Cas no 4 : tumeur épithélioïde des tissus mous

Noëlle Weingertner, Jean-Pierre Ghnassia, François Le Loarer

▶ **To cite this version:**

Noëlle Weingertner, Jean-Pierre Ghnassia, François Le Loarer. Cas no 4 : tumeur épithélioïde des tissus mous. Annales de Pathologie, 2020, 40, pp.275 - 286. 10.1016/j.annpat.2020.01.007 . hal-03492103

HAL Id: hal-03492103
https://hal.science/hal-03492103

Submitted on 22 Aug 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Version of Record: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0242649820300328
Manuscript_4990b69139e8406aa5c16cc5b869ad6b

Carrefour pathologie 2019

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

Cas n°4 : Tumeur épithélioïde des tissus mous

Case 4: Epithelioid soft tissue tumor

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

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

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

(3) Université de Bordeaux, Talence, France

Renseignements cliniques

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

Diagnostic

Angiosarcome épithélioïde

© 2020 published by Elsevier. This manuscript is made available under the CC BY NC user license
https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Description histologique

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

L'examen immunohistochimique **(Figure 2)** montre que ces cellules néoplasiques sont diffusément et fortement positives pour la pan-kératine AE1-AE3 et la Kératine 7, mais également pour les marqueurs vasculaires CD31, CD34 et ERG. Les marqueurs suivants sont négatifs : PSA, NKX3.1, cytokératine 5/6, cytokératine 20, P63, Gata 3, PAX8, PS100 et TTF1. L'index de prolifération Ki67 marque environ 50% des éléments néoplasiques.

Les cellules n'expriment pas CAMTA1. Le marquage pour TFE3 est faible et focal. L'aspect histologique et les analyses immunohistochimiques sont en faveur du diagnostic d'angiosarcome épithélioïde.

Commentaires sur ce cas

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

Les clés du diagnostic étaient ici une combinaison de données épidémiologiques et morphologiques : caractère exceptionnel des carcinomes primitifs de la vésicule séminale ; absence d'arguments pour une extension d'un adénocarcinome prostatique (prostate non suspecte au toucher rectal, masse centrée sur la vésicule séminale à l'imagerie, immunomarquages PSA et NKX3.1 négatifs ; morphologie comportant des indices orientant vers une lésion vasculaire avec l'existence de fentes, de vacuoles intra-cytoplasmiques renfermant parfois une hématie, et les dépôts d'hémosidérine qui soulignaient la riche vascularisation de la lésion. La différenciation vasculaire était confirmée par l'expression en immunohistochimie des marqueurs vasculaires ERG, CD31 et CD34. Le principal diagnostic différentiel était ici un adénocarcinome prostatique peu différencié puisque ces derniers expriment ERG dans près de la moitié des cas et peuvent perdre l'expression de PSA. Néanmoins, les adénocarcinomes prostatiques n'expriment pas les autres marqueurs vasculaires CD31 et CD34.

Une fois confirmée la nature vasculaire de cette tumeur, deux principaux diagnostics pouvaient être envisagés : un angiosarcome épithélioide et un hémangioendothéliome épithélioide (HEE) dans une forme atypique. Théoriquement, l'existence d'une vasoformation mature exclue la possibilité d'un HEE (dans sa forme classique, la plus fréquente, associée à un réarrangement WWTR1-CAMTA1), qui présente uniquement une différenciation vasculaire immature sous la forme de vacuoles intra-cytoplasmiques renfermant parfois une hématie. De plus, ces HEE « conventionnels » ont un stroma très particulier, scléreux ou myxo-hyalin, qui n'était pas présent dans ce cas **(Figure 3A)**. Les importantes atypies et les nombreuses mitoses avec mitoses atypiques n'étaient pas non plus en faveur d'un HEE, qui comporte en général des atypies discrètes à modérées, avec peu de mitoses. L'immunomarquage anti-CAMTA1 est utile en complément puisqu'il marque 75% des HEE avec transcrit de fusion WWTR1-CAMTA1 **(Figure 3B)**. Les rares formes d'HEE avec réarrangement de TFE3 peuvent présenter des aspects de vasoformation mature mais sont en

général moins atypiques et moins mitotiques, et l'expression immunohistochimique de TFE3 est intense et diffuse **(Figure 3C et 3D)**. Le diagnostic d'une tumeur vasculaire épithélioïde bénigne était ici écarté au vu de la présence d'une vasoformation immature, d'importantes atypies nucléaires et d'une activité mitotique marquée avec présence de mitoses atypiques **(Tableau 1 : principales tumeurs vasculaires épithélioïdes)** [1, 2, 3].

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

Définition du « pattern » épithélioïde

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

Les tumeurs mésenchymateuses d'aspect épithélioïde sont diverses et ont des potentiels évolutifs variables, allant de la lésion bénigne (comme par exemple le schwannome épithélioïde) à la lésion maligne (comme dans le cas d'un angiosarcome) (**Tableau 2 : principales tumeurs conjonctives d'aspect épithélioïde et Figures 4, 5 et 6**).

Démarche diagnostique

Contexte clinique

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

Chez l'adulte, devant une tumeur d'aspect épithélioïde, il convient en premier lieu d'écarter une tumeur épithéliale. Les mélanomes, et certaines prolifération hématologiques, notamment les lymphomes anaplasiques à grandes cellules, peuvent également avoir un aspect épithélioïde. La possibilité d'autres tumeurs d'aspect épithélioïde de l'adulte devra être explorée selon le contexte (mésothéliome à proximité de la plèvre/du péritoine, paragangliome en situation paravertébrale) (**Tableau 3 : tumeurs non conjonctives d'aspect épithélioïde et Figure 7**). En l'absence d'antécédents et de terrain suggestifs, l'hypothèse d'une tumeur conjonctive pourra être privilégiée.

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

Parmi les tumeurs mésenchymateuses épithélioïdes, certaines touchent principalement les enfants (tumeur rhabdoïde maligne chez le nourrisson), tandis que d'autres touchent surtout les adultes (angiosarcome, variants épithélioïdes de liposarcome et GIST, chordome).
La localisation de la lésion pourra orienter les hypothèses diagnostiques (on pensera par exemple systématiquement à une GIST dans l'abdomen, à un liposarcome dédifférencié dans le rétro-péritoine).

Analyse microscopique

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

L'architecture peut être un élément intéressant (aspect glandulaire ou pseudo-glandulaire, architecture alvéolaire, massifs solides, ilôts, travées ou cordons). A titre d'exemple, un aspect glandulaire ou pseudo-glandulaire fera penser à un adénocarcinome, mais peut se retrouver dans un mésothéliome, un angiosarcome épithélioïde (comme dans notre cas), un synovialosarcome, un myoépithéliome, un sarcome épithélioïde, une MPNST. Une vasoformation mature ou immature (vacuoles intra-cytoplasmiques renfermant une hématie) fera évoquer une tumeur de nature vasculaire. *Le stroma* pourra constituer un élément d'orientation diagnostique. L'aspect myxo-hyalin du stroma peut orienter vers un hémangioendothéliome épithélioïde **(Figure 3A)**, tandis qu'un stroma myxoïde pourra suggérer un chordome, un chondrosarcome myxoïde, un myoépithéliome **(Figure 5D)**. Un stroma sclérosant s'observe dans le fibrosarcome épithélioïde sclérosant **(Figure 5E)**. L'abondance et l'aspect de *la vascularisation* (vaisseaux hyalinisés dans un schwannome épithélioïde **(Figure 4A)** et la présence de *nécrose* (indicatrice d'une tumeur agressive) sont également intéressants. *La cytologie* est bien sûr importante : taille et forme des cellules, cellules monomorphes (tumeur à translocation ?) ou pléomorphes, taille et forme du noyau, aspect du cytoplasme (coloration, présence d'une vacuole, de pigments mélaniques). La présence de rhabdomyoblastes (le plus souvent d'aspect fusiforme mais parfois se présentant sous la forme de cellules au cytoplasme globoïde condensé voire rhabdoïde) fera évoquer un rhabdomyosarcome **(Figure 6C)**, mais peut se voir dans un hémangioendothéliome pseudo-

myogénique **(Figure 4D)**. Un aspect rhabdoïde constituera un bon élément d'orientation diagnostique chez l'enfant, faisant discuter un rhabdomyosarcome, une tumeur maligne rhabdoïde, un sarcome épithélioïde, ou une MPNST (tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques) épithélioïde. Chez l'adulte, la situation sera plus complexe car certains carcinomes, mésothéliomes et mélanomes peuvent également avoir un aspect rhabdoïde. *L'index mitotique* est également intéressant, certains sarcomes étant faiblement mitotiques (sarcome à cellules claires des tissus mous, chondrosarcome myxoïde, hémangioendothéliome épithélioïde, etc), d'autres riches en mitoses (angiosarcome).

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

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

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

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

Chez l'enfant et l'adulte jeune, les immunomarquages de première intention pourront être les suivants (voir **logigramme 1**) : pan-kératine AE1-AE3, EMA, PS100+/-SOX10, CD45, CD34, ERG ou CD31, éventuellement complétés du SALL4 pour exclure une tumeur germinale **(Figure 7C)** et de INI1 (SMARCB1) pour exclure un sarcome épithélioïde et une tumeur rhabdoïde maligne (chez l'enfant de moins de 3 ans) **(Figure 5A et 5B).** Chez l'adulte (voir **logigramme 2**), la réalisation de plusieurs marqueurs épithéliaux pourra être utile, dans le but d'exclure en priorité un carcinome (pankératine, EMA, p63, différents sous-types de

kératine). On demandera également en première intention CD117 et DOG1 dans la cavité abdominale pour exclure une GIST épithélioïde **(Figure 4F)**.

Quelques remarques sont utiles concernant les immunomarquages.
La positivité des cytokératines pourra orienter selon les circonstances vers une tumeur épithéliale, mais de nombreuses tumeurs mésenchymateuses sont de manière caractéristique kératine-positives, et en réalité, toute tumeur d'aspect épithélioïde quelle que soit sa nature peut exprimer les cytokératines **(Tableau 4)**.
La vimentine n'a pas de raison d'être utilisée pour la distinction carcinome versus sarcome, puisque de nombreux carcinomes expriment à la fois la cytokératine et la vimentine et que plusieurs sarcomes d'aspect épithélial expriment également ces deux marqueurs.
Le marqueur CD34 est peu spécifique mais est rarement exprimé dans les carcinomes (<2%). Il manque de sensibilité en tant que marqueur vasculaire puisqu'il peut être négatif dans les hémangioendothéliomes épithélioides et également dans les angiosarcomes. Il est positif dans environ 50% des sarcomes épithélioïdes.

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

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

L'anticorps anti-INI1/SMARCB1 est naturellement exprimé de façon ubiquitaire dans le noyau des cellules : sa perte d'expression pathologique est surtout observée dans des tumeurs à phénotype épithélioïde et rhabdoïde comme les tumeurs rhabdoïdes malignes, les sarcomes épithélioïdes **(Figure 5A et 5B)** et les MPNST épithélioïdes (dans 50 à 70% de cas) ou

d'autres tumeurs (schwannomes épithélioïdes, myoépithéliomes, chordomes, chondrosarcomes myxoïdes, certains carcinomes) [4, 5]. Une perte d'expression ou une atténuation du marquage de INI1 est très évocatrice d'un synovialosarcome (mais les synovialosarcomes sont plutôt fusiformes ou biphasiques et non épithélioïdes), et peut s'observer également dans des GISTs, des tumeurs fibro-myxoïdes ossifiantes ou des mésothéliomes [6, 7].

Le marqueur BRG1/SMARCA4 cible une protéine similaire à INI1 qui peut être altérée dans des formes rares de tumeurs rhabdoïdes (environ 2%) [8] ou de sarcome épithélioïde (moins de 1%) [5, 9], dans les sarcomes thoraciques SMARCA4-déficient [10] et les carcinomes à petites cellules de l'ovaire avec hypercalcémie. Une perte d'expression peut également s'observer dans des carcinomes peu différenciés en particulier pulmonaires, digestifs, de l'endomètre, uro-génitaux ou ORL [5, 11].

Immunomarquages de deuxième intention

D'autres immunomarquages peuvent être utiles selon les aspects morphologiques ou les résultats du premier panel, comme les marqueurs musculaires pour identifier les variants épithélioïdes des léiomyosarcomes/rhabdomyosarcomes **(Figure 6B et 6C)**, MUC4 pour le fibrosarcome épithélioïde sclérosant **(Figure 5E)**, HMB45/MelanA pour le mélanome, le sarcome à cellules claires et le PECome **(Figure 4E)**, MDM2 pour le liposarcome dédifférencié en particulier si la tumeur siège dans le rétropéritoine **(Figure 6D)**, TFE3 pour le sarcome alvéolaire des parties molles **(Figure 5F)** (attention, positif aussi dans certains carcinomes rénaux, pécomes, hémangioendothéliomes épithélioïdes, mélanomes, sarcomes à cellulaires claires, et tumeurs à cellules granuleuses), NUT (permet d'identifier les tumeurs associées à des réarrangements de NUT, qui ne sont pas toutes positives pour la kératine) [5, 12, 13] ou les marqueurs neuro-endocrines (pour identifier les rares carcinomes neuro-endocrines négatifs pour la kératine, et les paragangliomes). ALK peut permettre d'identifier les tumeurs myofibroblastiques inflammatoires épithélioïdes ou sarcomes myofibroblastiques inflammatoires épithélioïdes, qui surviennent principalement en intra-abdominal chez l'adulte jeune et qui sont d'évolution agressive [14]. CD99 peut être réalisé si les autres marqueurs sont négatifs et la prolifération tumorale est monomorphe, pour identifier les rares cas de sarcomes d'Ewing d'aspect épithélioïde.

Techniques moléculaires

Au terme de cette analyse, le diagnostic peut être certain ou douteux, nécessitant alors un complément d'analyse en biologie moléculaire. Les tumeurs épithélioïdes des tissus mous pour lesquelles la pathologie moléculaire peut s'avérer utile au diagnostic sont listées dans le **Tableau 5**. Il s'agit essentiellement de translocations génomiques. Néanmoins, le screening moléculaire occupe une place plus restreinte dans les sarcomes à phénotype épithélioïde comparativement aux sarcomes à cellules rondes.

Des sous-types rares de sarcomes à pattern épithélioïde ont été récemment individualisés, associés à des altérations moléculaires caractéristiques mais leur caractérisation reste incomplète *(Agaimy, 2019).* On citera à titre d'exemple les rhabdomyosarcomes épithélioïdes avec réarrangement du gène *TFCP2* qui ont pour particularité d'affecter les os avec prédilection, en particulier du massif facial. Ces tumeurs sont associées à un phénotype épithélioïde pur ou hybride avec composante fusiforme [15]. Ce type de rhabdomyosarcome exprime fortement les pankératines et ALK en plus des marqueurs musculaires striés. Ils sont caractérisés par la présence de translocations récurrentes impliquant *TFCP2*.

Points clefs

- Le pattern épithélioïde se définit par des cellules lésionnelles au cytoplasme abondant, volontiers globoïde ou polygonal et/ou par une architecture évoquant une tumeur épithéliale.

- Toujours écarter un carcinome face à une tumeur d'aspect épithélioïde localisée aux tissus mous chez l'adulte. La positivité des cytokératines n'est toutefois pas un argument définitif car les sarcomes d'aspect épithélioïde les expriment fréquemment.

- Les tumeurs conjonctives associées à un phénotype épithélioïde sont hétérogènes sur le plan clinique, allant des tumeurs bénignes aux sarcomes.

- Les sarcomes à phénotype épithélioïde les plus fréquents incluent l'angiosarcome, l'hémangioendothéliome épithélioïde et le sarcome épithélioïde.

- Le panel immunohistochimique de première intention devrait comporter selon les aspects morphologiques et les habitudes du service : pankératine/EMA, PS100/SOX10, CD34, CD31 ou ERG, et un marqueur hématologique. On pourra y adjoindre CD117/DOG1 dans la cavité abdominale, SMARCB1 (INI1)/SMARCA4 (BRG1) chez l'enfant, SALL4 chez le jeune adulte.

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

Références bibliographiques

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

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

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

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

5. Agaimy A. What is new in epithelioid soft tissue tumors? Virchows Arch. 2019 Nov 4. [Epub ahead of print].

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

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

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

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

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

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

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

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

14. Yu L, Liu J, Lao IW, Luo Z, Wang J. Epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma: a clinicopathological, immunohistochemical and molecular cytogenetic analysis of five additional cases and review of the literature. Diagn Pathol. 2016 Jul 27;11(1):67.

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

Légendes des figures

Figure 1: Cas 4. Microbiopsie. Hématoxyline-éosine. Prolifération tumorale épithélioïde atypique formant des ilôts, des massifs, des fentes et des structures pseudo-glandulaires (1A-C). Présence d'engainements péri-nerveux (1B). Les cellules élaborent des vaisseaux aux lumières parfois bien visibles (1A), alternant avec des secteurs solides (1D) et des foyers avec cellules à cytoplasme vacuolisé (1C-1E). Les mitoses sont facilement identifiables (1D). Présence de dépôts d'hémosidérine (1E).
Figure 1 : *Case 4. Core needle biopsy. H&E. Epithelioid tumor cell proliferation organized in nests, sheets, slit-like spaces or pseudo-glandular structures (1A-C). Peri-neural invasion (1B). Vasoformative areas (1A), solid areas (1B), cells with intracytoplasmic vacuoles (1C-1E). Mitosis easily identified (1D). Hemosiderin deposits (1E).*

Figure 2: Cas 4. Immunohistochimie. Les cellules tumorales expriment fortement et diffusément la pankératine AE1-AE3 (2A), évoquant à tort un carcinome. Les marqueurs vasculaires ERG (2B) et CD31 (2C) sont diffusément positifs, en faveur d'une prolifération tumorale de nature vasculaire. L'index Ki67 est élevé (1D).
Figure 2 : *Case 4. Immunohistochemistry. Tumor cells express diffusely pancytokeratine AE1-AE3 (2A), which could suggest the diagnosis of carcinoma. Endothelial markers ERG (2B) and CD31 (2C) are diffusely positive, favoring a vascular neoplasm. Ki-67 proliferation index is high (1D).*

Figure 3 : Hémangioendothéliomes épithélioïdes (HEE). HEE « conventionnel » avec réarrangement WWTR1-CAMTA1 : cellules tumorales épithélioïdes disposées en cordons, travées ou éléments isolés, dans un fond myxo-hyalin. Les atypies sont discrètes à modérées et les mitoses rares. La différenciation vasculaire est réduite à la présence d'une vacuole intra-cytoplasmique, qui renferme parfois une hématie (vasoformation immature) pouvant évoquer des aspects de cellules en bague à chaton. Il n'est pas observé de vasoformation mature (3A). Immunomarquage CAMTA1 positif, observé dans 75% environ des HEE conventionnels (3B). HEE avec réarrangement YAP1-TFE3 : prolifération tumorale d'aspect épithélioïde, avec images de vasoformation mature (3C). L'immunomarquage TFE3 est positif de manière intense et diffuse (3D).
Figure 3 : *Epithelioid hemangioendothelioma (EHE). « Conventional » EHE with WWTR1-CAMTA1 genes fusion: cords and sheets of epithelioid cells in a myxoid or collagenous matrix. Atypia is mild to moderate and mitosis are rare. The tumor cells have pale eosinophilic cytoplasm with intra-cytoplasmic vacuoles (signet-ring-like cells) representing primitive vascular lumens, which may contain erythrocytes. Mature vasoformative areas are not seen (3A). Positivity for CAMTA1 immunostaining (3B). EHE with YAP1-TFE3 genes fusion: epithelioid cell proliferation with focal well-formed ("mature") vasoformative features (3C). Diffuse positivity for TFE3 immunostaining (3D).*

Figure 4 : exemples de tumeurs conjonctives bénignes/ à malignité intermédiaire ou incertaine d'aspect épithélioïde. Schwannome épithélioïde, avec vaisseaux à paroi hyalinisée (encadré) (4A). Tumeur glomique (4B). Histiocytofibrome (dermatofibrome) épithélioïde, avec expression de ALK (encadré) (4C). Hémangioendothéliome pseudomyogénique, avec des cellules d'aspect épithélioïde ou rhabdomyoblastique, associée à un infiltrat inflammatoire riche en polynucléaires. Expression de ERG (encadré) (4D).

Pécome avec expression de Melan-A (encadré) (4E). Tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) épithélioïde, avec expression de DOG1 (encadré) (4F).

Figure 4 : *Examples of mesenchymal tumors, benign or of borderline/ uncertain behavior, with epithelioid morphology. Epithelioid schwannoma, with hyalinized vessels (inset) (4A). Glomus tumor (4B). Epithelioid fibrous histiocytoma (dermatofibroma), with ALK expression (inset) (4C). Pseudomyogenic hemangioendothelioma: epithelioid and rhabdomyoblast-like cells, associated with inflammatory infiltrate containing neutrophils. ERG expression (inset) (4D). PEComa with Melan-A expression (inset) (4E). Epithelioid gastro-intestinal stromal tumor with DOG1 expression (inset) (4F).*

Figure 5 : exemples de tumeurs conjonctives malignes d'aspect épithélioïde. Sarcome épithélioïde de type proximal : prolifération peu différenciée de cellules tumorales épithélioïdes atypiques. En encadré, perte d'expression de INI1/SMARCB1 dans les cellules tumorales, avec conservation d'expression dans les cellules du stroma (5A). Tumeur rhabdoïde maligne : prolifération tumorale d'aspect rhabdoïde, avec perte d'expression de INI1/SMARCB1 (encadré) (5B). Sarcome thoracique SMARCA4/BRG1-déficient : prolifération tumorale épithélioïde avec perte d'expression de SMARCA4/BRG1 dans les cellules tumorales (encadré) (5C). Myoépithéliome malin, avec cellules épithélioïdes dans un stroma myxoïde (5D). Fibrosarcome épithélioïde sclérosant, avec stroma fibro-scléreux, englobant des cellules épithélioïdes à cytoplasme clair ; expression diffuse de MUC4 (encadré) (5E). Sarcome alvéolaire des parties molles, avec expression diffuse de TFE3 (encadré) (5F).

Figure 5 : *Examples of malignant mesenchymal tumors with epithelioid morphology. Proximal-type epithelioid sarcoma: proliferation of atypical epithelioid cells. Loss of immunoexpression of INI1/SMARCB1 in tumor cells with expression in stromal cells (inset) (5A). Malignant rhabdoid tumor: tumor cell proliferation with rhabdoid morphology andloss of INI1/SMARCB1 expression (inset) (5B). SMARCA4/BRG1-deficient thoracic sarcoma: epithelioid tumor cell proliferation with loss of SMARCA4/BRG1 expression (inset) (5C). Malignant myoepithelioma with epithelioid cells in a myxoid stroma (5D). Sclerosing epithelioid fibrosarcoma with hyalinized, sclerotic collagen matrix associated with epithelioid cells with clear cytoplasm; expression of MUC4 (inset) (5E). Alveolar soft part sarcoma, with diffuse TFE3 expression (inset) (5F).*

Figure 6 : exemples de sarcomes pouvant prendre occasionnellement un aspect épithélioïde. Sarcome à cellules claires : prolifération monotone de cellules à cytoplasme clair. Expression diffuse de SOX10 (encadré) (6A). Léiomyosarcome épithélioïde, avec expression de h-caldesmon (encadré) (6B). Rhabdomyosarcome épithélioïde, avec expression focale de myogénine (encadré bas) (6C). Liposarcome dédifférencié d'aspect épithélioïde : tumeur rétropéritonéale d'aspect épithélioïde ; expression diffuse de MDM2 (encadré) (6D).

Figure 6 : *Examples of sarcomas which may have an epithelioid morphology. Clear cell sarcoma: monotonous proliferation of cells with clear cytoplasm. Expression of SOX10 (inset) (6A). Epithelioid leiomyosarcoma, with h-caldesmon expression (inset) (6B). Epithelioid rhabdomyosarcoma with myogenin expression (inset) (6C). Dedifferentiated liposarcoma with epithelioid appearance in a retroperitoneal tumor and diffuse expression of MDM2 (inset) (6D).*

Figure 7 : exemples de tumeurs non épithéliales et non conjonctives pouvant prendre un aspect épithélioïde. Mélanome, avec expression de HMB45 (encadré) (7A). Lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+ (figure fournie par le Dr Alina Nicolae) : prolifération tumorale pouvant mimer une métastase ganglionnaire. Expression de CD30 (encadré) (7B). Tumeur germinale (carcinome embryonnaire) avec expression de SALL4 (encadré) (7C). Paragangliome, avec architecture en nids (« zellballen ») (7D).

Figure 7 : *Examples of non-epithelial and non-mesenchymal tumors which may have an epithelioid morphology. Melanoma with HMB45 expression (inset) (7A). Anaplastic large cell lymphoma (courtesy of Dr Alina Nicolae): T-cell lymphoproliferation which can mimic a lymph node metastasis, strongly positive for CD30 (inset) (7B). Germ cell tumor (embryonal carcinoma) with SALL4 expression (inset) (7C). Paraganglioma with nested pattern ("zellballen") (7D).*

Tableau 1 : Principales lésions vasculaires épithélioïdes [1, 2]

	Clinique	Histologie	IHC	Biologie moléculaire	Pronostic
Hémangiome épithélioïde	Peau (tête et cou++), tissus mous, os Tout âge (pic 30-50 ans)	Prolifération de petits vaisseaux bordés d'un endothélium unistratifié épithélioïde sans atypies majeures, infiltrat inflammatoire avec lymphocytes, PNEo, mitoses+/- sans mitose atypiques, rarement, zones d'architecture solide possibles	ERG+, CD31+, CD34+ Actine muscle lisse : couche myopéricytaire bien conservée Kératine +/- FOS-B+/-	Réarrangements de FOS-B ou de FOS	Pas de risque métastatique, mais peut être associé à une destruction locale avec risque de récidive locale estimé à 30%
Hémangioendothéliome épithélioïde (HEE) classique	Ubiquitaire (prédominance foie, poumons, os) Adulte 40-50 ans, prédominance féminine	Cellules épithélioïdes en général peu atypiques (atypies + importantes dans 25% des cas) Vasoformation réduite à vacuole cytoplasmique refoulant le noyau (vasoformation immature) Architecture en travées ou cordons, ou cellules isolées, stroma myxoïde ou fibro-hyalin, rares mitoses.	ERG+, CD31+, CD34+/- Kératine ou EMA + 1/3 cas CAMTA1+ (nucléaire)	Translocation WWTR1-CAMTA1	Très variable allant des formes indolentes asymptomatiques aux formes très agressives multimétastatiques Métastases dans 20-30% des cas. Grading histologique développé pour prédire le risque évolutif à partir de l'activité mitotique/la taille/ la localisation [3]
Hémangioendothéliome épithélioïde avec réarrangement de TFE3	Tissus mous Adultes jeunes 30 ans Taille plus grande que forme classique, moins bien limité	+ atypiques que HEE classique (atypies modérées), différenciation vasculaire + évidente, avec vasoformation mature	ERG+, CD31+, CD34+/- TFE3+	Translocation YAP1-TFE3	Très variable avec formes indolentes et formes très agressives + de métastases que forme classique
Hémangioendothéliome pseudomyogénique	Tissus mous Membres Jeunes adultes Multiples nodules mal limités dans différents plans anatomiques (peau, muscle, os)	Cellules fusiformes ou épithélioïdes à cytoplasme abondant éosinophile (« rhabdomyoblast-like ») agencées en travées ou faisceaux. Atypies discrètes, mitoses rares. Stroma riche en PNN dans 50% des cas	ERG+ CD31+/- (50-80% cas) CD34- AE1-AE3+ diffuse FOS-B+ INI1 conservé	Réarrangements de FOS-B Le + souvent SERPINE1-FOS-B, ou ACTB-FOSB	Malignité intermédiaire Récidives fréquentes Métastases rares Des cas de décès liés à la maladie existent néanmoins
Angiosarcome épithélioïde	Adultes âgés Tissus mous profonds des membres, rétro-péritoine, médiastin, mésentère Parfois tissu irradié ou lymphoedème ou autre contexte	Prolifération tumorale épithélioïde mal limitée avec malignité évidente (atypies avec nucléoles proéminents et mitoses++avec mitoses atypiques), architecture solide ou vasoformation, nécrose, fond hémorragique	ERG+, CD31+, CD34+/- Kératine et EMA+/-	Amplification de MYC (post-radique, sur lymphoedème ou autre) Autres (peu d'intérêt diagnostique) : Amplification FLT4, mutations VEGFR, CIC (mutation ou translocation), etc	Très agressif, fort taux de mortalité

Tableau 2 : Principales tumeurs conjonctives associées à un pattern épithélioïde (voir Figures 4, 5 et 6)

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

Tableau 3 : Les tumeurs malignes non mésenchymateuses d'aspect épithélioïde

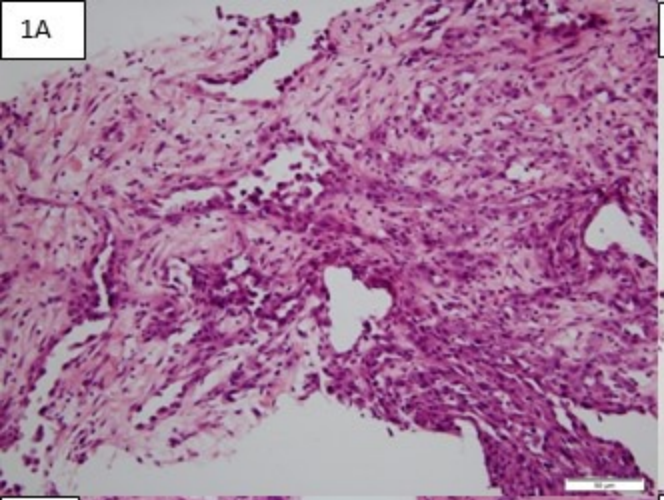
Carcinome, Thymome (B3)
Mélanome
Mésothéliome
Tumeurs hématopoïétiques (Lymphome malin non Hodgkinien (anaplasique CD30++), prolifération plasmocytaire, sarcome histiocytaire)
Tumeurs germinales (carcinome embryonnaire, tumeur vitelline)
Paragangliome

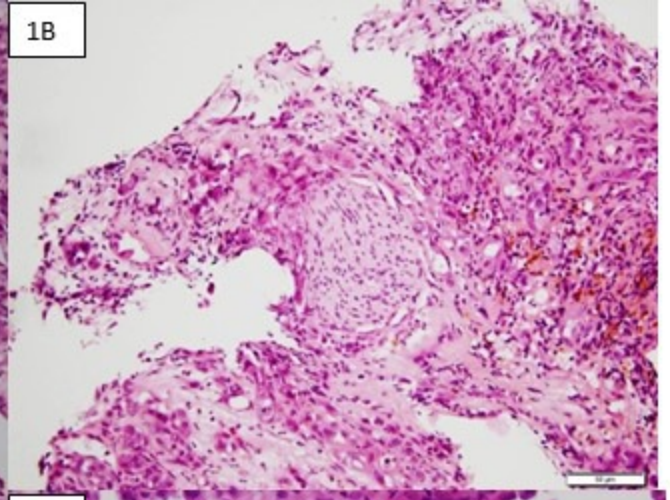
Tableau 4 : Expression des cytokératines dans les tumeurs mésenchymateuses

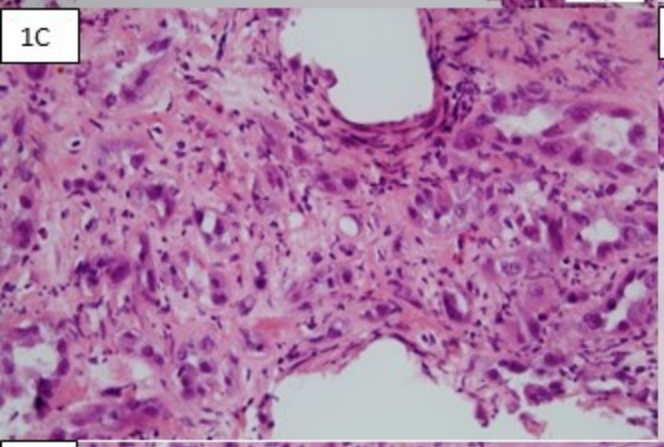
Positivité attendue	Positivité inattendue
Sarcome épithélioïde Tumeur rhabdoïde Tumeur myoépithéliale Hémangioendothéliome pseudomyogénique Chordome Sarcome thoracique SMARCA4-déficient Synovialosarcome Tumeur desmoplastique à petites cellules rondes	Léiomyosarcome Tumeurs vasculaires Schwannome MPNST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

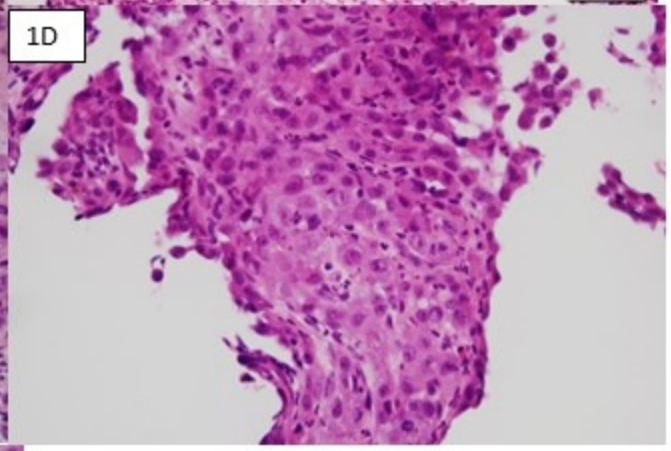
Tableau 5. Principales anomalies moléculaires utiles au diagnostic des tumeurs épithélioïdes des tissus mous.

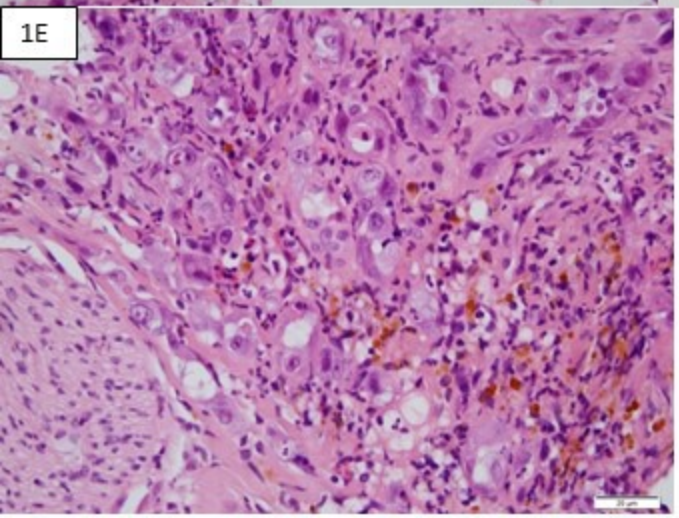
Sarcome à cellules claires	*Translocation EWSR1-ATF1 ou CREB1*
Rhabdomyosarcome épithélioïde	*Translocation de TFCP2*
Hémangioendothéliome épithélioïde	*Translocation WWTR1-CAMTA1 ou YAP1-TFE3*
Myoépithéliome	*Réarrangements de EWSR1 dans 50% des cas de forme maligne*
Tumeur/sarcome myofibroblastique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

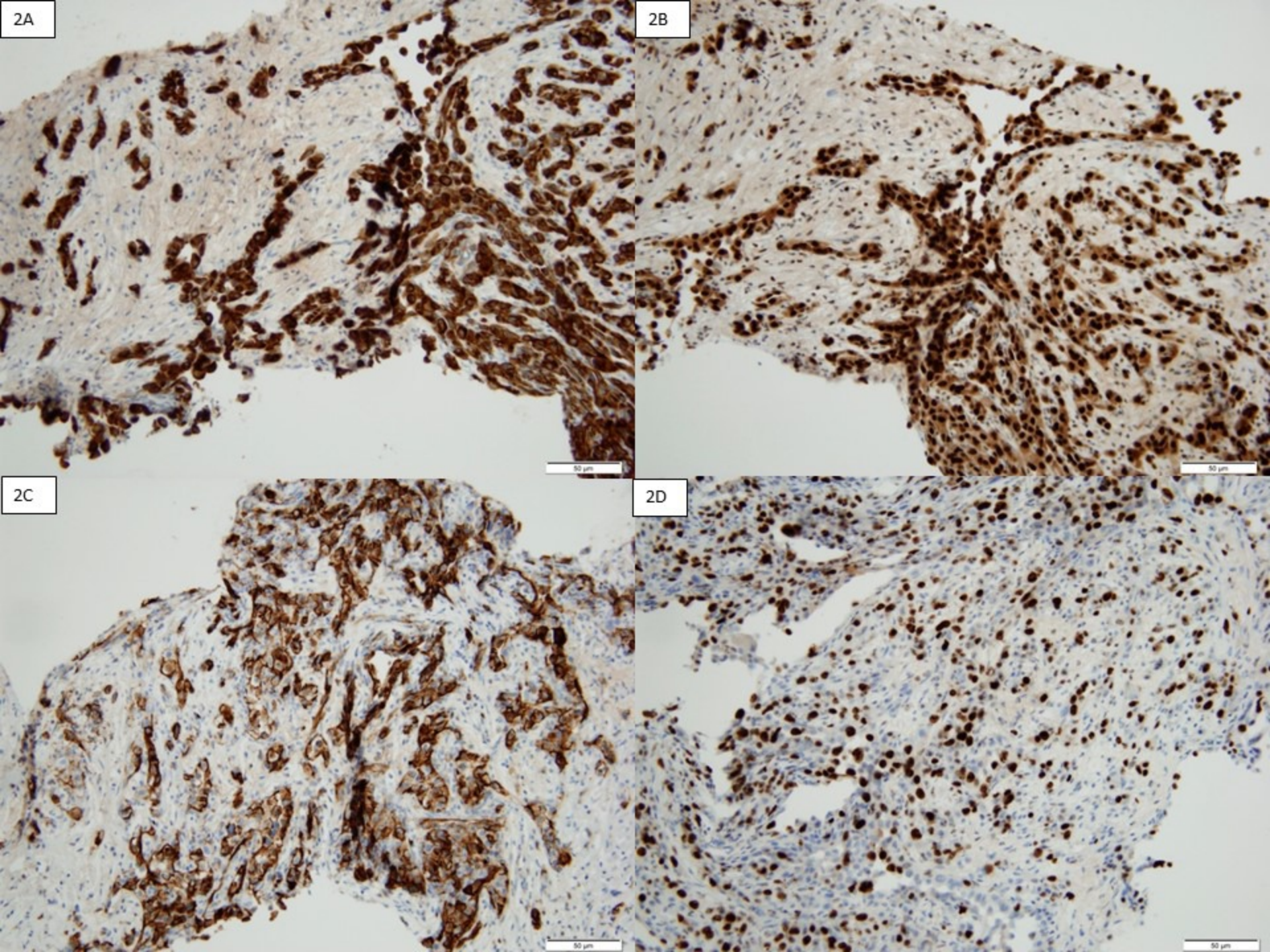

1A

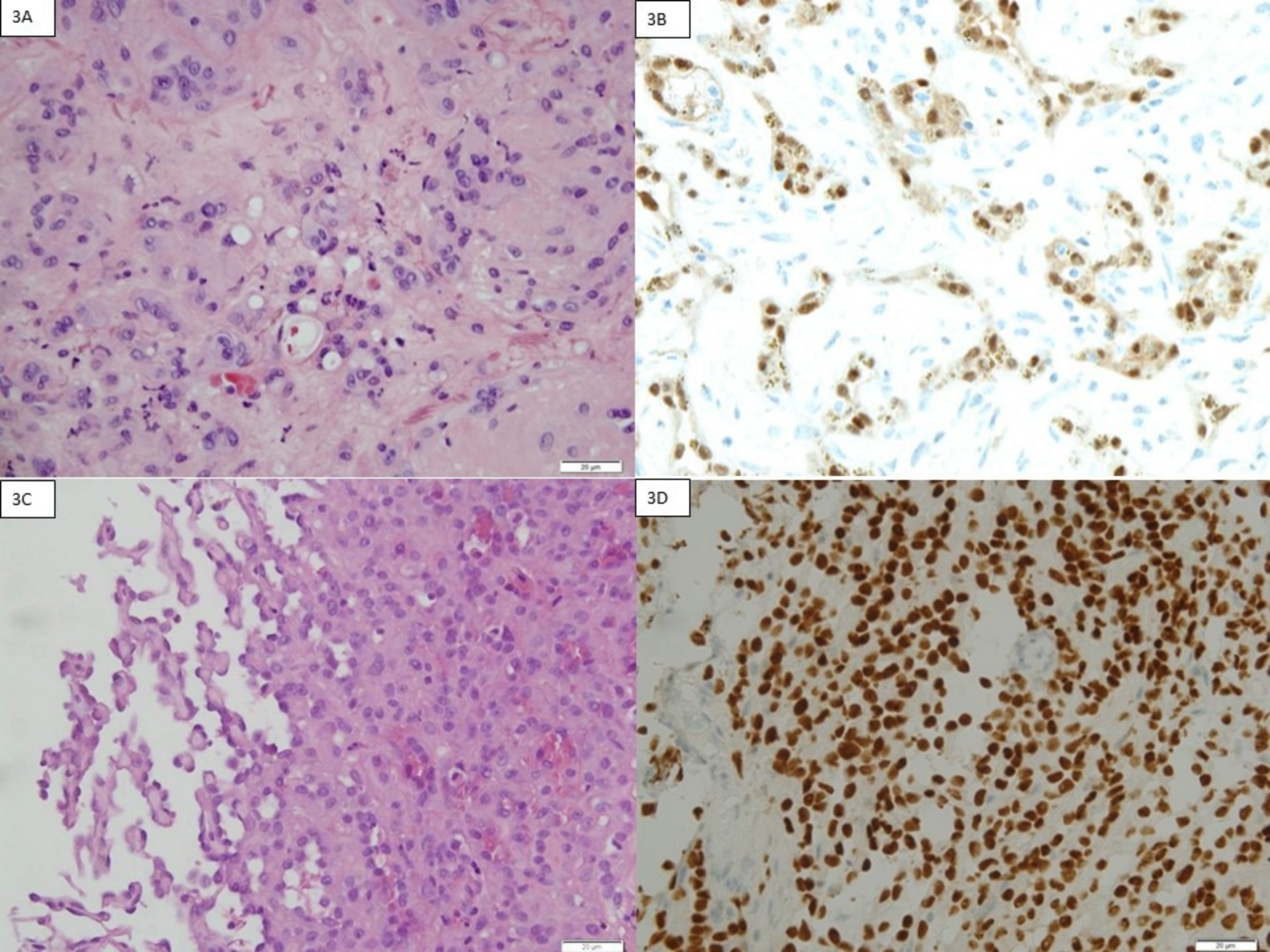

1B

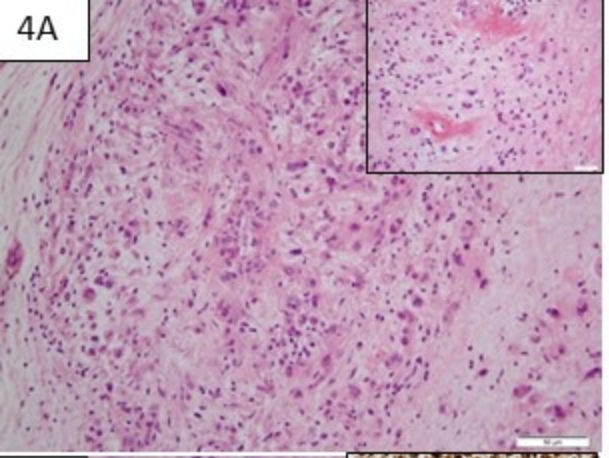

1C

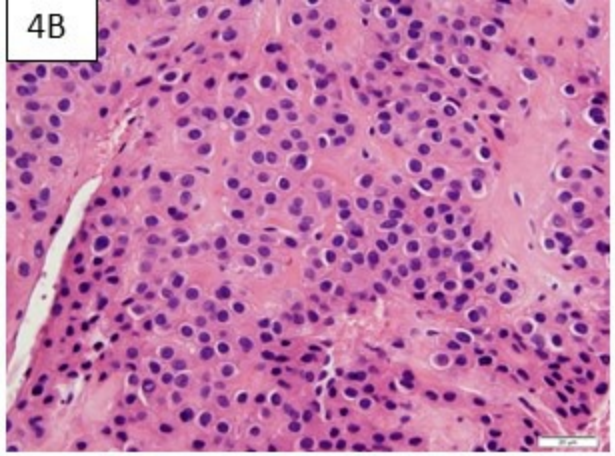

1D

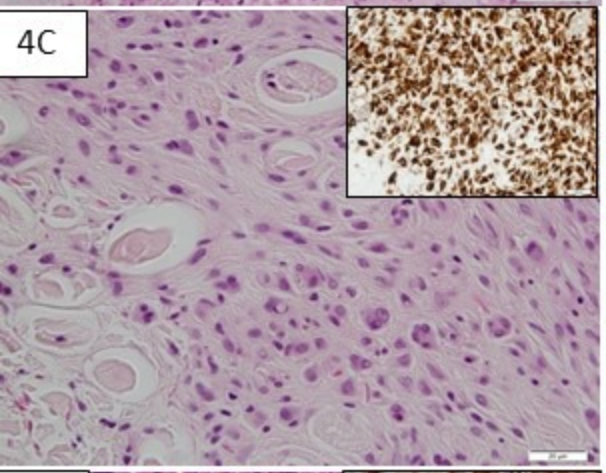

1E

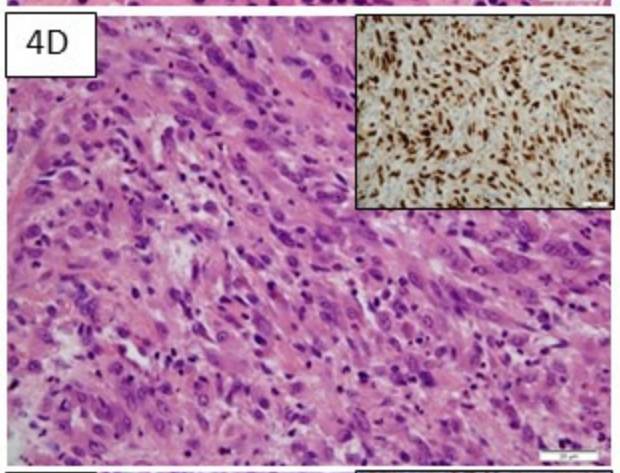

2A
2B
2C
2D

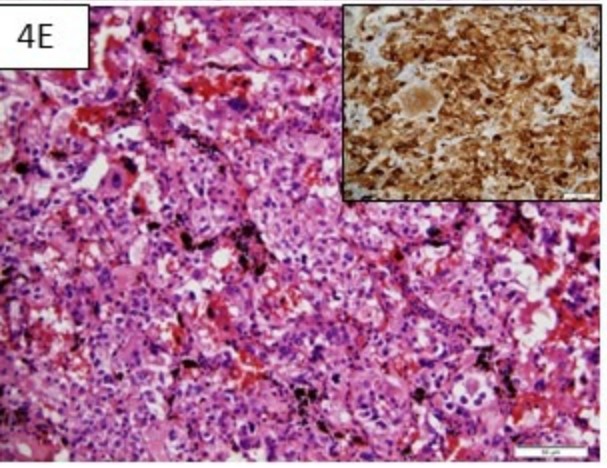

3A
3B
3C
3D

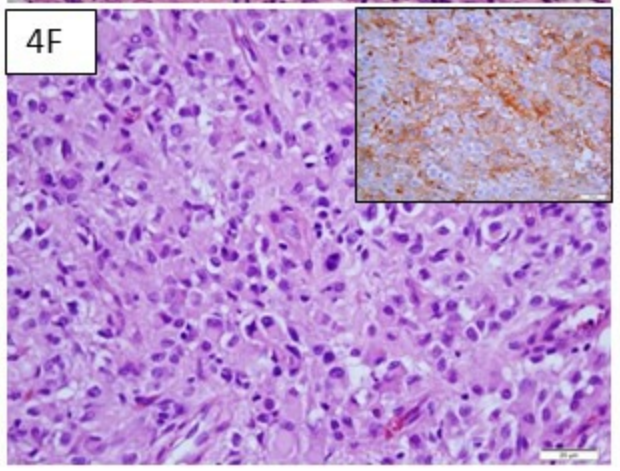

4A

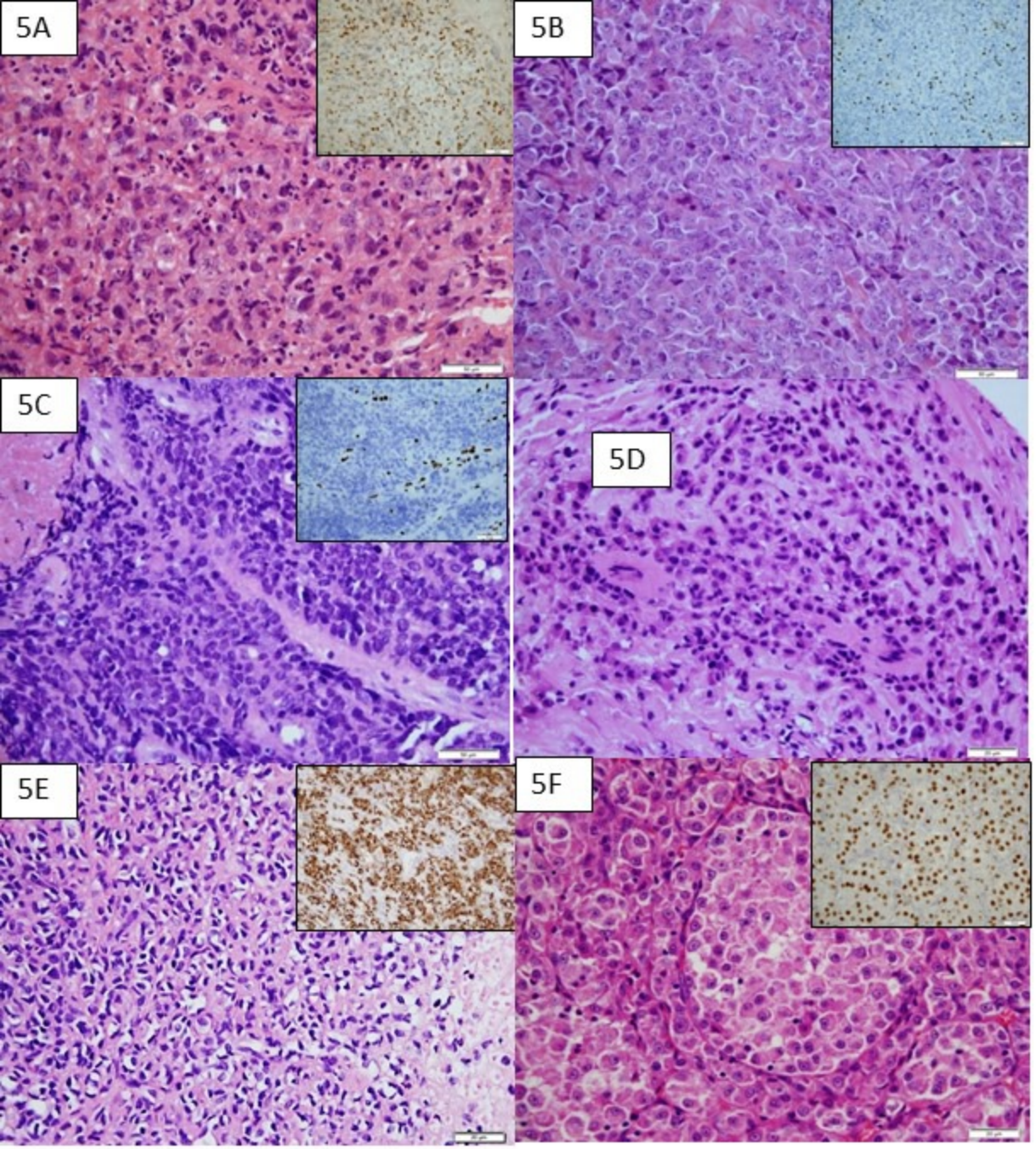

4B

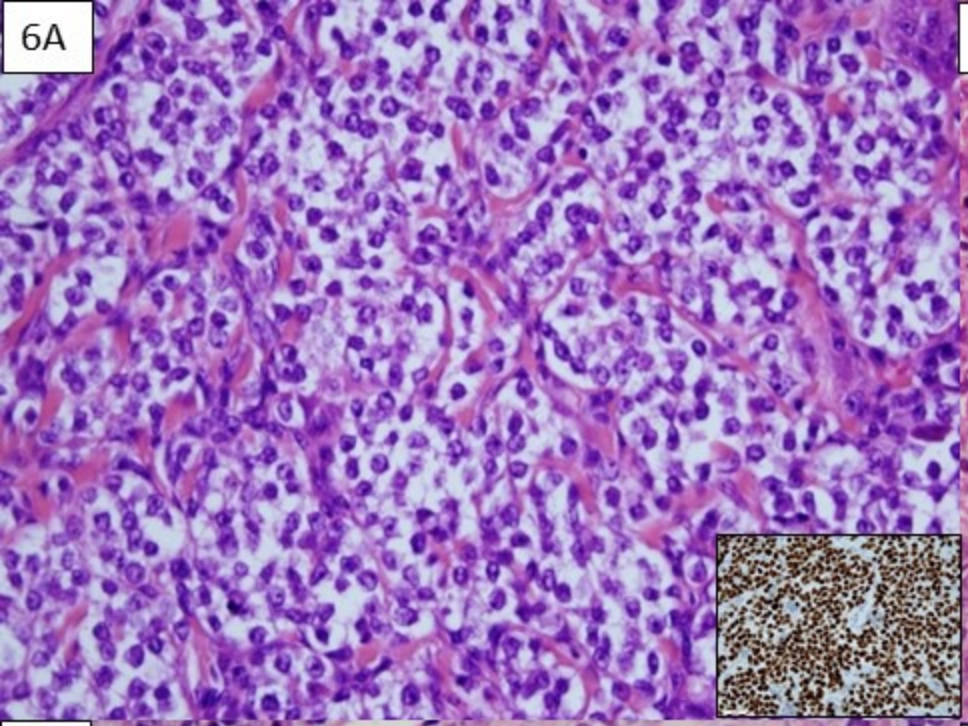

4C

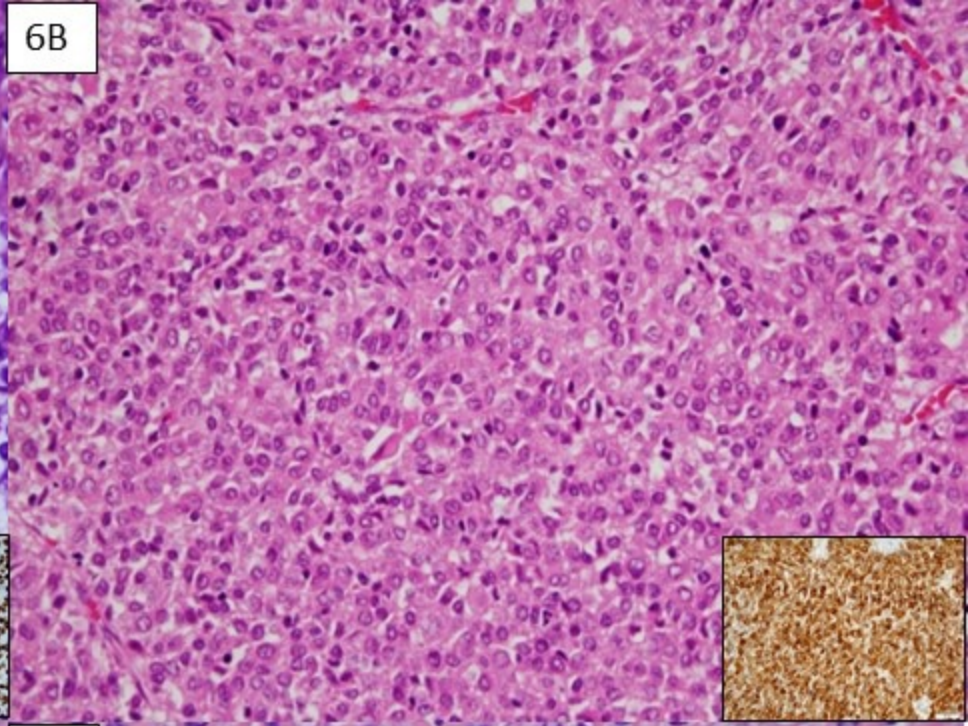

4D

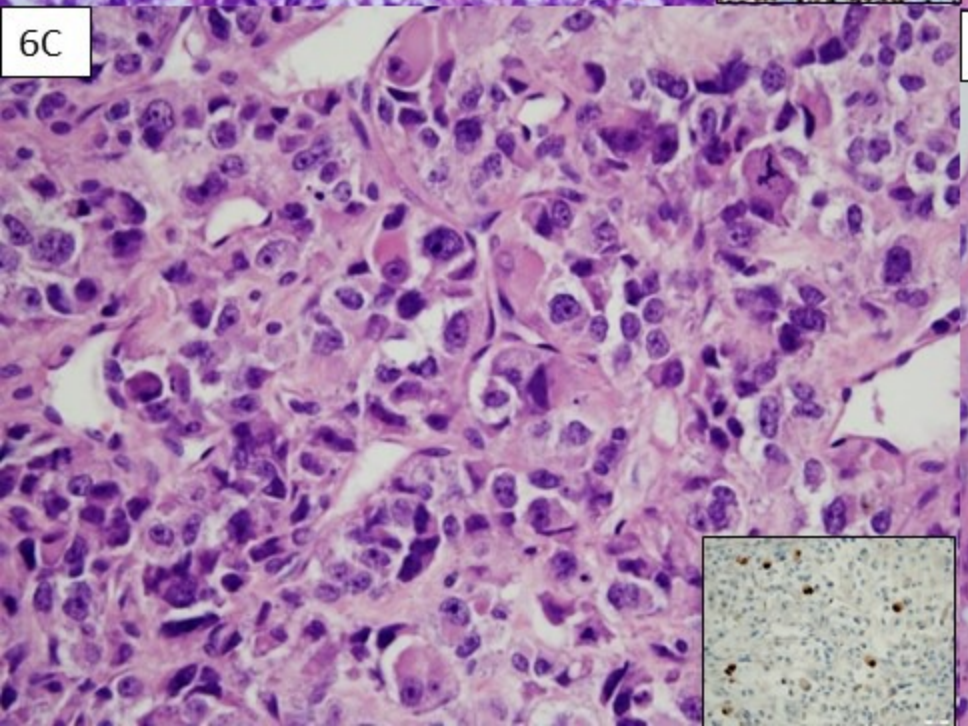

4E

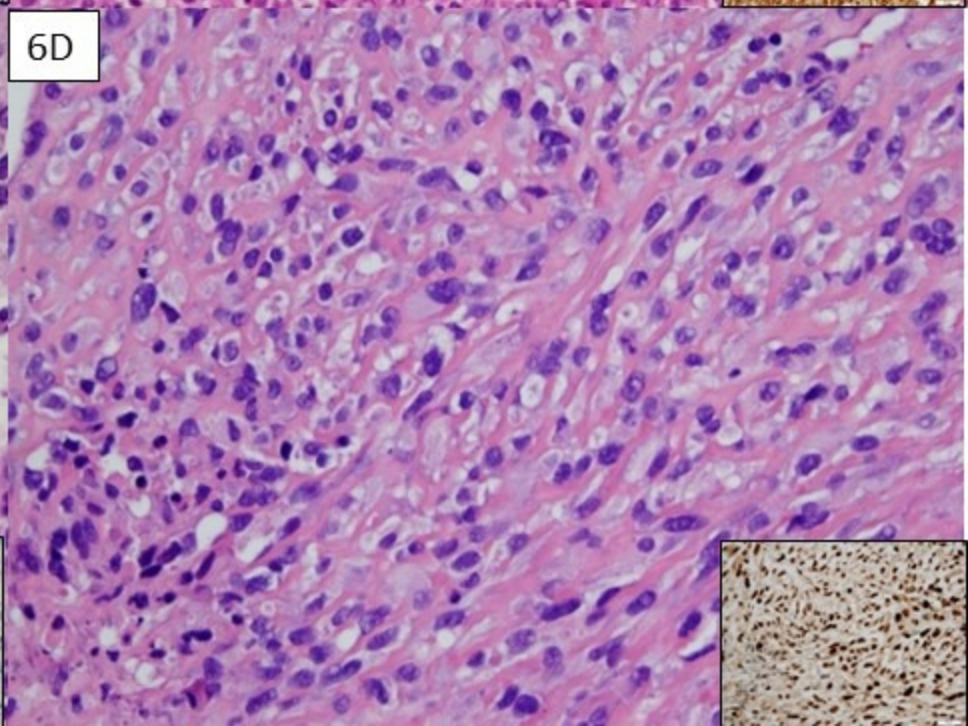

4F

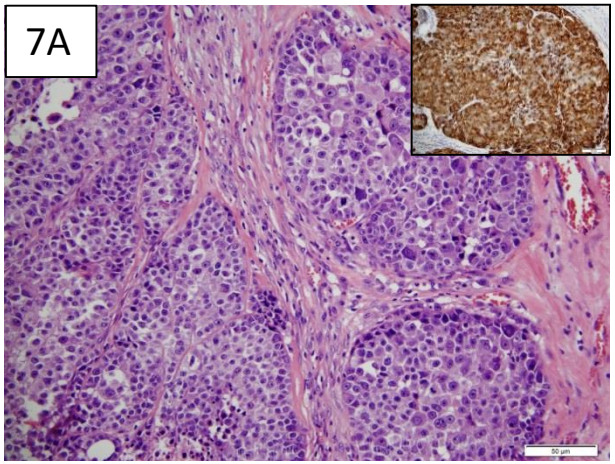

5A
5B
5C
5D
5E
5F

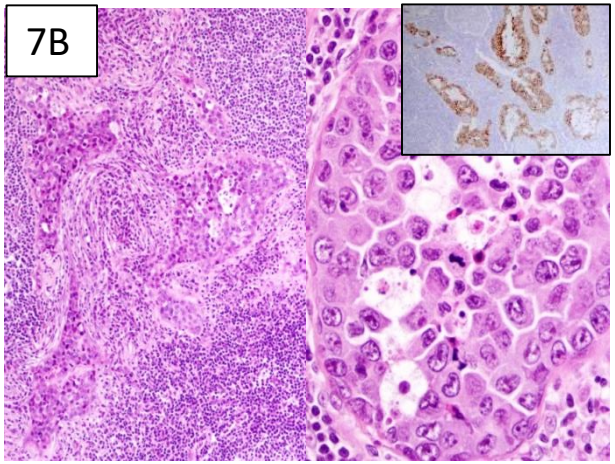

6A

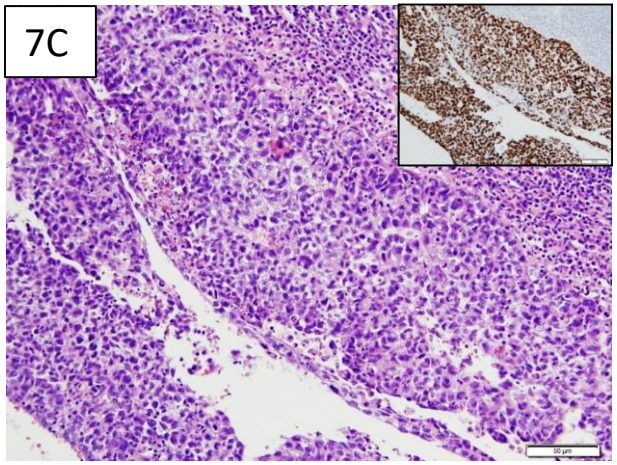

6B

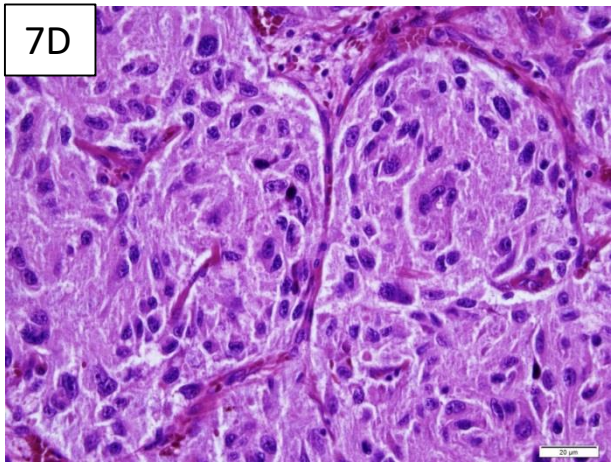

6C


6D


7A


7B


7C


7D