

**TUMEURS CONJONCTIVES DU TUBE DIGESTIF
ET LESIONS APPARENTEES**

BRUXELLES

12 OCTOBRE 2013

Commentaires

Françoise Collin

Les tumeurs conjonctives des viscères sont à peu près les mêmes que celles que l'on trouve dans les tissus mous, à quelques exceptions près, concernant notamment les tumeurs stromales digestives. Il faut garder en tête cependant que devant une tumeur maligne d'aspect sarcomateux, on doit avant tout éliminer un carcinome d'aspect sarcomatoïde, ou une localisation d'un mélanome. D'autre part, des lésions réactionnelles pseudosarcomateuses, analogues aux fasciites, se rencontrent dans les viscères. Les tissus les plus fréquemment atteints sont le tractus gastro-intestinal et l'appareil génital féminin.

Les cas proposés n'offrent pas un panorama complet des lésions conjonctives intra-abdominales, mais tentent de refléter les difficultés rencontrées en pratique courante, qui font souvent l'objet de demandes d'avis diagnostiques.

Tractus gastro-intestinal

- tumeurs stromales ou GISTs
- autres tumeurs de la paroi digestive (tumeurs musculaires lisses, schwannome) ou intra-abdominales (tumeur desmoïde, liposarcome bien différencié ou dédifférencié, tumeur fibreuse solitaire, tumeur myofibroblastique inflammatoire...)

Ce polycopié n'est pas destiné à remplacer les ouvrages existants, mais seulement à donner quelques commentaires actualisés sur des entités connues, avec quelques références non exhaustives. Les notions de biologie moléculaire sont abordées principalement en fonction de leur incidence pratique sur le diagnostic, le pronostic, et le traitement.

I - LES TUMEURS STROMALES DIGESTIVES OU GIST (gastro-intestinal stromal tumors) **(Références 10 à 16)**

Rappel sur les GIST

Depuis plusieurs années, ces tumeurs ont fait l'objet d'un grand regain d'intérêt, motivé par l'apparition de thérapies ciblées, elles-mêmes en relation avec la mise en évidence d'altérations génétiques spécifiques. Le pathologiste joue ici un rôle majeur car c'est lui qui va porter le diagnostic (par l'histologie et l'immunohistochimie), évaluer le pronostic, et fournir ainsi au clinicien les bases de la décision thérapeutique et de la prescription des anti tyrosine kinases. C'est également lui qui transmet le matériel histologique (habituellement un bloc de paraffine fixé en formol) pour détermination du statut mutationnel lorsque cela est nécessaire.

Les GIST, tumeurs développées à partir des cellules de Cajal (ou cellules pacemaker du tube digestif, associées aux plexus d'Auerbach), surviennent à tous les âges avec un pic entre 40 et 70 ans, dans les 2 sexes. Elles représentent 80% des tumeurs mésoenchymateuses malignes du tube digestif. Leur taille varie de 1mm à 40 cm (médiane 6 cm dans l'estomac, 4,5 cm dans l'intestin grêle). Les signes cliniques comportent douleurs, hémorragies, ballonnements, et signes de compression. Les explorations mettent en évidence une tumeur centrée sur la paroi digestive et souvent ulcérée. Les métastases sont le plus souvent péritonéales et hépatiques, rarement ganglionnaires lymphatiques (en cas de mutation de la SDHB, cf plus loin). Rarement, des métastases à distance peuvent survenir en fin d'évolution. Localisations : estomac 60%, intestin grêle 30%, oesophage colon et rectum 5%, e-GIST (tumeurs extradigestives du mésentère ou de l'omentum) <1%.

Macroscopiquement, les tumeurs sont souvent le siège de remaniements de nécrose ou de kystisation. Au microscope, elles sont constituées soit de cellules épithélioïdes au cytoplasme abondant, éosinophile, soit de cellules fusiformes, avec bien entendu des formes mixtes. Il existe des variantes avec des vacuoles paranucléaires, des structures palissadiques, des fibres collagènes skeinoïdes. Les formes myxoïdes sont rares, les lésions pléomorphes très inhabituelles. Enfin il faut citer la possibilité exceptionnelle d'une dédifférenciation, qui se traduit par la présence d'un sarcome de haut grade qui n'exprime pas les marqueurs spécifiques. Le diagnostic de GIST est confirmé par l'immunohistochimie (IHC) :

- CD117 ou c-kit : 95%,
- DOG1 ("discovered on GIST") : très sensible et spécifique (environ 95% des GIST aussi), associé à CD117 il détecte 98% des GISTs
- CD34 : 70%
- h-caldesmon (30-40%), actine musculaire lisse (rare)

Le **pronostic** repose sur plusieurs paramètres : la localisation est le plus important, les autres facteurs sont la taille de la tumeur et le nombre de mitoses pour 50 champs au fort grossissement (à ajuster en fonction du champ de votre microscope car les microscopes récents ont un champ de plus en plus grand). Le cut-off dans le texte original est de 5/5 mm². Globalement, les GISTs de siège gastrique sont plus souvent de type épithélioïde et d'assez bon pronostic, tandis que les GISTs du grêle, du colon et du rectum sont plus souvent constituées de cellules fusiformes, et plus agressives.

**Taux de métastases ou de décès liés à la tumeur dans les GISTs*
(adapté de Miettinen M, Lasota J. Semin Diagn Pathol 2006;23:70-83)**

Paramètres tumoraux			% de progressions tumorales et risque métastatique			
Groupe	Taille	Index mitotique (/ champs)	Estomac	Jéjuno-iléon	Duodénum	Rectum
1	≤ 2 cm	≤ 5/50	0 aucun	0 aucun	0 aucun	0 aucun
2	> 2 ≤ 5	≤ 5/50	1.9 tr. faible	4.3 faible	8.3 faible	8.5 faible
3a	> 5 ≤ 10	≤ 5/50	3.6 faible	24 modéré		
3b	> 10	≤ 5/50	12 modéré	52 élevé	34‡ élevé	57‡ élevé
4	≤ 2 cm	> 5/50	0†	50†		54 élevé
5	> 2 ≤ 5	> 5/50	16 modéré	73 élevé	50 élevé	52 élevé
6a	> 5 ≤ 10	> 5/50	55 élevé	85 élevé		
6b	> 10	> 5/50	86 élevé	90 élevé	86‡ élevé	71‡ élevé

* Basés sur des études de suivi à long terme réunissant des GIST gastriques (n=1055), jéjuno-iléales (629), duodénales (144) et rectales (111).

† Nombre de cas très faible.

‡ Groupes 3a et 3b, 6a et 6b fusionnés (faible nombre de cas).

La **biologie moléculaire** complète le diagnostic, et permet surtout de prédire la réponse thérapeutique. Les GIST peuvent présenter 2 types de mutations ponctuelles qui sont mutuellement exclusives :

- mutations du gène KIT (78,5% des GIST) : exon 11 (le plus fréquent), exons 9, 13 ou 17
- mutations de PDGFRA (7,5% des GIST) : exon 18 ou exon 12
- les tumeurs dépourvues de ces 2 types de mutation sont dites « wild type » (WT).

Le phénotype immunohistochimique est corrélé au moins partiellement au statut mutationnel. Les GIST CD117- (5%) sont gastriques ou extra-digestives, elles sont le plus souvent épithélioïdes, et mutées PDGFRA dans 72% des cas.

Sur le plan du **traitement**, on sait par les études thérapeutiques qui ont été menées que la dose journalière habituelle du traitement par l'imatinib de 400 mg/jour doit être doublée en cas de mutation de l'exon 9 de KIT, et aussi que les mutants de type D842V de l'exon 18 de PDGFRA sont totalement résistants au traitement. Les indications du traitement ciblé sont d'une part les patients inopérables d'emblée (tumeur étendue localement ou métastatique), d'autre part les GISTs localisées opérées présentant un risque évolutif intermédiaire ou élevé, qui reçoivent (en France) un traitement adjuvant. L'analyse mutationnelle est donc **nécessaire pour tous les GIST de risque évolutif intermédiaire ou élevé et pour tous les GIST inopérables d'emblée**. Elle permet de corréler le type de mutation et la réponse au(x) traitement(s) et d'éviter de prescrire un traitement coûteux à des patients pour lesquels on peut prévoir une résistance. L'économie ainsi réalisée financerait à elle seule l'ensemble des analyses mutationnelles des GIST.

Mais le traitement par l'imatinib des formes évoluées n'est pas curateur : l'arrêt entraîne une reprise évolutive rapide, le traitement doit être poursuivi à vie. De plus, des

résistances secondaires se développent sous traitement, nécessitant un traitement de 2^{ème} ligne (sunitinib et autres molécules). Ces résistances peuvent varier d'un nodule tumoral à un autre, à mesure que de nouvelles mutations apparaissent.

Il est important de connaître aussi quelques **cas particuliers** : GIST syndromiques, GIST pédiatriques, GIST liées à un déficit en SDHB (sous-unité beta de la succinate déshydrogénase). Ces entités se superposent plus ou moins.

- GISTs familiales : liées à des mutations germinales de KIT ou PDGFRA, identiques aux mutations sporadiques. Les tumeurs sont souvent multiples.
- GISTs de la Neurofibromatose de type 1 (NF1) : sur le grêle, souvent multiples, sans mutation (dites wild type), le plus souvent bénignes. Elles ne répondent pas à l'imatinib.

Un autre groupe doit être individualisé, celui des **GISTs gastriques**

multinodulaires/plexiformes épithélioïdes ou mixtes :

- GIST pédiatriques gastriques : à prédominance féminine, elles surviennent dans la 2^{ème} décennie, sont indolentes, mais donnent lieu à des métastases tardives. Quelques-unes de ces tumeurs ont une mutation dans les gènes des sous-unités de la SDH (SDHA, B, C ou D).
- Triade de Carney : GIST gastrique + chondrome pulmonaire + paragangliome (base moléculaire encore inconnue)
- Syndrome de Carney-Stratakis : GIST gastrique + paragangliome. Il existe des mutations germinales des gènes SDH (cf GIST pédiatriques)

Ces GISTs dites "SDH-déficientes" ou de « type 2 » ou « pédiatriques » sont rares chez l'adulte, et représentent 7,5% des GISTs gastriques. Elles s'accompagnent souvent de ganglions lymphatiques métastatiques et de métastases à distance (hépatiques...) cliniquement inapparentes. Leur évolution est prolongée, indolente. Les critères de risque ne sont pas fiables dans ce groupe. Ces tumeurs ne répondent pas à l'imatinib. Elles sont dites déficientes en SDHB, et l'on peut en faire le diagnostic par immunohistochimie avec l'anticorps anti-SDHB (perte d'expression de SDHB, même s'il existe un déficit d'une autre sous-unité). Elles peuvent comporter une mutation germinale de la SDH, et sont dépourvues de mutation de KIT ou PDGFRA, donc "wild type". Elles ne répondent pas à l'imatinib, mais à d'autres thérapies ciblées (inhibiteurs de VEGFR).

10 - Miettinen M, Lasota J. *Gastrointestinal stromal tumors : pathology and prognosis at different sites. Semin Diagn Pathol 2006;23:70-83.*

11 - Miettinen M, Wang ZF, Lasota J. *DOG1 antibody in the differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumors : a study of 1840 cases. Am J Surg Pathol 2009;33:1401-8.*

12 - Rege TA, Wagner AJ, Corless CL et al. *"Pediatric type" gastrointestinal stromal tumors in adults : distinctive histology predicts genotype and clinical behavior. Am J Surg Pathol 2011;35:495-504.*

13 - Miettinen M, Wang ZF, Sarlomo-Rikala M et al. Succinate deshydrogenase-deficient GISTs : a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 66 gastric GISTs with predilection to young age. *Am J Surg Pathol* 2011;35:1712-21.

Cas n° 11

Micro-GIST gastrique.

IHC : CD117+, DOG1+.

De petites tumeurs stromales (moins de 1 cm) ont été mises en évidence dans 22,5% des cas d'une série consécutive de 98 autopsies d'adultes de plus de 50 ans. Elles siègent dans l'estomac proximal, sont souvent hyalinisées et calcifiées, leur potentiel de croissance semble limité, et elles peuvent régresser. Elles présentent dans 46% des cas une mutation de KIT. Il semble qu'elles nécessitent un stimulus additionnel pour évoluer vers le stade de GIST cliniquement parlant.

14 - Agaimy A, Wunsch PH, Hofstaedter F et al. Minute gastric stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. *Am J Surg Pathol* 2007;31:113-20.

Cas n° 20

GIST épiploïque, multinodulaire, à potentiel évolutif élevé.

Les GISTs de l'omentum sont hétérogènes, uniques elles ressemblent aux GISTs gastriques; multiples, elles sont plus proches des GISTs du grêle et de pronostic moins favorable.

15 - Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors presenting as omental masses - a clinicopathologic analysis of 95 cases. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1267-75.

Cas n° 22

GIST multinodulaire du péritoine à forme myxoïde. Le point de départ n'a pas été identifié.

IHC : CD117+, DOG1+

La difficulté diagnostique réside surtout dans la ressemblance morphologique de la tumeur avec un chondrosarcome myxoïde extra-squelettique, dont la translocation spécifique s'est révélée absente ! Cette tumeur présentait une mutation de l'exon 18 de PDGFRA, ce qui est le cas de la plupart des GISTs myxoïdes.

16 - Sakurai S, Hasegawa T, Sakuma Y et al. Myxoid epithelioid gastrointestinal stromal tumor (GIST) with mast cell infiltrations : a subtype of GIST with mutations of platelet-derived growth. *Hum Pathol* 2004;35:1223-30.

II AUTRES TUMEURS DIGESTIVES ET/OU INTRA-ABDOMINALES (Références 17 à 26)

Elles constituent tous les diagnostics différentiels des GISTs, et sont pour la plupart constituées de cellules fusiformes. Certaines se développent à partir des éléments de la paroi digestive, tandis que d'autres ne font que l'envahir de l'extérieur.

Cas n° 9

Leiomyome de la jonction cardio-oesophagienne.

Les leiomyomes du tube digestif sont beaucoup plus rares que les GISTs. Ils surviennent surtout dans le colon (80%) où ils prennent la forme de polypes. Dans les autres localisations et notamment dans l'oesophage (2ème par ordre de fréquence), ils sont en situation intramurale. Ils mesurent de 1 à 18 cm, sont bien limités et lobulés, et sont souvent des découvertes fortuites sur des pièces opératoires emportant d'autres lésions. Les cellules musculaires lisses très bien différenciées, montrent des noyaux aux extrémités tronquées. Les atypies et les mitoses sont absentes (ou <1/50 champs).

IHC : AML+, h-caldesmone+, desmine+, CD117-, DOG1- (attention aux mastocytes CD117+ et aux cellules de Cajal en amas qui sont CD117+ et DOG1+). C'est bien sûr avec les GIST qu'il ne faut pas les confondre.

17 - Agaimy A, Wünsch PH. True smooth muscle neoplasms of the gastrointestinal tract : morphological spectrum and classification in a series of 85 cases from a single institute. Langenbecks Arch Surg 2007;392:75-81.

Cas n° 5

Leiomyosarcome de l'iléon.

Les leiomyosarcomes digestifs se présentent soit comme une masse intramurale souvent ulcérée, soit comme un polype intraluminal (taille 10-19 cm). Ils sont formés de cellules fusiformes et pléomorphes avec de nombreuses mitoses et des foyers de nécrose.

IHC : AML + diffuse, h-caldesmone (très spécifique) + ou -, desmine variable souvent focale, CD117- , DOG1- et PS100-. CD34 peut être focalement positif.

Ce sont des tumeurs très agressives localement et qui donnent des métastases à distance. Elles ne répondent pas aux inhibiteurs de tyrosine-kinase.

Cas n° 6

Polype fibroïde inflammatoire

C'est une lésion qui se développe à tout âge, surtout dans l'antré gastrique et l'iléon, sur un mode polypoïde ou intramural, et entraîne souvent une invagination. Il naît dans la sous-muqueuse, est mal limité, et souvent ulcéré. Il est formé de cellules fusiformes ou étoilées d'allure bénigne, sur un fond myxoïde, avec présence de nombreuses cellules inflammatoires et notamment de polynucléaires éosinophiles. Les vaisseaux sanguins sont

nombreux et il existe souvent une fibrose concentrique en "bulbe d'oignon" autour des vaisseaux.

IHC : CD34+, actine musculaire lisse ±. CD117, desmine et PS100 sont négatifs.

Biomol : des mutations activatrices de PDGFRA ont été mises en évidence dans l'exon 18 (estomac) et dans l'exon 12 (intestin grêle). Lésion tumorale ou réactionnelle ?

18 - Rittershaus AC, Appelman HD. Benign gastrointestinal mesenchymal BUMPS : a brief review of some spindle cell polyps with published names. Arch Pathol Lab Med 2011;135:1311-9.

19 - Lasota J, Wang ZF, Sobin LH, Miettinen M. Gain-of-function PDGFRA mutations, earlier reported in gastrointestinal stromal tumors, are common in small intestinal inflammatory fibroid polyps. A study of 60 cases. Mod Pathol 2009;22:1049-56.

Cas n° 8

Polypes fibroïdes inflammatoires multiples.

Les polypes fibroïdes inflammatoires sont habituellement uniques et siègent de préférence dans l'estomac. Dans l'intestin grêle, ils peuvent être la cause d'une invagination intestinale aiguë chez l'adulte, et sont parfois multiples.

20 - Gara N, Falzarano JS, Limm WM et al. Ileal inflammatory fibroid polyp causing chronic ileocolic intussusception and mimicking cecal carcinoma. World J Gastrointest Oncol 2009;1:89-92.

Cas n° 13

Schwannome bénin gastrique.

Les schwannomes bénins du tube digestif sont rares, les plus fréquents sont gastriques, et surviennent chez l'adulte avec une prédominance féminine. Ils sont bien limités mais non encapsulés, et entourés d'amas lymphoïdes. Ils sont constitués de cellules fusiformes, mais ils ne montrent pas de disposition en palissade ni de hyalinisation vasculaire. Les mitoses sont rares (moins de 1 pour 10 champs).

Une variante récemment décrite dans les viscères est le schwannome microkystique réticulaire, qui présente un aspect histologique aréolaire particulier, et qui n'est pas encapsulé : il peut faire évoquer un adénocarcinome, mais l'IHC redresse le diagnostic.

IHC : PS100+ diffuse, GFAP+, CD34 rarement +. HMB45, CD117 et DOG1 sont négatifs.

Diagnostic différentiel des schwannomes : GIST, métastase d'un mélanome, sarcome à cellules claires gastrointestinales (qui possède une translocation spécifique t(12;22) cf cas n° 14.

21 - Voltaggio L, Murray R, Lasota J, Miettinen M. Gastric schwannoma : a clinicopathologic study of 51 cases and critical review of the literature. *Hum Pathol* 2012;43:650-9.

22 - Liegl B, Bennett MW, Fletcher CD. Microcystic/reticular schwannoma : a distinct variant with predilection for visceral locations. *Am J Surg Pathol* 2008;32:1080-7.

Cas n° 7

Tumeur desmoïde intra-abdominale

Les tumeurs desmoïdes intra-abdominales sont l'un des plus redoutables simulateurs des GISTs car ce sont des tumeurs à cellules fusiformes assez monomorphes, intriquées à des fibres collagènes, formant de longs faisceaux. Il n'y a pas d'atypies et très peu de mitoses, la cellularité est variable. Ce sont des tumeurs très récidivantes, mais elles n'ont pas de potentiel métastatique. En IHC, elles expriment l'actine musculaire lisse, parfois focalement la desmine, mais non la caldesmone (marqueur musculaire lisse spécifique, assez peu sensible). CD34 est négatif, mais on peut observer une faible positivité (habituellement focale) de CD117.

Sur le plan moléculaire, environ 70% des tumeurs desmoïdes comportent une mutation de l'exon 3 de la beta-caténine, touchant le gène CTNNB1. Ceci se traduit théoriquement en immunohistochimie par une positivité nucléaire (et pas seulement cytoplasmique) avec l'anticorps anti-beta-caténine. Malheureusement les résultats ne sont pas toujours satisfaisants. La positivité parfois signalée avec l'anticorps CD117 n'est pas corrélée à une réponse thérapeutique à l'imatinib.

Quelques-unes des tumeurs desmoïdes intra-abdominales surviennent chez des patients porteurs d'une polypose colique familiale avec mutation du gène APC (mutation mutuellement exclusive avec celle de la beta-caténine). Dans ces cas, la tumeur se développe souvent après une colectomie pour cancer. L'interrogatoire en cas de tumeur desmoïde doit explorer les antécédents familiaux, et ceci est notamment vrai chez l'enfant, car la population des enfants présentant une tumeur desmoïde recèle une proportion accrue de patients porteurs d'une mutation du gène APC.

Le **diagnostic différentiel** des tumeurs desmoïdes intra-abdominales se pose avec des foyers de fibrose cicatricielle (chez des patients ayant précédemment subi une intervention chirurgicale), avec une extension d'un liposarcome bien différencié sclérosant rétropéritonéal (plus polymorphe, et comportant une amplification du chromosome 12 avec MDM2+ en immunohistochimie et/ou en FISH), et avec une localisation de la **maladie sclérosante à IgG4**. Cette affection survient après 50 ans, plus souvent chez l'homme. Elle réalise des masses pseudotumorales indolentes dans le pancréas et les voies biliaires (ictère), le rétropéritoine, et aussi les glandes salivaires, l'orbite, les ganglions lymphatiques, le médiastin... La plupart des tissus ou organes peuvent être atteints. Il s'y associe une élévation de l'IgG4 sérique et éventuellement des auto-anticorps. Sur le plan histologique, il s'agit d'une sclérose accompagnée d'infiltration lymphoplasmocytaire (à IgG4), de follicules lymphoïdes, et de lésions de phlébite oblitérante. Les parenchymes atteints s'atrophient. Ces lésions sont très sensibles à la corticothérapie, mais les récurrences sont fréquentes.

23 - Salas S, Chibon F, Noguchi T et al. Molecular characterization by array comparative genomic hybridization and DNA sequencing of 194 desmoid tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 2010;49:560-8.

24 - Wang WL, Nero C, Pappo A et al. CTNNB1 genotyping and APC screening in pediatric desmoid tumors : a proposed algorithm. *Pediatr Dev Pathol* 2012;

25 - Ebbo M, Grados A, Daniel L et al. Maladie systémique associée aux IgG4 : une pathologie émergente ? Mise au point et revue de la littérature. *Rev Med Int* 2012;33:23-34.

Cas n° 10

Tumeur desmoïde envahissant l'intestin grêle.

IHC : actine musculaire lisse+

Biomol : mutation de l'exon 3 de la beta-caténine.

Cas n° 21

Tumeur desmoïde de l'épiploon, particulièrement traîtresse par sa présentation clinique, dont l'authenticité a été prouvée par la biologie moléculaire (malgré l'antécédent de cancer colique : il ne s'agissait pas d'une polypose colique familiale).

Cas n° 12

Localisation à la paroi colique d'un sarcome du stroma endométrial de faible grade de malignité. Cette lésion possède le monomorphisme cellulaire ainsi que la vascularisation en bouquets de capillaires caractéristiques. Elle injecte les lymphatiques de la paroi.

IHC : elle confirme le diagnostic en montrant la positivité des récepteurs hormonaux et de CD10. L'actine musculaire lisse peut être focalement positive.

Cas n° 14

Métastases d'un mélanome. Les signes de malignité sont évidents, la positivité intense et diffuse de la protéine S100 assure le diagnostic. Il convient toutefois de rappeler que les autres marqueurs de mélanome tels que HMB45 ou melanA peuvent ne pas être exprimés, notamment par les mélanomes à cellules fusiformes : il est donc imprudent de les utiliser seuls.

Le diagnostic différentiel se pose avec une GIST, mais aussi (exceptionnellement, quand il n'existe aucune autre localisation, aucun point de départ connu pour un mélanome) avec la rarissime **tumeur ressemblant au sarcome à cellules claires des tendons et aponévroses**, et qui contient volontiers des cellules géantes ostéoclastiques. Cette tumeur exprime diffusément la PS100, mais non HMB45 ni melanA. Elle présente une translocation t(12;22) qui entraîne une fusion des gènes EWSR1/ATF1 ou EWSR1/CREB1, ce qui la distingue des mélanomes. Le terme de GNET (Gastrointestinal neuroectodermal tumor) a été proposé.

26 - Kosemehmetoglu K, Folpe AL. Clear cell sarcoma of tendons and aponeuroses, and osteoclast-rich tumour of the gastrointestinal tract with features resembling clear cell sarcoma of soft parts : a review and update. *J Clin Pathol* 2010;63:416-23.

Cas n° 17

Liposarcome dédifférencié. (cf polycopié Tumeurs des Tissus Mous)

Par définition, cette tumeur dont la localisation préférentielle est le rétropéritoine associe une composante sarcomateuse peu différenciée pléomorphe (l'ancien MFH que l'OMS appelle maintenant UPS = Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma) à une **composante de liposarcome bien différencié**. Celle-ci doit être recherchée par l'échantillonnage, mais bien entendu sur les microbiopsies elle peut manquer.

Le caractère distinctif de ces liposarcomes bien différencié et dédifférencié est la présence d'une amplification du chromosome 12 en 12q13-15 (qui implique plusieurs gènes dont MDM2, CDK4, et HMGA2). Elle se traduit par la présence de chromosomes géants ou en anneau. En pratique, l'immunohistochimie permet souvent la mise en évidence de cellules montrant une positivité nucléaire avec les anticorps anti-mdm2 et anti-cdk4 (sur du matériel fixé en formol). Mais seule la FISH est spécifique, en montrant la présence de multiples copies du gène MDM2. L'importance de la distinction entre liposarcome dédifférencié et UPS réside dans la différence de pronostic : 12% de métastases à distance pour les LPS dédifférenciés (qui rechutent surtout localement), plus de 50% pour les UPS.

31 - Coindre JM, Pédeutour F, Aurias A. Well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas. *Virchows Arch* 2010;456:167-79.

Cas n° 18

Tumeur myofibroblastique inflammatoire.

Cette tumeur survient à tout âge mais elle est plus fréquente chez l'enfant (où elle a été décrite sous le terme de fibrosarcome inflammatoire). Son siège est intra-abdominal ou thoracique et notamment pulmonaire. Sa taille est variable (moyenne 6 cm). Elle est formée de myofibroblastes et fibroblastes sur un fond un peu lâche, avec un pléomorphisme modéré et des mitoses peu nombreuses. Dans 50% des cas, on y rencontre également des cellules pseudoganglionnaires, à cytoplasme abondant. L'infiltrat inflammatoire est marqué : plasmocytes, lymphocytes, polynucléaires neutrophiles et éosinophiles.

IHC : Actine musculaire lisse + et souvent cytokératine +, CD117-, DOG1-, PS100-.

Les limites sont difficiles à tracer avec le nodule pseudosarcomateux à cellules fusiformes. IHC et biomol : de nombreux cas (60-70%) comportent une translocation impliquant le gène ALK (2p23). On peut mettre en évidence ce réarrangement de ALK par FISH, mais l'IHC est elle aussi assez performante (positivité cytoplasmique +/- nucléaire). ALK est négatif dans les autres tumeurs myofibroblastiques et dans les GISTs, mais peut être positif (en IHC et en FISH) dans certains rhabdomyosarcomes et MPNST.

Evolution : envahissement de viscères adjacents, quelques cas de métastases (<5%), mais la plupart des cas de siège pulmonaire opérés ne récidivent pas. En revanche les tumeurs de siège intra-abdominal récidivent dans 1/4 des cas. Pour les formes récidivantes, une thérapie ciblée par le crizotinib donne lieu à des essais thérapeutiques (pour des tumeurs testées ALK+ en FISH).

Une **variante plus agressive** a été individualisée, de siège intra-abdominal, formée de cellules épithélioïdes/rondes, et comportant une fusion de gènes RANBP2-ALK. Le stroma est myxoïde. L'IHC montre une positivité membranaire de ALK. Les récurrences sont rapides.

32 - Coffin CM, Hornick JL, Fletcher CD. *Inflammatory myofibroblastic tumor : comparison of clinicopathologic, histologic, and immunohistochemical features including ALK expression in atypical and aggressive cases. Am J Surg Pathol 2007;31:509-20.*

33 - Gleason BC, Hornick JL. *Inflammatory myofibroblastic tumours : where are we now ? J Clin Pathol 2008;61:428-37.*

34 - Marino-Enriquez A, Wang WL, Roy A et al. *Epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma : an aggressive tumor with nuclear membrane or perinuclear ALK. Am J Surg Pathol 2011;35:135-44.*

Cas n° 23

Tumeur fibreuse solitaire (TFS) du mésentère.

Initialement décrite dans la plèvre, la TFS est ubiquitaire et reste une lésion à pronostic imprévisible. Le diagnostic histologique repose sur la limitation, l'aspect assez rassurant des cellules dont les noyaux très discrètement polymorphes ne montrent pas d'hyperchromatisme, et surtout la vascularisation à disposition hémangiopéricytaire, avec des vaisseaux dont les plus volumineux présentent une hyalinose pariétale. En IHC, les cellules tumorales sont positives pour CD34, et aussi pour CD99 (qui est peu spécifique).

Le pronostic est généralement favorable mais des récurrences locales sont possibles, même en l'absence de mitoses, et une surveillance des patients est nécessaire. Les tumeurs de grande taille (>15 cm), ou montrant plus de 4 mitoses pour 10 champs au fort grossissement et/ou des foyers de nécrose doivent être considérées comme potentiellement malignes. Quelques cas de survenue d'un véritable sarcome de haut grade ont été publiés, réalisant une véritable dédifférenciation. L'établissement d'un grading fiable est difficile .

35 - Vallat-Decouvelaere AV, Dry SM, Fletcher CD. *Atypical and malignant solitary fibrous tumors in extra-thoracic locations : evidence of their comparability to intra-thoracic tumors. Am J Surg Pathol 1998;22:1501-11.*

36 - Demicco EG, Park MS, Araujo DM et al. *Solitary fibrous tumor : a clinicopathological study of 110 cases and proposed risk assessment model. Mod Pathol 2012;25:1298-306.*

37 - Mosquera JM, Fletcher CD. Expanding the spectrum of malignant progression in solitary fibrous tumors : a study of 8 cases with a discrete anaplastic component - is this dedifferentiated SFT ? *Am J Surg Pathol* 2009;33:1314-21.

Cas n° 19

Ces 4 nodules du mésentère sont des **leiomyomes de type gynécologique** : formés de tissu musculaire lisse bien différencié, sans atypies, avec moins de 5 mitoses pour 10 champs. IHC : récepteurs hormonaux diffusément positifs (chez la femme).

44 - Paal E, Miettinen M. Retroperitoneal leiomyomas : a clinicopathologic and immunohistochemical study of 56 cases with a comparison to retroperitoneal leiomyosarcomas. *Am J Surg Pathol* 2001;25:1355-63.

Cas n° 38

PECome : tumeur des cellules périvasculaires épithélioïdes.

IHC : actine musculaire lisse +, h-caldesmone + (focale), HMB45 +, marqueurs épithélias +/-

Rappel sur les PEComes (Références 5, 46 à 48)

Ce sont des tumeurs mésenchymateuses constituées de cellules périvasculaires épithélioïdes, qui présentent en immunohistochimie un double marquage musculaire lisse et mélanocytaire. On range dans ce groupe :

- angiomyolipome (rénal ou non)

- tumeur "sucré" à cellules claires du poumon

- lymphangiomeleiomyomatose

- tumeur myomélanocytaire du ligament falciforme du foie (jeune enfant)

- sarcome abdominopelvien des PEC

Ces tumeurs s'associent occasionnellement à la sclérose tubéreuse.

Le cas présenté correspond à une forme maligne extrarénale et extrapulmonaire : le sarcome abdominopelvien des PEC. Il a été décrit en 2001 chez 4 femmes de 19 à 41 ans dont l'une présentait une sclérose tubéreuse. D'autres publications en ont précisé le siège (omentum, mésentère, corps utérin, col, tissus mous pelviens...) et les différents aspects. Il est formé de cellules polygonales et éventuellement fusiformes, au cytoplasme riche en glycogène, exprimant les marqueurs musculaires lisses et mélanocytaires (HMB45, melanA, tyrosinase, MITF, PS100 dans 30% des cas) et rarement une cytokératine. Environ 1/4 des patients présenteront des récives ou des métastases. Le pronostic est lié à plusieurs facteurs : taille > 8 cm, noyaux de haut grade, cellularité, mitoses > 1/ 50 champs, nécrose, invasion vasculaire...

Biomol : ces tumeurs comportent des altérations des gènes TSC1 (9q34) et TSC2 (16p13.3), formant le complexe TSC, impliqué dans le métabolisme des catécholamines et la formation de la mélanine. Leurs produits d'expression interviennent dans des voies de signalisation qui concernent la prolifération et la croissance cellulaires : complexe mTOR. Actuellement, des

réponses cliniques ont pu être obtenues par des inhibiteurs de mTOR dans des cas d'angiomyolipome, de PECome malin et de lymphangiomyomatose.

Le diagnostic différentiel est difficile, et fait intervenir à peu près tous les types de tumeurs intra-abdominales : GIST, localisation de mélanome, sarcome à cellules claires (PS100 peut être +), tumeurs musculaires lisses (qui peuvent exprimer HMB45 !), carcinome de la corticosurrénale, rhabdomyosarcome, myoépithéliome, tumeurs adipeuses, sarcome alvéolaire des parties molles et certains carcinomes rénaux (car TFE3 peut être +).

46 - Folpe AL, Mentzel T, Lehr HA et al. *Perivascular epithelioid cell neoplasms of soft tissue and gynecologic origin : a clinicopathologic study of 26 cases and review of the literature. Am J Surg Pathol 2005;29:1558-75.*

47 - Hornick JL, Fletcher CD. *Sclerosing PEComa : clinicopathologic analysis of a distinctive variant with a predilection for the retroperitoneum. Am J Surg Pathol 2008;32:493-501.*

48 - Maran-Gonzalez A, Baldet P, Costes V. *PECome polypoïde du rectum : à propos d'un cas et revue de la littérature. Ann Pathol 2011;31:102-7.*

Questions ?
fcollin@cgfl.fr