

## **HISTOSEMINAIRE CARREFOUR PATHOLOGIE 2023**

### **BIOPSIES PERITONEALES TUMORALES**

Objectifs :

Le pathologiste est souvent confronté à la prise en charge de biopsies chirurgicales péritonéales. Le contexte clinique est parfois peu connu du pathologiste, voire du chirurgien. En s'appuyant sur différents cas cliniques, cet histoséminaire abordera les situations les plus habituelles, les questions que nous nous posons et les réflexes indispensables à avoir pour un diagnostic sûr et complet.

#### **Peggy DARTIGUES**

[peggy.dartigues@gustaveroussy.fr](mailto:peggy.dartigues@gustaveroussy.fr)

Institut Gustave Roussy , 114rue Edouard Vaillant, 94805 VILLEJUIF

#### **Nazim BENZERDJEB**

[nazim.benzerdjeb@chu-lyon.fr](mailto:nazim.benzerdjeb@chu-lyon.fr)

CHU Lyon Sud, HCL, 69000, Lyon

#### **Claire ILLAC**

[Illac-Vauquelin.Claire@iuct-oncopole.fr](mailto:Illac-Vauquelin.Claire@iuct-oncopole.fr)

Institut Universitaire du Cancer, Oncopole, 31000, Toulouse

#### **Séverine VALMARY-DEGANO**

[svalmarydegano@chu-grenoble.fr](mailto:svalmarydegano@chu-grenoble.fr)

Univ. Grenoble Alpes, Inserm U1209, CNRS UMR5309, Institut pour l'avancée des biosciences, service d'anatomie et cytologie pathologiques, CHU Grenoble Alpes, F-38000, Grenoble, France

## **Cas 1**

Séverine VALMARY-DEGANO

svalmarydegano@chu-grenoble.fr

Univ. Grenoble Alpes, Inserm U1209, CNRS UMR5309, Institut pour l'avancée des biosciences, service d'anatomie et cytologie pathologiques, CHU Grenoble Alpes, F-38000, Grenoble, France

### **Renseignements cliniques**

Femme de 65 ans, sans antécédent, tumeur du colon gauche. Suspicion de lymphome. Biopsie radioguidée.

### **Diagnostic**

#### **Liposarcome dédifférencié**

#### **Description microscopique**

La lame que vous avez eu à examiner était le siège d'une importante fibrose focalement storiforme, sans architecture clairement notée. Au sein de ce stroma collagénique, on observait un infiltrat inflammatoire d'allure réactionnel constitué de nombreux lymphocytes, plasmocytes et mastocytes. Par ailleurs, il existait des éléments fusiformes de taille moyenne à grande, au noyau parfois atypique, dont la nature fibroblastique ou non était difficile à déterminer formellement. Les éléments cellulaires atypiques n'exprimaient aucun des marqueurs lymphocytaires, histiocytaires, mélanocytaires, épithéliaux ou mésothéliaux testés. Parmi les marqueurs mésenchymateux, les cellules atypiques n'exprimaient aucun marqueur des tumeurs stromales gastro-intestinales. Elles présentaient un immunomarquage cytoplasmique hétérogène avec l'anti-actine muscle lisse et nucléaire intense avec l'anticorps anti-MDM2 (clone IF2 – Zymed Lab. /thermo Scientific – dilution 1:200). La technique

d'hybridation *in situ* en fluorescence (sonde ZytoLight SPEC MDM2/CEN 12 Dual Color Probe) confirmait l'amplification du gène MDM2.

### **Discussion du cas**

Ce cas permet d'illustrer la conduite à tenir devant une biopsie d'une lésion intra-abdominale d'allure inflammatoire suspecte d'être tumorale.

#### ***Une confrontation anatomo-radio-clinique indispensable***

Si l'aspect morphologique n'est pas celui attendu à la lecture des renseignements cliniques, il faut commencer par une confrontation anatomo-radio-clinique de qualité. L'examen tomodensitométrique a mis en évidence une volumineuse lésion d'allure tumorale de plus de 8 cm de grand axe, de localisation mésentérique, bien limitée et richement vascularisée, associée à plusieurs nodules satellites et atteinte pariétale colique et grêlique. L'hypothèse avancée était une suspicion de lymphome. Néanmoins, la patiente ne présentait aucun symptôme B. Une lecture attentive du scanner thoraco-abdominal montrait vraisemblablement un contingent de densité adipeuse qui aurait pu nous orienter vers le diagnostic. D'ailleurs, l'examen macroscopique de la colectomie gauche était sans équivoque.

#### ***Diagnostics discutés***

Ces biopsies radioguidées concernaient un territoire du liposarcome dédifférencié très particulier car très inflammatoire et de premier abord d'allure réactionnelle. Compte tenu de la fibrose focalement storiforme et de l'abondance en plasmocytes clairement visible dès le faible grossissement, l'hypothèse d'une maladie aux IgG4 était la première à évoquer. L'étude immunohistochimique à l'aide des anticorps anti-CD138 et anti-IgG4 n'a pas permis de la confirmer, même si l'examen anatomopathologique ne peut l'exclure formellement. L'autre hypothèse était une tumeur myofibroblastique inflammatoire, même si cette tumeur survient à un plus jeune âge habituellement. Ces deux diagnostics, toujours possibles si l'on n'avait pas

mis en évidence l'amplification de MDM2 sont discutés plus loin dans les lésions inflammatoires. Enfin, un mésothéliome sarcomatoïde reste l'hypothèse la moins probable par ordre de fréquence. Ce diagnostic est abordé dans les cas 5 et 6. Le liposarcome dédifférencié est classiquement hétéronodulaire, avec des nodules mal limités, constitués de deux contingents relativement distincts l'un de l'autre. Le premier est un contingent bien différencié d'adipocytes d'aspect mature. Le deuxième est indifférencié et peut être majoritairement fusiforme ou pléomorphe (comme dans notre cas). La difficulté de notre observation était la faible représentativité de la biopsie radioguidée qui n'avait intéressé qu'une zone très inflammatoire du contingent indifférencié, où les cellules tumorales pouvaient être confondues avec des fibroblastes réactionnels. La seule solution pour ne pas faire d'erreur diagnostique est d'être systématique dans le premier panel immunohistochimique effectué dans le cadre de biopsies péritonéales d'allure inflammatoire non tumorale, qui doit comprendre l'anticorps anti-MDM2, voire de faire une FISH avec la sonde anti-MDM2 si aucun diagnostic n'est satisfaisant de prime abord.

### **Démarche diagnostique devant une tumeur inflammatoire à cellules fusiformes**

Il est important de réfléchir en fonction de la clinique (âge, antécédents, symptômes), de la localisation exacte, de la présentation unique ou multiple et par ordre de fréquence.

Chez l'enfant, les hémopathies, les sarcomes (comme la tumeur desmoplastique à petites cellules rondes) et la tumeur myofibroblastique inflammatoire ALK+ doivent être éliminées en premier lieu. Chez l'adulte, les tumeurs les plus fréquentes sont les carcinomes et les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST).

La démarche diagnostique est différente selon la présentation clinique d'une masse unique ou multiple. Une lésion unique est plus fréquemment primitive alors que les lésions multiples sont plus souvent secondaires.

### ***Lésions péritonéales multiples de nature secondaire***

La **carcinose péritonéale** est le diagnostic le plus fréquent, les nodules mésentériques sont des métastases péritonéales d'un adénocarcinome, généralement de voisinage. Le primitif est d'origine digestive (colorectal, gastrique ou pancréatique) ou mullérienne (endométrial ou tubo-ovarien). Il s'agit moins souvent d'un primitif extra-abdominal, même si l'origine mammaire est assez classique. L'aspect morphologique de ces nodules de carcinose péritonéale apporte souvent des arguments pour un primitif en particulier : massifs cribriformes centrés de nécrose tumorale pour une origine colorectale, petites glandes adénocarcinomateuses anguleuses dans un stroma scléro-hyalin pour une origine pancréatico-biliaire ou mammaire, massifs pleins et calcifications pour une origine ovarienne, cellules isolées et files indiennes pour un carcinome lobulaire du sein, etc. Sinon, un panel immunohistochimique succinct permet généralement de rattacher la carcinose à son primitif. Devant des nodules de carcinose sans argument morphologique pour une origine ou une différenciation particulière, le panel de deuxième intention doit être restreint et orienté par l'aspect microscopique : CK7, CK20, SATB2, CDX2, WT1, GATA3, PAX8, récepteurs hormonaux. Les origines intestinales présentent le profil CK7-, CK20+, SATB2+, CDX2+. Les origines rénales et mullériennes expriment PAX8+ et le WT1 est exprimé par les carcinomes séreux ovariens. Les origines mammaires ou urothéliales expriment GATA3.

Outre les carcinomes, d'autres tumeurs peuvent disséminer en intrapéritonéal, en particulier les **mélanomes**. Les mélanomes sont facilement évoqués sur l'aspect morphologique et immuno-histochimique ou au contraire, mimer un carcinome (cytologie épithélioïde) ou un sarcome (cytologie fusiforme et pléomorphe). Les multiples anticorps à notre disposition comme marqueurs mélanocytaires (PS100, HMB45, SOX10, MelaA, PNL2, KBA62, etc) permettent généralement de confirmer le diagnostic, même s'il existe une faible proportion de

mélanome à cellules fusiformes qui n'exprimeront aucun des marqueurs testés. Le mélanome sera néanmoins retenu par ordre de fréquence dans quelques cas.

Certains **sarcomes** peuvent disséminer dans la cavité péritonéale et on parlera alors de sarcomatose péritonéale. L'exemple le plus fréquent sont les leiomyosarcomes utérins métastatiques, où l'aspect morphologique, l'expression des marqueurs musculaires lisses et les antécédents chirurgicaux permettent de conduire au diagnostic.

Enfin, radiologiquement, l'aspect de carcinose péritonéale est décrit dans les **pseudomyxomes péritonéaux**, qui sont abordés dans les cas 2 et 3 de cet histoséminaire.

### *Lésions péritonéales multiples de nature primitive*

Les lésions péritonéales primitives disséminées les plus fréquentes sont les lésions mésothéliales, qui sont abordées dans les cas 4, 5 et 6 de cet histoséminaire.

Une présentation multifocale peut être présente au diagnostic de lésions primitives telles que les **tumeurs neuro-endocrines** (gastro-intestinales ou pancréatiques) et certaines **hémopathies** avec des localisations pariétales (lymphome du MALT) ou mésentériques (lymphome B diffus à grandes cellules, lymphome B riche en histiocytes, lymphome de Burkitt, histiocytoses). Ces deux types histologiques - neuroendocrine et lymphoïde - peuvent présenter par ailleurs un aspect macroscopique assez proche avec des nodules bien limités à tranche de section molle et rosée, contrairement aux nodules de carcinose mal limités, blanc et pierreux. Ces diagnostics sont aisément évoqués sur l'examen microscopique et confirmés par immunohistochimie et ne seront pas développés ici.

Enfin, la présentation multiple se voit aussi dans la **léiomyomatose péritonéale disséminée**, très exceptionnelle lésion péritonéale mimant des lésions de carcinoses péritonéales. Elle se caractérise par la prolifération dans la cavité péritonéale de multiples nodules bénins de cellules musculaires lisses. La physiopathogénie est mal connue. Pour quelques auteurs, il

s'agit d'une propagation intra-abdominale de myomes utérins. Ces lésions sont discutées dans les centres chirurgicaux du réseau Renape pour les lésions florides et multifocales.

### ***Lésion intra-abdominale unique***

Les lésions intra-abdominales primitives sont développées dans la paroi du tube digestif, dans la graisse mésentérique ou la paroi abdominale. Nous n'énumérons que les tumeurs pouvant être de présentation fusiforme ou inflammatoire.

Les plus fréquentes sont les **tumeurs stromales gastro-intestinales**. Ces tumeurs sont développées à partir des cellules de Cajal situées entre les deux couches de la musculature du tube digestif, de l'œsophage au rectum (1). On décrit trois types histologiques : épithélioïde, fusiforme et mixte. Elles expriment CD34, CD117 (KIT) et DOG1. Les présentations morphologiques peuvent être très différentes d'une tumeur à l'autre, ou d'une plage à l'autre au sein d'une même tumeur, avec des remaniements hémorragiques, inflammatoires ou fibreux. Il existe également des localisations très inhabituelles (sac herniaire) ou des profils immuno-histochimiques incomplets (en particulier pour les GIST KIT non mutées). Les marqueurs CD117, DOG1, CD34 et SDHB sont les outils diagnostiques à disposition du pathologiste. L'analyse moléculaire est effectuée à visée thérapeutique dès que le potentiel évolutif est modéré, selon le risque évolutif selon Miettinen (2).

Les autres tumeurs de la paroi du tube digestif sont plus rares. Devant un aspect de tumeur à cellules fusiformes, on éliminera en premier lieu une tumeur nerveuse bénigne (schwannome) ou musculaire lisse (léiomyome).

La **tumeur desmoïde** est une tumeur souvent diagnostiquée sur biopsies radioguidée, étape recommandée dans la prise en charge actuelle (3). Elle se présente sous forme de longs faisceaux de cellules fusiformes, de nature fibroblastique, avec expression immunohistochimique hétérogène inconstante de l'actine muscle lisse, expression nucléaire de la beta-caténine (qui ne permet pas de différencier les formes familiales des sporadiques).

L'analyse moléculaire permet de conforter le diagnostic avec mise en évidence de la mutation de l'exon 3 du gène de la beta-caténine dans les formes sporadiques et mutation du gène PAC dans les formes familiales).

Le **liposarcome dédifférencié** est classiquement décrit dans le rétro-péritoine (4). Il s'agit même du premier diagnostic à évoquer dans cette localisation devant une volumineuse tumeur d'évolution lente. La localisation intra-péritonéale est plus rare mais possible. Le diagnostic histologique repose sur la mise en évidence d'une double composante. Le premier contingent est bien différencié, constitué d'adipocytes non atypiques, au cytoplasme abondant optiquement vide et aux noyaux refoulés en périphérie. Quelques adipocytes plus atypiques, parfois volumineux et hyperchromatiques peuvent être visibles dans les septa fibreux. Le deuxième contingent est indifférencié. Il peut être soit fusiforme, soit inflammatoire et pléomorphe. Les cellules sont munies d'un cytoplasme éosinophile et de noyaux volumineux, vésiculeux souvent nucléolés. Les cellules tumorales des deux contingents présentent une amplification du gène MDM2. La réaction inflammatoire est variable, parfois intense faite de plusieurs follicules lymphoïdes mêlés à de nombreux plasmocytes et mastocytes. Ces lésions font partie des sarcomes fréquemment mal classées d'un point de vue nosologique, en particulier lorsque les biopsies radioguidées n'ont pas intéressé les plages les plus évocatrices du diagnostic (5). L'immunohistochimie à l'aide de l'anticorps anti-MDM2 est d'une bonne aide dans les liposarcomes dédifférenciés alors qu'elle peut faire défaut dans les liposarcomes bien différenciés. La technique d'hybridation *in situ* en fluorescence met dans tous les cas en évidence une amplification du gène MDM2 dans tous les contingents.

La **tumeur myofibroblastique inflammatoire** est une tumeur de description récente (6). Elle survient à tout âge, avec une prédilection chez l'enfant. Elle peut être localisée dans l'abdomen ou le rétropéritoine, dans les régions pelvienne (vessie) ou cervico-thoracique. Il s'agit d'une prolifération fibroblastique et myofibroblastique accompagnée d'un infiltrat



inflammatoire polymorphe riche en plasmocytes et polynucléaires éosinophiles. On décrit trois patterns principaux : le classique ou myxoïde (fasciite-like), l'hypercellulaire (solide) et l'hypocellulaire ou fibreux (cicatriciel). On observe une expression constante de l'actine muscle lisse. Les autres immunomarquages sont inconstants (desmine, hcaldesmone, CD10) ou hétérogènes (pancytokératine, RO, RP, MDM2). Il n'existe pas d'expression de l'EMA, du CD117, de la PS100. L'expression de ALK est retrouvée dans près de 60% des cas, secondaire au réarrangement du gène ALK avec de multiples gènes partenaires. D'autres réarrangements sont décrits, impliquant ROS1, PDGFRB, RET, NTRK1/3. Les diagnostics différentiels sont nombreux, aussi bien tumoraux que réactionnels (7-9).

La **maladie aux IgG4** est une maladie systémique dysimmunitaire, connue depuis une dizaine d'années, révélée habituellement par un syndrome pseudo-tumoral qui touche de multiples organes, classiquement le pancréas, mais parfois d'autres localisations intra-abdominales comme le foie ou les voies biliaires (10). Les autres atteintes sont le rein et le rétro-péritoine, les glandes salivaires, la thyroïde, les poumons et ganglions médiastinaux. L'aspect histologique comprend la triade suivante : infiltrat lympho-plasmocytaire, fibrose storiforme et veinulite oblitérante. Le diagnostic peut être porté alors que tous les critères histologiques ne sont pas retrouvés. Il répond à une définition clinico-biologique et la démarche diagnostique par étapes a été récemment précisée dans la classification ACR/EULAR 2019 (11,12). Ainsi, les aspects histologiques (morphologique et immuno-histochimique) confèrent un certain nombre de points (allant de 0 à 16), ainsi que le taux d'IgG4 sérique (de 0 à 11 points) et l'atteinte radioclinique (de 0 à 19 points). Le diagnostic de maladie aux IgG4 est posé si (i) le critère d'entrée est rempli (atteinte d'organe typique, clinique ou radiologique ou documentation histologique d'une infiltration lympho-plasmocytaire), (ii) aucun critère d'exclusion n'est présent (étape 2) et (iii) le score total est supérieur ou égal à 20.

Nous n'aborderons pas les autres lésions non tumorales (pseudo-tumeur inflammatoire, panniculite méésentérique, etc...), pouvant faire partie des diagnostics différentiels à discuter dans les tumeurs inflammatoires à cellules fusiformes.

### **Prise en charge technique et panel immunohistochimique utile**

Le pathologiste doit essayer sur prélèvement biopsique d'aboutir à un diagnostic précis tout en faisant une économie de matériel. Si les biopsies sont multiples, il est recommandé de les inclure dans des cassettes séparées et l'immunohistochimie ne doit être réalisée que sur l'une d'entre elles. Certaines équipes préparent des lames blanches en prévision de l'immunohistochimie, en même temps que la coloration standard, car la reprise itérative des blocs de paraffine est responsable de l'épuisement rapide du matériel. De la même manière, si l'aspect morphologique n'est pas évident et que la démarche diagnostique s'annonce longue et séquentielle, demander des lames blanches en même temps que le premier panel d'immunohistochimie est licite.

**Le panel de première intention minimal** est le suivant : pancytokératines, EMA, CD117, CD45, PS100, MDM2, desmine. Ce panel, réalisé de manière systématique, permet dans la très grande majorité des cas d'aboutir à un diagnostic et surtout de ne pas s'orienter vers un diagnostic erroné dès le départ. Dans notre observation, la non réalisation du MDM2 aurait pu faire retenir à tort à un diagnostic de maladie aux IgG4 ou de tumeur myofibroblastique inflammatoire. Une fois ce panel effectué, la positivité de l'un des anticorps permet dans un deuxième temps d'effectuer des immunomarquages complémentaires orientés vers un diagnostic plus précis. La négativité de tous les anticorps de ce premier panel doit faire éliminer diverses situations : immunohistochimie défectueuse (à reconstrôler), mélanome à cellules fusiformes PS100 négatif (faire d'autres marqueurs mélaniques), GIST n'exprimant pas CD117 (faire DOG1 et SDHB selon le contexte), tumeur myofibroblastique

inflammatoire (faire AML, ALK), hémopathies (Hodgkin) ou maladie aux IgG4. Les principaux diagnostics (non exhaustif) sont présentés dans le tableau présenté dans l'articles des Annales de pathologie.

### **Points importants à retenir**

- Les tumeurs intra-abdominales sont, par ordre de fréquence décroissant, des carcinomes (primitifs ou secondaires), des lymphomes, des GIST, des mésothéliomes et des sarcomes.
- Une tumeur à cellules fusiformes intra-abdominale est d'abord une GIST
- Les liposarcomes dédifférenciés sont d'abord rétro-péritonéaux mais aussi péritonéaux.
- Le panel de première intention à effectuer devant une lésion inflammatoire à cellules fusiformes ou pléomorphes est le suivant : pancytokératines, EMA, CD117, CD45, PS100, MDM2, desmine.
- Une biopsie peut être non ou insuffisamment représentative de l'ensemble de la lésion
- Une confrontation avec les données cliniques et radiologiques est toujours précieuse !

### **Références bibliographiques**

- 1 - Schaefer IM, Marino-Enriquez A, Fletcher JA. What is new in gastrointestinal stroma tumor ? *Adv Anat Pathol* 2017;24:259-67.
- 2 - Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol.* 2006; 23:70–83.
- 3 - Kasper B, Baumgarten C, Garcia J, Bonvalot S, Haas R, Haller F, Hohenberger P, Penel N, Messiou C, T van der Graaf W, Gronchi A, desmoid working group. An update on the management of sporadic desmoid-type fibromatosis: a European Consensus Initiative between Sarcoma Patients EuroNet (SPAEN) and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG). *Ann Oncol* 2017;28:2399-2408.
- 4 - Thway K. Well-differentiated liposarcoma and dedifferentiated liposarcoma: An updated review. *Semin Diagn Pathol.* 2019;36:112-121.
- 5 - Folpe AL. 'I Can't Keep Up!': an update on advances in soft tissue pathology occurring after the publication of the 2020 World Health Organization classification of soft tissue and bone tumours. *Histopathology* 2022;80:54-75.
- 6 - Gleason BC, Hornick JL. Inflammatory myofibroblastic tumours: where are we now? *J Clin Pathol.* 2008; 61:428-37.

- 7 - Siemion K, Reszec-Gielazyn J, Kisluk J, Roszkowiak L, Zak J, Korzynska A. What do we know about inflammatory myofibroblastic tumors? – A systematic review. *Adv in Med Sci.* 2022;67:129-38.
- 8 - Lee JC, Li CF, Huang HY, Zhu MJ, Marino-Enriquez A, Lee CT, Ou WB, Hornick JL, Fletcher JA. ALK oncoproteins in atypical inflammatory myofibroblastic tumours: Novel RRBP1-ALK fusions in epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma. *J. Pathol.* **2017**, 241, 316–323
- 9 - Yamamoto, H.; Yoshida, A.; Taguchi, K.; Kohashi, K.; Hatanaka, Y.; Yamashita, A.; Mori, D.; Oda, Y. ALK, ROS1 and NTRK3 gene rearrangements in inflammatory myofibroblastic tumours. *Histopathology* **2016**, 69, 72–83
- 10 - Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012;366:539-51.
- 11 - Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi HK, Della-Torre E, Dicaire JF, Hart PA, Inoue D, Kawano M, Khosroshahi A, Lanzillotta M, Okazaki K, Perugino CA, Sharma A, Saeki T, Schleinitz N, Takahashi N, Umehara H, Zen Y, Stone JH, members of the ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteria Working Group. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:77-87.
- 12 - Schleinitz N, Briantais A, Ebbo M. IgG4-related disease: Diagnostic criteria evolution toward the 2019 ACR/EULAR classification criteria. *Rev Med Interne.* 2020;41:814-21.

## **CAS n°2**

Peggy DARTIGUES

Peggy.dartigues@gustaveroussy.fr

Département d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, Gustave Roussy , 114rue Edouard Vaillant, 94805 VILLEJUIF

### **Renseignements cliniques**

Patiente de 44 ans, antécédent d'annexectomie G, il y a 3 ans, pour tumeur mucineuse borderline. Suspicion de récurrence avec lésion mucoïde intracavitaire et carcinose péritonéale à l'IRM pelvienne. Cœlioscopie : gâteau épiploïque et dépôts gélatineux péritonéaux. PCI :17/39. Biopsie péritonéale (Lame 1) et appendicectomie (lame 2).

### **Diagnostic**

**Néoplasie mucineuse appendiculaire de haut grade, G2 (OMS 2019) et dissémination péritonéale, G1 (OMS 2019) / tumeur mucineuse de bas grade (AJCC 8 th).**

### **Macroscopie**

Spécimen d'appendicectomie mesurant 5.5 cm de long, dilatée avec un diamètre maximum de 2 cm. Présence de dépôts mucineux sur la séreuse. Paroi focalement épaissie à la coupe, aspect calcifié. Lumière comblée de mucine.

Biopsies épiploïque et péritonéale : fragments centimétriques, avec dépôts mucineux.

### **Description microscopique**

Lumière appendiculaire dilatée, avec paroi amincie, abritant focalement une calcification. On identifie une rupture pariétale, avec extravasation de mucine paucicellulaire recouvrant la séreuse appendiculaire. Anomalies circonférentielles sous la forme d'un épithélium de

revêtement, bordant la lumière, reposant sur la musculature, la lamina propria, la musculature muqueuse et la sous muqueuse ayant disparues (croissance de type « pushing »). Il est tantôt aplati tantôt d'architecture micropapillaire, avec des cellules qui ont tendance à se stratifier, provoquant la formation de houppes qui se détachent à la surface des micropapilles, flottant dans la lumière et s'accompagnant de débris apoptotiques. Il s'agit d'un épithélium mucineux, à la mucosécrétion focalement diminuée, les noyaux sont allongés ou arrondis, à la chromatine irrégulière, au nucléole parfois proéminent. Les mitoses sont en nombre augmenté. Ailleurs, les cellules restent prismatiques, à la mucosécrétion conservée, aux atypies légères, à l'index mitotique faible.

Le prélèvement épiploïque est le siège d'une extension de la néoplasie mucineuse, caractérisée par des dépôts mucineux superficiels, dont la cellularité est faible, comportant de rares lambeaux épithéliaux, et glandes tapissés par un revêtement épithélial unicyclindrique simple peu atypique, à la mucosécrétion conservée, aux noyaux réguliers et basaux, rarement mitotiques. La cellularité est faible, les atypies cyto architecturales sont légères et la prolifération est dépourvue de caractère infiltrant caractérisée par une infiltration invasive (stroma desmoplastique).

## **Discussion et points importants à retenir**

### **A propos de notre observation**

La lésion appendiculaire répond selon la classification OMS 5<sup>th</sup>, 2019, à une néoplasie mucineuse appendiculaire de haut grade (HAMN), G2 [1], caractérisée par une prolifération épithéliale mucineuse, non destructrice (pas d'aspect d'adénocarcinome mucineux) mais présentant des atypies (architecturales et cytologiques) de haut grade [2-4]. La lésion est rompue, avec extravasation de mucine paucicellulaire revêtant la séreuse appendiculaire et

s'étendant aux prélèvements péritonéaux (à distance) biopsiés (épiploïque). On observe des plages de mucine abritant des lambeaux épithéliaux dont la cellularité est faible (< 20 %), bien différenciés (sans contingent de cellules en bague à chaton), peu atypiques et de bas grade, dépourvus de caractère invasif, correspondant à une lésion de bas grade de malignité, G1 selon la classification OMS 5<sup>th</sup>, 2019, dans la limite du prélèvement soumis à analyse [2-3]. Le grade définitif sera déterminé après résection chirurgicale de cytoréduction péritonéale complète.

A noter que la lésion ovarienne gauche opérée un an auparavant, pourrait correspondre à un envahissement ovarien par la néoplasie appendiculaire mucineuse plutôt qu'à un cystadénome mucineux borderline, primitif de l'ovaire tel que diagnostiqué (cf cas n°3).

L'exploration péritonéale réalisée par cœlioscopie pour suspicion de carcinose péritonéale à l'IRM réalisée dans le cadre d'une surveillance d'un cystadénome ovarien mucineux opéré, a confirmé la présence d'une maladie gélatineuse étendue, dont le PCI a été estimé à 17/39. Des prélèvements biopsiques pour analyse histologique ont été réalisés ainsi qu'une résection de l'appendice macroscopiquement anormale. Le bilan endoscopique était négatif (fibroscopie œsogastroduodénale et coloscopie) ainsi que le TEP scanner. Le diagnostic histologique retenu était celui d'une HAMN, G2 selon la classification OMS 5<sup>th</sup>, 2019, rompue, avec dépôts mucineux cellulaires sur la séreuse et dissémination péritonéale (épiploïque), de bas grade, G1 selon les classification OMS 5<sup>th</sup> 2019 [1], carcinose mucineuse péritonéale de bas grade PSOGI 2016 [5] /tumeur mucineuse de bas grade, AJCC 8<sup>th</sup> 2017 [6], de stade pTNM : pT4a M1b (AJCC 8<sup>th</sup>, 2017/UICC8<sup>th</sup> 2016) [7]. Lors de la chirurgie de cytoréduction péritonéale complète plus chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP) (oxaliplatine + irinotécan, pendant 30 minutes à une température de 43 °), le PCI a été évalué à 20/39 avec 11 régions atteintes sur 13. L'analyse microscopique des prélèvements transmis (péritonectomie multiple, omentectomie totale, douglassesctomie + trompe gauche et annexe

droite), confirme la dissémination péritonéale de grade G1, avec dépôts sur la capsule ovarienne et absence de localisation métastatique ganglionnaire (17 N-). Une surveillance est instaurée par imagerie (IRM) et dosage des marqueurs tumoraux (ACE et CA19.9) tous les 6 six mois si normal pendant 3 ans puis annuel pendant 12 ans, selon les recommandations du thésaurus national de cancérologie digestive (TNCD) [8].

A 18 mois de l'intervention, la patiente n'a pas récidivé.

### **Généralités sur la classification des lésions mucineuses de l'appendice et leur extension métastatique**

Les lésions mucineuses appendiculaires sont des maladies rares dont la pathogénèse est complexe et mal élucidée. Elles se distinguent en trois catégories séparées, en lésions prémalignes (lésion festonnée, adénome), à potentiel de malignité incertain (LAMN et HAMN) et malignes (adénocarcinome mucineux, adénocarcinome mucineux avec cellules en bague à chaton, adénocarcinome à cellules en bague à chaton) (cf mise au point) [9].

Les LAMN, HAMN et ADK mucineux sont caractérisées par la capacité à disséminer dans la cavité péritonéale alors qu'elles ne présentent pas toujours des caractéristiques histopathologiques francs de malignité.

La situation métastatique, caractérisée par l'accumulation de mucine localisée ou diffuse dans la cavité abdominopelvienne, porte le nom de pseudomyxome péritonéal/maladie gélatineuse du péritoine [5]. Cette terminologie clinicrodiologique, répond à des lésions histopathologiques qui ont en commun la présence de dépôts mucineux renfermant une prolifération épithéliale dont l'analyse microscopique permettra de définir le grade. Les paramètres histopronostics étudiés sont la cellularité, les atypies cyto architecturales, la présence de cellules en bague à chaton, le caractère invasif (infiltrant) de la prolifération épithéliale [1-3].



Au cours du temps, les néoplasies mucineuses ont été soumises à différentes nomenclatures et classifications, basées sur des travaux unicentriques [10]. Récemment, un effort de standardisation et d'harmonisation terminologique, a été mené de façon internationale et multidisciplinaire sous l'égide du PSOGI (*Peritoneal Surface Oncology Group International*) [2,5]. Ces travaux ont abouti à la définition de critères histopathologiques diagnostiques consensuels, à l'origine de la mise à jour de la classification OMS éditée en 2019 [1], de la classification de l'AJCC [6] et de l'UICC, publiées en 2017 et 2016 [7].

### **La néoplasie mucineuse appendiculaire de haut grade (HAMN)**

#### **Critères diagnostiques histologiques**

Le terme HAMN pour néoplasie mucineuse appendiculaire de haut grade a été introduit récemment lors de la dernière actualisation des classifications (OMS 2019, PSOGI 2016, AJCC 2017).

La lésion est définie histologiquement par l'absence d'infiltration destructrice de la paroi appendiculaire par une prolifération épithéliale mucineuse, présentant une architecture complexe et des atypies cytologiques de haut grade. Ces anomalies morphologiques sont le plus souvent circonférentielles, caractérisées par une architecture cribriforme ou micropapillaire, une perte de polarité avec stratification nucléaire, des empilements nucléaires, des noyaux volumineux, hyperchromatiques ou vésiculeux, au nucléole proéminent, à l'index mitotique élevé, et/ou aux mitoses atypiques, s'accompagnant de nécrose ou d'apoptose. Ces anomalies de haut grade peuvent être diffuses, ou focales au sein de lésions de néoplasie mucineuse appendiculaire de bas grade [4, 11]. À noter l'absence de consensus sur un éventuel seuil de représentativité des anomalies de haut grade pour classer la lésion en HAMN selon les classifications actuelles. La seule recommandation établie est de classer la lésion en HAMN si les anomalies sont non équivoques même si focales [2]. Ce

critère « focale » est subjectif, sans prise en compte d'une cut off et d'un mode de quantification à adopter (volume tumoral en % (>1%, 2%, 5%, 10%), diamètre maximum (>0.5 mm, >1 mm, >2 mm, >5 mm), taille tumoral rapporté en champs d'observation (>1/HPF, >2 HPF, >5 HPF, >10 HPF). Cette question a été récemment soumise à un workshop dont les résultats ont été publiés [12]. Enfin, ce diagnostic ne devra être porté que si l'appendice a été incluse en totalité afin de ne pas méconnaître la présence d'un contingent adénocarcinomateux infiltrant [3].

### **Pronostic (stadification et anomalies moléculaires) et CAT thérapeutique**

La rareté de ces lésions et l'hétérogénéité de leur prise en charge, font que leur pronostic reste débattu.

Si historiquement il a été rapporté dans la littérature un risque élevé de récurrence [13-14], supérieur aux LAMNs, cela pourrait s'expliquer par différents facteurs que sont un biais d'échantillonnage méconnaissant un territoire infiltrant adénocarcinomateux et la présence au diagnostic d'une dissémination péritonéale. Néanmoins c'est à partir de ces données hétérogènes de la littérature, qu'il a été recommandé par l'AJCC de stader ces lésions comme les adénocarcinomes appendiculaires [6], alors que l'UICC/TNM considère qu'une HAMN comme une LAMN ne dépassant pas la musculature est de stade pTis [TNM]. Cette controverse est alimentée par plusieurs auteurs [4, 11], ne rapportant pas de récurrences péritonéales lorsque la néoplasie mucineuse est confinée à la paroi appendiculaire [4, 11, 15-17]. Singhal et al, ont étudié plus de 16 000 spécimens d'appendicectomie, dont huit seulement correspondaient à des HAMNs confinées à l'appendice, aucune n'ayant récidivées après un suivi de 72 mois [17]. Dans la série la plus récente, incluant 35 HAMNs [4], les auteurs suggèrent que le pronostic des HAMN ayant disséminées au péritoine, est inférieur à celui des LAMN de stade équivalent, du fait d'un grade supérieur de la métastase péritonéale dans les HAMN (le plus souvent G2), témoignant d'une agressivité de la maladie.

D'autres auteurs ont étudié le profil mutationnel des HAMNs en les comparant à celui de lésion festonnée, de LAMN et d'adénocarcinome mucineux [11]. Ils constatent la présence d'un taux élevé de co-mutations KRAS/GNAS dans les LAMNs et le HAMNs, et la présence de mutations additionnelles de TP53 et/ou ATM dans les HAMNs, suggérant la possibilité d'une progression de la LAMN vers la HAMN. L'adénocarcinome mucineux appendiculaire se distingue des néoplasies mucineuses par la présence d'altérations des gènes APC, FBXW7, PIK3CA, PTEN et SMAD4, fréquemment rencontrés dans les adénocarcinomes du tractus gastro-intestinal.

À ce jour, les données de survie sont insuffisantes pour considérer qu'une HAMN confinée à la paroi appendiculaire présente un risque de dissémination péritonéale accru et supérieur aux LAMNs. Des études sont nécessaires pour évaluer ce risque, afin d'adapter la stratégie thérapeutique, qui est celle d'une surveillance simple des LAMNs pTis et prolongée des LAMN pT3, et d'une colectomie droite avec curage ganglionnaire en cas d'adénocarcinome mucineux. Au total, les données de survie des HAMNs confinées à la paroi sont limitées et l'apport d'une chirurgie complémentaire est débattu [4].

## **Le pseudomyxome péritonéal (PMP) /Extension péritonéale d'une tumeur mucineuse**

### **Définition**

Le PMP est un terme clinicrodiologique, correspondant à la situation métastatique d'une tumeur mucineuse. Son origine est très majoritairement appendiculaire (95%), rarement extra appendiculaire, digestive ou gynécologique (cf cas 3). [2].

La dissémination de la maladie en dehors de la cavité abdominale est possible mais rare.

### **Critères diagnostiques histologiques et grading**

Ce contexte clinicoradiologique répond à des lésions histopathologiques qui ont en commun la présence de dépôts mucineux renfermant ou non une prolifération épithéliale dont l'analyse microscopique permettra de définir le grade.

Les paramètres histopronostics étudiés sont la cellularité, les atypies cyto architecturales, la présence de cellules en bague à chaton, le caractère invasif (infiltrant) de la prolifération épithéliale. Les diagnostics sont catégorisés en : mucine acellulaire, dissémination péritonéale de bas grade (cellularité faible < 20%, absence d'atypie cytoarchitecturale, activité mitotique faible, pas d'invasion infiltrative destructrice), dissémination péritonéale de haut grade, sans cellule en bague à chaton (cellularité > 20%, présence d'atypies cytoarchitecturales de haut grade, mitoses en nombre augmenté, invasion infiltrative destructrice) et haut grade avec cellule en bague à chaton [2].

Les tumeurs étant hétérogènes, un seuil de représentativité des anomalies de haut grade comme des cellules en bague à chaton est fixé à 10 % du volume tumoral total pour classer les lésions en G2 ou G3 [18] .

Ces critères diagnostiques sont communs aux différentes classifications (OMS 2019, PSOGI 2016 et AJCC 2017). Ils définissent 3 grades histopronostiques de la maladie : G1, G2 et G3.

Le grade de la dissémination métastatique corrèle le plus souvent, mais pas toujours, à celui de la tumeur primitive appendiculaire. Il devra être réalisé séparément sur la tumeur primitive et le péritoine.

Du fait de l'hétérogénéité spatiale et temporelle de la maladie, le grade définitif sera réalisé sur la pièce opératoire de cytoréduction péritonéale et non sur la biopsie. En outre, des discordances de grade peuvent être observées lors des récidives. À noter que comme dans d'autres tumeurs, il sera difficile d'évaluer le grade après chimiothérapie néoadjuvante.

## **Nomenclature**

La terminologie est propre à chacune des 3 classifications : Carcinome péritonéal de bas grade/ de haut grade/ de haut grade avec cellules en bague a chaton pour le PSOGI 2016 [5]; tumeur mucineuse de bas grade, bien différenciée/adénocarcinome mucineux de haut grade, moyennement différencié/ adénocarcinome de haut grade avec cellules en bague a chaton, peu différencié pour l'AJCC 2017 [6] et G1 à G3 pour l'OMS 2019 [1].

### **Stadification**

La dissémination péritonéale sous la forme de mucine acellulaire correspond dans la classification TNM actualisée à un stade M1a (pronostic favorable avec risque de récurrence faible) ; la présence de cellules épithéliales dans les dépôts mucineux correspond à un stade M1b et la dissémination extra abdominale à un stade M1c.

### **Pronostic et traitement**

La stratégie thérapeutique est discutée en RCP régionale RENAPE pour une prise en charge effectuée en centre expert, prenant en compte : l'opérabilité du patient, l'étendue de la maladie et son grade histologique.

La chirurgie de cytoréduction + CHIP est le standard thérapeutique des disséminations péritonéales mucineuses acellulaires et de grade G1, opérables.

La prise en charge n'est pas consensuelle en cas de haut grade G2 et G3, pour lesquels la chimiothérapie systémique péri-opératoire ou post - opératoire peut être envisagée en cas d'exérèse complète.

Une maladie non résécable fera l'objet d'une chimiothérapie systémique seule [8].

## **Conclusion**

Au total, les trois classifications actuelles (OMS 2019, AJCC 2017 et PSOGI 2016) présentent d'importantes similitudes. Elles sont basées sur les mêmes critères histopathologiques diagnostiques relatifs à la tumeur primitive appendiculaire et à sa métastase péritonéale, et ne diffèrent que sur la terminologie employée.

En outre, des modifications relatives à la stadification (étendue de la maladie) concernant les néoplasies mucineuses appendiculaires ont été apportées faisant l'objet d'une actualisation de la classification TNM (UICC 8<sup>th</sup> et AJCC 8<sup>th</sup>), mais des controverses existent entre l'UICC et l'AJCC concernant les HAMN confinées à la paroi (<pT4a).

## **Take home message**

Le PMP est un terme clinioradiologique, caractérisé par l'accumulation de mucine localisée ou diffuse dans la cavité abdominopelvienne correspondant à la situation métastatique d'une tumeur mucineuse, d'origine appendiculaire et rarement extra appendiculaire.

Au cours du temps, les néoplasies mucineuses ont été soumises à différentes nomenclatures et classifications. Un effort de standardisation, a abouti à l'élaboration de critères histopathologiques diagnostiques consensuels aux trois classifications actuelles (OMS 2019, AJCC 8<sup>th</sup> et PSOGI 2016), qui ne diffèrent que par la terminologie employée.

La classification TNM a elle aussi été actualisée, concernant l'extension mucineuse péritonéale en séparant a mucine acellulaire (M1a), des dépôts mucineux cellulaires (M1b), en raison de son pronostic très favorable.

La HAMN est une entité nouvellement décrite, définie histologiquement mais dont le pronostic reste débattu du fait de sa rareté. Il est actuellement recommandé d'utiliser la

stadification des ADK et non des LAMN, bien que des controverses existent entre l'UICC /TNM 2017 et l'AJCC 2017.

## Références

1. Misdraji J, Carr N, Pai R. Appendiceal mucinous neoplasm. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board, eds. WHO Classification of Tumours: Digestive System Tumours. 5th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2019:144–146
2. Carr NJ, Bibeau F, Bradley RF, Dartigues P, Feakins RM, Geisinger KR, Gui X, Isaac S, Milione M, Misdraji J, Pai RK, Rodriguez-Justo M, Sobin LH, van Velthuysen MF, Yantiss RK. The histopathological classification, diagnosis and differential diagnosis of mucinous appendiceal neoplasms, appendiceal adenocarcinomas and pseudomyxoma peritonei. *Histopathology*. 2017 Dec;71(6):847-858.
3. Valasek MA, Pai RK. An Update on the Diagnosis, Grading, and Staging of Appendiceal Mucinous Neoplasms. *Adv Anat Pathol*. 2018 Jan;25(1):38-60.
4. Gonzalez RS, Carr NJ, Liao H, Pai RK, Agostini-Vulaj D, Misdraji J. High- Grade Appendiceal Mucinous Neoplasm: Clinicopathologic Findings in 35 Cases. *Arch Pathol Lab Med*. 2022 Dec 1;146(12):1471-1478.
5. Carr NJ, Cecil TD, Mohamed F, Sobin LH, Sugarbaker PH, González-Moreno S, Taflampas P, Chapman S, Moran BJ; Peritoneal Surface Oncology Group International. A Consensus for Classification and Pathologic Reporting of Pseudomyxoma Peritonei and Associated Appendiceal Neoplasia: The Results of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI) Modified Delphi Process. *Am J Surg Pathol*. 2016 Jan;40(1):14-26.
6. Overman MJ, Asare EA, Compton CC et al. Appendix – carcinoma. In Amin MB, Edge S, Greene F eds. *AJCC cancer staging manual*, 8th ed. New York: Springer Publishing, 2017; 237– 250.
7. Brierley JD, Gospodarowicz Mk, Wittekind C , *TNM Classification of Malignant Tumors*, 2016.
8. Delhorme JB, Villeneuve L, Bouché O, Averous G, Dohan A, Gornet JM, You B, Bibeau F, Dartigues P, Eveno C, Fontaine J, Kepenekian V, Pocard M, Rousset P, Quenet F, Mariani P, Glehen O, Goéré D. Appendiceal tumors and pseudomyxoma peritonei: French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (RENAPE, RENAPATH, SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, SFR). *Dig Liver Dis*. 2022 Jan;54(1):30-39.
9. Carr NJ. Updates in Appendix Pathology: The Precarious Cutting Edge. *Surg Pathol Clin*. 2020 Sep;13(3):469-484..
10. Panarelli NC, Yantiss RK. Mucinous neoplasms of the appendix and peritoneum. *Arch Pathol Lab Med*. 2011 Oct;135(10):1261-8.
11. Liao X, Vavinskaya V, Sun K, Hao Y, Li X, Valasek M, Xu R, Polydorides AD, Houldsworth J, Harpaz N. Mutation profile of high-grade appendiceal mucinous neoplasm. *Histopathology*. 2020 Feb;76(3):461-469.

12. Kang DW, Kim BH, Kim JM, Kim J, Chang HJ, Chang MS, Sohn JH, Cho MY, Jin SY, Chang HK, Han HS, Kim JY, Kim HS, Park DY, Park HY, Lee SJ, Lee W, Lee HS, Kang YN, Choi Y; Gastrointestinal Pathology Study Group of the Korean Society of Pathologists. Standardization of the pathologic diagnosis of appendiceal mucinous neoplasms. *J Pathol Transl Med*. 2021 Jul;55(4):247-264.
13. Misdraji J, Yantiss RK, Graeme-Cook FM, Balis UJ, Young RH. Appendiceal mucinous neoplasms: a clinicopathologic analysis of 107 cases. *Am J Surg Pathol*. 2003 Aug;27(8):1089-103.
14. Yantiss RK, Shia J, Klimstra DS, Hahn HP, Odze RD, Misdraji J. Prognostic significance of localized extra-appendiceal mucin deposition in appendiceal mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol*. 2009 Feb;33(2):248-55.
15. Hissong E, Yantiss RK. The Frontiers of Appendiceal Controversies: Mucinous Neoplasms and Pseudomyxoma Peritonei. *Am J Surg Pathol*. 2022 Jan 1;46(1):e27-e42.
16. Orr CE, Yantiss RK. Controversies in appendiceal pathology: mucinous and goblet cell neoplasms. *Pathology*. 2022 Mar;54(2):167-176..
17. Singhal S, Giner-Segura F, Barnes TG, Hompes R, Guy R, Wang LM. The value of grading dysplasia in appendiceal mucinous neoplasm in the absence of pseudomyxoma peritonei. *Histopathology*. 2018 Aug;73(2):351-354..
18. Davison JM, Choudry HA, Pingpank JF, Ahrendt SA, Holtzman MP, Zureikat AH, Zeh HJ, Ramalingam L, Zhu B, Nikiforova M, Bartlett DL, Pai RK. Clinicopathologic and molecular analysis of disseminated appendiceal mucinous neoplasms: identification of factors predicting survival and proposed criteria for a three-tiered assessment of tumor grade. *Mod Pathol*. 2014 Nov;27(11):1521-39.



### **CAS n°3**

Peggy DARTIGUES

Peggy.dartigues@gustaveroussy.fr

Département d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, Gustave Roussy , 114rue Edouard Vaillant, 94805 VILLEJUIF

### **Renseignements cliniques**

Patiente de 45 ans, augmentation du périmètre abdominal. Marqueurs sériques non augmentés. IRM : Ovaire D, 18 cm et nodules péritonéaux. Cœlioscopie diagnostique : nodules disséminés, solides et durs à la palpation, au pourtour gélatineux. PCI : 13/15. Biopsie péritonéale (lame 1). Réalisation d'un bilan étiologique puis chirurgie comprenant la résection ovarienne (lame 2).

### **Diagnostic**

**Dissémination péritonéale, G2 (OMS 2019) / adénocarcinome mucineux de haut grade (AJCC 8 th) avec envahissement ovarien d'une tumeur mucineuse appendiculaire.**

### **Macroscopie**

L'ovaire mesurait 18 x16 cm, kystique multiloculaire à la coupe au contenu gélatineux.

Dépôts gélatineux sur la capsule.

### **Description microscopique**

Le prélèvement péritonéal est occupé par des flaques de mucine, disséquant le tissu, de taille et de forme variées. Chacune des flaques abritent des cellules épithéliales arrangées tantôt en glandes parfois dilatées, tantôt en lambeaux épithéliaux tapissant la périphérie de la flaque

unicylindrique d'architecture complexe, tantôt en amas ou nids flottant librement dans la mucine. Présence d'atypies cytologiques de haut grade, avec perte de polarisation, noyaux augmentés de taille vésiculeux et nucléolés, de taille irrégulière, s'accompagnant de mitoses et de débris cellulaires nécrotiques. Présence focalement au sein des flaques de mucine, de cellules d'allure en bague à chaton associées à des cellules dégénératives. Les cellules d'allure en bague à chaton sont très peu nombreuses ne permettant pas d'affirmer la présence de réelles cellules en ce d'autant qu'elles sont présentes au sein des flaques. Présence d'un stroma fibreux desmoplastique entourant des structures épithéliales infiltrantes, et séparant les flaques de petite taille.

L'aspect histologique réalisé est celui d'un adénocarcinome infiltrant mucineux dont l'origine primitive digestive est à rechercher en premier lieu.

Le phénotype tumoral est CK7-, CK20+, CDX2+, PAX8-. Pas de perte d'expression des 4 protéines MMR (statut pMMR-IHC).

Identification par NGS d'une mutation oncogénique activatrice du gène KRAS (p.G12D) associée à une mutation délétère du gène TP53 (p.P278A).

L'ovaire est envahi par une prolifération tumorale mucineuse, faites de glandes infiltrantes et de kystes tapissés par des cellules tantôt cylindriques à la mucosécrétion conservée, tantôt cubiques ou aplaties, bordant façon incomplète des flaques mucineuses (mucine extracellulaire) disséquant le parenchyme, de taille variable. Les glandes ont une architecture complexe et sont tapissées de cellules atypiques s'accompagnant de mitoses et de débris nucléaires. Absence de contingent à cellules en bague à chaton. Absence de spectre morphologique mucineux, absence de contingent tératomateux.

Le phénotype est identique à la localisation tumorale péritonéale : CK7-/+, CK20+, CDX2+, PAX8-.

## **Discussion et points importants à retenir**

### **A propos de notre observation**

Devant l'augmentation du périmètre abdominal, et la découverte radiologique (IRM) d'une volumineuse lésion ovarienne (18 x 16 cm), associée à un épanchement et des nodules péritonéaux, sans localisation tumorale à distance (poumon, foie et os), une cœlioscopie diagnostique a été pratiquée. Elle confirme la présence d'une ascite gélatineuse, de nodules péritonéaux disséminés, solides et gélatineux, sus et sous mésocoliques (gâteau épiploïque), pelviens (cul-de-sac de Douglas) et une masse solide et kystique ovarienne. Le PCI (pour Peritoneal Cancer Index) est estimé à 13/15 (exploration partielle de la cavité péritonéale). L'analyse histologique des biopsies de coupole diaphragmatique a identifié un adénocarcinome mucineux dont le profil phénotypique orientait en premier lieu vers une origine digestive.

La relecture du scanner soulignait la présence d'un mucocèle appendiculaire.

Le bilan endoscopique (fibro colonoscopie) était négatif.

Il a été décidé de réaliser une cytoréduction péritonéale complète + chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale (CHIP). Le PCI était estimé à 24/39 avec 13 régions atteintes sur 13, et la chirurgie a été complète (pas de reliquat tumoral macroscopique laissé en place), comportant une appendicectomie, une pelvectomie postérieure, une hystérectomie totale non conservatrice, une splénectomie et des péritonectomies multiples. L'analyse microscopique a confirmé la présence d'une néoplasie mucineuse appendiculaire de haut grade (HAMN, G2 OMS 5<sup>th</sup>, 2019) [1], rompue, avec dissémination péritonéale de haut grade (G2, OMS 5<sup>th</sup>, 2019 / carcinome mucineux péritonéal de haut grade, PSOGI 2016 [2] / adénocarcinome mucineux de haut grade AJCC 8<sup>th</sup>, 2017) [3] et envahissement ovarien bilatéral.

Les suites opératoires ont été compliquées par un hémopéritoine nécessitant une hospitalisation en réanimation.

Une chimiothérapie adjuvante par FOLFOX a été introduite 6 semaines après la chirurgie pour 6 mois.

### **Ce qu'il faut retenir**

### **Gros ovaire : primitif ou métastase ? : critères diagnostics cliniques, morphologiques et moléculaires**

#### **Généralités**

Les ovaires sont des localisations métastatiques fréquentes, particulièrement des tumeurs digestives (colorectale : 32%, gastrique : 9.2%, appendiculaire : 6.7%, pancréato-biliaire : 3.7%) [4]. Les voies de dissémination tumorale sont multiples : hématogène, lymphatique, transpéritonéale ou encore par extension directe. Si dans la plupart des cas, un antécédent tumoral est connu, il arrive comme dans notre observation de découvrir chez la patiente une tumeur ovarienne symptomatique dont l'origine secondaire sera établie par un bilan étiologique (marqueurs sériques, imagerie, histopathologie). Cela est fréquent pour les métastases ovariennes de tumeurs appendiculaires. En effet, la tumeur appendiculaire peut être peu symptomatique, non diagnostiquée en préopératoire et même au cours de l'intervention si elle n'est pas dilatée ou perforée.

Les tumeurs primitives ovariennes mucineuses représentent 36% des tumeurs épithéliales, de l'ovaire, très majoritairement bénignes (80%), seulement 5% sont malignes [5]. Elles sont le plus souvent unilatérales et de stade localisé [6].

## **Critères clinico-morphologiques et algorithmes diagnostics**

Une métastase ovarienne devra toujours être évoquée ce d'autant que les 2 ovaires sont atteints, avec une taille <13 cm, une atteinte capsulaire (dissémination transcoelomique) et un aspect multi nodulaire à la coupe, un aspect microscopique hétérogène avec un pattern d'invasion infiltrant ; une absence de continuum lésionnel (bénin, borderline, malin) au sein de la tumeur ; des emboles lymphatiques ou veineux (dissémination vasculaire) ; une prolifération à cellules indépendantes ou à cellules en bague à chaton ; des amas cellulaires flottant librement dans la mucine, de la nécrose extensive et un envahissement extra ovarien (mucine + cellules) [7].

Plusieurs algorithmes ont été développés pour classer une tumeur mucineuse en primitive ou métastatique, avec une précision de 98 % pour une tumeur mucineuse primitive ovarienne si la lésion est unilatérale, supérieure ou = 13 cm, sans nodule en surface et de 94% pour une métastase, si la lésion est bilatérale < 13 cm. L'identification de cellules en bague à chaton à une faible sensibilité (12%) mais une forte spécificité pour le diagnostic de métastase ovarienne [8].

La taille, la latéralité, sont des facteurs d'orientation diagnostique. En effet, particulièrement dans le cas d'un envahissement ovarien par une tumeur mucineuse d'origine appendiculaire, il n'est pas rare, que seul l'ovaire droit soit atteint, avec une taille dépassant les 15 cm. En revanche, l'envahissement extra ovarien sous la forme d'un pseudomyxome péritonéal (tel que défini dans le cas 2), la présence de cellules en bague à chaton, caractérisent les localisations ovariennes d'une tumeur mucineuse appendiculaire. La lésion ovarienne mucineuse sera considérée comme secondaire (métastatique) en cas de tumeur appendiculaire prouvée, ou primitive de l'ovaire, développée dans un contexte de tératome ovarien (appendice saine) [9].

## **Immunohistochimie**

Les tumeurs primitives mucineuses de l'ovaire et les métastases présentent d'importantes similitudes morphologiques notamment avec les tumeurs d'origine digestive, et dont les tumeurs appendiculaires [7] (bien que par ordre de fréquence, ce ne sont pas les plus nombreuses [4]). L'utilisation d'un panel immunohistochimique restreint à quelques marqueurs : CK7, CK20, PAX8, CDX2, SATB2 (+/- complété par récepteurs hormonaux et p16) est utile pour orienter le diagnostic [10] même s'il ne permet pas toujours de trancher formellement et doit s'intégrer à une confrontation clinico radiologique [4].

SATB2 a une spécificité élevée pour une origine primitive colorectale (91,6%) et appendiculaire (97,8%) (supérieure à CDX2 qui peut être exprimé par les tumeurs mucineuses ovariennes primitives ou extra-ovariennes : endocervicales, gastro-intestinales, pancréatico-biliaires et colorectales) [11]. La variabilité des valeurs rapportées dans la littérature dépend du clone utilisé [11-14]. Moins de 5 % des tumeur primitives ovariennes expriment SATB2, très majoritairement développées sur un tératome [11] (contingent somatique de type colorectal / appendiculaire, dégénéré) représentant 5 % des tumeurs mucineuses primitives ovariennes [15].

Le marqueur le plus sensible d'une tumeur mucineuse primitive ovarienne est la CK7 (78%), et le plus spécifique est PAX8 (100%) [16].

## **Biologie moléculaire**

À ce jour, il n'a pas été démontré l'apport de la biologie moléculaire pour discriminer formellement les tumeurs mucineuses primitives de l'ovaire des localisations métastatiques. En effet TP53 et KRAS sont des mutations fréquentes dans les deux situations cliniques [17-18]. En outre des mutations GNAS ont été rapportées dans les tumeurs ovariennes mucineuses comme dans les néoplasies mucineuses appendiculaires. Cependant, les altérations de

CDKN2A (mutation ou délétion), ERBB2 (amplification) ARIDIA (mutation), RNF43 (mutation), MY015A ((mutation)) sont fréquemment identifiées dans les tumeurs primitives de l'ovaire et peut être une aide diagnostic (33-77%, 19-26% ; 8-12%, respectivement) [18].

### **CAT devant l'hypothèse d'un envahissement ovarien par une tumeur mucineuse appendiculaire**

Souvent diagnostiquée à tort comme une tumeur primitive ovarienne, la première chose est de savoir y penser ! En effet, bien que les tumeurs appendiculaires soient rares, l'envahissement ovarien par une tumeur appendiculaire est fréquent et il ne faudra pas méconnaître devant un gros ovaire, une tumeur primitive de l'appendice.

La plus grande série rapportée est chinoise, publiée en 2022. Elle a comparé les caractéristiques clinico-pathologiques de 70 patientes porteuses d'une localisation ovarienne d'une tumeur mucineuse appendiculaire à celles de 140 patientes ayant une tumeur mucineuse primitive de l'ovaire. Les critères discriminants associés à une tumeur mucineuse appendiculaire sont : un âge avancé (> 60 ans) au diagnostic, une atteinte bilatérale, avec un ovaire dont la taille < 12 cm, multinodulaire à la coupe, associée à une ascite et une dissémination mucineuse péritonéale, une élévation de l'ACE et un appendice macroscopiquement anormal [19].

Lorsqu'une tumeur ovarienne mucineuse est suspectée, il faudra toujours s'assurer de l'intégrité de l'appendice, en exigeant la résection du spécimen et son analyse en totalité, même si celui-ci apparaît peu pathologique macroscopiquement [20 -21]. En outre si une appendicectomie a été réalisée précédemment, il faudra s'enquérir du résultat de l'analyse histologique et vérifier l'absence de tumeur appendiculaire :

- Si l'analyse microscopique confirme la présence d'une tumeur appendiculaire mucineuse, il s'agira d'un envahissement ovarien métastatique [9-22] s'accompagnant

d'une dissémination péritonéale mucineuse, répondant cliniquement à un pseudomyxome péritonéal (comme c'est le cas dans notre observation).

- Si l'appendice est sain (sous réserve de son inclusion en totalité), il faudra rechercher dans l'ovaire un contingent tératomateux mature associé, à l'origine d'une dégénérescence somatique en tumeur mucineuse. Celui-ci peut être évident (macroscopiquement) ou au contraire peut passer inaperçu si un échantillonnage exhaustif n'est pas réalisé, et n'être diagnostiqué qu'après analyse microscopique si le contingent tératomateux dégénéré est majoritaire [23-25].
- Enfin, si l'appendice est normal et l'ovaire non tératomateux, un bilan exhaustif endoscopique et radiologique sera réalisé à la recherche d'une tumeur primitive digestive (colorectale, gastrique ou pancréato-bilaire) ou de l'ouraque. Si ce bilan étiologique digestif est négatif, un bilan gynécologique sera mené (hystérocopie, imagerie) afin d'identifier une tumeur mucineuse du col, de l'endomètre, des trompes, parfois développée dans un contexte de mutation du gène STK 11 [26].
- Enfin si le bilan étiologique exhaustif (digestif, gynécologique) n'a pas permis de mettre en évidence une tumeur primitive extra-ovarienne, l'hypothèse à considérer, bien que rare, est celle d'une tumeur mucineuse primitive de l'ovaire ayant disséminé dans la cavité péritonéale (pseudomyxome péritonéal).

Concernant la terminologie, on parlera d'envahissement ovarien associé à une tumeur mucineuse appendiculaire. Le grade sera réalisé sur la dissémination péritonéale, et non sur la lésion ovarienne. En cas de tumeur mucineuse ovarienne associée à un tératome (avec appendice saine), la terminologie pour classer la lésion ovarienne est celle de néoplasie mucineuse de bas grade et de haut grade (si la morphologie de phénotype est celui d'une tumeur de type appendiculaire) adénocarcinome de type intestinal (si la morphologie et le



phénotype est celui d'un adénocarcinome de type colique) et carcinome mucineux si la morphologie phénotype est celui d'un adénocarcinome de type biliopancréatique [18]

## **Conclusion**

Bien que les tumeurs appendiculaires soient rares, l'envahissement ovarien par une tumeur appendiculaire est fréquent, et il ne faudra pas méconnaître devant un « gros ovaire », une tumeur primitive de l'appendice. S'y associe le plus souvent une dissémination mucineuse péritonéale (ascite gélatineuse, dépôts péritonéaux,) dont le grade sera établi par analyse histologique (cas n° 2) et dont le traitement repose sur la chirurgie de cytoréduction péritonéale + CHIP.

## **Take home message**

« Un gros ovaire », peut s'intégrer dans un contexte clinioradiologique de pseudomyxome péritonéal pour lequel une tumeur appendiculaire est passée inaperçue, car peu ou pas symptomatique ou parce qu'ayant été précédemment réséquée.

- Si l'appendice est en place, il est indispensable d'en faire l'analyse histologique, même s'il apparaît macroscopiquement normal, en l'incluant en totalité à la recherche d'une tumeur mucineuse.
- En cas d'antécédent d'appendicectomie, prendre connaissance du compte-rendu histologique à la recherche d'une tumeur mucineuse.
- Si l'appendice est sain, que le bilan étiologique à la recherche d'une tumeur primitive extra appendiculaire mucineuse (digestive : colo-rectale, gastro-pancréatique ; ouraquienne et/ou gynécologique) est négatif, rechercher un tératome ovarien associé. Enfin si cette dernière hypothèse est écartée, de façon rare il peut s'agir d'une dissémination s développée à partir d'une tumeur

mucineuse primitive de l'ovaire, pour laquelle la stratégie thérapeutique est à discuter en centre RENAPE.

## Références :

1. Misdraji J, Carr N, Pai R. Appendiceal mucinous neoplasm. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board, eds. WHO Classification of Tumours: Digestive System Tumours. 5th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2019:144–146
2. Carr NJ, Cecil TD, Mohamed F, Sobin LH, Sugarbaker PH, González-Moreno S, Taflampas P, Chapman S, Moran BJ; Peritoneal Surface Oncology Group International. A Consensus for Classification and Pathologic Reporting of Pseudomyxoma Peritonei and Associated Appendiceal Neoplasia: The Results of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI) Modified Delphi Process. *Am J Surg Pathol*. 2016 Jan;40(1):14-26.
3. Overman MJ, Asare EA, Compton CC et al. Appendix – carcinoma. In Amin MB, Edge S, Greene F eds. *AJCC cancer staging manual*, 8th ed. New York: Springer Publishing, 2017; 237– 250.
4. Dundr P, Singh N, Nožičková B, Němejcová K, Bártů M, Stružinská I. Primary mucinous ovarian tumors vs. ovarian metastases from gastrointestinal tract, pancreas and biliary tree: a review of current problematics. *Diagn Pathol*. 2021 Mar 11;16(1):20.
5. Seidman JD, Horkayne-Szakaly I, Haiba M, Boice CR, Kurman RJ, Ronnett BM. The histologic type and stage distribution of ovarian carcinomas of surface epithelial origin. *Int J Gynecol Pathol*. 2004 Jan;23(1):41-4.
6. Seidman JD, Kurman RJ, Ronnett BM. Primary and metastatic mucinous adenocarcinomas in the ovaries: incidence in routine practice with a new approach to improve intraoperative diagnosis. *Am J Surg Pathol*. 2003 Jul;27(7):985-93
7. Young RH. From krukensberg to today: the ever present problems posed by metastatic tumors in the ovary: part I. Historical perspective, general principles, mucinous tumors including the krukensberg tumor. *Adv Anat Pathol*. 2006 Sep;13(5):205-27.
8. Simons M, Bolhuis T, De Haan AF, Bruggink AH, Bulten J, Massuger LF, Nagtegaal ID. A novel algorithm for better distinction of primary mucinous ovarian carcinomas and mucinous carcinomas metastatic to the ovary. *Virchows Arch*. 2019 Mar;474(3):289-296.
9. Leen SL, Singh N. Pathology of primary and metastatic mucinous ovarian neoplasms. *J Clin Pathol*. 2012 Jul;65(7):591-5.
10. Strickland S, Wasserman JK, Giassi A, Djordjevic B, Parra-Herran C. Immunohistochemistry in the Diagnosis of Mucinous Neoplasms Involving the Ovary: The Added Value of SATB2 and Biomarker Discovery Through Protein Expression Database Mining. *Int J Gynecol Pathol*. 2016 May;35(3):191-208.
11. Meagher NS, Wang L, Rambau PF, Intermaggio MP, Huntsman DG, Wilkens LR, El-Bahrawy MA, Ness RB, Odunsi K, Steed H, Herpel E, Anglesio MS, Zhang B, Lambie N, Swerdlow AJ, Lubiński J, Vierkant RA, Goode EL, Menon U, Toloczko-Grabarek A, Oszurek O, Bilic S, Talhouk A, García-Closas M, Wang Q, Tan A, Farrell R, Kennedy CJ, Jimenez-Linan M, Sundfeldt K, Etter JL, Menkiszak J, Goodman MT, Klonowski P, Leung Y, Winham SJ, Moysich KB, Behrens S, Kluz T, Edwards RP, Gronwald J,

- Modugno F, Hernandez BY, Chow C, Kelemen LE, Keeney GL, Carney ME, Natanzon Y, Robertson G, Sharma R, Gayther SA, Alsop J, Luk H, Karpinskyj C, Campbell I, Sinn P, Gentry-Maharaj A, Coulson P, Chang-Claude J, Shah M, Widschwendter M, Tang K, Schoemaker MJ, Koziak JM, Cook LS, Brenton JD, Daley F, Kristjansdottir B, Mateoiu C, Larson MC, Harnett PR, Jung A, deFazio A, Gorringer KL, Pharoah PDP, Minoo P, Stewart C, Bathe OF, Gui X, Cohen P, Ramus SJ, Köbel M. A combination of the immunohistochemical markers CK7 and SATB2 is highly sensitive and specific for distinguishing primary ovarian mucinous tumors from colorectal and appendiceal metastases. *Mod Pathol*. 2019 Dec;32(12):1834-1846
12. Berg KB, Schaeffer DF. SATB2 as an Immunohistochemical Marker for Colorectal Adenocarcinoma: A Concise Review of Benefits and Pitfalls. *Arch Pathol Lab Med*. 2017 Oct;141(10):1428-1433
  13. Perez Montiel D, Arispe Angulo K, Cantú-de León D, Bornstein Quevedo L, Chanona Vilchis J, Herrera Montalvo L. The value of SATB2 in the differential diagnosis of intestinal-type mucinous tumors of the ovary: primary vs metastatic. *Ann Diagn Pathol*. 2015 Aug;19(4):249-52.
  14. Moh M, Krings G, Ates D, Aysal A, Kim GE, Rabban JT. SATB2 Expression Distinguishes Ovarian Metastases of Colorectal and Appendiceal Origin From Primary Ovarian Tumors of Mucinous or Endometrioid Type. *Am J Surg Pathol*. 2016 Mar;40(3):419-32.
  15. Black JD, Roque DM, Pasternak MC, Buza N, Rutherford TJ, Schwartz PE, McCarthy S, Ratner E. A series of malignant ovarian cancers arising from within a mature cystic teratoma: a single institution experience. *Int J Gynecol Cancer*. 2015 Jun;25(5):792-7.
  16. Aldaoud N, Erashdi M, AlKhatib S, Abdo N, Al-Mohtaseb A, Graboski-Bauer A. The utility of PAX8 and SATB2 immunohistochemical stains in distinguishing ovarian mucinous neoplasms from colonic and appendiceal mucinous neoplasm. *BMC Res Notes*. 2019 Nov 26;12(1):770A.
  17. Murage NW, Ahmed NM, Underwood TJ, Walters ZS, Breininger SP. The genetic profile and molecular subtypes of human pseudomyxoma peritonei and appendiceal mucinous neoplasms: a systematic review. *Cancer Metastasis Rev*. 2023 Mar;42(1):335-359.
  18. Talia KL, Parra-Herran C, McCluggage WG. Ovarian mucinous and seromucinous neoplasms: problematic aspects and modern diagnostic approach. *Histopathology*. 2022 Jan;80(2):255-278.
  19. Yu Y, Wang T, Yuan Z, Lin W, Yang J, Cao D. Misdiagnosed appendiceal mucinous neoplasms and primary ovarian mucinous tumors present with different pre- and intraoperative characteristics. *Front Oncol*. 2022 Aug 25;12:966844.
  20. Buell-Gutbrod R, Gwin K. Pathologic diagnosis, origin, and natural history of pseudomyxoma peritonei. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2013:221-5
  21. RECOMMANDATIONS DE BONNES PRATIQUES CLINIQUES -pseudomyxomes et mésothéliomes péritonéaux - Diagnostic, traitement et surveillance *Journal de Chirurgie – Vol. 151 – Hors-série 2 – Novembre 2014 – A1–A2*
  22. Ronnett BM, Shmookler BM, Sugarbaker PH, Kurman RJ. Pseudomyxoma peritonei: new concepts in diagnosis, origin, nomenclature, and relationship to mucinous borderline (low malignant potential) tumors of the ovary. *Anat Pathol*. 1997;2:197-226.
  23. Ronnett BM, Seidman JD. Mucinous tumors arising in ovarian mature cystic teratomas: relationship to the clinical syndrome of pseudomyxoma peritonei. *Am J Surg Pathol*. 2003 May;27(5):650-7.
  24. McKenney JK, Soslow RA, Longacre TA. Ovarian mature teratomas with mucinous epithelial neoplasms: morphologic heterogeneity and association with pseudomyxoma peritonei. *Am J Surg Pathol*. 2008 May;32(5):645-5510.

25. Vang R, Gown AM, Zhao C, Barry TS, Isacson C, Richardson MS, Ronnett BM. Ovarian mucinous tumors associated with mature cystic teratomas: morphologic and immunohistochemical analysis identifies a subset of potential teratomatous origin that shares features of lower gastrointestinal tract mucinous tumors more commonly encountered as secondary tumors in the ovary. *Am J Surg Pathol*. 2007 Jun;31(6):854-69.11:
26. Kuragaki C, Enomoto T, Ueno Y, Sun H, Fujita M, Nakashima R, Ueda Y, Wada H, Murata Y, Toki T, Konishi I, Fujii S. Mutations in the STK11 gene characterize minimal deviation adenocarcinoma of the uterine cervix. *Lab Invest*. 2003 Jan;83(1):35-45.

## **CAS n°4**

Claire ILLAC

Illac-Vauquelin.Claire@iuct-oncopole.fr

Institut Universitaire du Cancer, Oncopole, Toulouse

### **Renseignements cliniques**

Patiente de 27 ans, sans antécédent notable. Découverte d'une masse ovarienne gauche de 9 cm. Lors de la coelioscopie, découverte d'une lésion du méso sigmoïde. Biopsie de la lésion péritonéale.

### **Diagnostic**

**Tumeur mésothéliale papillaire bien différenciée, sans signe d'invasion.**

### **Description histologique**

Il s'agit d'une lésion péritonéale exophytique, d'architecture papillaire ramifiée. Les axes fibrovasculaires sont épais, fibreux ou œdémateux, par places myxoïdes, et sont bordés par un revêtement unistratifié de cellules cubiques d'allure mésothéliale. Les noyaux sont réguliers, arrondis, dépourvus d'atypie. L'index mitotique est inférieur à une mitose pour 10 champs au fort grossissement.

En immunohistochimie, les cellules mésothéliales expriment la calrétinine. Elles n'expriment pas BerEP4 ni PAX8. L'expression de BAP1 est conservée.

### **Discussion**

La tumeur mésothéliale papillaire bien différenciée (OMS 2020 des tumeurs gynécologiques, anciennement mésothéliome papillaire bien différencié) est une lésion de localisation pleurale,

péritonéale, de la tunique vaginale ou du péricarde. Sa localisation péritonéale est de loin la plus fréquente, représentant environ 75% des cas. À ce niveau, il s'agit d'une lésion le plus souvent asymptomatique, de découverte fortuite lors d'une chirurgie abdominale pour une autre indication (endométriose, tumeur, ...). Il existe une prédominance féminine marquée avec un ratio de 6:1 [1].

La terminologie a été modifiée dans les dernières éditions de l'OMS des tumeurs gynécologiques (2020) et des tumeurs thoraciques (2021). Le terme « mésothéliome » étant maintenant réservé aux tumeurs mésothéliales malignes, il a été remplacé par « tumeur mésothéliale ». La tumeur mésothéliale papillaire bien différenciée est en effet considérée selon les études comme une lésion bénigne ou ayant un potentiel de malignité indéterminé. Il s'agit le plus souvent d'une lésion bénigne, unique et sans récurrence, mais il existe aussi des formes multifocales, des formes avec une invasion minimale et quelques cas de récurrence ont été décrits.

L'étiologie est mal connue. Il n'est pas décrit d'association avec une exposition à l'amiante.

### **Caractéristiques histologiques et immunohistochimiques**

La tumeur papillaire mésothéliale bien différenciée est caractérisée par une prolifération mésothéliale d'architecture papillaire complexe, développée à la surface du revêtement péritonéal. L'axe des papilles est œdémateux, hyalinisé, ou myxoïde, peu cellulaire. Il est bordé par une couche unicellulaire de cellules mésothéliales bordant les papilles, dépourvues d'atypie cytonucléaire.

En immunohistochimie, les cellules expriment les marqueurs mésothéliaux (calrétinine, WT1, CK5/6 et D2-40). Elles n'expriment pas BerEP4, MOC31 et CD15. L'expression de BAP1 est toujours conservée. PAX8 peut être positif dans 34 à 94 % des cas [1,2].

Certaines études soulignent l'intérêt de l'immunohistochimie avec l'anticorps anti-L1CAM : ces études retrouvent un marquage membranaire marqué et diffus dans les tumeurs mésothéliales papillaires bien différenciées, de même que dans les tumeurs adénomatoïdes du tractus génital. A l'inverse, il n'est pas observé de marquage dans le mésothélium normal ni dans les mésothéliomes péritonéaux [3]. L'expression de L1CAM pourrait être liée à la présence d'une mutation de TRAF7 ou de CDC42, étant impliquée dans la voie de signalisation NF-kB.

### **Invasion minime**

De rares cas avec invasion minime ont également été décrits [4]. Ils sont caractérisés par un aspect microscopique de tumeur mésothéliale papillaire bien différenciée typique, avec un ou des foyers invasifs ne concernant qu'une petite zone de la lésion. Le mode d'invasion peut prendre plusieurs aspects, et inclut la présence de petites structures glandulaires mésothéliales dans un stroma fibreux, la présence de cellules mésothéliales formant des zones solides, de cellules fusiformes agencées en plages solides et plus rarement des cellules mésothéliales présentant des atypies de plus haut grade. Les foyers invasifs sont le plus souvent superficiels et confinés aux axes papillaires, et infiltrent plus rarement la graisse. La présence d'un foyer invasif serait plus associée à des lésions multifocales, et serait plus à risque de récurrence, mais le pronostic ne serait pas forcément plus péjoratif.

### **Altérations moléculaires**

D'un point de vue moléculaire, les tumeurs mésothéliales papillaires bien différenciées sont maintenant bien distinctes des mésothéliomes malins [5]. Stevers et al. ont montré que les tumeurs papillaires mésothéliales bien différenciées étaient porteuses de mutations somatiques des gènes TRAF7 ou CDC42, dans respectivement 7 et 3 cas sur 10. Ces mutations étaient

mutuellement exclusives [3]. Shrestha et al. ont montré dans une cohorte de 5 cas des mutations des gènes EHD1, FBXO10, CHD5, MAGED1, ATM, et TP73, mais aucune mutation de TRAF7 ou de CDC42 [5]. Ils ont également retrouvé un profil spécifique avec un fort enrichissement en substitutions / tranversions C > A dans les tumeurs mésothéliales papillaires bien différenciées. D'autres mutations ont été retrouvées comme E2F1 [6].

Ces études sont plus en faveur du caractère néoplasique de la tumeur mésothéliale papillaire bien différenciée, bien que bénin, plutôt qu'un processus réactionnel. Dans ces études, aucune altération habituellement décrite dans les mésothéliomes péritonéaux n'a été retrouvée dans les cas de tumeurs mésothéliales papillaires bien différenciées.

### **Diagnostics différentiels**

Bien que la morphologie des tumeurs mésothéliales papillaires bien différenciées soit assez caractéristique, il existe quelques diagnostics différentiels potentiels.

L'un de ces diagnostics différentiels est représenté par les **tumeurs séreuses ovariennes**. Ces lésions, incluant le papillome séreux de la surface ovarienne, les implants péritonéaux de tumeur ovarienne séreuse borderline et plus rarement le carcinome séreux de bas grade, peuvent avoir une architecture papillaire mimant une tumeur mésothéliale papillaire bien différenciée. Dans les lésions séreuses, les cellules sont cependant cylindriques, avec des atypies plus marquées notamment dans les tumeurs borderline et les carcinomes séreux. En cas de doute diagnostique, l'étude immunohistochimique permet de distinguer les deux lésions : les tumeurs séreuses expriment les marqueurs BerEP4 et PAX8 et n'expriment pas la calrétinine. Il est à noter que PAX8 n'est pas toujours discriminant, les tumeurs mésothéliales papillaires bien différenciées pouvant exprimer PAX8.

**L'hyperplasie mésothéliale réactionnelle** est un autre diagnostic différentiel. Il s'agit d'une lésion de découverte fortuite et observée secondairement à une inflammation pelvienne, de



l'ascite, de l'endométriose ou une tumeur. Morphologiquement, les cellules mésothéliales hyperplasiques peuvent s'agencer de manière variable. Elles peuvent former de petits amas, des plages ou des structures tubulopapillaires sans axe, associées à un infiltrat inflammatoire. L'hyperplasie mésothéliale réactionnelle peut également présenter une architecture papillaire, mais les papilles sont rares, courtes et trapues, non ramifiées [7]. Les atypies cytonucléaires peuvent être légères à modérées. En immunohistochimie, les cellules expriment les marqueurs mésothéliaux et la desmine. Elles sont négatives avec les anticorps anti-EMA, GLUT1, MTAP et L1CAM. L'expression de BAP1 est conservée.

Le troisième diagnostic différentiel potentiel, et le plus critique, est le **mésotéliome *in situ***. Cette entité longtemps controversée a été introduite dans la classification OMS des tumeurs thoraciques de 2021. Elle correspond à une couche unique de cellules mésothéliales cubiques ou aplaties avec perte de BAP1 en immunohistochimie (ou plus rarement de MTAP, reflet de la délétion homozygote de CDKN2A). Certains auteurs ont décrit des lésions ayant une morphologie de tumeur mésothéliale papillaire bien différenciée, mais associées à une perte de BAP1 en immunohistochimie, ou mutation du gène BAP1 ou une perte d'hétérozygotie de la région du gène BAP1 [8]. Galateau et Churg proposent de différencier deux lésions ayant une morphologie similaire : les « vraies » tumeurs mésothéliales papillaires bien différenciées, probablement bénignes dans la cavité péritonéale, et les mésotéliomes *in situ* mimant une tumeur mésothéliale papillaire bien différenciée [9].

Enfin, le dernier diagnostic différentiel potentiel est le **mésotéliome péritonéal invasif** mais échantillonné de façon superficielle. Le mésotéliome péritonéal peut être d'architecture papillaire, ou d'architecture mixte et présenter des zones papillaires en surface, mais les atypies cytonucléaires seront plus marquées. La perte d'expression de BAP1 peut permettre de rattraper le diagnostic.

### **Autres lésions mésothéliales « bénignes » ou « frontières »**

Il existe trois autres lésions mésothéliales péritonéales bénignes ou de pronostic incertain : la tumeur adénomatoïde, le kyste d'inclusion péritonéal multiloculaire (selon l'OMS 2020 de gynécologie, anciennement mésothéliome multikystique) et la tumeur mésothéliale papillaire et solide. La nature mésothéliale de ces lésions peut être confirmée par l'expression des marqueurs mésothéliaux.

La tumeur adénomatoïde est une lésion bénigne de nature mésothéliale. Histologiquement, cette lésion se caractérise par une architecture variable, associant des aspects de fente, des structures tubulaires, kystiques ou des zones solides. Les cellules tumorales sont éosinophiles, cubiques ou aplaties avec des atypies légères à modérées. Dans sa localisation au tractus génital, elle est génétiquement caractérisée par une mutation de TRAF7 [10]. L'identification de ces mutations, également retrouvées dans les tumeurs mésothéliales papillaires bien différenciées, pourrait indiquer une pathogenèse commune entre les deux lésions [3].

L'entité « mésothéliome multikystique » a disparu dans les classifications OMS 2014 et 2020 des tumeurs gynécologiques et est actuellement reclassée avec les kystes d'inclusion péritonéaux. Cependant, la nature de cette lésion est mal connue et reste débattue. Cette lésion est parfois considérée comme réactionnelle, en raison de son association fréquente avec un antécédent de chirurgie abdominopelvienne, d'inflammation, de grossesse ou d'endométriose [11]. D'autres auteurs considèrent plutôt cette lésion comme tumorale, notamment en raison de son potentiel de récurrence. Churg propose de nommer cette lésion « tumeur mésothéliale multikystique » [12]. Les kystes d'inclusion péritonéaux peuvent être uniques ou multiples et leur taille peut varier de quelques millimètres à plusieurs dizaines de centimètres. Macroscopiquement, l'aspect est celui de « grappe de raisins ». Microscopiquement, les kystes sont bordés par un revêtement de cellules mésothéliales aplaties ou cubiques,

dépourvues d'atypie. Ce revêtement peut être en métaplasie malpighienne ou à cellules en clou de tapissier (« hobnail ») ou présenter un aspect adénomatoïde [11].

Une autre lésion de description récente, non encore incluse dans les classifications OMS, correspond à la tumeur mésothéliale papillaire et solide. Il s'agit d'une lésion très rare, décrite pour la première fois en 2022 [13]. Morphologiquement, les cellules tumorales s'agencent en amas ou plages, parfois en structures papillaires souvent denses. Les cellules ont des noyaux non atypiques, parfois incisurés. Aucun des 9 cas décrits ne présentait de perte d'expression de BAP1 ou de délétion de CDKN2A, ni aucune des anomalies génétiques habituellement retrouvées dans les mésothéliomes malins. Ces lésions se distinguent des mésothéliomes par leur évolution : aucun des cas décrits n'a présenté de récurrence, d'évolution locale, ni de métastase ou de décès. Elles sont considérées comme des lésions bénignes, ou de très bas grade.

### ***Prise en charge thérapeutique***

Les cas de tumeurs mésothéliales papillaires bien différenciées doivent être discutés en centre expert RENAPE (cf. mise au point : Réseau RENAPE). La prise en charge recommandée est une chirurgie de résection complète de la ou des lésions, associée à une chimiothérapie hyperthermique intra-péritonéale (CHIP) dans les formes multifocales ou avec invasion minimale [14].

### ***Points importants à retenir***

- Diagnostic sur l'aspect morphologique typique lorsque la lésion est unique, sous réserve de l'exploration complète du péritoine (à confronter aux données de la chirurgie)

- Ne pas méconnaître un mésothéliome *in situ* : au minimum immunohistochimie BAP1, +/- MTAP en immunohistochimie ou CDKN2A en hybridation *in situ*
- En cas de lésions multiples, ou avec invasion minime, recours à un avis d'expert RENAPATH +/- biologie moléculaire.

## Références

- [1] Sun M, Zhao L, Weng Lao I, Yu L, Wang J. Well-differentiated papillary mesothelioma: A 17-year single institution experience with a series of 75 cases. *Annals of Diagnostic Pathology* 2019;38:43–50.
- [2] Chapel DB, Husain AN, Krausz T, McGregor SM. PAX8 Expression in a Subset of Malignant Peritoneal Mesotheliomas and Benign Mesothelium has Diagnostic Implications in the Differential Diagnosis of Ovarian Serous Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2017;41:1675–82.
- [3] Stevers M, Rabban JT, Garg K, Van Ziffle J, Onodera C, Grenert JP, et al. Well-differentiated papillary mesothelioma of the peritoneum is genetically defined by mutually exclusive mutations in TRAF7 and CDC42. *Modern Pathology* 2019;32:88–99.
- [4] Churg A, Allen T, Borczuk AC, Cagle PT, Galateau-Sallé F, Hwang H, et al. Well-differentiated Papillary Mesothelioma With Invasive Foci. *American Journal of Surgical Pathology* 2014;38:990–8.
- [5] Shrestha R, Nabavi N, Volik S, Anderson S, Haegert A, McConeghy B, et al. Well-Differentiated Papillary Mesothelioma of the Peritoneum Is Genetically Distinct from Malignant Mesothelioma. *Cancers* 2020;12:1568.
- [6] Yu W, Chan-On W, Teo M, Ong C, Cutcutache I, Allen GE, et al. First somatic mutation of E2F1 in a critical DNA binding residue discovered in well-differentiated papillary mesothelioma of the peritoneum. *Genome Biol* 2011;12:R96.
- [7] WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours: Thoracic Tumours. 5th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2021. n.d.
- [8] Lee HE, Molina JR, Sukov WR, Roden AC, Yi ES. BAP1 loss is unusual in well-differentiated papillary mesothelioma and may predict development of malignant mesothelioma. *Human Pathology* 2018;79:168–76.
- [9] Churg A, Galateau-Salle F. Well differentiated papillary mesothelial tumor: a new name and new problems. *Modern Pathology* 2022;35:1327–33.
- [10] Goode B, Joseph NM, Stevers M, Van Ziffle J, Onodera C, Talevich E, et al. Adenomatoid tumors of the male and female genital tract are defined by TRAF7 mutations that drive aberrant NF- $\kappa$ B pathway activation. *Modern Pathology* 2018;31:660–73.
- [11] Rapisarda AMC, Cianci A, Caruso S, Vitale SG, Valenti G, Piombino E, et al. Benign multicystic mesothelioma and peritoneal inclusion cysts: are they the same clinical and histopathological entities? A systematic review to find an evidence-based management. *Arch Gynecol Obstet* 2018;297:1353–75.
- [12] Churg A. New developments in mesothelial pathology. *Histopathology* n.d.;n/a.
- [13] Churg A, Le Stang N, Dacic S, Pissaloux D, Begueret H, Dartigues P, et al. Solid papillary mesothelial tumor. *Mod Pathol* 2022;35:69–76.
- [14] the RENAPE Network, Vogin G, Hettal L, Vignaud J-M, Dartigues P, Goere D, et al. Well-Differentiated Papillary Mesothelioma of the Peritoneum: A Retrospective Study from the RENAPE Observational Registry. *Ann Surg Oncol* 2019;26:852–60.

Nazim BENZERDJEB

nazim.benzerdjeb@chu-lyon.fr

CHU Lyon Sud, HCL, 69000, Lyon

Les observations n°5 et 6 feront l'objet d'une discussion commune.

## **Cas n° 5**

### **Renseignements cliniques**

Tableau de carcinose péritonéale sans primitif retrouvé à la coelioscopie (notamment gynécologique) chez une femme de 74 ans. Biopsie péritonéale.

### **Diagnostic**

**Mésothéliome épithélioïde infiltrant d'architecture trabéculaire, de grade nucléaire 2 sans nécrose, BAP1 perdu, Ki67 10-20%.**

### **Description microscopique**

Il s'agit d'une biopsie péritonéale présentant une infiltration tumorale de caractère relativement homogène, avec une architecture trabéculaire, rarement papillaire. Les cellules présentent un cytoplasme éosinophile et des noyaux modérément atypiques avec un léger pléomorphisme nucléaire, et une chromatine fine, avec un ou plusieurs nucléoles. Les mitoses ont été évaluées à 2 mitoses pour 10 champs au fort grossissement, et aucune nécrose tumorale n'a été observée. L'étude immunohistochimique confirme la nature mésothéliale de ces cellules, avec un marquage nucléaire et cytoplasmique ressemblant à un "œuf sur le plat" de la calrétinine, un marquage membranaire diffus de l'EMA (clone E29) et un marquage cytoplasmique diffus de la CK 5/6. Il n'est pas vu de marquage en faveur d'une différenciation épithéliale avec les anticorps anti-BerEp4 et claudine-4. Il y a une perte de

marquage nucléaire de BAP1 et un index de prolifération par le Ki67 évalué à 10-20%. Les marqueurs PAX8 et récepteurs oestrogéniques sont négatifs.

## Cas n° 6

### Renseignements cliniques

Suspicion de carcinose péritonéale diffuse chez un homme de 72 ans, présentant une ascite avec altération de l'état général. Biopsie péritonéale.

### Diagnostic

**Mésothéliome infiltrant biphasique, BAP1 conservé.**

### Description microscopique

Il s'agit d'une biopsie péritonéale présentant une infiltration tumorale nodulaire infiltrant le tissu adipeux plus ou moins centrée par de la nécrose tumorale. Elle est d'architecture solide dans l'ensemble. Certains nodules sont composés de cellules épithélioïdes avec un cytoplasme éosinophile et des noyaux de taille variable, avec une chromatine vésiculeuse, et un ou plusieurs nucléoles, parfois proéminent. D'autres nodules contiennent une population cellulaire d'aspect fusiforme dont il est difficile de distinguer la limite cellulaire. Les mitoses sont assez nombreuses. L'étude immunohistochimique confirme la nature mésothéliale de ces cellules, avec un marquage nucléaire et cytoplasmique de la calrétinine, et un marquage faible de la CK5/6 et du D2-40. Les marqueurs CK7 et EMA soulignent mieux les composantes épithélioïdes et sarcomatoïdes. Il n'est pas vu de marquage en faveur d'une différenciation épithéliale avec les anticorps anti-BerEp4 et claudine-4. Il n'y a pas de perte de marquage nucléaire de BAP1 et l'index de prolifération par le Ki67 a été évalué à 40%. Une délétion homozygote du gène CDKN2A a été retrouvée en FISH.

## **Discussion**

Ces deux dossiers illustrent bien les potentielles difficultés diagnostiques des mésothéliomes de localisation péritonéale qui peuvent être un véritable défi diagnostique pour le clinicien et le pathologiste. En effet, l'aspect histologique peut être trompeur et nécessiter une analyse en biologie moléculaire. Les mésothéliomes péritonéaux sont des tumeurs rares du péritoine et font partie des maladies à déclaration obligatoire auprès de l'ARS du patient. Leur diagnostic déclenche le processus de certification NETMESO-Mesopath, qui débute par une première relecture par un membre du réseau RENAPATH (expert régional).

### ***Introduction, épidémiologie, clinique***

Le mésothéliome péritonéal est une maladie rare avec une incidence annuelle d'environ 1 cas pour 500 000 personnes en France et représente 10% des mésothéliomes en France après ceux de localisation pleurale et devant ceux de localisation vaginale (1). En termes d'épidémiologie, les dernières données indiquent que les mésothéliomes du péritoine surviennent chez des adultes plus jeunes avec une parité homme-femme par rapport aux mésothéliomes pleuraux (1).

L'exposition à l'amiante, bien connue, est fortement corrélée à un risque accru de mésothéliome pleural avec une période de latence dépassant 30 ans. Cependant, le lien entre l'exposition à l'amiante et le mésothéliome péritonéal est moins fort. Alors, qu'il a été rapporté des fibres d'amiante dans l'omentum et dans le mésentère parmi 89% de patients atteints de mésothéliome pleural, le mécanisme de migration n'a pas encore été identifié. (2) Dans 20 à 40% des cas, l'exposition antérieure à l'amiante n'est pas retrouvée. (3) D'autres facteurs sont incriminés, même si certains sont controversés dans la littérature comme l'irritation du péritoine induisant un processus inflammatoire chronique, avec une perturbation du processus mitotique et une instabilité chromosomique. Le mésothéliome péritonéal a également été



décrit en relation avec la fièvre méditerranéenne familiale, l'infection par le virus simien à vacuolisation, et les mutations germinales du gène BAP1. (4)

La présentation clinique est généralement peu bruyante expliquant le diagnostic d'une maladie à un stade souvent diffus. Il n'est pas rare non plus de découvrir la maladie dans un contexte d'obstruction digestive ou même de manière incidentale. (5)

Depuis le dernier OMS thoracique de 2017, le terme "malin" a été retiré de la terminologie diagnostique pour le mésothéliome, incluant celui du péritoine car tous les mésothéliomes sont malins. Historiquement, le terme de mésothéliome malin avait été conservé pour le distinguer du mésothéliome papillaire bien différencié, qui est désormais appelé tumeur mésothéliale papillaire bien différenciée.

### ***Morphologie et grade***

Comme pour le mésothéliome pleural, le mésothéliome péritonéal est classé en sous types histologiques : épithélioïde, biphasique ou sarcomatoïde.

La majorité des tumeurs se présentent sous forme épithélioïde, comportant diverses architectures : tubulaires, papillaires, et solides dans des proportions variables. (6) Les tubules et les papilles sont généralement composés d'une à deux couches cellulaires, affichant peu de stratification et de bourgeonnement cellulaire, à la différence du carcinome séreux. D'autres structures peuvent également être observées telles que des structures kystiques s'intégrant dans une architecture adénomatoïde ou macro-kystique qui sont évocateurs d'une tumeur adénomatoïde ou de kystes d'inclusion mésothéliaux du péritoine.

Les cellules adoptent des formes polygonales, ou plus cuboïdes, et présentent un cytoplasme éosinophile en quantités faibles à modérées. En général, elles démontrent des atypies nucléaires légères à modérées avec une activité mitotique variable. Il est à noter que l'aspect cytologique des cellules mésothéliales peut également varier, pouvant prendre des apparences

rhabdoïdes, déцидоïdes, de petites cellules, de cellules claires, ou encore de cellules en forme de bague à chaton. De façon plus rare, certaines architectures peuvent inclure des éléments biphasiques, avec des caractéristiques sarcomatoïdes (avec une apparence fusiforme et/ou desmoplastique). On peut aussi observer des éléments hétérologues, des psammomes, et une infiltration lymphohistiocytaire marquée. (6)

De plus, devant tout mésothéliome épithélioïde péritonéal, il sera important d'évaluer la présence de nécrose tumorale et le grade nucléaire qui n'est pas encore consensuel en localisation péritonéale, mais qui est largement utilisé afin de mieux stratifier l'évolution de la maladie. (7-8) C'est un score composite qui correspond à la somme des points attribués à l'évaluation :

1- des atypies nucléaires (faible à sévère) : score 1 pour des atypies légères (1 point), score 2 pour des atypies modérées (2 points), et score 3 pour des atypies sévères (3 points),

2- et du compte de mitose sur 10 champs : score 1 pour  $\leq 1$  mitose (1 point), score 2 pour 2-4 mitoses (2 points), et score 3 pour  $\geq 5$  mitoses (3 points).

Le grade nucléaire correspond donc à la somme des points du score des atypies et du compte de mitoses : grade nucléaire 1 (2-3 points), grade nucléaire 2 (4-5 points), et grade nucléaire 3 (6 points).

### ***Immunohistochimie***

Il est préconisé de réaliser une étude immunohistochimique en utilisant au moins deux « marqueurs mésothéliaux » et deux « marqueurs de carcinome » pour affirmer le diagnostic de mésothéliome et éliminer les diagnostics différentiels. Ce panel devra être adapté selon le type histologique du mésothéliome. Une liste non-exhaustive des principaux anticorps à utiliser est résumée dans le tableau 1. Dans un contexte de métastases de carcinomes, il sera

recommandé de compléter le panel d'anticorps en fonction du diagnostic différentiel suspecté :

- Le PAX8 est très utile pour le carcinome rénal, avec une positivité dans 85 à 100%, et pour le carcinome ovarien tandis que les mésothéliomes peuvent avoir une positivité dans environ 18%.

- La Claudine-4 est positive dans presque tous les carcinomes pulmonaires, 90% des carcinomes rénaux, 98% des carcinomes séreux papillaires, 100% des carcinomes gastriques, pancréatiques, coliques et biliaires, tandis que les mésothéliomes sont toujours négatifs.

- Le CDX2 est positif dans 90 à 100% des carcinomes coliques, 80% des carcinomes de l'intestin grêle et 70% des carcinomes gastriques, mais négatif dans les mésothéliomes.

- Le SATB2 est positif dans 86% des carcinomes coliques, 43 à 100% des tumeurs neuroendocrines du côlon et de l'appendice, 74% des carcinomes de Merkel, 52% des carcinomes papillaires du rein, et 60% des ostéosarcomes, mais peut-être exprimé dans 4,5 à 9,1% des mésothéliomes.

- La PSA est souvent positive dans les métastases de l'adénocarcinome prostatique et toujours négative dans les mésothéliomes.

- Le récepteur des œstrogènes est positif dans 60 à 93% des carcinomes séreux et du sein, et rarement positif dans les mésothéliomes (0 à 8%).

- Le GATA3 est fréquemment positif dans les carcinomes du sein et de l'urothélium, mais dans 33 à 50% des mésothéliomes épithélioïdes expriment également GATA3. (9) De plus, le GATA3 a été rapporté être très fortement exprimé dans le mésothéliome sarcomatoïde par rapport au carcinome sarcomatoïde métastatique du poumon. (10)

Enfin, d'autres anticorps doivent être utilisés soit à des fins diagnostiques de malignité de la prolifération mésothéliale comme BAP1, perdu dans environ 60% des mésothéliomes du péritoine ; et MTAP qui a été rapporté avoir une bonne corrélation avec la délétion

homozygote du gène de la p16 (CDKN2A) ; ou pronostiques comme BAP1 et Ki67. Ce dernier permet de mieux stratifier la progression de la maladie avec un seuil à 10%.

### ***Biologie moléculaire***

Sur le plan moléculaire, le mésothéliome se caractérise par des anomalies chromosomiques, telles que la perte de régions chromosomiques et de gènes suppresseurs de tumeurs, contrairement à d'autres types de cancer tels que le mélanome et le cancer du poumon. (11) La charge de mutations somatiques dans le mésothéliome péritonéal est presque toujours faible, généralement inférieure à quatre mutations par mégabase, sans différence significative entre les sous-types histologiques. Les altérations somatiques du nombre de copies, principalement des délétions sont les événements génétiques les plus courants. Les délétions homozygotes de CDKN2A se produisent le plus fréquemment dans les mésothéliomes sarcomatoïdes, suivis des mésothéliomes biphasiques et épithélioïdes. Elles servent de marqueur diagnostique établi des proliférations mésothéliales malignes et peuvent être recherchées en FISH. Dans une étude récente incluant 355 mésothéliomes péritonéaux, les cinq altérations génétiques les plus fréquentes touchent les gènes par ordre de fréquence : BAP1 (47,9 %), NF2 (26,5 %), CDKN2A (25,9 %), CDKN2B (19,5 %), et PBRM1 (15,8 %). Cependant, devant une prolifération tumorale non épithéliale dont le profil immunohistochimique est douteux pour une différenciation mésothéliale, l'analyse du transcriptome devient de plus en plus nécessaire. Elle permet de réaliser notamment une analyse par agrégation ("analyse par clustering") de l'expression en ARN de la prolifération tumorale et d'apporter des arguments supplémentaires en faveur ou non du caractère mésothélial dans les cas de diagnostics difficiles.

### ***Traitement***

D'un point de vue thérapeutique, contrairement aux mésothéliomes de localisation pleurale, le pronostic du mésothéliome péritonéal s'améliore considérablement grâce à un traitement locorégional combinant une chirurgie par cytoréductrice complète et une chimiothérapie intrapéritonéale hyperthermique, ce qui a permis d'augmenter la survie jusqu'à 50 mois. (12) En l'absence d'indication de résection chirurgicale, la survie reste sombre, avec une survie estimée à 1 an en raison d'un traitement par chimiothérapie souvent peu efficace. (13) Plusieurs études récentes ont identifié des cibles thérapeutiques potentielles pour le mésothéliome, telles que les altérations des gènes liés à la voie de signalisation Hedgehog (par exemple, PTCH1/2 et SUFU) et des gènes liés à la voie Hippo (en particulier NF2), ainsi que des altérations touchant les gènes KRAS, EGFR, PDGFRA/B, ERBB2, FGFR3 et ALK. Même si ces altérations sont rares (moins de 2%), il est important de les rechercher car l'utilisation de traitements ciblés peut modifier le pronostic des patients.

### **Points importants à retenir**

- Les mésothéliomes péritonéaux sont des tumeurs rares du péritoine qui font partie des maladies à déclaration obligatoire auprès de l'ARS du patient. Son diagnostic permet alors d'entamer le processus de certification NETMESO-Mesopath, qui commence par une première relecture par un membre du réseau RENAPATH (expert régional).
- Le sous-type le plus fréquent est le type épithélioïde. Il est important d'analyser ces lésions de manière rigoureuse, en utilisant un panel immunohistochimique minimal et en répondant aux items minimaux dans le compte-rendu.
- La majorité des mésothéliomes péritonéaux sont de diagnostic aisé, mais certaines formes plus rares ou au profil immunohistochimique déroutant, vont nécessiter des analyses de biologie moléculaire plus poussées, généralement réalisées par le réseau.

**Tableau 1 : Panel recommandé d'anticorps**

<b>Marqueurs les plus fiables pour le mésothéliome</b>	<b>Meilleurs marqueurs pour les carcinomes</b>	<b>Dans un contexte de métastase</b>
Calrétinine	Claudine-4	PAX8
CK5/6	Ber-EP4	CDX2 ou SATB2
D2-40	ACE	PSA
WT1		RO
EMA		GATA3

## **Bibliographie**

- 1- Le Stang N, Bouvier V, Glehen O, et al. Incidence and survival of peritoneal malignant mesothelioma between 1989 and 2015: A population-based study. *Cancer Epidemiol.* 2019 Jun;60:106-111.
- 2- Dodson RF, O'Sullivan MF, Huang J, et al. Asbestos in extrapulmonary sites: omentum and mesentery. *Chest.* 2000 Feb;117(2):486-93.
- 3- Mensi C, De Matteis S, et al. Geographical patterns of mesothelioma incidence and asbestos exposure in Lombardy, Italy. *Med Lav.* 2016 Sep 26;107(5):340-355.
- 4- Yang H, Bocchetta M, Kroczyńska B, et al. TNF-alpha inhibits asbestos-induced cytotoxicity via a NF-kappaB-dependent pathway, a possible mechanism for asbestos-induced oncogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:10397-402.
- 5- Enomoto LM, Shen P, Levine EA, et al. Cytoréductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal mesothelioma: patient selection and special considerations. *Cancer Manag Res.* 2019 May 7;11:4231-4241.
- 6- Baker PM, Clement PB, Young RH. Malignant peritoneal mesothelioma in women: a study of 75 cases with emphasis on their morphologic spectrum and differential diagnosis. *Am J Clin Pathol.* 2005 May;123(5):724-37.
- 7- Chapel DB, Schulte JJ, Absenger G, et al. Malignant peritoneal mesothelioma: prognostic significance of clinical and pathologic parameters and validation of a nuclear-grading system in a multi-institutional series of 225 cases. *Mod Pathol.* 2021 Feb;34(2):380-395.
- 8- Benzerdjeb N, Dartigues P, Kepenekian V, et al.; RENAPE Network. Combined grade and nuclear grade are prognosis predictors of epithelioid malignant peritoneal mesothelioma: a multi-institutional retrospective study. *Virchows Arch.* 2021 Nov;479(5):927-936.
- 9- Malpica A. Peritoneal Mesothelioma-An Update. *Adv Anat Pathol.* 2023 Jul 1;30(4):262-274.
- 10- Berg KB, Churg A. GATA3 Immunohistochemistry for Distinguishing Sarcomatoid and Desmoplastic Mesothelioma From Sarcomatoid Carcinoma of the Lung. *Am J Surg Pathol.* 2017 Sep;41(9):1221-1225.
- 11- Bueno R, Stawiski EW, Goldstein LD, et al. Comprehensive genomic analysis of malignant pleural mesothelioma identifies recurrent mutations, gene fusions and splicing alterations. *Nat Genet.* 2016 Apr;48(4):407-16.

12- Yan TD, Deraco M, Baratti D, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multi-institutional experience. *J Clin Oncol.* 2009 Dec 20;27(36):6237-42.

13- Kepenekian V, Elias D, Passot G, et al.; French Network for Rare Peritoneal Malignancies (RENAPE). Diffuse malignant peritoneal mesothelioma: Evaluation of systemic chemotherapy with comprehensive treatment through the RENAPE Database: Multi-Institutional Retrospective Study. *Eur J Cancer.* 2016 Sep;65:69-79.