

Introduction à l'Histoséminaire « microbiopsie des tumeurs des tissus mous »

François LE LOARER

Institut Bergonié, Département de Biopathologie, Bordeaux, France

Université de Bordeaux, Talence, France

Cet histoséminaire consacré à l'approche diagnostique des tumeurs des tissus mous sur prélèvement microbiopsique a pour but d'illustrer la démarche diagnostique systématique à mettre en œuvre face à ces lésions. L'approche morphologique initiale consiste ainsi à identifier le pattern morphologique de la lésion qui va conditionner les hypothèses diagnostiques et le panel immunohistochimique auquel il convient de recourir en première intention.

L'histoséminaire est ainsi organisé autour de 6 cas représentatifs des principaux **patterns morphologiques** observables : tumeurs à stroma myxoïde, tumeurs à cellules rondes, tumeurs à cellules fusiformes, tumeurs à cellules pléomorphes, tumeurs à cellules épithélioïdes et tumeurs à différenciation adipeuse. Chaque pattern morphologique est en effet associé à un éventail diagnostique précis permettant de guider la suite de la démarche diagnostique. Le panel immunohistochimique est ainsi adapté au pattern observé. Nous vous proposons des logigrammes diagnostiques séquentiels pour guider votre panel immunohistochimique mis au point avec la complicité du Dr Weingertner qui seront associés aux résumés publiés dans les annales mais absent dans cette version polycopiée raccourcie.

A ce stade, il convient de garder à l'esprit qu'une **lésion non mésenchymateuse** peut être associée à ces patterns morphologiques, il faudra donc prendre garde d'éliminer les diagnostics différentiels éventuels si besoin avec le support des renseignements cliniques, lesquels, comme tous les pathologistes ont malheureusement pu en faire l'expérience, peuvent cruellement manquer... Ainsi un diagnostic de sarcome inclassé/indifférencié sur matériel microbiopsique reste, compte tenu de sa rareté, un diagnostic d'élimination pour le pathologiste, a fortiori si la présentation clinique semble inhabituelle impliquant un viscère ou une chaîne ganglionnaire... Le pathologiste ne doit donc pas hésiter à le mentionner dans sa phrase de conclusion pour rappeler cet aspect élémentaire mais parfois négligé par nos correspondants cliniciens.

Dans le pire des cas, les aspects morphologiques observés sont aspécifiques amenant juste à évoquer une tumeur conjonctive... Il reste alors au pathologiste à évaluer les critères histologiques d'agressivité de la lésion -dans la limite du micro-territoire échantillonné...- afin de guider la suite de la prise en charge. Si la lésion est associée à des aspects de bas grade (lésion conjonctive bénigne ou de malignité locale), un diagnostic plus précis pourra en effet le plus souvent être différé à l'analyse de la pièce opératoire de la lésion. L'exception principale à ce cas de figure survient si l'exérèse chirurgicale n'est pas techniquement possible ou mutilante : dès lors un diagnostic plus précis sera sans doute exigé de l'équipe clinique pour statuer sur la suite à donner à la prise en charge du patient. De même si la lésion est associée à des aspects morphologiques de haut grade de malignité (sarcome de haut grade), le recours à un traitement néoadjuvant peut se poser justifiant là encore d'un diagnostic le plus précis possible pour orienter au mieux la composition du traitement.

Face à des diagnostics difficiles, les pathologistes du territoire français peuvent recourir au réseau histologique des tumeurs des tissus mous, le RRePS fondé par l'INCa en 2009. Ce réseau est structuré autour de 3 centres coordonnateurs nationaux à Bordeaux (Institut Bergonié), Lyon (Centre Léon Bérard) et Paris (Institut Gustave Roussy) et de centres de référence régionaux publics et privés impliquant selon les régions les CHU, les centres de lutte contre le cancer ou des structures libérales. Le RRePS ne concerne que les tumeurs conjonctives à malignité intermédiaire ou malignes et pas les tumeurs bénignes qui relèvent du circuit classique des avis collégiaux entre pathologistes. Mais les circuits de financement publics et la tolérance des institutions de tutelle permettront-ils de préserver ce

modèle encore longtemps ? On l'espère car cet exercice collégial et coopératif est au cœur du métier du pathologiste qui, loin d'être isolé derrière son microscope, doit rester connecté avec les équipes cliniques et ses collègues afin d'établir le bon diagnostic !

Nous espérons que les cas sélectionnés pour cet histoséminaire clarifieront s'il en était besoin des zones d'ombre dans le domaine ou achèverons de vous convaincre que la pathologie des tissus mous, c'est décidément passionnant !

Biopsie à l'aiguille des tumeurs des tissus mous : cas n°3

Fine-needle biopsy of soft-tissue neoplasms: case n°3

Nicolas Macagno (1), C Bouvier (1), Francois Le Loarer (2)

1 Aix Marseille Univ, Anatomie Pathologique, APHM, CHU Timone, rue Saint-Pierre, 13385, Marseille, France

2 Institut Bergonié, Département de Biopathologie, Bordeaux, France

Renseignements cliniques

Homme de 53 ans, sans antécédent : biopsie per-cutanée d'une masse profonde du deltoïde mesurant 50 mm de grand axe, de croissance lente, connue depuis au moins 5 ans, mais avec majoration de taille récente. Hypothèse radiologique : fibromatose desmoïde.

Description du cas présenté

Morphologie : il s'agit d'un fragment de microbiopsie (**Figure 1**) entièrement néoplasique. A faible grossissement, il existe une alternance caractéristique de plages myxoïdes plus cellulaires, entrecoupées de zones fibrocollagéniques. Les plages cellulaires sont plus richement vascularisées et forment des dispositifs nodulaires constitués d'une population néoplasique à cellules fusiformes, au cytoplasme indistinct, organisée en courts faisceaux ou en petits tourbillons (**Figure 1, B**). Ces cellules se disposent au sein d'une matrice myxoïde peu abondante, qui disparaît dans les zones plus fibreuses. La cytologie est monotone, peu atypique, sans activité mitotique ou nécrose.

Immunohistochimie : expression diffuse et intense de MUC4 (**Figure 1, C**), sans expression d'autres marqueurs.

Biologie moléculaire : l'analyse FISH a montré la présence d'un réarrangement impliquant le gène *FUS* : la présence d'un transcrit *FUS-CREB3L2* a été par la suite confirmée avec une RT-PCR.

Diagnostic : sarcome fibromyxoïde de bas-grade

Commentaires

Généralités

Initialement décrit par Evans en 1987, le sarcome fibromyxoïde de bas-grade est un piège diagnostique à connaître : sa cytologie faussement rassurante peut conduire à un diagnostic erroné de lésion conjonctive bénigne, alors qu'il s'agit d'un sarcome avec potentiel de récurrence locale et de métastase. Ce cas permet d'illustrer de manière générale le raisonnement face à une prolifération associée à un stroma myxoïde.

Épidémiologie et présentation clinique du sarcome fibromyxoïde de bas-grade

Pouvant survenir à tout âge, ce sarcome rare mais potentiellement sous-diagnostiqué affecte préférentiellement les adultes jeunes (âge moyen : 35 ans). La présentation clinique stéréotypée est celle d'une masse lentement évolutive, indolore, de siège profond, au niveau de la partie proximale des membres, mais la paroi thoracique et exceptionnellement les viscères peuvent être atteints. Sa taille n'excède généralement pas 5 cm. Le sarcome fibromyxoïde de bas-grade implique un suivi à vie : les récurrences locales et l'évolution métastatique peuvent être très retardées, jusqu'à plusieurs décennies après le diagnostic initial. Les métastases sont souvent de siège thoracique.

Caractéristiques histologiques

En général bien limité, ce sarcome est caractérisé par une alternance de plages myxoïdes et fibro-collagéniques (**Figure 2**). Les cellules sont cytologiquement monotones, fusiformes, peu proliférantes, et s'organisent en petits tourbillons et faisceaux courts dans les plages myxoïdes, où la vascularisation est plus anastomosée. Une forme morphologique particulière donne une image microscopique caractéristique de rosettes collagènes à centres hyalinisés encore appelées « pseudo-rosettes géantes » (**Figure 2D**). L'expression cytoplasmique de MUC4 est diffuse et intense, avec une sensibilité et une spécificité excellentes de cet anticorps. Il convient toutefois de garder à l'esprit que d'autres tumeurs peuvent exprimer MUC4 parmi lesquelles les méningiomes, carcinomes et synoviosarcomes biphasiques. D'autres marqueurs sont inconstamment positifs : l'EMA -volontiers exprimé de manière focale- et l'actine musculaire lisse peuvent être exprimés. Parmi les marqueurs négatifs, les sarcomes fibromyxoides de bas grade n'expriment ni la protéine S100, ni le CD34, et sont utiles au diagnostic différentiel. Le

CD34 peut être parfois difficile à interpréter car il marque le tissu collagène : il convient de différencier le marquage des cellules lésionnelles de celui du stroma collagène.

Caractéristiques moléculaires

Ce sarcome est associé à une génomique simple à translocation : le transcrit de fusion le plus fréquent est *FUS-CREB3L2* (75% des cas), mais d'autres transcrits sont possibles. La confirmation moléculaire n'est pas indispensable si les aspects morphologiques sont typiques et que le MUC4 est exprimé. Le screening moléculaire n'est maintenant recommandé que pour les formes de diagnostic difficile (prélèvement exigu en particulier...), dans les exceptionnelles formes négatives pour MUC4 ou dans les cas de topographie inhabituelle.

Attitude générale devant une masse myxoïde des tissus mous

Le pattern myxoïde fait référence à la présence d'une matrice riche en glycosaminoglycanes. Ce pattern peut être associé à des tumeurs bénignes comme sarcomateuses (**Tableau 1**).

Le pattern myxoïde faisant référence à la composition du stroma il est volontiers associé à d'autres patterns témoignant de l'aspect de la composante cellulaire qui peut être fusiforme, pléomorphe, épithélioïde... Les entités tumorales associées à ce pattern se retrouvent donc volontiers dans d'autres situations morphologiques.

De plus, certaines entités sont diffusément « myxoïdes » mais de nombreuses autres peuvent ne l'être que focalement ou rarement, troublant l'aspect morphologique habituel de l'entité considérée. Le raisonnement sera basé avant tout sur la présentation clinique, la topographie, la profondeur et surtout la cytologie (fusiforme, rond, épithélioïde ou pléomorphe). Certaines entités ne présenteront pas de phénotype immunohistochimique spécifique : leur diagnostic étant basée sur la morphologie, l'élimination des diagnostics différentiels et une évaluation moléculaire selon les cas.

Principales immunodétections utiles face à une néoplasie myxoïde des tissus mous

Plusieurs immunodétections sont utiles dans cette indication : AE1/AE3, MUC4, PS100 ou SOX10, CD34: leur application ne doit pas être exhaustive, mais guidée systématiquement par le contexte clinique et morphologique, car certains immunomarquages sont inutiles et déroutants. D'autres anticorps peuvent être utiles en seconde intention ou selon le contexte clinique : STAT6, MDM2, CKIT/DOG1 (en cas de localisation digestive), h-caldesmon,

desmine, myogénine. L'utilité et le contexte d'utilisation de chacun de ces anticorps est détaillé ci-après dans le cadre des tumeurs myxoïdes :

AE1/AE3 : certaines tumeurs conjonctives et sarcomes, de morphologie épithélioïde et possible myxoïdes, peuvent présenter une expression de AE1/AE3 à l'instar du myoépithéliome : ce marqueur n'est donc pas forcément synonyme de carcinome.

MDM2 : sa surexpression nucléaire est fortement évocatrice du diagnostic de liposarcome bien différencié ou dédifférencié. Ces lésions sont extrêmement hétérogènes morphologiquement et peuvent présenter des inflexions myxoïdes notamment dans le rétropéritoine (**Figure 3, A**). L'expression de MDM2 est plutôt diffuse dans les formes dédifférenciées mais n'est que focale dans les formes bien différenciées. La négativité de l'immunohistochimie MDM2 n'élimine pas les formes bien différenciées lipogéniques, dont le diagnostic repose sur l'examen moléculaire. Le diagnostic de liposarcome doit toujours être évoqué devant un sarcome rétropéritonéal.

SOX10 (ou protéine S100) : marqueurs très sensibles pour évoquer le spectre des tumeurs des gaines nerveuses périphériques, bénignes ou maligne, le myoépithéliome ainsi que le mélanome. Leur positivité diffuse est présente dans le neurofibrome (**Figure 4A**) et le schwannome remanié. Les tumeurs malignes des gaines périphériques (MPNST) n'ont plus qu'un phénotype nerveux focal qui peut donc manquer en particulier sur microbiopsie. Devant une volumineuse tumeur agressive, atypique et mitotique cutanée superficielle ou dans les territoires de drainage ganglionnaire, le mélanome devra toujours être évoqué.

CKIT & DOG1 : toute tumeur conjonctive intra-abdominale, à fortiori du tube digestif, doit faire éliminer une GIST à titre systématique avec étude de ces marqueurs : certaines GIST pouvant arborer des remaniements myxoïdes.

STAT6 : il s'agit d'un marqueur nucléaire sensible et spécifique des tumeurs fibreuses solitaires. Les liposarcomes dédifférenciés peuvent occasionnellement l'exprimer. Certains pathologistes utilisent STAT6 en première intention dans leur panel si les aspects morphologiques sont suggestifs d'une tumeur fibreuse solitaire.

CD34 : ce marqueur est exprimé dans la GIST, le dermatofibrosarcome, la tumeur fibreuse solitaire, le lipome à cellules fusiformes qui peuvent tous présenter une inflexion myxoïde. L'inflexion myxoïde du dermatofibrosarcome est très trompeuse : le diagnostic est redressé par la topographie dermique, l'infiltration de l'hypoderme en nids d'abeille, l'architecture

storiforme et l'expression diffuse et intense du CD34. Les cas difficiles peuvent être confirmés grâce à la biologie moléculaire (réarrangements COL1A1-PDGFRB). La tumeur fibreuse solitaire est de siège ubiquitaire et peut présenter une inflexion myxoïde, ce diagnostic est facilement redressé par l'expression du CD34 et de STAT6. Le lipome à cellules fusiformes (**Figure 4C**) siège classiquement au du haut du dos chez des hommes d'âge mûr : il associe en proportion variable des secteurs lipogéniques, des secteurs fusiformes, des trousseaux de collagène hyalinisé et des plages myxoïdes assez fréquemment. L'expression du CD34 est en règle diffuse et intense. En cas de doute, l'étude moléculaire des délétions du 13q (gène RB1) peut être utile.

Desmine, h-caldesmone et myogénine : les tumeurs musculaires lisses, plus rarement striées, peuvent présenter une inflexion myxoïde. L'expression de desmine indique une différenciation musculaire, sans préjuger du caractère lisse ou striée : c'est h-caldesmone qui permet d'étayer la différenciation musculaire lisse, et orienter vers un léiomyome ou un léiomyosarcome - l'expression nucléaire de la myogénine témoigne dans une tumeur d'un phénotype rhabdomyosarcomateux.

Entités tumorales associées à un pattern myxoïde

Fasciite nodulaire (Figure 5) : en raison de son activité mitotique intense, elle peut inquiéter et faire suspecter un sarcome: elle est qui plus est d'évolution rapide et bruyante et inquiétante cliniquement. Il s'agit d'une lésion inférieure à 3 cm, survenant souvent sur la face interne de l'avant-bras chez des enfants et adultes jeunes. Sa morphologie est caractéristique, constituée de faisceaux courts et anarchiques de cellules myofibroblastiques, d'aspect lâche en raison de remaniements myxoïdes et richement vascularisée en périphérie. Remaniements hémorragiques et infiltrat inflammatoire sont fréquents. L'expression de l'actine musculaire lisse (AML) est diffuse et intense, avec une expression nucléaire variable de HMGA2 (**Figure 5D**). Le diagnostic est morphologique, mais la recherche d'un réarrangement du gène *USP6*, présente dans >90% des cas, peut conforter le diagnostic en cas de doute.

Liposarcome myxoïde (Figure 6A) : le liposarcome myxoïde est un diagnostic à connaître car de mauvais pronostic malgré une cytologie rassurante : il siège préférentiellement au niveau de la cuisse chez des adultes d'âge moyen et se caractérise par une matrice myxoïde abondante, une population cellulaire monotone et peu atypique, des inflexions lipogéniques d'abondance variables, parfois sous forme d'une vacuole lipidique unique et une vascularisation

caractéristique constituée de fins capillaires branchés et grillagés (**Figure 6C**), ce qui permet de la différencier du myxofibrosarcome. Le diagnostic de liposarcome myxoïde repose sur la mise en évidence des transcrits *FUS-DDIT3* ou *DDIT3-EWSR1*. Devant une morphologie typique, aucun marqueur immunohistochimique ne doit être réalisé, le diagnostic reposant sur la biologie moléculaire.

Myxofibrosarcome (Figure 6B) : le myxofibrosarcome est un sarcome du sujet âgé, se présentant volontiers comme une tumeur superficielle et sous-cutanée mais comportant de façon caractéristique une extension profonde. Il affecte typiquement les membres. Par définition, il est constitué d'une prolifération atypique de cellules pléomorphes, d'une abondante matrice myxoïde et d'une vascularisation caractéristique, arciforme et curviligne (**Figure 6D**) qui permet de le différencier du liposarcome myxoïde. Le myxofibrosarcome ne présente pas de phénotype spécifique à l'instar des sarcomes indifférenciés, et les immunodétections sont surtout utiles pour éliminer les diagnostics différentiels. Une expression immunohistochimique trompeuse de CD34 ou MDM2 est possible, mais sans amplification associée en biologie moléculaire. Aucun réarrangement moléculaire spécifique n'est associé au myxofibrosarcome. Les difficultés diagnostiques concernent surtout les formes de bas-grade.

Myxome (Figure 4B) : le myxome intra-musculaire forme une volumineuse flaque myxoïde, généralement bien limitée et pauci-cellulaire, siégeant préférentiellement dans la cuisse de femmes de 50 à 60 ans. Les rares cellules baignant dans cette substance sont dépourvues d'atypies ou de figure mitotique mais peuvent être associées à de l'inflammation. Le réseau vasculaire est typiquement grêle et peu développé. L'expression du CD34 est possible. L'étude des mutations de *GNAS* peut aider à conforter le diagnostic dans certains cas difficiles en cas de prélèvement exigu ou de présentation clinique inquiétante.

Chondrosarcome myxoïde extra-squelettique (Figure 3C) : Ces tumeurs sont organisées en de multiples nodules myxoïdes confluents, entrecoupés de septas fibreux. Elles comportent volontiers des remaniements hémorragiques. Les cellules tumorales sont petites, rondes, stellaires ou fusiformes organisées en un fin réseau anastomosé en file indienne dit en « colliers de perles ». Les immunodétections étant décevantes pour ce diagnostic, celui-ci se basera sur la biologie moléculaire avec une translocation *NR4A3* dans 75% des cas.

Myoépithéliome des tissus mous (Figure 3D) : le myoépithéliome présente une organisation multinodulaire, une abondante matrice myxoïde ou chondro-myxoïde, une population de

cellules épithélioïdes, ovoïdes ou fusiformes, parfois claires ou plasmacytoïdes. Son architecture est variable. AE1/AE3, EMA, SOX10/PS100, calponine, GFAP, l'actine musculaire lisse et plus rarement la desmine peuvent être exprimés, certaines formes perdent l'expression de INI1. La biologie moléculaire peut aider à poser le diagnostic en mettant en évidence des translocations impliquant *EWSR1* à de nombreux partenaires possibles, retrouvées dans environ la moitié des cas.

Périneuriome des tissus mous (Figure 4D) : le périneuriome est une tumeur bénigne rare des tissus mous, qui siège au niveau des membres ou du tronc, difficile à diagnostiquer en raison de l'absence de marqueur très spécifique, bien qu'un profil immunohistochimique puisse être évocateur : le périneuriome n'exprime par définition ni SOX10, ni la protéine S100, mais peut exprimer à des degrés très variables EMA, CD34 et GLUT1. La morphologie cellulaire est caractéristique constituée de faisceaux courts et parallèles de cellules périneuriales fusiformes, aux prolongements bipolaires allongés et phénomènes d'enroulement autour des vaisseaux.

POINTS IMPORTANTS A RETENIR

- **Présentation clinique :** masse lentement évolutive des tissus mous profonds des membres ou du tronc chez un adulte jeune
- **Histologie :** alternance de plages fibreuses et de nodules myxoïdes, richement vascularisés. Cytologie fusiforme monotone, dépourvue d'atypie cytonucléaire pouvant conduire à tort à un diagnostic de bénignité
- **Immunohistochimie :** MUC4+++
- **Biologie moléculaire :** transcrit *FUS-CREB3L2* majoritairement mais la confirmation moléculaire n'est plus indispensable dans les formes morphologiquement typiques exprimant le MUC4.
- **Pronostic :** suivi à vie impératif (évolution péjorative et métastases retardées)
- **Enjeux :** possiblement diagnostiqué à tort en lésion bénigne

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Bibliographie

- [1] Guillou L, Benhattar J, Gengler C, Gallagher G, Ranchère-Vince D, Collin F, et al. Translocation-positive low-grade fibromyxoid sarcoma: clinicopathologic and molecular analysis of a series expanding the morphologic spectrum and suggesting potential relationship to sclerosing epithelioid fibrosarcoma: a study from the French Sarcoma Group. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1387–402. doi:10.1097/PAS.0b013e3180321959.
- [2] Evans HL. Low-grade fibromyxoid sarcoma: a clinicopathologic study of 33 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2011;35:1450–62. doi:10.1097/PAS.0b013e31822b3687.
- [3] Doyle LA, Möller E, Dal Cin P, Fletcher CDM, Mertens F, Hornick JL. MUC4 is a highly sensitive and specific marker for low-grade fibromyxoid sarcoma. *Am J Surg Pathol* 2011;35:733–41. doi:10.1097/PAS.0b013e318210c268.
- [4] Maretty-Nielsen K, Baerentzen S, Keller J, Dyrop HB, Safwat A. Low-Grade Fibromyxoid Sarcoma: Incidence, Treatment Strategy of Metastases, and Clinical Significance of the FUS Gene. *Sarcoma* 2013;2013:256280. doi:10.1155/2013/256280.
- [5] Hornick JL. *Practical Soft Tissue Pathology: A Diagnostic Approach*. Elsevier; 2018.
- [6] Coindre J-M, Le Loarer F, Karanian-Philippe M, Le Guellec S, Macagno N. *Enseignement post-universitaire : tumeurs des tissus mous*. Académie Internationale de Pathologie, division française; 2019.
- [7] Fletcher CDM, Organization WH. *WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone*. IARC Press; 2013.

Tableau 1 Principales tumeurs conjonctives diffusément myxoides

Tumeurs bénignes	• Myxome/ Angiomyxome superficiel • Lipome à cellules fusiformes/pléomorphes • Myofibroblastome • Angiomyxome profond • Neurofibrome • Périméuriome
Tumeurs à malignité intermédiaire (potentiel de récurrence locale)	• Tumeur myoépithéliale • Chondrosarcome myxoïde extra-squelettique

Sarcomes	• Myxofibrosarcome • Sarcome fibromyxoïde de bas grade • Liposarcome myxoïde/à cellules rondes
-----------------	--

Légendes

Figure 1 : Microbiopsie d'une masse myxoïde des tissus mous, A. Alternance de plages myxoïdes et fibreuses. B. Prolifération de cellules fusiformes monotones, sans atypies, mitoses ou nécrose. C. Expression cytoplasmique diffuse de MUC4.

Figure 1: fine-needle biopsy of a myxoid soft tissue neoplasm. A. Alternating myxoid and fibrous zones. B. Bland spindle cells, without pleomorphism, nuclear atypia, mitotic activity or necrosis. C. Diffuse cytoplasmic expression of MUC4.

Figure 2 : Aspects classiques d'un sarcome fibromyxoïde de bas-grade (A à D). A aspect d'alternance de nodules et plages myxoïdes, cellulaires et richement vascularisés et de zones fibro-collagénique où la densité cellulaire est moindre. B. prolifération de cellules fusiformes monotones sans atypies, activité mitotique ou nécrose. C. Expression cytoplasmique diffuse et intense de MUC4, D. Aspect de rosette collagène à centre hyalinisé.

Figure 2: low-grade fibromyxoid sarcoma. A and B. Alternating myxoid and fibrous zones, with bland spindle cells. C. Diffuse cytoplasmic expression of MUC4. D. Hyalinizing collagen rosette.

Figure 3 : A. Liposarcome bien différencié sclérosant, avec inflexions myxoïdes, B. Rhabdomyosarcome embryonnaire en inflexion myxoïde, C. Chondrosarcome myxoïde extra-squelettique, D. Myoépithéliome des tissus mous : aspect plasmacytoïde des cellules.

Figure 3: A. well-differentiated liposarcoma, sclerotic and myxoid variant, B. Rhabdomyosarcoma with myxoid changes, C. Extraskelatal myxoid chondrosarcoma. D. Myoepithelioma of soft tissue

Figure 4. A. Neurofibrome myxoïde, B. Myxome intramusculaire, C. Lipome à cellules fusiformes myxoïde, D. Périneuriome myxoïde

Figure 4. A. Myxoid neurofibroma, B. Intramuscular myxoma, C. Spindle cell lipoma, myxoid variant, D. Perineurioma, myxoid variant

Figure 5. A. Fasciite nodulaire : prolifération de cellules fusiformes, myofibroblastiques, en faisceaux courts anarchiques et flaqes myxoïdes, B. Aspect lâche, myxoïde et en culture de

fibroblastes, C. Mitoses fréquentes, sans pléomorphisme associé, D. Expression nucléaire de HMGA2.

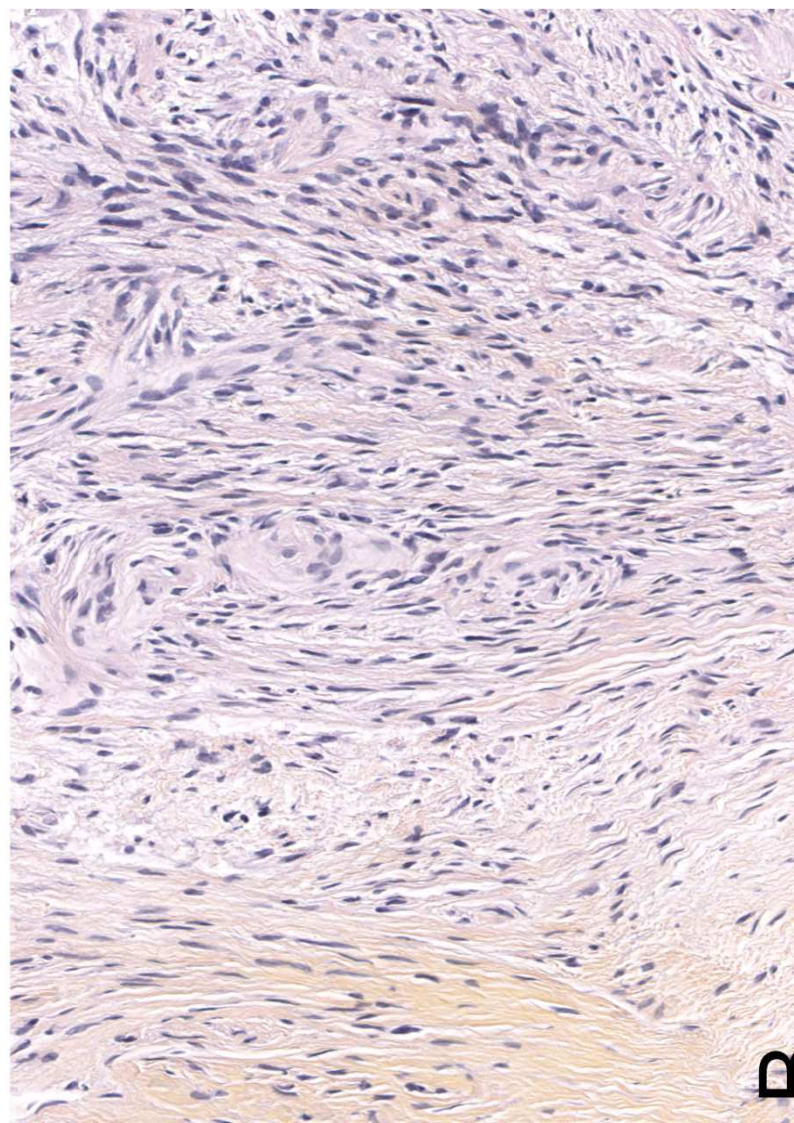
Figure 5. A. Nodular fasciitis with haphazard fascicles of spindle cells and myxoid pools, B. Culture of fibroblasts morphological aspect, C. Frequent mitoses without nuclear pleomorphism, D. Nuclear expression of HMGA2.

Figure 6. A. Liposarcome myxoïde, B. Myxofibrosarcome, C. Vascularisation fine et grillagée dans un liposarcome myxoïde, D. Vascularisation ébouriffée et curviligne du myxofibrosarcome.

Figure 6. A. Myxoid liposarcoma, B. Myxofibrosarcoma, C. Chicken wire, delicate vasculature in myxoid liposarcoma, D. Curvilinear vasculature in myxofibrosarcoma.



C



D



A

Histoséminaire Microbiopsie des tissus mous, Carrefour Pathologie 2019

Cas 2 : Tumeur adipeuse des tissus mous

Case 2 lipomatous soft tissue tumor

François LE LOARER (1,2), Dominique Ranchère (3)

(1) Institut Bergonié, Département de Biopathologie, Bordeaux, France

(2) Université de Bordeaux, Talence, France

(3) Centre Leon Bérard, Département de Biopathologie, Lyon, France

{Renseignements cliniques

Découverte d'une masse intra-abdominale, rétropéritonéale, latéralisée à droite de 30cm chez une jeune fille de 18 ans au cours d'un bilan pour douleurs abdominales persistantes. A l'imagerie, la masse apparaît hétérogène, comportant des composantes graisseuse et tissulaire ainsi que des calcifications. Le tableau évoque en particulier un possible tératome, un liposarcome myxoïde ou un « liposarcome ». Des microbiopsies guidées par scanner sont réalisées à visée diagnostique.

Diagnostic sur microbiopsie : Tumeur adipeuse orthoplasique atypique suspecte de Liposarcome bien différencié. Hypothèse à corrélérer avec les données clinico-radiologiques.

Diagnostic final sur pièce opératoire : Liposarcome dédifférencié de grade 2 selon FNCLCC

Description histologique

Le prélèvement est constitué d'une prolifération adipeuse mature hétérogène comportant des secteurs microvacuolisés évidents dès le faible grossissement. Il existe une vague lobulation toutefois difficile à apprécier sur ces biopsies morcelées. Le contingent microvacuolisé évoque une différenciation lipoblastique immature « fœtale », encore appelée « graisse brune ». Dans ce contingent, les cellules comportent des noyaux centraux ovalaires de taille moyenne assortis d'un cytoplasme multivacuolisé clair ou éosinophile et granuleux. Cette composante immature se mêle et alterne avec des logettes adipocytaires matures. Il existe focalement des plages fibreuses exiguës dévolues de population cellulaire atypique ou un fond myxoïde se manifestant entre les cellules adipocytaires.

Le panel immunohistochimique a montré la positivité hétérogène de HMGA2. Le marquage anti- NY-ESO1 était négatif. Il est notable que le marquage anti-MDM2 était négatif et l'index

de prolifération était estimé négligeable avec le Ki67/Mib1, inférieur à 5%, sans activité mitotique décelable associée.

Le screening FISH n'a pas identifié d'amplification mais une polysomie dans une fraction des cellules lésionnelles.

Le diagnostic proposé était celui de « Tumeur adipeuse orthoplasique atypique suspecte de Liposarcome bien différencié. Hypothèse à corrélérer avec les données clinico-radiologiques. »

L'amplification de *MDM2* est en effet associée à 96% des liposarcomes bien différenciés/dédifférenciés. Son absence ne permet donc pas de retenir ce diagnostic de façon univoque mais la corrélation avec les données radiologiques peut permettre de proposer ce diagnostic et d'orienter la suite de la prise en charge.

Commentaires

Approche diagnostique des tumeurs adipeuses

La reconnaissance d'une ligne de différenciation adipeuse est le plus souvent aisée pour le pathologiste. Les tumeurs adipeuses couvrent un large spectre de lésions de différents niveaux d'agressivité allant des tumeurs bénignes aux tumeurs de haut grade de malignité (**Tableau 1**).

Il convient de distinguer une différenciation adipeuse mature dite « orthoplasique », c'est-à-dire comportant des adipocytes de morphologie classique, à la différenciation adipeuse immature dite « lipoblastique ». Par définition, les lipoblastes comportent un cytoplasme vacuolisé compartimenté et conservé un noyau bien visible de disposition centrale ou excentrée. Trois principaux types de lipoblastes peuvent être observés : les lipoblastes de type fœtaux qui sont multivacuolisés, les lipoblastes « conventionnels » qui comportent un noyau encoché par une à deux vacuoles cytoplasmiques et les lipoblastes pléomorphes qui comportent de volumineux noyaux hyperchromatiques anisocaryotiques, parfois mitotiques, encochés par les vacuoles. Chaque type cellulaire oriente vers un type de tumeur adipeuse distinct (**Tableau 2**).

Marqueurs immunohistochimiques utiles au diagnostic des tumeurs adipeuses

En complément des aspects morphologiques, quelques anticorps permettent d'affiner les hypothèses diagnostiques pour classer formellement la lésion ou juger de l'utilité d'un screening moléculaire.

-HMGA2 est un anticorps exprimé par les lipomes et les liposarcomes bien différenciés/dédifférenciés(1). Il n'est donc pas utile pour la distinction bénin/malin. En revanche, il permet de confirmer la nature proliférative d'un tissu adipeux d'apparence orthoplasique, d'orienter s'il est négatif vers des sous-types particuliers de tumeurs adipeuses, en particulier les lipomes à cellules fusiformes/pléomorphes (négatifs dans 95% des cas), les

hibernomes, liposarcomes myxïdes/à cellules rondes, les lipoblastomes. Il est également utile pour distinguer face à des cellules atypiques au sein d'une tumeur adipeuse un infiltrat histiocytaire réactionnel de cellules adipeuses atypiques faisant alors suspecter un liposarcome bien différencié/dédifférencié.

-MDM2 est un anticorps marquant les liposarcomes bien différenciés/dédifférenciés. Néanmoins, le niveau d'expression varie selon le degré de différenciation de la tumeur. Il peut être ainsi négatif ou exprimé seulement focalement dans les liposarcomes bien différenciés alors que son expression est en règle plus diffuse dans les liposarcomes dédifférenciés. La coexpression de P16 augmente la probabilité qu'une amplification de *MDM2* soit la cause de l'hyperexpression protéique observée de MDM2(2). Il convient en effet de garder à l'esprit qu'une expression hétérogène de MDM2 n'est pas spécifique d'un liposarcome dédifférencié mais peut s'observer dans certains sarcomes de haut grade comme les myxofibrosarcomes, les tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques ou les sarcomes pléomorphes indifférenciés.

-CD34 est un anticorps fortement et diffusément exprimé par les myofibroblastomes, les lipomes à cellules fusiformes/pléomorphe mais négatif dans les liposarcomes myxoïde/à cellules rondes. Certaines équipes utilisent d'autres marqueurs pour diagnostiquer ces lésions avec la desmine, les récepteurs à l'oestrogène et à la progestérone (RE, RP) pour les myofibroblastomes et le RB1. La protéine RB1 correspond au produit protéique du gène suppresseur de tumeurs Retinoblastoma : c'est donc une perte d'expression nucléaire qui est recherchée. L'anticorps est souvent d'interprétation difficile avec un aspect de perte en mosaïque dont la significativité ne permet pas de conclure dans près d'un cas sur deux.

-NY-ESO1 est un marqueur sensible et spécifique des liposarcomes myxoïde/à cellules rondes. Il est confirmatoire du diagnostic si la morphologie observée est typique ou évocatrice du diagnostic.

-PLAG1 est parfois utilisé pour marquer les lipoblastomes qui sont associés à des réarrangements du gène du même nom. Son expression n'est toutefois pas toujours intense et manque de sensibilité.

Screening moléculaire des tumeurs adipeuses

Les altérations moléculaires observées dans les tumeurs adipeuses sont très variées incluant des translocations récurrentes, l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs et des amplifications

d'oncogènes. Ce dernier mécanisme est de loin le plus fréquent avec l'emblématique amplification de l'oncogène *MDM2* dans les liposarcomes bien différenciés/dédifférenciés. Les indications au screening moléculaire d'une amplification de *MDM2* peuvent être clinique et/ou morphologiques. Sur le plan clinique, une tumeur adipeuse de plus de 10cm en siège profond (a fortiori si rétropéritonéal) ou au-delà de 15cm au niveau des membres et de la paroi du tronc, une récurrence tumorale sont évocatrices en première intention d'un liposarcome et justifie d'un screening moléculaire quels que soient les aspects morphologiques observés(3).

Sur le plan morphologique, toute tumeur adipeuse comportant des septas fibreux contenant des éléments cellulaires atypiques ou toute tumeur comportant une double composante adipeuse et cellulaire pléomorphe/fusifforme mitotique sont suspectes de représenter un liposarcome bien différencié/dédifférencié. Toute tumeur pléomorphe indifférenciée et inclassée de siège rétropéritonéal constitue un liposarcome dédifférencié jusqu'à preuve moléculaire du contraire(4).

La principale difficulté à laquelle est confrontée le pathologiste est celle des microbiopsies de tumeurs adipeuses orthoplasiques compte tenu de l'hétérogénéité des liposarcomes bien différenciés. En théorie, une microbiopsie ne devrait être réalisée par les équipes cliniques que s'il existe une présomption de tumeur maligne ou pour valider une attitude d'abstention face à une tumeur adipeuse a priori bénigne. En pratique, si ces indications cliniques sont respectées, le screening moléculaire devrait être réalisé sur toutes les microbiopsies de tumeurs adipeuses non concluantes en cas d'expression de HMGA2. Il est notable qu'un liposarcome dédifférencié présente un aspect radiologique typique en IRM du fait de la coexistence des deux composantes adipeuses et tissulaires. Si les aspects morphologiques sont cohérents, le screening moléculaire est facultatif.

Pour les autres screening moléculaires comme la recherche de la translocation *DDIT3* du liposarcome myxoïde, leur recours est plus classique, guidé par les aspects morphologiques.

Approche diagnostique de l'observation

Dans ce cas, la lésion observée comportait une double composante adipeuse mature et lipoblastique immature. L'hypothèse d'un hibernome était envisageable puisque ces lésions bénignes sont volontiers localisées dans le rétropéritoine même si ce type de lésion affecte plutôt des populations pédiatriques.

Néanmoins, la positivité focale de l'immunomarquage anti-HMGA2 montre que cette lésion est associée à l'activation d'une voie de lipomagenèse normalement non impliquée dans les hibernomes classiques. La corrélation avec les données cliniques (lésion volumineuse de 30cm, lésion hétérogène à l'imagerie) achève de confirmer que l'hypothèse d'hibernome n'est pas

cohérente. L'immunomarquage anti-MDM2 inutile ici car peu sensible dans le contexte de tumeur adipeuse orthoplasique était négatif mais n'éliminait pas l'hypothèse principale de liposarcome bien différencié.

Le screening par FISH avec la sonde ciblant le locus de *MDM2* a mis en évidence la présence d'une polysomie de *MDM2* dans une fraction des cellules lésionnelles, d'aspect non spécifique. Le diagnostic proposé était néanmoins celui de suspicion de liposarcome bien différencié avec le soutien des données radiologiques très évocatrices d'un liposarcome dédifférencié. L'examen de la pièce de résection a par la suite confirmé l'existence d'une composante dédifférenciée sous la forme d'une composante cellulaire pléomorphe mitotique de grade 2 selon FNCLCC.

Diagnostics différentiels

Les différents diagnostics différentiels qui pouvaient être envisagés ici incluaient le liposarcome myxoïde/à cellules fusiformes, l'hibernome, un lipome mais surtout et jusqu'à preuve du contraire le liposarcome bien différencié.

Les liposarcomes myxoïdes/à cellules fusiformes se développent le plus souvent au niveau des membres mais peuvent rarement se développer en intra-tronculaire (médiastin, rétropéritoine). Ils affectent surtout des adultes jeunes à la 3^e décade mais constituent le type de liposarcome le plus fréquent en population pédiatrique. Ces lésions comportent un stroma myxoïde richement vascularisé par des capillaires arborescents, parfois tellement abondant qu'il donne à la tumeur un aspect pseudo-lymphangiomateux. La composante adipocytaire est d'abondance et d'aspect variable mêlant des adipocytes matures et des lipoblastes univacuolaires non pléomorphes. Il arrive que les cellules lésionnelles forment des foyers plus cellulaires solides sans stroma myxoïde interjacent qui lorsqu'il représente plus de 5% de la surface tumorale totale correspond à une composante dite de « liposarcome à cellules rondes », cliniquement plus agressive. Ces tumeurs sont négatives pour HMGA2, CD34 et expriment fortement et diffusément NY-ESO1 dans plus de 90% des cas(5).

Elles sont associées à des translocations récurrentes impliquant le gène *DDIT3* mais la confirmation moléculaire n'est pas obligatoire en cas de morphologie et de profil immunohistochimique typiques.

Un hibernome pouvait également être discuté ici compte tenu de la différenciation lipoblastique multivacuolaire immature observée, évoquant de la « graisse brune ». Ces lésions affectent typiquement des enfants et le rétropéritoine est une zone de prédilection. Ces tumeurs sont le plus souvent de petite taille, inférieure à 5 cm mais des cas de plus de 20cm ont été rapportés. Les hibernomes ne sont pas associés à l'activation des voies de la lipomagenèse comme dans les lipomes conventionnels et les liposarcomes bien différenciés/dédifférenciés et marquée par

l'expression de HMGA2. La positivité de HMGA2 écarte donc *a priori* cette hypothèse dans cette observation.

Les lipomes peuvent être volumineux et se développent de façon ubiquitaire et à tout âge. Néanmoins, ils sont d'autant plus suspects de représenter un liposarcome bien différencié qu'ils surviennent après 50 ans et s'ils mesurent plus de 10cm. Les lipomes comme les liposarcomes bien différenciés expriment HMGA2 de façon le plus souvent diffuse à la différence de la graisse normale et des autres lipomes comme les lipomes à cellules fusiformes/pléomorphes. La présence de remaniements nécrotiques est d'autant plus fréquente que le lipome est volumineux et parfois difficile à distinguer des atypies d'un liposarcome bien différencié. L'adiponécrose se manifeste par l'irrégularité de taille des logettes adipocytaires qui confluent et forment des pseudokystes et l'afflux d'histiocytes parfois spumeux dont les noyaux plus volumineux voire hyperchromatiques inquiètent le pathologiste. La kystisation peut s'associer à une fibrose discrète. Le plus souvent, cet infiltrat histiocytaire n'est pas disposé au sein des septa fibreux et n'exprime pas l'HMGA2 à la différence de la composante tumorale des liposarcomes bien différenciés.

Enfin les liposarcomes bien différenciés/dédifférenciés représentent le type de liposarcome le plus fréquent, définis par leur association à des amplifications de l'oncogène *MDM2*. Ces tumeurs affectent le plus souvent des adultes avec pic à la 6^e décade et ont un tropisme particulier pour le rétropéritoine bien que toutes les localisations soient possibles.

Ce spectre de tumeurs inclue les liposarcomes bien différenciés (LPS-BD) qui sont des tumeurs dites à malignité intermédiaire, c'est-à-dire localement agressives mais dépourvues de potentiel métastatique à la différence des liposarcomes dédifférenciés (LPS-DD). Sur le plan morphologique, les LPS-BD sont hétérogènes comportant des zones adipeuses d'allure anodine « lipoma-like » et des zones découpées par des septa fibreux épais comportant des cellules pléomorphes atypiques. Les cellules atypiques peuvent également se disposer au pourtour des vaisseaux. Les LPS-DD comportent par définition une composante de LPS-BD associée à un contingent tumoral non lipogénique dit « dédifférencié » auquel il se mêle de façon abrupte. Le contingent dédifférencié peut prendre tous les aspects morphologiques imaginables allant d'une prolifération fibroblastique de bas grade à une prolifération pléomorphe de haut grade. Cette composante dédifférenciée doit faire l'objet d'un grading histologique selon les critères diagnostiques de la FNCLCC puisqu'il est corrélé au risque métastatique et d'évolution clinique défavorable(6).

Points importants à retenir

- Les liposarcomes bien différenciés/dédifférenciés sont associés à une grande plasticité morphologique qui rend leur diagnostic difficile sur microbiopsie.
 - La corrélation avec les données radiologiques est d'un apport précieux car les liposarcomes dédifférenciés présentent un aspect caractéristique en imagerie qui peut permettre de lever le doute et même de surseoir au screening moléculaire dans certaines circonstances.
 - L'identification précise du type de différenciation adipeuse permet d'orienter les hypothèses diagnostiques.
 - L'immunomarquage anti-MDM2 n'a d'intérêt que pour screener des tumeurs pléomorphes non adipeuses et dans les liposarcomes dédifférenciés alors que sa utilité pratique est faible en cas de tumeur adipeuse orthoplasique.
 - Le diagnostic sur microbiopsie doit toujours prendre en compte la possibilité d'un biais d'échantillonnage. En cas de discordance entre la clinique, la morphologie et les données moléculaires, un rappel de la nécessité d'intégrer l'ensemble des données pour parvenir au diagnostic final n'est jamais superflue...
- }

Légendes des figures

Figure 1 Microbiopsie de la masse adipeuse avec aspect hétérogène des fragments dès le faible grossissement (A). Coexistence au sein de la masse de foyers lipoblastiques (à gauche) et lipogéniques matures (à droite) (B). Il existe des foyers discrètement fibreux comportant des cellules d'aspect anodin « fibroblastique » ainsi que des cellules à noyaux plus volumineux chromatique mêlées au adipocytes (C). Cette lésion comporte plusieurs stades de différenciation lipogénique avec présence de lipoblastes uni- ou multi-vacuolaires, des lipoblastes immatures de type « graisse brune » et des adipocytes matures (D). Certains territoires évoquaient des foyers d'adiponécrose avec l'irrégularité des logettes adipocytaires et la présence de cellules à noyau plus volumineux mêlées aux adipocytes pouvant évoquer des histiocytes €.

English version: Core needle biopsy of a lipomatous tumour highly heterogeneous at low magnification (A). Both mature adipocytic and immature lipoblastic foci coexist within the tumor bulk (B). The lesion contains fibrous foci with benign-looking fibroblastic cells as well as cells with atypical nuclei admixed with the adipocytes (C). Several stages of lipogenic differentiation are visible, including immature lipoblast reminiscent of brown fat, univacuolar

lipoblasts and mature adipocytes (D). Some areas displayed adipocytes irregular in size along with histiocytes-like cells, mimicking fat necrosis (E).

Tableau 2 Principaux patterns morphologiques associés aux tumeurs adipeuses

Pattern morphologique	Hypothèses diagnostiques prioritaires à confirmer/écarter
Présence de lipoblastes pléomorphes	Liposarcome pléomorphe
Présence de lipoblastes conventionnels	Liposarcome myxoïde
Tissu adipeux orthoplasique	Liposarcome bien différencié (intra-tronculaire) Tumeur adipeuse atypique (membre et paroi du tronc) Lipome
Septa fibreux avec Cellules atypiques	Liposarcome bien différencié (intra-tronculaire) Tumeur adipeuse atypique (membre et paroi du tronc)
Cellules plurinucléées/hyperchromatiques sans septa, mêlées aux adipocytes	Lipome pléomorphe Adiponécrose
Stroma myxoïde	Liposarcome myxoïde Lipoblastome Lipome à cellules fusiformes/pléomorphes Lipome chondroïde
Lipoblastes immatures dits « fœtaux »	Hibernome Tumeur adipeuse atypique fusocellulaire/pléomorphe Liposarcome bien différencié/dédifférencié

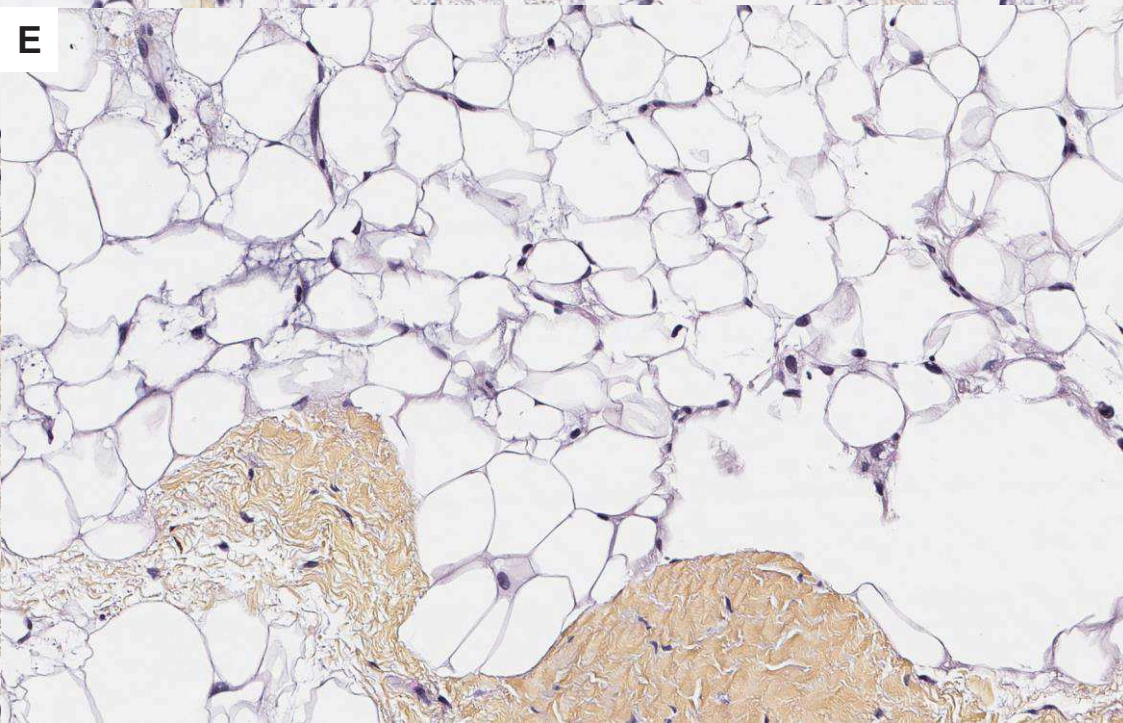
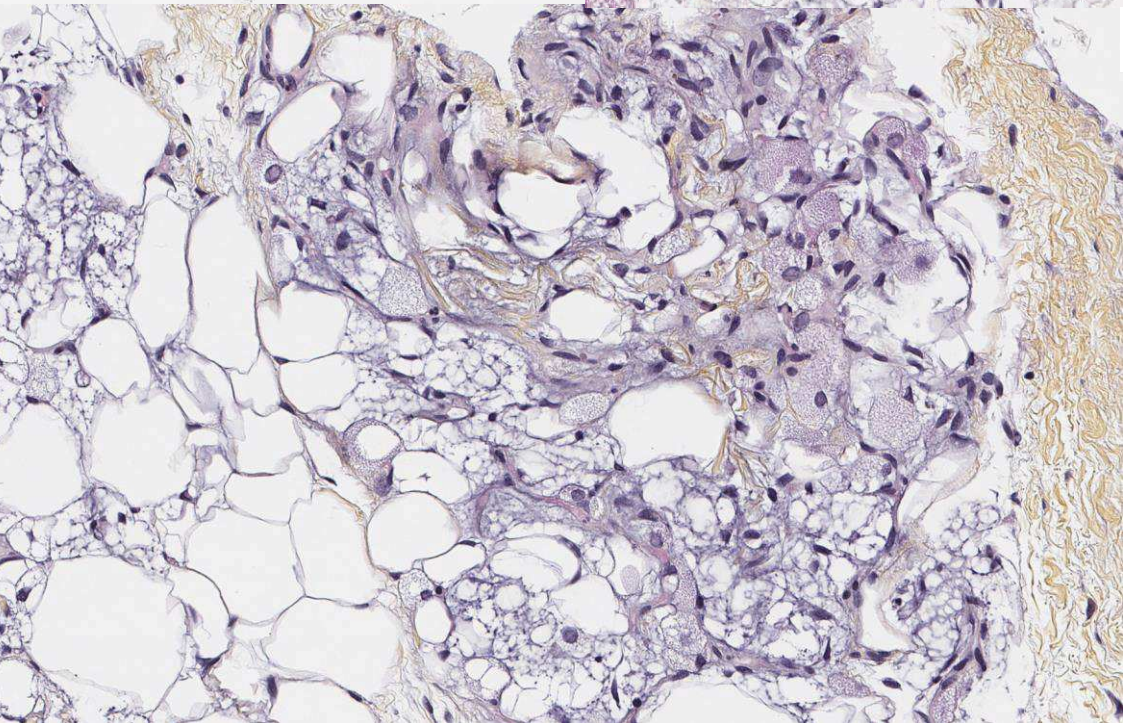
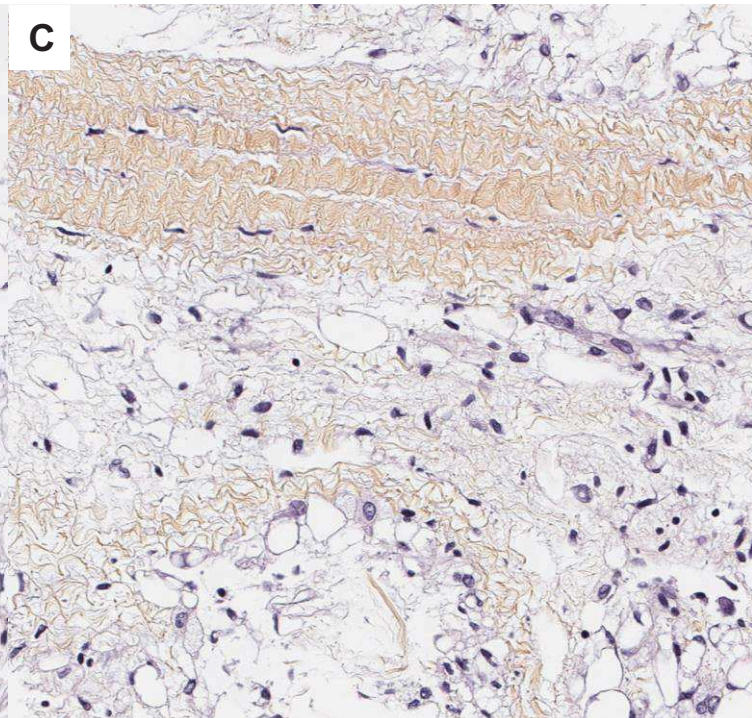
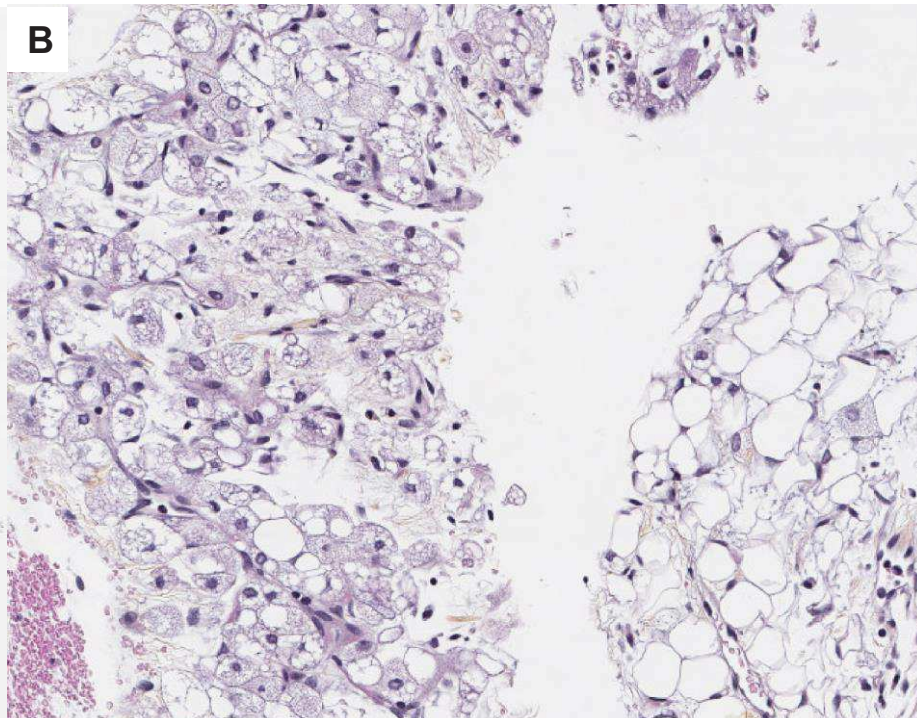
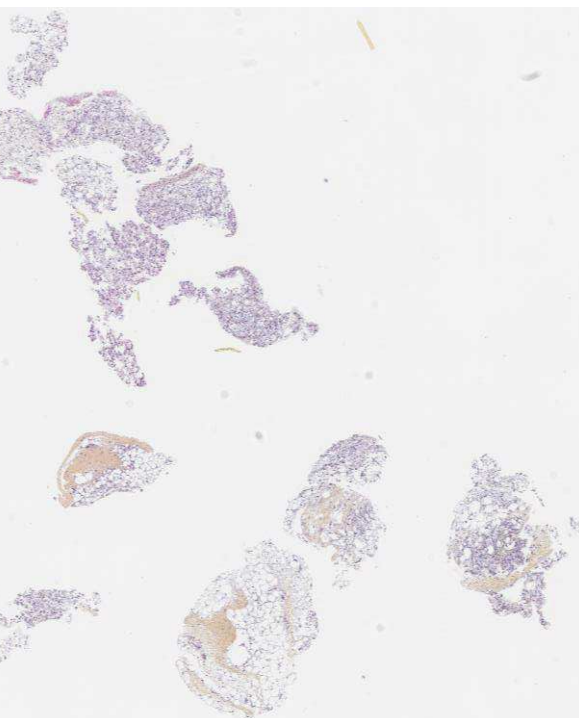
Tableau 1 : Principales tumeurs conjonctives adipeuses

Tumeurs bénignes	• Lipome à cellules fusiformes/pléomorphes • Myofibroblastome
Tumeurs à malignité intermédiaire (potentiel d'évolution locale)	• Tumeur lipomateuse atypique (synonyme de liposarcome bien différencié au niveau des membres) • Liposarcome bien différencié (dans le rétropéritoine)
Sarcomes	• Liposarcome dédifférencié • Liposarcome pléomorphe • Liposarcome myxoïde/à cellules rondes

Références bibliographiques

1. Dreux N, Marty M, Chibon F, Velasco V, Hostein I, Ranchere-Vince D, et al. Value and limitation of immunohistochemical expression of HMGA2 in mesenchymal tumors: about a series of 1052 cases. Mod Pathol. 2010;23(12):1657-66.

2. Kammerer-Jacquet SF, Thierry S, Cabillic F, Lannes M, Burtin F, Henno S, et al. Differential diagnosis of atypical lipomatous tumor/well-differentiated liposarcoma and dedifferentiated liposarcoma: utility of p16 in combination with MDM2 and CDK4 immunohistochemistry. *Hum Pathol.* 2017;59:34-40.
3. Clay MR, Martinez AP, Weiss SW, Edgar MA. MDM2 and CDK4 Immunohistochemistry: Should It Be Used in Problematic Differentiated Lipomatous Tumors?: A New Perspective. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(12):1647-52.
4. Le Guellec S, Chibon F, Ouali M, Perot G, Decouvelaere AV, Robin YM, et al. Are peripheral purely undifferentiated pleomorphic sarcomas with MDM2 amplification dedifferentiated liposarcomas? *Am J Surg Pathol.* 2014;38(3):293-304.
5. Hemminger JA, Iwenofu OH. NY-ESO-1 is a sensitive and specific immunohistochemical marker for myxoid and round cell liposarcomas among related mesenchymal myxoid neoplasms. *Mod Pathol.* 2013;26(9):1204-10.
6. Gronchi A, Collini P, Miceli R, Valeri B, Renne SL, Dagrada G, et al. Myogenic differentiation and histologic grading are major prognostic determinants in retroperitoneal liposarcoma. *Am J Surg Pathol.* 2015;39(3):383-93.



Cas n°3 – Tumeur des tissus mous à cellules fusiformes

Sophie Le Guellec (1), F Le Loarer (2,3)

(1)Institut Claudius Regaud, Universitaire du Cancer-Toulouse, Oncopole (IUC-T)

(2) Institut Bergonié, Département de Biopathologie, Bordeaux, France

(3) Université de Bordeaux, Talence, France

Renseignements cliniques

Patient de 49 ans avec un antécédent de chirurgie de la thyroïde pour nodule « bénin » il y a 10 ans et une cholécystectomie il y a deux ans. Le patient mentionne l'apparition d'un syndrome de masse à la suite d'un choc lors d'un déménagement il y a 1 an, suivie d'une croissance lentement progressive, sans douleur associée.

Le bilan d'imagerie identifie sur l'IRM une masse, profonde, au contact de l'humérus, à la face postérieure du coude, sans communication avec l'articulation, bien limitée, de 9 cm de grand axe. Elle présente un signal tissulaire avec des calcifications intra-lésionnelles. Aucune réaction osseuse ou périostée n'est observée (Fig.1A et 1B).

Une microbiopsie sous contrôle échographique est réalisée avec un trocart de 14 gauge.

Diagnostic

Synovialosarcome monophasique à cellules fusiformes, de grade 2 selon la classification de la FNCLCC.

Description histologique

La microbiopsie est entièrement lésionnelle, d'aspect « bleue » au faible grossissement du fait de la forte densité cellulaire (Fig 1C). La vascularisation est visible dès ce grossissement, d'aspect hémangiopericytaire comportant des vaisseaux plus ou moins dilatés et branchés en « bois de cerf » (Fig. 1D et 2A). La prolifération est agencée en faisceaux plus ou moins longs, (Fig. 2A et 2B), constitués de cellules, monomorphes, avec noyau ovalaire, assorti d'un cytoplasme peu visible avec des images de chevauchement cellulaire. Le compte mitotique est de 6 mitoses pour 10 HPF. Il n'est pas visualisé de nécrose tumorale.

Le panel immunohistochimique effectué a montré une négativité de la pan-cytokératines de type AE1/AE3 (Fig. 2C), une positivité hétérogène et « sale » avec l'EMA (Fig. 2D). Le CD34 souligne la vascularisation hémangiopéricytaire sans marquage des cellules tumorales (Fig. 2E). Une positivité focale de quelques cellules fusiformes en amas est notée avec la PS100 (Fig. 2F).

L'analyse par technique FISH avec la sonde (de type break-apart) ciblant *SS18* montre un réarrangement de ce gène (présence au sein des noyaux tumoraux d'un double signal vert/rouge fusionné, normal et de signaux vert et rouge séparés témoignant de la présence d'une translocation ; Fig. 3A).

Démarche diagnostique d'une tumeur des tissus mous associée à un pattern fusiforme

La reconnaissance du pattern fusiforme d'une tumeur des tissus mous est un préalable qui permet de hiérarchiser les hypothèses diagnostiques pertinentes.

Il convient de garder à l'esprit qu'une lésion fusiforme n'est pas nécessairement conjonctive même si les tumeurs conjonctives sont en effet sur-représentées dans ce contexte morphologique. Les données cliniques peuvent orienter les hypothèses : une localisation dans les tissus mous profonds en topographie sous-aponévrotique comme dans l'observation présentée ici est un argument fort en faveur d'une tumeur conjonctive primitive. Le contexte clinique peut également orienter de façon déterminante car certaines topographies imposent d'éliminer systématiquement certaines tumeurs quels que soit les aspects morphologiques avec les exemples de la GIST dans les tumeurs des parois des segments digestifs, du liposarcome dédifférencié dans les tumeurs rétropéritonéales.

L'étude morphologique doit systématiquement tenter d'identifier une ligne de différenciation morphologique, incluant des signes de différenciation myogénique (abondance du cytoplasme éosinophile, faisceaux entrecroisés à angle droit), rhabdomyoblastiques (présence de cellules rhabdoides, de cellules à cytoplasme rubanné et strié), myofibroblastique (cellules au noyau ovalaire clairs ponctué de petit nucléolé assorti d'un cytoplasme étiré amphophile), lipogénique (présence d'adipocytes matures ou de lipoblastes), vasculaire (vasoformation évidente ou fentes vasculaires avec aspect de suffusion hémorragique). La présence de rosettes géantes orientera vers un sarcome fibromyxoïde de bas grade.

Face à une tumeur indifférenciée, l'immunohistochimie sera d'un apport encore plus crucial et devrait comporter en première intention les marqueurs AE1/E3, EMA, PS100, CD34, Actine muscle lisse. Selon les aspects morphologiques et/ou en seconde intention d'autres marqueurs pourront être prescrits pour préciser la différenciation myogénique (H-caldesmone, desmine, myogénine, MYOD1), stromale gastrointestinale (CD117, DOG1), vasculaire (CD31 et ERG) et lipogénique (HMGA2 et MDM2).

De plus, il convient de rechercher systématiquement des « critères d'agressivité » morphologiques de la tumeur fusiforme en cours de typage et en particulier en cas d'incertitude diagnostique afin de distinguer les lésions bénignes des lésions malignes.

Enfin, les techniques de biologie moléculaire permettent de valider certaines hypothèses et sont indispensables pour les tumeurs les plus indifférenciées ou très trompeuses sur le plan morphologique : les synoviosarcomes en sont un très bon exemple car ils sont associés à une très grande variabilité morphologique et phénotypique.

Hiérarchisation des hypothèses diagnostiques face à une tumeur des tissus mous associée à un pattern fusiforme

Dans l'observation exposée ici, les informations pouvaient être intégrées de la façon suivante:

- Il s'agit d'une tumeur conjonctive à cellules fusiformes monotones,
- présence d'une vascularisation hémangiopéricytaire,
- localisation profonde au niveau des tissus mous d'un membre et de grande taille,
- contexte de patient adulte d'âge moyen,

Au vu de ces informations, l'hypothèse à privilégier est celle d'un **synoviosarcome** (monophasique). Les immunomarquages nécessaires pour conduire au diagnostic final incluent : AE1/AE3, EMA, CD34 et la FISH SS18.

Face à une lésion fusiforme, il convient d'appliquer un raisonnement systématique et d'avoir en tête les principales entités tumorales associées à un pattern fusocellulaire (**Tableau 1**).

Dans ce cas, les principaux diagnostics différentiels à envisager incluaient

-la **tumeur fibreuse solitaire (TFS)** : il s'agit d'une tumeur à phénotype fusocellulaire constituée de cellules monotones et comportant une vascularisation hémangiopéricytaire (Fig. 3B). La présentation clinique est assez similaire au synoviosarcome. Sur le plan

morphologique, il s'agit le plus souvent d'une tumeur moins densément cellulaire associée à un stroma collagène plus abondant. L'immunomarquage anti-CD34 est utile pour le diagnostic différentiel car dichotomique : il est toujours négatif dans les SS mais fortement exprimé dans la plupart des TFS (Fig. 3B). L'anticorps anti-STAT6 est le critère diagnostic essentiel de ces tumeurs qui l'expriment quasi-constamment de façon diffuse au niveau nucléaire.

-La **tumeur maligne des gaines des nerfs périphériques (MPNST)**: ces tumeurs sont le plus souvent associées à un pattern fusiforme et comportent des « chevrons » dans leur forme la plus typique (Fig. 3D). L'aspect cytologique de ces tumeurs est très variable allant d'un aspect pléomorphe à un aspect très monotone, auquel cas elles sont alors très similaires à un SS. De plus, les MPNST n'expriment que de façon focale les marqueurs nerveux et un pattern de marquage peut être observé dans les SS : il existe donc un chevauchement également en immunohistochimie entre ces deux entités (Fig.3D). Le SS est un diagnostic différentiel majeur des MPNST qu'il faut toujours avoir en tête avant de poser le diagnostic de MPNST si le patient n'a pas de neurofibromatose connue. Le screening moléculaire à la recherche d'une translocation impliquant *SS/8* est parfois le seul moyen de distinguer formellement ces deux tumeurs.

-Le **liposarcome dédifférencié (LPS DD)** : la composante dédifférenciée des LPS DD peut prendre n'importe quel aspect morphologique même si une morphologie fusocellulaire et monotone reste exceptionnelle dans ce contexte (Fig. 3C). Le plus souvent ces lésions sont hétérogènes mais l'hétérogénéité peut manquer sur une microbiopsie. En topographie rétro-péritonéale, ou au niveau des tissus mous profond un LPS DD doit systématiquement être envisagé et justifie au minimum d'un immunomarquage anti-MDM2.

-Un **rhabdomyosarcome à cellules fusiformes** : ces tumeurs se manifestent par des proliférations fusiformes monotones mais sont néanmoins plus fibreuses et moins cellulaires que les SS (Fig. 3E). Elles affectent avec prédilection des enfants, un terrain rarement associé aux synovialosarcomes. Ce diagnostic différentiel est donc moins probable et peut facilement être écarté au moindre doute à l'aide des immunomarquages anti-desmine, myogénine et MYOD1 (Fig.3E).

Panel immunohistochimique face à une lésion fusocellulaire

Le panel immunohistochimique de première intention utile face à une tumeur fusocellulaire dépourvue de ligne de différenciation peut inclure AE1/E3 et EMA, PS100 (ou SOX10),

CD34, Desmine. Toutefois ce panel est modulé selon les orientations morphologiques observées (cf Logigramme).

Les cytokératines permettent de couvrir les carcinomes sarcomatoïdes et les synoviosarcomes, en particulier. Selon la topographie, des marqueurs plus spécifiques pourront être associés comme des cytokératines de haut poids moléculaire (p63, p40, CK5/6) afin de ne pas méconnaître un carcinome épidermoïde peu différencié/sarcomatoïde.

Les marqueurs musculaires sont utiles afin d'identifier une différenciation musculaire et peuvent être combinés si le phénotype est suspecté sur la morphologie. La H-caldesmone est le marqueur le plus spécifique d'une différenciation musculaire lisse. A l'inverse la positivité isolée de l'actine muscle lisse n'est pas suffisante pour affirmer une différenciation musculaire lisse mais peut indiquer une différenciation myofibroblastique ou être aspécifique.

Le CD34 est très utilisé dans la morphologie fusocellulaire. Sa négativité permet d'éliminer un dermatofibrosarcome. Une positivité diffuse est attendue dans la tumeur fibreuse solitaire, le myofibroblastome alors qu'elle élimine un synoviosarcome et un sarcome fibromyxoïde de bas grade.

La PS100 reste très utilisée dans le panel de première intention. La PS100 est toutefois moins spécifique que le SOX10 qui lorsqu'il est exprimé indique une différenciation mélanocytaire, myoépithéliale ou schwannienne.

Commentaires sur le synoviosarcome

Le synoviosarcome (SS) est une tumeur mésenchymateuse maligne qui combine à des degrés variables une différenciation épithéliale (visible en morphologie sous la forme de structures glandulaires ou parfois réduite à la simple expression en foyers de marqueurs épithéliaux comme l'AE1/E3 et l'EMA) et une différenciation conjonctive d'architecture fusiforme, le plus souvent prédominante.

La dénomination historique de cette tumeur a été conservée bien que son origine synoviale supposée ait été depuis longtemps écartée (1). Leur pathogénèse est liée à la survenue de la translocation $t(X;18)(p11;q11)$ aboutissant à un transcrit de fusion *SS18-SSX*.

Le SS représente 5 à 10 % des sarcomes des tissus mous. Bien que le SS touche tous les âges, plus de la moitié des cas surviennent chez les adolescents et les adultes jeunes (âge médian : 26 ans ; 90% des sujets ont moins de 50 ans), en proportion égale entre les deux sexes. Les SS

touchent avec prédilection les tissus mous profonds des membres supérieurs et inférieurs (70%, souvent en situation juxta-articulaire) mais également le tronc (15%), la tête/cou (7%)(2). De manière intéressante, le diagnostic de SS peut être suspecté sur la présence de calcifications intra-tumorales identifiables en radiologie dans près d'1/3 des cas.

La composante épithéliale peut se présenter sous la forme de cordons, nids ou glandes et peut être pris à tort pour un adénocarcinome. Toutefois, la composante fusiforme est toujours présente, typiquement de forte densité cellulaire avec stroma restreint composée de cellules aux noyaux ovales monomorphes. Ces zones cellulaires peuvent alterner avec des zones moins cellulaires plus collagéniques ou myxoïdes. La vascularisation est souvent de type hémangiopéricytaire et sa présence doit toujours faire discuter la possibilité du SS.

Les SS peuvent se présenter sous une forme plus trompeuse dite « peu différenciée » dans laquelle les cellules ont un aspect ovoïde ou rond et sont volontiers très mitotiques, évoquant alors un sarcome à cellules rondes du type sarcome d'Ewing.

D'un point de vue immunohistochimique, les cellules épithéliales et souvent quelques cellules fusiformes dispersées, sont positives pour les pankératines AE1/AE3 mais c'est surtout l'EMA qui présente de manière constante une positivité hétérogène (et « sale ») au niveau des cellules fusiformes (et diffuse au niveau des cellules épithéliales). La protéine S100 est positive dans 30 % des cas, mais rarement de façon extensive. Par contre, le CD34 est constamment négatif. L'anticorps TLE1 est positif dans les SS mais ce marqueur est peu spécifique, positifs dans les MPNST (1,3,4). L'immunomarquage anti SMARB1/INI1 met en évidence dans deux tiers des cas une atténuation d'expression du signal diffuse ou mosaïque voire une perte d'expression complète au sein des cellules lésionnelles. Cet aspect est dans ce contexte morphologique évocateur du diagnostic d'un synovialosarcome.

Sur le plan génétique, ces tumeurs sont associées dans plus de 95% des cas à une translocation faisant intervenir le gène *SS18* avec différents partenaires (5,6).

Le traitement repose sur une chirurgie monobloc avec marges carcinologiques pouvant être complétée par un traitement (néo)-adjuvant selon les cas. L'évolution est dominée par les récidives locales parfois multiples et des métastases en particulier au niveau des poumons. Le pronostic des enfants/adolescents est moins péjoratif que celui des adultes avec une survie spécifique à 5 ans de 83% chez les enfants/adolescents et de 62% chez les adultes(2).

POINTS IMPORTANTS A RETENIR

- Les synovialosarcomes peuvent être suspectés en cas de présence de calcifications intra-tumorales à l'imagerie.
- Les clefs diagnostiques morphologiques orientant vers un synovialosarcome incluent une tumeur « d'aspect bleu », une vascularisation hémangiopéricytaire, des cellules fusiformes monotones.
- Les clefs diagnostiques à l'immunohistochimie incluent l'expression focale, « sale » mais constante de l'EMA, CD34 « toujours » négatif.
- La mise en évidence de la translocation spécifique t(X;18)(p11;q11) par technique FISH ou RT-PCR est indispensable au diagnostic de synovialosarcome.

Références

- 1- Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, et al. World Health Organization classification of tumours: Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Lyon, France: IARC Press 2013.
- 2- Sultan I, Rodriguez-Galindo C, Saab R, Yasir S, Casanova M, Ferrari A. Comparing children and adults with synovial sarcoma in the Surveillance, Epidemiology, and End Results program, 1983 to 2005: an analysis of 1268 patients. Cancer. 2009 Aug 1;115(15):3537-47.
- 3- Foo WC, Cruise MW, Wick MR, Hornick JL. Immunohistochemical staining for TLE1 distinguishes synovial sarcoma from histologic mimics. Am J Clin Pathol. 2011;135:839-44.
- 4- Pelmus M, Guillou L, Hostein I, Sierankowski G, Lussan C, Coindre JM. Monophasic fibrous and poorly differentiated synovial sarcoma: immunohistochemical reassessment of 60 t(X;18)(SYT-SSX)-positive cases. Am J Surg Pathol. 2002 Nov;26(11):1434-40.
- 5- Pierron G, Tirode F, Lucchesi C, Reynaud S, Ballet S, Cohen-Gogo S et al. A new subtype of bone sarcoma defined by BCOR-CCNB3 gene fusion. Nat Genet. 2012 4;44:461-6.
- 6- Guillou L, Coindre J, Gallagher G, Terrier P, Gebhard S, de Saint Aubain Somerhausen et al. Detection of the synovial sarcoma translocation t(X;18)(SYT;SSX) in paraffin-embedded tissues using reverse transcriptase-polymerase chain reaction: a reliable and powerful diagnostic tool for pathologists. A molecular analysis of 221 mesenchymal tumors fixed in different fixatives. Hum Pathol. 2001 Jan;32(1):105-12.

Tableau 1 : Principales tumeurs conjonctives fusiformes

Tumeurs bénignes	• Leïomyome • Lipome à cellules fusiformes • Myofibroblastome (de type mammaire) • Schwannome
Tumeurs à malignité intermédiaire (potentiel d'évolution locale)	• Tumeur fibreuse solitaire • Fibromatose de type desmoïde • Tumeur myofibroblastique inflammatoire • Sarcome de Kaposi • Dermatofibrosarcome
Sarcomes	• Sarcome fibromyxoïde de bas grade • Leïomyosarcome • Liposarcome dédifférencié • Tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques (MPNST) • Rhabdomyosarcome à cellules fusiformes • Sarcome à cellules claires

Figure 1 Le scanner objective une lésion tissulaire juxta-osseuse, mal limitée (A) comportant des calcifications intra-tumorales (B). La microbiopsie intéresse une prolifération cellulaire associée à un riche réseau de capillaires béants (A) interconnectés et à angles droits de type hémangiopéricytaire (B).

Figure 2 Il s'agit d'une prolifération densément cellulaire avec stroma très restreint hormis la présence d'un riche réseau vasculaire hémangiopéricytaire (A). Les cellules sont de taille petite à moyenne à cytoplasme restreint et à noyaux arrondis (A) ou oblongues, les cellules ébauchant alors de courts faisceaux (B). Les cellules tumorales expriment très ponctuellement l'AE1/E3 (C) et de façon plus marquée l'EMA (D) alors que le CD34 (E) est négatif. Il existait également une positivité multifocale pour la PS100 (F).

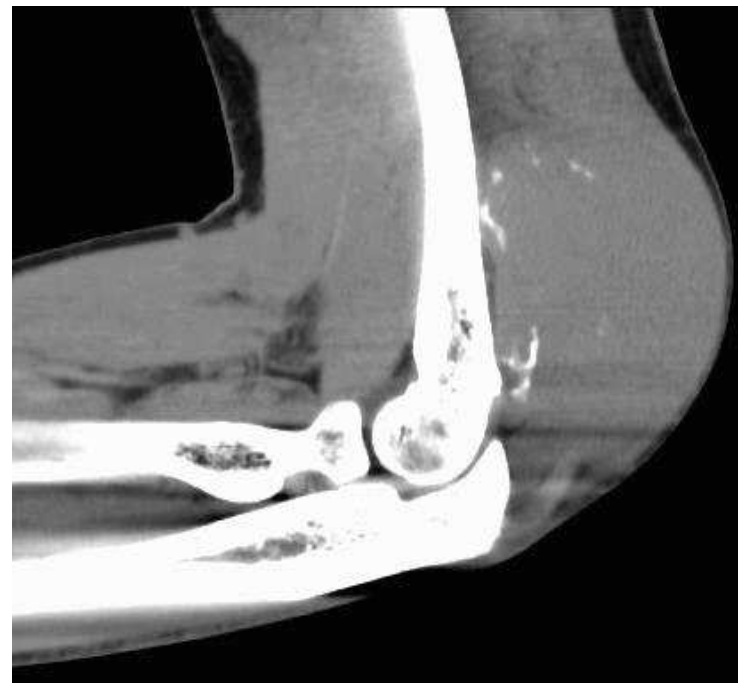
Figure 3 Le screening par FISH avec la sonde break-apart SS18 objective un réarrangement (A). Les principaux diagnostic différentiels incluaient la tumeur fibreuse solitaire marquée par le STAT6 (B), le liposarcome dédifférencié à évoquer systématiquement dans une tumeur rétropéritonéale (C) une tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques (MPNST) qui

exprime les marqueurs nerveux comme la PS100 (D) et plus rare, un rhabdomyosarcome à cellules fusiformes exprimant de façon variable le MYOD1 (E).

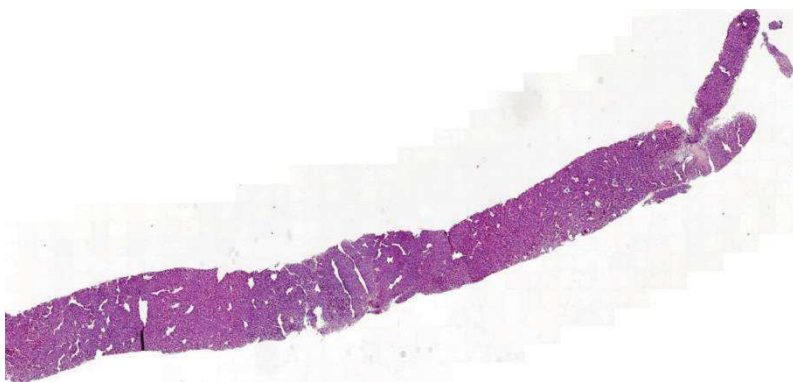
A



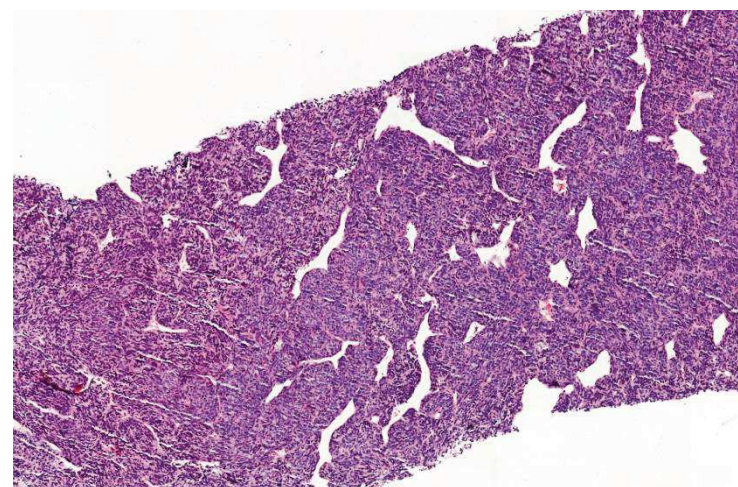
B



C



D



Carrefour pathologie 2019

Histoséminaire tissus mous : « microbiopsie- une approche par pattern »

Cas n°4 : Tumeur épithélioïde des tissus mous

Case 4: Epithelioid soft tissue tumor

Noëlle Weingertner (1), Jean-Pierre Ghnassia (1), François Le Loarer (2,3)

(1) CHRU de Strasbourg, Département de Pathologie, Strasbourg, France

(2) Institut Bergonié, Département de Biopathologie, Bordeaux, France

(3) Université de Bordeaux, Talence, France

Renseignements cliniques

Patient de 59 ans présentant des douleurs intermittentes de la cuisse et de la fesse droites irradiant aux organes génitaux externes et à l'anus. Le tableau s'aggrave progressivement depuis 6 mois avec l'apparition d'une dysurie, de douleurs abdominales et de troubles de l'exonération associés à une altération de l'état général et à une importante perte de poids. Au toucher rectal, la prostate est estimée à 30g, non suspecte et il existe une protrusion de la vésicule séminale droite dans le canal anal. Le bilan montre un PSA à 9 ng/mL. L'IRM pelvienne objective un processus tumoral développé aux dépens de la vésicule séminale droite, mesurant 52 x 48 x 47 mm, hétérogène avec remaniements hémorragiques, se rehaussant après injection. La lésion envahit le fascia de Denonvilliers et la graisse péri-rectale, et crée un effet de masse sur le pédicule sciatique et l'uretère avec urétéro-hydronéphrose droite. Pas d'adénomégalie locorégionale. PET-scanner : hyperfixation au niveau de la vésicule séminale droite. Microbiopsie.

Diagnostic

Angiosarcome épithélioïde

Description histologique

Les carottes intéressent une prolifération néoplasique épithélioïde (**Figure 1**) constituée de cellules atypiques de grande taille, au noyau volumineux comportant un à plusieurs nucléoles proéminents, assorti d'un cytoplasme éosinophile renfermant par endroit une vacuole. Les cellules apparaissent cohésives, s'agencant en travées irrégulières, en îlots, ou en petits massifs et délimitant focalement des fentes. L'activité mitotique est marquée, avec 20 mitoses pour 10 champs à fort grossissement, incluant des mitoses atypiques. Il existe des engainements péri-nerveux. La stroma-réaction est fibro-oedémateuse, d'abondance variable selon les territoires, comportant quelques éléments inflammatoires, notamment des lymphocytes, polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, et d'assez nombreux dépôts d'hémosidérine.

Il s'agit au total d'une prolifération tumorale maligne épithélioïde peu différenciée.

L'examen immunohistochimique (**Figure 2**) montre que ces cellules néoplasiques sont diffusément positives pour la pan-kératine AE1-AE3 et la Kératine 7, mais également pour les marqueurs vasculaires CD31, CD34 et ERG. Les marqueurs suivants sont négatifs : PSA, NKX3.1, cytokératine 5/6, cytokératine 20, P63, Gata 3, PAX8, PS100 et TTF 1. L'index de prolifération Ki67 marque environ 50% des éléments néoplasiques.

Les cellules n'expriment pas CAMTA1. Le marquage par TFE3 est faible et focal.

L'aspect histologique et les analyses immunohistochimiques sont en faveur du diagnostic d'angiosarcome épithélioïde.

Commentaires sur ce cas

Il s'agit d'un cas particulièrement trompeur d'angiosarcome, combinant une morphologie épithélioïde et une expression diffuse des marqueurs épithéliaux, en imposant pour un carcinome.

Les clés du diagnostic étaient ici une combinaison de données épidémiologiques et morphologiques : caractère exceptionnel des carcinomes primitifs de la vésicule séminale ; absence d'arguments pour une extension d'un adénocarcinome prostatique (prostate non suspecte au toucher rectal, masse centrée sur la vésicule séminale à l'imagerie, immunomarquage PSA négatif, éventuellement complété de NKX3.1) ; morphologie comportant des indices orientant vers une lésion vasculaire avec l'existence de fentes, de vacuoles intra-cytoplasmiques renfermant parfois une hématie, et les dépôts d'hemosidérine qui soulignaient la riche vascularisation de la lésion. La différenciation vasculaire était confirmée par l'expression en immunohistochimie des marqueurs vasculaires ERG et CD31. Le principal diagnostic différentiel était ici un adénocarcinome prostatique peu différencié puisque ces derniers expriment ERG dans près de la moitié des cas et peuvent perdre l'expression de PSA (*Epstein JJ et al, 2014*).

Une fois confirmée la nature vasculaire de cette tumeur, deux principaux diagnostics pouvaient être envisagés : un angiosarcome épithélioïde et un hémangioendothéliome épithélioïde (HEE) dans une forme atypique. Théoriquement, la présence d'une vasoformation mature exclue la possibilité d'un HEE. L'immunomarquage anti-CAMTA1 est utile en complément puisqu'il marque 75% des HEE. Les rares formes d'HEE avec réarrangement de TFE3 peuvent présenter des aspects de vasoformation mature mais sont en général moins atypiques et moins mitotiques, et l'expression immunohistochimique de TFE3 est intense et diffuse. Le diagnostic d'une tumeur vasculaire épithélioïde bénigne était ici écarté au vu de la présence d'une vasoformation immature (vacuoles intra-cytoplasmique) et d'une activité mitotique marquée (**Tableau 1**).

Ce cas nous amène à discuter la démarche diagnostique à adopter face aux tumeurs des tissus mous d'aspect épithélioïde.

Définition du pattern épithélioïde

Le pattern épithélioïde fait référence à une prolifération de cellules au cytoplasme éosinophile abondant, le plus souvent globoïde ou polygonal ou à des lésions dont l'architecture évoque vaguement une organisation épithéliale (travées, nids, massifs, aspects cohésifs).

Les tumeurs mésoenchymateuses d'aspect épithélioïde sont diverses et ont des potentiels évolutifs variables, allant de la lésion bénigne (comme par exemple le schwannome épithélioïde) à la lésion maligne (comme dans le cas d'un angiosarcome) (**Tableau 2**).

Démarche diagnostique

Contexte clinique

La démarche sera différente en fonction de l'âge du patient, de ses antécédents (antécédents tumoraux ?) et de la localisation de la lésion.

Chez l'adulte, devant une tumeur d'aspect épithélioïde, il convient en premier lieu d'écarter une tumeur épithéliale. Les mélanomes, et certaines proliférations hématologiques, notamment les lymphomes anaplasiques à grandes cellules, peuvent également avoir un aspect épithélioïde. La possibilité d'autres tumeurs d'aspect épithélioïde de l'adulte devra être explorée selon le contexte (mésothéliome à proximité de la plèvre/du péritoine, paragangliome en situation paravertébrale). En l'absence d'antécédents et de terrain suggestifs, l'hypothèse d'une tumeur conjonctive pourra être priorisée.

Devant une tumeur épithélioïde chez l'enfant et l'adulte jeune, on pensera principalement aux lymphomes, tumeurs germinales et tumeurs mésoenchymateuses, les carcinomes et les mélanomes étant exceptionnels.

Parmi les tumeurs mésenchymateuses épithélioïdes, certaines touchent principalement les enfants (tumeur rhabdoïde maligne chez le nourrisson), tandis que d'autres touchent surtout les adultes (angiosarcome, variants épithélioïdes de liposarcome et GIST, chordome).

La localisation de la lésion pourra orienter les hypothèses diagnostiques (on pensera par exemple systématiquement à une GIST dans l'abdomen, à un liposarcome dédifférencié dans le rétro-péritoine).

Analyse microscopique

L'analyse microscopique en coloration standard doit s'efforcer d'identifier des éléments pouvant orienter les hypothèses diagnostiques.

L'architecture peut fournir des éléments d'orientation (aspects glandulaires ou pseudo-glandulaires, architecture alvéolaire, massifs solides, îlots, travées ou cordons). A titre d'exemple, un aspect glandulaire ou pseudo-glandulaire fera penser à un adénocarcinome, mais peut se retrouver dans un mésothéliome, un angiosarcome épithélioïde (comme dans notre cas), un synoviosarcome, un myoépithéliome, un sarcome épithélioïde, une MPNST. Une vasoformation mature ou immature (vacuoles intra-cytoplasmiques renfermant une hématie) fera évoquer une tumeur de nature vasculaire. Les caractéristiques du *stroma* peuvent également orienter les hypothèses. L'aspect myxo-hyalin du stroma peut orienter vers un hémangioendothéliome épithélioïde, tandis qu'un stroma myxoïde pourra suggérer un chordome, un chondrosarcome myxoïde, un myoépithéliome. Un stroma sclérosant s'observe dans le fibrosarcome épithélioïde sclérosant. L'abondance et l'aspect de *la vascularisation* et la présence de *nécrose* sont également intéressants. *La cytologie* est bien sûr importante : taille et forme des cellules, cellules monomorphes (tumeur à translocation ?) ou pléomorphes, taille et forme du noyau (présence d'un nucléole proéminent, de pseudo-inclusions intra-nucléaires), aspect du cytoplasme (coloration, présence d'une vacuole, de cristaux, de pigments mélaniques). La présence de rhabdomyoblastes (le plus souvent d'aspect fusiforme mais parfois se présentant sous la forme de cellules au cytoplasme globuloïde condensé voire rhabdoïde) fera évoquer un rhabdomyosarcome, mais peut se voir dans un hémangioendothéliome pseudo-myogénique. Un aspect rhabdoïde pourra faire discuter un

rhabdomyosarcome, une tumeur maligne rhabdoïde, un sarcome épithélioïde. *L'index mitotique* est également intéressant, certains sarcomes étant faiblement mitotiques (sarcome à cellules claires des tissus mous, chondrosarcome myxoïde, hémangioendothéliome épithélioïde, etc), d'autres riches en mitoses (angiosarcome).

Panel immunohistochimique de première intention face à une tumeur épithélioïde dans les tissus mous

L'analyse microscopique doit être complétée d'un panel immunohistochimique qui sera fonction des éléments cliniques et morphologiques. Il aura pour but de couvrir en première intention les diagnostics différentiels « non conjonctifs » et d'identifier ou confirmer des lignes de différenciation. Le recours à l'immunohistochimie doit toutefois rester séquentiel afin de préserver le matériel.

Le panel immunohistochimique doit toujours comporter un à deux marqueurs épithéliaux, un marqueur mélanocytaire/nerveux pour ne pas méconnaître un mélanome, et un marqueur hématologique dans l'hypothèse d'un lymphome anaplasique. La réalisation d'un marqueur vasculaire est utile, comme l'illustre notre cas, afin de ne pas méconnaître une tumeur vasculaire peu différenciée exprimant les marqueurs épithéliaux.

On peut ainsi proposer un logigramme immunohistochimique, à adapter et nuancer en fonction de la clinique et de l'aspect morphologique.

Chez l'enfant et l'adulte jeune, les immunomarquages de première intention pourront être les suivants (voir **logigramme 1**) : pan-kératine AE1-AE3, EMA, PS100+/-SOX10, CD45, CD34, ERG ou CD31, éventuellement complétés du SALL4 chez le jeune adulte et de INI1 (SMARCB1) chez les nourrissons. Chez l'adulte (voir **logigramme 2**), la réalisation de plusieurs marqueurs épithéliaux pourra être utile, dans le but d'exclure en priorité un carcinome (pankératine, EMA, p63, différents sous-types de kératine). On demandera également en première intention CD117 et DOG1 dans la cavité abdominale. Les marqueurs SALL4 et INI1 ne sont pas à demander en première intention chez l'adulte. En fonction du résultat des premiers immunomarquages, un panel de deuxième intention pourra être réalisé (voir logigrammes).

Quelques remarques sont utiles concernant les immunomarquages.

La positivité des cytokératines pourra orienter selon les circonstances vers une tumeur épithéliale, mais de nombreuses tumeurs mésenchymateuses sont de manière caractéristique kératine-positives, et en réalité, toute tumeur d'aspect épithélioïde quelle que soit sa nature peut exprimer les cytokératines (**Tableau 3**).

La vimentine n'a pas de raison d'être utilisée pour la distinction carcinome versus sarcome, puisque de nombreux carcinomes expriment à la fois la cytokératine et la vimentine et que plusieurs sarcomes d'aspect épithélial expriment également ces deux marqueurs.

Le marqueur CD34 est peu spécifique mais est rarement exprimé dans les carcinomes. Il manque de sensibilité en tant que marqueur vasculaire puisqu'il peut être négatif dans les hémangioendothéliomes épithélioïdes et est souvent perdu dans les angiosarcomes.

ERG est relativement spécifique d'une différenciation vasculaire mais comporte quelques pièges, puisqu'il est positif dans d'autres sarcomes comme le sarcome épithélioïde et peut marquer des leucémies mais surtout les adénocarcinomes prostatiques dans la moitié des cas en raison de l'implication du gène *ERG* dans des translocations. ERG est un marqueur nucléaire qui doit être exprimé de façon diffuse et intense pour être considéré comme positif, en comparant l'intensité du signal avec celui des témoins vasculaires internes.

Le CD31 comporte également des difficultés d'interprétation car il marque les histiocytes qui peuvent infiltrer massivement les tumeurs : il convient de s'assurer que les membranes des cellules lésionnelles sont bien marquées et de manière complète. Compte-tenu de ces pièges, on affirme la nature vasculaire d'une tumeur que devant la co-expression diffuse de deux marqueurs s'il n'existe pas de différenciation vasculaire microscopique évidente.

L'anticorps anti-INI1/SMARCB1 est naturellement exprimé de façon ubiquitaire dans le noyau des cellules : sa perte d'expression pathologique est surtout observée dans des tumeurs à phénotype épithélioïde et rhabdoïde comme les tumeurs rhabdoïdes malignes, les sarcomes épithélioïdes et plus rarement les MPNST (tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques) épithélioïdes ou d'autres tumeurs (myoépithéliomes, chordomes, chondrosarcomes myxoïdes, certains carcinomes) (*Le Quang M et al, 2019*). Une perte d'expression ou une atténuation du marquage de INI1 est très évocatrice d'un synoviosarcome (mais les synoviosarcomes sont plutôt fusiformes ou biphasiques et non épithélioïdes), et peut s'observer également dans des GISTs, des tumeurs fibro-myxoïdes

ossifiantes ou des mésothéliomes (*Agaimy A, 2014 ; Kimura N, 2018*). Le marqueur BRG1/SMARCA4 cible une protéine similaire à INI1 qui peut être altérée dans des formes rares de tumeurs rhabdoïdes (*Sredni ST & Tomita T, 2015*) ou de sarcome épithélioïde (*Kohashi K et al, 2018*), dans les sarcomes thoraciques SMARCA4-déficient (*Le Loarer F et al, 2015*) et les carcinomes à petites cellules de l'ovaire avec hypercalcémie. Une perte d'expression peut également s'observer dans des carcinomes peu différenciés en particulier pulmonaire et digestifs (*Herpel E et al, 2017*).

D'autres immunomarquages peuvent être utiles selon les aspects morphologiques ou les résultats du premier panel, comme les marqueurs musculaires pour identifier les variants épithélioïdes des léiomyosarcomes/rhabdomyosarcomes, MUC4 pour le fibrosarcome épithélioïde sclérosant, HMB45/MelanA pour le mélanome, le sarcome à cellules claires et le PECome, MDM2 pour le liposarcome dédifférencié en particulier si la tumeur siège dans le rétropéritoine, TFE3 pour le sarcome alvéolaire (positif aussi dans certains pécomes, hémangioendothéliomes épithélioïdes, carcinomes rénaux, mélanomes et sarcomes à cellulaires claires, tumeurs à cellules granuleuses), NUT (permet d'identifier les tumeurs associées à des réarrangements de NUT, qui ne sont pas toutes positives pour la kératine) (*Dickson BC, 2018 ; Stevens TM, 2019*) ou les marqueurs neuro-endocrines (pour identifier les rares carcinomes neuro-endocrines négatifs pour la kératine, et les paragangliomes).

Techniques moléculaires

Au terme de cette analyse, le diagnostic peut être certain ou douteux, nécessitant alors un complément d'analyse en biologie moléculaire. Les tumeurs épithélioïdes des tissus mous pour lesquelles la pathologie moléculaire peut s'avérer utile au diagnostic sont listées dans le **Tableau 4**. Il s'agit essentiellement de translocations génomiques. Néanmoins, le screening moléculaire occupe une place restreinte dans les sarcomes à phénotype épithélioïde comparativement aux sarcomes à cellules rondes.

Des sous-types rares de sarcomes à pattern épithélioïde ont été récemment individualisés, associés à des altérations moléculaires caractéristiques mais les données sont encore incomplètes. On citera à titre d'exemple les rhabdomyosarcomes épithélioïdes avec

réarrangement du gène *TFCP2* qui ont pour particularité d'affecter les os avec prédilection, en particulier du massif facial. Ces tumeurs sont associées à un phénotype épithélioïde pur ou hybride avec composante fusiforme (*Le Loarer, 2019*). Ce type de rhabdomyosarcome exprime fortement les pankératines et ALK en plus des marqueurs musculaires striés. Ils sont caractérisés par la présence de translocations récurrentes impliquant *TFCP2*.

Points clefs

- Le pattern épithélioïde se définit par des cellules lésionnelles au cytoplasme abondant, éosinophile, volontiers globoïde ou polygonal et/ou par une architecture évoquant une tumeur épithéliale.
- Toujours écarter un carcinome face à une tumeur d'aspect épithélioïde localisée aux tissus mous chez l'adulte. La positivité des cytokératines n'est toutefois pas un argument définitif car les sarcomes d'aspect épithélioïde les expriment fréquemment.
- Les tumeurs conjonctives associées à un phénotype épithélioïde sont hétérogènes sur le plan clinique, allant des tumeurs bénignes aux sarcomes.
- Les sarcomes à phénotype épithélioïde les plus fréquents incluent l'angiosarcome, l'hémangioendothéliome épithélioïde et le sarcome épithélioïde.
- Le panel immunohistochimique de première intention devrait comporter selon les aspects morphologiques et les habitudes du service : pankératine/EMA, PS100, CD34, CD31 ou ERG, et un marqueur hématologique. On pourra y adjoindre CD117/DOG1 dans la cavité abdominale, SMARCB1 (INI1) chez l'enfant, SALL4 chez le jeune adulte.

Références bibliographiques

Agaimy A. The expanding family of SMARCB1(INI1)-deficient neoplasia: implications of phenotypic, biological, and molecular heterogeneity. *Adv Anat Pathol* 2014 ; 21:394–410.

Deyrup AT, Tighiouart M, Montag AG, Weiss SW. Epithelioid hemangioendothelioma of soft tissue: a proposal for risk stratification based on 49 cases. *Am J Surg Pathol*. 2008 Jun;32(6):924-7.

Dickson BC, Sung YS, Rosenblum MK, Reuter VE, Harb M, Wunder JS, Swanson D, Antonescu CR. NUTM1 Gene Fusions Characterize a Subset of Undifferentiated Soft Tissue and Visceral Tumors. *Am J Surg Pathol*. 2018 May;42(5):636-645.

Epstein JI, Egevad L, Humphrey PA, Montironi R; Members of the ISUP. Immunohistochemistry in Diagnostic Urologic Pathology Group. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the prostate: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference. *Am J Surg Pathol*. 2014 Aug ; 38(8):e6-e19.

Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F (Eds.): WHO classification of tumours of soft tissue and bone. 4th edition. IARC Lyon 2013.

Folpe AL. Selected topics in the pathology of epithelioid soft tissue tumors. *Modern pathology* (2014) 27, S64-S79.

Habeeb O and Rubin BP. The molecular Diagnostics of vascular neoplasms. *Surgical Pathology* 12 (2019) 35-39.

Herpel E, Rieker RJ, Dienemann H, Muley T, Meister M, Hartmann A, et al. SMARCA4 and SMARCA2 deficiency in non-small cell lung cancer: immunohistochemical survey of 316 consecutive specimens. *Ann Diagn Pathol*. 2017 Feb;26:47-51.

James AW and Dry SM. Diagnostically challenging epithelioid soft tissue tumors. *Surgical Pathology* 8 (2015) 309-329.

Kimura N, Hasegawa M, Hiroshima K. SMARCB1/INI1/BAF47- deficient pleural malignant mesothelioma with rhabdoid features. *Pathol Int*. 2018 Feb;68(2):128-132.

Kohashi K, Yamamoto H, Yamada Y, Kinoshita I, Taguchi T, Iwamoto Y, Oda Y. SWI/SNF Chromatin-remodeling Complex Status in SMARCB1/INI1-preserved Epithelioid Sarcoma. *Am J Surg Pathol*. 2018 Mar;42(3):312-318.

Le Loarer F, Watson S, Pierron G, De Montpreville VT, Ballet S, Firmin N, et al. SMARCA4 inactivation defines a group of undifferentiated thoracic malignancies transcriptionally related to BAF-deficient sarcomas. *Nature genetics* (2015) 47, 10, 1200-1207.

Le Loarer F, Cleven AHG, Bouvier C, Castex MP, Romagosa C, Moreau A, Salas S, Bonhomme B, Gomez-Bouchet A, Laurent C, Le Guellec S, Audard V, Giraud A, Ramos-Oliver I, Cleton-Jansen AM, Savci-Heijink DC, Kroon HM, Baud J, Pissaloux D, Pierron G, Sherwood A, Coindre JM, Bovée JVMG, Larousserie F, Tirode F. A subset of epithelioid and spindle cell rhabdomyosarcomas is associated with TFCP2 fusions and common ALK upregulation. *Mod Pathol*. 2019 Aug 5. [Epub ahead of print]

Le Quang M, Ranchère-Vince D, Le Loarer F. Pathological and molecular features of malignancies underlined by BAF complexes inactivation. *Ann Pathol*. 2019 Jun 26. [Epub ahead of print]

Shon W and Billings SD. Epithelioid vascular tumors: a review. *Adv Anat Pathol* (2019) 26 : 186-197.

Sredni ST and Tomita T. Rhabdoid tumor predisposition syndrome. *Pediatr Dev Pathol*. 2015 Jan-Feb;18(1):49-58.

Stevens TM, Morlote D, Xiu J, Swensen J, Brandwein-Weber M, Miettinen MM, Gatalica Z, Bridge JA. NUTM1-rearranged neoplasia: a multi-institution experience yields novel fusion partners and expands the histologic spectrum. *Mod Pathol*. 2019 Jun;32(6):764-773.

Figures

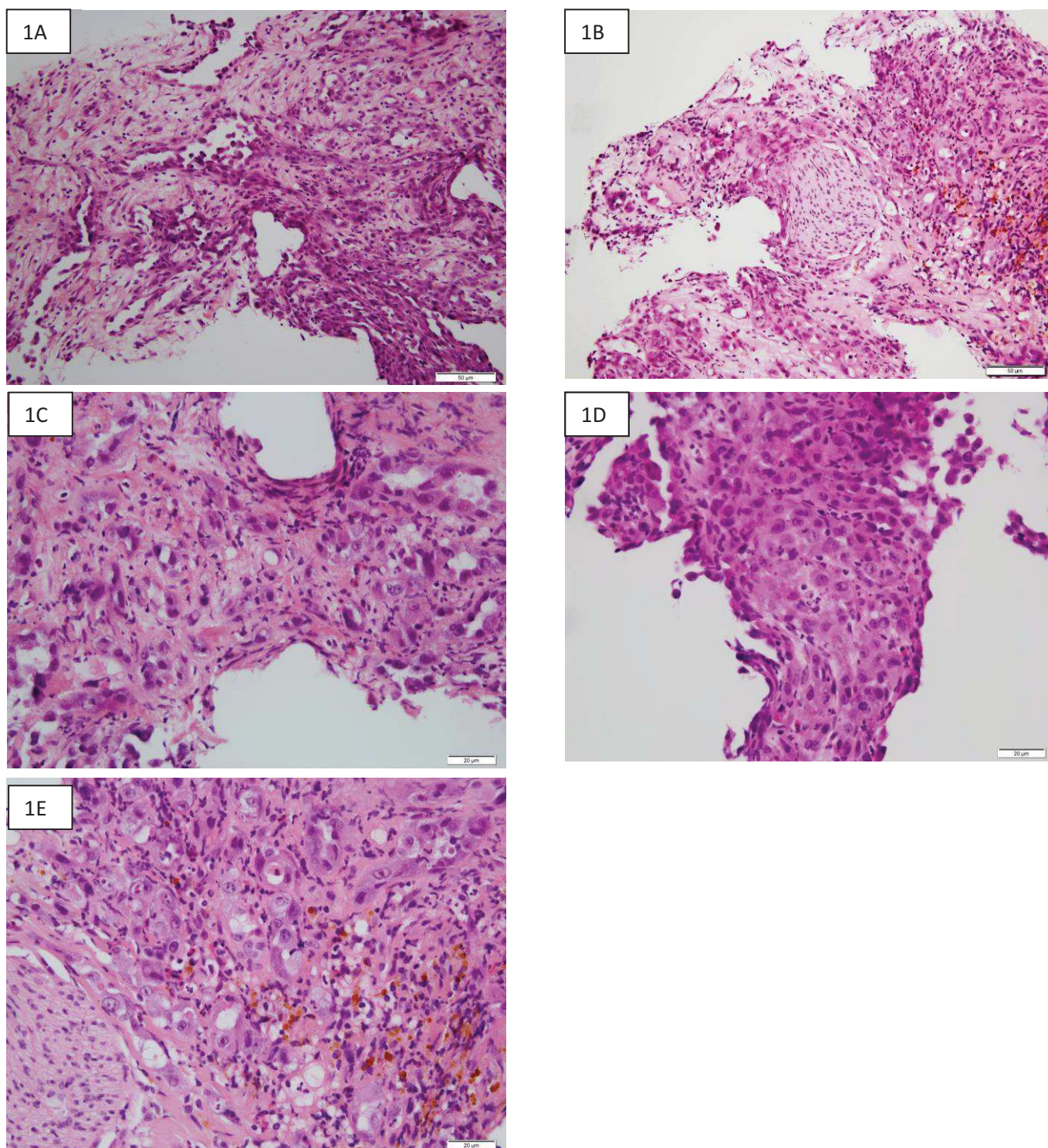


Figure 1: Hématoxyline-éosine. Prolifération tumorale épithélioïde atypique formant des îlots, des massifs, des fentes et des structures pseudo-glandulaires (1A-C). Présence d'engainements péri-nerveux (1B). Les cellules élaborent des vaisseaux aux lumières parfois bien visibles (1A), alternant avec des secteurs solides (1D) et des foyers avec cellules à cytoplasme vacuolisé (1C-1E). Les mitoses sont facilement identifiables (1D). Présence de dépôts d'hémosidérine (1E).

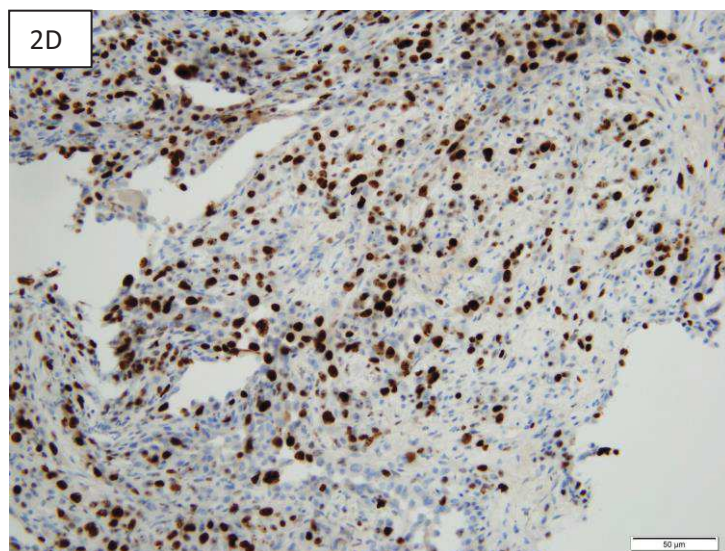
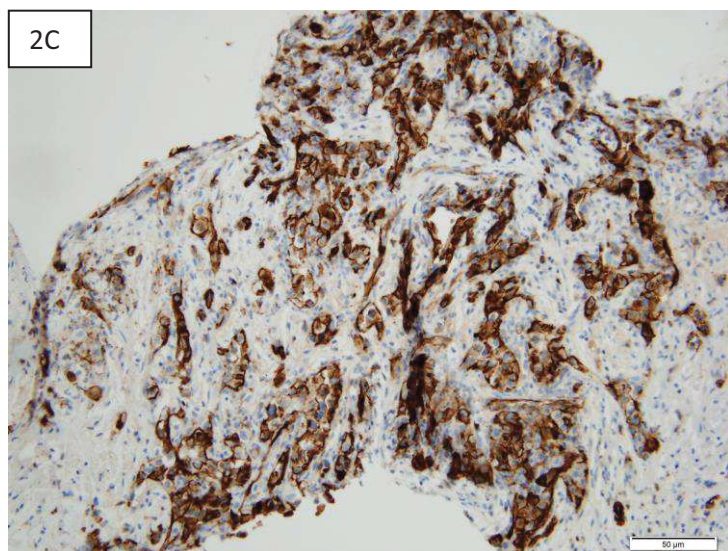
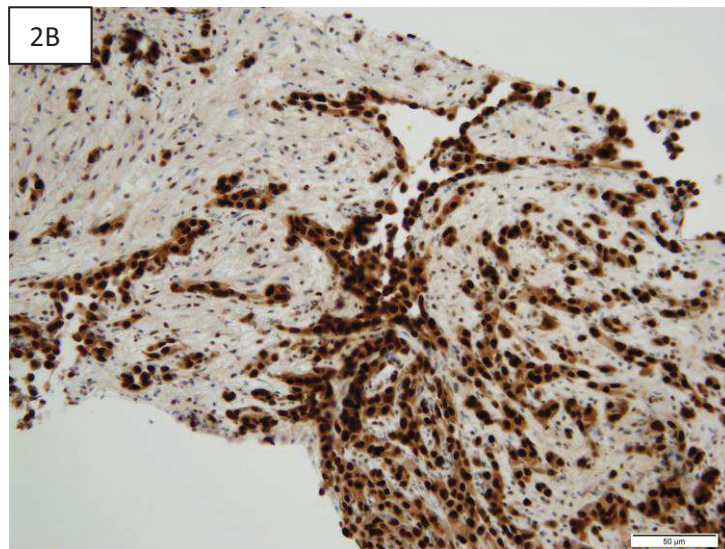
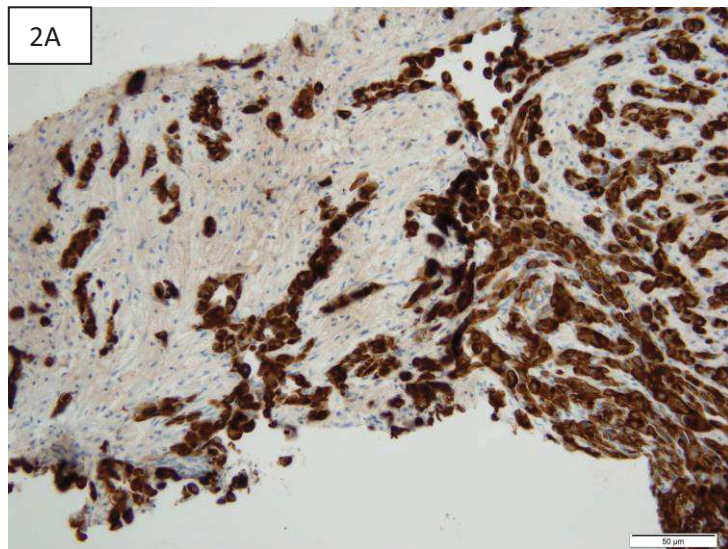


Figure 2: Immunohistochimie. Les cellules tumorales expriment fortement et diffusément la pankératine AE1-AE3 (2A), évoquant un carcinome. Les marqueurs vasculaires ERG (2B) et CD31 (2C) sont diffusément positifs, en faveur d'une prolifération tumorale de nature vasculaire. L'index Ki67 est élevé (1D).

Tableau 1 : Principales lésions vasculaires épithélioïdes (*adapté de Shon W & Billings SD, 2019 ; Habeeb O & Rubien BP, 2019*)

	Clinique	Histologie	IHC	Biologie moléculaire	Pronostic
Hémangiome épithélioïde	Peau (tête et cou++), tissus mous, os Tout âge (pic 30-50 ans)	Prolifération de petits vaisseaux bordés d'un endothélium unistratifié épithélioïde sans atypies majeures, rares mitoses+/- infiltrat inflammatoire avec lymphocytes, PNEo	ERG+, CD31+, CD34+ Actine muscle lisse : couche myopéricytaire bien conservée Kératine +/- FOS-B+/-	Réarrangements de FOS-B ou de FOS	Pas de risque métastatique, mais peut être associé à une destruction locale avec risque de récurrence locale estimé à 30%
Hémangioendothéliome épithélioïde (HEE) classique	Ubiquitaire (prédominance foie, poumons, os) Adulte 40-50 ans, prédominance féminine	Cellules épithélioïdes peu atypiques Vasoformation réduite à vacuole cytoplasmique refoulant le noyau. Architecture en travées ou cordons, stroma myxoïde ou fibro-hyalin, rares mitoses.	ERG+, CD31+, CD34+/- Kératine ou EMA + 1/3 cas CAMTA1+ (nucléaire)	Translocation WWTR1-CAMTA1	Très variable allant des formes indolentes asymptomatiques aux formes très agressives multimétastatiques Métastases dans 20-30% des cas. Grading histologique développé pour prédire le risque évolutif à partir de l'activité mitotique/la taille/ la localisation (<i>Deyrup A et al, AJSP, 2008</i>)
Hémangioendothéliome épithélioïde avec réarrangement de TFE3	Tissus mous Adultes jeunes 30 ans Taille plus grande que forme classique, moins bien limité	+ atypiques que HEE classique, différenciation vasculaire + évidente	ERG+, CD31+, CD34+/- TFE3+	Translocation YAP1-TFE3	Très variable avec formes indolentes et formes très agressives + de métastases que forme classique
Hémangioendothéliome pseudomyogénique	Tissus mous Membres Jeunes adultes Multiples nodules mal limités dans différents plans anatomiques (peau, muscle, os)	Cellules fusiformes ou épithélioïdes à cytoplasme abondant éosinophile (« rhabdomyoblast-like ») agencées en travées ou faisceaux. Atypies discrètes, mitoses rares. Stroma riche en PNN dans 50% des cas	ERG+ CD31+/- (50-80% cas) CD34- AE1-AE3+ diffuse FOS-B+ INI1 conservé	Ré-arrangements de FOS-B Le + svt SERPINE1-FOS-B, ou ACTB-FOSB	Malignité intermédiaire Récidives fréquentes Métastases rares Des cas de décès liés à la maladie existent néanmoins
Angiosarcome épithélioïde	Adultes âgés Tissus mous profonds des membres, rétro-péritoine, médiastin, mésentère Parfois tissu irradié ou lymphoedème ou autre contexte	Prolifération tumorale épithélioïde mal limitée avec malignité évidente (atypies avec nucléoles proéminents et mitoses++avec mitoses atypiques), architecture solide ou vasoformation, nécrose, fond hémorragique	ERG+, CD31+, CD34+/- Kératine et EMA+/-	Amplification de MYC (post-radique, sur lymphoedème ou autre) Autres (peu d'intérêt diagnostique) : Amplification FLT4, mutations VEGFR, CIC (mutation ou translocation), etc	Très agressif, fort taux de mortalité

Tableau 2 : Principales tumeurs conjonctives associées à un pattern épithélioïde

Lésions bénignes	Schwannome épithélioïde Tumeur glomique Histiocytofibrome épithélioïde Hémangiome épithélioïde Rhabdomyome Lipome chondroïde Périneuriome sclérosant Myoépithéliome
Tumeurs à potentiel de malignité intermédiaire (récidive locale et/ou rarement métastasiantes)	PECome GIST (variant épithélioïde) Hémangioendothéliome pseudo-myoégnique Tumeur myofibroblastique inflammatoire (variant épithélioïde)
Sarcomes	Sarcome épithélioïde Tumeur maligne rhabdoïde Angiosarcome (variant épithélioïde) Hémangioendothéliome épithélioïde MPNST épithélioïde Fibrosarcome épithélioïde sclérosant Sarcome alvéolaire des parties molles Chordome Chondrosarcome myxoïde Sarcome thoracique SMARCA4-déficient De nombreux sarcomes peuvent prendre un aspect épithélioïde (rhabdomyosarcome, leiomyosarcome, myxofibrosarcome, liposarcome dédifférencié et pléomorphe, sarcome à cellules claires, ...)

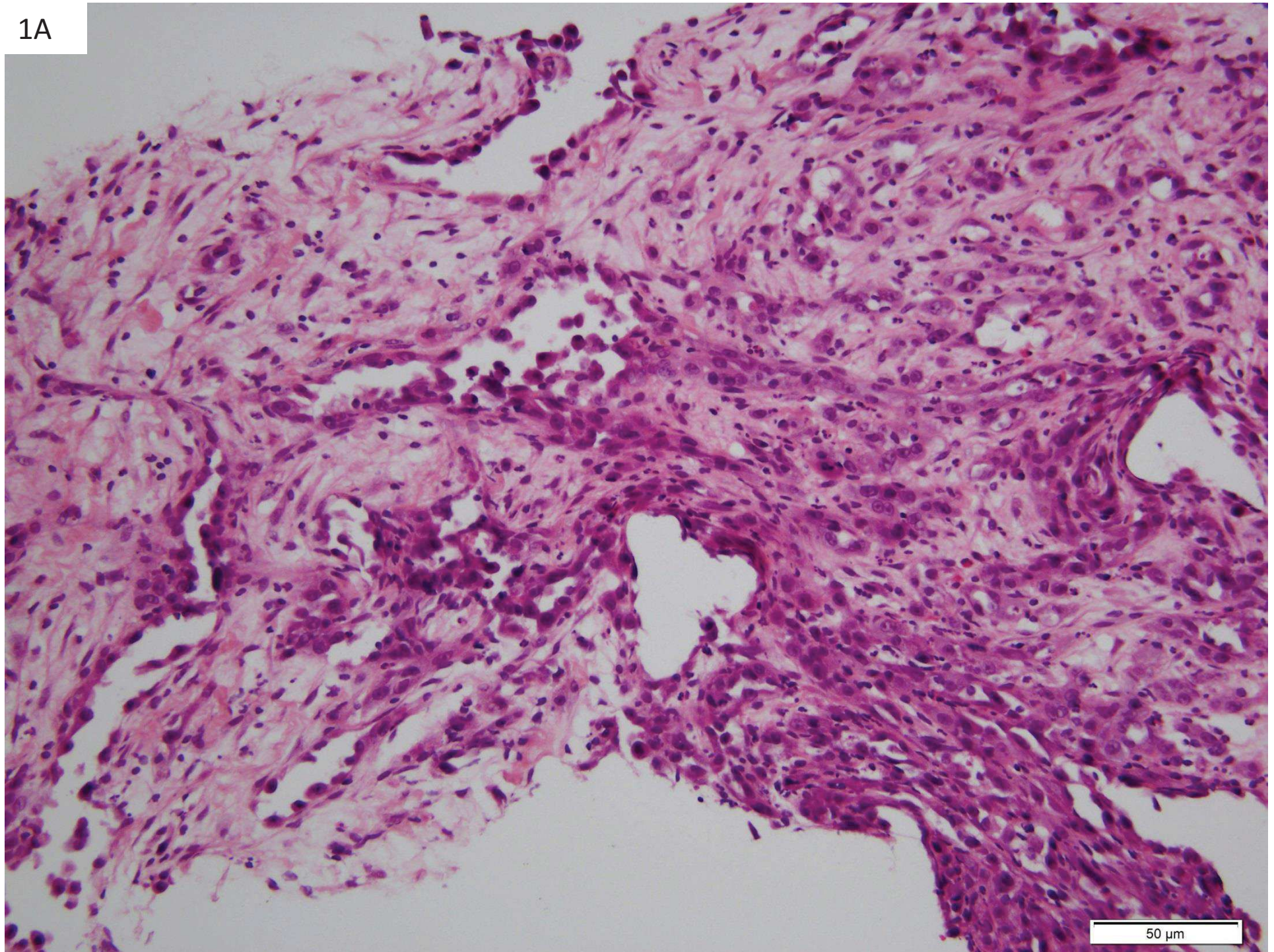
Tableau 3 : Expression des cytokératines dans les tumeurs mésenchymateuses

Positivité attendue, « classique »	Positivité rare
Sarcome épithélioïde	Léiomyosarcome
Tumeur rhabdoïde	Tumeurs vasculaires
Tumeur myoépithéliale	Schwannome
Hémangioendothéliome pseudomyogénique	MPNST
Chordome	Rhabdomyosarcome
Sarcome thoracique SMARCA4- déficient	Sarcome d'Ewing
Synoviosarcome	Liposarcome
Tumeur desmoplastique à petites cellules rondes	Tumeur myofibroblastique inflammatoire
	Sarcome pléomorphe indifférencié
	Sarcome intimal
	Tumeur fibreuse solitaire
	De nombreuses tumeurs peuvent avoir une expression focale, en particulier si elles sont épithélioïdes

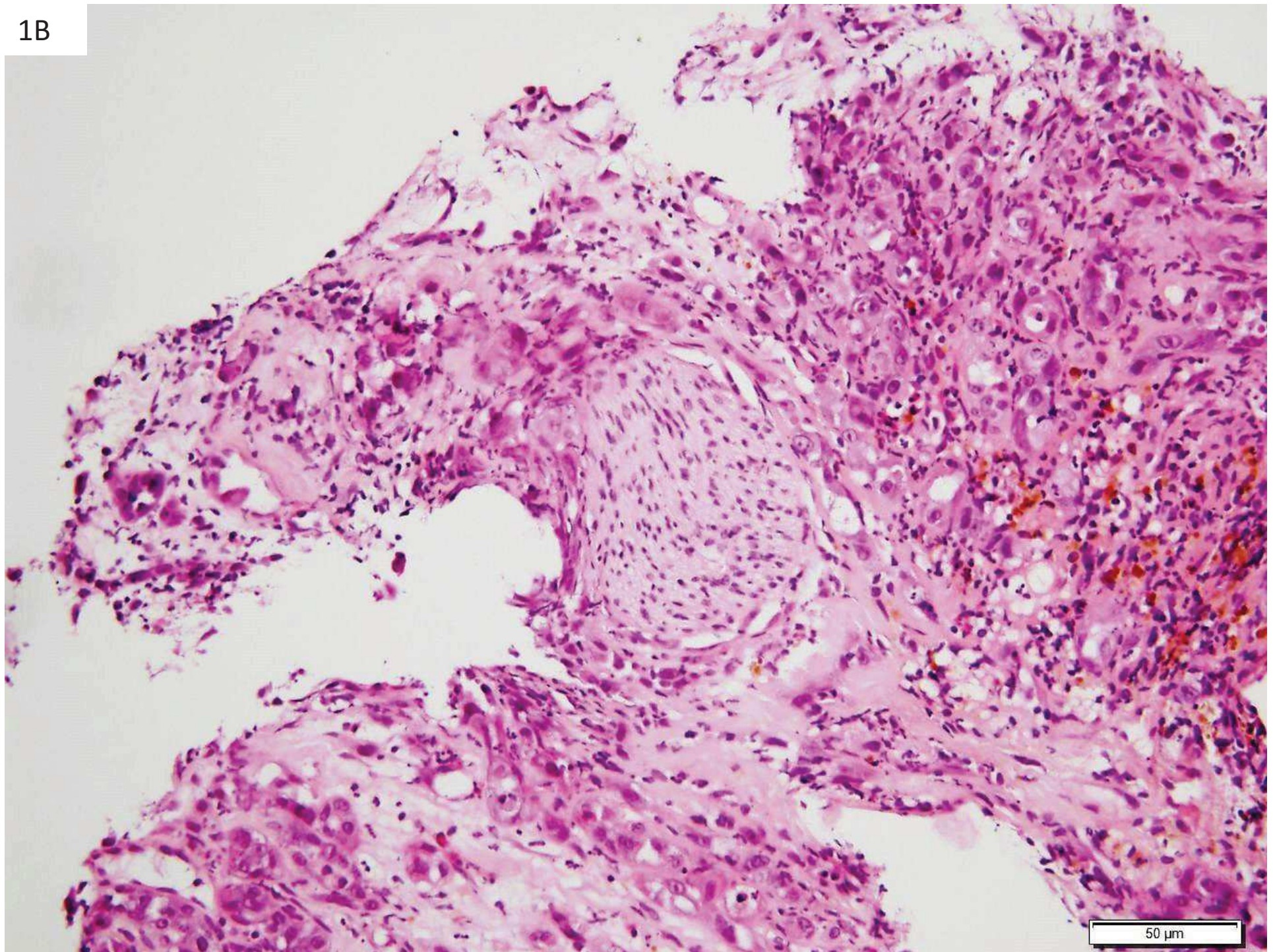
Tableau 4. Principales anomalies moléculaires utiles au diagnostic des tumeurs épithélioïdes des tissus mous.

<i>Sarcome à cellules claires</i>	<i>Translocation EWSR1-ATF1 ou CREB1</i>
<i>Rhabdomyosarcome épithélioïde</i>	<i>Translocation de TFCP2</i>
<i>Hémangioendothéliome épithélioïde</i>	<i>Translocation WWTR1-CAMTA1 ou YAP1-TFE3</i>
<i>Myoépithéliome</i>	<i>Réarrangements de EWSR1 dans 50% des cas de forme maligne</i>
<i>Tumeur myofibroblastique inflammatoire épithélioïde</i>	<i>Translocations de ALK (ALK-RANBP2 ou ALK-RRBP1)</i>
<i>Fibrosarcome épithélioïde sclérosant</i>	<i>Translocation EWSR1 ou FUS-CREB3L1/2</i>

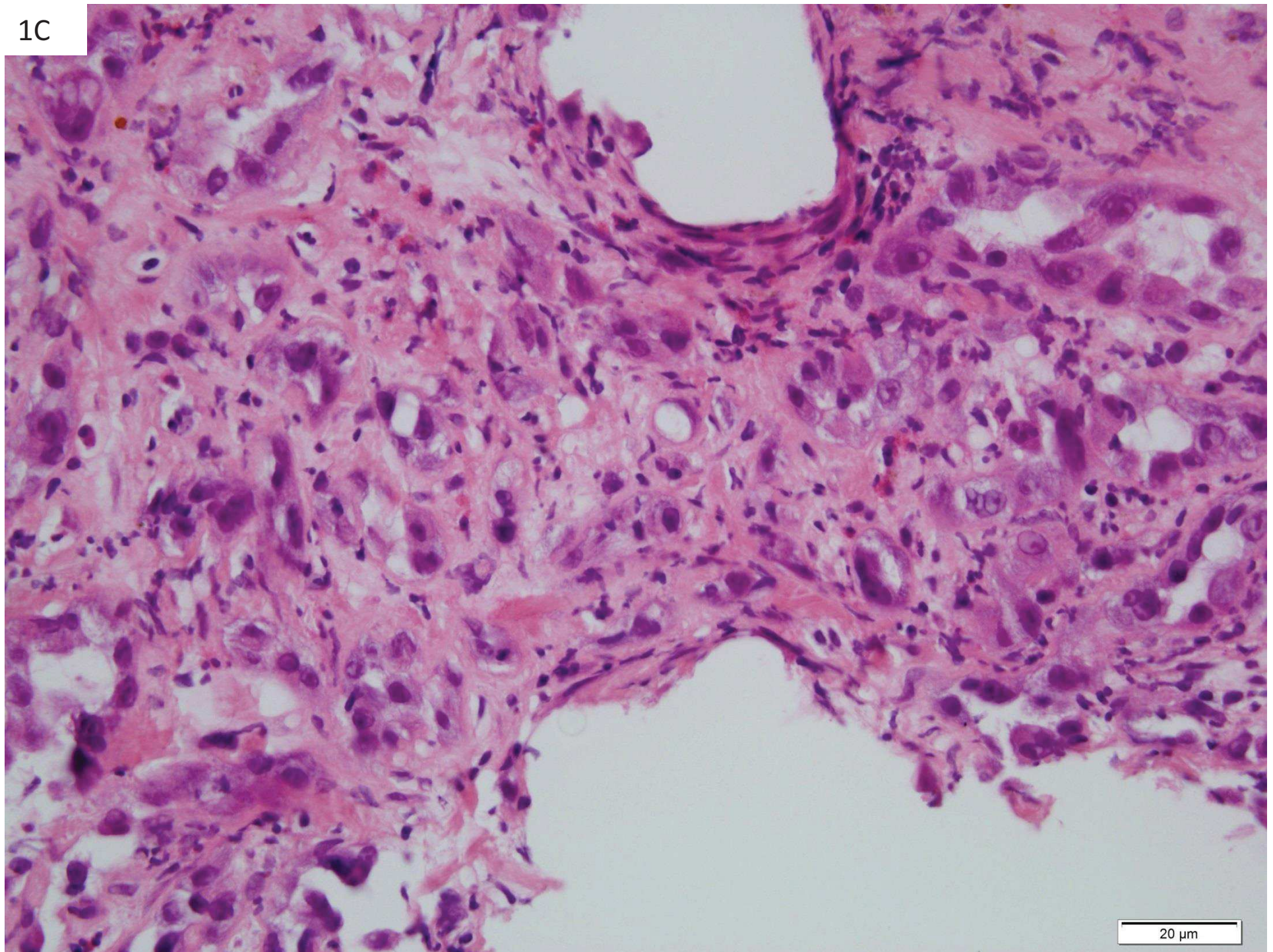
1A



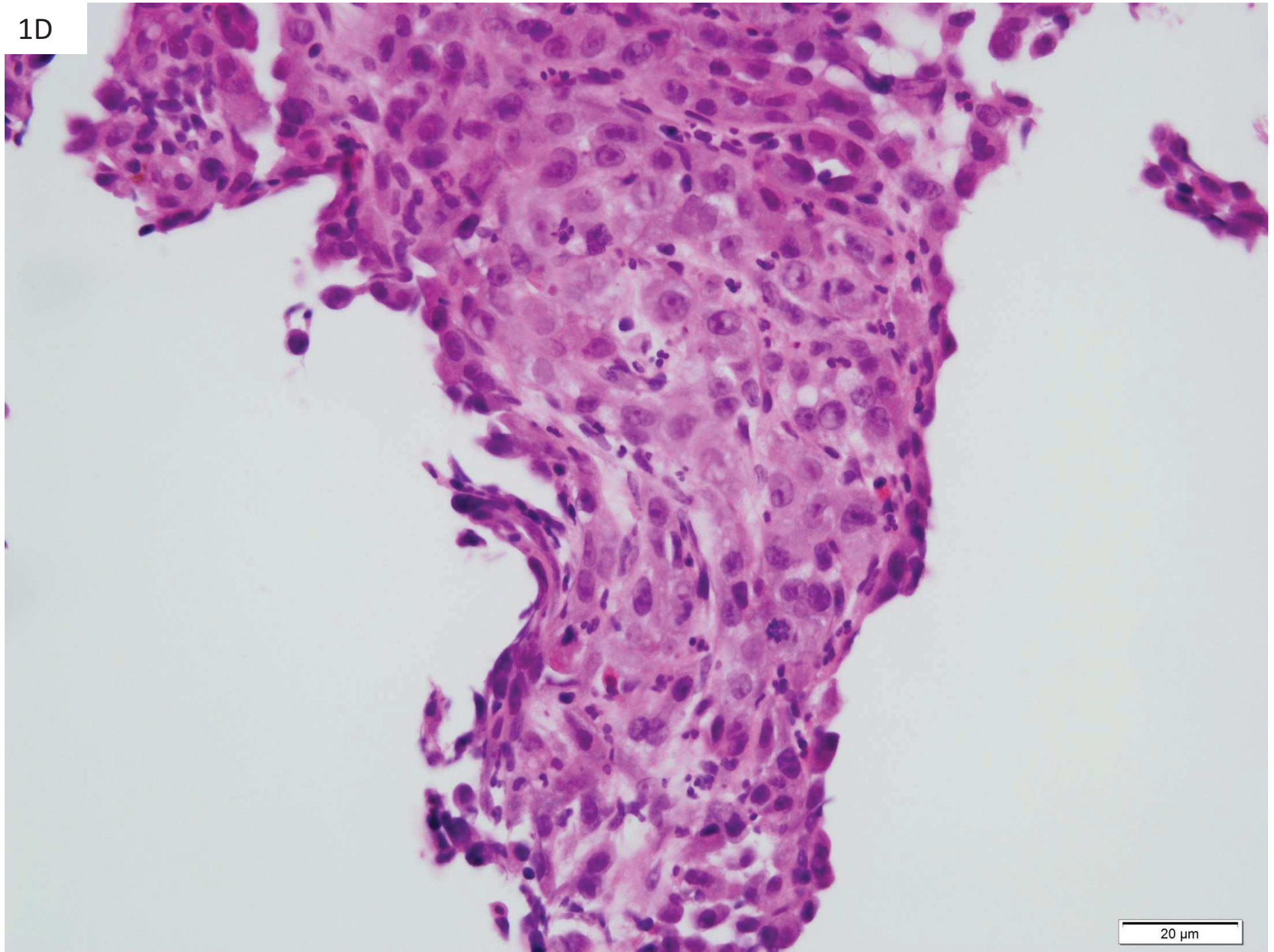
1B



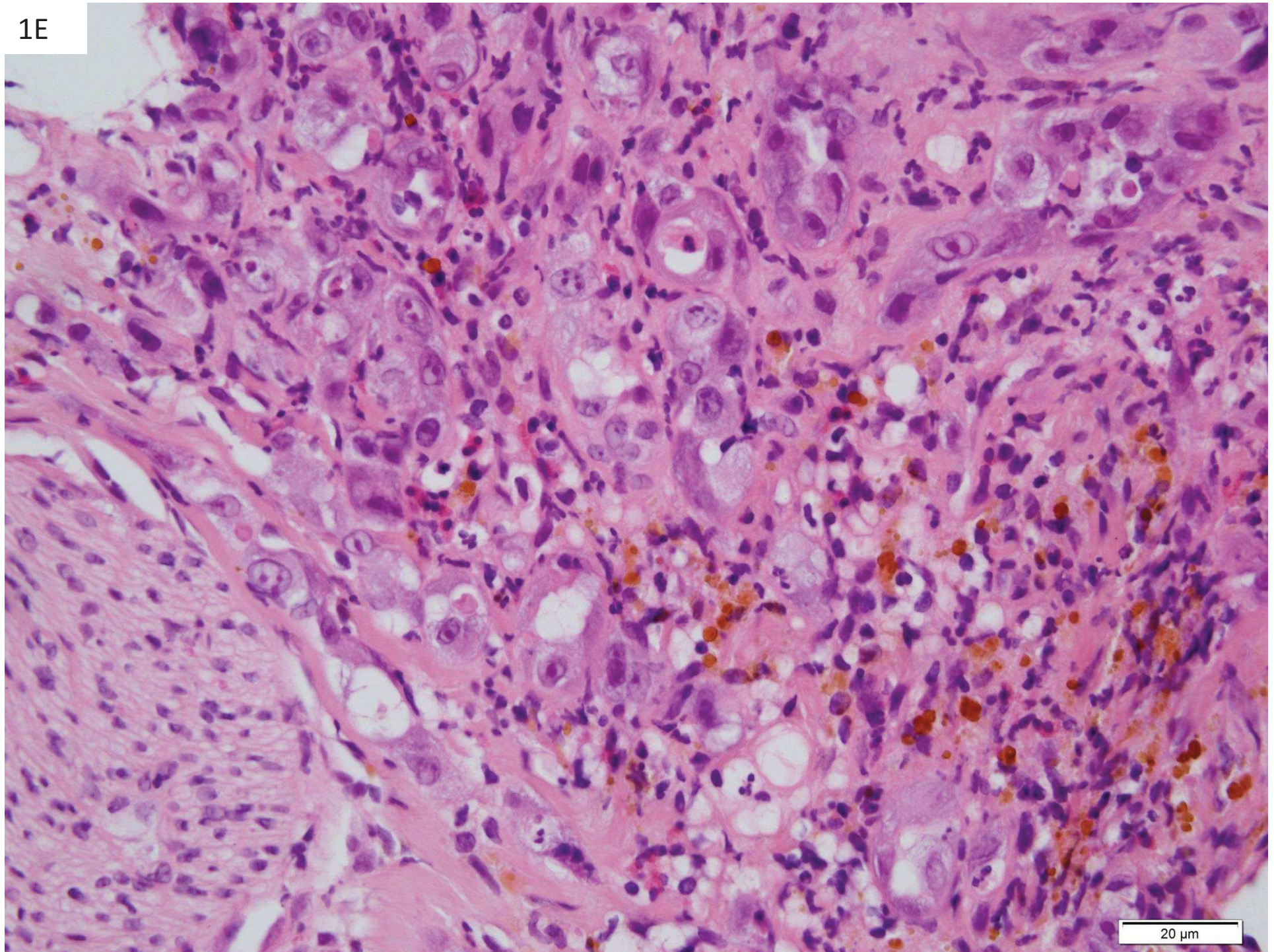
1C



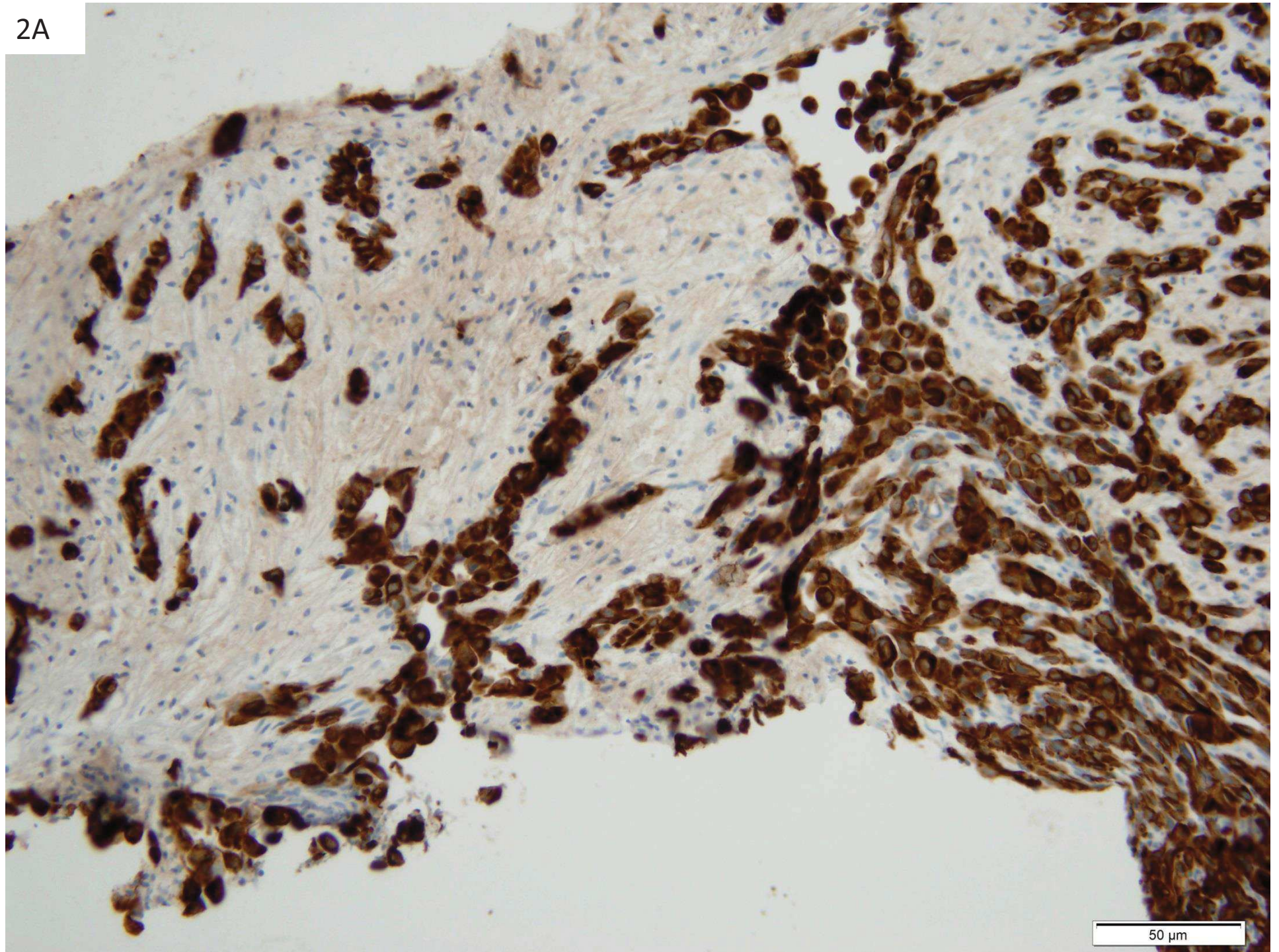
1D



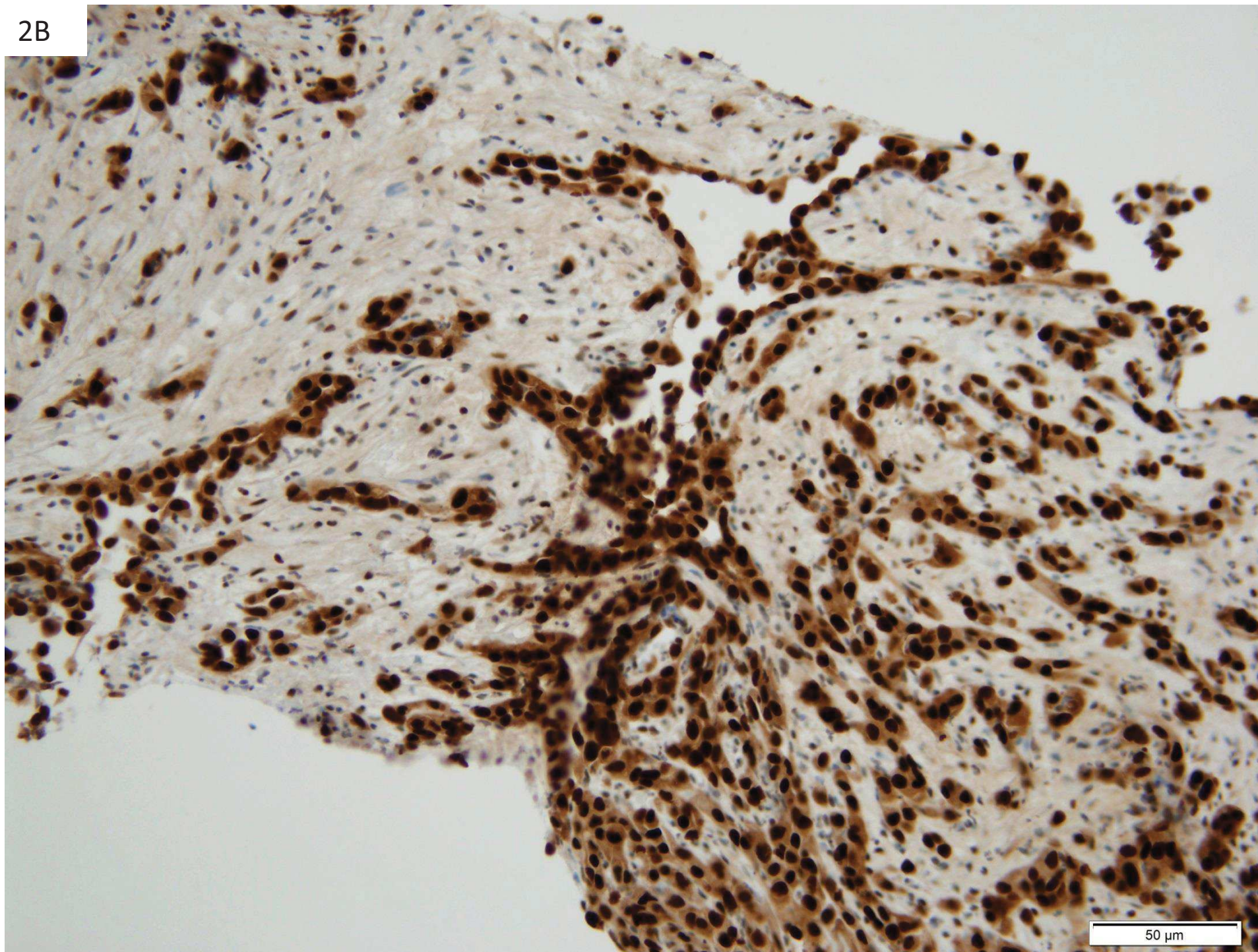
1E



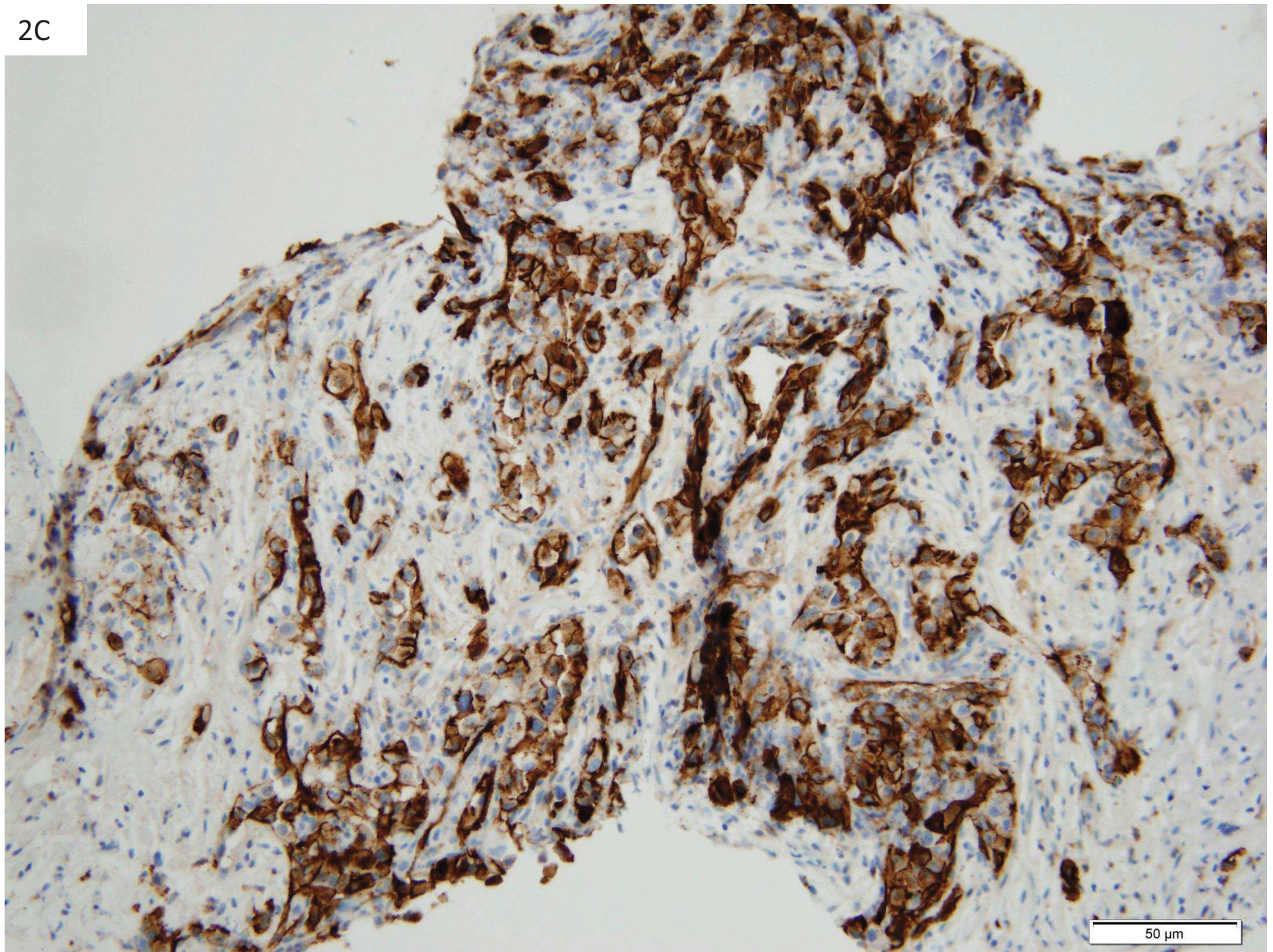
2A



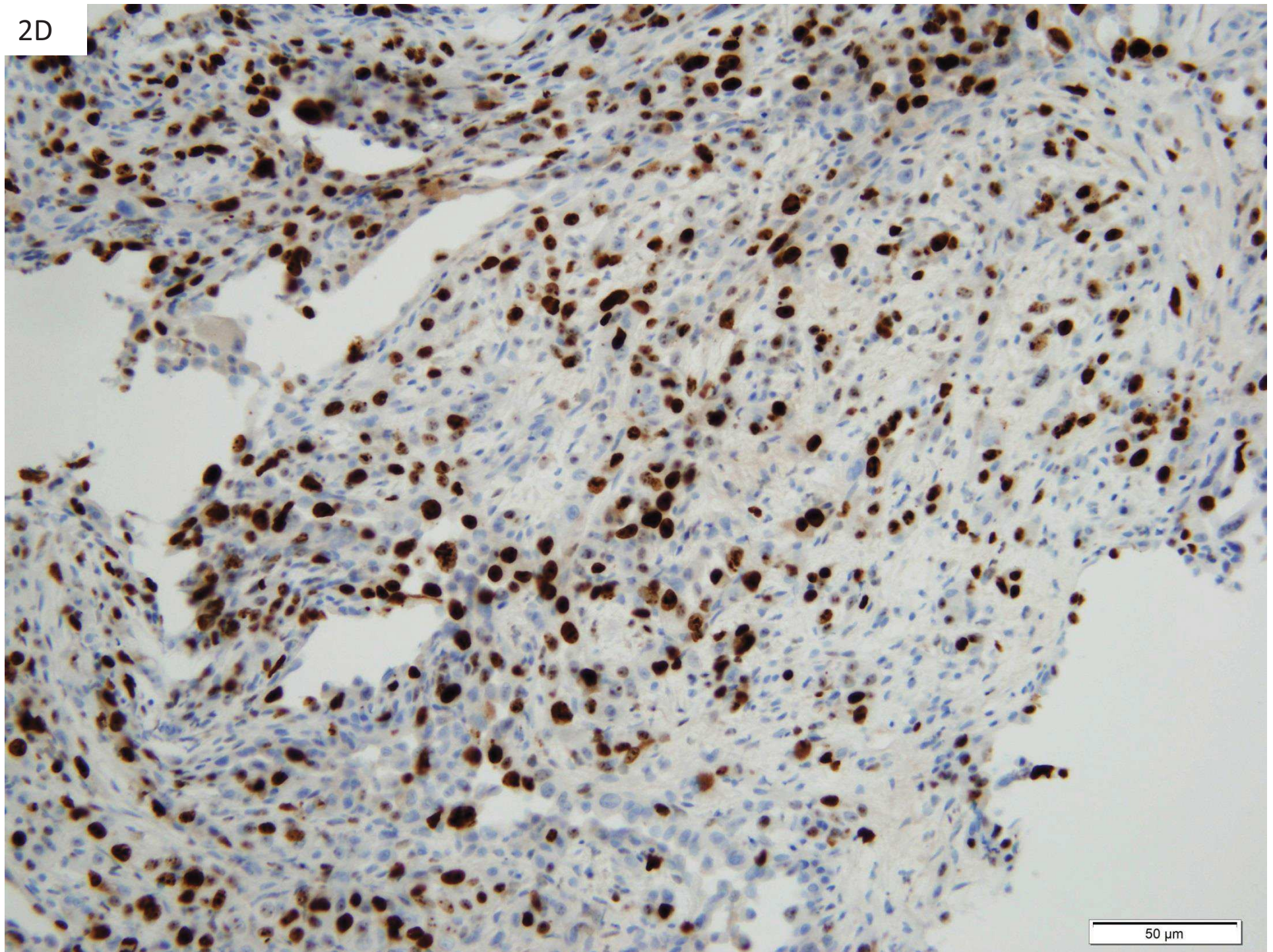
2B



2C



2D



Cas n°5 – Tumeur des tissus mous à cellules rondes

Sophie Le Guellec (1), F Le Loarer (2,3)

(1)Institut Claudius Regaud, Universitaire du Cancer-Toulouse, Oncopole (IUC-T)

(2) Institut Bergonié, Département de Biopathologie, Bordeaux, France

(3) Université de Bordeaux, Talence, France

Renseignements cliniques

Patiente de 21 ans sans antécédent médical ou chirurgical. Douleurs basi-thoraciques gauches persistantes après un traumatisme thoracique conduisant à réaliser un scanner.

Le TDM thoracique identifie une masse, profonde, de 7 cm de grand axe, envahissant le cul de sac costo-diaphragmatique gauche et la paroi thoracique jusqu'en topographie sous-cutanée et entraînant une lyse osseuse de contiguïté de l'arc antérieur de la 7^{ème} côte (Fig.1A). Cette lésion est microbiopsiée sous contrôle échographique. Six carottes obtenues avec un trocart de 14 gauge ont été adressées au laboratoire.

Diagnostic

Sarcome d'Ewing

Description histologique

La microbiopsie est entièrement lésionnelle, mettant en évidence une tumeur densément cellulaire au faible grossissement (**Fig.1B**). La prolifération comporte dès ce grossissement une vascularisation pseudo-angiomateuse, sous la forme de vaisseaux plus ou moins dilatés (**Fig. 1B et 1C**). Il s'agit d'une tumeur à petites cellules rondes basophiles, d'architecture vaguement lobulée (**Fig. 1C et 1D**). Les cellules sont monomorphes, comportant des noyaux arrondis à ovalaires, aux contours réguliers (**Fig. 2A**). Les cytoplasmes sont restreints, mal limités, pâles, et d'aspect focalement « pseudo-plasmocytaire » (**Fig. 2A et 2B**). Il existait des ébauches de pseudo-rosettes ou rosettes à centre fibrillaire (**Fig. 2B**). L'activité mitotique était limitée et aucune nécrose tumorale n'était observée.

Le panel immunohistochimique effectué a montré une positivité diffuse et membranaire avec le CD99 (**Fig. 2C**) et une négativité des autres marqueurs effectués (CD45, CD20, CD3, AE1/AE3, EMA, CD34, PS100, desmine, myogénine).

L'analyse par technique FISH avec la sonde break-apart ciblant *EWSR1* montre un réarrangement de ce gène (présence d'un signal vert et rouge fusionné et d'un signal vert et rouge isolés ; **Fig. 2D**).

Reconnaître le pattern à cellules rondes

Les sarcomes à cellules rondes des tissus mous sont des tumeurs monomorphes presque exclusivement composées de cellules rondes similaires par leur forme et leur taille. Ces lésions sont volontiers monomorphes car souvent associées à des translocations chromosomiques.

Sur le plan morphologique, le pattern à cellules rondes fait référence à une prolifération de cellules au rapport nucléo-cytoplasmique élevé. Le plus souvent, les cellules lésionnelles ont un cytoplasme indistinct, mais parfois leur cytoplasme est un peu plus abondant confinant alors au pattern épithélioïde ou s'étire focalement donnant des inflexions fusiformes.

Démarche diagnostique face à une lésion à cellules rondes

Si la plupart des tumeurs à cellules rondes sont malignes, il convient de garder à l'esprit que quelques tumeurs bénignes peuvent se présenter avec un pattern à cellules rondes incluant des tumeurs conjonctives (tumeur glomique) ou non (paragangliome, tumeurs annexielles) (**Tableau 1**).

L'observation d'un pattern à cellules rondes n'est en aucun cas synonyme de tumeur conjonctive. Le pathologiste doit donc couvrir l'ensemble des diagnostics différentiels des tumeurs malignes indifférenciées, a fortiori si la présentation clinique n'est pas évocatrice d'un sarcome. On compte parmi les pièges classiques le carcinome à cellules de Merkel (**Fig. 3F**) auquel il faut penser devant toute tumeur cutanée chez un sujet âgé.

Toutefois, l'aspect indifférencié d'une tumeur ne doit pas faire conclure à tort à la malignité. Certaines tumeurs peuvent avoir un aspect très inquiétant de prime abord comme les myofibromes. Ces tumeurs péricytaires peuvent se manifester chez le nourrisson et s'associer à un phénotype à cellules rondes « très primitif » inquiétant. Il convient toujours de rechercher

des critères histologiques « formels » de malignité comme une activité mitotique élevée (et a fortiori la présence de mitoses atypiques) ainsi qu'une anisocaryose ou de la nécrose tumorale. Les tumeurs conjonctives associées à un pattern à cellules rondes peuvent ainsi aller du spectre des tumeurs bénignes jusqu'au sarcomes *bona fide* (**Tableau 1**).

L'aspect relativement indifférencié de ces tumeurs rend leur analyse morphologique en apparence moins informative. Néanmoins, le pathologiste doit traquer au microscope la présence de foyers de différenciation qui pourraient orienter les hypothèses diagnostiques. Ainsi, il convient de rechercher des signes de différenciation neuroblastiques (incluant la présence de rosettes, cellules ganglionnaires, présence de neuropile/stroma fibrillaire), rhabdomyoblastique (cellules polygonales à cytoplasme éosinophile abondant, cellules rhabdoïdes, cellules à cytoplasme éosinophile rubané ou strié), lipogénique (lipoblaste) ou même épithéliaux (organisation cordonale ou trabéculaire comme observée dans les myoépithéliomes).

Panel immunohistochimique utile face aux tumeurs des tissus mous à cellules rondes

L'aspect relativement indifférencié de ces lésions impose le recours à un panel immunohistochimique systématique large afin d'orienter les hypothèses. Les immunomarquages à réaliser en première intention face à une tumeur des tissus mous à cellules rondes incluent : CD45, CD20, CD3, CD99, desmine, AE1/AE3, EMA, CD34 et PS100 (ou SOX10). Néanmoins, le panel peut être modulé en fonction des aspects morphologiques et du terrain et prescrit de façon séquentielle comme proposé dans notre logigramme immunohistochimique.

Principaux diagnostics différentiels d'une tumeur des tissus mous à cellules rondes

Dans l'observation présentée ici, les aspects morphologiques d'une tumeur à cellules rondes monomorphe, localisée aux tissus mous et à l'os chez un jeune adulte et associée à des signes de différenciation neuroblastique évoque en premier lieu un Sarcome d'Ewing.

S'il s'agit d'un terrain pédiatrique, il est important d'écarter systématiquement un lymphome lymphoblastique et d'inclure systématiquement au panel immunohistochimique de première intention des marqueurs d'immaturité comme le TdT (**Fig. 3A**).

A tout âge mais en particulier chez un adulte, un synovialosarcome peu différencié (SS) peut être considéré. Le SS se présente cliniquement de manière assez similaire, affectant les jeunes adultes au niveau des membres. L'atteinte osseuse est par contre inhabituelle dans ces tumeurs. Dans leur forme classique les SS sont associés à un pattern fusiforme, mais leur variante dite « peu différenciée » se présente comme une tumeur à cellules rondes même si quelques inflexions fusiformes persistent volontiers (**Fig. 3B**). En immunohistochimie, les cellules expriment de façon inconstante les kératines mais toujours l'EMA de façon focale alors qu'il n'est quasiment jamais exprimé dans les SE. Le réseau vasculaire hémangiopéricytaire se retrouve aussi bien dans les SS que dans les SE. La perte d'expression ou atténuation du signal nucléaire de SMARCB1 (INI1) est évocatrice d'un SS et retrouvée dans près de deux tiers des cas. C'est le screening moléculaire qui permet le diagnostic formel en identifiant la translocation du gène *SS18* en technique FISH ou par d'autres techniques selon les habitudes du laboratoire.

Le rhabdomyosarcome alvéolaire (ARMS) est un sarcome à cellules rondes indifférencié affectant l'adolescent et les jeunes adultes. Sur le plan clinique, l'atteinte osseuse primitive n'est pas rapportée dans ces tumeurs. Elles sont composées d'une prolifération de cellules ovoïdes disposées en nappes discohésives, volontiers interrompues par des espaces dits « alvéolaires ». Parfois ces espaces sont moins visibles réduits à des fentes. La desmine et la myogénine font partie du panel de 1^{ère} intention chez l'enfant et sont en règle diffusément exprimées par les cellules tumorales (**Fig. 3C**).

Le liposarcome myxoïde/ à cellules rondes (LPSR) peut entrer dans le diagnostic différentiel si le prélèvement n'intéresse que la composante « à cellules rondes » de la tumeur. Cette tumeur affecte typiquement les adultes avec pic aux 3^e et 4^e décades et se développe principalement au niveau des membres. La prolifération mêle en quantité variable une composante tumorale lâche avec stroma myxoïde richement vascularisé alors que dans la composante à cellules rondes, les cellules se côtoient sans stroma interjacent : ces foyers « à cellules rondes » s'ils prédominent peuvent en imposer pour un sarcome à cellules rondes de type Ewing. Néanmoins, sur le plan cytologique, les cellules ont un noyau plus vésiculeux (**Fig. 3D**). Ces tumeurs expriment diffusément le marqueur NY-ESO1 et sont associées à une translocation impliquant le gène *DDIT3* qu'on peut identifier en FISH break-apart.

En localisation intra-abdominale, la tumeur desmoplastique à petites cellules rondes (TD) doit être systématiquement envisagée. Les TD se présentent sous la forme de multiples nodules intra-abdominaux, affectant plus fréquemment les adolescents et jeunes adultes avec une prédilection masculine. Ces tumeurs ont un profil polyphénotypique coexprimant les

marqueurs épithéliaux et la desmine, sans marquage avec la myogénine et sont associées à un transcrit de fusion *EWSR1-WT1*.

L'apport de la biologie moléculaire reste importante pour le diagnostic des sarcomes à cellules rondes compte tenu de leurs aspects peu différenciés.

Commentaires sur le sarcome d'Ewing

Le sarcome d'Ewing (SE) est une tumeur mésenchymateuse à cellules rondes associée à une différenciation neuroectodermique (1,2,3). Dans le passé, différents termes étaient utilisés selon le degré de différenciation neuroectodermique de la tumeur mais ils ont été remplacés par l'appellation unifiée de sarcome d'Ewing en l'absence d'implication pronostique et thérapeutique, toutes les formes étant associées à des translocations impliquant le plus souvent le gène *EWSR1* avec différents partenaires (4,5), le plus fréquent étant *FLII*.

Les SE touchent des sujets jeunes (80% des patients ont moins de 20 ans). Ces tumeurs peuvent survenir dans tous les sites anatomiques mais présentent le plus souvent un point de départ osseux (la diaphyse des os longs avec une prédilection pour le fémur puis les os du bassin).

Histologiquement, le SE se présente comme une tumeur à cellules rondes basophiles, d'architecture plus ou moins lobulée, disposées en nappes denses sans stroma associé. Les cellules sont monotones, avec un noyau arrondi à ovalaire et une chromatine finement granitée renfermant un petit nucléole. Les cytoplasmes sont pâles, mal limités et peu abondants. La différenciation neuroblastique est le plus souvent absente ou restreinte à des pseudo-rosettes ou rosettes à centre fibrillaire (rosette d'Homer-Wright).

En immunohistochimie, le CD99 (clones O13 ou MIC2) est très sensible (95% des cas). Sa positivité est définie par un marquage membranaire complet et diffus. Un marquage en dot est à considérer comme négatif. Sa négativité ou l'absence de marquage membranaire incitent à envisager en priorité un autre diagnostic. Ce marquage n'est cependant pas spécifique puisqu'il peut être observé dans les diagnostics différentiels du SE, justifiant du recours à un panel immunohistochimique large et à une confirmation moléculaire du diagnostic de SE.

Sur le plan génétique, les SE sont définis par la présence d'une translocation impliquant le gène *EWSR1* avec divers gènes appartenant à une famille des facteurs de transcription ETS (incluant *FLII*, *ERG* pour les plus fréquents).

La technique de FISH permet de mettre en évidence un réarrangement du gène *EWSR1* ; toutefois, il faut garder à l'esprit que cette dernière n'est pas synonyme de SE car un certain nombre de tumeurs présentent un réarrangement de ce même gène (6) : en cas de présentation atypique, il peut s'avérer nécessaire d'identifier le transcrit de fusion exact.

D'un point de vue évolutif, il s'agit de lésions agressives, dont le pronostic est largement conditionné par le stade métastatique ou localisé au diagnostic. En effet, la survie est supérieure à 70 % à 5 ans en cas de maladie locale mais chute à 30 % au stade métastatique. Le traitement repose sur la chimiothérapie puis le contrôle local par chirurgie plus ou moins radiothérapie.

Deux types de sarcomes plus rares, proches morphologiquement des SE ont été individualisés à part. Les sarcomes avec réarrangement de *BCOR* sont des sarcomes affectant le plus souvent des adultes jeunes, se développant dans les os ou les tissus mous. Ils comportent volontiers une inflexion fusiforme comme les synoviosarcomes. Ils expriment le marqueur *BCOR* et sont associés à des réarrangements du gène, le plus souvent des translocations. Enfin les sarcomes avec réarrangement de *CIC* affectent eux plutôt des patients adultes essentiellement au niveau des tissus mous. Ces tumeurs ont des aspects hybrides mêlant une composante à cellules rondes avec des cellules plus épithélioïdes ou fusiformes disposées dans un stroma volontiers myxoïde. Elles expriment les marqueurs *ETV4* et *WT1c-ter* et sont associées à des réarrangements de *CIC*. Elles seraient plus agressives que les sarcomes d'Ewing et peu sensibles aux thérapies conventionnelles.

POINTS IMPORTANTS A RETENIR

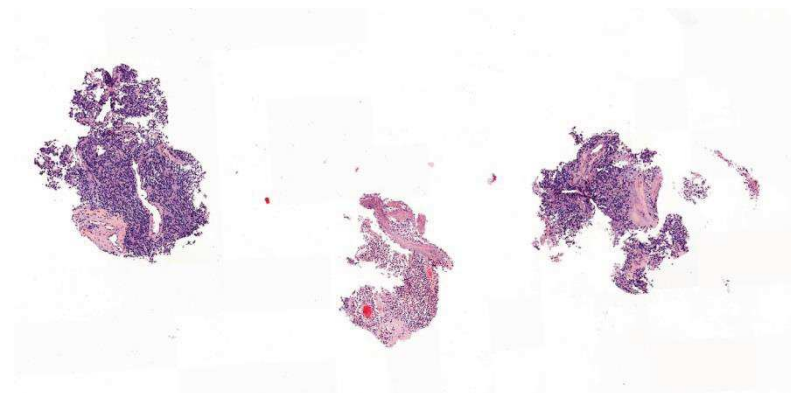
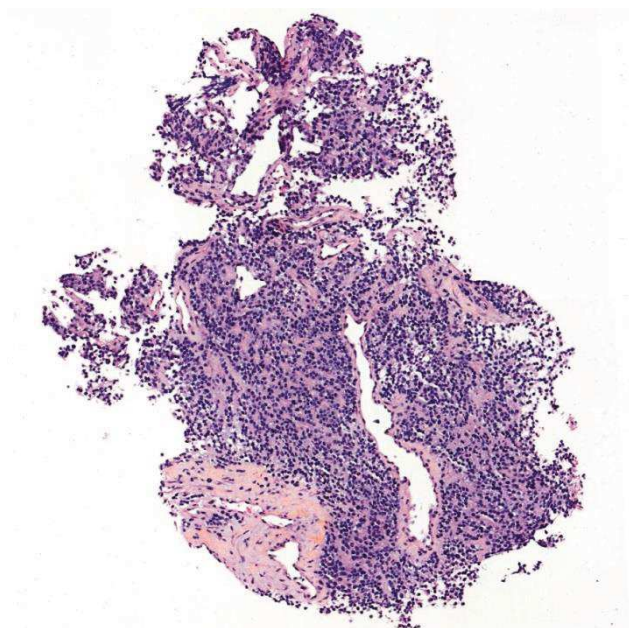
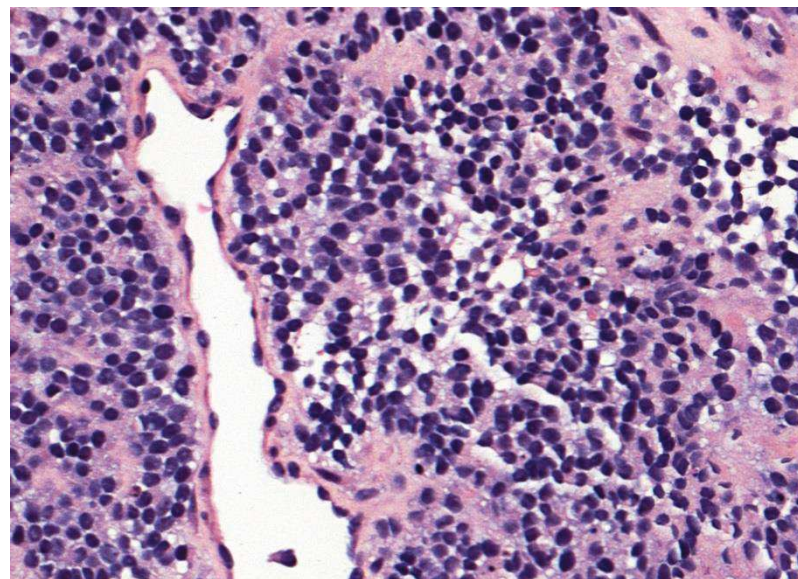
- Importance de l'intégration COMBINÉE des données cliniques, morphologiques et moléculaires
- Clefs diagnostiques cliniques : adultes jeunes (15/30 ans), 85% des sarcomes d'Ewing sont localisés à l'os.
- Clefs diagnostiques morphologiques : Les sarcomes d'Ewing sont constitués de cellules rondes monotones, exprimant quasi-systématiquement diffusément le CD99.
- La confirmation en biologie moléculaire est indispensable au diagnostic dans le contexte d'une tumeur peu différenciée de haut grade.

RÉFÉRENCES

- 1- Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, et al. World Health Organization classification of tumours: Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Lyon, France: IARC Press 2013.
- 2- Renard C, Ranchère-Vince D. Ewing/PNET sarcoma family of tumors: towards a new paradigm? Ann Pathol. 2015 Jan;35(1):86-97.
- 3- Ewing J. Diffuse endothelioma of bone. Proc N Y Pathol Soc 1921;21:17—24.
- 4- Delattre O, Zucman J, Melot T, Garau XS, Zucker JM, Lenoir GM, et al. The Ewing family of tumors—a subgroup of small-round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts. N Engl J Med 1994;331:294-9.
- 5- Khoury JD. Ewing sarcoma family of tumors. Adv Anat Pathol 2005;12:212—20.
- 6- Fisher C. The diversity of soft tissue tumours with EWSR1 gene rearrangements: a review. Histopathology 2014;64:134—50.

Tableau 1 : Tumeurs conjonctives associées à un pattern à cellules rondes

Tumeurs bénignes	• Tumeur glomique • Myofibromatose
Tumeurs à malignité intermédiaire (potentiel d'évolution locale)	• Myoépithéliome
Sarcomes	• Sarcome d'Ewing • Rhabdomyosarcome alvéolaire • Tumeur maligne rhabdoïde • Synoviosarcome peu différencié • Sarcome CIC-réarrangés • Sarcome BCOR-réarrangé • Liposarcome myxoïde/à cellules rondes • Tumeur desmoplastique à petites cellules

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

Tumeur des tissus mous pléomorphe : cas n°5

Pleomorphic soft tissue tumor: case n°5

Nicolas Macagno (1), C Bouvier (1), Francois Le Loarer (2)

1 Aix Marseille Univ, Anatomie Pathologique, APHM, CHU Timone, rue Saint-Pierre, 13385, Marseille, France

2 Institut Bergonié, Département de Biopathologie, Bordeaux, France

Renseignements cliniques

Renseignements cliniques : homme de 80 ans – biopsie percutanée d’une masse du creux axillaire droit, superficielle et profonde, 56 mm de grand axe, nécrotique, rapidement évolutive.

Description du cas présenté

- *Morphologie* : il s’agit de plusieurs fragments biopsiques (**Figure 1A**) entièrement néoplasique constitué d’une population maligne, à cellules pléomorphes, hautement mitotique avec secteurs de nécrose (**Figure 1B**)
- *Immunohistochimie* : absence d’expression de S100, HMB45, Melan-A, Desmine, H-caldesmone, Myogenine, P63, AE1/AE3, EMA, MDM2 – expression de SOX10 et de la forme mutée de la protéine BRAF V600E (**Figure 1C**)
- *Biologie moléculaire* : le séquençage par panel Next Generation Sequencing confirme la présence d’une mutation canonique V600E de *BRAF*.

Diagnostic : localisation secondaire d’un mélanome mimant un sarcome à cellules pléomorphes

Commentaires

Généralités

Le diagnostic de sarcome indifférencié à cellules pléomorphes, - dont la dénomination anglo-saxonne est Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma, plus connue sous l'acronyme d'UPS- est un diagnostic d'élimination conclu face à une tumeur maligne indifférenciée et pléomorphe dépourvue de ligne de différenciation morphologique et immunohistochimique.

Ce diagnostic peut être proposé par le pathologiste en cas de localisation dans les tissus mous mais dans des localisations viscérales inhabituelles ou en cas d'antériorité tumorale chez le patient, la possibilité d'une métastase très indifférenciée est parfois impossible à trancher pour le pathologiste. Le mélanome est un piège diagnostique dans les localisations de drainage lymphatique et peut être aisément confondu avec un sarcome, en particulier s'il existe une perte partielle ou complète du phénotype mélanocytaire en immunohistochimie. En effet, le mélanome peu différencié peut perdre l'expression de tous les marqueurs mélanocytaires (SOX10, S100, Melan-A, HMB45) voire exprimer de nouveaux marqueurs hétérologues (desmine, myogénine..). L'étude en biologie moléculaire des principales mutations du mélanome peut être une aide face à une tumeur peu différenciée, sans phénotype, suspecte de mélanome. Cette hypothèse devrait toujours être évoquée dès lors qu'un antécédent de mélanome est connu, ou que la présentation clinique est inhabituelle pour un sarcome. Cet exemple illustre l'importance de toujours intégrer le contexte clinique et de connaître les antécédents du patient...

Ce cas permet d'illustrer le raisonnement général devant une biopsie d'une masse des tissus mous, renfermant une néoplasie maligne à cellules pléomorphes.

Définition du pléomorphisme cellulaire

Le pléomorphisme cellulaire est défini par une variation marquée de la taille et la forme des noyaux voire du cytoplasme des cellules tumorales. Le pléomorphisme est volontiers inquiétant mais n'est pas toujours synonyme de malignité ! Il convient de confirmer la présence d'une activité mitotique élevée pour confirmer la malignité dans ce contexte.

Le raisonnement diagnostique doit être systématique. Avant de conclure à un sarcome pléomorphe indifférencié, il convient d'éliminer une tumeur maligne non mésenchymateuse,

en particulier épithéliale, mélanocytaire ou lymphomateuse. Enfin il faut toujours s'assurer du caractère malin de la lésion et ne pas se laisser impressionner par le pléomorphisme nucléaire même si sa présence signe plus souvent une lésion maligne que le contraire !

Orientation diagnostique devant une tumeur maligne à cellules pléomorphes

L'analyse microscopique doit s'acharner à identifier une ligne de différenciation morphologique. Elle est systématiquement complétée d'un panel immunohistochimique large de première intention souvent complétée de panel de 2^e et 3^e intention pour écarter l'ensemble des possibilités selon les situations.

Ainsi le panel minimum de 1^{ere} intention doit comporter : 2 marqueurs épithéliaux (AE1/AE3 et EMA ou p63, le choix des anticorps dépendant des habitudes des équipes), SOX10 (ou protéine S100), h-caldesmon, desmine, MDM2, CD34. Il est important de garder à l'esprit que les immunomarquages devront être adaptés à certaines situations particulières détaillées ci-après.

Localisations et cas spécifiques pour lesquels le panel doit être adapté

En situation intra-abdominale, il conviendra d'éliminer un liposarcome dédifférencié et une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST).

Les GISTs peuvent en effet exceptionnellement se présenter sous une forme dédifférenciée mais comportent le plus souvent des secteurs de morphologie classique associés. De plus ce processus de dédifférenciation survient le plus souvent dans un contexte de GIST connue et traitée par inhibiteur de tyrosine kinase. DOG1 et CKIT pourront alors être ajoutés au panel habituel, qui comprend déjà CD34, et surtout un screening mutationnel de *KIT* et *PDGFRA* pourra être réalisé en cas de doute.

En situation viscérale, de présentation clinique évoquant une localisation secondaire ou en cas d'antécédent de néoplasie chez le patient, le diagnostic de sarcome apparaît peu probable en dehors de la situation classique de sarcome survenant sur site d'irradiation. Les principaux simulateurs de sarcome sont le mélanome, le carcinome sarcomatoïde et les lymphomes à grandes cellules ou anaplasiques : les immunodétections devront être adaptées, en étant plus exhaustives afin de les diagnostiquer.

En situation cutanée sur peau insolée, le fibroxanthome atypique est une entité anatomoclinique à connaître. Il s'agit de tumeurs cutanées à malignité intermédiaire répondant à des critères diagnostiques précis. Ces lésions sont d'architecture nodulaire, respectant l'hypoderme, dépourvue de ligne de différenciation morphologique et immunohistochimique et associées à des territoires cutanés insolés.

Pour le carcinome sarcomatoïde (Figure 2A), on recommande de recourir à un panel de marqueurs épithéliaux comme ciblant les cytokératines de large spectre comme AE1/E3 mais aussi la différenciation malpighienne (P63, CK5/6, P40), l'EMA voire des marqueurs plus spécifique d'organe comme GATA3, PAX8. Ce panel est à privilégier pour les localisations superficielles cutanées, la tête et le cou, certains organes comme la thyroïde, le sein, le pancréas et le poumon. Certains sarcomes peuvent exprimer les kératines comme l'angiosarcome ou le léiomyosarcome.

Pour le mélanome (Figure 2C et D), les anticorps utiles incluent le SOX10 (ou S100), HMB45, Melan-A, voire BRAF_{V600E}. Même si SOX10 semblerait plus sensible, il convient de toujours combiner plusieurs marqueurs car il manque de spécificité. L'évaluation moléculaire du statut mutationnel peut être utile : la présence d'une mutation canonique de *BRAF*, *NRAS* ou *KIT* peut conforter le diagnostic en cas de doute. Ce panel est à privilégier pour les localisations superficielles cutanées et les volumineuses tumeurs survenant dans les territoires de drainage ganglionnaire, rapidement évolutives, et être impératif dès lors que la notion d'antécédent de mélanome est communiquée au pathologiste.

Pour les lymphomes (Figure 2B), CD45 et CD30 doivent être intégrés au panel de 2^e ou 3^e intention avant de conclure à un sarcome pléomorphe indifférencié en particulier si la tumeur se manifeste au niveau des aires ganglionnaires, du rétropéritoine, du médiastin et de la peau.

Immunomarquages inutiles

Les marqueurs Vimentine, CD68, Bcl2, CD99, CD10, et actine musculaire lisse (AML) n'ont aucun intérêt dans le contexte d'une tumeur maligne pléomorphe. Enfin, si HMGA2 présente un intérêt dans les tumeurs lipogéniques, son expression dans de nombreux types de sarcomes limite nettement son intérêt dans le contexte d'une tumeur pléomorphe.

Tumeurs pléomorphes bénignes à éliminer

Face à des cellules pléomorphes, un piège consiste à porter un diagnostic de malignité à tort sur la seule présence de cellules pléomorphes. L'absence de mitose identifiable doit servir de « warning » pour la pathologiste avant de s'embarquer dans un diagnostic de tumeur maligne. Dans le contexte de pléomorphisme, les mitoses peuvent être difficiles à visualiser, le pathologiste peut alors s'aider d'un marquage par le KI67 pour détecter une activité proliférative peu flagrante.

Tumeurs des gaines des nerfs bénignes avec atypies dégénératives (Figure 3A) : le schwannome peut classiquement présenter des atypies dégénératives parfois marquées mais sans activité mitotique. L'absence d'activité mitotique et une expression diffuse de SOX10 et S100 permet d'orienter vers une tumeur des gaines des nerfs bénigne.

Lipome à cellules pléomorphes (Figure 3D) : apparenté au lipome à cellules fusiforme, cette variante présente des cellules pléomorphes. L'expression du CD34 est diffuse et intense dans ces lésions. Dans les cas difficiles, la recherche moléculaire d'une délétion hétérozygote en 13q (gène *RBI*) peut être utile pour étayer le diagnostic.

Fasciite ischémique & proliférative : survenant chez des patients âgés, ces lésions sont constituées d'une prolifération de myofibroblastes atypiques : les cellules comportent des noyaux vésiculeux anisocaryotiques évoquant même des cellules ganglionnaires. Ces lésions ont un aspect hétérogène alternant des zones pauci-cellulaires déshabitées et lâches avec dépôts fibrinoïdes et remaniements hémorragiques avec des zones plus cellulaires liées à la présence de myofibroblastes activés. Le phénotype est aspécifique et les immunomarquages servent à éliminer les diagnostics différentiels. Sans le contexte clinique, ces lésions peuvent inquiéter et être confondues avec un sarcome.

Fibrome à cellules pléomorphes (Figure 3C) : il s'agit d'une néoplasie cutanée conjonctive bénigne, dermique superficielle renfermant des fibroblastes dystrophiques, aux atypies cytonucléaires marquées, sans activité mitotique. Le phénotype est aspécifique. Dans la même catégorie des lésions fibrohistiocytaires, les histiocytofibromes peuvent comporter des cellules pléomorphes atypiques mais ces atypies restent focales et dépourvues d'activité mitotique.

Principaux sarcomes à cellules pléomorphes

Léiomyosarcome (Figure 4C) : Les léiomyosarcomes surviennent fréquemment au niveau des membres ou de la paroi du tronc, de la peau, du rétropéritoine ou à partir des vaisseaux profonds, affectant principalement des sujets entre 50 et 70 ans. Les secteurs à cellules pléomorphes peuvent co-exister avec des secteurs plus classiques, constitués de long faisceaux entrecoupés à angles droits de cellules fusiformes au cytoplasme éosinophile. L'immunohistochimie permet de rétablir le diagnostic, l'expression de h-caldesmone est souvent nécessaire, et peut être complétée par desmine, actine musculaire lisse et transgeline qui sont moins spécifiques de la différenciation musculaire lisse.

Liposarcome dédifférencié (Figure 4D) : la localisation rétropéritonéale est la plus fréquente, suivi par les membres et le cordon spermatique. La composante dédifférenciée n'est pas forcément associée à un contingent bien différenciée lipogénique. La morphologie est densément cellulaire, constituée de cellules pléomorphes, fusiformes ou parfois myxoïdes mimant un myxofibrosarcome. La surexpression nucléaire de MDM2 est fréquente dans ces formes ce qui facilite le diagnostic. Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence de l'amplification de *MDM2* par biologie moléculaire, le plus souvent la FISH.

Sarcome pléomorphe indifférencié (UPS, Figure 4B) : il s'agit d'un diagnostic d'élimination qui repose sur la négativité du panel immunohistochimique, d'une population de cellules pléomorphes fortement atypiques, mitotiquement actives et d'une présentation clinique de sarcome.

Le sarcome dermique pléomorphe (SDP) est une variante topographique dont le pronostic est meilleur car survenant dans les tissus cutanés (**Figure 3B**). Comme son nom ne l'indique pas, le sarcome pléomorphe dermique se définit par l'infiltration de l'hypoderme mais restant en situation sus-aponévrotique. Ces lésions ont essentiellement un risque de récurrence locale mais comporte au contraire des fibroxanthomes atypiques un risque métastatique, qui reste toutefois très faible. Hormis la localisation, leur morphologie et phénotype est identique à l'UPS. Leur diagnostic repose sur l'absence de phénotype épithélial, mélanocytaire, vasculaire et sur la négativité h-caldesmone, desmine et MDM2.

Rhabdomyosarcome pléomorphe (Figure 4A) : Ces tumeurs affectent typiquement des adultes entre la 6^e et la 8^e décennie. Ces tumeurs se présentent sous la forme de sarcome de haut-grade

pléomorphe associés à une différenciation rhabdomyosarcomateuse focale. Cette différenciation se manifeste de façon variable par la présence de cellules rhabdoïdes ou multinucléées dotées d'un cytoplasme éosinophile polygonal ou de cellules fusiformes au cytoplasme éosinophile. L'immunohistochimie permet de confirmer l'hypothèse avec l'expression de desmine et de la myogénine.

De nombreux autres cancers peuvent présenter une trans-différenciation hétérologue rhabdomyosarcomateuse. Les principales tumeurs associées à ce phénomène sont au niveau de la peau, le mélanome et le carcinome de Merkel, les carcinomes quelle que soit leur localisation, les liposarcomes dédifférenciés et les tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques appelées dans ce contexte « tumeurs triton malignes ».

Liposarcome pléomorphe (Figure 5A et B) : les liposarcomes pléomorphes correspondent à des tumeurs pléomorphes de haut grade comportant une différenciation lipoblastique au moins focale. Les lipoblastes sont pléomorphes et présents en quantité variable, le plus souvent en foyers dispersés au sein de la tumeur (Figure 5B). Les lipoblastes pléomorphes sont définis par une grande taille, un noyau très irrégulier pléomorphe déformé par des vacuoles lipogéniques dans le cytoplasme. Pour poser le diagnostic, il convient au préalable d'éliminer un liposarcome dédifférencié en s'assurant de l'absence d'expression de MDM2, en particulier au niveau du rétropéritoine. Ce sarcome est rare, et siège préférentiellement au niveau des membres inférieurs des sujets âgés.

Myxofibrosarcome (Figure 5C et D) : le myxofibrosarcome est dans la très grande majorité des cas une tumeur de haut grade affectant le sujet âgé. Cette tumeur se présente volontiers comme une excroissance d'apparence superficielle sous-cutanée mais s'étend en profondeur jusqu'à l'aponévrose profonde et affecte typiquement les membres. Cette tumeur est constituée d'une prolifération de cellules pléomorphes disposée dans un stroma myxoïde abondant et richement vascularisé. Ces vaisseaux ont un aspect caractéristique, arciformes/curvilignes et/ou ébouriffés. Ces tumeurs n'ont pas de phénotype spécifique.

Place de la biologie moléculaire dans le diagnostic des tumeurs pléomorphes

Dans le cas des tumeurs pléomorphes, l'apport de la biologie moléculaire au diagnostic est réduit car ces sarcomes ne comportent pas d'altération driver récurrente identifiée : seule la morphologie permettra donc de statuer sur le diagnostic final... Le seul apport de la biologie

moléculaire est d'aider à la détermination du niveau de malignité de la lésion dans les cas morphologiquement ambigus.

POINTS IMPORTANTS A RETENIR

- Le panel immunohistochimique de première intention face à une tumeur maligne et pléomorphe devrait comporter : AE1/AE3, H-caldesmone, desmine, CD34, SOX10 ou PS100.
- Les sarcomes pléomorphes les plus fréquents sont le liposarcome dédifférencié, le léiomyosarcome, le sarcome indifférencié à cellules pléomorphes (UPS), et les plus rares rhabdomyosarcome pléomorphe et liposarcome pléomorphe.
- De nombreuses tumeurs peuvent être associées à un aspect pléomorphe et doivent être écartée sur l'analyse morphologique et immunohistochimique avant de conclure à un sarcome pléomorphe qui reste un diagnostic d'élimination. La présentation clinique peut également alerter sur un diagnostic différentiel possible en cas de localisation dans une aire ganglionnaire par exemple.
- De manière générale, les sarcomes à cellules pléomorphes ne présentent pas de réarrangements diagnostiques spécifiques et sont associés à une génomique complexe.

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Bibliographie

- [1] Uguen A, Sassolas B, Mondine P, Doucet L, Ginestet F, Benigni P, et al. NRASQ61R and BRAFV600E Mutation-specific Immunohistochemistry Is a Helpful Tool to Diagnose Metastatic Undifferentiated/Dedifferentiated Melanomas. *Am J Surg Pathol* 2016;40:1004–5. doi:10.1097/PAS.0000000000000647.
- [2] Erstine EM, Tetzlaff MT, Ko JS, Prieto VG, Cheah AL, Billings SD. Living on the Edge: Diagnosing Sarcomatoid Melanoma Using Histopathologic Cues at the Edge of a Dedifferentiated Tumor: A Report of 2 Cases and Review of the Literature. *Am J Dermatopathol* 2017;39:593–8. doi:10.1097/DAD.0000000000000716.
- [3] Campbell K, Kumarapeli AR, Gokden N, Cox RM, Hutchins L, Gardner JM. Metastatic melanoma with dedifferentiation and extensive rhabdomyosarcomatous heterologous component. *J Cutan Pathol* 2018;45:360–4. doi:10.1111/cup.13122.

- [4] Agaimy A, Specht K, Stoeck R, Lorey T, Märkl B, Niedobitek G, et al. Metastatic Malignant Melanoma With Complete Loss of Differentiation Markers (Undifferentiated/Dedifferentiated Melanoma): Analysis of 14 Patients Emphasizing Phenotypic Plasticity and the Value of Molecular Testing as Surrogate Diagnostic Marker. *Am J Surg Pathol* 2016;40:181–91. doi:10.1097/PAS.0000000000000527.
- [5] Fletcher CDM, Organization WH. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. IARC Press; 2013.
- [6] Hornick JL. Practical Soft Tissue Pathology: A Diagnostic Approach. Elsevier; 2018.
- [7] Coindre J-M, Le Loarer F, Karanian-Philippe M, Le Guellec S, Macagno N. Enseignement post-universitaire : tumeurs des tissus mous. Académie Internationale de Pathologie, division française; 2019.

Tableau 1 Principales tumeurs conjonctives associées à un pattern pléomorphe

Tumeurs bénignes	• Lipomes à cellules fusiformes/pléomorphes • Schwannomes
Tumeurs à malignité intermédiaire (malignité locale)	• Fibroxanthome atypique • Tumeur fibrolipomateuse hémossidérétique
Sarcomes	• Myxofibrosarcomes • Liposarcomes pléomorphes • Rhabdomyosarcomes pléomorphes • Sarcomes pléomorphes indifférenciés • Liposarcomes dédifférenciés • Léiomyosarcomes

Légendes

Figure 1 : Biopsie percutanée d'une masse des tissus mous axillaire, pléomorphe : A. Secteurs densément cellulaires entrecoupés de plages nécrotiques, B. Cytologie pléomorphe avec variation en taille des éléments cellulaires et de leur noyau et activité mitotique et nécroses cellulaires C. Expression cytoplasmique granuleuse diffuse de la forme mutée V600E de la protéine B-raf

Figure 1: Microbiopsy of a pleomorphic soft tissue neoplasm A. biopsy is entirely neoplastic, with areas of necrosis B. Pleomorphic cytology, with mitotic activity and necrosis. C. Immunohistochemical expression of the V600E mutated form of B-raf protein.

Figure 2 : A. Carcinome épidermoïde cutané à cellules pléomorphes, B. Lymphome anaplasique à grandes cellules, C et D. Mélanome peu différencié à cellules fusiformes et pléomorphe

Figure 2: A. Pleomorphic cutaneous squamous cell carcinoma, B. Anaplastic large cell lymphoma, C and D. Poorly differentiated spindle and pleomorphic melanoma

Figure 3 : A. Neurofibrome avec atypies dégénératives, B. Fibroxanthome atypique, C. Fibrome cutané à cellules pléomorphes, D. Lipome à cellules pléomorphes

Figure 3: A. Neurofibroma with degenerative atypia, B. Atypical Fibroxanthoma, C. Pleomorphic cutaneous fibroma, D. Pleomorphic lipoma.

Figure 4 : Principaux sarcomes à cellules pléomorphes : A. Rhabdomyosarcome pléomorphe, B. Sarcome indifférencié à cellules pléomorphes, C. Léiomyosarcome pléomorphe, D. Liposarcome dédifférencié.

Figure 4: Main types of pleomorphic sarcomas. A. Pleomorphic rhabdomyosarcoma B. Undifferentiated pleomorphic sarcoma (UPS), C. Pleomorphic leiomyosarcoma, D. Dedifferentiated liposarcoma.

Figure 5: A. Liposarcome pléomorphe, B. Détails d'un lipoblaste pléomorphe, C et D. Myxofibrosarcome

Figure 5: A. Pleomorphic liposarcoma. B. Pleomorphic lipoblast cytologic details. C and D. Myxofibrosarcoma.

