

HISTOSEMINAIRE CARREFOUR PATHOLOGIE 2018

**MASSE DU TISSU ADIPEUX : INFLAMMATION, PSEUDO-TUMEURS ET TUMEURS :
L'EVENTAIL « CORNELIEN »**

MARDI 6 NOVEMBRE 2018

Coordination : Sophie Le Guellec (Toulouse)

**Avec la participation de: Marie Karanian-Philippe (Lyon), Laurence Lamant (Toulouse),
François Le Loarer (Bordeaux) et Nicolas Macagno (Marseille)**

SOMMAIRE

Introduction	page 3
Cas n°1 - Laurence Lamant – Oncopole, Toulouse	page 9
Cas n°2 - Sophie Le Guellec- Oncopole, Toulouse	page 16
Cas n°3 - François Le Loarer - Institut Bergonié, Bordeaux	page 23
Cas n°4 - Marie Karanian-Philippe - Institut Léon Berard, Lyon	page 32
Cas n°5 - Nicolas Macagno - CHU Timone, Marseille	page 43

INTRODUCTION

Cet histoséminaire centré sur le tissu adipeux a pour objectif de rappeler que toute masse du tissu adipeux peut correspondre à un éventail de lésions très variées (Figure 1) allant de la panniculite (pouvant être en lien avec des pathologies systémiques), en passant par des pseudo-tumeurs (comportant des cellules vacuolisées pouvant être pris à tort pour des lipoblastes) jusqu'à d'authentiques tumeurs adipeuses (bénignes ou malignes). Ainsi, les objectifs de cette session sont, dans une optique de pratique quotidienne, de :

- Proposer une mise au point et actualisation des différentes entités les plus fréquemment rencontrées en pratique de routine diagnostique.
- Rappeler quelques images trompeuses et pièges diagnostiques.
- Proposer un algorithme diagnostique basé sur la clinique, l'analyse morphologique, l'étude l'immuno-histochimie et (si nécessaire) la biologie moléculaire.

Tout processus inflammatoire touchant la graisse normale, peut former cliniquement une masse pseudo-tumorale dans les tissus sous-cutanés. Si le diagnostic d'une panniculite est en règle générale assez aisé (infiltration de l'hypoderme par des éléments inflammatoires plus ou moins polymorphes), le diagnostic étiologique est souvent plus difficile (reposant sur un algorithme prenant en compte la topographie de l'atteinte (septale ou lobulaire) et la présence d'une atteinte vasculaire)). La très large diversité des étiologies de ces panniculites (infectieuse, médicamenteuse, auto-immune,.....) nécessite une confrontation anatomo-clinique rigoureuse.

Un mélange de cellules adipeuses matures plus ou moins atrophiques et de macrophages vacuolisés peut être pris à tort pour des lipoblastes et faire évoquer le diagnostic de liposarcome. Il existe toutefois habituellement des cellules inflammatoires, des cellules géantes multinucléées et des zones de fibrose.

Les tumeurs à prédominance adipeuse sont les plus fréquentes des tumeurs des tissus mous. En effet presque la moitié des tumeurs bénignes correspond à des lipomes. Par contre, parmi les sarcomes, environ 5 % seulement des tumeurs sont à prédominance adipeuse. Ces tumeurs ne posent habituellement pas de problème diagnostique. La plupart d'entre elles sont en effet bénignes et correspondent le plus souvent à un lipome banal. Cependant, dans certains cas, pourra se poser le problème de la malignité : certains liposarcomes bien différenciés pourront être pris pour une lésion bénigne, tandis qu'une lésion bénigne comportant un caractère atypique pourra être prise à tort pour un sarcome. La dernière classification OMS 2013 des tumeurs des tissus mous (1) sépare les

tumeurs adipeuses en 3 catégories : bénigne, à malignité intermédiaire (localement agressive) et maligne (Tableau 1). Face à une authentique tumeur à prédominance adipeuse des tissus mous, certaines données cliniques doivent être intégrées à la démarche diagnostique :

- la connaissance de la **fréquence** des différentes lésions (Tableau 2)
- l'**âge** : La plupart des tumeurs à prédominance adipeuse surviennent chez le sujet de plus de 40 ans mais certaines sont typiquement (ou uniquement) rencontrées chez l'enfant comme le lipoblastome ou l'hamartome fibreux du nouveau-né.
- Le **siège** de la tumeur : Il s'agit d'un critère majeur du diagnostic de ces tumeurs en particulier pour les classer en bénignes ou malignes. En règle, toute tumeur à prédominance adipeuse, bien différenciée, superficielle (sus-aponévrotique) est bénigne. Au niveau du rétropéritoine, les tumeurs à prédominance adipeuse survenant chez l'adulte correspondent en principe à un liposarcome (le plus fréquemment bien différencié ou dédifférencié). Il conviendra cependant de penser systématiquement à l'angiomyolipome.
- La **taille** de la tumeur : Les lésions de petite taille sont en règle bénignes. Une tumeur de grande taille oriente à priori vers une lésion maligne mais peut aussi correspondre à un lipome.

Associées à ces informations cliniques, l'**analyse morphologique** de la tumeur doit prendre en compte certains **éléments architecturaux** (le caractère adipeux pur ou non, la présence d'une fibrose, la vascularisation, le caractère inflammatoire ou non) et l'**aspect des cellules** (présence et abondance des lipoblastes, présence de cellules conjonctives pléomorphes non adipeuses, présence de cellules d'autre nature).

Les techniques complémentaires présentent un intérêt variable :

- La coloration des graisses n'est d'aucune utilité car non spécifique d'une différenciation adipeuse.
- L'immunohistochimie peut aider à reconnaître des cellules de nature histiocytaire (marquage par le CD68 ou le CD163) ou des cellules musculaires lisses. Ceci peut être utile pour le diagnostic d'un angiomyolipome (positivité des cellules musculaires lisses pour actine lisse, desmine, HMB-45 et Melan-A) ou d'un myolipome. MDM2 (et CDK4) et HMGA2 peuvent aider à diagnostiquer un liposarcome bien différencié. Toutefois, dans les formes de liposarcome bien différencié de type « lipoma-like », le marquage avec MDM2

et/ou CDK4 peut être très faible (voir absent) et nécessite dans certaines situations cliniques (tumeur profonde/rétro-péritonéale, grande taille) une confirmation (ou infirmation) formelle par une analyse moléculaire.

- La biologie moléculaire: Dans ces situations à problème, la biologie moléculaire (recherche d'une amplification des gènes *MDM2* et/ou *CDK4* par FISH ou PCR) peuvent apporter des arguments décisifs en faveur de la bénignité ou de la malignité. De même, la mise en évidence d'un réarrangement (FISH *DDIT3*) ou d'un transcrit de fusion spécifique dans les liposarcomes myxoïde/cellules rondes, permet de classer un liposarcome. Cette classification permet de mieux définir le pronostic de la tumeur et guide le clinicien dans la décision thérapeutique.

Concernant les tumeurs des tissus mous, le réseau de relecture national RRePS (Réseau de Référence en Pathologie des Sarcomes; <https://rreps.sarcomabcb.org/home.htm>) permet un recours et la réalisation des analyses moléculaires permettant dans les situations problématiques d'aboutir à un diagnostic formel (par exemple différencier une lésion bénigne d'une lésion maligne comme dans le cas d'un lipome remanié versus un liposarcome bien différencié en mettant en évidence une amplification du gène *MDM2*), particulièrement avec la généralisation des micro-biopsies (actuellement considérées comme le « Gold Standard » pour les tumeurs des tissus mous (1)). Ce réseau national de pathologistes travaille en collaboration étroite avec son équivalent clinique, NETSARC (réseau de référence clinique des sarcomes ; <https://netsarc.sarcomabcb.org/home.htm>) qui gère les RCP (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire), pivot de la décision thérapeutique collégiale pour la prise en charge optimale des patients atteints de ces tumeurs rares.

Déclaration d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec ces articles.

Références

1. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, et al. World Health Organization classification of tumours: Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Lyon, France: IARC Press 2013.

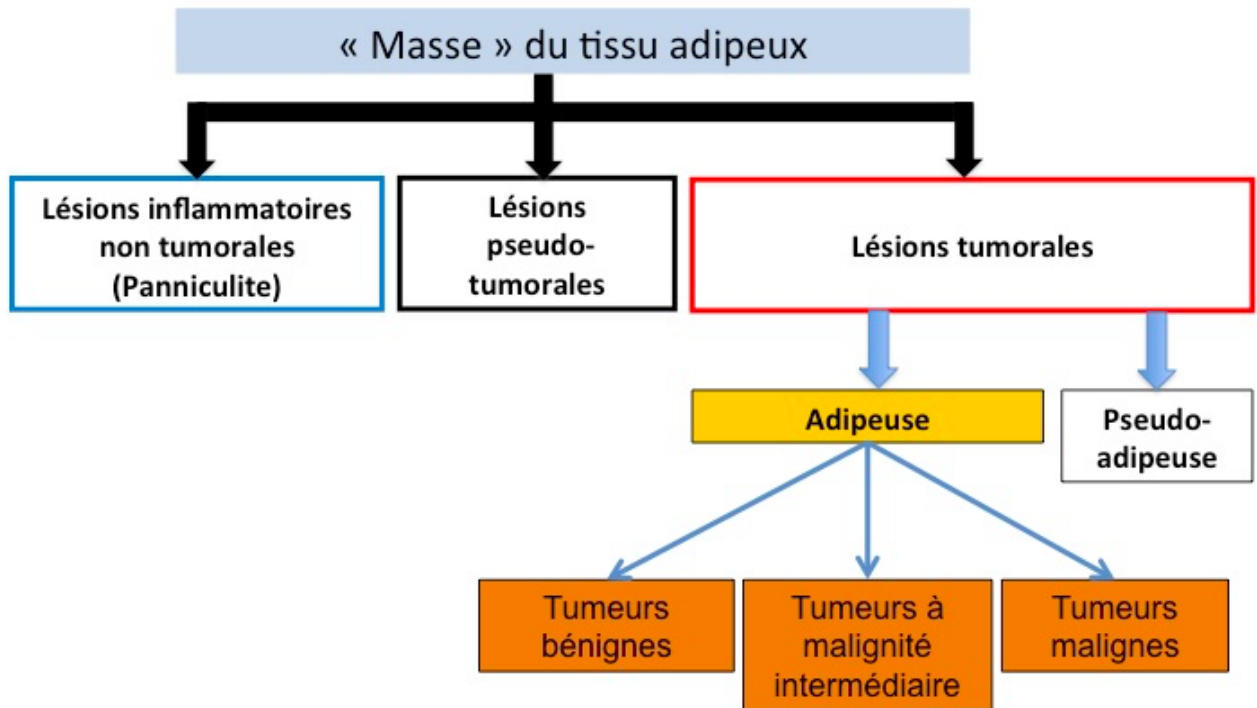


Figure 1. Algorithme devant une « masse du tissu adipeux »

Classification OMS	Tumeur
Bénigne	Lipome conventionnel Fibrolipome Myxolipome Chondrolipome/Ostéolipome Myolipome Lipome intramusculaire Lipome des tendons et des articulations (lipome arborescent) Lipomatoses Lipome à cellules fusiformes/cellules pléomorphes Lipoblastome et lipoblastomatose Angiolipome Angiomyolipome Hémangiome intramusculaire (angiome musculaire infiltrant) Angiomatose Myéolipome Fibrolipome nerveux Lipome chondroïde Hamartome fibreux du nouveau-né Hibernome Naevus (hamartome) lipomateux superficiel
A malignité intermédiaire (localement agressive)	Tumeur lipomateuse atypique/Liposarcome bien différencié Tumeur fibreuse solitaire avec tissu adipeux Tumeur fibrolipomateuse hémosidérotique Tumeur adipeuse fibrosarcoma-like (ancien «liposarcome à cellules fusiformes »)
Maligne	Liposarcome myxoïde riche en adipocytes Liposarcome dédifférencié (« de type lipoblastique ») Liposarcome pléomorphe

Tableau 1. Classification OMS des tumeurs des tissus mous (2013)

Fréquence	Lésions/Tumeurs
Lésions fréquentes	Lipome Remaniements inflammatoires du tissu adipeux Angiolipome Liposarcome bien différencié/Tumeur lipomateuse atypique
Lésions rares	Lipome à cellules fusiformes/pléomorphes Angiome musculaire infiltrant avec composante adipeuse Liposarcome myxoïde riche en adipocytes
Lésions exceptionnelles	Lipomatoses Lipome chondroïde Lipome sclérosant Myéolipome Myolipome Angiomyolipome Fibrolipome nerveux Hibernome Hamartome fibreux du nouveau-né Lipoblastome et lipoblastomatose Tumeur fibreuse solitaire avec tissu adipeux Tumeur adipeuse fibrosarcoma-like (ancien «liposarcome à cellules fusiformes »)

Tableau 2. Tumeurs à prédominance adipeuse en fonction de leur fréquence

Renseignements cliniques

Femme de 70 ans. Nodules érythémateux, douloureux, bilatéraux des jambes depuis quelques mois. Biopsie profonde sur un nodule de la jambe droite.

Diagnostic

Erythème noueux.

Description histologique

Sous un épiderme sans anomalie et un derme peu inflammatoire atrophique, on observe une hypodermite à prédominance septale. Les septa de l'hypoderme sont en effet très épaissis, fibreux et inflammatoires (Fig.1A). L'infiltrat est riche en petits lymphocytes et en histiocytes, tantôt mononucléés, tantôt plurinucléés (Fig. 1B). Les cellules géantes sont souvent groupées en petits granulomes (Fig. 1C). De rares éosinophiles sont présents. On observe une néo-angiogenèse mais pas de vascularite. Les lobules hypodermiques paraissent atrophiques, « étouffés » par l'épaississement septal. Ils sont focalement pénétrés par l'infiltrat inflammatoire, notamment à leur périphérie.

Commentaire

L'érythème noueux est la panniculite la plus fréquente et représente le paradigme des panniculites septales sans vascularite. Ses étiologies sont extrêmement nombreuses et il s'agit plus d'un mode de réaction cutané à un stimulus que d'une entité à part entière. On considère en effet qu'il s'agit d'une réponse d'hypersensibilité à divers antigènes avec dépôts de complexes immuns dans la paroi de vaisseaux septaux. Or, la peau a finalement peu de moyens de réagir différemment à divers stimuli, expliquant peut-être pourquoi de si nombreuses étiologies donnent les mêmes images histopathologiques (1). Les étiologies peuvent être infectieuses (bactériennes, virales, fongiques), médicamenteuses, liées à des affections aussi diverses que la sarcoïdose, des maladies auto-immunes, des maladies inflammatoires chroniques intestinales, des hépatites chroniques actives, et même à des pathologies malignes. Enfin, aucune étiologie n'est retrouvée dans près de la moitié des cas.

Ses caractéristiques cliniques sont l'apparition de lésions situées sur la face d'extension des membres inférieurs, classiquement chez une femme jeune. Les lésions sont douloureuses et représentées par des nodules non ulcérés, ronds ou ovalaires, érythémateux.

Au plan histologique, l'atteinte est à prédominance septale et peut s'étendre à la périphérie des lobules et au derme. La composition de l'infiltrat varie selon l'âge des lésions. On peut retrouver des lymphocytes, des histiocytes parfois plurinucléés, et des éosinophiles. En phase précoce, on considère comme caractéristique la présence de petits agrégats bien limités, d'histiocytes mononucléés disposés de façon radiaire autour d'une fente stellaire ou en virgule (Fig.4). Ces granulomes dits de Miescher peuvent être entourés de neutrophiles. Plus tard, les histiocytes vont fusionner et donner naissance à des cellules géantes plurinucléées. En phase tardive, l'infiltrat est peu abondant et la fibrose prédomine. Il n'y a classiquement pas d'atteinte vasculaire dans cette pathologie.

Les lésions régressent en général sans ulcération, ni cicatrice ou atrophie mais peuvent récidiver.

Ce cas nous permet de discuter des diagnostics différentiels et surtout de **l'algorithme diagnostique à utiliser devant une panniculite** (Fig.2).

La première étape consiste à déterminer si l'atteinte est **septale ou lobulaire** puis à rechercher une **atteinte vasculaire**.

Outre *l'érythème noueux*, on retrouve dans le groupe des **atteintes septales ou à prédominance septale, sans atteinte vasculaire** :

- la *morphée profonde* : la clinique est différente, avec une plaque ou nodule qui s'étend, qui guérit souvent en laissant une atrophie et une pigmentation séquellaire. La fibrose s'étend du derme profond vers les septa hypodermiques, mais elle peut n'être que septale sans participation dermique. L'infiltrat renferme des plasmocytes en plus des lymphocytes et il n'y a pas de cellules géantes.
- l'extension à l'hypoderme d'une pathologie à point de départ dermique ou une pathologie purement hypodermique telles que le granulome annulaire profond, le nodule rhumatoïde, la nécrobiose lipoïdique. On note dans ces pathologies des remaniements dits nécrobiotiques du collagène, absents dans l'érythème noueux.

Une **atteinte septale ou à prédominance septale, avec atteinte vasculaire**, fera discuter selon le **type de vaisseau atteint** :

- une *péri-artérite noueuse (PAN) cutanée*, qui touche une artère de moyen calibre dans un septum de la partie superficielle de l'hypoderme. On observe un infiltrat à polynucléaires neutrophiles avec parfois au début quelques éosinophiles, associé à une altération fibrinoïde de la paroi puis l'infiltrat devient lymphohistiocytaire. Il y a finalement peu d'inflammation à distance du vaisseau atteint et il s'agit plus d'une vascularite que d'une réelle panniculite.
- une *thrombophlébite superficielle*, caractérisée par l'atteinte d'une veine de grand diamètre, située dans l'hypoderme. Là encore, il y a peu d'inflammation à distance du vaisseau atteint. Cliniquement, les nodules sont disposés de façon linéaire sur le trajet veineux et surviennent sur un terrain d'insuffisance veineuse ou sur une pathologie de la coagulation.

Dans le cadre des **atteintes lobulaires ou à prédominance lobulaire, sans atteinte vasculaire**, les étiologies sont beaucoup plus nombreuses. Pour avancer dans le diagnostic, il est important de s'appuyer sur le **type de cellules prédominant dans l'infiltrat**.

- Une atteinte lobulaire à *prédominance lymphocytaire* orientera vers une pathologie lupique. Dans le *lupus érythémateux profond*, cette atteinte s'associe dans plus de la moitié des cas à la présence de follicules lymphoïdes, sans disposition des lymphocytes en anneau autour des adipocytes (« rimming » péri-adipocytaire) qui oriente plutôt le diagnostic vers un lymphome T sous-cutané simulant une panniculite (lymphome de phénotype T CD8 cytotoxique). Ce diagnostic différentiel n'est pas toujours aisé et certains auteurs évoquent même un spectre lésionnel de dyscrasie lymphocytaire T sous-cutanée (5).
- Une atteinte lobulaire à *prédominance de polynucléaires neutrophiles* peut se rencontrer dans plusieurs conditions (6):
 - la *panniculite dite pancréatique* liée à une pancréatite aigüe ou chronique ou à un carcinome à cellules acineuses. La diffusion sanguine de la lipase libérée par le pancréas malade entraîne une nécrose adipocytaire de coagulation avec des fantômes adipocytaires, remplacés par une substance granulaire bleu-gris (saponification) et entourés de neutrophiles.
 - la *panniculite due à un déficit en $\alpha 1$ anti-trypsine* : cette maladie génétique aboutit à la synthèse par les hépatocytes d'une $\alpha 1$ anti-trypsine défectueuse qui ne peut plus notamment jouer son rôle anti-inflammatoire. On observe alors une accumulation lobulaire de neutrophiles. L'atteinte est souvent multifocale avec des intervalles de pannicules adipeux sains d'où l'intérêt d'avoir de grandes biopsies représentatives.
 - les *panniculites infectieuses*

- l'extension à l'hypoderme d'une pathologie à point de départ dermique ou une pathologie purement hypodermique telle que le *syndrome de Sweet hypodermique* ou la *panniculite neutrophilique associée à la polyarthrite rhumatoïde* (mais on observe alors une vascularite leucocytoclasique).
 - Une atteinte lobulaire à *prédominance histiocytaire* peut s'observer dans la *sarcoïdose* (avec les caractéristiques microscopiques classiques observées dans les autres localisations), les *panniculites secondaires à la radiothérapie* et les *panniculites traumatiques*, notamment sur le sein ou la crête tibiale, sièges de fréquents microtraumatismes. Ces panniculites traumatiques s'accompagnent d'une nécrose adipocytaire qui donne naissance à des microkystes graisseux entourés d'histiocytes spumeux. Si la zone adipocytaire traumatisée s'entoure de fibrose, on peut à terme observer une nécrose adipocytaire encapsulée (parfois appelée lipome encapsulé mobile). Lorsque ces microkystes fusionnent, ils donnent naissance à de larges kystes qui paraissent bordés par une cuticule éosinophile, PAS positive. Cette image dite de lipodystrophie membranokystique n'est en rien spécifique d'une étiologie. On la rencontre notamment dans une autre condition pathologique assez fréquente qui est la lipodermatoclérose. Cette pathologie liée à une insuffisance veineuse des membres inférieurs ou à des phlébites répétées se caractérise cliniquement par des placards indurés sus-malléolaires, infiltrés et douloureux à la pression, rouge-brun qui, à terme, donnent un aspect de botte ou de guêtre scléreuse. Ces lésions sont en règle générale peu inflammatoires.
 - Enfin, on peut rencontrer des *panniculites à cristaux*. Dans ce groupe hétérogène de panniculites, on va observer des phénomènes de cristallisation graisseuse: les cristaux graisseux dissous par les fixateurs vont ressembler à des fentes radiaires en paquet d'aiguilles situées dans les adipocytes et dans des cellules géantes. Ces cristaux sont discrètement réfringents en lumière polarisée. Plusieurs entités, rares, plus ou moins inflammatoires, peuvent donner ce type d'image : la cystostéatonécrose du nouveau-né, le sclérème du nouveau-né, la goutte et l'oxalose, certaines panniculites fongiques et des panniculites secondaires à l'injection de certains médicaments tels que l'etanercept ou la gemcitabine (4 pour revue).

Pour finir, **une atteinte lobulaire ou à prédominance lobulaire, avec atteinte vasculaire**, est observée dans l'*érythème induré de Bazin*, également appelé *vasculite nodulaire*. Ces lésions ont été décrites par des équipes différentes, parfois dans un contexte de tuberculose. Mais comme pour

l'érythème noueux, il s'agit de lésions secondaires à diverses étiologies (infectieuses: mycobactérie, mais aussi chlamydia, brucellose ; obésité ; insuffisance chronique des membres inférieurs). Les nodules ou plaques sont plus ou moins douloureux, en général situés sur les mollets et peuvent s'ulcérer. Ils vont guérir en laissant une cicatrice atrophique. Les récurrences sont fréquentes. L'atteinte inflammatoire est lobulaire et touche plusieurs lobules contigus, contrairement à la PAN où seul le lobule le plus proche du vaisseau atteint est inflammatoire. On observe une atteinte lymphocytaire de vaisseaux souvent situés au centre des lobules, de taille petite à moyenne, artériels ou veineux, à l'origine de phénomènes ischémiques et de nécrose adipocytaire (7). Cependant, malgré des coupes sériées, l'atteinte vasculaire ne peut être mise en évidence dans 10% des cas (7). L'infiltrat lobulaire est riche en polynucléaires neutrophiles en phase débutante alors que les lymphocytes, macrophages spumeux (liés à la nécrose adipocytaire) et cellules géantes pouvant former des granulomes tuberculoïdes vont dominer dans des lésions biopsiées à un stade plus tardif.

POINTS IMPORTANTS A RETENIR

Si le diagnostic positif d'une panniculite est en règle générale facile (inflammation de l'hypoderme), le diagnostic étiologique est souvent plus difficile. En effet, plusieurs conditions doivent tout d'abord être réunies :

- une **bonne biopsie** (on préférera une biopsie au bistouri portant sur plusieurs lobules à une biopsie au punch),
- une bonne **confrontation anatomoclinique** et la connaissance par le pathologiste de la **variabilité des lésions** observées en fonction du **stade** d'évolution auquel la biopsie est réalisée.
- Hormis quelques colorations spéciales, le diagnostic ne nécessite en général pas de technique sophistiquée mais plutôt un bon échantillonnage avec des **coupes sériées**.

Références

- 1- Requena L, Sánchez Yus E. Panniculitis. Part I. Mostly septal panniculitis. J Am Acad Dermatol 2001 ; 45 : 163-83.
- 2- Requena L, Sánchez Yus E. Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis. J Am Acad Dermatol 2001 ; 45 : 325-61.
- 3- Prieto VG, Ivan D. Panniculitis: a diagnostic algorithm. Diagnostic Histopath 2009;4:195-202.

- 4- Llamas Velasco M, Pérez-González YC, Kempf W, Paredes BE, Cerroni L, Fernández Figueras MT. Clues in Histopathological Diagnosis of Panniculitis. *Am J Dermatopathol* 2018 ; 40 : 155-67.
- 5- Magro CM, Crowson AN, Kovatich AJ, Burns F. Lupus profundus, indeterminate lymphocytic lobular panniculitis and subcutaneous T-cell lymphoma: a spectrum of subcuticular T-cell lymphoid dyscrasia. *J Cutan Pathol* 2001 ; 28 : 235-47.
- 6- Chan MP. Neutrophilic panniculitis: algorithmic approach to a heterogeneous group of disorders. *Arch Pathol Lab Med* 2014 ;138 :1337-43.
- 7- Segura S, Pujol RM, Trindade F, Requena L. Vasculitis in erythema induratum of Bazin: a histopathologic study of 101 biopsy specimens from 86 patients. *J Am Acad Dermatol* 2008 ; 59 : 839-51.

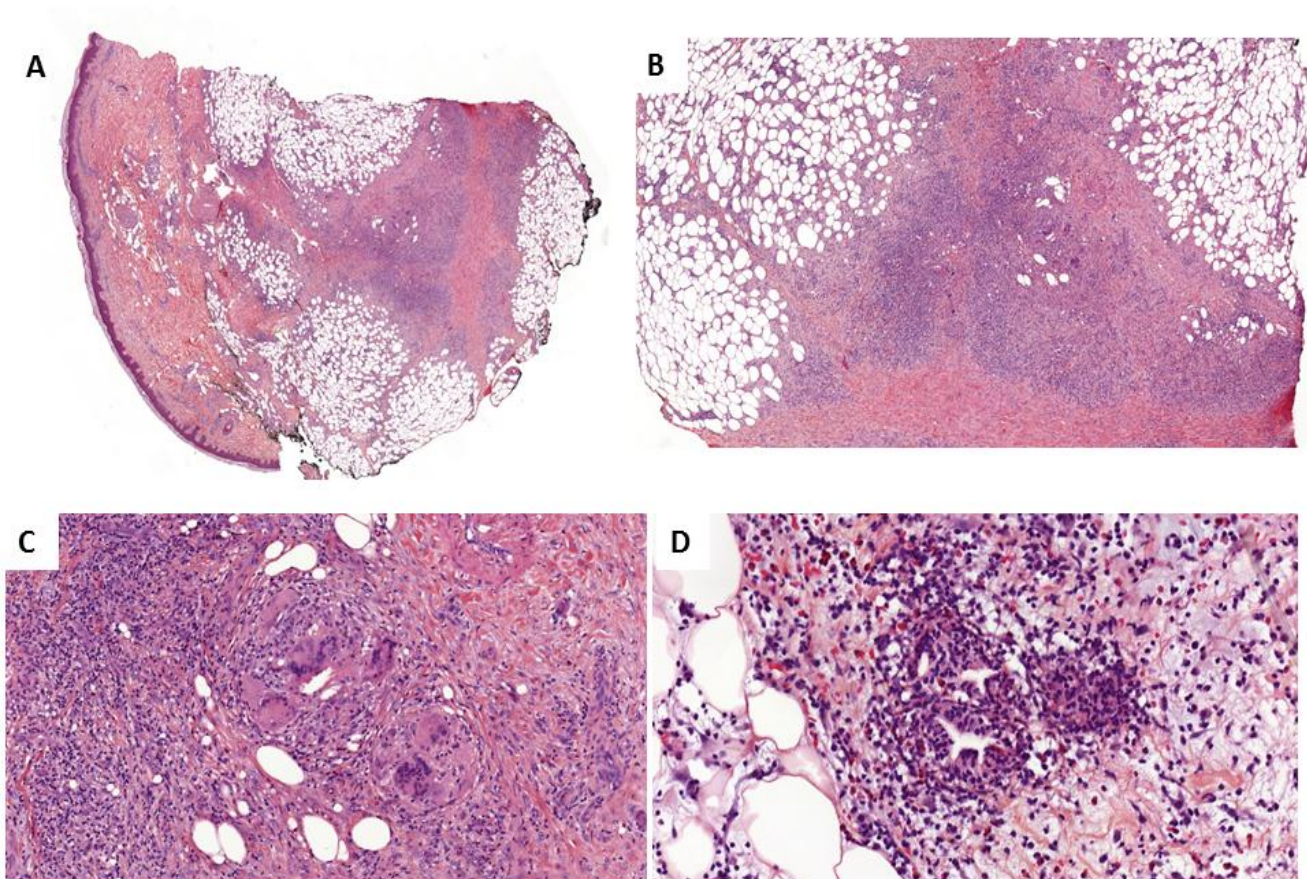


Figure 1. Hypodermite à prédominance septale avec des septa épaissis, fibreux et inflammatoires (A, HE, x 1). Infiltrat septal riche en lymphocytes et en histiocytes, tantôt mononucléés, tantôt plurinucléés (B, HE, x4). Cellules géantes formant un petit granulome (C, HE, x15). Granulomes de Miescher

constitués d'histiocytes mononucléés disposés de façon radiaire autour d'une fente stellaire ou en virgule, considérés comme caractéristiques de l'érythème noueux (D, HE x 30).

Mostly septal panniculitis with thickened septa and inflammatory infiltrate (A, HE, x1). Thickened septa contain lymphocytes, histiocytes and multinucleated giant cells (B, HE, x4). Granuloma formation with multinucleated giant cells (C, HE, x15). Spindle histiocytes arranged around a stellate central cleft in a Miescher's radial granuloma (D, HE, x30).

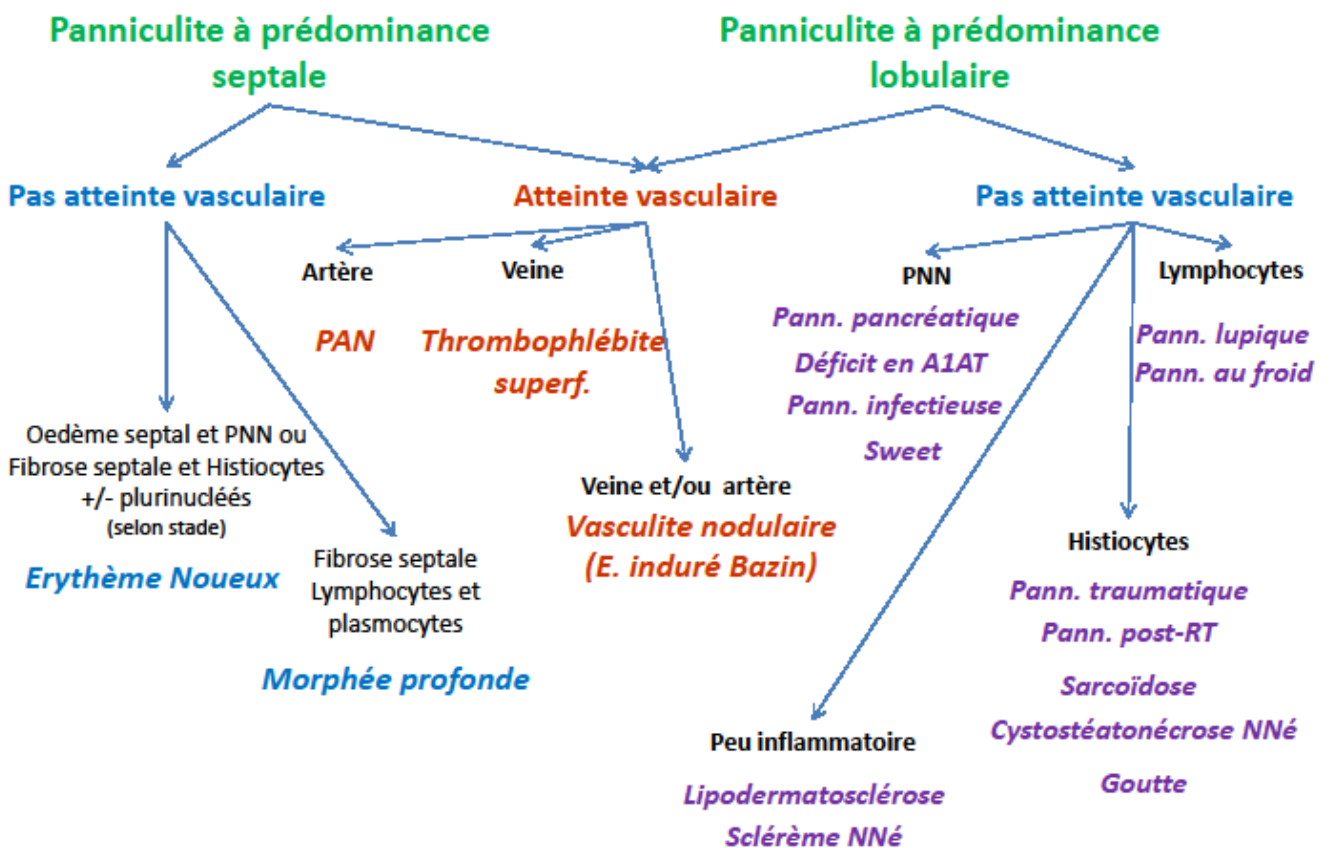


Figure 2. Algorithme diagnostique devant une panniculite. Abréviations : PAN, péri-artérite noueuse; PNN, polynucléaire neutrophile; A1AT: α 1 anti-trypsine; post-RT, post radiothérapie; NNé: nouveau-né.

Diagnostic algorithmic approach of panniculitis; Abbreviations: PAN, polyarteritis nodosa; PNN, neutrophil; A1AT: α 1 anti-trypsin; post-RT, post irradiation; NNé: newborn.

Cas n°2 - Sophie Le Guellec- Institut Claudius Regaud, Universitaire du Cancer-Toulouse, Oncopole (IUC-T)

Renseignements cliniques

Patiente de 46 ans présentant une masse dermo-hypodermique au niveau des membres inférieurs

Biopsie cutanée profonde.

Diagnostic

Lipogranulome/siliconome

Description histologique

Sous un épiderme et un derme papillaire sans anomalie notable, on observe sur toute la hauteur du derme réticulaire et de l'hypoderme des formations d'allure adipeuse, optiquement vide, de taille variable (Fig 1A). Ces structures « pseudo-lipoblastiques », d'aspect par endroit microvacuolées infiltrent les trousseaux de collagène du derme (Fig 1B). Certaines cellules présentent un aspect de « lipoblaste pléomorphe » sous la forme d'une cellule possédant dans son cytoplasme plusieurs vacuoles optiquement vide, à bords nets et qui refoule le noyau en l'encochant ; ce dernier est augmenté de taille et hyperchromatique (Fig 1C). Par endroit, ces formations optiquement vides sont cernées par des histiocytes, mononucléés et par endroit quelques cellules géantes plurinucléées (Fig 1D). Ces cellules (CD68 positif) ont un cytoplasme granulaire ou finement vacuolisé et un petit noyau en position centrale dense mais non hyperchromatique.

Les colorations spéciales effectuées (Ziehl, PAS) ne mettent pas en évidence de microorganisme.

Après contact avec le clinicien, cette patiente présente comme antécédent des injections de silicone au niveau des fessiers dans les années 1990.

Commentaire

Les granulomes au silicone (siliconome ou granulomes à corps étrangers au silicone) sont des réactions inflammatoires granulomateuses, réactionnelles à un élément exogène (le silicone), que l'on rencontre en périphérie (plus ou moins immédiate) d'implants mammaires prothétiques mais également à proximité de site d'injection esthétique (comme le visage /pommette, le plancher fessier, la verge, ...). Depuis son introduction dans les années 1960, le silicone a été largement

utilisé sous la forme de prothèse en chirurgie esthétique et reconstructrice (notamment dans les suites de pathologies cancéreuses). Que ce soit à l'occasion d'une rupture de prothèse (d'origine traumatique ou en rapport avec une sénescence naturelle) ou même lorsque l'implant est intact, des gouttelettes microscopiques de silicone peuvent s'extravaser. Du fait de la grande solubilité du silicone dans les graisses, ce dernier peut également migrer dans les tissus et être responsable de lésions granulomateuses nodulaires à distance du site d'injection (au niveau de ganglions de drainage (notamment axillaire)) et être pris à tort pour une lésion tumorale (métastase ganglionnaire, tumeur des tissus mous, ..)(1).

Historique (court) des produits de comblements (« fillers »)

Les toutes premières injections à visée cosmétique sont réalisées en 1899 par le chirurgien viennois R. Gersuny qui eut l'idée d'injecter une huile minérale, la vaseline, pour corriger l'absence de testicule d'un patient castré pour une épидидymite tuberculeuse. Le succès de l'intervention l'incita à utiliser la vaseline comme produit de comblement des parties molles (voile du palais dans le cas de fente palatine) (2). Le principe de la technique consistait à injecter un produit devenu semi-liquide (point de fusion de la vaseline : 40°) par chauffage, mais durcissant en se refroidissant et restant stable et inerte dans l'organisme. Eckstein substitua à la vaseline la paraffine dont la température de fusion (65°) était trop élevée pour que le produit se ramollisse après injection dans l'organisme (2). La technique fut utilisée pour le traitement de fistules palatines, urinaires ou anales, de hernies mais surtout dans des indications esthétiques (comblement des rides de la face, gonflement des joues, augmentation mammaire et de la verge, et traitement des ensellures nasales). Bien que des complications graves aient rapidement été signalées, le succès populaire ne se démentit pas jusqu'aux années 1920. Malgré de bons résultats initiaux, de redoutables complications secondaires et souvent tardives apparurent, liées à la dispersion de la paraffine créant des nodules le plus souvent inextirpables: les « paraffinomes ».

Le silicone liquide a été utilisé pour la première fois dans les années 1940 en Allemagne, en Suisse et au Japon, à visée esthétique pour notamment rehausser les pommettes, redessiner la bouche, etc...(3). Le silicone liquide, huile pro inflammatoire, provoque un déplacement volumique immédiat et fournit un effet de remplissage en induisant la formation de granulomes à corps étrangers et une fibrose locale. Les particules de silicone ont une surface irrégulière et ne peuvent pas être phagocytées par les macrophages. Après injection, le fluide de silicone se disperse sous forme de microgouttelettes dans les tissus environnants. Le silicone liquide, tout comme la paraffine, est responsable d'effets secondaires majeurs (assez souvent deux à trois ans après

l'injection) sous la forme de déformation permanente, d'inflammation, d'infection et d'ulcères chroniques (plus moins fistulisés), de granulomes, allant parfois jusqu'à des complications cardio-pulmonaires (pneumopathie lipoïde) parfois létale. La silicone liquide injectable à visée esthétique est interdite en France depuis 2001.

Ce cas nous permet de discuter des diagnostics différentiels face à des lésions pseudo-tumorales « adipeuse » et des tumeurs présentant un aspect « pseudo-adipeux ».

Lésions pseudo-tumorales et tumeurs pseudo-adipeuses

Un certain nombre de lésions de nature inflammatoire ou granulomateuse, et de tumeurs de nature non adipeuse peuvent être constituées de cellules vacuolisées, qui peuvent en imposer pour des adipocytes et des lipoblastes.

- Lésions pseudo-tumorales: Tout processus inflammatoire touchant la graisse normale est constitué d'un mélange de cellules adipeuses matures plus ou moins atrophiques et de macrophages vacuolisés peuvent être prises à tort pour des lipoblastes et faire évoquer le diagnostic de liposarcome (bien différencié, de type sclérosant ou éventuellement pléomorphe).

- ♦ Les lésions de **cytostéatonécrose**, de **granulomes à corps étrangers** (comme au silicone dans le cas présent mais aussi en rapport avec du collagène ou d'autres produits de comblement à visée esthétique) peuvent constituer une masse pseudo-tumorale dans les tissus sous-cutanés ou dans le tissu adipeux du péritoine ou du rétropéritoine. Les histiocytes et macrophages vacuolisés ont un cytoplasme granulaire ou finement vacuolisé, et un petit noyau en position centrale dense mais non hyperchromatique. Il existe habituellement des cellules inflammatoires, des cellules géantes multinucléées et des zones de fibrose. L'immunohistochimie par le marquage du CD68 peut également aider à identifier ces cellules comme étant des macrophages.

- ♦ Le **lymphoedème massif localisé** (4) est une pathologie qui touche essentiellement les membres (cuisse) de patients obèses (poids moyen des patients=175 kg), avec une légère prédominance féminine. Cette lésion (poids moyen=8.2 kg) peut être facilement confondue avec un liposarcome bien différencié. Histologiquement, à l'opposé du liposarcome bien différencié, il n'y a pas de lipoblaste, ni d'atypie cytonucléaire. On observe en revanche de nombreux vaisseaux, aux lumières parfois dilatées, qui cheminent dans le tissu adipeux et les bandes de sclérose entourant les lobules adipeux (Fig 2). En cas de doute (du fait de la présence de cellules plurinucléées pouvant sembler hyperchromatiques et atypiques), ces

cellules ne présentent pas d'expression de HMGA2 en immunohistochimie et pas d'amplification du gène *MDM2* en FISH.

♦ L'**atrophie adipocytaire**, dans le cadre d'une dénutrition majeure. L'atrophie adipocytaire s'accompagne morphologiquement d'une réduction de la vacuole adipocytaire pouvant simuler des lipoblastes. Cette atrophie peut se rencontrer dans des situations de cachexie en lien avec l'anorexie mentale, des infections sévères (HIV notamment) et des tumeurs malignes solides.

• Tumeurs pseudo-adipeuses: Certaines tumeurs peuvent être constituées de cellules vacuolisées et peuvent alors en imposer pour une tumeur à différenciation adipeuse, principalement un liposarcome. Les plus trompeurs sont le **chordome** (Fig 3A et 3B), les **tumeurs naeviques** à cellules ballonnissantes, principalement le naevus à cellules ballonnissantes, et également le **mélanome à cellules ballonnissantes** (Fig 3C et 3D). Exceptionnellement un méningiome peut avoir une différenciation lipomateuse. Certaines tumeurs malignes comme les lymphomes non hodgkiniens, le myélome ou certains carcinomes peuvent être constitués de cellules vacuolisées en bague à chaton qui peuvent être prises à tort pour des lipoblastes. Une tumeur quelle que soit sa nature peut être constituée de cellules vacuolisées de manière artéfactuelle par **défaut de fixation**.

POINTS IMPORTANTS A RETENIR

- Toute cellule présentant un aspect vacuolisé n'est pas un adipocyte ou un lipoblaste.
- Tout processus inflammatoire touchant la graisse normale peut être pris à tort pour un lipoblaste et faire évoquer le diagnostic de liposarcome (intérêt de l'analyse FISH *MDM2* en cas de doute persistant)
- L'importance de la confrontation anatomo-clinique (connaissance des antécédents, taille, localisation, profondeur de la lésion,...) couplée à une analyse morphologique minutieuse (cellule vacuolisée « lipoblastique » ou « pseudo-lipoblastique », cellules d'accompagnement,), parfois complétée par une analyse immunohistochimique ciblée.

Références

- 1- Lee Y, Song SE, Yoon ES, Bae JW, Jung SP. Extensive silicone lymphadenopathy after breast implant insertion mimicking malignant lymphadenopathy. Ann Surg Treat Res. 2017;93:331-335.

- 2- Glicenstein J. The first "fillers", vaseline and paraffin. From miracle to disaster. *Ann Chir Plast Esthet.* 2007;52 :157-61.
- 3- Gilbert E, Hui A, Waldorf HA. The basic science of dermal fillers: past and present Part I: background and mechanisms of action. *J Drugs Dermatol.* 2012 ;11:1059-68.
- 4- Kurt H, Arnold CA, Payne JE, Miller MJ, Skoracki RJ, Iwenofu OH. Massive localized lymphedema: a clinicopathologic study of 46 patients with an enrichment for multiplicity. *Mod Pathol.* 2016 ;29:75-82

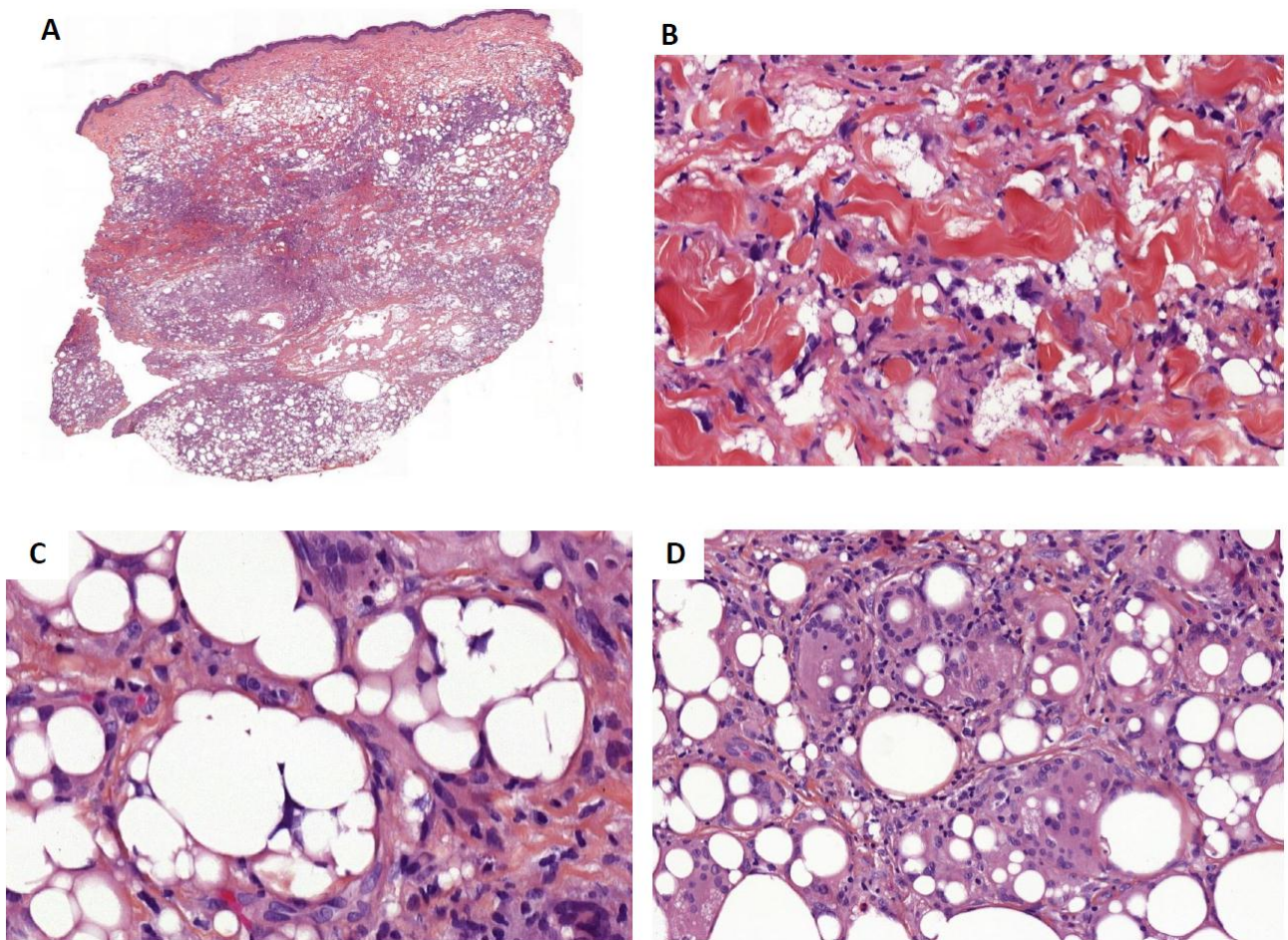


Figure 1. Infiltration du derme réticulaire et de l'hypoderme par des vacuoles optiquement vide, de taille variable (A, HE). Cellules microvacuolées infiltrant les trousseaux de collagène du derme (B, HE). Aspect de « lipoblaste pléomorphe » sous la forme de vacuoles optiquement vide, à bords nets et qui refoule le noyau en l'encochant ; noyau hyperchromatique (C, HE). Formations optiquement vides sont cernées par des cellules géantes plurinucléées (D, HE).

Reticular dermis and hypodermis infiltration by optically empty vacuoles of variable size (A, HE). Microvacuolated cells infiltrating dermal collagen bundles (B, HE). "Pleomorphic lipoblast": optically empty vacuoles, with clear edges and which pushes the nucleus by notching it; hyperchromatic nucleus (C, HE). Optically empty formations are surrounded by giant multinucleated cells (D, HE).

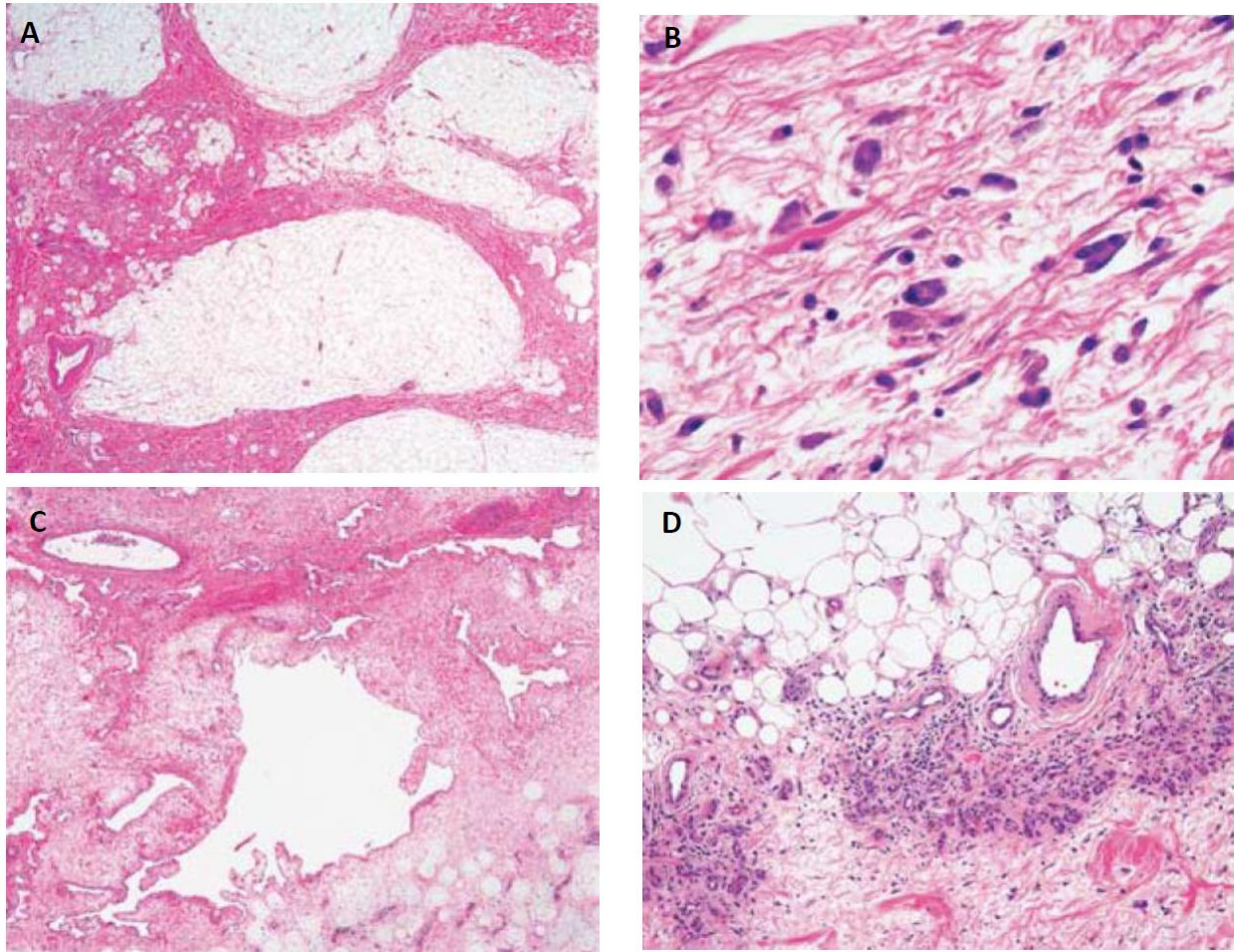


Figure 2. De larges septa fibreux enserrant le tissu adipeux mature (A, HE). Augmentation du nombre de fibroblastes «atypiques» et de cellules multinucléées dans les bandes fibreuses (B, HE). Présence de lymphatiques ectatiques de forme irrégulière dans les bandes fibreuses (C, HE). La présence de capillaires réactifs agrégés à la jonction entre le tissu conjonctif adipeux et fibreux (D, HE) sont des proliférations vasculaires classiquement observées dans le lymphœdème localisé massif.

A common finding is broad fibrous septa that interlace the mature adipose tissue (A, HE). Increased number of 'atypical' fibroblasts in the fibrous bands and multinucleated cells (B, He). Ectatic,

irregularly shaped lymphatics in the fibrous bands (C, HE) and reactive capillaries aggregated at the junction between adipose and fibrous connective tissue (D, HE) are characteristic vascular proliferations seen in massive localized lymphedema.

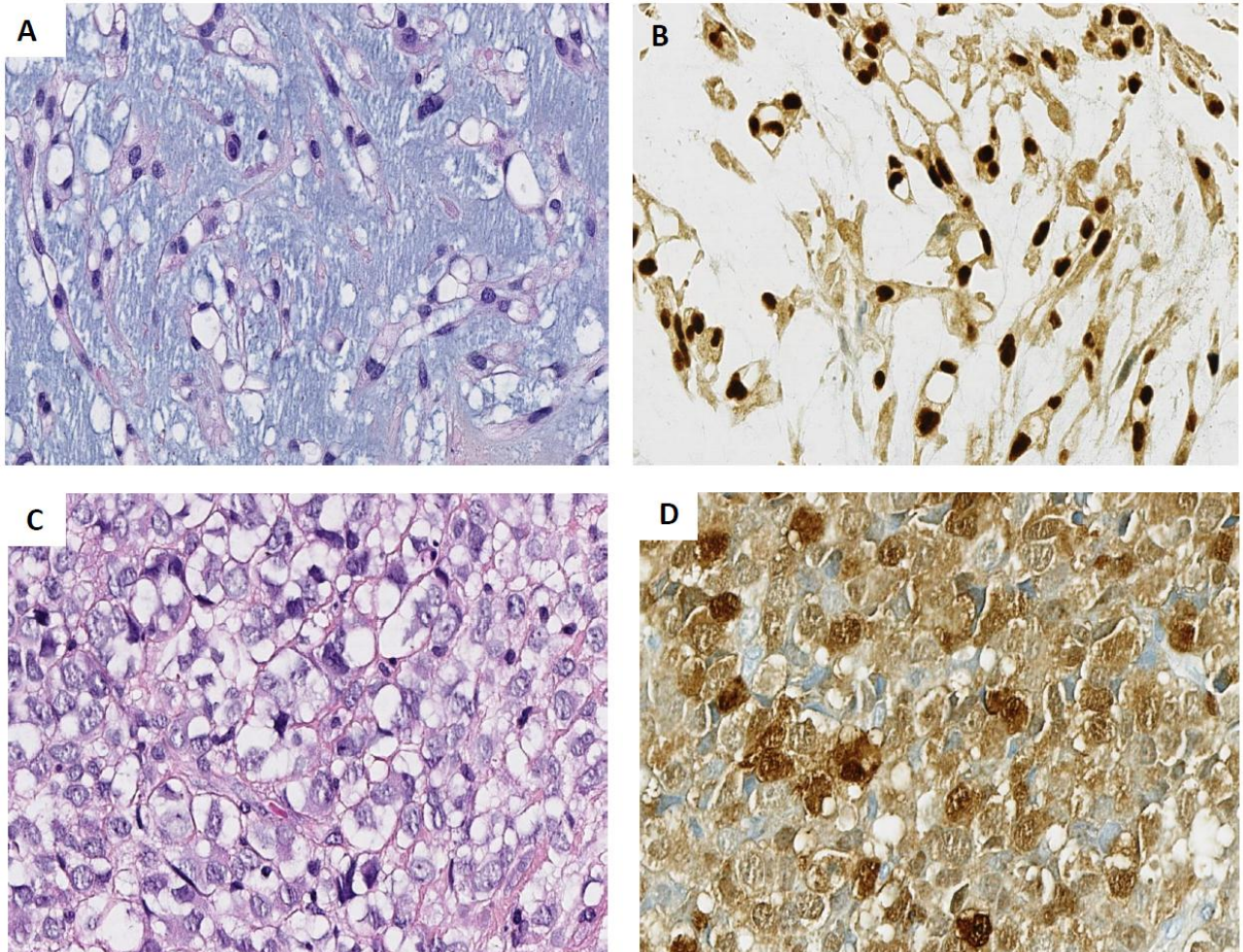


Figure 3. Chordome (A et B). Cellules vacuolisées, d’aspect « adipocytaire » au sein d’une matrice myxoïde (A, HE). Expression nucléaire diffuse des cellules tumorales avec le brachyurie en immunohistochimie (B, HE). Mélanome à cellules ballonisantes (C et D). Cellules au noyau volumineux avec vacuole clair (optiquement vide, « lipoblastique »)(C, HE). Expression cytoplasmique et nucléaire de la PS100 (D, HE).

Chordoma (A and B). Note the well-defined cell boundaries giving an « adipocyte-like » appearance (A, HE). The nuclei of chordoma cells showing immunoreactivity for brachyury (B, HE). Melanoma with ballooning cells (C and D). Large nucleus cells with clear vacuole (optically empty, "lipoblastic")(C, HE). Tumor cells show cytoplasmic and nuclear expression with S100 protein.

Cas n°3 - François Le Loarer - Institut Bergonié, Bordeaux

Renseignements cliniques

Il s'agit d'un patient de 47 ans sans antécédent notable présentant une masse de l'épaule gauche entraînant une gêne fonctionnelle. Le bilan d'imagerie identifie sur l'IRM une masse sous cutanée de 10 cm avec signal « graisseux » mais hétérogène comportant des zones rehaussées après injection de Gadolinium.

Cette lésion initialement explorée par microbiopsie guidée par échographie a secondairement fait l'objet d'une exérèse chirurgicale compte tenu de la gêne fonctionnelle occasionnée.

Diagnostic

Lipome à cellules fusiformes/pléomorphes.

Description macroscopique

Il s'agissait d'une pièce de résection de 8 cm de grand axe d'aspect adipeux à la coupe sans zone charnue identifiable.

Description histologique

Le prélèvement est constitué d'une prolifération adipeuse mêlant des secteurs matures et des secteurs lipoblastiques. Les logettes adipocytaires sont de taille très irrégulière comportant par place un noyau hyperchromatique bien visible et la masse est vaguement compartimentée par des septa fibreux incomplets (Fig 1A).

Les septas comportent de rares cellules fusiformes d'aspect fibroblastique, aspécifique dépourvues d'atypies ainsi que des lipoblastes pléomorphes (Fig. 1B et 1C).

Le panel immunohistochimique a montré la négativité de HMGA2 et une positivité hétérogène des cellules pléomorphes et fusiformes pour le CD34.

L'index de prolifération a été estimé avec le Ki67/Mib1 à 5-10% selon les secteurs sans activité mitotique significative décelée.

Un screening par FISH avec la sonde ciblant *MDM2* a été effectué préalablement à la chirurgie afin de rechercher un critère diagnostique péjoratif. Ce screening n'a retrouvé qu'une polysomie avec 4 à 7 copies de *MDM2* par cellules mais avec ratio centromérique conservé, autorisant une exérèse chirurgicale marginale.

L'importance du pléomorphisme et la présence disséminée de lipoblastes pléomorphes a motivé la réalisation d'une hybridation génomique comparative (CGH-array) retrouvant un profil génomique peu remanié avec délétions hétérozygotes des gènes suppresseurs de tumeur *RBI* et TP53, en l'absence d'amplicon au niveau de *MDM2* (Figure 1D).

Commentaire

Les lipomes à cellules fusiformes/pléomorphes désignent un groupe de lésions adipeuses bénignes avec continuum morphologique incluant les lipomes à cellules fusiformes et les lipomes à cellules pléomorphes ou des formes intermédiaires mêlant ces 2 aspects morphologiques en proportion variable.

Cet ensemble lésionnel est associé à des altérations récurrentes du gène suppresseur de tumeurs *Retinoblastoma 1 (RBI)(1)*.

Ces lésions affectent de façon élective les adultes avec prédominance masculine. Elles sont le plus souvent uniques, de topographie superficielle et se développent avec prédilection au niveau des épaules, du dos et du cou. Ces lésions mesurent moins de 10cm dans 90% des cas et font moins de 5cm dans la moitié des cas(2). Elles sont en règle bien délimitées.

Histologiquement, ces lésions sont constituées d'une triple composante adipeuse mature, fusocellulaire et pléomorphe dont les proportions respectives varient d'une lésion à l'autre.

La composante fusocellulaire n'est jamais atypique, présentant un aspect « fibroblastique » avec noyau ovalaire clair et un cytoplasme discrètement éosinophile, se mêlant à un stroma myxoïde, contenant des mastocytes et des fibres collagènes ondulées (Fig. 2A). La composante pléomorphe est constitué de cellules aux noyaux hyperchromatiques, parfois plurinucléées de disposition concentrique dite en bouquet de fleur ou « floret cells » (Fig. 2B et 2C).

Immunohistochimie

HMGA2 est négatif dans 80% des cas (3) alors que le CD34 est en règle positif de façon diffuse et intense (Fig. 2D). La composante pléomorphe, comporte un marquage focal volontiers faible pour MDM2 dans 10% des cas (4) mais l'immunohistochimie anti-MDM2 n'est en règle pas recommandée dans le panel immunohistochimique des lésions adipeuses matures.

Il existe toujours une perte d'expression de *RBI* (Fig.1E) au niveau des noyaux des cellules fusiformes et pléomorphes (5) mais en pratique le marquage n'est interprétable de façon robuste (en raison d'une co-perte d'expression dans les témoins internes ou perte d'expression mosaïque) que dans la moitié des cas.

Aspects moléculaires

Ces lésions sont associées à des délétions hétérozygotes des gènes suppresseurs de tumeurs TP53 et RB1 (Fig. 1D). Leur génome comporte des pertes segmentaires, en règle sans délétion homozygote (1).

Diagnostics différentiels

Selon la prédominance des différentes composantes, différents diagnostics différentiels peuvent être considérés.

Si la composante fusocellulaire prédomine, le diagnostic de myofibroblastome de type mammaire peut être discuté. Il s'agit de lésions bénignes sous-cutanées volontiers localisées dans les régions inguinales, fesse ou paroi abdominale, mesurant en règle moins de 5cm. Ils sont constitués comme les lipomes à cellules fusiformes d'une composante adipocytaire mature et d'une composante fusocellulaire. Toutefois, la composante fusocellulaire est plus dense, les cellules comportent des noyaux ovalaires plus volumineux. Le stroma associé est semblable de type myxoïde ponctué de mastocytes et de fibres collagène stromales. Les cellules expriment le CD34 mais aussi la desmine et les récepteurs hormonaux. Les myofibroblastomes sont également associés à des monosomies en 13q et 16q, et RB1 est inactivé en immunohistochimie dans 90% des cas (5).

Dans les formes plus cellulaires, la composante fusiforme mêlée à la composante adipeuse mature peut focalement donner un aspect « en nid d'abeille » et faire discuter une variante myxoïde de dermatofibrosarcome (DFSP) (protuberans ou de Darier et Ferrand) d'autant que le CD34 est aussi exprimé de façon marquée dans ces lésions. Ces lésions sont classées en tumeurs à malignité intermédiaire. Toutefois à la différence du DFSP, les cellules des lipomes à cellules fusiformes s'arrangent en faisceaux plus lâches et le stroma myxoïde contient des fibrilles collagènes. De plus, la bordure périphérique est bien tracée et le degré d'infiltration est très restreint au contraire du mode d'infiltration en nids d'abeille des DFSP. Si le doute persiste, un screening FISH à la recherche d'un réarrangement de *COL1A1-PDGFB* permet d'écarter ce diagnostic différentiel.

Si la composante pléomorphe prédomine, c'est la possibilité d'une tumeur lipomateuse atypique qui peut être envisagée. Les atypies comme dans l'observation présentée ici peuvent être très marquées avec présence de monstruosité nucléaires. La composante lipoblastique peut également être pléomorphe faisant suspecter une lésion adipeuse maligne. Toutefois, le plus souvent l'activité mitotique reste limitée ou inexistante et la lésion bien délimitée. Par contre, dans les tumeurs lipomateuses atypiques (nom préconisé pour les « liposarcomes bien différenciés » en topographie tronculaire ou aux membres), la composante fusocellulaire est également le siège d'atypie, absente dans un lipome pléomorphe (6)(Fig. 3A et 3B). En immunohistochimie, les lipomes pléomorphes

sont négatifs pour HMGA2 dans 80% des cas, dont la négativité conjointement à la positivité diffuse du CD34 permet d'écartier l'hypothèse de tumeur maligne dans un contexte clinique cohérent (petite lésion superficielle siégeant du cou/dos). Si d'autres critères inhabituels sont associés (taille supérieure à 5cm et encore plus au-delà de 10cm, topographie plus profonde, mitose atypique), des explorations complémentaires doivent être pratiquées : une immunohistochimie anti-MDM2 ou mieux un screening FISH avec la sonde MDM2 pour documenter l'existence d'une amplification (2). En cas de pléomorphisme marqué, le caractère condensé de la chromatine rend la FISH d'interprétation délicate faisant discuter une possible polysomie ou un faible niveau d'amplification. Dans ce cas de figure, une CGH-array est pratiquée afin d'écartier la présence d'une amplification. Elle a l'avantage de permettre une étude pangénomique, écartant ainsi des mécanismes oncogéniques alternatifs à MDM2 (7). Enfin, une fraction de tumeurs dénommées « tumeur adipeuse pléomorphe atypique » comportent malgré l'absence d'amplification oncogénique un potentiel de récurrence locale faible (6). Sur le plan morphologique, ces lésions sont définies par une bordure infiltrante, la présence d'atypie associées de la composante fusocellulaire, de figures mitotiques en particulier atypique et souvent une topographie profonde ou une taille lésionnelle supérieure à 10cm (6) : la présence de ces caractéristiques n'est pas compatible avec l'hypothèse d'un lipome pléomorphe. La présence de lipoblastes pléomorphes pourrait évoquer un liposarcome pléomorphe : toutefois il s'agit de sarcomes pléomorphes indifférenciés comportant en quantité variable une population de lipoblastes pléomorphes : leur cellularité et l'activité mitotique marquée les distinguent aisément de ce cadre diagnostique (Fig. 4A et 4B).

POINTS IMPORTANTS A RETENIR

- Les lipomes à cellules fusiformes/pléomorphes sont des tumeurs adipeuses bénignes, superficielles, mesurant typiquement moins de 5cm, affectant avec prédilection les régions scapulaires postérieures.
- Ces tumeurs comportent une triple composante en proportion variable : adipeuse mature voire lipoblastique, une population fusocellulaire non atypique CD34+ et des cellules hyperchromatiques CD34+.
- L'expression marquée du CD34 est un indice diagnostique utile et les cellules lésionnelles perdent l'expression nucléaire de RB1 dans près d'un cas sur 2.
- Ces lésions posent en fait des problèmes diagnostiques en cas de siège ou de taille inhabituels et d'atypies marquées.

- Face à une petite lésion superficielle évocatrice de lipome à cellules fusiformes/pléomorphes, un panel incluant les anticorps HMGA2 et CD34 est utile si les atypies sont marquées et inquiètent.
- En cas d'atypie clinique, d'activité mitotique ou d'atypies diffuses (présentes dans toutes les composantes cellulaires), un screening par FISH MDM2 est indiquée éventuellement complété par d'autres explorations plus poussées.}

Références

1. Dahlen A, Debiec-Rychter M, Pedoutour F, Domanski HA, Hoglund M, Bauer HC, et al. Clustering of deletions on chromosome 13 in benign and low-malignant lipomatous tumors. *Int J Cancer*. 2003;103(5):616-23.
2. Clay MR, Martinez AP, Weiss SW, Edgar MA. MDM2 Amplification in Problematic Lipomatous Tumors: Analysis of FISH Testing Criteria. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(10):1433-9.
3. Dreux N, Marty M, Chibon F, Velasco V, Hostein I, Ranchere-Vince D, et al. Value and limitation of immunohistochemical expression of HMGA2 in mesenchymal tumors: about a series of 1052 cases. *Mod Pathol*. 2010;23(12):1657-66.
4. Clay MR, Martinez AP, Weiss SW, Edgar MA. MDM2 and CDK4 Immunohistochemistry: Should It Be Used in Problematic Differentiated Lipomatous Tumors?: A New Perspective. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(12):1647-52.
5. Chen BJ, Marino-Enriquez A, Fletcher CD, Hornick JL. Loss of retinoblastoma protein expression in spindle cell/pleomorphic lipomas and cytogenetically related tumors: an immunohistochemical study with diagnostic implications. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(8):1119-28.
6. Creytens D, Mentzel T, Ferdinande L, Lecoutere E, van Gorp J, Atanesyan L, et al. "Atypical" Pleomorphic Lipomatous Tumor: A Clinicopathologic, Immunohistochemical and Molecular Study of 21 Cases, Emphasizing its Relationship to Atypical Spindle Cell Lipomatous Tumor and Suggesting a Morphologic Spectrum (Atypical Spindle Cell/Pleomorphic Lipomatous Tumor). *Am J Surg Pathol*. 2017;41(11):1443-55.
7. Pissaloux D, Loarer FL, Decouvelaere AV, Paindavoine S, Houlier A, Vernay L, et al. MDM4 amplification in a case of de-differentiated liposarcoma and in-silico data supporting an oncogenic event alternative to MDM2 amplification in a subset of cases. *Histopathology*. 2017;71(6):1019-23.

Figure 1

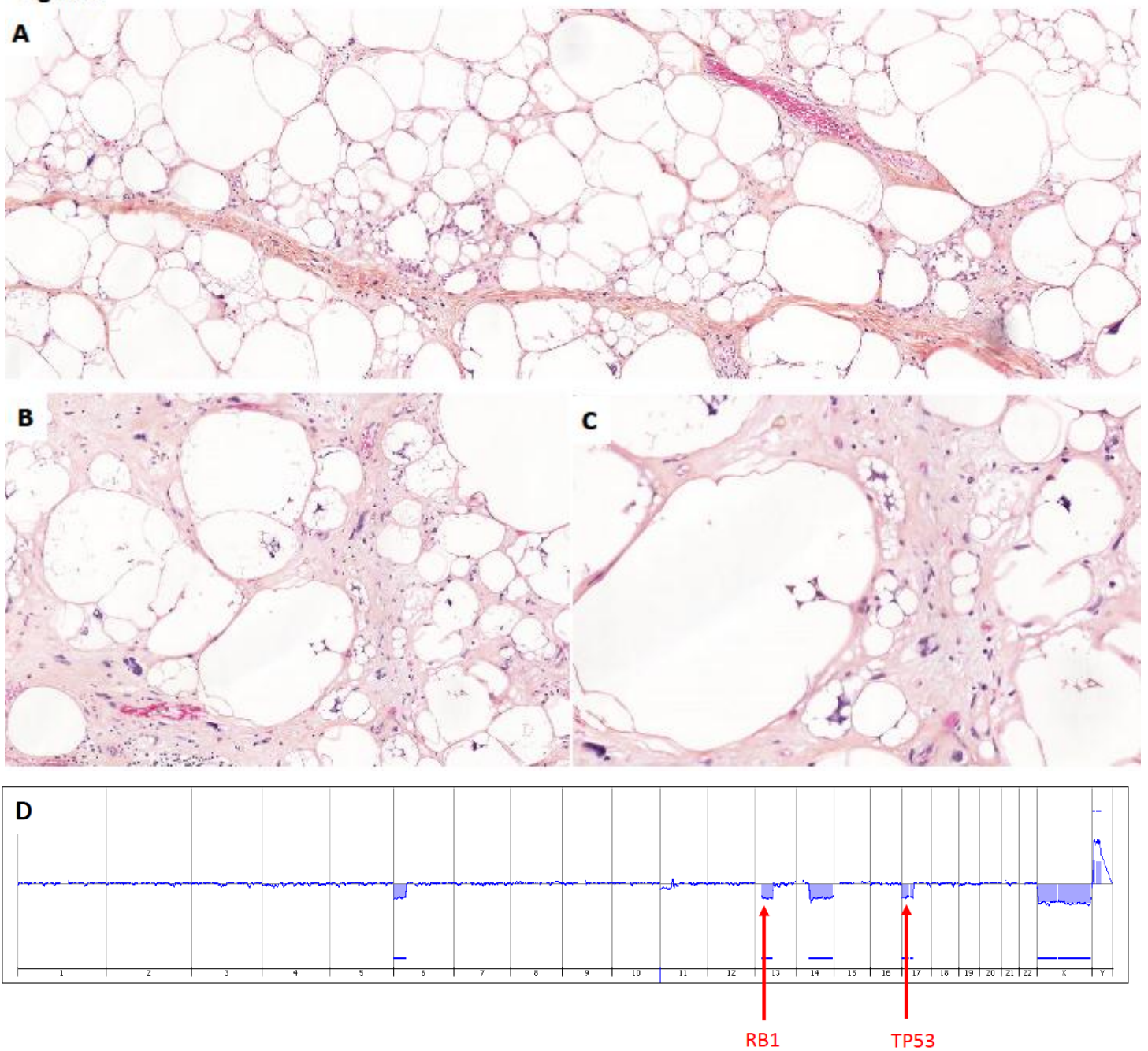


Figure 1. Lipome pléomorphe avec secteurs pléomorphes marqués et lipoblastiques (A, B, C). Profil génomique par CGH-array (hybridation génomique comparative) du cas de lipome pléomorphe. Une confirmation moléculaire est indispensable en cas d'atypies sévères diffuses dans ce contexte de tumeur volumineuse. Le profil met en évidence des pertes chromosomiques segmentaires avec délétions hétérozygotes en 13q14 (RB1) et 17p13 (TP53), écartant les diagnostics différentiels de liposarcome pléomorphe et de liposarcome dédifférencié (D).

Genomic profile (aCGH) of a pleomorphic lipoma displaying severe cytologic atypia. Molecular testing was warranted in this case due to the severity of atypia, lipoblastic differentiation and large size of the tumor. This profile rules out the differential of pleomorphic liposarcoma and dedifferentiated liposarcoma. Heterozygous deletions of RB1 and TP53 are common in spindle cell/pleomorphic lipomas (D).

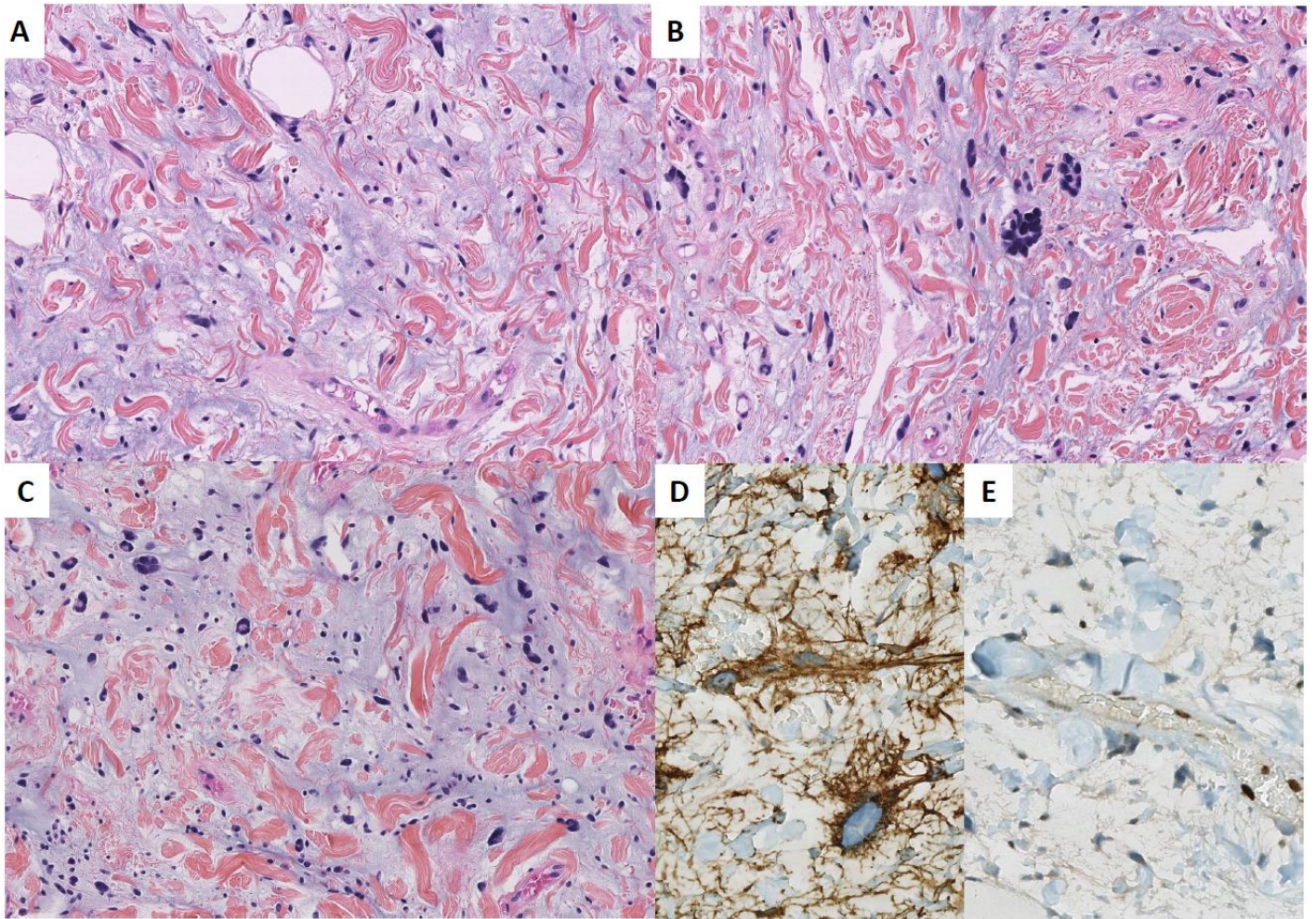


Figure 2. Lipome à cellules fusiformes/pléomorphes typique avec (A) secteurs fusiformes comportant un abondant stroma myxoïde, des fibrilles collagènes et une population fusiforme dépourvue d'atypie, (B/C) avec présence disséminée de cellules multinucléées « floret » hyperchromatiques. Les composantes fusocellulaires et pléomorphes expriment diffusément le CD34 (D) et perdent l'expression nucléaire de RB1 ici conservée par les cellules endothéliales.

Typical spindle cell/pleomorphic lipoma with coexistent (A) spindled component admixed in a myxoid and collagenous stroma as well as (B/C) interspersed pleomorphic and floret cells. Tumor cells express diffusely CD34 and loose RB1 nuclear expression, retained in endothelial cells.

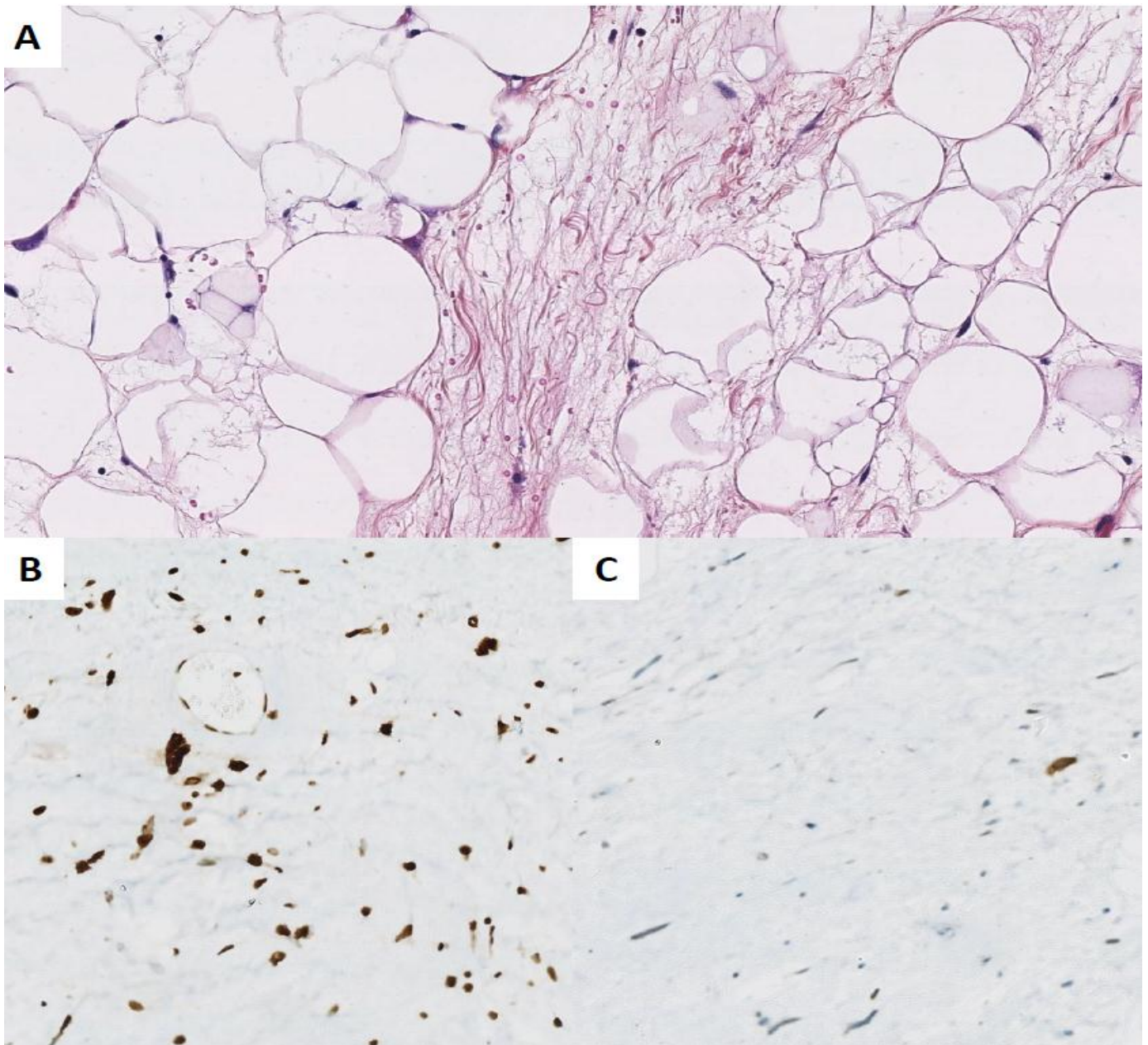


Figure 3. Liposarcome bien différencié, variante sclérosante. Lésion adipeuse mature avec variations de taille des logettes adipocytaires et cellules atypiques hyperchromatiques présentes dans la composante scléreuse et dans les zones adipeuses (A). Expression diffuse de HMGA2 alors que l’expression de MDM2 reste focale et faible (B/C). Il existait une amplification de *MDM2* en FISH.

Well-differentiated liposarcoma, sclerosing subtype. Mature adipose lesion with variations in fat cell size and atypical hyperchromatic cells present in the sclerotic component and in the fat areas (A). Tumor cells express diffusely HMGA2 whereas MDM2 expression remains focal and weak (B/C). FISH showed an amplification of the MDM2 gene.

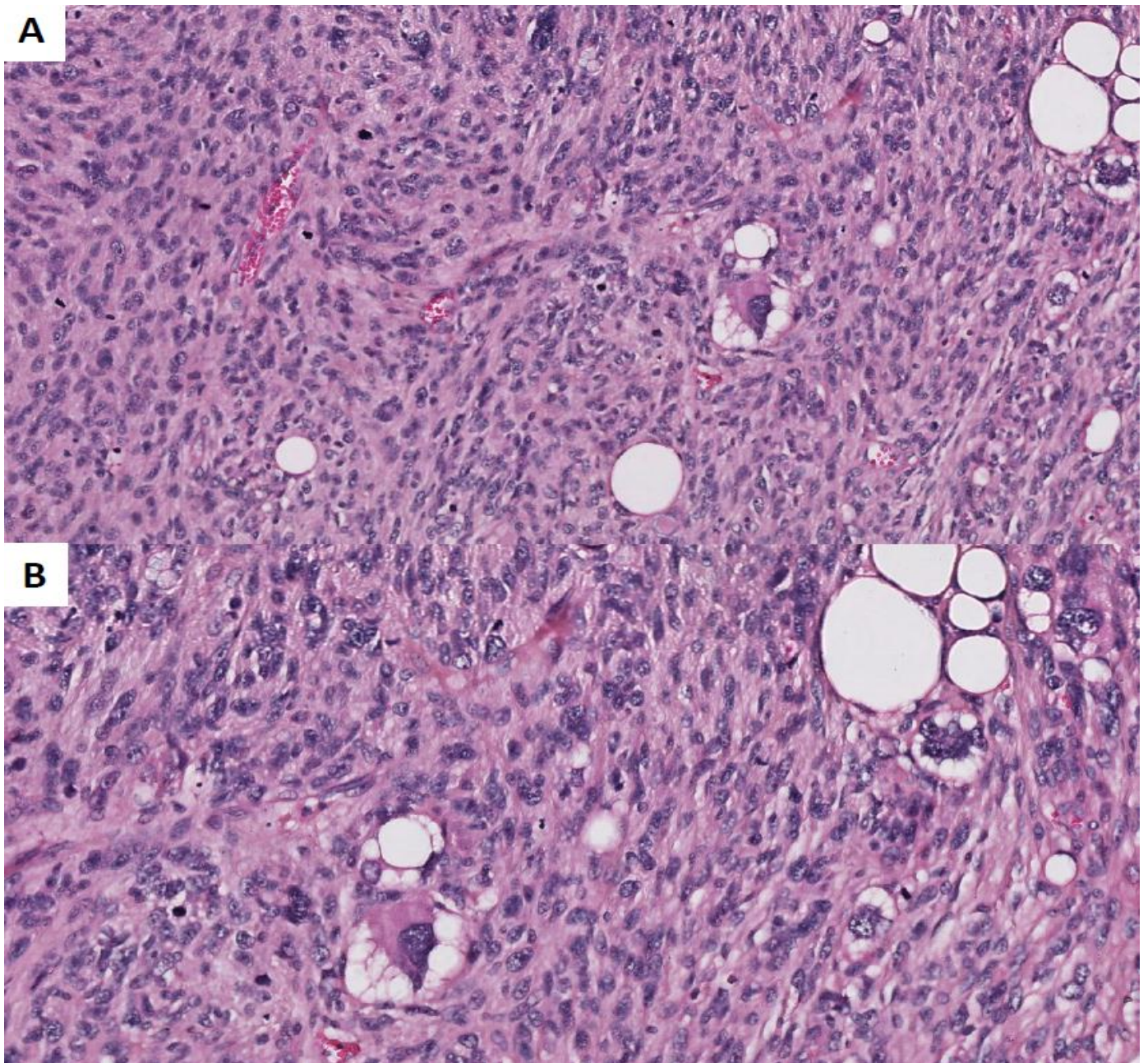


Figure 4. Liposarcome pléomorphe typique comportant une transition abrupte entre des secteurs indifférenciés pléomorphes et des secteurs avec différenciation lipoblastique (A). Il contient des lipoblastes pléomorphes défini par de volumineux noyaux hyperchromatiques encochés par les vascoles lipidiques (B).

Typical pleomorphic liposarcoma with abrupt transition between an undifferentiated pleomorphic and lipogenic components (A). By definition they contain pleomorphic lipoblast defined by a pleomorphic nucleus scalloped by the lipidic vacuoles (B).

Renseignements cliniques

Homme de 32 ans. Découverte lors d'un bilan d'hypertension artérielle (révélée par des céphalées), d'une masse la cuisse droite, située dans le muscle biceps fémoral. A l'IRM, masse bien limitée, hétérogène, à signal partiellement graisseux, mesurant 36 mm de grand axe.

Diagnostic

Tumeur adipeuse à classer.

Macroscopie

3 carottes de 14 gauge.

Histologie/Immunohistochimie/Test moléculaire

Il s'agit d'une prolifération tumorale montrant une différenciation adipeuse (Fig 1). Cette différenciation est caractérisée par la présence de cellules d'aspect adipocytaire de taille et de maturité variable avec de nombreux lipoblastes (Fig 2). Ces cellules adipeuses sont atypiques avec des noyaux volumineux hyperchromatiques. Entre ces cellules on note la présence de cellules fusiformes atypiques avec des noyaux hyperchromatiques dans les septa fibreux (Fig 3) et en dehors. De nombreux vaisseaux sont présents sur un fond fibro-myxoïde. En immunohistochimie, de rares noyaux expriment MDM2 (Fig 4), de très nombreuses cellules expriment la protéine S100 (Fig 5) et le CD34 (Fig 6). Au niveau des cellules fusiformes le KI-67 reste bas. L'hybridation in situ fluorescente montre une amplification du gène *MDM2* dans 80% des cellules tumorales (Fig 7).

Commentaires

Avant de connaître la présence d'une amplification du gène *MDM2*, les images pouvaient faire discuter différentes lésions adipeuses.

Les tumeurs bénignes :

Un lipome à cellules fusiformes ne peut pas être exclu. Ce diagnostic peut être avancé sur la présence d'un contingent de cellules fusiformes modérément atypiques sur fond fibro-myxoïde, exprimant fortement le CD34, associé à un contingent adipeux. La présence d'une hyperexpression en immunohistochimie de la protéine MDM2 va à l'encontre de ce diagnostic.

Un lipome remanié semble peu probable. Les lipomes peuvent comporter des lipoblastes, mais ils n'ont jamais de contingent à cellules fusiformes aussi développé et surtout jamais atypiques ni d'adipocytes atypiques.

Les tumeurs à agressivité locale :

Une « tumeur lipomateuse atypique » dans une forme sclérosante peut être évoquée. La présence de cellules fusiformes atypiques dans les bandes fibreuses dans une tumeur à différenciation adipeuse est caractéristique des liposarcomes bien différencié/tumeurs lipomateuses atypiques. La présence de cellules exprimant MDM2 en immunohistochimie fait suspecter une amplification du gène codant pour cette protéine, donc un liposarcome bien différencié ou dédifférencié. La présence de ce contingent à cellules fusiformes modérément atypique avec un index de prolifération peu élevé peut faire évoquer une tumeur lipomateuse atypique/liposarcome bien différencié dans une forme sclérosante.

Les tumeurs malignes :

Un liposarcome dédifférencié avec un contingent lipoblastique doit être suspecté. Il s'agit ici d'une tumeur adipeuse montrant des cellules fusiformes atypiques en assez grand nombre qui, même avec un index de prolifération bas, fait suspecter un contingent dédifférencié. Les très nombreux lipoblastes peuvent s'inscrire dans le cadre d'un liposarcome dédifférencié lipoblastique, c'est-à-dire que le contingent lipoblastique correspond à un contingent « dédifférencié-redifférencié ».

Un liposarcome myxoïde peut être évoqué sur la présentation clinique et le terrain (tumeur de la cuisse chez un adulte jeune de sexe masculin). Au faible grossissement la présence d'un contingent fibro-myxoïde et d'une vascularisation riche pourrait mimer aussi cette tumeur. Mais dès le grossissement supérieur on se rend compte que la vascularisation fine et « grillagée » (le fameux « chicken wire ») est absente. La positivité du CD34 est également un argument négatif pour ce diagnostic.

La présence d'une amplification de *MDM2* en FISH fait retenir les deux hypothèses diagnostiques suivantes :

- 1) **Liposarcome dédifférencié dans une forme lipoblastique.**
- 2) **Tumeur lipomateuse atypique dans une forme sclérosante.**

D'après les données de la base du Réseau de référence en pathologie des sarcomes (RRePS), les liposarcomes liés à une amplification de *MDM2* (la tumeur lipomateuse atypique (ALT)/liposarcome bien différencié (LPSBD) qui est une tumeur à agressivité locale et le liposarcome dédifférencié qui est une tumeur maligne) sont les plus fréquents : entre 2010 et 2014, 1922 cas ont été enregistrés sur un total de 2369 liposarcomes. Sur ces 1922 cas, on compte 941 ALT/LPSBD (611 ALT et 330 LPSBD) et 981 liposarcomes dédifférenciés.

Les tumeurs lipomateuses atypiques sont des tumeurs mésoenchymateuses localement agressives (1). Il s'agit de la même entité que le liposarcome bien différencié mais ce dernier terme est réservé à des tumeurs dont l'exérèse ne pourra pas être complète (comme les tumeurs situées dans le rétropéritoine ou le médiastin). En effet si les ALT/liposarcomes bien différenciés ne sont pas pourvoyeurs de métastase, ils risquent de récidiver si l'exérèse est incomplète. Les récurrences multiples dans ces localisations entraînent souvent le décès du patient avec ou sans phénomènes de dédifférenciation, c'est pourquoi le terme de liposarcome est préféré dans ces cas-là.

Les ALT/LPSBD touchent autant les hommes que les femmes, l'âge moyen étant de 65 ans. Ces tumeurs sont majoritairement profondes. Pour les ALT le site préférentiel est représenté par les membres inférieurs. Pour les LPSBD, le site préférentiel étant le tronc interne (dont le rétropéritoine) (Données RRePS non publiées).

Cliniquement, il s'agit le plus souvent d'une tumeur profonde de grande taille évoluant lentement.

Macroscopiquement, ces tumeurs sont souvent bien limitées, parfois infiltrantes, de couleur jaune et d'aspect graisseux. L'enjeu de l'examen macroscopique est d'échantillonner suffisamment la tumeur pour ne pas méconnaître une zone de dédifférenciation, ce qui changerait le diagnostic et le pronostic.

Histologiquement les ALT/LPSBD sont divisées en 3 groupes : les adipeuses (ou lipoma-like), les sclérosants et les inflammatoires.

- Forme adipeuse « lipoma-like » (Fig 8). La lésion ressemble à un lipome avec, en plus, des cellules atypiques, à noyau pléomorphe, hyperchromatique, souvent bien visibles au niveau des septas fibreux. Les lipoblastes sont habituellement peu nombreux ; ils ne sont pas nécessaires pour faire le diagnostic de liposarcome bien différencié.
- Forme sclérosante (Fig 9). Elle est fréquemment observée dans le rétropéritoine et la région paratesticulaire. Il s'agit de plages de fibrose dense ou myxoïde contenant des cellules atypiques à noyaux pléomorphes et hyperchromatiques. Dans quelques cas, ces cellules

atypiques peuvent être retrouvées au niveau de la paroi des vaisseaux. Il peut exister des zones riches en capillaires à paroi épaissie.

- Forme inflammatoire. Cette forme survient presque exclusivement dans le rétropéritoine. La lésion ressemble à la forme sclérosante du LPS bien différencié avec, en plus, une composante inflammatoire importante faite de lymphocytes et de plasmocytes. Cette composante inflammatoire peut être prédominante, et comporter de véritables follicules lymphoïdes et un infiltrat inflammatoire polymorphe.

Sur le plan immunohistochimique, les liposarcomes bien différenciés se caractérisent par une surexpression de certaines protéines comme MDM2, CDK4 et HMGA2 (2,3). Les cellules fusiformes et pléomorphes expriment aussi, classiquement, le CD34.

Les ALT/LPSDB présentent un caryotype simple et des anomalies génétiques particulières : chromosomes en anneaux et chromosomes géants dérivés des régions q14-15 du chromosome 12 (1,2). Les gènes d'importance qui sont amplifiés dans ces amplicons sont les gènes *MDM2* (situé en 12q15), *HMGA2* (situé en 12q14.3), et *CDK4* (situé en 12q14.1). L'amplification de *MDM2* et de *HMGA2* vont souvent de pair. Dans 90% des LPS bien différenciés, *CDK4* est amplifié en même temps que *MDM2* même s'il n'appartient pas au même amplicon. L'amplification des gènes *MDM2*, *CDK4* et *HMGA2* peut être mise en évidence par Hybridation in situ fluorescente (FISH), PCR quantitative, par CGH-array ou par le séquençage à haut débit (Copy Number Variation) (4,5). Pour mettre en évidence l'amplification du gène *MDM2*, la technique actuellement gold standard est la FISH avec une sonde MDM2 et une sonde centromérique. Il a été montré que dans le cas des tumeurs bien différenciées, le FISH est plus sensible que la PCR (6).

Ce test diagnostique permet donc de différencier une tumeur adipeuse bien différenciée bénigne (lipome) d'un liposarcome bien différencié ou d'un contingent bien différencié d'un liposarcome dédifférencié. Or, compte tenu de la fréquence des lipomes, un tel test ne peut pas être réalisé sur chaque lipome. Ainsi, la réalisation d'une micro-biopsie dans le but de réaliser un test moléculaire suit plusieurs indications rappelées dans un article du Groupe sarcome français en cours de publication (Fouque et al): une tumeur de plus de 10 cm purement graisseuse, une localisation profonde ou intra-tronculaire, la présence d'un contingent tissulaire non adipeux au sein de la tumeur, présence de septa internes épais, croissance de la tumeur, caractère récidivant, présence de calcifications intra-tumorales, caractère multinodulaire, envahissement des structures adjacentes ou érosion osseuse.

En dehors de tout point d'appel histologique pouvant faire suspecter un liposarcome bien différencié ou dédifférencié, ces critères permettent de poser l'indication d'un test moléculaire sur une microbiopsie ou une biopsie.

Les liposarcomes dédifférenciés sont des tumeurs malignes. La différenciation peut être présente de novo ou survenir secondairement sur un liposarcome bien différencié.

Ces tumeurs sont plus fréquentes chez les hommes que chez les femmes, l'âge moyen au diagnostic est 65 ans.

Il s'agit habituellement de tumeur de grande taille, profondément située. La localisation préférentielle est le rétropéritoine (données RREPS non publiées).

Les liposarcomes dédifférenciés ne montrent pas toujours de zone adipeuse, mais certains conservent un contingent bien différencié. Dans ce cas, les zones de liposarcome bien différencié sont le plus souvent de type sclérosant, et s'associent le plus fréquemment avec des zones de sarcome peu différencié à cellules fusiformes et pléomorphes, de haut grade de malignité. Plus rarement, a pu être observée une dédifférenciation de "faible grade de malignité", sous la forme de plages ressemblant à une fibromatose ou à un fibrosarcome bien différencié ou bien une dédifférenciation sous l'aspect morphologique d'un liposarcome pléomorphe c'est-à-dire riche en lipoblastes (7). Les 3 formes de dédifférenciation possèdent la même incidence fâcheuse sur le pronostic (2). La dédifférenciation se développe le plus souvent au niveau du rétropéritoine.

Comme les ALT/LPSBD, les liposarcomes dédifférenciés sont caractérisés par la présence d'une amplification de la région 12q contenant *MDM2* et *HMGA2*. Le profil génomique est souvent plus perturbé que pour les ALT/LPSBD avec, entre autres, des amplifications en 1p32 et 6q23 (1).

POINTS IMPORTANTS A RETENIR

- Les liposarcomes liés à une amplification de *MDM2* sont les liposarcomes les plus fréquents. Ils sont représentés par les tumeurs lipomateuses atypiques/liposarcomes bien différenciés qui sont des tumeurs à agressivité locale et les liposarcomes dédifférenciés qui sont des tumeurs malignes avec risque de métastases.
- Les termes « liposarcome bien différencié » et « tumeur lipomateuse atypique » désignent la même entité. Le terme « liposarcome bien différencié » est utilisé pour les tumeurs situées

dans des localisations ne permettant pas une exérèse complète (comme le rétropéritoine ou le médiastin).

- La FISH reste actuellement le test gold standard pour mettre en évidence l'amplification de MDM2 permettant les diagnostics de liposarcome bien différencié et dédifférencié. En dehors de points d'appel histologiques, sa réalisation est indiquée par des critères cliniques et radiologiques.

Références

1. Christopher Fletcher, Julia Bridge, Pancras Hogendoorn, Mertens Frederik. WHO Classification of tumors of soft tissue and bone 4th edition.
2. Coindre J-M, Pédeutour F, Aurias A. Well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas. *Virchows Arch Int J Pathol.* févr 2010;456(2):167-79.
3. Binh MBN, Sastre-Garau X, Guillou L, de Pinieux G, Terrier P, Lagacé R, et al. MDM2 and CDK4 immunostainings are useful adjuncts in diagnosing well-differentiated and dedifferentiated liposarcoma subtypes: a comparative analysis of 559 soft tissue neoplasms with genetic data. *Am J Surg Pathol.* oct 2005;29(10):1340-7.
4. Zhang H, Erickson-Johnson M, Wang X, Oliveira JL, Nascimento AG, Sim FH, et al. Molecular testing for lipomatous tumors: critical analysis and test recommendations based on the analysis of 405 extremity-based tumors. *Am J Surg Pathol.* sept 2010;34(9):1304-11.
5. Mariño-Enríquez A, Bovée JVMG. Molecular Pathogenesis and Diagnostic, Prognostic and Predictive Molecular Markers in Sarcoma. *Surg Pathol Clin.* sept 2016;9(3):457-73.
6. Sirvent N, Coindre J-M, Maire G, Hostein I, Keslair F, Guillou L, et al. Detection of MDM2-CDK4 amplification by fluorescence in situ hybridization in 200 paraffin-embedded tumor samples: utility in diagnosing adipocytic lesions and comparison with immunohistochemistry and real-time PCR. *Am J Surg Pathol.* oct 2007;31(10):1476-89.
7. Mariño-Enríquez A, Fletcher CDM, Dal Cin P, Hornick JL. Dedifferentiated liposarcoma with « homologous » lipoblastic (pleomorphic liposarcoma-like) differentiation: clinicopathologic and molecular analysis of a series suggesting revised diagnostic criteria. *Am J Surg Pathol.* août 2010;34(8):1122-31.

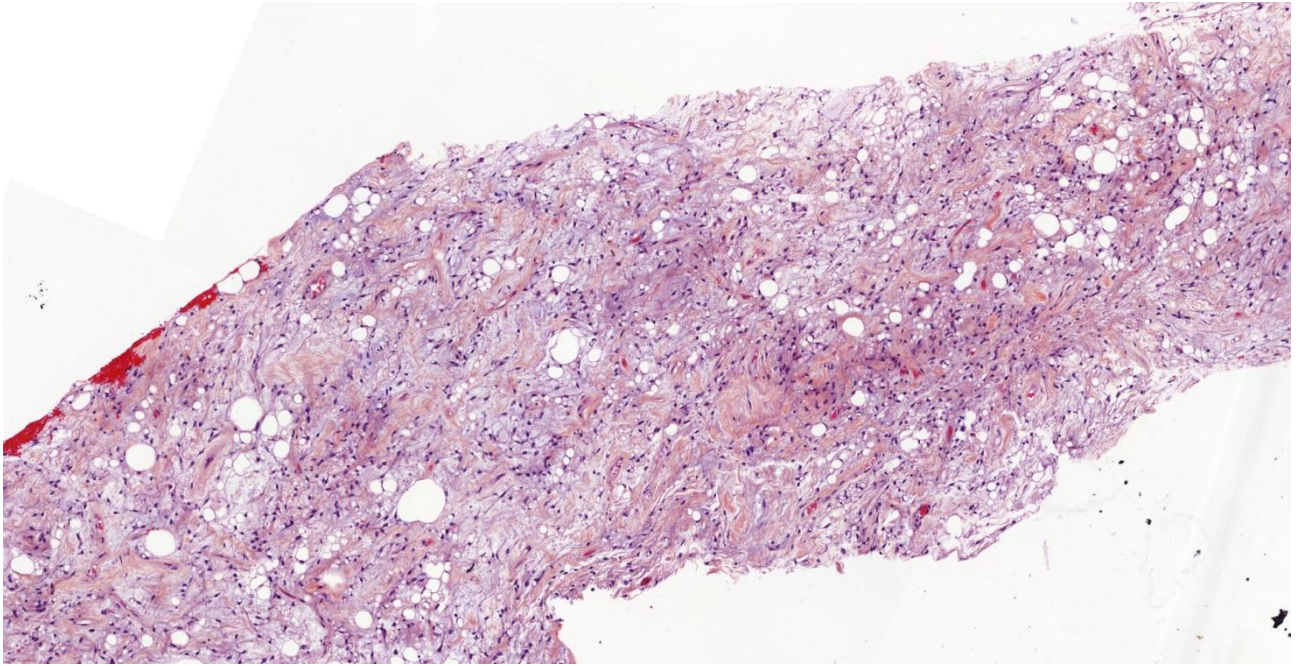


Figure 1. Prolifération tumorale constituée de cellules fusiformes et adipocytaires (HE x5).

Tumor showing spindle cells and adipocytic cells (HE x5).

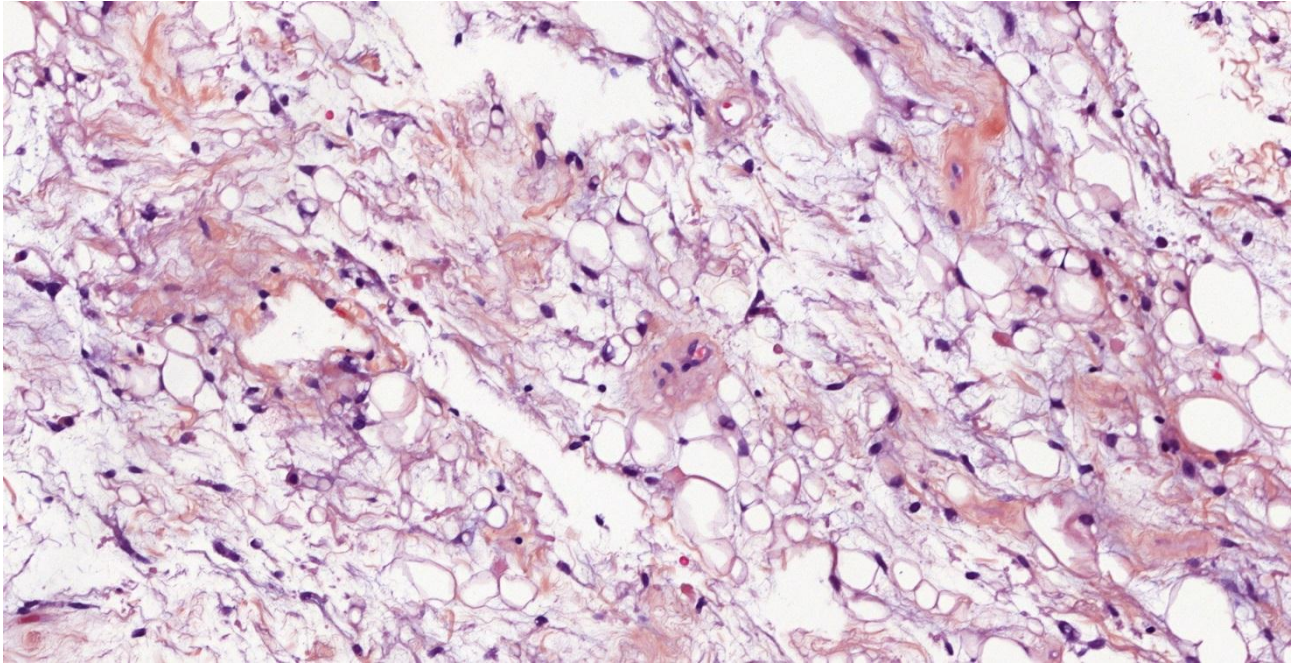


Figure 2. Présence de cellules atypiques et de lipoblastes (HE x 20).

Atypical cells and lipoblasts (HE x 20).

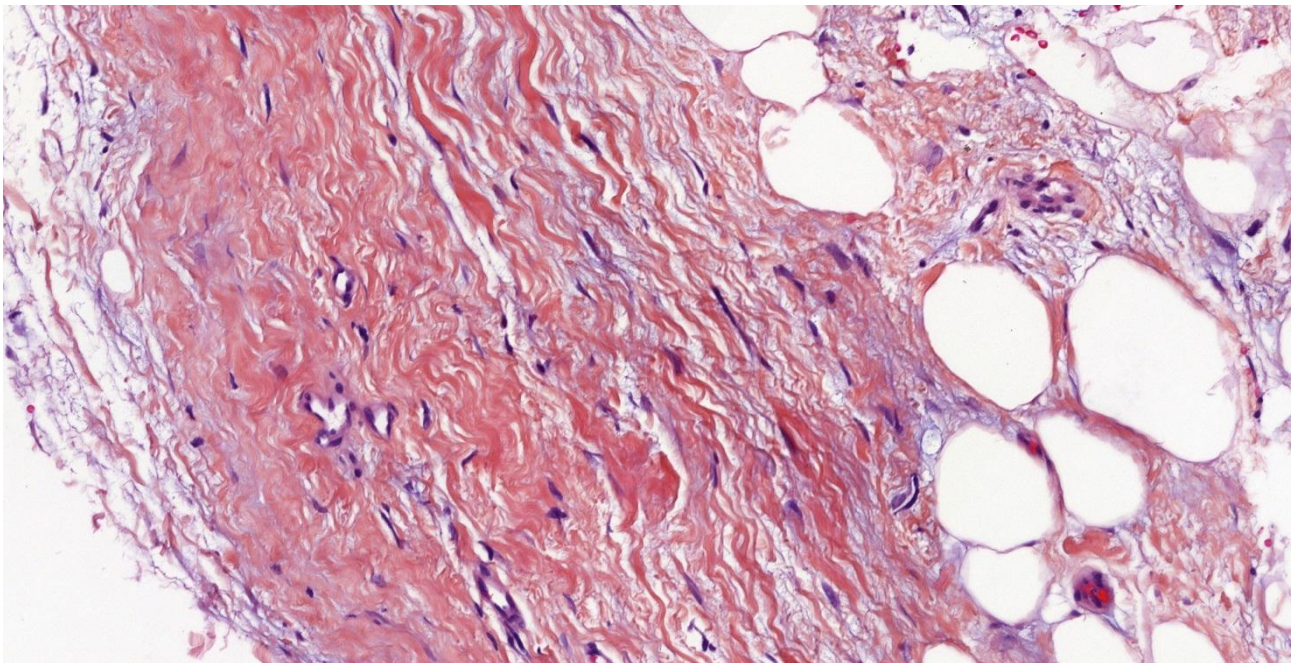


Figure 3. Présence de cellules atypiques dans les septa fibreux (HE x 20).

Atypical mesenchymal cells in fibrous septa (HE x 20).

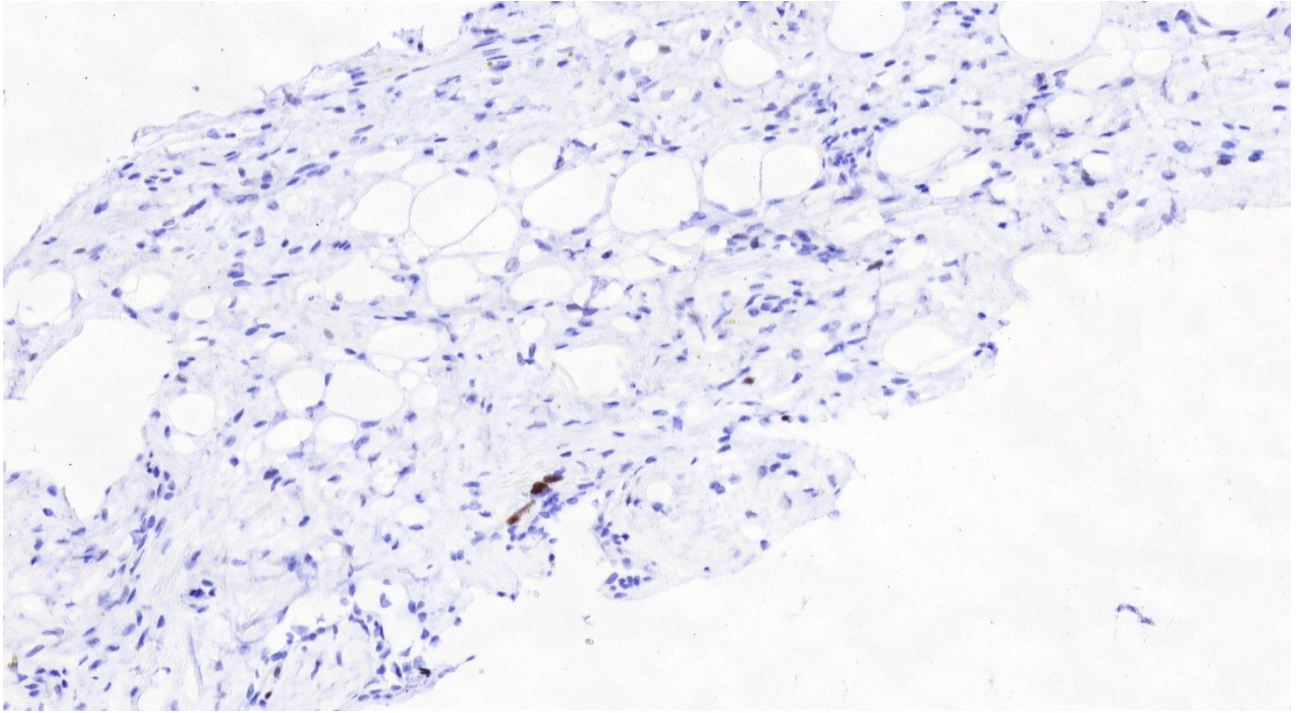


Figure 4. Présence de rares cellules exprimant le MDM2 en immunohistochimie (HE x 20).

Few cells exhibiting MDM2 immunostaining (*HE x 20*).

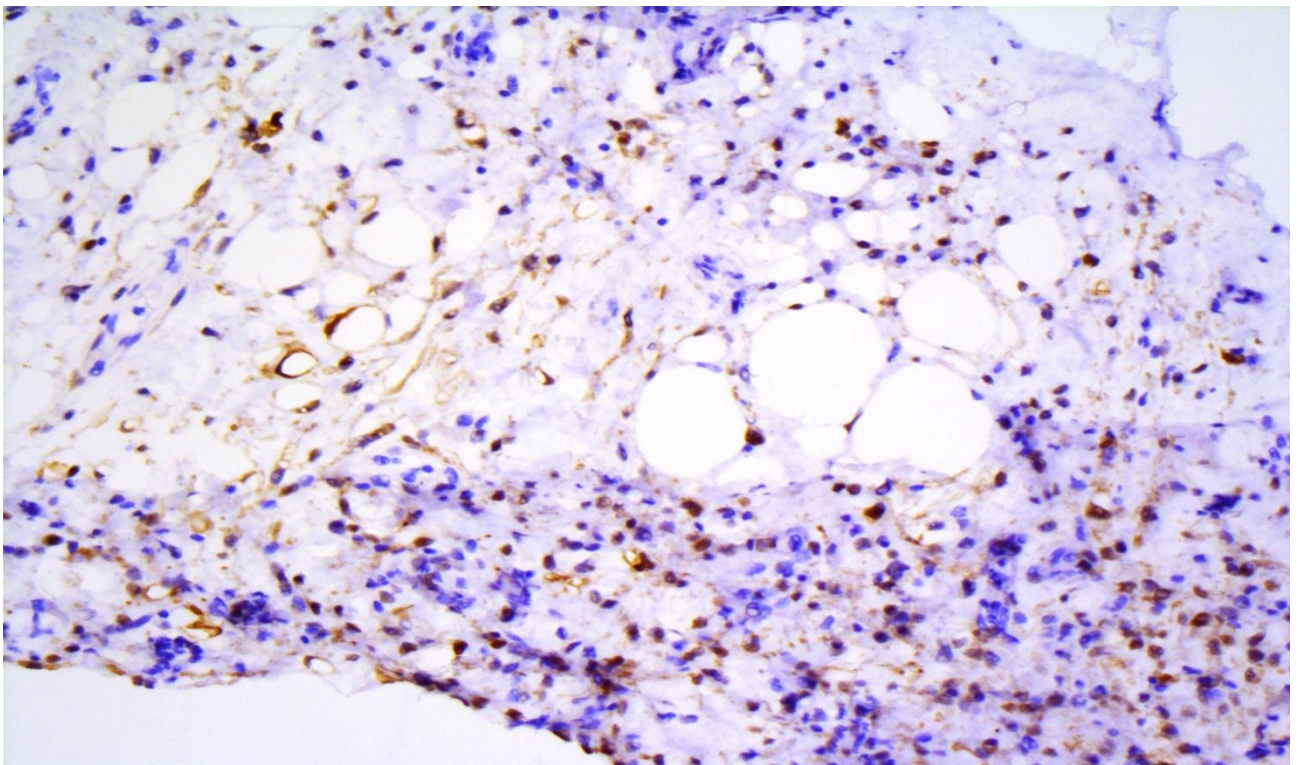


Figure 5. De nombreuses cellules expriment la protéine S 100 en immunohistochimie (HE x 20).

Staining with protein S100 antibody (immunohistochemistry) (HE x 20).

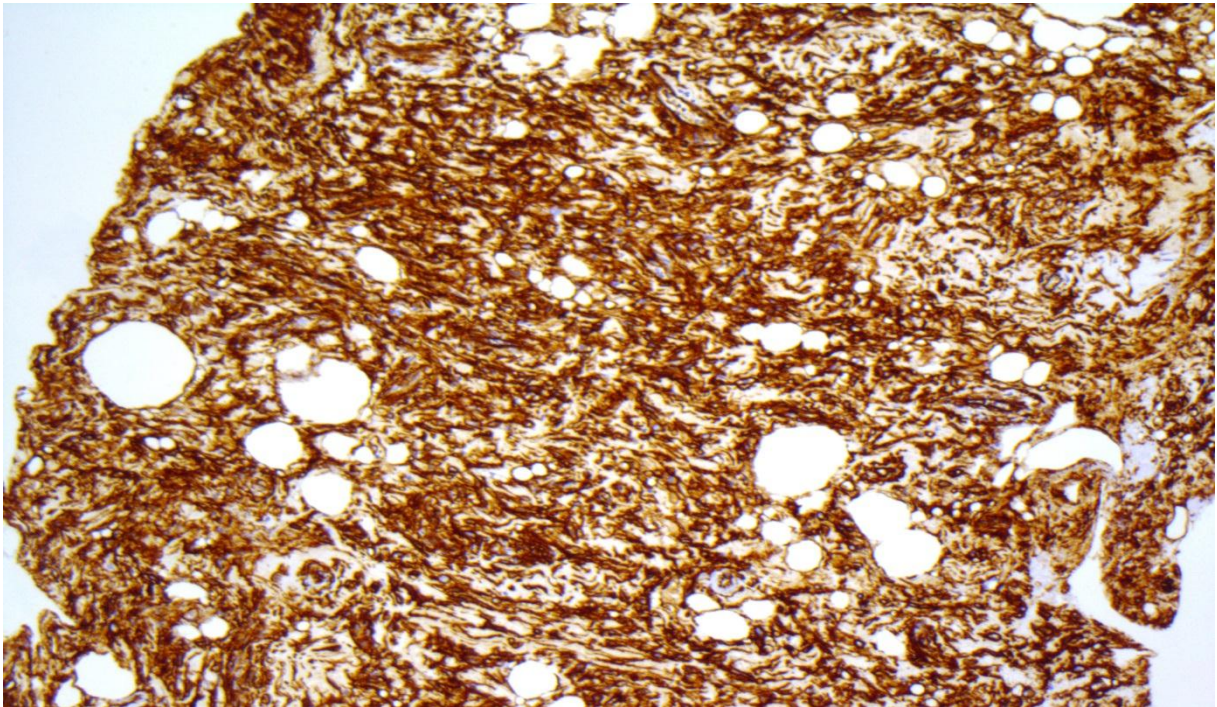


Figure 6. Marquage diffuse et intense avec le CD34 en immunohistochimie (HE x 20). .

Tumor cells express diffusely CD34 (HE x 20).

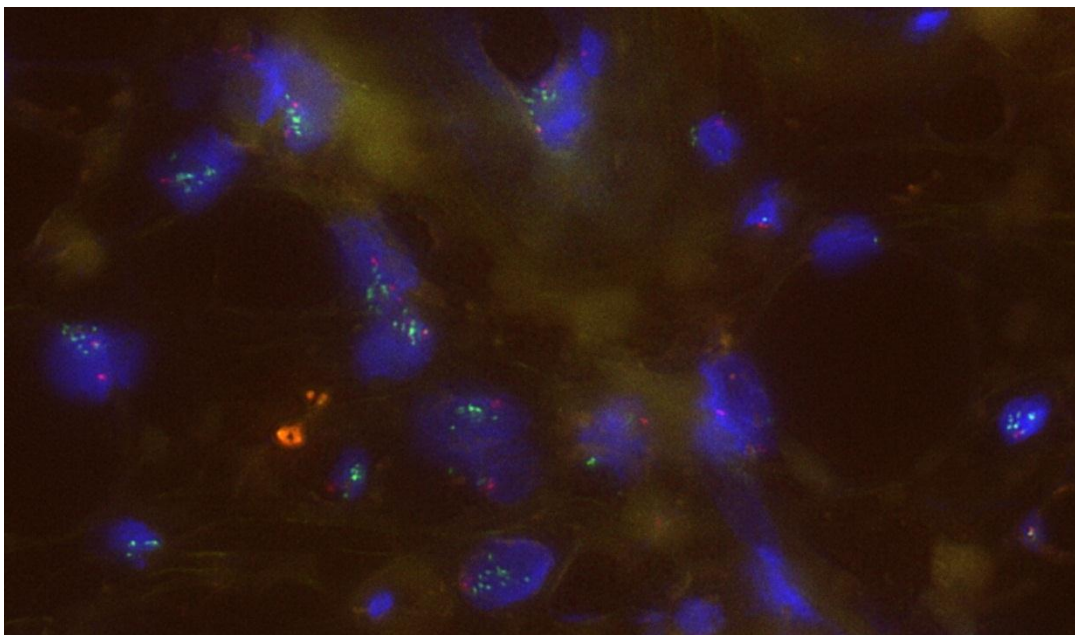


Figure 7. Amplification de *MDM2* dans de nombreuses cellules (Hybridation in situ Fluorescente).

MDM2 amplification (Fluorescence in situ hybridization).

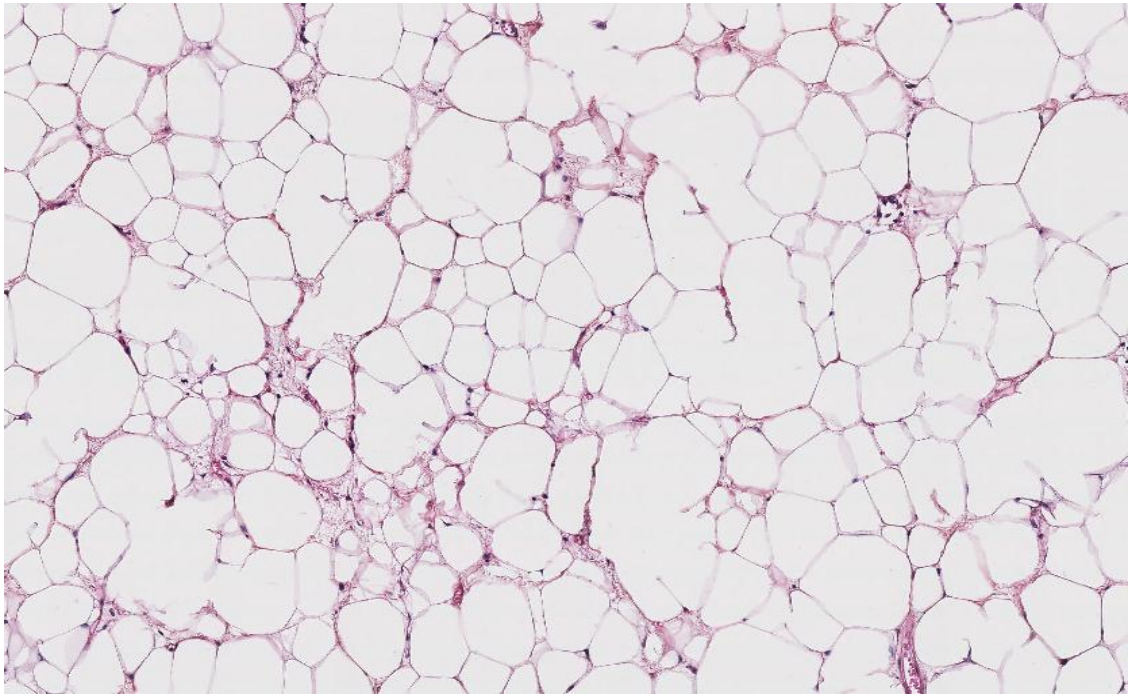


Figure 8. Liposarcome bien différencié/ tumeur lipomateuse atypique dans une forme « lipoma-like » (HEx10). *Lipoma-like well differentiated sarcoma/ atypical lipomatous tumor (HE x10).*

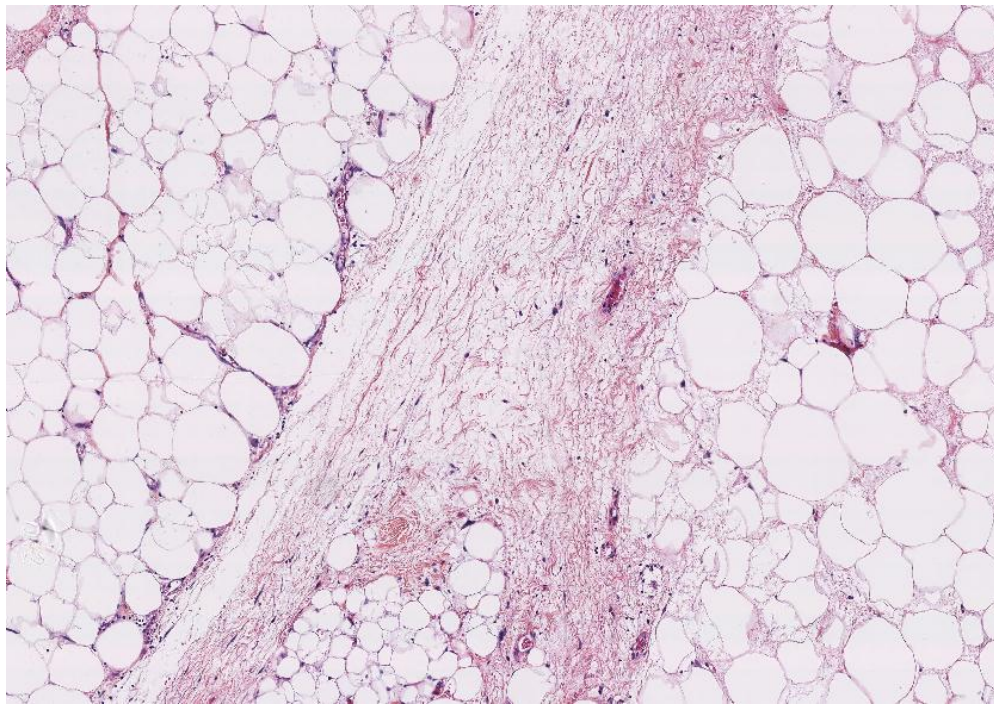


Figure 9. Liposarcome bien différencié/tumeur lipomateuse atypique dans une forme sclérosante (HE x10). *Sclerosing well differentiated liposarcoma/ atypical lipomatous tumor (HE x10)*

Cas n°5 - Nicolas Macagno - Aix Marseille Université, Anatomie Pathologique, APHM, CHU Timone, rue Saint-Pierre, 13385, Marseille, France

Renseignements cliniques

Homme de 47 ans, biopsie percutanée d'une masse adipeuse mesurant 170 mm de grand axe, étendue du flanc inférieur à la fesse gauche.

- *Anamnèse* : évolution lentement progressive depuis 2 ans mais net accroissement de taille récente, lors des 6 derniers mois.

- *Clinique* : lésion sous-cutanée, sans adhérence au plan profond.

- *Imagerie (IRM)* : tumeur sus- et sous-aponévrotique, signal majoritairement adipeux en IRM, rehaussement hétérogène, net plan de clivage avec les tissus mous adjacents : lipome transformé ?

Diagnostic

Liposarcome myxoïde, riche en adipocytes (avec transcrite de fusion *EWSR1-DDIT3*)

Description

- *Morphologie* : il s'agit de deux fragments microbiopsiques (Fig 1A) renfermant une lésion lipogène, d'aspect bien différencié, avec focalement des plages plus myxoïdes, quelques *septa* fibreux (Fig.1B) dépourvus de cellules stromales atypiques. Des secteurs semblent présenter des lipoblastes de petite taille, monovacuolisés, aux noyaux plus sombres (Fig 1C), d'autres secteurs sont plus volontiers myxoïdes où la vascularisation paraît plus prononcée, fine et arborescente (Fig 1D et 1E).

- *Immunohistochimie* : absence d'expression d'HMGA2, de MDM2, de la protéine S100 avec un Ki67 évalué à 5-10%.

- *Biologie moléculaire* : l'analyse FISH rapporte l'absence d'amplification du gène *MDM2* mais un réarrangement déséquilibré du gène *DDIT3*. Aucun transcrite de fusion *DDIT3-FUS* n'est cependant détectable par RT-PCR. Un nouvel examen FISH montre un réarrangement du gène *EWSR1*.

Commentaires

Épidémiologie

En fréquence, le liposarcome myxoïde représente 30 à 50% des liposarcomes (environ 5% de l'ensemble des sarcomes de l'adulte). A la différence des autres types de liposarcomes, il touche préférentiellement les adultes jeunes, avec un pic d'incidence entre 35 et 45 ans, sans différence d'incidence entre les deux sexes. Une particularité épidémiologique à connaître est l'atteinte possible des enfants et des adolescents : il s'agit du type de liposarcome pédiatrique le plus fréquent, bien que rare avant l'âge de 10 ans.

Présentation clinique

Le liposarcome myxoïde survient le plus souvent dans les tissus-mous profonds des membres (75%) et en particulier au niveau de la cuisse, dans la région médiane ou du creux poplité. Il est rarement primitivement de survenue superficielle (sous-cutané) et est virtuellement absent du rétropéritonéal (sauf en situation métastatique). Un patient sur trois présentera des métastases. Les patients peuvent se présenter avec des localisations secondaires synchrones ou métachrones multiples, dans les tissus mous, les viscères et les séreuses.

Imagerie

L'aspect en imagerie est variable. En IRM, il s'agit d'une volumineuse masse profonde, bien limitée présentant un net hypersignal T2 témoignant d'un abondant stroma myxoïde. Le signal graisseux sera variable selon les cas.

Caractéristiques macroscopiques

Macroscopiquement, ce sarcome est bien limité, à la surface de section luisante, gélatineuse, myxoïde et homogène, présentant de manière caractéristique une démarcation très nette. La nécrose est inhabituelle, difficile à identifier macroscopiquement. Les remaniements hémorragiques sont fréquents. Les formes de haut grade présenteront un aspect plus consistant et tissulaire, et les remaniements nécrotiques, hémorragiques et/ou kystiques seront plus fréquents.

Caractéristiques histologiques

Le liposarcome myxoïde forme un continuum lésionnel : une extrémité est myxoïde, de bas-grade et l'autre plus dense et à cellules rondes, de haut-grade. Son degré lipogénique est variable Sa silhouette générale est nodulaire ou polynodulaire, lobulée, richement myxoïde, bien circonscrite avec une démarcation très nette (Fig 2A). L'aspect de la vascularisation est particulier et caractéristique : sa reconnaissance permet d'évoquer le diagnostic. Cette vascularisation est constituée d'un délicat réseau de capillaires fins, ramifiés, plexiformes, arborescents. (Fig 2B et 3A). Le stroma myxoïde est homogène et grillagé, d'abondance variable. A l'extrême, son abondance conduit à la formation de lacs mucoïdes voire d'authentiques structures pseudo-kystiques (Fig 3B). Il n'est pas rare d'observer des remaniements hémorragiques.

Les formes myxoïdes, de bas grade, présentent une densité cellulaire faible, une distribution homogène des cellules qui sont espacées les unes des autres et immergées dans un abondant stroma myxoïde : il s'agit de cellules stromales non-lipogéniques, monotones, au noyau ovalaire ou rond, sombre, dépourvu de pléomorphisme. La différenciation adipeuse est variable, plus marquée en périphérie des lobules : elle peut être extensive comme dans le cas présenté (Fig 4A et 4B) ou au contraire difficile à identifier sous la forme de lipoblastes dispersés. Ils sont petite taille, renfermant une vacuole lipidique généralement unique, ce qui peut donner des aspects de cellules en « bague à chaton » (Fig 3A). L'activité mitotique est faible.

Les formes à cellules rondes, de haut grade, présentent une densité cellulaire augmentée. Par définition, plus de 5% du volume tumoral doit être occupé par des secteurs présentant une inflexion cytologique ronde, un tassement des cellules les unes contre les autres, un chevauchement nucléaire, sans interposition de stroma myxoïde qui va masquer la vascularisation. Ce renforcement se fait généralement de manière graduelle (Fig 5A), plus rarement de manière abrupte. Cytologiquement, les cellules y sont arrondies, uniformes, aux noyaux vésiculeux et nucléolés (Fig 5B). Les formes entièrement constituées de cellules rondes sont rares et il est souvent possible d'identifier des secteurs de morphologie myxoïde associés.

Devant une morphologie typique, il n'y a aucun examen immunohistochimique utile à réaliser et il faut privilégier le matériel pour le diagnostic moléculaire. Les formes adipeuses nécessiteront d'éliminer un liposarcome bien différencié, de type sclérosant myxoïde en s'aidant notamment de HMGA2 en immunohistochimie. C'est les formes à cellules rondes qui, sur matériel microbiopsique et où la composante myxoïde peut manquer, poseront problème : l'immunohistochimie pourra aider à la mise en évidence du caractère lipogène en s'aidant de la

protéine S100. Les autres marqueurs à réaliser auront pour but d'éliminer les diagnostics différentiels devant une tumeur à cellules rondes.

Diagnosics différentiels

Les diagnostics différentiels à évoquer devront se baser sur le caractère myxoïde, lipogénique ou à cellules rondes de la tumeur :

- Devant une lésion myxoïde bénigne, et selon le contexte, on évoquera une dégénérescence myxoïde du tissu conjonctif, un lipome commun avec remaniements myxoïdes, un lipome à cellules fusiformes myxoïde, un myxome intramusculaire voire un angiomyxome profond.
- Devant une tumeur lipogénique et myxoïde, si l'architecture est lobulaire et s'il s'agit d'un sujet jeune, on discutera un lipoblastome.
- Devant une lésion myxoïde d'allure maligne, c'est principalement un myxofibrosarcome, un liposarcome bien différencié sclérosant myxoïde et un chondrosarcome myxoïde extra-squelettique qui devront être évoqués. Le myxofibrosarcome se présentera plus volontiers chez un sujet plus âgé, en position superficielle, avec une mauvaise limitation et souvent une extension à distance de la masse principale, une cytologie pléomorphe et une vascularisation arciforme, curvilinéaire ébouriffée qui est différente du liposarcome myxoïde. Le diagnostic de liposarcome sclérosant en inflexion myxoïde reposera sur l'identification de cellules stromales atypiques, de cellules stromales multinucléées dites « florales » associés à des secteurs lipogéniques bien différenciés – le diagnostic sera suspecté par l'immunohistochimie MDM2 et confirmé grâce à la recherche de son amplification. Le chondrosarcome myxoïde extra-squelettique présente lui aussi une architecture lobulée, plurinodulaire avec une abondante matrice myxoïde mais les *septa* fibreux sont plus marqués. Les cellules sont monotones, fusiformes ou épithélioïdes avec un cytoplasme peu abondant éosinophile : contrairement au liposarcome myxoïde, les cellules tumorales sont rarement isolées les unes des autres mais plutôt organisées en cluster, ou en un fin réseau anastomosé en files indiennes dit en « colliers de perles ». Les cellules peuvent exprimer S100 et l'EMA mais cette entité est surtout caractérisée par une translocation qui implique les gènes *EWSR1* et *NR4A3*, notamment.

- Devant une lésion à cellules rondes, on discutera un carcinome, un mélanome, un lymphome, un rhabdomyosarcome, un sarcome d'Ewing voire un synovialosarcome monophasique à cellules rondes.

Caractéristiques moléculaires

Le liposarcome myxoïde est un sarcome à génomique simple caractérisé par une translocation intéressant le gène *DDIT3*. Il s'agit pour 95% des cas d'une translocation t(12;16)(q13;p11) conduisant à un gène de fusion *FUS-DDIT3*, mais à l'instar du cas présenté, une minorité de liposarcomes myxoïdes résultent d'une translocation alternative t(12;22), qui conduit à un autre gène de fusion *EWSR1-DDIT3*. Le type de transcrit de fusion *FUS-DDIT3* n'a pas de valeur pronostique. Cette recherche de translocation permet d'assurer le diagnostic et est d'autant plus utile pour les cas présentant un problème de diagnostic différentiel ou siégeant dans une localisation inhabituelle. Elle peut être effectuée sur tissus fixés en formol et inclus en paraffine par technique de FISH, notamment.

Rappels sur la classification moléculaire des liposarcomes

L'OMS individualise trois types de liposarcomes : le spectre des tumeurs lipomateuses atypiques / liposarcomes bien différenciés / liposarcomes dédifférenciés (ALT/WDL/DL), les liposarcomes myxoïdes / à cellules rondes et les liposarcomes pléomorphes : malgré leur caractère lipogénique, ces entités diffèrent d'un point de vue clinique, histologique, phénotypique, moléculaire et pronostique. Sur le plan moléculaire, les liposarcomes illustrent bien les principaux types d'altérations moléculaires retrouvées dans les sarcomes : le spectre ALT/WDL/DL est caractérisé par une génomique à amplification, du gène *MDM2* notamment, le liposarcome myxoïde par une génomique à translocation, le réarrangement intéressant le gène *DDIT3* et les liposarcomes pléomorphes par une génomique complexe, en d'autres termes, sans anomalie spécifique à rechercher.

Évolution et pronostic

L'agressivité du liposarcome myxoïde dépend de la proportion du contingent à cellules rondes. Celui-ci confère un plus mauvais pronostic à partir de 5% de la tumeur. Un échantillonnage adéquat de la tumeur est nécessaire pour une évaluation correcte de ce contingent.

En moyenne, un cas de liposarcome myxoïde sur deux présentera une récurrence locale, un cas sur trois des métastases et 30% des patients décéderont de leur maladie. La survie moyenne des formes de bas grade est d'environ 80% à 5 ans avec moins de 10% de risque de métastase, cette survie diminue à 30% avec 40-60% de métastases pour les formes de haut-grade. Les localisations métastatiques du liposarcome myxoïde sont particulières, les métastases pouvant être synchrones ou métachrones. Celles-ci peuvent toucher les viscères, les tissus-mous du membre opposé, les séreuses, le rétropéritoine, le creux axillaire, les os (notamment les vertèbres) et les poumons. Le traitement se base sur la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et la trabectedine.

POINTS IMPORTANTS A RETENIR

- **Terrain** : adultes jeunes
- **Topographie** : tissus mous profonds des membres, notamment la cuisse
- **Histologie** : cellules stromales ovalaires ou fusiformes, noyaux monotones et sombres, lipoblastes monovacuoisés / abondante matrice myxoïde / vascularisation particulière : réseau ramifié de capillaires à parois fines
- **Immunohistochimie** : inutile devant une morphologie typique ! (ce sarcome ne présente pas de phénotype spécifique en immunohistochimie)
- **Biologie moléculaire** : translocation *DDIT3-FUS* ou *DDIT3-EWSR1*
- **Pronostic** : cellules rondes >5% = mauvais pronostic, les métastases présentent un tropisme particulier au niveau des tissus mous, des os et des viscères

Références

1. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F. World Health Organization classification of tumours of soft tissue and bone. 4th edition. Lyon: IARC Press, 2013.
2. Goldblum JR, Weiss SW, Folpe AL. Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors. Elsevier Health Sciences, 2013.
3. Hoffman A et al. Localized and metastatic myxoid/round cell liposarcoma: clinical and molecular observations. Cancer. 119(10):1868-77, 2013

4. Moreau LC et al. Myxoid\round cell liposarcoma (MRCLS) revisited: an analysis of 418 primarily managed cases. Ann Surg Oncol. 19(4):1081-8, 2012.

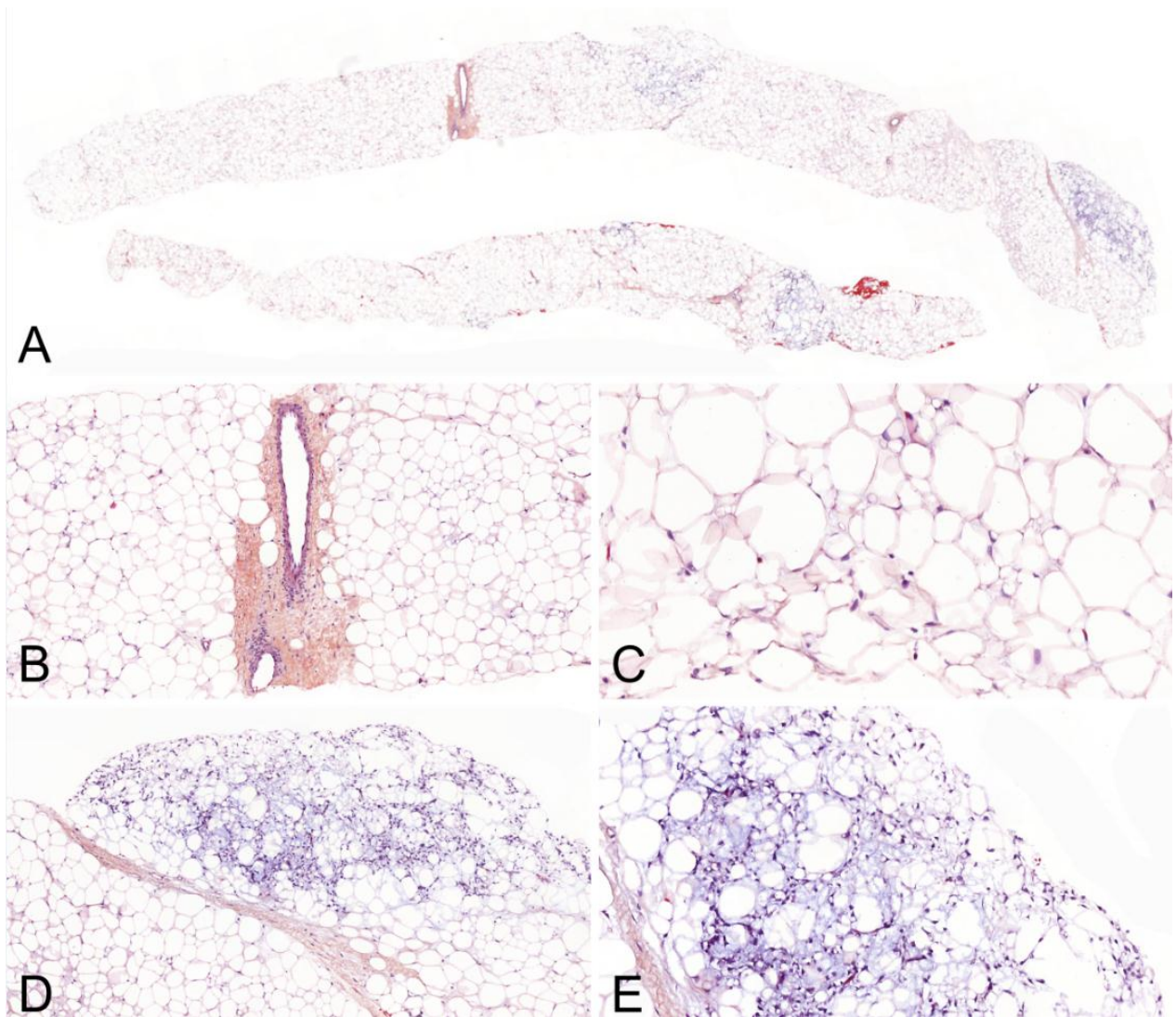


Figure 1. A. Microbiopsie renfermant une tumeur majoritairement lipogène. B. Les *septa* fibreux sont dépourvus de cellules stromales atypiques. C. La composante lipogénique comporte aussi des lipoblastes monovacuolisés. D-E. Les secteurs plus myxoïdes présentent une vascularisation plus marquée.

A fine needle biopsy displaying an extensively lipogenic tumor. B. Fibrous septa devoid of atypical stromal cells. C. Lipogenic areas also show univacuolated lipoblasts D-E. Myxoid areas comprise a denser vascular network.

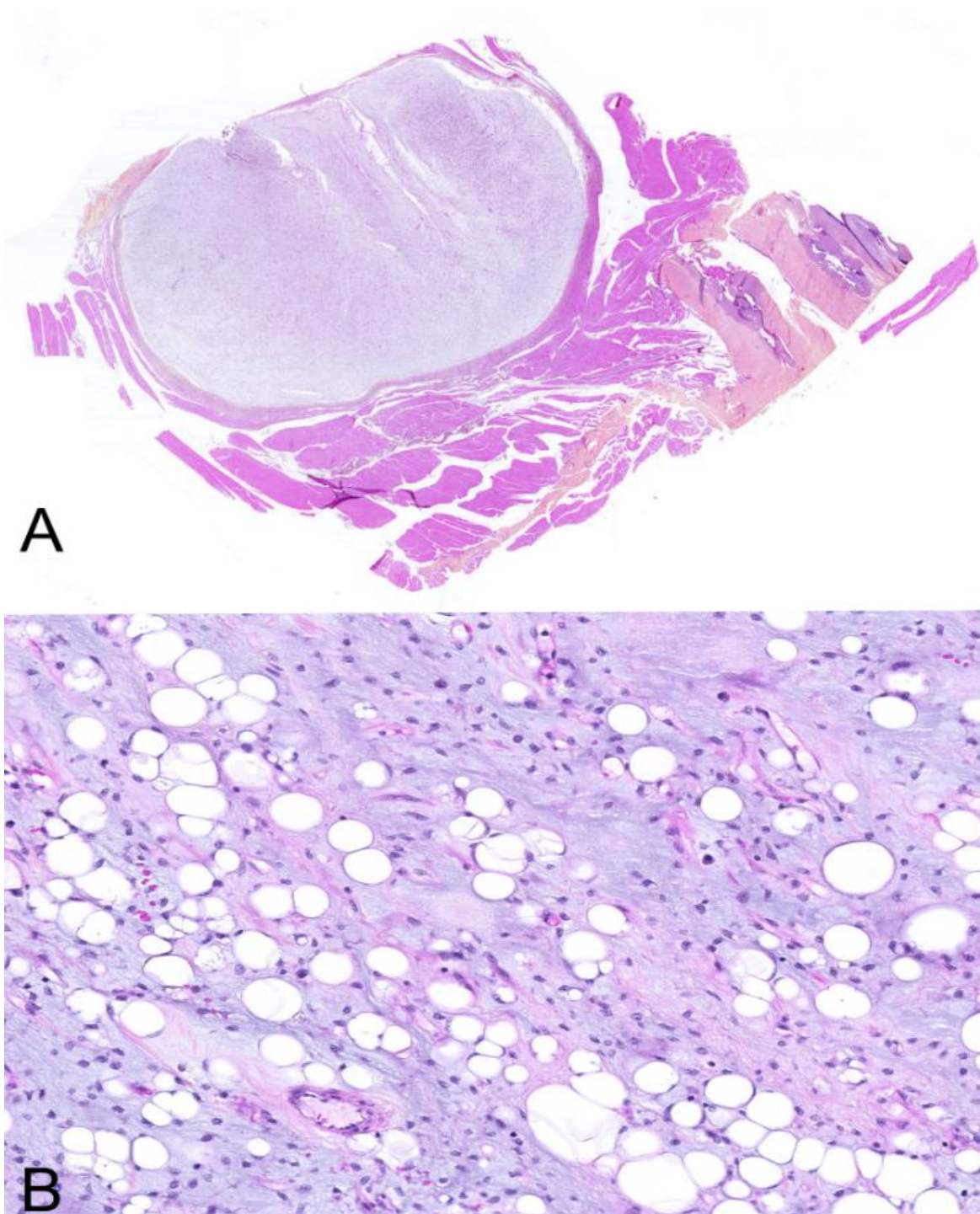


Figure 2. A. Le liposarcome myxoïde est bien circonscrit. B. Un stroma myxoïde abondant, une prolifération monotone de cellules non-lipogénique, des lipoblastes en nombre variable et une vascularisation fine, délicate et arborescente sont les clés du diagnostic.

Myxoid liposarcoma is sharply circumscribed B. An abundant myxoid stroma, a monotonous proliferation of non-lipogenic cells, variable lipoblasts and a delicate thin arborizing vasculature are the keys to the diagnosis.

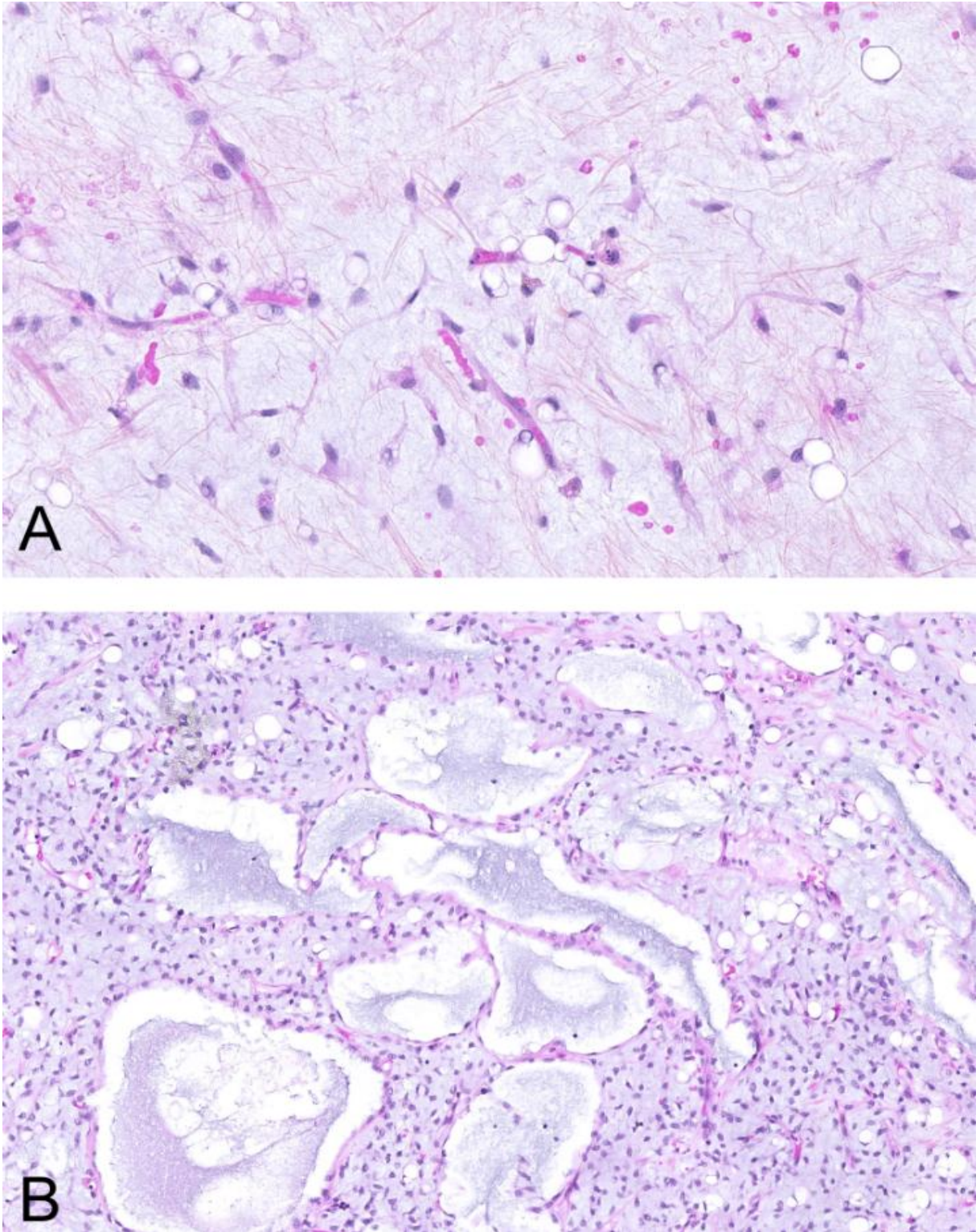


Figure 3. A. La vascularisation est caractéristique formant un réseau de capillaires fins, branchés, arborescents et grillagés. A noter la présence de quelques petits lipoblastes monovacuolisés. B. Les

pseudo-lacs mucoïdes ont fréquents. *The capillary vasculature is characteristic: plexiform, thin, branching and arborizing in a chicken-wire pattern. Note also the univacuolated sparse small lipoblasts. B. Stromal mucin pools are a common feature.*

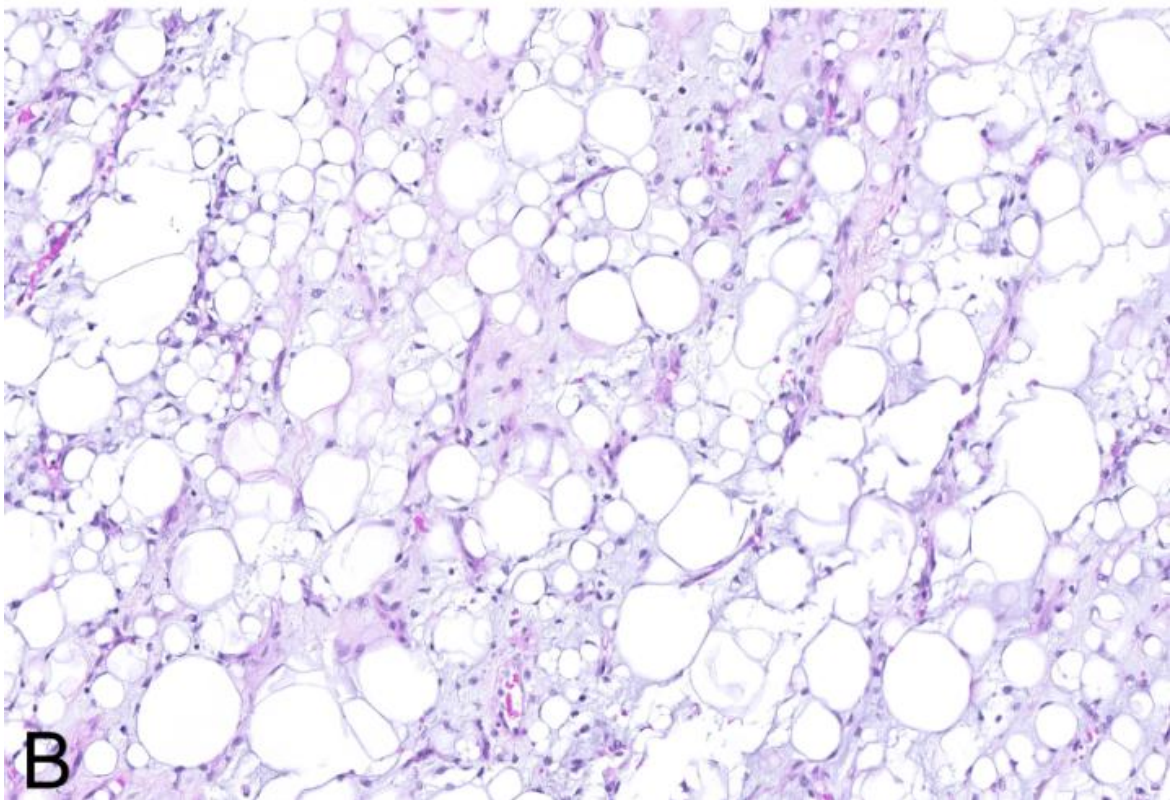
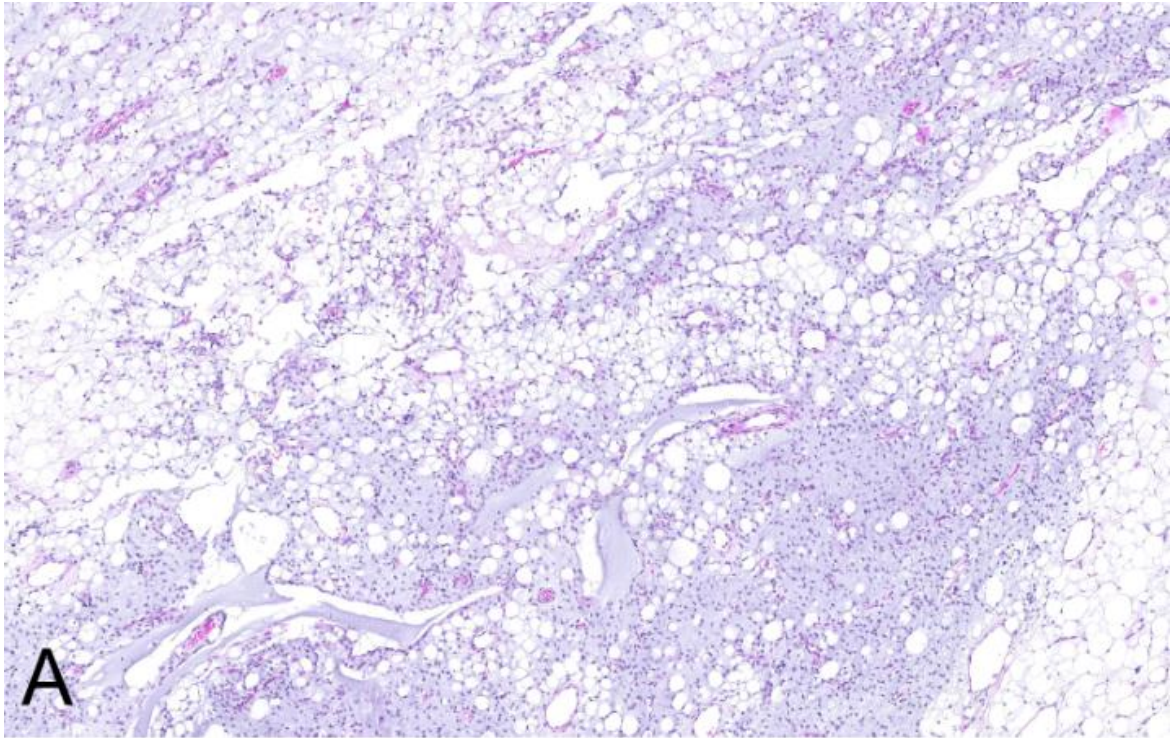


Figure 4. A. Les lipoblastes sont en nombre et distribution variable. B. Les lipoblastes sont généralement monovacuolisés.

Lipoblasts vary greatly in number and distribution. B. Lipoblasts are usually univacuolated.

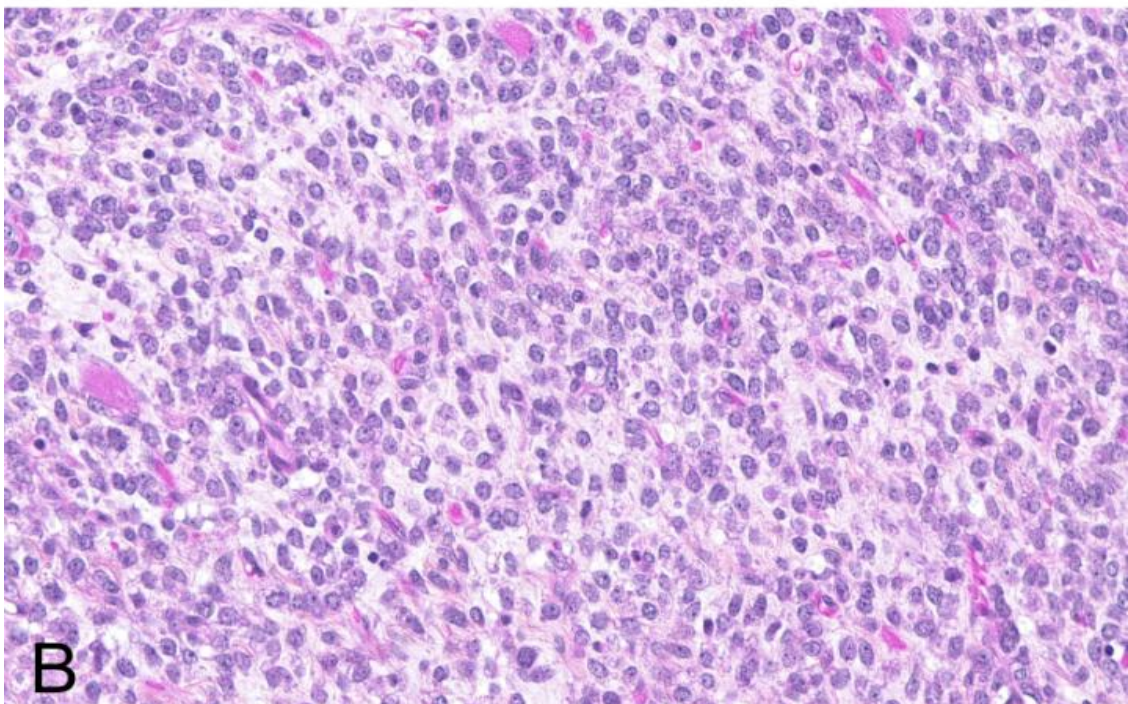
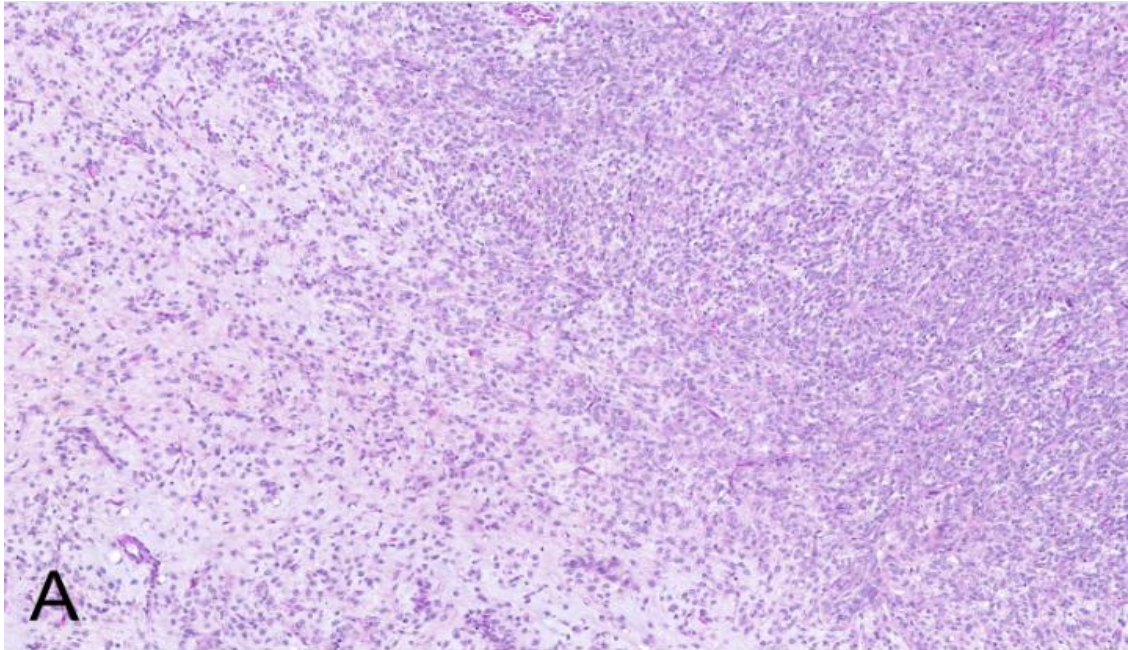


Figure 5. A. Les secteurs à cellules rondes sont en transition avec des secteurs myxoïdes B. Les secteurs à cellules rondes sont caractérisés par un tassement des cellules, qui sont dos à dos, avec un chevauchement nucléaire et très peu de stroma myxoïde entre les cellules. Une

proportion >5% de cellules rondes confèrent un mauvais pronostic. *A. Round cell areas merge gradually with more classic myxoid areas B. Round cell areas are characterized by dense crowding of cells that are “back to back”, overlapping of nuclei with limited myxoid stroma. More than 5% of round cell areas carries a worse prognostic value.*