



HISTOSEMINAIRE CARREFOUR PATHOLOGIE 2011

**« ACTUALITES ET QUELQUES PIEGES DIAGNOSTIQUES EN
PATHOLOGIE TUMORALE GYNECOLOGIQUE »**

24 NOVEMBRE 2011

Coordination : Mojgan DEVOUASSOUX

Avec la participation de :

Pierre Duvillard, Catherine Genestie, Frédérique Penault-Llorca

Sommaire

Cas N°01 : Carcinome tubaire séreux de haut grade associé à des lésions de carcinome séreux intra épithélial tubaire (STIC)	3
Mojgan Devouassoux	
Cas N°02 : Tumeur trophoblastique du site d'implantation placentaire (PSTT)	7
Mojgan Devouassoux	
Cas N°03 : Tumeur à petites cellules hypercalcémique de l'ovaire	14
Frédérique Penault-Llorca	
Cas N°04 : Tumeur à cellules de la granulosa de type adulte, d'architecture diffuse	21
Frédérique Penault-Llorca	
Cas N°05 : Tumeur utérine ressemblant à une tumeur ovarienne des cordons sexuels (UTROSCT)	28
Catherine Genestie	
Cas N°06 : Léiomyome épithélioïde	33
Catherine Genestie	
Cas N°07 : Tumeur musculaire lisse utérine de malignité incertaine (STUMP)	37
Pierre Duvillard	
Cas N°08 : Sarcome endométrial indifférencié	38
Pierre Duvillard	

Cas N°01 Mojgan Devouassoux-Shisheboran

Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, Hôpital de la Croix Rousse, 69317 Lyon cedex 04

Renseignements cliniques

Patiente de 60 ans. Douleurs abdominopelviennes avec ascite carcinomateuse. Carcinose péritonéale sans lésion primitive ovarienne visible en imagerie. Le taux de CA125 sérique était élevé à 700U/ml. Côlioscopie avec biopsies péritonéales et annexectomie bilatérale et curetage utérin. Pas d'anomalie endométriale sur le curetage. Trompes et ovaires macroscopiquement normaux. Prélèvements étagés de la trompe gauche.

Diagnostic

Carcinome tubaire séreux de haut grade associé à des lésions de carcinome séreux intra épithélial tubaire (STIC)

Description histologique

L'incision en paraffine de la trompe gauche révèle un petit nodule microscopique de 1 à 2 mm, intraluminal. Ce nodule est composé de cellules atypiques, à noyaux très anisocaryotiques et à cytoplasme basophile. Les cellules forment des massifs creusés de lumières sous la forme de fentes. L'index mitotique est très élevé avec 5 à 10 mitoses pour chaque champ au fort grossissement. Ce nodule infiltre le chorion des franges tubaires, sans atteindre la musculature. A côté du nodule, le revêtement tubaire présente une stratification épithéliale, avec une perte de la polarité cellulaire, des atypies nucléaires, des mitoses, la perte des cellules ciliées. Cette stratification est parfois responsable de houppes pseudo-papillaires qui se détachent à la surface des papilles.

L'aspect histologique est en faveur d'un carcinome séreux tubaire de haut grade associé à des lésions de carcinome in situ ou intra épithélial.

Sur le plan immunohistochimique, les cellules carcinomateuses in situ et infiltrantes surexpriment la P53 (marquage nucléaire intense et diffus de plus de 75% des cellules), et la P16, ont un index de prolifération élevé avec le Ki67 de plus de 90%. Ces cellules expriment le WT1 (marquage nucléaire), les récepteurs hormonaux aux œstrogènes (RE), et ne montrent pas de marquage nucléaire avec la bêta-caténine.

Les prélèvements péritonéaux montrent un aspect histologique identique. La tumeur a été classée en stade FIGO IIIc. La patiente a eu une chimiothérapie à base de platine/taxane. Elle est décédée de sa maladie à 22 mois d'évolution.

Commentaires

Epidémiologie et histogenèse :

Le carcinome tubaire est rare, ne représentant que 0.3 à 1% des cancers gynécologiques. Il touche les femmes âgées avec une moyenne de 58 ans (26 à 85 ans). Il est particulièrement fréquent dans les formes familiales de cancer sein/ovaire et notamment chez les femmes avec mutation constitutionnelle des gènes BRCA. En effet, des lésions infra cliniques de carcinome séreux sont retrouvées chez 17% de ces patientes lorsque les annexes sont examinées dans leur totalité suivant le protocole SEE-FIM (inclusion en totalité du corps tubaire en « rondelles de saucisson » et inclusion du pavillon longitudinalement), et dont 57% sont situés au niveau tubaire et particulièrement au niveau du pavillon de la trompe.

Très récemment, le STIC a été impliqué dans la genèse des carcinomes séreux de haut grade de l'ovaire. Ainsi la majorité des carcinomes séreux du parenchyme ovarien prendrait leur origine au niveau tubaire. En effet, les carcinomes séreux intra épithéliaux tubaires (TIC), sont présents de façon non négligeable dans les carcinomes classés comme primitifs ovariens (67%) ou péritonéaux (49%) par les critères classiques. Ces TICs sont essentiellement (93% des cas) situés au niveau distal, dans le pavillon tubaire. De plus la même mutation du gène P53 est retrouvée dans tous les cancers apparemment primitifs ovariens ou apparemment primitifs du péritoine étudiés et au moins un des foyers de TICs, confirmant une filiation directe entre les deux lésions.

Clinique :

La triade caractéristique constituée de pertes vaginales séro-hémorragiques, douleurs abdominales et masse pelvienne, n'est que rarement observée. Le diagnostic préopératoire de tumeur tubaire n'est porté que dans moins de 5% des cas. On a souvent un tableau de carcinose péritonéale et d'ascite, ou de tumeur ovarienne plutôt que tubaire.

Macroscopie :

On observe une dilatation tubaire avec la présence d'une masse remplissant la lumière avec plus ou moins un épaissement pariétal. Cela donne un aspect classique d'hydrosalpinx ou de « boudin ». Lorsque la tumeur est au niveau du pavillon, elle englobe souvent l'ovaire, si bien que le point de départ tubaire ou ovarien est difficile à affirmer de façon formelle (tumeur tubo-ovarienne).

Microscopie et Immunohistochimie :

L'aspect morphologique et le profil immunohistochimique des carcinomes tubaires ne diffèrent pas de celui des carcinomes ovariens.

Type histologique	%age	Aspect morphologique	IHC
Séreux haut grade	70-80%	Noyaux atypiques, > 12 M/10CFG, papilles et lumières en fente	P53+, P16+, WT1+
Séreux bas grade	rare	Sur T borderline, noyaux non atypiques et < 12M/10CFG	P53-, P16+/-, WT1+
Endométriöide	12-25%	Glandulaire et cribriforme Fusiforme FATWO-like	P53-, RE+, WT1-, b-catéline (noyau+)
A C transitionnelles	10%	Haut grade, souvent associé au carcinome séreux de haut grade	P53+, P16+, WT1+
A C claires	2%	Tubulo-kystique, C claires	
Malpighien	rare		
Mucineux			
Carcinosarcome			

Le carcinome séreux de haut grade est associé à son précurseur, STIC (Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma). Un carcinome intra épithélial ou avec invasion minime a la capacité de s'étendre au péritoine via le pavillon et d'être responsable d'une carcinose péritonéale, alors même que la tumeur tubaire est à peine visible.

Diagnostic différentiel :

Le STIC ne doit pas être confondu avec une hyperplasie tubaire avec atypies réactionnelles au sein d'une salpingite. La présence d'atypies nucléaires, de mitoses et une surexpression de la P53, ainsi qu'un index élevé (> 60%) de Ki67 permettent de retenir un diagnostic de carcinome in situ plutôt que des lésions réactionnelles.

Pronostic :

Le pronostic dépend du stade. La survie à 5 ans des stades I/II est de 50-60% et des stades III/IV de 15-20%. Les carcinomes endométriöides sont, à stade égal, de meilleur pronostic que les séreux de haut grade.

Points importants à retenir

1. Devant une carcinose péritonéale d'un carcinome séreux de haut grade, vérifier les ovaires, l'endomètre, et les trompes (échantillonnage même en l'absence de lésion macroscopique), avant de conclure à une lésion primitive péritonéale.
2. Inclure en totalité les trompes (corps et pavillon) et les ovaires des pièces d'annexectomies prophylactiques pour mutation de BRCA.

REFERENCES

- [1] Alvarado-Cabrero I, Young RH, Vamvakas EC, Scully RE. Carcinoma of the fallopian tube: a clinicopathological study of 105 cases with observations on staging and prognostic factors. *Gynecol Oncol* 1999;72:367-79.
- [2] Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, Hirsch MS, Feltmate C, Medeiros F, Callahan MJ, Garner EO, Gordon RW, Birch C, Berkowitz RS, Muto MG, Crum CP. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol* 2007;31:161-9.
- [3] Lee Y, Miron A, Drapkin R, Nucci MR, Medeiros F, Saleemuddin A, Garber J, Birch C, Mou H, Gordon RW, Cramer DW, McKeon FD, Crum CP. A candidate precursor to serous carcinoma that originates in the distal fallopian tube. *J Pathol* 2007;211:26-35.
- [4] Medeiros F, Muto MG, Lee Y, Elvin JA, Callahan MJ, Feltmate C, Garber JE, Cramer DW, Crum CP. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol* 2006;30:230-6.

Cas N°02 Mojgan Devouassoux-Shisheboran

Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, Hôpital de la Croix Rousse, 69317 Lyon cedex 04

Renseignements cliniques

Patiente de 28 ans, présentant des ménorragies suite à la pose d'un stérilet. Découverte à l'échographie d'un myome intramural de 28 mm à la face antérieure, bien limité mais d'aspect hétérogène. On notait dans ses antécédents un accouchement un an auparavant avec des saignements persistants et un taux de bHCG sérique à 20 UI/L. Myomectomie puis hystérectomie. Lame provenant de l'hystérectomie.

Diagnostic

Tumeur trophoblastique du site d'implantation placentaire (PSTT)

Description

Macroscopie : Sur la pièce d'hystérectomie on observait une tumeur nodulaire de 28 mm de grand axe, de situation intramurale et sous muqueuse, à la face antérieure de la paroi utérine. La tumeur était relativement bien limitée mais d'aspect hétérogène, jaunâtre, avec des foyers hémorragiques.

Microscopie : La tumeur était composée de massifs et plages de cellules d'aspect épithélioïde, plus ou moins polygonales, à cytoplasme abondant éosinophile ou clair. Les limites cytoplasmiques étaient bien définies. Le noyau était central, avec atypies modérées à sévères et un nucléole parfois proéminent. Quelques cellules bi ou multi nucléées étaient visibles, sans toutefois véritable contingent syncytiotrophoblastique. L'index mitotique était de 3 mitoses pour 10 champs au fort grossissement. La tumeur envahissait la surface endométriale avec des zones nécrotiques à ce niveau. Les cellules tumorales infiltraient le myomètre en disséquant et dissociant les faisceaux musculaires lisses, s'insinuant entre les fibres par amas et groupes de cellules, sans engendrer de réaction stromale ou fibreuse et desmoplastique. Elles infiltraient en profondeur la paroi vasculaire, colonisant l'endothélium. Sur le plan immunohistochimique, les cellules exprimaient fortement et diffusément la pancytokératine (AE1/AE3), la cytokératine 18, la cytokératine 7. La cytokératine 5/6, l'inhibine, et l'hPL (hormone placentaire lactogène) étaient plus faiblement exprimés. La P63, la bHCG, l'h-Caldesmon, la desmine et les récepteurs hormonaux étaient négatifs. L'index de prolifération par le Ki67 est évalué à 15%.

La patiente n'a pas eu de traitement complémentaire et va bien avec un recul de 10 ans.

Commentaires

Définition :

La PSTT est une tumeur trophoblastique monophasique à potentiel malin, composée de cellules trophoblastiques intermédiaires de la zone de nidation, sans contingent syncytiotrophoblastique.

Historique :

Cette tumeur a été initialement individualisée en 1895 par Marchand sous le terme de « chorioépithéliome atypique ». Par la suite, différentes dénominations lui ont été attribuées (syncytioma, chorioepitheliosis), jusqu'en 1976 où elle a été « redécouverte » par Kurman et al, sous le vocable de « pseudo-tumeur trophoblastique bénigne » [1]. En effet, ces auteurs l'ont considérée comme une tumeur bénigne, puisque dans leur série de 12 cas, la seule complication observée, était une perforation utérine spontanée dans un cas et au décours d'un curetage chez 5 autres patientes, responsable du décès d'une patiente. Les 11 autres étaient en vie sans tumeur évolutive, 6 mois à 12 ans après le diagnostic. Cependant, dès 1981 Scully et Young puis d'autres auteurs ont démontré le potentiel malin et métastatique de cette tumeur qui a été renommée « tumeur trophoblastique du site d'implantation placentaire (PSTT) » [2].

Epidémiologie et histogénèse :

Elle représente environ 1% des maladies trophoblastiques gestationnelles. Elle survient chez des patientes d'âge moyen de 30 ans avec des extrêmes allant de 19 à 62 ans (incluant des patientes ménopausées). La tumeur fait suite à une grossesse normale ou un avortement spontané ou plus rarement une môle hydatiforme complète. Cependant, l'intervalle entre la grossesse et le diagnostic peut être très long jusqu'à 18 ans. L'origine gestationnelle de la tumeur a été toutefois prouvée par des études moléculaires et analyses des microsatellites, montrant la présence d'un locus du chromosome Y et de matériel (allèles) paternel dans la tumeur, alors qu'ils étaient absents de la muqueuse utérine adjacente. Par ailleurs, leur génotype (hétérozygote) diffère du génotype des môles hydatiformes (homozygote) indiquant que les tumeurs trophoblastiques sont d'origine fœtale [3]. La tumeur correspond à la transformation maligne des cellules trophoblastiques intermédiaires de la zone de nidation car elle présente le même immunoprofil que ces cellules (P63 négatives, Me1-CAM et hPL positives). Les cellules de la zone de nidation sont programmées pour infiltrer sans détruire. La tumeur du site d'implantation placentaire obéit à cette loi, puisqu'elle envahit les tissus sans les détruire, donnant un aspect microscopique pathognomonique.

Clinique :

Les signes révélateurs varient : aménorrhée ou méno-métrorragies. L'utérus peut être augmenté de volume. Le taux sérique des bHCG est modérément élevé, beaucoup moins que dans le cas d'un choriocarcinome. Des symptômes inhabituels comme une virilisation, un syndrome néphrotique ou une érythrocytose, régressant à l'ablation de la tumeur ont été décrits. La tumeur peut être révélée par des lésions métastatiques.

Macroscopie :

La tumeur a un développement exophytique, bourgeonnant dans la cavité utérine et endophytique, infiltrant l'épaisseur du myomètre. Elle peut s'étendre au col, ou envahir la séreuse, les annexes ou les ligaments ronds. Elle est plus ou moins bien limitée, de couleur beige, avec foyers d'hémorragie et de nécrose.

Microscopie :

Le diagnostic aisé sur la pièce d'hystérectomie, peut être problématique sur un matériel de curetage. La tumeur est composée de cellules trophoblastiques intermédiaires, infiltrant en cordons, éléments isolés ou petits amas. Il s'agit de cellules polygonales à cytoplasme abondant, éosinophile ou clair, à noyau modérément atypique et fortement nucléolé. Quelques cellules bi ou multinucléées peuvent être observées, ainsi que de très rares syncytiotrophoblastes. L'index mitotique est variable allant de moins de 1 mitose à 30 mitoses pour 10 champs au fort grossissement. Les cellules ont la capacité de disséquer les faisceaux musculaires lisses du myomètre, sans engendrer de stroma réaction, ni de destruction tissulaire. De même, elles infiltrent la paroi des vaisseaux, qui est le siège de nécrose fibrinoïde avec des cellules trophoblastiques flottant dans la lumière vasculaire. Ce mode d'infiltration est la signature des PSTT et permet de porter le diagnostic.

Immunohistochimie [4-] :

L'index de prolifération évalué par le Ki-67 est de $14\% \pm 7\%$. Les cellules possèdent le profil général de cellules trophoblastiques exprimant la pancytokératine, la cytokératine 18, l'EMA, la PLAP (Phosphatase Alcaline Placentaire), le HLA-G (marquage diffus), le Mel-CAM (marquage membranaire) et le profil particulier du trophoblaste intermédiaire de la zone de nidation (P63 négative et marquage diffus et intense de hPL). Une nouvelle protéine l'HSD3B1 (hydroxyl-delta-5-steroid dehydrogenase) a été décrite comme étant un marqueur de la cellule trophoblastique et des lésions trophoblastiques et absente (< 1% des cas avec expression +) des tumeurs non trophoblastiques.

Les cellules peuvent exprimer la P53, et l'EGF-R (Epidermal Growth Factor-Receptor).

Le bHCG peut être exprimé par les rares cellules syncytiotrophoblastiques et quelques cellules trophoblastiques intermédiaires.

Récemment l'expression cytoplasmique du glypican 3, une protéine embryonnaire de différenciation impliquée dans la genèse placentaire, a été retrouvée dans 80% des PSTT, et seulement 22% des carcinomes malpighiens du col et aucune des autres tumeurs utérines.

L'étude de la P57, une protéine d'expression maternelle, dans les PSTT, n'a pas permis de distinguer les tumeurs survenant sur une grossesse molaire (où on assiste à l'absence d'expression de la P57 dans le trophoblaste villositaire et les cellules du stroma villositaire) et celles faisant suite à une grossesse normale non molaire (expression de la protéine maternelle et paternelle). En effet, 67% des PSTT post molaire et 82% des PSTT après une grossesse non molaire montrent une expression nucléaire de P57 dans leurs cellules.

La P16 peut être focalement positive.

Le CD10 est exprimé dans les PSTT, la CK5/6 est focalement positive dans 13% des cas et l'ACE est exprimé focalement dans 33% des tumeurs trophoblastiques.

Diagnostic différentiel :

Le diagnostic est en général aisé sur une pièce d'hystérectomie : la présence d'une masse tumorale, le mode infiltratif particulier et l'aspect des cellules réalisent un trépied très évocateur. En revanche, sur un matériel de curetage le diagnostic est souvent très difficile en raison de la confusion possible avec *une réaction exagérée du site d'implantation placentaire*. En effet, dans les deux lésions, on est en présence de cellules trophoblastiques intermédiaires qui infiltrent de la même façon le myomètre et les vaisseaux. Cependant, la présence d'atypies nucléaires et de mitoses et d'un index de Ki-67 élevé (dans les cellules trophoblastiques, excluant la positivité de Ki-67 dans les cellules inflammatoires de la zone de nidation) permet d'évoquer le diagnostic de PSTT. D'autre part, la réaction exagérée du site d'implantation est composée de cellules trophoblastiques isolées ou en cordons, sans véritable confluence de cellules comme dans la PSTT. Par ailleurs, à l'inverse des PSTT, la réaction exagérée du site d'implantation est souvent associée à des villosités placentaires, des fragments de caduque avec des cellules décidualisées mélangés à la fibrine. Cependant, Collins et al ont rapporté d'authentiques cas de PSTT où le curetage initial renfermait des villosités placentaires. Les auteurs concluent qu'il faut alerter le clinicien lorsque sur un matériel de curetage comportant du trophoblaste intermédiaire d'aspect prolifératif, on ne peut exclure la possibilité d'une PSTT. Dans ces cas, une surveillance de la patiente par un monitoring du taux sérique des bHCG, voire de hPL permettrait une détection rapide d'une éventuelle PSTT. En cas de réaction exagérée du site d'implantation, le taux sérique des bHCG retourne à la normale

rapidement. En cas de plateau ou d'élévation même minime de ce taux, une PSTT doit être suspectée.

Le nodule du site d'implantation placentaire [8] contient des cellules du trophoblaste intermédiaire dans un stroma fibro-hyalinisé. Cependant, les cellules ne sont pas atypiques, sont peu nucléolées, sans activité mitotique (Ki-67 proche de 0%) et la lésion ne présente pas de caractère infiltrant.

La maladie trophoblastique persistante après curetage d'une grossesse molaire peut réaliser de multiples nodules du trophoblaste intermédiaire avec des cellules atypiques, mêlées à de la fibrine, sans villosité résiduelle. Cependant, il n'existe pas de caractère infiltrant, ni de véritable masse tumorale.

La tumeur trophoblastique épithélioïde [9] comporte des cellules moins atypiques, plus petites qu'une PSTT. La nécrose et la hyalinose sont abondantes. La TTE croit de façon nodulaire sans le caractère infiltrant de la PSTT.

Certaines tumeurs non trophoblastiques (carcinome malpighien ou indifférencié, léiomyome ou léiomyosarcome épithélioïde) peuvent simuler une PSTT sur un matériel de curetage. L'immunopositivité de l'inhibine, de Mel-CAM et du HLA-G est en faveur d'une lésion trophoblastique.

Pronostic :

La PSTT est une tumeur présentant un potentiel malin dans environ 15 à 20% des cas. Les métastases peuvent survenir de façon très tardive après la tumeur initiale, dans la cavité péritonéale, le foie, le tube digestif, le poumon et le cerveau. Le stade au moment du diagnostic est le meilleur facteur pronostique. Un intervalle de plus de 2 ans séparant la grossesse de l'événement, l'âge de plus de 40 ans, et un index mitotique > 5 par 10 champs au fort grossissement sont associés à un mauvais pronostic, mais actuellement aucun élément ne permet de prévoir l'évolution d'une PSTT. Dans tous les cas, une surveillance prolongée est nécessaire. Dans 5,9% des cas, il existe une extension ganglionnaire pelvienne, para aortique, ou rétro-péritonéale. La surexpression de la protéine P53 a été apportée dans 100% des cas de PSTT avec extension extra utérine ou récurrence et seulement 16,7% des tumeurs de stade I et sans récurrence, indiquant l'utilité possible de la P53 dans l'évaluation du potentiel d'agressivité des PSTT. Le traitement est surtout chirurgical (hystérectomie), permettant la guérison dans 80% des cas si l'exérèse a été complète. Les stades I-II de FIGO ont un excellent pronostic après hystérectomie, alors que les stades III-IV ont une survie globale de 30% environ. De rares cas ont été traités par curetages itératifs et résections endo-utérines permettant de préserver la fertilité. Cependant, bHhCG doit retourner à la normale après résection

conservatrice. le taux sérique des A l'inverse des choriocarcinomes, les PSTT notamment métastatiques, sont chimiorésistantes. Cependant, de rares cas de réponse clinique et radiologique complète ont été rapportés après poly-chimiothérapie.

Points importants à retenir

1. Tumeur trophoblastique gestationnelle pouvant survenir très à distance d'une grossesse normale, une fausse couche, ou une grossesse molaire
2. Tumeur composée de cellules trophoblastiques intermédiaires à noyau atypique et à cytoplasme éosinophile, sans contingent syncytiotrophoblastique
3. Infiltration caractéristique des cellules tumorales s'insinuant entre les faisceaux musculaires lisses du myomètre sans engendrer de réaction stromale, associée à un envahissement vasculaire
4. Expression IHC de : AE1/AE3, CK18, hPL, inhibine, sans expression de la P63.
5. Masse tumorale intramyométriale peu chimiosensible.
6. En utilisant un panel d'anticorps Shih et Kurman [6] ont proposé un algorithme permettant le diagnostic des différentes lésions trophoblastiques.

Lésions du TI

de la zone de nidation

Lésions du TI

membranaire

	Chorio-carcinome	Réaction exagérée site d'implantation	PSTT	Nodule du site d'implantation	TTE
P63	+ dans CT	-	-	+++	+++
HLA-G	+ dans TI	+++	+++	+++	+++
CK18	+	+++	+++	+++	+++
hCG	+ ST	- ou + TI multinucléés	- ou + TI multinucléés	- ou +	- ou +
hPL	+ TI et ST	+++	+++	- ou +	- ou +
Mel-CAM	+ TI	+++	+++	+ ou -	+ ou -
Ki-67	< 50% Cellules mononucléées	0%	>10%	3-10 %	> 10%

TI : Trophoblaste intermédiaire CT : Cytotrophoblaste ST : Syncytiotrophoblaste

PSTT : Tumeur trophoblastique du site d'implantation placentaire

TTE : Tumeur trophoblastique épithélioïde

REFERENCES

- [1] Kurman RJ, Scully RE, Norris HJ. Trophoblastic pseudotumor of the uterus: an exaggerated form of "syncytial endometritis" simulating a malignant tumor. *Cancer* 1976;38:1214-26.
- [2] Scully RE, Young RH. Trophoblastic pseudotumor: a reappraisal. *Am J Surg Pathol* 1981;5:75-6.
- [3] Oldt RJ, Kurman RJ, Shih IM. Molecular genetic analysis of placental site trophoblastic tumors and epithelioid trophoblastic tumors confirms their trophoblastic origin. *Am J Pathol* 2002;161:1033-7.
- [4] Shih IM, Kurman RJ. Ki-67 labeling index in the differential diagnosis of exaggerated placental site, placental site trophoblastic tumor, and choriocarcinoma: a double immunohistochemical staining technique using Ki-67 and Mel-CAM antibodies. *Hum Pathol* 1998;29:27-33.
- [5] Shih IM, Seidman JD, Kurman RJ. Placental site nodule and characterization of distinctive types of intermediate trophoblast. *Hum Pathol* 1999;30:687-94.
- [6] Shih IM, Kurman RJ. p63 expression is useful in the distinction of epithelioid trophoblastic and placental site trophoblastic tumors by profiling trophoblastic subpopulations. *Am J Surg Pathol* 2004;28:1177-83.
- [7] Kalthor N, Ramirez PT, Deavers MT, Malpica A, Silva EG. Immunohistochemical studies of trophoblastic tumors. *Am J Surg Pathol* 2009;33:633-8.
- [8] Young RH, Kurman RJ, Scully RE. Placental site nodules and plaques. A clinicopathologic analysis of 20 cases. *Am J Surg Pathol* 1990;14:1001-9.
- [9] Shih IM, Kurman RJ. Epithelioid trophoblastic tumor: a neoplasm distinct from choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumor simulating carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1393-403.

Cas N°03 Frédérique Penault-Llorca

Service d'Anatomie Pathologique, Centre Jean Perrin, 63011 Clermont Ferrand cedex 1

Renseignements cliniques

Patiente de 19 ans présentant des douleurs abdominales et pelviennes d'intensité croissante débutées en Mai. Début Septembre, l'échographie puis l'IRM montrent une masse ovarienne droite de 18 cm hétérogène avec des plages hémorragiques, sans extension extra ovarienne. CA19-9, HCG, AFP sériques normaux. CA125 à 413 unités (N < 35). ACE légèrement augmenté. Petite hypercalcémie à 3.6. Fin Septembre, la laparotomie découvre une masse ovarienne droite avec carcinose péritonéale.

Diagnostic

Tumeur à petites cellules hypercalcémique de l'ovaire

Description

L'annexectomie droite pèse 1640 g. Elle comprend un ovaire entièrement tumoral de 20 x 18 x 7 cm et un segment de trompe de 5 cm de long. Il existe une végétation tumorale de 2 cm à la surface de l'ovaire et une zone de rupture capsulaire sur 5 cm. A la coupe, la tumeur est solide, jaunâtre, molle avec des remaniements hémorragiques.

La tumeur est constituée de petites cellules plus ou moins cohésives organisées en plages, cordons ou travées. Les cellules ont un cytoplasme très peu abondant. Elles présentent une augmentation nette du rapport nucléocytoplasmique. Il s'agit de petites cellules basophiles, aux noyaux arrondis ou ovalaires, aux contours cabossés. La membrane nucléaire est soulignée et la chromatine est fine avec souvent un petit nucléole. L'activité mitotique est très élevée, évaluée à plus de 60 mitoses pour 10 champs examinés au grossissement 40. Il existe de nombreuses structures pseudo-folliculaires, de taille très variable, soit optiquement vides, soit renfermant une sécrétion faiblement éosinophile. Le stroma est peu abondant et la tumeur est assez richement vascularisée par de fins capillaires. Il existe des embolus vasculaires en périphérie et au sein de la tumeur.

L'étude immunohistochimique montre une expression de l'AE1/AE3 dans la majorité des cellules, de l'EMA dans de rares cellules alors que l'inhibine est entièrement négative.

Commentaires

Le carcinome à petites cellules avec hypercalcémie de l'ovaire et sa variante à grandes cellules représentent une entité anatomo-clinique rare de la femme jeune décrite par Dickersin et al. en 1982 qu'il faut distinguer du carcinome à petites cellules de type pulmonaire survenant chez la femme âgée, dont les caractéristiques sont identiques à celles du carcinome à petites cellules primitif pulmonaire ou d'autres organes.

En effet, le terme de carcinome à petites cellules est employé pour désigner des tumeurs primitives de l'ovaire dont la taille des cellules contraste avec celle de la plupart des carcinomes indifférenciés de l'ovaire mais diffère radicalement à la fois sur le plan clinique et histologique des CPC du poumon et d'autres organes.

Ce terme n'est pas totalement approprié car il peut renfermer un contingent de grandes cellules, parfois prédominant. Il est différent du carcinome à petites cellules de type neuroendocrine qui est rarement un primitif ovarien.

Environ deux cent cas ont été publiés dans la littérature, la plus grande série est celle de Young et coll. et porte sur cent cinquante cas.

Clinique :

Il touche des femmes jeunes, 24 ans en moyenne (9 à 43 ans), et s'associe à une hypercalcémie dans 62 % des cas. Celle-ci n'était symptomatique que dans quatre cas sur cent cinquante dans l'étude de Young, ayant conduit à une exploration parathyroïdienne dans un cas. La tumeur est unilatérale dans 99 % des cas et se développe à bas bruit, mais présente une extension extra ovarienne dans 50 % des cas.

Macroscopie :

La tumeur mesure 15 cm en moyenne (6 à 26 cm), à surface externe lisse, nodulaire ou lobulée ; une rupture capsulaire est notée dans 20 % des cas. Elle est solide et peut être partiellement kystique mais très rarement de manière prédominante. La tranche de section est blanc-grisâtre à crème, parfois jaune, lobulée ou nodulaire, molle ou charnue s'apparentant à un lymphome ou à un dysgerminome, rarement ferme, granuleuse et friable. Elle comporte souvent des foyers de remaniements hémorragiques ou de nécrose étendue.

Microscopie :

Elle est constituée d'une prolifération de cellules cohésives d'architecture diffuse ou réalisant des amas, des cordons, des travées. Dans 80 % des cas, ces **plages sont creusées de espaces pseudo-folliculaires** arrondis, ovales ou de forme irrégulière, de taille variable, microkystiques, centrés par un matériel éosinophile, parfois basophile ou vides, **simulant une tumeur de la granulosa**. De véritables glandes ou kystes revêtus d'un épithélium muco-sécrétant sont observés dans 12 % des cas.

Les cellules tumorales sont rondes, de petite taille avec un cytoplasme peu abondant et possèdent un noyau arrondi ou ovale, modérément hyperchromatique avec un nucléole petit. L'index mitotique est élevé (16 à 50 mitoses /10 champs au fort grossissement). Rarement elles sont fusiformes ou multinucléées.

Dans la moitié des cas, il existe un **contingent de grandes cellules** possédant un noyau excentré, vésiculeux, au nucléole proéminent et un cytoplasme abondant éosinophile d'aspect hyalin renfermant dans 60% des cas des globules hyalins PAS + diastase résistant. Ces cellules, qui peuvent en imposer pour une tumeur de la granulosa juvénile, représenteraient une population plus différenciée, comportant des microfilaments proéminents paranucléaires et coexprimant la vimentine et plusieurs cytokératines.

Le stroma est peu abondant, fibreux, parfois oedémateux myxoïde, exceptionnellement abondant, desmoplasique.

Des embolus sont souvent observés en périphérie de la tumeur qui comporte des remaniements hémorragiques et une nécrose focale, parfois étendue.

Ultrastructure :

Les CPC possèdent des caractéristiques ultrastructurales des tumeurs épithéliales : des jonctions intercellulaires (desmosomes), des membranes basales, des microvillosités, un réticulum endoplasmique abondant et dilaté avec formation de grosses vésicules remplies d'un matériel protéique caractéristique, mais pas de granule de neurosécrétion.

Ploidie :

Contrairement à la plupart des carcinomes ovariens indifférenciés qui sont aneuploïdes, les CPC avec hypercalcémie de l'ovaire sont diploïdes.

Immunohistochimie :

Le profil immunohistochimique n'est pas spécifique : **les CPC expriment généralement le EMA** et de manière variable la vimentine, la cytokératine, la NSE et la chromogranine, mais pas l'inhibine . De rares tumeurs sont marquées par l'anticorps anti-PTH, mais le marquage n'est pas spécifique.

Diagnostic différentiel :

- ***Tumeurs de la granulosa adulte (TCGA) et juvénile (TCGJ) :*** Elles représentent le **principal piège diagnostique** en raison des aspects pseudo-folliculaires que partagent les deux types de tumeurs de la granulosa avec les CPC avec hypercalcémie ainsi que la présence de petites cellules au cytoplasme peu abondant pour les TGA, de l'âge jeune et de la présence de grandes cellules éosinophiles pour les TGJ. Cependant, les aspects cytologiques diffèrent : noyaux incisurés et pâles dans les TGA, grandes cellules éosinophiles au noyau central, rares globules hyalins dans les TGJ et index mitotique modéré ; les structures pseudofolliculaires renferment rarement de matériel

éosinophile ou basophile, l'architecture massive est rare dans les tumeurs de la granulosa, elles comportent fréquemment des corps de Call-Exner.

Les TCG sont des tumeurs non agressives presque toujours de stade I associées à une hyper-oestrogénie mais jamais à une hypercalcémie. Enfin d'un point de vue immunohistochimique, elles expriment l'inhibine et pas l'EMA au contraire des CPC avec hypercalcémie.

- **Tumeurs germinales** : dans la tranche d'âge des CPC avec hypercalcémie, on peut également évoquer une **tumeur du sinus endodermique**, d'aspect plus polymorphe, souvent d'architecture réticulaire et papillaire, rarement diffuse ; les grandes cellules du CPC peuvent renfermer des globules hyalins intracytoplasmiques similaires, mais ne sont pas spécifiques.

Les dysgerminomes possèdent des cellules claires riches en glycogène et une infiltration lymphocytaire du stroma.

Les carcinomes embryonnaires, très rares, possèdent presque toujours une architecture tubulo-papillaire. L'étude immunohistochimique et les marqueurs tumoraux (béta-HCG, alpha Foeto Protéine, ACE) établissent facilement le diagnostic.

- **Lymphomes, Tumeurs à cellules rondes de l'enfant primitives ou métastatiques** (PNET, neuroblastome, tumeur desmoplasique intra-abdominale à cellules rondes, Ewing, rhabdomyosarcome alvéolaire), **Métastase de mélanome** : toutes ces tumeurs ont des caractéristiques histologiques et surtout immunohistochimiques et moléculaires qui les différencient du CPC avec hypercalcémie. On peut s'aider d'un panel d'anticorps : ALC, PS100, CD99, Desmine, HMB45.
- **Tumeur rhabdoïde** dont l'histologie et le phénotype immunohistochimique sont proches, et dont des localisations vulvaires et utérines ont été décrites. L'existence de petites cellules et l'hypercalcémie permettent de les distinguer.
- **Tumeur neuroectodermique primitive** : présentation clinique comparable, age moyen 23 ans, unilatérales, mais absence d'hypercalcémie et immunomarquage membranaire pour MIC2 (CD 99)
- **Carcinome ovarien primitif à petites cellules non hypercalcémiant** : l'aspect histopathologique et immunohistochimique est identique mais la présentation clinique est différente : les patientes sont plus âgées et le stade plus avancé. Certaines de ces tumeurs ont été associées à un carcinome endométrioïde ou à une tumeur de Brenner

suggérant une origine épithéliale de surface. Ces tumeurs sont généralement aneuploïdes.

- ***Métastase de CPC pulmonaire ou extra pulmonaire et CPC de type neuro-endocrine primitif de l'ovaire***

Histogénèse :

L'histogénèse de cette tumeur reste inconnue. Certains auteurs suggèrent une différenciation épithéliale (présence d'une fine lame basale, nombreux desmosomes en microscopie électronique); d'autres proposent une origine germinale sur les données cliniques, histologiques, ultrastructurales et immuno-histochimiques : coexpression de la vimentine et des cytokératines, positivité de l'alpha1 antitrypsine.

Sécrétion paranéoplasique :

Un peu plus d'une centaine de cas de tumeurs ovariennes associées à une hypercalcémie paranéoplasique ont été décrites : 60 % sont des CPC ; les autres sont des associations de carcinomes à cellules claires et de carcinomes séreux, des carcinomes épidermoïdes développés sur kyste dermoïde, des dysgerminomes.

Le mécanisme de l'hypercalcémie reste incomplètement élucidé. Celle-ci est observée en l'absence de métastases osseuses et s'associe habituellement à un taux normal de PTH. Elle est liée à la sécrétion de PTH-rp, un peptide de 16 KDa dont le gène est situé sur le chromosome 12, produit par les cellules tumorales et présentant un effet analogue à la PTH. Cinq des sept tumeurs étudiées par Giugui exprimaient un anticorps polyclonal anti PTH-rp, mais il n'existait pas de corrélation avec la calcémie pré opératoire.

Traitement :

Le traitement n'est pas codifié et fait appel à une chirurgie de réduction tumorale. Une annexectomie bilatérale donnerait de meilleurs résultats pour les tumeurs de stade IA, alors qu'il n'est pas prouvé que la chimiothérapie en améliore le pronostic ; cependant, les nombreux protocoles rendent la comparaison difficile. Elle est complétée, selon les cas, par une radiothérapie, une association radio-chimiothérapie, parfois une polychimiothérapie intensive avec autogreffe de moëlle osseuse. Les patientes sont toutes traitées dans des protocoles thérapeutiques centralisés. Une série récente de l'IGR, rapporte des résultats assez encourageants (Pautier P 2007). Une série de 27 patientes (age moyen 25 ans) 5 stades FIGO I, 4 IIC, 17 IIIC-IV et un inconnu, ont été traitées (cisplatine, adriamycine, vepeside cyclophosphamide toutes les 3 semaines, pendant 4-6 cures et si une remission complète est obtenue, les patientes reçoivent une chimiothérapie intensive) et 20 ont reçu une chirurgie

complète. Huit ont progressé sous chimiothérapie. Parmi les 18 RC, 10 ont reçu une intensification. Parmi ces 18 RC, huit ont rechuté dont quatre en pelvien seul. Au total sur 27, 13 sont mortes et 10 sont en CR1, 3 en CR2. La survie globale est de 58% à 1 an et 49% à 3 ans.

La calcémie est un marqueur de surveillance.

Evolution et facteurs pronostiques :

De rares cas familiaux ont été décrits, soulevant l'éventualité d'une prédisposition génétique. Ce sont des tumeurs agressives. Dans l'étude de Young, un tiers des patientes de stade IA ont survécu en moyenne 5,8 ans après chirurgie (1 à 13 ans), 10 % pour les stades IC et 6,5 % pour les stades supérieurs tous confondus.

Les facteurs de mauvais pronostic sont : un âge inférieur à 30 ans, une hypercalcémie, une tumeur supérieure à 10 cm et la présence de grandes cellules. L'aneuploïdie n'est pas un argument pronostic, ces tumeurs étant habituellement diploïdes (Vingt trois des vingt cinq tumeurs analysées par Eichorn). Ces tumeurs sont prises en charge en centre spécialisé dans le cadre de protocoles thérapeutiques.

Points importants à retenir :

Le carcinome à petites cellules de l'ovaire avec hypercalcémie est une entité anatomo-clinique qui présente cinq caractéristiques principales :

1. Survenue chez des femmes jeunes (moyenne d'âge 24 ans),
2. Présence dans deux-tiers des cas d'une hypercalcémie,
3. Haut degré de malignité avec survie à cinq ans tous stades confondus de 10 %
4. La moitié d'entre elles possède un contingent de grandes cellules.
- 5 Le principal piège diagnostique est la confusion possible avec une tumeur de la granulosa.

REFERENCES

- [1] Dickersin GR, Kline IW, Scully RE. Small cell carcinoma of the ovary with hypercalcemia: a report of eleven cases. *Cancer* 1982;49:188-97.
- [2] Dickersin GR, Scully RE. Ovarian small cell tumors: an electron microscopic review. *Ultrastruct Pathol* 1998;22:199-226.
- [3] Di Vagno G, Melilli GA, Cormio G, Piscitelli D. Large-cell variant of small cell carcinoma of the ovary with hypercalcaemia. *Arch Gynecol Obstet* 2000;264:157-8.
- [4] Eichhorn JH, Young RH, Scully RE. Primary ovarian small cell carcinoma of pulmonary type. A clinicopathologic, immunohistologic, and flow cytometric analysis of 11 cases. *Am J Surg Pathol* 1992;16:926-38.
- [5] Pautier P, Ribrag V, Duvillard P, et al. Results of a prospective dose-intensive regimen in 27 patients with small cell carcinoma of the ovary of the hypercalcemic type. *Ann Oncol* 2007;18:1985-9;
- [6] Young RH, Oliva E, Scully RE. Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. A clinicopathological analysis of 150 cases. *Am J Surg Pathol* 1994;18:1102-16.

Cas N°04 Frédérique Penault-Llorca

Service d'Anatomie Pathologique, Centre Jean Perrin, 63011 Clermont Ferrand cedex 1

Renseignements cliniques

Patiente de 52 ans présentant des douleurs abdominales vagues avec métrorragies en péri-ménopause. Aspect de kyste ovarien à droite. CA125 à 45 unités (N < 35). ACE normal. Hystérectomie avec annexectomie bilatérale. Lame provenant de l'ovaire droit.

Diagnostic

Tumeur à cellules de la granulosa de type adulte, d'architecture diffuse

Description

La tumeur a une surface lisse. Elle est solide blanc-beige à la coupe avec des foyers kystiques et hémorragiques.

Histologiquement, la prolifération est composée de cellules fusiformes et oblongues, d'architecture diffuse. Il n'existe pas d'atypie nucléaire, et les mitoses sont rares (environ 4 / 10 CFG). La réticuline révèle des amas et cordons.

L'inhibine est exprimée par la majorité des cellules.

Commentaires

Les tumeurs de la granulosa font partie du groupe des **tumeurs des cordons sexuels et du stroma ovarien**. Elles représentent 8 % de toutes tumeurs ovariennes et sont composées de cellules de la granulosa, de cellules thécales, de cellules de Sertoli, de cellules de Leydig et de fibroblastes d'origine stromale, seules ou associées. **La tumeur à cellules de la granulosa** contient des cellules de la granulosa, des cellules thécales ou stromales ressemblant à des fibroblastes, associées de façon variable. Elle représente 1,5 % (0,6 à 3%) de toutes les tumeurs ovariennes et est la plus fréquente des tumeurs malignes des cordons sexuels et du stroma ovarien. Il en existe deux types : le type mature (TCGM), le plus fréquent (95 % des tumeurs de la granulosa) qui survient principalement chez les femmes en période post-ménopausique et le type juvénile qui survient surtout chez l'enfant. Nous commentons ici, la variante adulte.

Présentation clinique :

Bien que plus fréquente chez les femmes en période post-ménopausique, elle peut se voir de l'adolescence à la post ménopause avec un âge moyen de 50-55 ans.

Typiquement, la TCGM sécrète des oestrogènes qui stimulent la prolifération endométriale. Elle se révèle par un saignement post-ménopausique chez la femme âgée et par des métrorragies, des ménorragies ou une aménorrhée avant la ménopause. La biopsie endométriale montre une hyperplasie endométriale dans 30-40 % des cas et un

adénocarcinome endométrial dans 5-10 % des cas (hyperoestrogénie). Les rares TCGM survenant chez les femmes jeunes entre 15 et 35 ans sécrètent des androgènes et provoquent une virilisation (hirsutisme, hypertrophie clitoridienne, aménorrhée, modification de la voix). Environ 25 % des patientes ayant une TCGM ont des signes non spécifiques avec douleur, distension abdominale ou une masse palpable. La torsion ou la rupture tumorale se révèlent par un syndrome abdominal aigu. De rares exemples surviennent chez la femme enceinte.

Une masse annexielle unilatérale est souvent palpée. Les tumeurs bilatérales sont rares. Au moment du diagnostic, la tumeur est de stade I de la FIGO dans 80-90 % des cas. Toutes les TCGM ont un potentiel malin, mais la majorité ne récidive pas ou ne métastase pas. Le taux de récurrence est de 10-15 % pour les tumeurs de stade IA et 20-30 % pour les stades supérieurs. La diffusion extra-ovarienne se fait essentiellement vers le péritoine, l'épiploon et occasionnellement au foie ou aux poumons.

La TCGM a une croissance lente et les métastases sont souvent détectées après cinq ans. Des **métastases tardives sont observées jusqu'à 10-20 ans** après le diagnostic initial.

Les oestrogènes circulants ou urinaires peuvent atteindre des taux très élevés. L'œstrogène est le marqueur tumoral le plus largement utilisé car son taux sérique est élevé chez presque toutes les patientes ayant une TCGM primitive ou récidivante. Elle n'est pas spécifique de la TCGM et son élévation se voit avec d'autres tumeurs ovariennes ; mais une fois que le diagnostic est fait, elle peut être utilisée dans le suivi du traitement et la surveillance des récurrences.

Macroscopie :

La TCGM mesure en moyenne 10 cm de diamètre. Elle est souvent en partie kystique même si quelques tumeurs sont solides. Les zones solides sont de couleur rose, marron ou jaune clair et de consistance molle ou ferme.

De rares TCGM sont entièrement kystiques avec une paroi de quelques millimètres d'épaisseur. Il s'agit de tumeurs sécrétant plus volontiers des androgènes. Des remaniements hémorragiques sont observés dans les plus grosses tumeurs.

Aspects microscopiques :

Les cellules tumorales ressemblent aux cellules normales de la granulosa. Elles sont petites, rondes, cubiques ou fusiformes avec un cytoplasme pâle, mal limité. Le noyau est rond ou ovale avec une chromatine fine et un nucléole unique de petite taille. **Des incisures longitudinales** sont présentes dans la plupart des noyaux et sont caractéristiques des TCGM. Parfois ces noyaux peuvent prendre un aspect « en « grain de café » comme dans les tumeurs de Brenner. Les mitoses, les atypies et le pléomorphisme nucléaire sont inhabituels, mais

peuvent se voir. Habituellement, l'index mitotique n'excède pas une à deux mitoses pour 10 champs au fort grossissement. Moins de 10 % des tumeurs de la granulosa présentent plus de cinq mitoses pour dix champs au fort grossissement. Quelques cellules aux noyaux bizarres sont visibles dans certaines TCGM, mais ne semblent pas avoir de valeur pronostique. Les cellules tumorales sont lutéinisées dans environ 1 % des TCGM. Elles ont dans ce cas un cytoplasme abondant éosinophile bien limité et un noyau central. Les TCGM lutéinisées surviennent chez la femme enceinte, les femmes ayant des tumeurs sécrétant des androgènes ou de façon idiopathique. Plusieurs aspects architecturaux ont été décrits, souvent associés et sans valeur pronostique :

- L'architecture micro-folliculaire est la plus caractéristique avec des nids et des plages de cellules parsemés de petites lumières contenant des débris cellulaires et un produit de sécrétion hyalin, PAS positif. Ces rosettes sont des **corps de Call Exner**. En périphérie des amas microfolliculaires, les cellules prennent un aspect palissadique.
- L'architecture macro-folliculaire comporte des kystes de taille et de forme irrégulières, bordés de plusieurs couches de cellules de la granulosa bien différenciées, parfois surmontées de cellules thécales.
- Architecture trabéculaire : réalise des cordons et des travées anastomosées constitués d'un nombre variable de cellules d'aspect palissadique en bordure.
- Architecture insulaire : avec des nids circonscrits et des îlots de cellules de la granulosa, bordés de stroma type fibrome ou thécome. Les corps de Call-Exner sont fréquents dans cette entité.
- Dans les formes modérément différenciées, l'aspect trabéculaire est plus complexe et est composé de fins cordons de cellules de la granulosa avec peu de stroma, réalisant une architecture gyriforme avec des cordons cellulaires irréguliers et ondulés (aspect de soie moirée).
- Architecture solide et diffuse : les cellules prolifèrent en larges plages irrégulières. Il s'agit de formes peu différenciées. Des cellules thécales en quantité variable s'observent dans beaucoup de tumeurs de la granulosa. Le plus souvent, il s'agit d'une prolifération thécale réactionnelle à l'hyperoestrogénie. En pratique, les tumeurs comportant une population de plus de 10 % de cellules de la granulosa sont classées dans les tumeurs à cellules de la granulosa ; celles qui en comportent moins sont classées dans les thécomes ou les fibromes avec un contingent minoritaire de cellules des

cordons sexuels. De rares TCGM contiennent un épithélium mucineux hétérologue ou sont des tumeurs composites avec des éléments mucineux. Quelques rares TCGM avec des éléments à différenciation hépatique ont été rapportées dans la littérature.

Immunohistochimie et techniques spéciales :

Une réticuline est utile au diagnostic différentiel avec un thécome. L'aspect typique pour les TCGM consiste en la délimitation de massifs cellulaires plutôt que le marquage des cellules individuel dans les thécomes.

L'**inhibine** est exprimée par 95% des TCGM. Cependant, il n'est pas spécifique des TCGM. D'autres tumeurs des cordons sexuels et du stroma ovarien peuvent être également marquées par l'inhibine. A l'opposé, la plupart des tumeurs épithéliales sont négatives. La **calrétinine** est un marqueur moins spécifique mais plus sensible que l'inhibine. Cependant, elles peuvent être occasionnellement, diffusément ou focalement marquées. Presque toutes les TCGM sont **vimentine** positives. L'immunomarquage avec les cytokératines dépend de l'anticorps utilisé et du pré-traitement de la coupe : les cytokératines polyclonales ne marquent habituellement pas les cellules tumorales, mais les anticorps monoclonaux dirigés contre les **cytokératines de faible poids moléculaire (CK 8 et 18 soit CAM5.2, AE1/3)** marquent 30 à 60 % des TCGM. Un aspect de globule ou de boule périnucléaire est évocateur d'une TCGM, mais un immunomarquage cytoplasmique diffus ou péri-nucléaire est noté dans bon nombre de tumeurs. L'immunomarquage intéresse généralement toutes les cellules tumorales. Il y a une positivité avec l'actine musculaire lisse dans la majorité des TCGM. L'immunomarquage est en général négatif avec la desmine. Cinquante pour cent des TCGM montrent un immunomarquage positif, nucléaire ou cytoplasmique, avec la PS-100. Dans 70 à 100 % des cas, l'immunomarquage est positif et membranaire avec CD 99. Un immunomarquage avec la « Mullerian Inhibiting Substance » (MIS) a été rapporté, je n'en ai pas l'expérience. **Les immunomarquages avec l'antigène épithélial-membranaire (EMA) et la cytokératine 7 sont négatifs** dans les TCGM.

Le panel utilisé habituellement pour le diagnostic de TCGM inclut l'inhibine et/ou la calretinine, l'EMA et les cytokératines 8 et 18 +/- la réticuline.

Génétique :

Dans plus de 80 % des cas, les cellules des TCGM sont diploïdes. Récemment, une anomalie spécifique des TCGM a été décrite, une **mutation de FOXL2 402C-->G**. cette mutation a des implications diagnostiques mais aussi potentiellement thérapeutiques (Köpel 2009).

Diagnostic différentiel :

- Carcinome à petites cellules de l'ovaire ou carcinome indifférencié : les aspects architecturaux peuvent être identiques (y compris les kystes). Une évolution agressive précoce, un pléiomorphisme nucléaire et de nombreuses figures mitotiques doivent orienter vers un carcinome à petites cellules. Il faudra rechercher des noyaux avec les incisures longitudinales et des ébauches de corps de Call-Exner et avoir recours à l'immunohistochimie (EMA +) et négativité des marqueurs classiques des TCGM .
- Tumeur carcinoïde de l'ovaire : les aspects gyriformes peuvent faire poser ce type de diagnostic. Dans une tumeur neuroendocrine, les cellules ont des limites bien visibles, un cytoplasme granuleux et des noyaux arrondis. En général, soit un autre contingent tératomateux est associé et il s'agit d'un tératome, soit la tumeur est multinodulaire et bilatérale s'il s'agit d'une métastase. L'immunohistochimie peut confirmer le caractère endocrine.
- Les corps de Call-Exner doivent être distingués d'une part des glandes adénocarcinomateuses (en particulier de carcinome endométrioïde), il faut rechercher des atypies cytonucléaires (mucines, cytokératines) et des corps hyalins des gonadoblastomes et des tumeurs des cordons sexuels avec tubules annelés qui sont plus denses. Les métastases par les carcinomes lobulaires du sein peuvent être sources d'erreurs de diagnostic.
- Les cellules pigmentées peuvent orienter à tort vers un diagnostic de métastase par un mélanome malin. Les colorations spéciales et l'immunohistochimie permettent de redresser le diagnostic.
- Parfois dans les formes diffuses, lutéinisées ou non, se pose le problème d'un thécome . Il est important de bien faire la différence car le thécome est une tumeur bénigne alors que la tumeur de la granulosa avec son potentiel malin impose une surveillance. La réticuline permet de mettre en évidence des groupes de cellules et non des cellules individuelles comme dans les thécomes ou les sarcomes.
- Dans les formes peu différenciées diffuses ou sarcomatoïdes à cellules fusiformes ou à cellules rondes, la prolifération, constituée de cellules monotones, peut aussi en imposer pour un thécome, un sarcome stromal

endométrial de bas grade (rechercher des foyers d'endométriome), ou un fibrosarcome. La réticuline aide au diagnostic.

- Dans la plupart des cas, la distinction avec une tumeur de Sertoli-Leydig est aisée, mais dans les cas très peu différenciés où l'on ne peut trancher, il convient d'employer le terme : tumeurs du stroma et des cordons sexuels de nature indéterminée. La distinction avec un gonadoblastome se fait avec le contexte clinique, la présence de cellules germinales et des dépôts hyalins plus grands que les corps de Call-Exner.
- Des petites proliférations non tumorales de cellules de la granulosa surviennent occasionnellement dans les ovaires des femmes enceintes ou dans le post-partum et peuvent simuler une petite TCGM. Ces proliférations cellulaires sont de petites tailles, multifocales et confinées au centre de follicules atrophiques. Elles n'ont pas l'apparence de TCGM survenant au cours de la grossesse.

Pronostic :

Toutes les tumeurs de la granulosa ont potentiellement un comportement agressif. Des rechutes sont possibles dans 10-50 % des cas. Les rechutes sont principalement pelviennes et surviennent dans les 5 ans mais des rechutes tardives (à plus de 15 ans sont possibles). Le paramètre pronostic le plus important est le stade clinique. Près de 90 % des TCGM sont de stade I, et c'est dans ce groupe que l'établissement du pronostic est le plus difficile. Cependant, certains éléments sont corrélés à un certain degré, avec l'évolution clinique. Le pronostic serait moins favorable pour les patientes de plus de 40 ans, pour les tumeurs dont la taille est supérieure à 6 cm, pour les tumeurs bilatérales ou rompues et, en cas d'atypies nucléaires modérées et diffuses, ou marquées et/ou d'un indice mitotique élevé (supérieur à deux ou cinq mitoses par dix champs au fort grossissement selon les auteurs) et la forme architecturale diffuse. Néanmoins, aucun paramètre ne ressort de la méta-analyse réalisée par Miller et McCluggage en 2008, permettant de prédire quelle tumeur de stade IA va rechuter, ce qui rend nécessaire l'analyse prospective de ces tumeurs (par exemple dans le réseau français des tumeurs rares de l'Ovaire).

Survie à 10 ans : 60-90% (stade I : 86%, stade II : 49%)

Survie à 10 ans formes diffuses versus différenciées : 29 versus 82 %

Prise en charge thérapeutique :

Le traitement standard est l'hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale. Une annexectomie unilatérale est indiquée chez les femmes jeunes ayant une TCGM de stade IA désirant préserver leur fertilité.

Les patientes ayant une TCGM récidivante, ou de stade avancé, répondent à la chimiothérapie, mais les réponses ne sont pas toujours durables. L'intérêt de la radiothérapie n'est pas établi.

REFERENCES

- [1] Köbel M, Gilks CB, Huntsman DG. Adult-type granulosa cell tumors and FOXL2 mutation. *Cancer Res* 2009;69:9160-2.
- [2] Mayr D, Kaltz-Wittmer C, Arbogast S, Amann G, Aust DE, Diebold J. Characteristic pattern of genetic aberrations in ovarian granulosa cell tumors. *Mod Pathol* 2002;15: 951-7.
- [3] Miller K, McCluggage WG. Prognostic factor in ovarian adult granulosa cell tumour. *J Clin Pathol* 2008;61:881-4

Cas N°05 Catherine Genestie

Service Central d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, GH Pitié Salpêtrière, AP-HP,
75651 Paris Cedex 13

Renseignements cliniques

Patiente 43 ans, consultant en raison de ménorragies invalidantes. L'échographie intravaginale met en évidence une tumeur bien limitée, du myomètre postérieur, interstitielle et sous muqueuse de 22 mm, évoquant un léiomyome. Une résection endoscopique de l'utérus est décidée. Le matériel rapporté, pesant 9 grammes, blanc, friable est inclus en totalité.

Diagnostic

Tumeur utérine ressemblant à une tumeur ovarienne des cordons sexuels (UTROSCT)

Description histologique

A l'histologie, le myomètre est dissocié par une prolifération tumorale, constituée uniquement de masses, le plus souvent de petite taille, réalisant des nids, des travées, des cordons de cellules régulières. Les cellules sont rondes, de petite taille, avec un cytoplasme peu abondant, un noyau arrondi, basophile, régulier, sans atypies cytonucléaires, sans activité mitotique et analogues aux cellules du stroma des cordons sexuels de l'ovaire (« sex cord-like cells »).

Absence de nécrose ou de trombes vasculaires.

La limite de la tumeur, nette ou imprécise, n'est pas évaluable ni la qualité d'exérèse.

L'étude immunohistochimique est réalisée selon la technique des trois couches avec amplification par le système biotine-avidine et révélation par la peroxydase en substrat DAB, avec les anticorps suivants : AE1-AE3 (Pancytokératine, Biocare Médical), EMA (clone E29, Dako), actine musculaire lisse (1A4 : 1/100), desmine (clone D33, Dako), h-caldesmone (h-cd, Dako), récepteurs oestrogéniques (clone SP1, Microm), récepteurs progestéroniques (clone SP2, DIAGOMICS), CD10 (clone 56C6, Leica), calrétinine (clone DC8, Invitrogen), CD99 (clone 12E7, Dako), inhibine (clone R1, Thermo scientific), mélan A (clone A103, Dako).

Résultats :

Absence de marquage des cellules tumorales avec les anticorps CD10, h-caldesmone, mélan-A et EMA.

Marquage focale et faible des cellules tumorales avec les anticorps actine musculaire lisse, desmine et inhibine.

Positivité des cellules tumorales avec les récepteurs hormonaux, les anticorps AE1-AE3, CD99 et calrétinine.

Le **diagnostic proposé** est celui d'une prolifération tumorale de type cordons sexuels, sans signe histologique de malignité, pouvant correspondre à une tumeur utérine ressemblant à une tumeur ovarienne des cordons sexuels (UTROSCT), cependant en raison de l'exiguïté du prélèvement (résection endoscopique) une tumeur du stroma endométrial (nodule ou sarcome) ou un léiomyome renfermant un contingent à différenciation cordon sexuel ne peuvent être éliminés. Une hystérectomie non conservatrice complémentaire est conseillée.

Un mois plus tard, la patiente est opérée. La **pièce d'hystérectomie non conservatrice** comporte deux annexes macroscopiquement normales, avec deux ovaires mesurant environ 3 cm et deux segments tubaires de 6 cm de long. Le corps utérin mesure 5 cm de haut. A la coupe, la cavité endométriale est élargie, au contenu hémorragique ; le myomètre est d'épaisseur normale. Absence de tumeur macroscopique. Des prélèvements étagés ont été réalisés. A l'histologie, l'endomètre est tantôt lysé, tantôt subatrophique, avec quelques glandes à la lumière rectiligne, réparties dans un chorion cytogène hémorragique. Au contact du myomètre, il existe un liseré inflammatoire résorptif. Absence de reliquat tumoral.

Commentaires

L'UTROSCT est une tumeur utérine rare, le plus souvent sous muqueuse, bien limitée de couleur jaune. A l'histologie, elle est caractérisée par une prolifération tumorale constituée à plus de 80% d'amas ou de travées de cellules ayant les caractéristiques cytologiques des cellules des tumeurs des cordons sexuels de l'ovaire, dont l'origine reste indéterminée. Even et plusieurs autres auteurs considèrent qu'il s'agit d'une variante d'une tumeur stromale utérine. En 1976 Clément et Scully proposent une classification des tumeurs « sex cord-like » en deux types : - le type I correspond à une tumeur stromale endométriale avec un contingent sex cord-like ; - le type II à l'UTROSCT. Le pronostic apparaît différent, avec un meilleur pronostic pour le type II dont la survie sans récurrence est à plus de 85% à la différence du type I où la récurrence est fréquente (1). La classification internationale OMS 2003 abandonne la sous classification en deux groupes et individualise et répertorie l'UTROSCT dans la catégorie des tumeurs utérines diverses (2). Le terme UTROSCT est réservé aux tumeurs avec aspects de sex-cord exclusif ou prédominant. Les tumeurs du stroma endométrial avec différenciation cordons sexuels (ancien type I de Clément et Scully) sont rangées parmi les tumeurs du stroma endométrial.

Environ 50 cas sont rapportés dans la littérature. La circonstance de découverte est le plus souvent des ménorragies, mais peut être fortuite. L'âge est variable allant de 40 à 65 ans.

Macroscopiquement, la tumeur est bien limitée, mesurant en moyenne 6 cm, homogène, de couleur jaune, sans nécrose.

Histologiquement, la tumeur est le plus souvent bien limitée, respectant le myomètre ou l'infiltant focalement. L'architecture est celle des tumeurs des cordons de l'ovaire : cordonale, trabéculaire, réalisant des nids. Cependant l'architecture réniforme est rarement rapportée. Les cellules ressemblent le plus souvent aux cellules de Sertoli, plus rarement aux cellules de la granulosa. Elles sont de petite taille, au noyau régulier, sans atypies cytonucléaires et sans mitoses. Il n'est pas rapporté de véritable cellules de Leydig, mais des cellules Leydig-like (lutéinisées) sont décrites (8). Le stroma est peu abondant et fibreux. Il n'existe pas de tumeur stromale endométriale associée.

Le panel d'anticorps proposé pour l'étude immunohistochimique est : actine musculaire lisse, desmine, h-caldesmone, EMA, AE1-AE3, CD10, CD99, calrétinine, inhibine, melan-A et les récepteurs hormonaux.

Les récepteurs hormonaux sont positifs, l'actine musculaire lisse et le CD10 sont fréquemment positifs et les autres anticorps ont une positivité variable.

En 2010, Oliva rapporte 12 cas d'UTROSCT, dont 90% des cas présentent une positivité aux anticorps actine musculaire lisse/h-caldesmone, 50% au CD10, 50% aux anticorps AE1-AE3 /EMA et 30% une positivité d'au moins un des quatre anticorps (inhibine, calrétinine, CD99 et melan-A) (3).

Une autre étude, en 2009, incluant 17 cas, retrouve une positivité de 90% des cellules tumorales aux anticorps inhibine ou CD99, à 70% aux anticorps AE1-AE3 ou EMA. Les cellules tumorales sont positives dans quelques cas pour l'actine musculaire lisse, mais négatives pour l'anticorps h-caldesmone (4).

Le résultat de l'étude immunohistochimique apparaît variable et non spécifique. Il s'agit d'une tumeur polyphénotypique.

Diagnostic différentiel :

- *Tumeurs du stroma endométrial* (nodule ou sarcome de bas grade), avec un contingent *sex cord-like étendu* : Des prélèvements étagés doivent être fait afin d'identifier ou d'éliminer un secteur correspondant à une tumeur du stroma endométrial (ESS), car le pronostic est différent. A l'histologie, l'ESS est constitué le plus souvent de cellules de petite taille, basophiles, réalisant des plages mal limitées, infiltrant le myomètre, associées à des emboles lymphatiques et à un stroma peu abondant fibreux avec des vaisseaux à paroi épaisse. A l'étude immunohistochimique, les cellules sont positives aux anticorps CD10, aux récepteurs hormonaux, à l'anticorps actine musculaire lisse et négatives à l'anticorps h-caldesmone, sans modification du phénotype dans le contingent sex cord-like. Lors d'une résection endoscopique de l'utérus, si les

fragments de tumeur renferment uniquement comme dans notre cas, une prolifération sex cord-like, le diagnostic d'USTROCT est évoqué mais n'est retenu que si le diagnostic de tumeur stromale est éliminé. L'hystérectomie doit être proposée et un échantillonnage extensif de la tumeur est conseillé. Une étude moléculaire à la recherche de la translocation t(7,17) peut être faite, positive dans 60% des cas de tumeur stromale et négative dans 100% des cas pour l'UTROSCT (5).

- *Tumeurs musculaires lisses épithéloïdes* : La macroscopie (tumeur bien limitée), l'architecture et l'aspect des cellules, à l'histologie, peuvent mimer une UTROSCT. Cependant, l'étude immunohistochimique permet de les identifier. Les cellules sont positives pour les marqueurs musculaires et peuvent être positives pour les marqueurs épithéliaux et le CD10, mais sont toujours négatives avec les anticorps inhibine ou calrétinine (6).
- *Carcinome ou carcinosarcome* : Le contingent épithélial malin glandulaire est recherché et l'étude immunohistochimique est négative pour les marqueurs musculaires (actine musculaire lisse, h-caldesmone, desmine) et sex cord-ike (inhibine, calrétinine, CD99, melan A).

L'origine de l'UTROSCT est imprécise et découle du profil immunohistochimique : elles sont parfois desmine positif donc possible origine musculaire lisse, elles sont melan-A positif, étayant la présence de production de stéroïdes et leur nature stromale gonadique et surtout positives avec les marqueurs des cordons, en faveur d'une vraie différenciation des cordons sexuels (7).

Le pronostic est bon, ne nécessitant pas de traitement complémentaire.

Points importants à retenir

1. UTROSCT
2. Tumeur rare
3. Profil immunohistochimique variable
4. Bon pronostic
5. A différencier d'une tumeur stromale endométriale (nodule ou sarcome de bas grade) car pronostic différent
6. Echantillonnage

REFERENCES

- [1] Clement P, Scully R. Uterine tumors resembling ovarian sex-cord tumors. *Am J Clin Pathol* 1976;66:512-25.
- [2] Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization of tumours. Pathology and Genetics, Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press, Lyon, 2003.
- [3] De Leval L, Lim GS, Waltregny D, Oliva E. Diverse phenotypic profile of uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors: an immunohistochemical study of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 2010;34:1749-61.
- [4] McCluggage WG. Uterine tumors resembling ovarian sex cord tumours : immunohistochemical evidence for true sex cord differentiation. *Histopathology* 1999;34:375-6.
- [5] Staats PN, Garcia JJ, Dias-Santagata DC, Kuhlmann G, Stubbs H, McCluggage WG, De Nictolis M, Kommos F, Soslow RA, Lafrate AJ, Oliva E. Uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors (UTROSCT) lack the JAZF1-JJAZ1 translocation frequently seen in endometrial stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1206-12.
- [6] Pusiol T, Parolari AM, Piscioli F. Uterine leiomyoma with tubules. *Int Semin Surg Oncol* 2008;5:15.
- [7] Nogales FF, Isaac MA. Functioning uterine sex cord tumour. *Histopathology* 2002;41:277-9.
- [8] Irving JA, Carinelli S, Prat J. Uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors are polyphenotypic neoplasms with true sex cord differentiation. *Mod Pathol* 2006;19:17-24.

Cas N°06 Catherine Genestie

**Service Central d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, GH Pitié Salpêtrière, AP-HP,
75651 Paris Cedex 13**

Renseignements cliniques

Patiente de 64 ans présentant des métrorragies post ménopausiques. L'échographie endovaginale montre un endomètre atrophique, mais de multiples myomes interstitiels. Une hystérectomie par voie basse est pratiquée, adressée fragmentée. L'examen macroscopique de la pièce découvre de multiples léiomyomes blanchâtres et fasciculés, dont le plus volumineux mesure 6 cm. Il est bien limité, blanchâtre, mais un peu plus charnu que les autres myomes.

Lame provenant du myome le plus volumineux de 6 cm.

Diagnostic

Léiomyome épithélioïde.

Description histologique

La tumeur, densément cellulaire, est bien limitée en périphérie, respectant le myomètre. Elle est constituée de cellules de grande taille, au cytoplasme éosinophile, granuleux, au noyau irrégulier, fripé, incisuré et au nucléole proéminent. Les cellules s'agencent en travées, en cordons, anastomosés au sein d'un tissu fibreux lâche, hypocellulaire, avec quelques vaisseaux à paroi fine. Absence de nécrose. Une mitose est retrouvée pour 10 Grands Champs (10GCx40).

L'étude immunohistochimique est réalisée selon la technique des trois couches avec amplification par le système biotine-avidine et révélation par la peroxydase en substrat DAB, avec les anticorps suivants : AE1-AE3 (Pancycytokératine, Biocare Médical), EMA (clone E29, Dako), actine musculaire lisse (1A4 : 1/100), desmine (clone D33, Dako), h-caldesmone (h-cd, Dako), récepteurs oestrogéniques (clone SP1, Microm), récepteurs progestéroniques (clone SP2, DIAGOMICS), CD10 (clone 56C6, Leica), HMB45 (HMB45, Dako) et Ki67 (Mib-1, Dako).

Les cellules sont positives aux anticorps : actine musculaire lisse, desmine, h-caldesmone et AE1-AE3, négatives pour les anticorps CD10, EMA et HMB45.

Le taux d'expression du Ki67 est faible, d'environ 10%.

Les récepteurs progestéroniques sont fortement positifs, les récepteurs oestrogéniques sont négatifs.

Commentaires

La classification internationale OMS 2003 définit le léiomyome épithélioïde comme une tumeur musculaire lisse, constituée de cellules d'allure épithéliale. Le contingent épithélioïde

doit être d'au moins 50%. La tumeur est bien limitée, respectant le myomètre. Différents types d'architecture sont rapportés : diffuse, la plus fréquente, cordonale et trabéculaire, plexiforme, comme dans notre cas et plus rarement pseudoglandulaire. Les cellules sont cohésives, au cytoplasme abondant éosinophile, parfois clair, sans atypies cytonucléaires et sans mitoses. La coexistence des différents types architecturaux dans une même tumeur est fréquente (1).

Les critères de malignité doivent être recherchés et sont différents des tumeurs musculaires lisses du myomètre. Kurman et Norris rapporte une série de 26 cas. Si la tumeur se compose de cellules claires, d'un stroma hyalinisé, de limites nettes et d'aucune nécrose, le pronostic est bon. Par contre, si la tumeur mesure plus de 6 cm, est mal limitée, infiltrant le myomètre, et le nombre de mitoses supérieur à 5 pour dix grands champs (GC), le pronostic est mauvais avec un taux de rechute ou de métastase élevé. Le critère, le plus important est l'index mitotique supérieur à 5 /10GC (2). Le résultat des études du groupe Kempson est identique. Si la tumeur est dépourvue de nécrose et d'atypies cytonucléaires, mais que l'index mitotique est supérieur à 5 pour 10GC, le pronostic est mauvais (3). Oliva and coll confirment ce résultat et abaissent le seuil de malignité de 5 à 2-4 mitoses pour 10 GC (4). Les atypies cytonucléaires semblent également modifier le pronostic d'après les études de Kempson qui propose la terminologie suivante : si la tumeur est dépourvue de nécrose, avec un index mitotique inférieur à 5 mais avec des atypies cytonucléaires, le pronostic devient incertain.

En conclusion, le critère pronostique le plus important, est l'index mitotique qui doit être inférieur à 2 mitoses pour 10GC afin d'éliminer toute évolution maligne.

Les diagnostics différentiels sont les tumeurs stromales utérines et le PECome.

Le *nodule* et le *sarcome stromal* sont différenciés par l'étude immunohistochimique qui est positive avec l'anticorps CD10, focalement ou lorsque les cellules sont fusiformes avec l'anticorps musculaire lisse mais le plus souvent négatif avec l'anticorps h-caldesmon.

Le *PECome* est une tumeur mésenchymateuse de l'utérus, qui est soit bien limitée, blanche tel que le léiomyome, soit mal limitée, de couleur jaune ou blanc-gris tel que le sarcome stromal. A l'histologie la tumeur est composée de cellules épithéloïdes de disposition périvasculaire (Périvasculaire Epithéloïde Cellule), positive à l'anticorps HMB-45. La famille des PECome inclue d'autres tumeurs comme l'angiomyolipome du rein ou du foie, la tumeur « sucre » à cellules claires du poumon ou du pancréas, la lymphangioléiomyomatose, la tumeur à cellules claires myomélanocytaire du ligament falciforme. Le PECome est de localisation ubiquitaire, le plus souvent rétropéritonéal et utérin.

La distinction histologique entre une tumeur musculaire lisse épithélioïde et un PECome de l'utérus est difficile. Dans les deux cas, peuvent être retrouvés des cellules épithélioïdes, des cellules clarifiées, des cellules fusiformes, un stroma hyalinisé et des cellules multinuclées. Seul le réseau vasculaire abondant, fait de capillaires ramifiés semble être spécifique du PECome.

Les résultats de l'étude immunohistochimique sont souvent difficiles à interpréter. Le PECome est caractérisé par la positivité des anticorps mélanocytaires tels que l'HMB45 et le Melan-A, cependant les anticorps anti-musculaire lisse ou h-caldesmone sont positifs dans 73% des cas et la desmine dans 50% des cas. Par contre l'anticorps AE1-AE3 est toujours négatif. A l'opposé pour les TMLE, les cellules sont fréquemment positives avec les marqueurs épithéliaux, dans 100% des cas pour les marqueurs musculaires, 50% pour desmine et 65% pour HMB45. L'anticorps CD1a semble plus discriminant ; l'étude de Fadare retrouve un marquage de toutes les cellules du PECome et aucun marquage des cellules du TMLE (5).

Les critères pronostiques du PECome sont identiques au TMLE : nécrose, atypies cytonucléaires et surtout l'index mitotique supérieur à 2 mitoses pour 10GC. Ont été rapportés dans la littérature, deux cas de PECome ayant récidivé avec un index mitotique faible (une 1 mitose pour 10GC) ; cependant la qualité de l'échantillonnage n'était pas précisé.

L'origine du PECome est discutée. L'une des hypothèses est que le PECome n'est pas une entité mais un sous groupe des TMLE. Les arguments sont les suivants :

- l'aspect histologique similaire,
- l'étude immunohistochimique de l'un ou de l'autre similaire,
- lors des études in vitro, les cellules dérivées des crêtes neurales se différencient en cellules musculaires et mélanocytaires (6).

L'autre hypothèse est que le PECome est une entité à part entière :

- des études moléculaires des PECome extra rénaux mettent en évidence des gains et des pertes de gènes et une modification de la voie m-TOR : élévation de p-p70S6K et réduction p-AKT, pouvant aboutir à un intérêt thérapeutique des inhibiteurs de la voie m-TOR (7),
- l'association à la sclérose tubéreuse de Bourneville (maladie génétique caractérisée par le développement de tumeurs bénignes d'histologie différente selon la localisation : angiomyolipome du rein, du foie, lymphangioliomyomatose pulmonaire, molluscum pendulum cutané (1)),
- la spécificité de CD1a en immunohistochimie.

Points importants à retenir

1. Lors de la découverte d'une tumeur musculaire lisse épithélioïde, un contingent mélanocytaire doit être recherché, le diagnostic de TMLE ou de PECome doit être discuté et argumenté, les critères de malignité précisés.
2. Si le diagnostic de TMLE est retenu, la présence d'un contingent mélanocytaire doit être mentionné, surtout si l'évolution est péjorative avec des métastases pulmonaires.
3. Un échantillonnage extensif de la pièce doit être fait.

REFERENCES

- [1] Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization of tumours. Pathology and Genetics, Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press, Lyon, 2003.
- [2] Kurman RJ, Norris HJ. Mesenchymal tumors of the uterus. Epithelioid smooth muscle tumors including leiomyoblastoma and clear-cell leiomyoma: a clinical and pathologic analysis of 26 cases. *Cancer* 1976;37:1853-65.
- [3] Vang R, Kempson RL. Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the uterus: a subset of HMB-45-positive epithelioid mesenchymal neoplasms with an uncertain relationship to pure smooth muscle tumors. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1-13.
- [4] Oliva E, Nielsen PG, Clement PB, Young RH, Scully RE. Epithelioid smooth muscle tumors of the uterus. A clinicopathologic study of 80 cases. *Mod Pathol* 1997;10:107A.
- [5] Fadare O, Liang SX. Epithelioid smooth muscle tumors of the uterus do not express CD1a : a potential immunohistochemical adjunct in their distinction from uterine perivascular epithelioid cell tumors. *Ann Diagn Pathol* 2008;12:401-5.
- [6] Boot MJ, Steegers-Theunissen RP, Poelmann RE, Van Iperen L, Lindemans J et al. Folic acid and homocysteine affect neural crest and neuroepithelial cell outgrowth and differentiation in vitro. *Dev Dyn* 2003;227:301-8.
- [7] Kenerson H, Folpe AL, Takayama TK, Yeung RS. Activation of the mTOR pathway in sporadic angiomyolipomas and other perivascular epithelioid cell neoplasms. *Hum Pathol* 2007;38:1361-71.

Cas N°07 Pierre Duvillard

Service de Pathologie Morphologique, Institut Gustave Roussy, 94805 Villejuif Cedex

Renseignements cliniques

Patiente de 63 ans présentant des métrorragies post-ménopausiques avec pesanteur pelvienne. L'échographie endo-vaginale montre un nodule du corps utérin de 9 cm. Une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale est pratiquée. A l'examen macroscopique, l'utérus est volumineux et mesure 14 cm de hauteur sur 10 cm de largeur et 9 cm de diamètre antéro-postérieur.

Description du cas

La tumeur est bien limitée, composée d'une prolifération de cellules fusiformes entrecroisées à angle droit de type musculaire lisse (Desmine, actine, h-caldesmon et récepteurs hormonaux positifs). Focalement des atypies modérées à sévères sont observées. Certains champs contiennent de nombreuses mitoses mais le compte mitotique ne dépasse pas 5 à 6 mitoses pour 10 champs au fort grossissement. Il n'existe pas de nécrose tumorale.

Diagnostic

Tumeur musculaire lisse utérine de malignité incertaine (STUMP)

Cas N°08 Pierre Duvillard

Service de Pathologie Morphologique, Institut Gustave Roussy, 94805 Villejuif Cedex

Renseignements cliniques

Patiente de 68 ans présentant des métrorragies post-ménopausiques et des douleurs abdominales. A l'échographie endo-vaginale volumineuse tumeur utérine hétérogène de 13 cm de grand axe est présente. Une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale est pratiquée. A l'examen macroscopique, l'utérus de 13 cm de diamètre vertical, 9 cm de diamètre transversal et 9 cm de diamètre antéro-postérieur est le siège d'une volumineuse masse tumorale mesurant 13 x 7.5 x 7 cm, de consistance molle, de coloration grisâtre, relativement homogène mais comportant des remaniements nécrotico-hémorragiques

Description du cas

La tumeur est mal limitée, composée d'une prolifération de cellules fusiformes en faisceaux plus ou moins parallèles. Les atypies nucléaires sont modérées à sévères et observées de façon diffuse. L'index mitotique est élevé avec 15 mitoses/ 10 champs au fort grossissement. Des foyers de nécrose tumorale sont observés. L'étude immunohistochimique montre une expression intense de CD10, très focale et faible de l'actine, alors que la desmine, la h-caldesme, les récepteurs hormonaux sont négatifs.

Diagnostic

Sarcome endométrial indifférencié