



HISTOSEMINAIRE CARREFOUR PATHOLOGIE 2016
« DIFFICULTES DIAGNOSTIQUES SUR BIOPSIES MAMMAIRES »
9 NOVEMBRE 2016

Coordination : Marie-Pierre CHENARD
Avec la participation de :
Aurélie Maran-Gonzalez, Patrick Michenet, Elisabeth Russ, Noëlle Weingartner

Sommaire

Cas N°01 : Tumeur fibro-épithéliale de bas grade, à typer définitivement sur pièce opératoire	3
Aurélie Maran-Gonzalez	
Cas N°02 : Tumeur à cellules fusiformes, à typer définitivement sur pièce opératoire	12
Aurélie Maran-Gonzalez	
Cas N°03 : Carcinome papillaire encapsulé	20
Elisabeth Russ	
Cas N°04 : Carcinome papillaire infiltrant	26
Elisabeth Russ	
Cas N°05: Angiosarcome primitif bien différencié	30
Noëlle Weingertner	
Cas N°06: Hémangioendothéliome épithélioïde	37
Noëlle Weingertner	
Cas N°07 : Métastase mammaire d'un adénocarcinome séreux de haut grade d'origine ovarienne	44
Patrick Michenet	
Cas N°08 : Carcinome lobulaire in situ dans un foyer de sphérulose collagène	49
Marie-Pierre Chenard	

CAS N°01 Aurélie Maran-Gonzalez

Institut du Cancer, Montpellier

Renseignements cliniques

Une femme âgée de 42 ans, sans facteur de risque familial mammaire, consulte pour un nodule mammaire gauche. Il s'agit d'une masse latéro-aréolaire, cliniquement palpable, mobile, sans adénomégalie axillaire associée, mesurant 29 mm, d'aspect polylobé et régulier en échographie.

Diagnostic

Sur cette biopsie : « tumeur fibro-épithéliale de bas grade, à typer définitivement sur pièce opératoire » (*Note* : le diagnostic final, *sur pièce opératoire*, a été celui de tumeur phyllode bénigne).

Description macroscopique

Deux fragments microbiopsiques mesurant 15 et 17 mm de long.

Description histologique

Les deux prélèvements ont intéressé une prolifération tumorale à double composante stromale et épithéliale (tumeur fibro-épithéliale). *La composante stromale* est modérément cellulaire avec atypies des cytonucléaires légères, sans mitose individualisable, sans territoire de nécrose et sans composante hétérologue. La densité cellulaire est discrètement augmentée en péri-canaliculaire. On ne met pas en évidence de territoire stromal pur à faible grossissement. *La composante épithéliale* est faite de structures épithéliales entourées de manchons de stroma (architecture péricanaliculaire) ou parfois étirées et déformées par celui-ci (architecture intracanaliculaire). Présence de quelques foyers d'hyperplasie canalaire légère à modérée, sans atypies. Absence de lésion carcinomateuse in situ ou invasive.

Commentaires

I) Généralités

Les *tumeurs fibro-épithéliales* sont un groupe hétérogène de tumeurs biphasiques à double composante stromale et épithéliale. Les deux principales entités sont le fibroadénome et la tumeur phyllode. D'autres lésions sont parfois intégrées à ce groupe (la tumeur stromale péri canalaire, l'hamartome et l'hyperplasie stromale pseudo angiomateuse ou « PASH »). Le *fibroadénome* (FA) est la plus fréquente des tumeurs bénignes du sein. Il ne récidive pas en cas de chirurgie complète. Les *tumeurs phyllodes* (TP) sont des tumeurs rares (0,3 à 1% des tumeurs du sein / 2,5 % des tumeurs fibro épithéliales). Il s'agit d'un groupe hétérogène de

tumeurs présentant des pronostics variables. Environ $\frac{3}{4}$ d'entre elles sont bénignes. Le taux de récurrences est de 21% pour l'ensemble des TP (10-17% pour les TP bénignes, 14-25% pour les TP borderline, 23-30% pour les TP malignes). Seules 2% des TP métastasent, essentiellement par voie sanguine (localisations pulmonaires, osseuses), avec de très rares métastases ganglionnaires rapportées. Quasiment seules les TP malignes métastasent (22 % de métastases pour les TP malignes, pas de métastase pour les TP borderline ou bénignes). La plupart des métastases ne sont constituées que par la composante stromale (seuls deux cas de métastase avec composante épithéliale ont été rapportés dans la littérature sous la forme de case report).

Au vu de l'évolutivité très différente en fonction du type tumoral, il est nécessaire d'avoir un diagnostic pré-opératoire le plus précis possible, la conduite à tenir étant très différente : simple énucléation pour un FA ; exérèse avec marges sans curage pour une TP ; exérèse avec marges et curage pour un carcinome (métaplasique).

II) Problèmes de distinction FA / TP sur pièce opératoire

Parfois, le diagnostic entre FA et TP est très difficile à faire, même sur pièce opératoire. En effet des difficultés et des pièges peuvent être rencontrés.

Dans un FA, on peut en effet retrouver :

- Une *hypercellularité*, surtout chez les femmes de moins de 20 ans, chez les enfants (FA cellulaire, FA juvénile).
- Des *mitoses*, surtout chez les femmes jeunes ou enceintes, chez les enfants.
- Une *nécrose* ischémique ou un *infarcissement hémorragique*, durant une grossesse le plus souvent mais pas seulement. Cela peut alors donner une symptomatologie inquiétante (croissance rapide, douleur, tensions).
- Des *remaniements hémorragiques*, possibles après biopsie.
- Des *cellules géantes multinucléées* (« bizarres ») à ne pas confondre avec des atypies. Ces cellules n'ont pas de signification particulière.
- Des foyers de *hyalinisation*, de *calcifications* dystrophiques, jusqu'à *ossification*, surtout en post ménopause, à ne pas confondre avec un contingent ostéosarcomateux.
- Des foyers de *métaplasie bénigne du stroma* (adipocytes, fibres musculaires lisses, foyers ostéochondroïdes, os, cartilage) à ne pas confondre avec un contingent sarcomateux hétérologue qui, lui, sera malin.

De même une TP peut présenter des aspects très hétérogènes et posséder des zones semblables à un FA ; de plus elle n'a pas toujours une architecture intra-canaliculaire (phyllode).

C'est pour ces raisons qu'une *pièce opératoire* de tumeur fibro-épithéliale doit toujours faire l'objet d'un très large échantillonnage, les aspects histologiques de malignité étant parfois très focaux : par exemple un minimum de 1 bloc par centimètre de grand axe de tumeur. Il faudra notamment privilégier l'interface avec le tissu sain pour examiner les bordures avec attention et prélever des zones d'aspect macroscopiquement différent. Il faudra aussi réaliser un échantillonnage du tissu mammaire en périphérie de la lésion. Si la *distinction TP bénigne / FA demeure difficile* malgré un échantillonnage large de la pièce opératoire, selon l'OMS 2012 [1], ces deux entités correspondant à des tumeurs bénignes avec peu de différence pronostique, on pourra préférer le diagnostic de FA ou utiliser le terme de « tumeur fibroépithéliale bénigne », pour éviter un surtraitement. Ce terme devra toutefois être utilisé avec parcimonie car il ne représente pas encore une nouvelle entité diagnostique.

III) Comment distinguer un FA d'une TP sur biopsie ?

A) *Epidémiologie et présentation radio-clinique pouvant aider*

- **Âge** : l'âge médian de survenue d'un FA est de 25 ans et celui d'une TP est de 45 ans (soit 20 ans de plus). Mais ces deux entités peuvent en réalité survenir à tout âge et dans les pays asiatiques l'âge moyen pour une TP est de 25-30 ans.

- **Présentation clinique** : un FA se présente cliniquement sous la forme d'un nodule palpable ou infraclinique, ferme, mobile, bien circonscrit, non douloureux, de croissance souvent lente, sans rétraction cutanée alors qu'une TP se présente en général sous la forme d'un nodule ferme, douloureux, de croissance rapide, parfois avec aspect « inflammatoire » (hypervascularisation) ou écoulement sanglant mamelonnaire, mais non adhérent à la peau et sans ulcération. Mais en cas de nécrose ischémique ou d'infarcissement hémorragique (durant une grossesse par exemple), un FA peut donner une symptomatologie inquiétante (croissance rapide, douleur, tension).

- **Radiologie** : un FA est en général visualisé sous la forme d'un nodule, souvent solitaire, parfois avec microcalcifications, en général < 3 cm.

Une TP correspond en général à un nodule rond, bien limité, souvent solitaire mais qui peut parfois présenter des contours mal visibles. Dans ces tumeurs, les calcifications sont rares. Elles peuvent atteindre de grandes tailles (4-5 cm en moyenne), un seuil > 4 cm étant plus en faveur d'une TP que d'un FA. Mais aujourd'hui, avec les mammographies de dépistage,

des TP de seulement 2 à 3 cm existent. Ces tumeurs peuvent apparaître hétérogènes : en partie kystiques (fentes, kystes), avec hémorragie et nécrose, lobulées.

B) Histologie standard

1) Objectifs de la biopsie

Le compte-rendu anatomo-pathologique doit répondre à plusieurs questions :

- Y a-t-il **concordance** avec l'aspect radio-clinique ? (Ce que nous observons peut-il expliquer un nodule / des calcifications? sommes-nous bien dans la lésion ?)
- Est-ce que la biopsie est **contributive** ? (avons-nous assez de matériel pour porter un diagnostic ?)
- S'agit-t-il d'une **tumeur fibro-épithéliale** ?
- Avons-nous éliminé les **diagnostics différentiels** (carcinome notamment) ?
- Si possible: peut-on **différencier un FA d'une TP** ? ; peut-on **grader la TP** ?

Si le diagnostic différentiel entre FA et TP demeure impossible, on pourra répondre par exemple: « lésion fibro-épithéliale de diagnostic incertain, nécessitant l'exérèse ».

2) Critères en faveur d'une tumeur phyllode à rechercher sur biopsie

Plusieurs équipes ont tenté de définir des critères diagnostiques précis, sur biopsie, afin de diminuer la subjectivité et la variabilité inter-observateurs [2-8]. Les critères plus en faveur d'une TP que d'un FA sont : 1) une cellularité forte, 2) des atypies, 3) des mitoses, 4) une architecture intra-canaliculaire prédominante, 5) une « expansion » du stroma, 6) une mauvaise limitation, 7) un aspect non homogène au sein d'une même tumeur et 8) certains aspects de l'épithélium.

1- Cellularité forte du stroma

- Selon *Jacobs et al.* [2] et *Jara-Lazaro et al* [5], une cellularité *faible* peut être jusqu'à 2 fois plus élevée que la cellularité d'un stroma périlobulaire normal, sans noyaux qui se touchent (ou rares noyaux) ; une cellularité *modérée* est plus de 2 fois plus élevée que la cellularité d'un stroma périlobulaire normal, avec quelques noyaux qui se touchent ; une cellularité est dite *forte* en cas de cellules rapprochées, avec nombreux noyaux qui se touchent. Une cellularité *modérée à forte* sera un critère péjoratif [5].
- Selon *Tan et al* [8], cette cellularité doit être évaluée dans la *zone la plus cellulaire*.
- Selon *Lee et al.* [3], ce critère doit être pris en compte si une forte densité cellulaire stromale est retrouvée sur *au moins 50%* de la surface du fragment biopsique

- Une cellularité *hétérogène* au sein d'une même tumeur, avec des zones hypercellulaires (souvent en péri-épithélial) et des zones hypocellulaires (plus à distance des structures épithéliales, parfois oedémateuses ou hyalinisées) est un critère péjoratif.
- Selon certains auteurs [2, 3], l'augmentation de la cellularité en *péri épithélial* est un critère péjoratif.
- Pour *Jacobs et al.* [2], la présence de cellules stromales *parallèles* aux structures épithéliales est également péjorative.

2- Atypies stromales

- Les cellules, dans une TP, sont en général *plus volumineuses et polygonales*.
- *Jacobs et al.* [2] puis *Tan et al* [8] ont très précisément décrit les atypies en 3 grades : les atypies nucléaires de *grade 1* (légères) correspondent à des noyaux ne présentant que peu de différence avec les noyaux du stroma péri-lobulaire normal, c'est-à-dire à des noyaux petits, de taille peu variable, uniformes, sans nucléole (ou très peu visible), à chromatine dispersée et à contours réguliers ; les atypies nucléaires de *grade 2* (modérées) correspondent à des noyaux de taille modérément augmentée ou présentant une variation de taille ou de forme modérée, à contours discrètement irréguliers, avec quelques nucléoles ; les atypies nucléaires de *grade 3* (marquées) correspondent à des noyaux de taille et forme très variables, à membrane nucléaire irrégulière et à nucléole souvent visible à x100 (grossissement intermédiaire).

Seules les atypies marquées seront à prendre comme un critère péjoratif.

3- Mitoses

- Les mitoses doivent être comptées dans la *zone la plus mitotique* [2, 3] : elles doivent donc être recherchées en général dans les zones les plus cellulaires et donc en péri-épithélial.
- Elles seront comptées *pour 10 champs* à grossissement x400 (diamètres du champ = 0,50 à 0,62 mm selon les auteurs).
- Le *cut off* varie légèrement en fonction des auteurs : pour certains, un FA peut comporter de 0 à 2 mitoses pour 10 champs Gr x400 (diamètre du champ selon *Jacobs et al* [2] non connu, diamètre du champ selon *Lee et al* [3] = 0,62 mm) ; pour d'autres il ne doit comporter que de 0 à 1 mitose pour 10 champs Gr x400 (diamètre du champ selon *Jara-Lazaro et al* [5] = 0,50 mm ; diamètre du champ selon *Morgan et al 2010* [6] = 0,52 mm, les diamètres de champ utilisés étant donc plus petits que pour *Lee et al* [3]).

On peut donc considérer que, si l'on retrouve sur biopsie strictement plus de 2 mitoses pour 10 champs à Gr x400 (≥ 3 mitoses), il s'agit d'un critère en faveur d'une TP.

- D'autres auteurs préfèrent utiliser le critère péjoratif suivant : présence de mitoses stromales sur 1/3 à 3/4 de la biopsie.

4- Architecture intra-canaliculaire prédominante

- Une *architecture intracanaliculaire prédominante* (aspect foliacé, « phyllode », bourgeons intra-kystiques au sein de structures canalaire distendues) est plus en faveur d'une TP, bien que ce critère ne soit pas toujours présent dans les TP.

- Sur biopsie, on recherchera donc les « petits signes », *conséquences de cette architecture* [3]:

- Cellules épithéliales et myoépithéliales distendues
- Biopsie traversée de part en part par une structure épithéliale
- Bords des fentes épithéliales non parallèles
- Fragmentation des biopsies
- Contours festonnés des biopsies
- Fragments bordés sur un ou deux côtés par de l'épithélium

5- « Expansion » du stroma

- La prédominance du stroma entraîne la visualisation, à faible grossissement, d'un déséquilibre du *rapport stroma/structures épithéliales*.

- Certains auteurs [2, 3, 6] réalisent une estimation du *pourcentage* de surface de stroma. Pour *Morgan et al* [6] un pourcentage de plus de 85% de stroma est un critère péjoratif.

- D'autres auteurs [5] comptent le *nombre* de structures épithéliales par champ à faible grossissement, sur 3 champs contigus, et font un ratio nombre de structures épithéliales/nombre de champs.

- L'expansion du stroma entraîne également une *répartition inégale* des structures épithéliales sur la surface tumorale, qui sera à rechercher.

- De même on recherchera une *zone de stroma dépourvue de structures épithéliales* à faible grossissement. Mais, contrairement aux pièces opératoires où ce critère est à rechercher à x50, une zone dépourvue de structures épithéliales à x100 sur biopsie est un critère suffisant [3].

- D'autres aspects pourront être recherchés [5] : foyers de *nécrose*, *densité vasculaire* augmentée, aspects de *PASH* (hyperplasie stromale pseudoangiomateuse).

6- Mauvaise limitation

On recherchera, sur biopsie, un aspect *mal limité* infiltrant en périphérie, sous la forme de projections de stroma dissociant les structures bénignes péri lésionnelles [2, 5]. Ce critère est

un très bon critère péjoratif. Malheureusement, sur biopsie, les limites lésionnelles sont très souvent non analysables. De même un aspect bien limité sur biopsie n'éliminera pas une tumeur phyllode puisque ces limites ne sont que très faiblement échantillonnées sur ce type de prélèvement.

Un « petit signe » sera à rechercher attentivement : la présence *d'adipocytes englobés* dans la composante conjonctive [3, 5] mais attention, ces aspects sont également retrouvés dans les hamartomes mammaires.

7- Aspects non homogènes au sein d'une même tumeur

Tout *aspect hétérogène* au sein d'une même tumeur est, de façon générale, péjoratif :

- une cellularité hétérogène
- des structures épithéliales irrégulièrement réparties (dans un FA cette répartition est très régulière, harmonieuse, dite en « sac de bille »)
- des remaniements myxoides ou hyalins en patch (dans un FA ces aspects étant en général diffus)

8- Aspects de l'épithélium

- La *métaplasie pavimenteuse* est un peu plus fréquente dans les TP (10% des cas) que dans les FA
- La *métaplasie apocrine* est un peu plus fréquente dans les FA que dans les TP
- L'*hyperplasie épithéliale* n'apparaît pas comme un critère discriminant mais on la retrouve plus souvent dans les FA que dans les TP

C) L'immunohistochimie peut-elle être utile?

De nombreuses études ont tenté de déterminer quels anticorps pouvaient permettre de différencier un FA d'une TP.

- L'expression de certains marqueurs **augmente** avec l'agressivité de la lésion et avec le grade [5, 9, 10] :
- L'index de prolifération (Ki67, topoisomérase IIa) au niveau des cellules stromales
- La P53 (au niveau des cellules épithéliales, myoépithéliales et stromales)
- Le CD117 (au niveau des cellules épithéliales et stromales)
- L'AML (au niveau des cellules stromales)
- Le CD10 (positif dans 3% des FA, 6% des TP bénignes, 31% des TP borderline et 50% des TP malignes)
- Autres : EGFR, VEGF, P16, pRb, HOXB13, Cyclin A, Cyclin E...

En effet, l'index de prolifération déterminé par Ki67 augmente avec le grade de la TP et est plus élevé dans une TP que dans un FA. Le cut-off permettant de différencier un FA d'une TP n'est pas encore clairement établi. Toutefois, selon *Jara-Lazaro et al* [5] un index de prolifération $\geq 5\%$ « suggère » une TP sur biopsie.

- Inversement, l'expression de certains marqueurs **diminue** avec l'agressivité de la lésion et avec le grade, comme le CD34 [5] [9]. En effet, selon *Jara-Lazaro et al* [5], l'expression du CD34 diminue avec le grade des TP et est moindre dans les FA que dans les TP.

Actuellement aucun marqueur ne permet de différencier formellement un FA d'une TP.

D) Diagnostics différentiels : lésions à double composante (voir cas N°02)

Les diagnostics différentiels possibles d'une tumeur à double composante sont : l'hamartome, la tumeur stromale péri-ductale, l'hyperplasie stromale pseudoangiomateuse (PASH), certains carcinomes métaplasiques (carcinome adénosquameux, carcinome de type fibromatosique (apparenté au myoépithéliome malin), carcinome avec différenciation mésoenchymateuse et carcinome épidermoïde (avec composante à cellules fusiformes), la tumeur syringomateuse du mamelon, les lésions épithélio-myoépithéliales bénignes (adénomyoépithéliome, adénome pléomorphe), les lésions sclérosantes (adénose sclérosante, cicatrice radiaire, lésion sclérosante complexe, papillome sclérosant) ou l'adénome tubuleux.

Points importants à retenir

Concernant les tumeurs fibro-épithéliales, il persiste encore aujourd'hui des difficultés dans le diagnostic, la classification, la connaissance des facteurs prédictifs et pronostiques ainsi que dans la prise en charge thérapeutique.

Sur biopsie, le diagnostic différentiel entre FA et TP est souvent difficile et il faudra s'attacher à rechercher un ensemble de « petits signes » pouvant évoquer le diagnostic de tumeur phyllode : 1) une cellularité forte, 2) des atypies, 3) des mitoses, 4) une architecture intra-canaliculaire prédominante, 5) une « expansion » du stroma, 6) une mauvaise limitation, 7) un aspect non homogène au sein d'une même tumeur et 8) certains aspects de l'épithélium.

Le terme de « tumeur fibro-épithéliale bénigne » a été proposé par l'OMS 2012 pour les tumeurs fibroépithéliales pour lesquelles on ne peut trancher entre FA et TP bénigne.

Sur biopsie, il faudra également distinguer une TP d'un carcinome métaplasique dont la prise en charge sera différente (avec notamment nécessité d'un geste ganglionnaire). Pour cela, il faudra réaliser plusieurs niveaux de coupe et s'aider de l'immunohistochimie (marqueurs épithéliaux) et des renseignements clinico-radiologiques (dont les antécédents).

REFERENCES

- [1] Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ eds. World Health Organization Classification of Tumours of the Breast. Lyon: IARC Press, 2012.
- [2] Jacobs TW, Chen YY, Guinee DG Jr, Holden JA, Cha I, Bauermeister DE, et al. Fibroepithelial lesions with cellular stroma on breast core needle biopsy: are there predictors of outcome on surgical excision ? Am J Clin Pathol 2005;124:342-54.
- [3] Lee AH, Hodi Z, Ellis IO, Elston CW. Histological features useful in the distinction of phyllodes tumour and fibroadenoma on needle core biopsy of the breast. Histopathology 2007;51:336-44.
- [4] Jacobs TW. Update on fibroepithelial lesions of the breast. Surg Pathol Clin 2009;2:301-17.
- [5] Jara-Lazaro AR, Akhilesh M, Thike AA, Lui PC, Tse GM, Tan PH. Predictors of phyllodes tumours on core biopsy specimens of fibroepithelial neoplasms. Histopathology 2010;57:220-32.
- [6] Morgan JM, Douglas-Jones AG, Gupta SK. Analysis of histological features in needle core biopsy of breast useful in preoperative distinction between fibroadenoma and phyllodes tumour. Histopathology 2010;56:489-500.
- [7] Tsang AK, Chan SK, Lam CC, Lui PC, Chau HH, Tan PH, Tse GM. Phyllodes tumours of the breast - differentiating features in core needle biopsy. Histopathology 2011;59:600-8.
- [8] Tan BY, Acs G, Apple SK, Badve S, Bleiweiss IJ, Brogi E, et al. Phyllodes tumours of the breast: a consensus review. Histopathology 2016;68:5-21.
- [9] Chen CM, Chen CJ, Chang CL, Shyu JS, Hsieh HF, Harn HJ. CD34, CD117, and actin expression in phyllodes tumor of the breast. J Surg Res 2000;94:84-91.
- [10] Tse GM, Putti TC, Lui PC, Lo AW, Scolyer RA, Law BK, Karim R, Lee CS. Increased c-kit (CD117) expression in malignant mammary phyllodes tumors. Mod Pathol 2004;17:827-31.

CAS N°02 Aurélie Maran-Gonzalez

Institut du Cancer, Montpellier

Renseignements cliniques

Une femme âgée de 52 ans consulte pour une lésion mammaire droite. Il s'agit d'une volumineuse masse déformant le sein, sans adénomégalie axillaire palpable. L'IRM met en évidence une masse de contours polycycliques du sein droit mesurant 12,5 cm de grand axe, de signal mixte avec composante tissulaire (prédominante) et composante liquidienne, associée à plusieurs adénopathies axillaires, le ganglion le plus volumineux mesurant 13 x 16 mm. Cette lésion est classée ACR5.

Diagnostic

Sur cette biopsie : « tumeur à cellules fusiformes, à typer définitivement sur pièce opératoire ». (*Note* : le diagnostic final, sur pièce opératoire, a été celui de tumeur phyllode borderline.)

Description macroscopique

Deux fragments microbiopsiques mesurant 10 et 12 mm de long.

Description histologique

Les 2 prélèvements ont intéressé une prolifération tumorale uniquement constituée de cellules fusiformes dont la densité cellulaire est irrégulière avec des zones collagénisées peu cellulaires et des zones fibro-oedémateuses de cellularité modérée. Les atypies cytonucléaires sont modérées, on ne met pas en évidence de nécrose et le compte mitotique retrouve 2 mitoses pour 10 champs à grossissement 400 (diamètre du champ = 0,62 mm). Sur la totalité des surfaces examinées, on n'identifie pas de structures épithéliales malgré les multiples niveaux de coupe effectués et l'étude immunohistochimique avec l'anticorps anti pan-CK (AE1/AE3).

Commentaires

Les tumeurs à cellules fusiformes du sein sont rares et leur diagnostic sur biopsie est complexe. Les deux entités les plus fréquentes seront le carcinome métaplasique et la tumeur phyllode. Devant une lésion à cellules fusiformes sur biopsie mammaire, il faut rechercher : 1) une composante épithéliale (bénigne ou maligne) si besoin à l'aide de l'immunohistochimie (cytokératines) et de recoupes et 2) des aspects de malignité (atypies, mitoses). On aboutit ainsi à 4 groupes lésionnels [1-5] :

- Lésions à double composante, fusiforme et épithéliale, avec composante épithéliale maligne
- Lésions à double composante, fusiforme et épithéliale, avec composante épithéliale bénigne
- Lésions purement à cellules fusiformes d'allure bénigne
- Lésions purement à cellules fusiformes malignes

I) Lésions à deux composantes, fusiforme et épithéliale

A) Lésions à deux composantes, avec composante épithéliale maligne invasive

Il s'agit essentiellement des **carcinomes métaplasiques** (*carcinome à cellules fusiformes, carcinome de type fibromatosique, carcinome avec différenciation mésenchymateuse et carcinome épidermoïde ou adénosquameux de bas grade, avec composante à cellules fusiformes*)

L'étude immunohistochimique avec une pan cytokératine (AE1/AE3), une CK de haut poids moléculaire (CK34béta E12, CK5/6 ou CK14) ou la P63 montre une positivité des cellules fusiformes ou révèle la présence de nids carcinomateux. Ces nids épithéliaux ne sont pas entourés d'une assise de cellules myoépithéliales (confirmant le caractère malin invasif) et sont triples négatifs dans plus de 90% des cas. On recherchera également une composante carcinomateuse in situ associée. La composante à cellules fusiformes est négative pour le CD34 et Bcl2 contrairement à la composante stromale d'une tumeur phyllode qui est positive [6, 7].

B) Lésions à deux composantes, avec composante épithéliale maligne in situ

Il s'agit des tumeurs phyllodes et des fibroadénomes associés à une néoplasie in situ. La prolifération épithéliale est entourée de cellules myoépithéliales p63+.

C) Lésions à deux composantes, avec composante épithéliale bénigne

a) **Fibroadénome, tumeur phyllode** : voir cas N°01 de l'histoséminaire

b) **Tumeur stromale péri-ductale** : lésion d'aspect comparable à une tumeur phyllode, d'architecture péricanaliculaire marquée, mais sans architecture intra-canaliculaire et toujours mal limitée, infiltrante, constituée de cellules fusiformes situées en périphérie de canaux typiquement « ouverts ». Possibilité de multiples nodules, séparés par du tissu adipeux. *Immunohistochimie* : cellules fusiformes au moins focalement CD34+, négativité des marqueurs épithéliaux.

c) Hyperplasie stromale pseudo-angiomateuse (PASH) : en général de découverte fortuite cette lésion peut parfois donner lieu à un nodule palpable et détectable en radiologie. Il s'agit d'espaces pseudo-vasculaires anastomosés, vides, limités par des cellules pouvant être positives pour le CD34, l'AML, la desmine, la calponine et les RP, mais négatives pour le CD31 et ERG, au sein d'un stroma dense collagénisé ou hyalinisé. La composante épithéliale correspond aux structures épithéliales mammaires normales préservées.

d) Lésions épithélio-myoépithéliales bénignes (adénomyoépithéliome, adénome pléomorphe) : dans un adénomyoépithéliome, les structures épithéliales correspondent à de petits tubes ronds, non étirés ou déformés, parfois avec métaplasie apocrine, pavimenteuse ou sébacée, marquées par les cytokératines de bas poids moléculaires. Ces structures sont entourées d'une prolifération de cellules myoépithéliales qui peuvent présenter un aspect épithélioïde ou à cellules claires mais également un aspect fusiforme. Dans cette prolifération à cellules fusiformes, les tubules peuvent alors être difficiles à identifier. Ces cellules myoépithéliales sont marquées par les cytokératines de haut PM (CK14 ou CK5/6), par la P63, la PS100, l'AML, la calponine, +/- par la H-caldesmone (mais pas par la desmine). Dans l'adénome pléomorphe, on retrouvera une matrice chondromyxoïde avec métaplasie chondroïde et/ou osseuse.

II) Lésions purement à cellules fusiformes (*sur biopsie*)

A) *Lésions purement à cellules fusiformes (sur biopsie) morphologiquement bénignes*

1) Tumeur phyllode de bas grade (avec contingent épithélial non représenté sur biopsie) : des recoupes et l'examen immunohistochimique rechercheront le contingent épithélial. Une positivité focale avec les cytokératines et la P63 a été décrite sur le contingent stromal, pouvant faire évoquer à tort le diagnostic de carcinome métaplasique. On recherchera alors une positivité du CD34 dans cette lésion (contrairement aux carcinomes métaplasiques qui sont négatifs).

2) Tumeurs des tissus mous bénignes

a) Tumeurs fibro/myofibroblastiques

- **Fibromatose desmoïde :** lésion parfois retrouvée dans un contexte de traumatisme ou de chirurgie. Radiologiquement et cliniquement, elle peut parfois mimer un carcinome (masse spiculée avec rétraction cutanée possible ou même un aspect de peau d'orange). Il s'agit d'une lésion constituée de cellules fusiformes de type myofibroblastique, réalisant de longs faisceaux et présentant un aspect très infiltrant en périphérie, au sein des structures normales.

Immunohistochimie : AML+ et β -caténine+ (nucléaire). La desmine et la PS100 peuvent être focalement positives. Négativité du CD34, contrairement au myofibroblastome ou à la tumeur phyllode. Négativité des marqueurs épithéliaux. *Biologie moléculaire* : recherche d'une mutation du gène de la β -caténine.

- ***Fasciite nodulaire*** : nodule le plus souvent sous-cutané (parfois intra-mammaire) de croissance rapide, sensible, en général bien limité mais non encapsulé. Les cellules sont d'aspect myofibroblastique disposées en faisceaux courts et irréguliers, et peuvent avoir un aspect de « cellules en culture ». Il s'y associe des cellules inflammatoires (surtout des lymphocytes) et des hématies extravasées. On peut voir des remaniements myxoïdes. *Immunohistochimie* : AML et HMGA2 positifs, desmine, caldesmone, PS100 et marqueurs épithéliaux négatifs. *Biologie moléculaire* : réarrangement du gène USP6 retrouvé en FISH.

- ***Myofibroblastome et lipome à cellules fusiformes*** : nodule homogène, bien limité, de croissance lente, constitué de cellules fusiformes arrangées en faisceaux courts et désorganisés, interrompus par des trousseaux courts de fibres de collagène épaisses. Il peut s'y associer quelques adipocytes intriqués, mais on ne retrouve en général pas de canaux ou lobules mammaires englobés. Les aspects peuvent être très variables (cellularité élevée, atypies, marges infiltrantes, cellules épithélioïdes, remaniements fibreux ou myxoïdes). Les aspects sont parfois très proches d'un lipome à cellules fusiformes. Dans les tissus mous, on reconnaît actuellement un lien entre le myofibroblastome de type mammaire et le lipome à cellules fusiformes (ainsi qu'avec l'angiofibrome cellulaire), ces lésions présentant en biologie moléculaire une délétion dans la région 13q14, qui inclue les gènes RB1 et FOXO1A. Cela se traduit par une perte d'expression du RB1 en immunohistochimie et une perte mono-allélique de ces gènes en FISH par exemple. *Autres caractéristiques immunohistochimiques* : CD34+ et desmine +, AML, Bcl2, CD99, CD10 parfois + et pour moins de 10% de ces lésions, récepteurs hormonaux (RE, RP et RA)+. Marqueurs épithéliaux et PS100 négatifs.

- ***Tumeur fibreuse solitaire*** : tumeur caractérisée par une « architecture sans architecture », avec zones hypercellulaires et zones hypocellulaires, constituée de cellules fusiformes. Les vaisseaux sont d'organisation hémangiopéricytaire très caractéristique. Il peut exister une hyalinisation périvasculaire. Une composante de cellules adipeuses matures est parfois notée. *Immunohistochimie* : STAT6 + (nucléaire) très caractéristique. CD34 + (>90% des cas).

- ***Hyperplasie stromale pseudoangiomateuse (PASH)***

- **Cicatrice, nodule réactionnel, remaniements post-biopsiques** : présence de macrophages spumeux, de liponécrose, de dépôts d'hémosidérine, de sidérophages, de granulomes résopitifs à cellules géantes.

- **Tumeur myofibroblastique inflammatoire** : prolifération de cellules myofibroblastiques en fascicules, associées à un infiltrat inflammatoire proéminent associant plasmocytes (le plus souvent), lymphocytes et neutrophiles. *Immunohistochimie* : positivité de l'AML et parfois de la desmine et/ou des cytokératines, positivité de ALK. *Biologie moléculaire* : recherche d'un réarrangement du gène ALK en FISH.

b) Tumeurs nerveuses bénignes (schwannome, neurofibrome, tumeur à cellules granuleuses d'origine neuro-ectodermique)

- **Schwannome, neurofibrome** : ces lésions sont beaucoup plus souvent cutanées qu'intra-parenchymateuses. Une notion de neurofibromatose devra être recherchée.

- **Tumeur à cellules granuleuses (d'origine neuro-ectodermique)** : tumeurs dérivées des cellules de Schwann, d'aspect infiltrant, mal limité, constituées de cellules rondes ou polygonales mais parfois plus fusiformes, à petits noyaux ronds, organisées en nids ou cordons. Les limites cytoplasmiques sont très peu visibles mais les cytoplasmes sont granuleux, éosinophiles et PAS positifs. Parfois le stroma collagène est abondant et les cellules granuleuses mal visibles. *Immunohistochimie* : PS100+ et CD68+. Marqueurs épithéliaux et CD34-.

c) Tumeurs adipeuses : angioliipome cellulaire.

Nodule de localisation plutôt cutanée, en général douloureux, souvent encapsulé, associant typiquement des adipocytes matures à de petits capillaires renfermant des thrombi de fibrine. Cependant certains angioliipomes sont très riches en vaisseaux et en cellules fusiformes avec adipocytes très peu abondant voire absents (angioliipomes cellulaires). Il faudra donc s'efforcer de rechercher des adipocytes, des lumières vasculaires et des microthrombi de fibrine.

d) Tumeurs musculaires lisses bénignes : léiomyome.

Les tumeurs musculaires lisses sont très rares dans le sein excepté en région mamelonnaire. Devant une lésion musculaire lisse en intra-parenchymateux il faut éliminer avant tout les lésions mammaires connues pour pouvoir présenter une métaplasie musculaire lisse comme les fibroadénomes, les tumeurs phyllodes (qui seront en général CD34 +) ou surtout les myofibroblastomes (CD34+, RB1 -, avec perte monoallélique du RB en FISH). Il faudra également éliminer un hamartome. Les léiomyomes vrais sont donc essentiellement cutanés,

péri-mamelonnaires. Ils sont le plus souvent mal limités. On retrouve une cytologie et une architecture musculaire lisse typique. Les tumeurs musculaires lisses cutanées peuvent contenir 1 à 2 mitoses pour 10 champs au fort grossissement sans que cela ait un caractère péjoratif. *Immunohistochimie* : AML, Desmine, H-Caldesmone+.

3) Lésion cutanée bénigne : histiocytofibrome.

B) Lésions purement à cellules fusiformes (sur biopsie) présentant quelques atypies

- Angiosarcome de bas grade
- Léiomyosarcome de bas grade
- Sarcome fibromyxoïde de bas grade
- Liposarcome bien différencié (de type sclérosant)
- Lésions cutanées avec atypies:

- *Dermatofibrosarcome de Darier et Ferrand*

- *Mélanome à cellules fusiformes*

C) Lésions purement à cellules fusiformes (sur biopsie) morphologiquement malignes

Le **carcinome métaplasique** et la **tumeur phyllode maligne** représentent la très large majorité de ces lésions. Devant une tumeur purement à cellules fusiformes et de morphologie maligne sur biopsie, les premiers marqueurs immunohistochimiques à réaliser seront donc : 1) les marqueurs épithéliaux (une pan-cytokératine comme la CK AE1/AE3, une cytokératine de haut poids moléculaire comme les CK 34 bêta E12, 5/6 ou 14, ou la P63) positifs sur quelques cellules fusiformes dans les carcinomes et en général négatifs dans les tumeurs phyllodes et 2) le CD 34 (parfois positif dans la composante stromale des tumeurs phyllodes et négatif dans les carcinomes). Dans un second temps, on recherchera les marqueurs mélanocytaires, vasculaires et musculaires lisses.

a) Carcinome métaplasique à cellules fusiformes : voir ci-dessus

b) Tumeur phyllode maligne : voir cas N°01 de l'histoséminaire

c) Métastase (de sarcome, de carcinome sarcomatoïde (rénal, épidermoïde), de mélanome) :

Les antécédents de la patiente seront à connaître précisément, une comparaison de lames avec le primitif pourra être réalisée, ainsi qu'une étude immunohistochimique.

d) Sarcome primitif [8]

Les **angiosarcomes** (voir cas N°05 de l'histoséminaire) sont les sarcomes les plus fréquents au niveau du sein après les tumeurs phyllodes malignes. Des **léiomyosarcomes** primitifs

mammaires ont été décrits mais sont essentiellement cutanés, périmamelonnaires. Il faut noter que 40% des tumeurs musculaires lisses peuvent être positives pour la cytokératine ou l'EMA et devront donc être différenciées des carcinomes métaplasiques. Les *chondrosarcomes et ostéosarcomes extra-squelettiques et les rhabdomyosarcomes* primitifs du sein sont extrêmement rares. Ils correspondent en réalité le plus souvent à des carcinomes métaplasiques ou à des tumeurs phyllodes avec contingent hétérologue [9]. Enfin, *en territoire irradié*, tout type de sarcomes peut se développer [10], l'angiosarcome étant le plus fréquent.

e) Lésions cutanées :

- Mélanome à cellules fusiformes

- **Carcinome cutané à cellules fusiformes** : on s'attachera à rechercher des atypies cellulaires intra-épidermiques sur les berges ou une ulcération cutanée. *Immunohistochimie* : on recherchera une positivité, même focale avec une pan cytokératine, l'EMA, la CK5/6 ou la P63.

Points importants à retenir

Les tumeurs à cellules fusiformes du sein sont rares. Il peut s'agir de lésions réactionnelles, bénignes ou malignes et ces 3 types ont parfois des aspects radiocliniques, morphologiques et immunohistochimiques superposables. Les deux principales hypothèses (par ordre de fréquence) sont le carcinome métaplasique et la tumeur phyllode. Leur distinction est cruciale car la prise en charge chirurgicale sera différente, avec notamment un geste axillaire en cas de carcinome.

Devant une tumeur à cellules fusiformes du sein, il faudra en priorité rechercher une composante épithéliale, à l'aide de recoupes et d'immunohistochimie, puis des critères de malignité. Ces tumeurs pourront ainsi être classées en 4 groupes: 1) les lésions à deux composantes, composante fusiforme et composante épithéliale *maligne* 2) les lésions à deux composantes, composante fusiforme et composante épithéliale *bénigne* 3) les lésions purement à cellules fusiformes, morphologiquement *bénignes* 4) les lésions purement à cellules fusiformes, morphologiquement *malignes*. Dans chaque groupe, la prise en compte des renseignements cliniques (âge, antécédents), de la localisation de la lésion (cutanée ou non), de l'analyse morphologique fine et des résultats d'une étude immunohistochimique ciblée et parfois de la biologie moléculaire, permettront de proposer une hypothèse diagnostique, qui devra être confirmée sur pièce opératoire. Le diagnostic d'une tumeur à

cellules fusiformes du sein reste parfois difficile même sur pièce opératoire et un échantillonnage important de la tumeur est toujours recommandé.

REFERENCES

- [1] Al-Nafussi A. Spindle cell tumours of the breast: practical approach to diagnosis. *Histopathology* 1999;35:1-13.
- [2] Tse GM1, Tan PH, Lui PC, Putti TC. Spindle cell lesions of the breast--the pathologic differential diagnosis. *Breast Cancer Res Treat* 2008;109:199-207.
- [3] Varma S, Shin SJ. An algorithmic approach to spindle cell lesions of the breast. *Adv Anat Pathol* 2013;20:95-109.
- [4] Rakha EA, Aleskandarany MA, Lee AH, Ellis IO. An approach to the diagnosis of spindle cell lesions of the breast. *Histopathology* 2016;68:33-44.
- [5] Cheah AL, Billings SD, Rowe JJ. Mesenchymal tumours of the breast and their mimics: a review with approach to diagnosis. *Pathology* 2016;48:406-24.
- [6] Moore T, Lee AH. Expression of CD34 and bcl-2 in phyllodes tumours, fibroadenomas and spindle cell lesions of the breast. *Histopathology* 2001;38:62-7.
- [7] Lee AH. Recent developments in the histological diagnosis of spindle cell carcinoma, fibromatosis and phyllodes tumour of the breast. *Histopathology* 2008;52:45-57.
- [8] Cil T, Altintas A, Pasa S, Buyukbayram H, Isikdogan A. Primary Spindle Cell Sarcoma of the Breast. *Breast Care (Basel)*. 2008;3:197-199.
- [9] Rakha EA, Tan PH, Shaaban A, Tse GM, Esteller FC, van Deurzen CH, et al. Do primary mammary osteosarcoma and chondrosarcoma exist? A review of a large multi-institutional series of malignant matrix-producing breast tumours. *Breast* 2013;22:13-8.
- [10] Mery CM, George S, Bertagnolli MM, Raut CP. Secondary sarcomas after radiotherapy for breast cancer: sustained risk and poor survival. *Cancer* 2009;115:4055-63.

Cas N°03 Elisabeth Russ

Centre de Pathologie SCP, Paris

Renseignements cliniques

Il s'agissait d'une masse lobulée centimétrique ACR4b selon la Classification BIRADS chez une patiente de 67 ans. Le radiologue évoquait un kyste épais voire une lésion nécrosée.

Diagnostic proposé

Carcinome papillaire encapsulé.

Description macroscopique

Un fragment biopsique de 9 mm.

Description microscopique

La prolifération épithéliale est d'architecture papillaire. Les papilles possèdent un axe fibro-vasculaire grêle. Elles sont bordées par des cellules épithéliales cubiques souvent organisées en structures cribriformes. Les cellules sont polarisées par rapport à l'axe des papilles ou la lumière des structures cribriformes. Les noyaux sont élargis assez réguliers, monomorphes et les atypies nucléaires faibles à modérées. Les mitoses sont rares. Il ne semble pas exister de cellules myoépithéliales. En périphérie, la capsule fibreuse est assez épaisse. On ne note pas d'invasion de cette dernière.

Commentaires

Clinique et imagerie

Le carcinome papillaire encapsulé (CPE) est rare et représente moins de 1 % des carcinomes mammaires [1]. L'âge moyen de découverte se situe le plus souvent lors de la 6^{ème} décennie. Sa croissance est lente. Sur les plans clinique et radiologique, rien ne distingue ce type de lésions des papillomes intracanaux centraux bénins. Le CPE appartient au spectre des tumeurs rondes en imagerie [2].

Macroscopie

Le CPE mesure 17 mm en moyenne. La tumeur est arrondie, friable, assez bien limitée, à bords irréguliers, encapsulée, parfois intra-kystique d'où son ancienne dénomination de « carcinome papillaire intra-kystique ». La pièce opératoire devra faire l'objet de multiples prélèvements de la tumeur et de la périphérie de la tumeur, à la recherche d'un carcinome canalaire in situ (CCIS) et/ou d'une véritable composante de carcinome infiltrant associés.

Microscopie et immunohistochimie

On regroupe sous le terme de « lésion papillaire », toute lésion composée de formations papillaires présentant un axe conjonctivo-vasculaire sur lequel sont disposées des cellules

épithéliales lumorales, associées ou non à des cellules myoépithéliales. La caractérisation d'une lésion papillaire, notamment du CPE, est difficile sur biopsies et parfois aussi sur pièce opératoire [3].

Microscopie :

Le CPE est une lésion papillaire unique, localisée dans un canal galactophore parfois kystisé et caractérisée par une arborescence fibro-vasculaire grêle dépourvue de cellules myoépithéliales et tapissée de cellules épithéliales néoplasiques. Elles sont organisées en bordures cylindriques stratifiées, en structures cribriformes, micro-papillaires, parfois en plages massives. Elles présentent des atypies nucléaires le plus souvent faibles à modérées et de rares mitoses.

La lésion est limitée par une capsule. La capsule assez épaisse constitue l'interface entre la tumeur épithéliale et la réaction stromale. Elle serait le reflet d'un phénomène réactionnel et non d'une simple dilatation canalaire. Il a été notamment mis en évidence à ce niveau un aspect discontinu du collagène IV [4] et une dégradation de la membrane basale et de la matrice extracellulaire [5]. En périphérie des carcinomes papillaires encapsulés, on observe fréquemment des travées épithéliales dans la capsule donnant naissance à des aspects pseudo-infiltrants. On parlera de carcinome infiltrant associé à un CPE quand il existe une infiltration du tissu mammaire à l'extérieur de la capsule.

Immunohistochimie :

Les études immunohistochimiques sont d'une aide précieuse [6], notamment la protéine P63 et les kératines de haut poids moléculaire (CK5/6, CK14). Elles permettent de rechercher la présence ou l'absence de cellules myoépithéliales d'une part au centre de la lésion et d'autre part à sa périphérie. Classiquement, dans le CPE, il n'existe pas de cellules myoépithéliales, ni au sein de la lésion, ni à sa périphérie sous la capsule : les études immunohistochimiques de la protéine P63 et des kératines de haut poids moléculaire (CK14 ou CK5/6) sont négatives. De rares cas de positivité ont été observés en périphérie de la lésion, sous la capsule, témoin de la présence de quelques cellules myoépithéliales [4].

La négativité des kératines de haut poids moléculaire (CK5/6, CK14) est constante pour les cellules tumorales lumorales.

Les 4 sous-groupes de CPE :

Dans la classification OMS 2012 des tumeurs mammaires, le CPE appartient au groupe des lésions papillaires intracanales, car il se comporte comme le CCIS et n'est pas associé à un risque métastatique ganglionnaire ou à distance. Cependant sa nature « in situ » ou « invasive

encapsulée » fait encore débat, c'est pourquoi il est considéré par certaines équipes comme un carcinome de « statut intermédiaire » [4, 5].

Il est important de différencier les 4 sous-groupes de CPE : le CPE pur, le CPE associé à un CCIS en périphérie, le CPE associé à un carcinome infiltrant en périphérie +/- CCIS, le CPE de haut grade.

- Le CPE pur est la forme la plus fréquente. Il est conseillé de donner le grade nucléaire d'un CPE comme pour un CCIS. Il est le plus souvent de bas grade nucléaire ou de grade nucléaire intermédiaire, positif pour les récepteurs aux œstrogènes (100%) et à la progestérone (93%) et son statut Her2 est négatif.

- Le CPE est parfois associé à du CCIS dans le tissu mammaire adjacent.

- Le CPE peut être associé à des foyers invasifs vrais, situés en périphérie du CPE, +/- CCIS. Le carcinome invasif, souvent de type NST, devra être mesuré et gradé séparément.

- Le CPE de haut grade est rare, représentant de 3% à 14% des CPE purs. L'âge moyen de survenue est plus précoce : 58 ans. Sa taille est plus importante mesurant 27 mm en moyenne. Il est défini par un pléomorphisme nucléaire important et un nombre de mitose élevé. Il est souvent de phénotype triple négatif (68% des cas). La difficulté consiste à le différencier d'un véritable carcinome infiltrant de grade 3, car des foyers invasifs sont souvent associés au CPE de haut grade. Certains auteurs notamment l'équipe de Nottingham propose de le considérer comme un carcinome infiltrant de grade 3 et de mentionner l'Index Histopronostique selon E.E [7].

Diagnostics différentiels

1. Les lésions papillaires bénignes.

Le papillome, qu'il soit central ou périphérique, est bénin, représenté par des structures arborescentes développées au sein de canaux plus ou moins kystiques. Leurs ramifications sont constituées par des axes conjonctivo-vasculaires bordés par des cellules myoépithéliales sur lesquelles reposent des cellules épithéliales luminales dépourvues d'atypies.

2. Le papillome avec hyperplasie canalaire atypique (HCA) ou colonisé par un CCIS.

On retrouve des aspects de papillome bénin, mais avec des territoires où les cellules épithéliales ont les mêmes aspects morphologiques et immunohistochimiques que l'HCA ou le CCIS.

3. Le CCIS de type papillaire, sans papillome préexistant.

Certains CCIS ont une architecture papillaire, il s'agit généralement de CCIS de bas grade nucléaire. Cependant la cible radiologique est différente correspondant à des lésions multiples

volontiers associées à des microcalcifications. Sur le plan microscopique, on retrouve dans les canaux et lobules une prolifération d'architecture papillaire. Les axes papillaires sont grêles et ramifiés. Ils ne sont pas bordés par des cellules myoépithéliales. En revanche, il existe des cellules myoépithéliales dans la partie la plus périphérique de la lésion.

4. Le carcinome papillaire solide (CPS).

Il s'agit d'une lésion multinodulaire, chez une femme âgée (7^{ème} décennie), correspondant à une tumeur de bas grade nucléaire [8]. Il est sans lumière identifiable et le plus souvent dépourvu de cellules myoépithéliales au centre et à la périphérie de la lésion. Il est associé à une composante endocrine dans la moitié des cas et parfois à une composante mucineuse. On observe une capsule et des travées fibro-hyalines au sein de la tumeur.

5. Le carcinome papillaire invasif (cas N°04 de l'histoséminaire).

Le carcinome papillaire invasif correspond le plus souvent à une masse ACR5 ou ACR4C, de présentation clinique et radiologique différente du CPE. Il doit être bien différencié du CPE qui peut être associé à de véritables foyers invasifs, à sa périphérie. Les cas difficiles sont représentés par le CPE de haut grade souvent associé à un carcinome invasif également de grade élevé.

Anomalies génomiques/profils moléculaires

Il existerait une plus forte prévalence de mutations de PIK3CA et un taux plus faible d'aberrations génomiques dans toutes les formes de carcinomes papillaires (CPE, CPS et carcinomes papillaires infiltrants) quand on les compare à des carcinomes infiltrants luminaux de type NST [9, 10].

Pronostic/Prise en charge/Traitement

Si la biopsie mammaire évoque un CPE pur, on ne peut préjuger de son association à des lésions de pronostic moins favorable (CCIS et/ou un carcinome infiltrant), c'est pourquoi il est conseillé une exploration de l'aisselle par la technique du ganglion sentinelle (GS).

- Le CPE pur de bas grade nucléaire ou de grade nucléaire intermédiaire est de pronostic très favorable, avec un risque de récurrence locale très faible et un risque d'envahissement ganglionnaire et de métastase quasi-nuls. Il est de stade pTis. Une exérèse simple associée à la technique du GS paraît suffisante. La radiothérapie peut être discutée [11].

- Quand le CPE est associé à un CCIS en périphérie, le risque de récurrence locale est plus élevé. Le risque d'envahissement ganglionnaire et métastatique est très faible. Il est de stade pTis. Une exérèse simple associée à la technique du GS sera suivie d'une radiothérapie.

- L'association du CPE à un carcinome infiltrant à sa périphérie expose à un risque de récurrence locale, et d'envahissement ganglionnaire et métastatique liés au carcinome infiltrant. Le stade pTNM est fonction de la taille du foyer de carcinome infiltrant. La prise en charge sera identique à celle d'un carcinome infiltrant.

- Le CPE de haut grade : Certains auteurs, notamment l'équipe de Nottingham, propose de les traiter comme un carcinome infiltrant de grade 3 [7], associant exérèse, exploration de l'aisselle, radiothérapie et chimiothérapie.

Points importants à retenir

- La caractérisation d'une lésion papillaire notamment d'un CPE est parfois difficile sur un prélèvement microbiopsique.
- L'examen immunohistochimique, incluant la protéine P63 et une cytokératine de haut poids moléculaire (CK14 ou CK5/6), est précieux dans ce type de lésions.
- L'âge de la patiente ainsi que les caractéristiques cliniques et de l'imagerie sont également des éléments utiles.
- L'exérèse chirurgicale de ces lésions est nécessaire ainsi qu'un bon échantillonnage de la lésion et du tissu mammaire en périphérie. L'exploration de l'aisselle à l'aide du ganglion sentinelle (GS) est conseillée.
- Il est important de différencier les 4 sous-groupes de CPE : le CPE pur, le CPE associé à un CCIS en périphérie, le CPE associé à un carcinome infiltrant en périphérie +/- CCIS, le CPE de haut grade.
- Le CPE pur de bas grade nucléaire ou de grade nucléaire intermédiaire est le plus fréquent et de très bon pronostic.
- L'individualisation des CPE de haut grade est importante car la prise en charge et le traitement seraient identiques à ceux d'un carcinome infiltrant de grade 3.

REFERENCES

- [1] Rakha EA, Gandhi N, Climent F, Van Deurzen C, Haider A, Dunk L, Lee A, Macmillan D, Ellis IO. Encapsulated papillary carcinoma of the breast : an invasive tumor with excellent prognosis. Am J Surg Pathol 2011;35:1093-103.
- [2] Jalaguier-Coudray A, Thomassin-Piana J. Solid masses: what are the underlying histopathological lesions? Diagn Interv Imaging 2014;95:153-68.

- [3] Rhaka EA, Ahmed MA , Ellis IO. Papillary carcinoma of the breast: diagnostic agreement and management implications. *Histopathology* 2016;69:862-70.
- [4] Wynveen C, Nehhozina T, Akram M, Hassan M, Norton L, Van Zee J, Brogi E. Intracystic papillary carcinoma of the breast: an in situ or invasive tumor? Results of immunohistochemical analysis and clinical follow-up. *Am J Surg Pathol* 2011;35:1-14.
- [5] Rakha EA, Tun M, Junainah E, Ellis IO, Green A. Encapsulated papillary carcinoma of the breast : a study of invasion associated markers. *J Clin Pathol* 2012;65:710-4.
- [6] Collins LC, Carlo VP, Hwang H, Barry T, Gown A, Schnitt SJ. Intracystic papillary carcinoma of the breast : a reevaluation using a panel of myoepithelial cell markers. *Am J Surg Pathol* 2006;30:1002-7.
- [7] Rakha EA, Varga Z, Elsheik S, Ellis IO. High-grade encapsulated papillary carcinoma of the breast: an under-recognized entity. *Histopathology* 2015;66:740-6.
- [8] Tan BY, Thike AA, Ellis IO, Tan PH. Clinicopathologic characteristics of solid papillary carcinoma of the breast. *Am J Surg Pathol* 2016;40:1334-42.
- [9] Duprez R, Wilkerson PM, Lacroix-Triki M, Lambros MB, MacKay A, et al. Immunophenotypic and genomic characterization of papillary carcinomas of the breast. *J Pathol* 2011;226:427-41.
- [10] Ni YB, Tse G. Pathological criteria and practical issues in papillary lesions of the breast - a review. *Histopathology* 2016;68:22-32.
- [11] Mogal H, Brown D, Isom S, Griffith K, Howard-McNatt M. Intracystic papillary carcinoma of the breast : a SEER database analysis of implications for therapy. *The Breast* 2016;27:87-92.

Cas N°04 Elisabeth Russ

Centre de Pathologie SCP, Paris

Renseignements cliniques

Il s'agissait d'une patiente de 63 ans, opérée en février 2009 d'un carcinome de type intestinal du côlon droit, de stade pT2N0. Apparition en novembre 2015 d'un nodule supéro-interne du sein droit, multilobulé, à limites régulières, de structure interne hétérogène mesurant 15 x 8 mm, ACR4c selon la classification BIRADS.

Diagnostic proposé

Carcinome papillaire infiltrant.

Description macroscopique

Un fragment biopsique de 12 mm.

Description microscopique

La tumeur est constituée de nombreuses structures papillaires et de quelques tubes. On visualise l'axe des papilles occupé par des vaisseaux capillaires. Les cellules tumorales sont cubiques ou cylindriques et les atypies cytonucléaires sont modérées à marquées. Des mitoses sont présentes. Il n'existe pas de cellules myoépithéliales. On ne note pas de composante de carcinome in situ. Absence de plage de nécrose, ni de mucosécrétion, ni de capsule.

Commentaires

Clinique et imagerie

Le carcinome papillaire infiltrant est rare et représente 1,5% des carcinomes mammaires invasifs. Il correspond le plus souvent à une masse ACR5 ou ACR4C. Il ne possède pas de caractéristiques cliniques ou radiologiques spécifiques. Dans notre cas clinique, l'aspect nodulaire assez bien limité, multilobulé, pouvait évoquer un processus métastatique compte tenu des antécédents de la patiente.

Macroscopie

Le carcinome papillaire infiltrant (CPI) ne présente pas d'aspect spécifique en macroscopie.

Microscopie et immunohistochimie

Dans la classification OMS 2012, le carcinome papillaire invasif (CPI) doit présenter plus de 90% de structures papillaires. Il est d'architecture arborescente constitué de papilles très nombreuses, de disposition irrégulière, avec des axes conjonctifs tantôt grêles, tantôt plus larges [1]. On note la présence d'un axe vasculaire dans les papilles. Les vaisseaux sont directement au contact des cellules tumorales, sans interposition de cellules myoépithéliales.

Les cellules tumorales sont pluristratifiées. On ne note pas de capsule. Une composante de carcinome canalaire in situ (CCIS) associée est rare [2].

Dans un premier temps, on réalisera des études immunohistochimiques qui vont nous permettre d'affirmer la nature invasive de la tumeur. On s'aidera de la p63 et des cytokératines de haut poids moléculaire (CK14 ou CK5/6) qui vont mettre en évidence l'absence de cellules myoépithéliales, le marquage étant totalement négatif.

Dans un second temps, des études immunohistochimiques vont nous aider à éliminer l'hypothèse d'une métastase, notamment dans ce cas clinique, une métastase du carcinome de type intestinal du côlon droit. Il s'agit essentiellement des anticorps suivants : GATA3, PAX8, CDX2 et TTF1.

- Le couple GATA3/PAX8 permet de prouver la nature primitive mammaire en cas de positivité de GATA3 (3) et de négativité de PAX8. CDX2 est également négatif. S'il s'agissait d'une métastase du cancer colique connu, GATA3 et PAX8 seraient négatifs et CDX2 serait positif.
- En cas de phénotype inversé : GATA3 négatif et PAX8 positif, on peut évoquer la métastase d'un adénocarcinome d'origine gynécologique (ovarien ou endométrial), ou la métastase d'un cancer de la thyroïde.
- Pour différencier la métastase d'un adénocarcinome pulmonaire d'un cancer thyroïdien, PAX8 est utile car positif dans la thyroïde et négatif dans le poumon.

Une publication récente relate les difficultés diagnostiques rencontrées lors d'un test d'Assurance Qualité en Grande-Bretagne à propos du diagnostic des tumeurs papillaires mammaires [4]. L'un des cas cliniques proposé concernait un CPI. Parmi les organisateurs du test, 68% (13/19) avaient porté le diagnostic de carcinome infiltrant, et 32% (6/19) le diagnostic de carcinome in situ. Parmi les 671 inscrits au test, 478 (71%) ont porté le diagnostic de carcinome infiltrant, et 186 (28%) ont diagnostiqué un carcinome in situ. Enfin 7 inscrits (1%) ont considéré la tumeur comme bénigne/atypique. Parmi les diagnostics de carcinome invasif, 71% ont retenu le diagnostic de CPI, 14% celui de carcinome infiltrant de type canalaire (NST) et 15% celui de carcinome tubuleux.

Diagnostics différentiels

1. La métastase d'un adénocarcinome colique de type intestinal, d'un adénocarcinome ovarien ou endométrial, d'un adénocarcinome pulmonaire, d'un carcinome thyroïdien ou d'un autre site. Des études immunohistochimiques sont nécessaires.

2. Le carcinome papillaire encapsulé (CPE) et le carcinome papillaire solide (CPS) quand ils sont associés à une composante invasive, ne doivent pas être classés en tant que carcinome papillaire invasif, mais seront classés en fonction de la composante invasive associée.
3. Le carcinome micropapillaire infiltrant : l'aspect est spongiforme, avec des espaces clairs, une inversion de la polarité des cellules ; on ne visualise pas d'axes fibro-vasculaires.

Anomalies génomiques/profils moléculaires

Il existerait une plus forte prévalence de mutations de PIK3CA/AKT1 et un taux plus faible d'aberrations génomiques dans toutes les formes de carcinomes papillaires (carcinome papillaire encapsulé, carcinome papillaire solide et carcinome papillaire infiltrant) quand on les compare à des carcinomes infiltrants luminaux de type NST de grade identique (5). Cela suggère qu'ils pourraient être les variantes histologiques d'une même entité.

Pronostic

Il n'existe pas de données suffisantes dans la littérature concernant le pronostic du CPI, c'est pourquoi il conviendra de tenir compte de la taille de la tumeur, de son grade histopronostique, des biomarqueurs (récepteurs hormonaux, Ki67 et HER2) et du stade.

Points importants à retenir

- Le carcinome papillaire infiltrant (CPI) est une forme rare de carcinome infiltrant, défini par la présence de plus de 90% de formations papillaires.
- Affirmer le caractère invasif grâce à la négativité des marqueurs de cellules myoépithéliales (P63, CK14, CK5/6).
- Exclure l'hypothèse de la métastase d'une tumeur ovarienne, utérine, pulmonaire, thyroïdienne ou intestinale à l'aide du couple GATA3/PAX8 +/- TTF1 et CDX2.
- Ne pas confondre le CPI avec le carcinome papillaire encapsulé (CPE) ou le carcinome papillaire solide (CPS) qui sont parfois associés à une composante invasive en périphérie.

REFERENCES

- [1] Agoumi M, Giambattista J, Hayes M. Practical considerations in breast papillary lesions : a review of the literature. Arch Pathol Lab Med 2016;140:770-90.
- [2] Ni YB, Tse G. Pathological criteria and practical issues in papillary lesions of the breast - a review. Histopathology 2016;68:22-32.

- [3] Cimino-Mathews A, Subhawong AP, Illei PB, Sharma R, Halushka MK, Vang R et al. GATA3 expression in breast carcinoma : utility in triple negative, sarcomatoid and metastatic carcinomas. Hum Pathol 2013;44:1341-9.
- [4] Rhaka EA, Ahmed MA , Ellis IO. Papillary carcinoma of the breast: diagnostic agreement and management implications. Histopathology 2016;69:862-70.
- [5] Duprez R, Wilkerson PM, Lacroix-Triki M, Lambros MB, MacKay A, A'Hern R et al. Immunophenotypic and genomic characterization of papillary carcinomas of the breast. J Pathol 2011;226:427-441.

Cas N°05 Noëlle Weingertner

Hôpital de Hautepierre, Strasbourg

Renseignements cliniques

Biopsie d'une lésion du QSE du sein droit ACR3, apparaissant comme une surdensité à la mammographie et comme une image hyperéchogène de 23x12 mm à l'échographie, chez une patiente de 50 ans, sans antécédents.

Diagnostic

Angiosarcome primitif bien différencié

Description macroscopique

4 fragments biopsiques

Description histologique

Les prélèvements intéressent une prolifération tumorale composée de structures vasculaires de taille variable, anastomosées, bordées de cellules endothéliales proéminentes, aux atypies modérées. Les mitoses sont nombreuses, de l'ordre de 27 pour 10 champs à Gr x40. Présence d'une petite zone d'architecture massive. Absence de nécrose. En immunohistochimie, les cellules expriment CD31, CD34 et sont négatives pour la pankératine AE1-AE3. L'immunomarquage c-Myc est négatif. Le diagnostic retenu est celui d'angiosarcome mammaire primitif bien différencié.

Commentaires

Les angiosarcomes (AS) sont des tumeurs rares, représentant environ 1% des sarcomes des tissus mous. La présentation clinique la plus fréquente des AS est celle d'une tumeur cutanée sporadique survenant sur le cuir chevelu ou le visage des patients âgés. Néanmoins, les AS peuvent survenir dans presque tous les sites anatomiques, en particulier les tissus mous profonds, le sein, les viscères, l'os. La plupart des cas sont sporadiques, mais il existe des facteurs prédisposants tels que l'irradiation, un lymphoedème, l'exposition à des toxiques (chlorure de vinyle) ou la présence de corps étrangers comme dans le cas des fistules artério-veineuses [1].

Les AS mammaires peuvent être séparés en deux catégories : les AS primitifs, survenant dans le parenchyme mammaire ; et les AS secondaires, qui se développent généralement dans la peau, ou parfois dans la paroi thoracique ou le parenchyme mammaire à la suite d'un traitement par chirurgie et radiothérapie d'un cancer du sein.

L'AS mammaire primitif est rare (0,05% des cancers primitifs mammaires), mais il s'agit de la deuxième tumeur mésoenchymateuse maligne la plus fréquente dans le sein, après les tumeurs phyllodes malignes [2]. L'AS secondaire voit son incidence augmenter depuis une trentaine d'années, ce qui reflète la tendance plus fréquente à une chirurgie mammaire conservatrice suivie d'une irradiation post-opératoire [3]. Dans le sein, l'AS est le type le plus fréquent des sarcomes radio-induits.

Caractéristiques cliniques

L'AS primitif mammaire survient chez la femme entre 15 et 75 ans (moyenne d'âge de 40 ans). De très rares cas sont décrits chez l'homme. Il se présente sous la forme d'une masse parenchymateuse mammaire non douloureuse. Il peut plus rarement se présenter sous la forme d'une augmentation diffuse du volume mammaire. Lorsque la lésion s'étend à la peau, celle-ci peut prendre une coloration bleutée ou rouge [4].

L'AS mammaire secondaire après radiothérapie survient le plus souvent dans la peau, avec possible extension dans le parenchyme mammaire sous-jacent. Il se présente cliniquement sous la forme de plaques érythémateuses, de patch ou de nodules violacés, souvent associés à un œdème. Il s'agit souvent de lésions multifocales. Les patientes sont plus âgées que pour l'AS primitif (60-80 ans). L'intervalle de temps entre la radiothérapie et la survenue de l'AS est en moyenne de 5 à 6 ans, mais certains cas ont été observés 2 ans après la radiothérapie. Ce délai est plus court que pour les autres sarcomes radio-induits [4].

Aspects macroscopiques

La taille varie entre 1 et 25 cm (en moyenne 5 cm). Il s'agit souvent d'une tumeur d'aspect spongieux, microkystique et hémorragique, mal limitée, pouvant renfermer des territoires de nécrose. Les formes peu différenciées peuvent avoir des zones solides [1].

Aspects histologiques

Les AS bien différenciés sont composés de cavités vasculaires anastomosées disséquant le tissu adipeux et le stroma lobulaire. Les vaisseaux ont une lumière anguleuse de taille variable. Le noyau des cellules endothéliales est souvent proéminent et hyperchromatique mais les mitoses peuvent être rares et il n'y a pas de stratification endothéliale.

Dans les formes peu différenciées, le caractère malin de la prolifération cellulaire est souvent évident. On voit des cavités vasculaires mêlées à des territoires solides composés de cellules fusiformes ou épithélioïdes atypiques, fréquemment en mitose. Des territoires hémorragiques et nécrotiques sont souvent observés.

Dans les formes intermédiaires, on pourra voir des zones de stratification endothéliale, des papilles intraluminales, des atypies modérées et des mitoses, sans zones solides [1].

Les immunomarquages sont utiles au diagnostic des formes peu différenciées.

Les cellules tumorales des AS expriment les marqueurs vasculaires CD31, CD34 et ERG. CD31 est positif dans presque tous les AS. ERG est positif dans plus de 95% des AS. CD34 est positif dans 50 à 60% des AS [4]. CD31 peut marquer des macrophages, des plasmocytes et peut être difficile à interpréter du fait d'un bruit de fond lié à son expression par les plaquettes [5]. Il peut aussi être positif dans certains carcinomes. ERG apparaît comme un marqueur vasculaire sensible et spécifique, facile à interpréter en raison de son marquage nucléaire. Cependant, des tumeurs non vasculaires peuvent l'exprimer, tels que certains sarcomes d'Ewing, des tumeurs myéloïdes, les sarcomes épithélioïdes, les carcinomes prostatiques, les tumeurs cartilagineuses, des synoviosarcomes, des tumeurs myoépithéliales, etc [6]. Une combinaison des différents marqueurs vasculaires associés à d'autres marqueurs paraît donc utile pour le diagnostic.

Certains AS peuvent exprimer les kératines (dans 30 à 40% des cas), mais ce marquage est en général focal [1] et ils sont en règle négatifs pour EMA.

L'AS secondaire diffère peu sur le plan macroscopique et histologique de l'AS primitif, mis à part sa localisation cutanée plus fréquente et une plus forte proportion de formes peu différenciées et épithélioïdes [1].

Caractéristiques moléculaires

Les AS secondaires post-radiques et survenant sur lymphoedème présentent souvent une amplification du gène c-Myc, que l'on peut mettre en évidence en immunohistochimie ou par FISH. Il existe une bonne concordance entre l'immunomarquage et la FISH c-Myc [7, 8].

La positivité de c-Myc en immunohistochimie ou son amplification sont d'ailleurs utiles pour différencier les lésions vasculaires atypiques post-radiques, qui sont bénignes, des AS post-radiques bien différenciés (voir plus loin).

Les AS primitifs présentent très rarement une amplification de c-Myc [8, 9].

Evolution et pronostic

L'évolution des AS mammaires est comparable à celle des AS de la peau et des tissus mous, avec un taux modéré de récurrence locale et un risque élevé de métastase et de décès [3]. Les AS post-radiques ont une évolution comparable à celle des AS primitifs [1]. A l'image des AS d'autres localisations, il apparaît que le grading des AS mammaires est inutile car sans valeur pronostique, les formes bien différenciées ayant également une évolution métastatique

fréquente, bien que ceci soit controversé pour les angiosarcomes primitifs [3]. Les métastases surviennent dans les poumons, la peau, l'os, le foie. Les ganglions lymphatiques axillaires ne sont pas un site classique de métastase des AS. La survie moyenne sans récurrence est inférieure à 3 ans et la survie totale inférieure à 6 ans.

Les facteurs pronostiques des AS incluent l'âge (plus mauvais pronostic chez les patients âgés), la taille, l'extension tumorale et le statut des marges d'exérèse [4].

Diagnostics différentiels

Les diagnostics différentiels des formes bien différenciées d'AS mammaires incluent les lésions vasculaires atypiques (LVA) post-radiques, la PASH (hyperplasie stromale pseudo-angiomateuse), l'angioliipome, les lésions vasculaires bénignes (hémangiomes) et l'hyperplasie papillaire endothéliale.

Les formes peu différenciées peuvent être confondues avec un carcinome, un mélanome ou d'autres types de sarcomes.

Les lésions vasculaires bénignes (hémangiomes) sont en général bien limitées, composées de cavités vasculaires régulières ne disséquant pas le tissu adipeux et glandulaire mammaire. Ces lésions peuvent se thromboser et montrer alors des aspects d'hyperplasie endothéliale papillaire. Dans ces cas, il peut y avoir un certain degré d'atypies nucléaires et des mitoses, mais il n'y a pas de stratification endothéliale ni d'hyperchromatisme. L'intérêt du Ki67 pour différencier ces lésions bénignes remaniées d'un AS bien différencié est discuté [3]. L'index Ki67 est généralement plus élevé dans les AS que dans les lésions vasculaires bénignes, mais celui-ci peut parfois être focalement élevé dans une lésion bénigne, au niveau d'un site de biopsie antérieure ou au niveau de remaniements thrombotiques [10], ce qui peut poser problème sur des prélèvements microbiopsiques.

Les lésions vasculaires atypiques (LVA) post-radiques sont difficiles à distinguer des AS post-radiques bien différenciés. Elles se développent 1 à 12 ans après la thérapie (en moyenne 6 ans), peuvent être uniques ou multiples, et se présentent sous la forme de papules ou de plaques érythémateuses de 1 à 60 mm. On distingue un type lymphatique composé de vaisseaux lymphatiques dilatés, anastomosés, à paroi fine, ne contenant pas d'hématies, qui sont généralement situés dans le derme superficiel mais peuvent parfois s'étendre dans le derme profond voire l'hypoderme. Ces vaisseaux dissèquent le collagène dermique et on peut parfois voir des projections papillaires. Le type vasculaire est composé de petits vaisseaux capillaires souvent remplis de sang, irrégulièrement dispersés, situés dans le derme superficiel ou profond. Les deux sous-types peuvent coexister. Le revêtement endothélial est unistratifié,

composé de cellules souvent dodues, à noyau proéminent, mais sans nucléole visible ni mitose [4]. Les critères pour différencier ces lésions vasculaires atypiques des AS post-radiques sont [4] : le siège des lésions (derme et hypoderme dans les AS, en général limitées au derme dans les LVA), la taille (>2 cm pour l'AS, <2 cm pour les LVA), la limitation (mauvaise pour l'AS, bonne pour les LVA), la présence d'anastomoses vasculaires (plus fréquentes dans l'AS), les atypies (marquées dans l'AS, minimales dans les LVA), les mitoses, la formation de papilles, la stratification endothéliale et les lacs sanguins que l'on verra plus volontiers dans un AS. L'immunomarquage ou la FISH Myc, s'ils sont positifs, seront en faveur de l'AS. En effet, une forte proportion d'AS post-radiques présente une amplification de c-Myc, entre 55 et 100% des cas selon les études [7, 8], cet immunomarquage étant particulièrement utile sur microbiopsie, puisqu'on aura du mal à apprécier, sur ce matériel, les caractéristiques architecturales de la lésion. C-Myc apparaît ainsi comme un marqueur spécifique des AS post-radiques mais dont la sensibilité est variable : une négativité de c-Myc ne permet pas d'écarter formellement le diagnostic d'AS post-radique [7]. Un Ki67 élevé sera également en faveur de l'AS. La plupart des LVA ont une évolution bénigne, mais de nouvelles lésions peuvent apparaître au cours du temps. Des cas d'évolution vers un AS sont rapportés [1, 7], le plus souvent après des récurrences multiples, ce qui suggère que ces LVA pourraient représenter des précurseurs d'AS. Les recommandations pour leur traitement sont actuellement une exérèse complète et une surveillance stricte.

L'angiolipome peut survenir dans l'hypoderme ou dans le parenchyme mammaire. Il est composé d'adipocytes matures et de petits vaisseaux capillaires renfermant souvent des micro-thrombi fibrineux. Dans certains cas, la composante vasculaire prédomine (angiolipome cellulaire), ces aspects pouvant prêter à confusion avec une tumeur vasculaire. L'angiolipome est en règle bien limité, sans infiltration du tissu adipeux ou glandulaire mammaire. Il n'y a pas d'atypies endothéliales ni de stratifications et les microthrombi fibrineux peuvent aider au diagnostic.

La PASH est une lésion bénigne, qui peut se présenter sous la forme d'une masse, caractérisée par des fentes optiquement vides mimant des cavités vasculaires, bordées de cellules fusiformes. Contrairement à l'AS, la PASH est bien limitée, sans caractère infiltrant. Les cellules fusiformes qui bordent les cavités ne sont pas des cellules endothéliales mais plutôt des cellules stromales d'origine fibroblastique/myofibroblastique, qui sont positives pour l'alpha-actine du muscle lisse et CD34, mais négatives pour les autres marqueurs vasculaires.

Dans certains cas d'AS peu différencié, on pourra hésiter avec un carcinome primitif mammaire (carcinome métaplasique à cellules fusiformes ou carcinome épidermoïde dans une variante acantholytique, carcinome peu différencié NOS avec fentes pseudovasculaires) ou une métastase carcinomateuse. L'expression de kératine (mais attention les angiosarcomes peuvent parfois exprimer les kératines) et la négativité des marqueurs vasculaires permettront de redresser le diagnostic. Le mélanome sera écarté à l'aide des immunomarquages adéquats.

Options thérapeutiques

Le traitement des formes localisées d'AS consiste en une exérèse complète avec marges saines. Une radiothérapie adjuvante est souvent associée au geste chirurgical. Il n'y a pas de preuve d'efficacité de la chimiothérapie adjuvante dans les formes localisées après chirurgie et radiothérapie. Pour les formes métastatiques, on propose généralement un traitement chimiothérapique. Les taxanes ont une activité anti-angiogénique intéressante [4].

Points importants à retenir

Les AS mammaires peuvent être séparés en AS primitifs et AS secondaires post-radiques, ces deux formes étant différentes sur le plan clinique et biologique. Les AS bien différenciés devront être distingués des lésions vasculaires bénignes, ce qui pourra être particulièrement difficile sur microbiopsie, et il faudra porter attention aux atypies, au compte mitotique et à l'architecture de la lésion. L'évaluation de l'index de prolifération Ki67 peut être utile. En cas d'irradiation antérieure, les LVA devront être distinguées des AS secondaires bien différenciés, et on pourra s'aider de l'immunomarquage ou de la FISH c-Myc qui, s'ils sont positifs, seront en faveur de l'AS. En cas de doute, l'exérèse de la lésion pourra être préconisée. Les formes peu différenciées d'AS seront distinguées des carcinomes, autres sarcomes et mélanomes à l'aide d'un panel d'immunomarquages.

REFERENCES

- [1] Lucas DR. Angiosarcoma, radiation-associated angiosarcoma, and atypical vascular lesion. Arch Pathol Lab Med 2009;133:1804-9.
- [2] Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. WHO classification of tumours of the breast. IARC: Lyon 2012.
- [3] Nascimento AF, Raut CP, Fletcher CDM. Primary angiosarcoma of the breast. Clinicopathologic analysis of 49 cases, suggesting that grade is not prognostic. Am J Surg Pathol 2008;32:1896-1904.

- [4] Goldblum JR, Folpe AL, Weiss SW. Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors. Sixth Edition.
- [5] Miettinen M, Wang ZF, Paetau A, Tan SH, Dobi A, Srivastava S, et al. ERG Transcription Factor as an Immunohistochemical Marker for Vascular Endothelial Tumors and Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2011;35:432-41.
- [6] Shon W, Folpe AL, Fritchie KJ. ERG expression in chondrogenic bone and soft tissue tumours. *J Clin Pathol* 2015;68:125-9.
- [7] Fraga-Guedes C, André S, Mastropasqua MG, Botteri E, Toesca A, Rocha RM et al. Angiosarcoma and atypical vascular lesions of the breast : diagnostic and prognostic role of MYC gene amplification and protein expression. *Breast Cancer Res Treat* 2015;151:131-40.
- [8] Ginter PS, Mosquera JM, MacDonald TY, D'Alfonso TM, Rubin MA, Shin SJ. Diagnostic utility of MYC amplification and anti-MYC immunohistochemistry in atypical vascular lesions, primary or radiation-induced mammary angiosarcomas, and primary angiosarcomas of other sites. *Hum Pathol* 2014;45:709-16.
- [9] Antonescu C. Malignant vascular tumors-an update. *Mod Pathol* 2014;27:S30-S8.
- [10] Shin SJ, Lesser M, Rosen PP. Hemangiomas and angiosarcomas of the breast. Diagnostic utility of cell cycle markers with emphasis of Ki-67. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:538-44.

Cas N°06 Noëlle Weingertner

Hôpital de Hautepierre, Strasbourg

Renseignements cliniques

Microbiopsie d'un nodule du QSE du sein droit classé ACR4 chez une patiente de 67 ans, sans antécédents.

Diagnostic

Hémangioendothéliome épithélioïde

Description macroscopique

Deux carottes biopsiques

Description histologique

Les deux carottes sont occupées par une lésion tumorale faite de cellules d'assez petite taille, rondes ou ovoïdes, parfois légèrement fusiformes, à noyau ovalaire peu irrégulier, très finement nucléolé, sans mitoses identifiables. Ces cellules sont disposées en cordons, en travées ou par éléments isolés dans un fond hyalin ou par places myxoïde. Le cytoplasme des cellules renferme parfois une vacuole claire ou une petite lumière rarement occupée par une hématie. La lésion est ponctuée de dépôts d'hémوسidérite.

L'examen immunohistochimique montre que ces cellules sont négatives pour la pan-kératine, la Kératine 5/6, la Kératine 7, EMA, P63, E-cadhérine, PS100, permettant d'écarter les hypothèses d'un carcinome, d'un mélanome et d'un schwannome. Elles sont par contre positives pour les marqueurs vasculaires CD31, CD34 et ERG. L'index de prolifération Ki67 est faible, estimé à 3 %.

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

Ce diagnostic est confirmé par la présence d'un réarrangement du gène WWTR1 en FISH et par la présence d'un transcrite de fusion de type CAMTA1(e6)-WWTR1(e3) en technique ddPCR (analyses réalisées par le Dr Dominique Ranchère au Centre Léon Bérard à Lyon).

Commentaires

Caractéristiques cliniques

L'hémangioendothéliome épithélioïde (HEE) est une tumeur vasculaire rare, bien moins fréquente que l'angiosarcome, puisqu'elle représente moins de 1% des tumeurs vasculaires. Sa découverte est le plus souvent fortuite, les patients étant asymptomatiques dans 50-76% des cas. L'incidence est plus fréquente entre la 4^{ème} et la 5^{ème} décennie, et il existe une prédominance féminine [1]. Son pronostic est intermédiaire entre l'hémangiome et

l'angiosarcome, avec un comportement souvent indolent, mais il est considéré comme une tumeur maligne dans la classification OMS 2013 des tumeurs des tissus mous [2]. Sa localisation est ubiquitaire, avec une prédominance pour le poumon, le foie et l'os. La localisation mammaire est très rare, avec moins de 10 cas décrits dans la littérature [3]. La présentation de l'HEE peut être d'emblée multifocale, témoignant d'une évolution métastatique d'emblée plutôt que de plusieurs tumeurs primitives synchrones (mêmes altérations génétiques dans les différentes tumeurs) [2].

Aspects macroscopiques

Il s'agit le plus souvent d'un nodule unique de 1 à 3 cm, développé aux dépens d'un vaisseau dont la lumière est obstruée et dilatée par la tumeur, celle-ci s'étendant dans les tissus péri-vasculaires de manière centrifuge et infiltrant ces derniers. Une multifocalité peut s'observer, en particulier au niveau pulmonaire et hépatique [1,2].

Aspects histologiques

La tumeur montre le plus souvent un caractère infiltrant mais est parfois bien limitée. Les cellules tumorales sont épithélioïdes, plus rarement fusiformes, à noyau peu atypique, souvent vésiculeux, avec un petit nucléole, rarement en mitose (<2 mitoses / 10HPF), et le cytoplasme renferme parfois une vacuole contenant une hématie (différenciation vasculaire à l'échelon cellulaire). Ces cellules sont disposées en travées, cordons ou îlots, dans un fond myxoïde ou hyalin. La vacuole intracytoplasmique peut être volumineuse et comprimer le noyau, créant des aspects de cellule en bague à chaton. Des territoires de nécrose, des calcifications/ossifications, des cellules géantes multinucléées, des dépôts d'hemosidérine et un infiltrat inflammatoire peuvent se voir.

Dans de rares cas, on peut rencontrer des territoires solides hypercellulaires, des atypies modérées à marquées et un nombre de mitoses élevé, avec des difficultés de diagnostic différentiel avec un angiosarcome [1,2,4].

En immunohistochimie, les cellules tumorales expriment dans tous les cas les marqueurs vasculaires CD31, ERG, FLI1 et sont également le plus souvent positives pour CD34 et D2-40. Environ 1/3 des cas exprime la pan-kératine et de rares cas expriment EMA. L'alpha-actine du muscle lisse et la PS100 sont parfois exprimés. TFE3 est souvent positif, même en l'absence de translocation TFE3 [4]. CAMTA1 est le plus souvent positif [5].

Caractéristiques moléculaires

Les HEE sont caractérisés dans tous les cas par une translocation spécifique, qui est le plus souvent (dans plus de 90% des cas) la t(1;3)(p36.3;q25) impliquant WWTR1 (WW-domain

containing transcription regulator 1) en 3q25 et CAMTA1 (calmodulin-binding transcription activator 1) en 1p36 [1,2,4,6].

Récemment, un nouveau transcrit de fusion YAP1 (Yes-associated protein)-TFE3 (transcription factor E3) beaucoup plus rare (6% des cas) a été décrit [5,7]. Ces HEE ont des caractéristiques morphologiques particulières et expriment TFE3 en immunohistochimie. Ils sont majoritairement localisés dans les tissus mous, avec de rares cas osseux et pulmonaires. Les patients sont jeunes, avec une moyenne d'âge de 30 ans, sans prédilection de sexe. Sur le plan histologique, les tumeurs sont plus souvent uniques, de plus grande taille, hypercellulaires. Les cellules tumorales ont un cytoplasme abondant éosinophile, sont souvent plus atypiques et on peut voir des lumières vasculaires, contrairement au type classique de HEE. Les cellules tumorales expriment les marqueurs vasculaires ERG, CD31, CD34 et TFE3, et sont négatives pour les kératines. Leur comportement est indolent, malgré une forte propension à métastaser [7]. Il n'y a pas de différence pronostique entre les HEE TFE3+ et les autres HEE [5].

Les translocations WWTR1-CAMTA1 et YAP1-TFE3 ne sont pas mutuellement exclusives, et peuvent être observées dans une même tumeur [5]. Elles sont détectables par FISH ou RT-PCR.

Evolution et pronostic

L'HEE est une tumeur vasculaire considérée comme maligne dans la classification OMS 2013 des tumeurs des tissus mous [2] : bien que la plupart de ces tumeurs aient un comportement indolent, 20 à 30% des cas ont une évolution métastatique et 15% des patients décèdent de cette affection. Des cas de régression spontanée partielle sont décrits [6].

La survie moyenne est de 4,6 ans (6 mois à 24 ans). La survie globale est de 73% à 5 ans [1]. Le pronostic est plus mauvais en cas de localisation multi-organes.

Des critères morphologiques ont été proposés par Deyrup et al [8] afin de séparer les HEE en deux groupes, de bas et de haut risque (critères non valables pour les présentations multifocales et viscérales) : taille tumorale >3 cm et >3 mitoses/50 HPF. Les patients dont la tumeur présente ces caractéristiques ont en effet une survie à 5 ans de 59%, comparativement à une survie de 100% pour les patients dont la tumeur ne présente pas ces caractéristiques.

Diagnostics différentiels

Les diagnostics différentiels de l'HEE sont multiples et vont dépendre du site anatomique et de l'âge : carcinome, tumeur myoépithéliale, sarcome épithélioïde, mésothéliome, chondrosarcome myxoïde extra-squelettique, liposarcome myxoïde, mélanome, schwannome

épithélioïde et toutes les tumeurs vasculaires à morphologie épithélioïde : hémangiome épithélioïde, nodule cutané angiomateux épithélioïde, angiosarcome épithélioïde, hémangioendothéliome pseudo-myogénique. Dans les localisations osseuses, on peut hésiter avec un chondrosarcome [4].

Dans le cas présent, devant une lésion mammaire composée de cellules épithélioïdes agencées en cordons, travées ou par éléments isolés, à noyau peu atypique avec de rares mitoses, on peut hésiter particulièrement avec un carcinome lobulaire infiltrant, surtout si les cellules tumorales expriment la kératine. L'absence d'expression des récepteurs hormonaux doit dans ce cas fait reconsidérer le diagnostic. Le diagnostic différentiel avec un carcinome métaplasique à différenciation chondroïde peut se poser, ces carcinomes métaplasiques étant fréquemment triple-négatifs. L'aspect morphologique avec la présence d'une différenciation vasculaire à l'échelon cellulaire doit alors faire penser à l'HEE et faire réaliser des marqueurs vasculaires.

Les diagnostics différentiels de mélanome et de schwannome sont facilement éliminés à l'aide des immunomarquages PS100, melan-A et HMB45.

L'hémangiome épithélioïde (hyperplasie angiolymphoïde avec éosinophilie ou HALE) survient dans la peau (sous la forme d'un ou plusieurs nodules situés dans le derme ou l'hypoderme, avec une prédilection pour la région « tête et cou »), les tissus mous et l'os. Les lésions peuvent être multifocales, avec localisations cutanées, osseuses, ganglionnaires et des tissus mous. L'hémangiome épithélioïde se caractérise par une architecture lobulée composée de vaisseaux bien visibles, à bordure endothéliale faite de cellules proéminentes, cuboïdales ou en « pierre tombale », avec un noyau sans atypies ni mitoses qui fait hernie dans la lumière, ces vaisseaux étant accompagnés d'un infiltrat inflammatoire composé de lymphocytes et de polynucléaires éosinophiles. Certaines cellules comportent des vacuoles intra-cytoplasmiques. Au centre des nodules, les cellules endothéliales peuvent parfois apparaître en travées ou plages, simulant une tumeur plus agressive. Contrairement à HEE, il n'y a pas de stroma myxo-hyalin.

Le nodule cutané angiomateux épithélioïde peut survenir dans tous les sites cutanés avec une prédilection pour la région « tête et cou ». Il s'agit d'un nodule de petite taille, superficiel, circonscrit, composé de cellules épithélioïdes agencées en plages, à cytoplasme éosinophile comportant souvent une vacuole intra-cytoplasmique. Il n'y a pas d'atypies cytonucléaires et les mitoses sont rares. Il n'y a pas d'architecture en cordons ou en travées dans un stroma myxo-hyalin.

Des cellules épithélioïdes peuvent se voir dans de nombreux cas d'angiosarcome. Les angiosarcomes ont généralement un important pléomorphisme nucléaire et de nombreuses mitoses, qui ne sont pas typiques dans l'HEE. On voit parfois dans les angiosarcomes des lumières vasculaires, qui ne sont généralement pas visibles dans les HEE. Le fond hémorragique et les territoires de nécrose rencontrés dans les angiosarcomes ne sont pas typiques de l'HEE. Les kératines peuvent être exprimées dans les deux cas. La recherche d'une translocation spécifique des HEE peut aider dans le diagnostic différentiel.

L'hémangioendothéliome pseudomyogénique (HEPM) est composé de faisceaux de cellules fusiformes ou épithélioïdes à noyau vésiculeux et à cytoplasme éosinophile. Un fond myxoïde a été décrit dans quelques cas et le caractère angiocentrique est possible. Il existe une expression de kératine dans l'HEPM mais CD34 est en général négatif. Récemment un transcrite de fusion SERPINE1-FOSB a été décrit dans ces tumeurs [4].

Les carcinomes sont en règle plus pléomorphes et mitotiques, ils présentent une expression constante de la kératine et sont négatifs pour les marqueurs vasculaires.

Les tumeurs myoépithéliales peuvent se présenter sous la forme de cellules épithélioïdes agencées en cordons et travées dans un stroma myxo-hyalin ou chondroïde. L'expression de kératine et de PS100, observée dans les tumeurs myoépithéliales, peut se rencontrer dans l'HEE. Néanmoins, les marqueurs vasculaires sont absents. Des réarrangements de EWSR1 et PLAG1 sont parfois observés dans ces tumeurs myoépithéliales.

Le chondrosarcome myxoïde extra-squelettique sera négatif pour les marqueurs vasculaires et présentera un réarrangement de NR4A3.

Le sarcome épithélioïde peut avoir une matrice myxoïde. Il se présente souvent sous la forme de nodules à centre nécrosé ou hyalinisé. Les cellules tumorales expriment la kératine et l'EMA, et peuvent exprimer CD34, CD31, D2-40, FLI1 et ERG. Il existe par contre une perte d'expression de INI1 qu'on n'observera pas dans l'HEE.

Dans les liposarcomes myxoïdes, les lipoblastes peuvent être confondus avec des cellules vacuolisées d'un HEE, mais il n'y a pas de cytoplasme éosinophile pâle. La vascularisation caractéristique du liposarcome myxoïde est absente dans l'HEE. Enfin, on retrouve dans les liposarcomes myxoïdes un réarrangement du gène DDIT3.

L'architecture pseudo-alvéolaire et la positivité de TFE3 en immunohistochimie de certains HEE peut faire hésiter avec un sarcome alvéolaire des parties molles (SAPM), qui sera éliminé à l'aide des marqueurs vasculaires, négatifs dans le SAPM et positifs dans l'HEE [7].

Le chondrosarcome est un diagnostic différentiel important dans les tumeurs osseuses, qui sera facilement écarté à l'aide d'immunomarquages.

Le mésothéliome épithélioïde dans les lésions pleuro-pulmonaires sera positif pour calrétinine, kératine 5/6, kératine 7 et WT1, ces marqueurs étant absents dans l'HEE. Les deux tumeurs peuvent exprimer la kératine et D2-40.

Options thérapeutiques

Le traitement des HEE n'est pas codifié. Il dépend de la présentation uni ou multifocale et de la localisation des lésions. Un bilan d'extension doit être réalisé dans tous les cas. Dans les formes localisées, une exérèse complète éventuellement associée à une radiothérapie (sauf dans les localisations pulmonaires) et à un curage ganglionnaire ou une technique de ganglion sentinelle peut être proposée (les ganglions régionaux étant un site métastatique classique de ce type de tumeur). Une transplantation hépatique peut être proposée dans les formes hépatiques multifocales. Dans les formes disséminées, une chimiothérapie ou d'autres traitements systémiques en particulier anti-angiogéniques peuvent être envisagés [6].

Points importants à retenir

L'HEE est une tumeur vasculaire rare, maligne mais à comportement souvent indolent, de localisation ubiquitaire, qui présente des anomalies moléculaires caractéristiques, et qui peut constituer un piège diagnostique avec un carcinome, compte-tenu de la possible expression de kératine. Dans notre cas de biopsie mammaire, l'aspect est particulièrement trompeur et peut évoquer à tort un carcinome lobulaire infiltrant : la négativité des récepteurs hormonaux, inhabituelle pour un carcinome lobulaire, doit alors faire reconsidérer ce diagnostic.

L'identification d'un transcrite de fusion WWTR1-CAMTA1 ou YAP1-TFE3 peut aider au diagnostic dans les cas difficiles.

REFERENCES

- [1] Antonescu C. Malignant vascular tumors - an update. Mod Pathol 2014; 27:S30-S8.
- [2] Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. IARC: Lyon 2013;
- [3] Insabato L, Di Vizio D, Terracciano LM, Pettinato G. Epithelioid haemangi endothelioma of the breast. Breast 1999;8:295-7.

- [4] Flucke U, Vogels R JC, De Saint Aubain Somerhausen N, Creytens D H, Riedl R G, Van Gorp J M, et al. Epithelioid Hemangioendothelioma: clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic analysis of 39 cases. *Diagn Pathol* 2014;9:131.
- [5] Lee SJ, Yang WI, Chung WS, Kim SK. Epithelioid hemangioendothelioma with TFE3 gene translocations are compossible with CAMTA1 gene rearrangements. *Oncotarget* 2016;7:7480-8.
- [6] Sardaro A, Bardoscia L, Petruzelli MF, Portaluri M. Epithelioid hemangioendothelioma : an overview and update on a rare vascular tumor. *Oncol Rev* 2014;8:259.
- [7] Antonescu C, Le Loarer F, Mosquera JM, Sboner A, Zhang L, Chen, CL, et al. Novel YAP1-TFE3 fusion defines a distinct subset of epithelioid hemangioendothelioma. *Genes Chromosomes Cancer* 2013;52:775-84;
- [8] 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;32:924-7.

Cas N°07 Patrick Michenet

CHR La Source, Orléans

Renseignements cliniques

Patiente de 67 ans, traitée 1 an plus tôt par chimiothérapie et chirurgie pour un carcinome ovarien avec carcinose péritonéale. Découverte au pet-scan d'un nodule de la région supéro-interne du sein gauche de 18 mm de grand axe et d'adénopathies axillaires. Microbiopsie du nodule intra-mammaire.

Diagnostic proposé

Métastase mammaire et axillaire d'un carcinome d'origine ovarienne

Description du cas

Description histologique : Les prélèvements biopsiques sont massivement envahis par une prolifération tumorale adénocarcinomeuse s'agencant en micropapilles, parfois en plages solides, avec de multiples images d'invasion lymphatique. Les atypies cytonucléaires sont discrètes. Il n'est pas observé de composante tumorale in-situ. Une petite zone de tissu fibromammaire bien différencié est visualisée.

L'antécédent personnel de carcinome ovarien précédemment diagnostiqué a été revu. La tumeur montre les mêmes aspects morphologiques au niveau ovarien et au niveau mammaire.

Etude immunohistochimique : Les immunomarquages contre les anticorps anti CA125, RO, P53, WT1, ont été réalisés sur ce prélèvement mammaire ainsi que sur la pièce opératoire ovarienne. Les deux tumeurs montrent le même profil immunophénotypique, avec l'expression du CA125, de WT1, de RE (70 % des cellules) alors que P53 n'est pas exprimée.

Commentaires

Données cliniques :

Les métastases intra-mammaires de cancer d'origine extra-mammaire sont peu fréquentes, variant entre 0,2 et 1,3 % selon les données de la littérature [1,2]. Hormis les métastases du sein controlatérales, les métastases les plus fréquentes sont les tumeurs hématopoïétiques puis, pour les tumeurs solides, les mélanomes, les carcinomes d'origine pulmonaire, prostatique ovarienne, rénale, gastrique et les tumeurs neuroendocrines [1,2]. Dans approximativement 30 % des cas, la métastase constitue le 1^{er} signe clinique de la maladie. Parfois, le délai d'apparition entre la tumeur primitive et la métastase est très long (délai moyen de 30 mois avec des extrêmes jusqu'à 22 ans) [3], notamment pour le mélanome et le cancer ovarien.

Ces métastases se présentent souvent sous la forme de masses unique ou multiples de grande taille, de croissance rapide, bien limitées, siégeant le plus souvent dans le quadrant supéro-externe des seins. Il n'y a pas de rétraction mamelonnaire, ni d'atteinte cutanée en regard de la lésion dans la majorité des cas [1,3].

Imagerie :

A la mammographie, ces masses sont le plus souvent rondes, bien limitées, parfois superficielles, sous cutanées. Elles peuvent mimer des lésions bénignes comme des adénofibromes. Les images spiculées sont peu communes, contrairement aux tumeurs mammaires primitives. Il n'y a pas de microcalcification observée sauf en cas de métastase d'origine ovarienne. A l'échographie, il s'agit le plus fréquemment d'une masse ronde, hypo-échogène. Des adénopathies axillaires sont parfois individualisées [1-3].

Histologie :

Le diagnostic peut être difficile, notamment en l'absence de renseignements cliniques ou si le cancer primitif est inconnu. Lorsque cela est possible, il est nécessaire de comparer cette métastase avec l'histologie de la tumeur primitive initiale, dont les aspects peuvent être très comparables.

Certains aspects morphologiques et cytologiques peuvent suggérer une métastase comme une prolifération à cellules claires orientant vers une origine rénale, du pigment cytoplasmique ou des inclusions intranucléaires orientant vers un mélanome [1,2].

D'autres éléments peuvent également attirer l'attention, comme la bonne limitation de cette tumeur, l'absence de composante in-situ, l'absence d'élastose et des images d'infiltration respectant les structures normales du sein [1,2].

Parfois, il n'y a pas d'aspect histologique spécifique et les erreurs de diagnostic avec une tumeur primitive du sein sont possibles.

Immunohistochimie :

- Il est important de rappeler l'immunophénotype des carcinomes mammaires primitifs : ils sont RO+ dans plus de 80% des cas et RP+ dans plus de 60% des cas. Her2 est sur-exprimé dans 10 à 15 % des cas. Le profil Cytokératine 7+, Cytokératine 20- (avec également expression des Cytokératine 8, Cytokératine 18 et Cytokératine 19) est le plus fréquent [4]. Une expression des Cytokératine 5/6 et Cytokératine 14 est également possible (sous type basal). Le profil Cytokératine 7- Cytokératine 20+ est exceptionnel. L'expression de la Cytokératine 20 serait associée à un mauvais pronostic [4,5]. GATA3, GCDFP-15 (gross cystic disease fluid protein) et mammaglobine ont une spécificité et une sensibilité qui ne sont

pas totales. GATA3 est un facteur de transcription important pour la différenciation des cellules souches mammaires. Sa sensibilité est moindre pour les tumeurs triples négatives, et il est également exprimé par d'autres tumeurs notamment d'origine urothéliale [5,6]. GCDFP-15 est très spécifique d'une origine mammaire (mais également exprimé par des tumeurs des glandes salivaires et des glandes sudorales) et peu sensible (50 à 60 % des adénocarcinomes mammaires).

- En routine, les RO et RP ainsi que le statut Her2 sont habituellement réalisés sur les micro-biopsies. Il y aura donc deux profils immunohistochimiques principaux à envisager :

Le plus souvent, ces métastases auront un profil immunohistochimique de tumeurs triples négatives avec une morphologie épithéliale ou une architecture peu différenciée. Les différents anticorps à utiliser en fonction des renseignements cliniques et de certains aspects morphologiques observés sont résumés dans le tableau ci-joint [4-9].

Plus rarement, il s'agira d'une métastase d'origine ovarienne ou gynécologique exprimant également les RH. Le diagnostic en sera presque impossible sans la notion d'antériorité. PAX 8 est alors un anticorps très utile [7]. C'est un facteur de transcription qui n'est pas exprimé par les tumeurs mammaires, alors qu'il est positif pour la plupart des tumeurs gynécologiques pelviennes, rénales et thyroïdiennes.

Diagnostic différentiel :

Il se pose peu pour cette observation si l'on a connaissance des antériorités et que l'on a revu les lames initiales. Le principal diagnostic différentiel sera le carcinome primitif du sein (de type carcinome invasif SAI ou de type carcinome micropapillaire). Cependant, l'association de ces deux cancers est également possible, notamment chez les patientes mutés BRCA1. L'association de GATA3 et PAX8 dans le panel d'immunohistochimie sera très utile dans cette situation.

Pronostic et prise en charge :

Le pronostic est défavorable en cas de métastase intra-mammaire. Il est important d'éviter une chirurgie inutile notamment s'il s'agit d'un lymphome. Dans les autres cas, le bilan d'extension permet de déterminer s'il s'agit d'un contexte de métastases multiples ou isolée du sein. Une chimiothérapie ou une tumorectomie plus ou moins associée à une exérèse ganglionnaire pourront alors être proposées [3].

Points importants à retenir

- Le diagnostic de métastase intra-mammaire sur une micro-biopsie est difficile.

- L'aspect histologique d'une métastase peut mimer une tumeur mammaire primitive et la connaissance des antécédents est indispensable pour établir le bon diagnostic.
- La bonne limitation de la tumeur, l'absence de contingent in-situ, l'absence de stroma élastosique, un aspect morphologique inhabituel (cellules claires...), un immunophénotype de tumeur triple négative ou l'absence d'expression de la cytokératine 7 sont des éléments qui doivent faire penser à une métastase.
- Un panel d'immuno-histochimie est nécessaire pour le diagnostic. Il n'y a pas d'anticorps 100% sensible et spécifique pour une origine donnée.

REFERENCES

- [1] Lee AH. The histological diagnosis of metastases to the breast from extramammary malignancies. *J Clin Pathol* 2007;12:1333-41.
- [2] Dauplat MM, Penault-Llorca F. Pièges diagnostiques en pathologie mammaire. Cas n°8. métastases mammaires d'un mélanome malin. *Ann Pathol* 2009;29:228-32.
- [3] Koch A, Richter-Marot A, Wissler MP, Baratte A, Mathelin C. Métastases mammaires de cancers d'origine extra-mammaire : état des lieux et difficultés diagnostiques. *Gynecol Obstet Fertil* 2013;11:53-9.
- [4] Shao MM, Chan SK, Yu AM, Lam CC, Tsang JY, Lui PC, Law BK, Tan PH, Tse GM. Keratin expression in breast cancers. *Virchows Arch* 2012;461:313-22.
- [5] Davion SM, Siziopikou KP, Sullivan ME. Cytokeratin 7: a re-evaluation of the 'tried and true' in triple-negative breast cancers. *Histopathology* 2012;61:660-6.
- [6] Miettinen M, McCue PA, Sarlomo-Rikala M, Rys J, Czapiewski P, Wazny K, Langfort R, Waloszczyk P, Biernat W, Lasota J, Wang Z. GATA3: a multispecific but potentially useful marker in surgical pathology: a systematic analysis of 2500 epithelial and nonepithelial tumors. *Am J Surg Pathol* 2014;38:13-22.
- [7] Ordóñez NG. Value of PAX 8 immunostaining in tumor diagnosis: a review and update. *Adv Anat Pathol* 2012;19:140-51.
- [8] Tempfer CB, El Fizazi N, Ergonenc H, Solass W. Metastasis of ovarian cancer to the breast: A report of two cases and a review of the literature. *Oncol Lett* 2016;11:4008-12.
- [9] Buisman FE, van Gelder L, Menke-Pluijmers MB, Bisschops BH, Plaisier PW, Westenend PJ. Non-primary breast malignancies: a single institution's experience of a diagnostic challenge with important therapeutic consequences - a retrospective study. *World J Surg Oncol* 2016;14:166.

Tableau 1 : Anticorps utiles en fonction du site primitif recherché ou d'une architecture singulière.

<u>Sites primitifs</u>	<u>Anticorps utiles</u>	<u>Remarques</u>
Mélanome	PS100, HMB45, melan A SOX10	La PS100 est également exprimée par des carcinomes d'origine mammaire.
Ovaires	PAX8, CA125, WT1 (tumeurs ovariennes séreuses)	PAX8 est également exprimé par des carcinomes d'origine gynécologique, rénale et thyroïdienne. CA125 est également exprimé par des carcinomes d'origine endocervicale, endométriale, pancréatique.
Rein	PAX8	Positivité pour les différents types de carcinomes rénaux (cellules claires, papillaire, chromophile, oncocytome, tubes collecteurs)
Prostate	PSA, ERG	
Côlon et digestif	CK7 et CK20 CDX2	Le profil CK7- / CK20+ est habituel pour les carcinomes colo-rectaux, exceptionnel pour les carcinomes mammaires primitifs.
Poumon (adénocarcinome)	TTF1	Le clone 8G7G3/1 est plus spécifique que le clone SPT24.
<u>Architecture</u>	<u>Anticorps utiles</u>	<u>Remarques</u>
Peu différenciée	Pankératine (carcinome) C45 ou CD20-CD3 (lymphome) PS100 (mélanome)	La PS100 est également exprimée par des carcinomes d'origine mammaire.
Micro-papillaire	PAX8, CA125 (ovaire) TTF1 (poumon) GATA3, p63, CK20 (vessie)	GATA3 est également exprimé par les carcinomes mammaires.
Endocrine	Chromogranine et synaptophysine (poumon, digestif)	Origine primitive mammaire possible. Importance du contexte clinique ++

Cas N°08 Marie-Pierre Chenard

Hôpital de Hautepierre, Strasbourg

Renseignements cliniques

Découverte chez une patiente de 49 ans d'un bouquet de microcalcifications supéro-externe du sein gauche nouvellement apparu, classé ACR4. Macrobiopsie.

Diagnostic

Carcinome lobulaire in situ (CLIS) développé dans un foyer de sphérulose collagène (SC).

Description macroscopique

Une dizaine de carottes biopsiques mesurant de 0,2 à 1,4 cm.

Description histologique

Sur trois des carottes biopsiques, des bouquets de glandes tassées sont occupées par une prolifération de cellules épithéliales qui entourent des petites cavités cribriformes contenant un matériel bleuté fibrillaire, parfois incrusté de microcalcifications d'hydroxyapatite assez grossières. Les cellules qui distendent les glandes et entourent ces sphérules sont assez peu cohésives, pour la plupart arrondies ou cuboïdes, avec un noyau peu atypique et contiennent parfois une petite vacuole claire intra-cytoplasmique. Il n'est pas noté de mitoses. En dehors des foyers lésionnels, le tissu mammaire renferme quelques lobules lactants.

Le matériel fibrillaire dans les lumières des cavités est coloré par le PAS et le bleu alcian. L'examen immunohistochimique montre une perte d'expression de la E-cadhérine dans les cellules épithéliales. Au pourtour immédiat des petites cavités cribriformes on note quelques cellules myoépithéliales aplaties positives pour la P63 et l' α -actine du muscle lisse.

Après intégration des critères morphologiques et immunohistochimiques, le diagnostic retenu est celui de carcinome lobulaire in situ développé dans un foyer de sphérulose collagène.

Commentaires

Caractéristiques cliniques

La SC est une lésion rare décrite pour la première fois en 1987 par Clément PB et al. [1], presque toujours de découverte fortuite à proximité ou au sein de lésions bénignes telles un papillome intracanalair ou de l'adénose sclérosante. Elle peut également être trouvée par hasard dans une pièce opératoire avec cancer, mais ne constitue pas un état pré-cancéreux.

L'incidence de la SC est estimée à moins de 1% des pièces d'exérèse mammaire [2]. Les lésions sont de petite taille, 75% d'entre elles mesurant de 1 à 3 mm [2] et n'atteignent qu'exceptionnellement 1 cm [3]. L'âge des patientes va de 25 à 90 ans et dans 2/3 des cas les

lésions sont multifocales [2]. L'examen mammographique révèle des microcalcifications dans 25 à 45% des cas [2,3] et parfois une zone densifiée. Sur une série de 59 cas [2], une colonisation de la SC par du carcinome lobulaire in situ (CLIS) était notée dans 25% des cas.

Aspects macroscopiques

Compte-tenu de sa très petite taille, la SC n'est pas décelable en macroscopie. Cependant, dans la mesure où elle est souvent associée à des pathologies bénignes (adénose sclérosante, mastose fibro-kystique, papillome, fibroadénome ou adénomyoépithéliome), l'examen macroscopique peut repérer ces lésions qui correspondront à un foyer stellaire ou à une masse bien limitée.

Aspects histologiques

La SC est caractérisée par l'accumulation dans la lumière d'unités ductulo-lobulaires de sphérules éosinophiles ou plus rarement basophiles mesurant 20 à 100 μ de diamètre, bien circonscrites, acellulaires, entourées de cellules myoépithéliales et de cellules épithéliales de petite taille et d'aspect régulier. Les sphérules ont souvent un aspect fibrillaire et un agencement concentrique ou parfois radiaire. Elles sont colorées par le bleu alcian et/ou par le PAS.

En immunohistochimie, les cellules immédiatement au contact des sphérules sont marquées avec les anticorps anti-P63, α -actine du muscle lisse, pS100 ou calponine, attestant leur nature myoépithéliale. Les sphérules sont positives avec l'anticorps anti-collagène IV.

Lorsqu'un foyer de SC est colonisé par du CLIS, la présence de cellules néoplasiques monotones autour de lumières à l'emporte-pièce peut mimer un carcinome canalaire in situ (CCIS) cribriforme voire un carcinome cribriforme infiltrant.

Pronostic et traitement

La SC correspond à une lésion bénigne qui ne nécessite aucun traitement particulier. Dans le cas où elle est associée à du CLIS, ce dernier est souvent de type classique, rarement limité au foyer de SC, et nécessite une prise en charge spécifique.

Diagnostics différentiels

Sur un prélèvement de biopsie à l'aiguille, la SC peut facilement être confondue avec un carcinome adénoïde kystique (CAK) du fait de la présence de sphérules hyalines [3,4,5]. La distinction entre ces deux entités est plus aisée sur pièce, la SC étant une petite lésion découverte par hasard, alors que le CAK correspond quasi toujours à une masse palpable. Le CAK a habituellement une architecture invasive contrairement à la SC qui est bien limitée, circonscrite, intra-ductale ou intra-lobulaire. Les sphérules sont composées de matériel

membranaire basal uniforme dans le CAK et sont souvent fibrillaires et d'aspect plus inhomogène dans la SC. Enfin, on retrouve des cellules luminales CD117+ et kératine 5/6+ dans le CAK, qui ne sont pas présentes dans la SC [4,6]. Dans la SC, les sphérules sont entourées d'un fin liseré de cellules aplaties, positives avec les anticorps anti cellules basales/cellules myoépithéliales comme P63, cytokératine 5/6, α -actine du muscle lisse ou CD10. La couche externe de cellules cuboïdes a un phénotype épithélial et exprime fortement les récepteurs à l'œstrogène et à la progestérone.

Dans une série de l'AFIP portant sur 81 cas de SC adressés pour second avis [3], seulement 15 % avaient été identifiées comme tel par le 1^{er} lecteur et 48 % des cas n'avaient pas été vus/décrits. Quatre cas (5%) avaient été mal classés en CAK et 5 cas (6%) en carcinome in situ ou infiltrant.

Lorsqu'un foyer de SC est colonisé par du CLIS, l'image peut être prise à tort pour un CCIS cribriforme (voire un carcinome cribriforme invasif), impliquant une prise en charge inadéquate. Plusieurs critères morphologiques permettent de distinguer ces entités [7]. Dans un CCIS cribriforme, les cellules épithéliales malignes cuboïdes ou columnaires sont cohésives, bordent directement les lumières et présentent un aspect « polarisé » avec alignement des noyaux au pôle basal et présence d'un compartiment cytoplasmique apical. Lorsqu'un CLIS se développe dans une SC, les cellules néoplasiques sont plus rondes et peu cohésives, non polarisées et de plus séparées des lumières contenant les sphérules par une rangée de cellules myoépithéliales souvent très étirées et allongées (1 ou 2 cellules suffisent parfois pour encercler la lumière). Le matériel endoluminal est également différent dans ces deux entités. Les cavités cribriformes du CCIS sont souvent vides de contenu, ou peuvent renfermer des microcalcifications, un matériel grumeleux ou nécrotique, ou un matériel de sécrétion faiblement éosinophile. Dans la SC, les espaces sont remplis de matériel d'aspect fibrillaire, ou éosinophile plus dense, avec parfois une zone centrale claire et un anneau périphérique condensé (« cuticule »). La distinction entre SC+CLIS et CCIS cribriforme est grandement facilitée par l'immunohistochimie [7,8]. Les anticorps anti p63 et/ou α -actine du muscle lisse révèlent des cellules myoépithéliales qui bordent directement les lumières contenant les sphérules dans la SC, alors que dans un carcinome cribriforme les cellules myoépithéliales sont situées en périphérie des massifs carcinomateux (entre la membrane basale et les cellules épithéliales) s'il est in situ (CCIS) et sont absentes s'il est infiltrant. Par ailleurs, les cellules épithéliales perdent l'expression de la E-Cadhérine dans la SC+CLIS, alors que cette expression est conservée dans les lésions de type canalaire.

Points importants à retenir

La SC est une lésion bénigne rare, de petite taille et presque toujours de découverte fortuite. Elle ne pose guère de problèmes sur pièce opératoire, mais sur une biopsie à l'aiguille elle est parfois prise à tort pour un CAK. Lorsqu'elle est colonisée par du CLIS (dans environ 25 % des cas), elle peut être confondue avec un carcinome cribriforme in situ ou infiltrant. Une meilleure connaissance de cette lésion et de ses diagnostics différentiels, et l'utilisation d'un panel d'immunomarquages incluant p63, α -actine du muscle lisse, CD117, CK5/6 et E-cadhérine, devraient permettre d'éviter ces pièges et les surtraitements qui en résulteraient.

REFERNENCES

- [1] Clement PB, Young RH, Azzopardi JG. Collagenous spherulosis of the breast. *Am J Surg Pathol* 1987;11:411-7.
- [2] Resetkova E, Albarracin C, Sneige N. Collagenous spherulosis of the breast. Morphologic study of 59 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2006;30:20-7.
- [3] Mooney EE, Kayani N, Tavassoli FA. Spherulosis of the breast. A spectrum of mucinous and collagenous lesions. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123:626-30.
- [4] Rabban JT, Swain RS, Zaloudek CJ, Chase DR, Chen YY. Immunophenotypic overlap between adenoid cystic carcinoma and collagenous spherulosis of the breast: potential pitfalls using myoepithelial markers. *Mod Pathol* 2006;19:1351-7.
- [5] Cabibi D, Giannone AG, Belmonte B, Aragona F, Aragona F. CD10 and HHF35 actin in the differential diagnosis between collagenous spherulosis and adenoid-cystic carcinoma of the breast. *Pathol Res Pract* 2012;208:405-9.
- [6] Nakai K, Ichihara S, Kada A, Ito N, Moritani S, Kawasaki T et al. The unique luminal staining pattern of cytokeratin 5/6 in adenoid cystic carcinoma of the breast may aid in differentiating it from its mimickers. *Virchows Arch* 2016;469:213-22.
- [7] Sgroi D, Koerner FC. Involvement of collagenous spherulosis by lobular carcinoma in situ. Potential confusion with ductal carcinoma in situ. *Am J Surg Pathol* 1995;19:1366-70.
- [8] Eisenberg RE, Hoda SA. Lobular carcinoma in situ with collagenous spherulosis. Clinicopathologic characteristics of 38 cases. *Breast J* 2014;20:440-1.