

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année 2021

THESE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Etude multicentrique rétrospective :  
description et facteurs pronostiques cliniques,  
anatomopathologiques et moléculaires  
d'une série de tumeurs myoépithéliales primitives  
des tissus mous et osseuses.**

Présentée et soutenue publiquement  
le 25 juin 2021 à 18 heures  
au Pôle Recherche de la Faculté de Médecine de Lille

**par Sarah CAVAILLON**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Nicolas PENEL**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Docteur Yves-Marie ROBIN**

**Monsieur le Docteur Abel CORDOBA**

**Monsieur le Docteur Williams TESSIER**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Professeur Nicolas PENEL**

---

# **Avertissement**

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.



# Liste des sigles et acronymes

<b>BCB</b>	Base Clinico-Biologique
<b>CD</b>	Cluster de Différenciation
<b>CK</b>	CytoKératines
<b>EMA</b>	<i>Epithelial Membran Antigen</i>
<b>EWSR1</b>	<i>EWing Sarcoma breakpoint Region 1</i>
<b>FISH</b>	<i>Fluorescence In Situ Hybridization</i>
<b>GFAP</b>	<i>Glial Fibrillary Acidic Protein</i>
<b>HPS</b>	Hemalun Phloxine Safran
<b>HR</b>	<i>Hazard Ratio</i>
<b>INI1</b>	<i>INtegrase Interactor 1</i>
<b>M1</b>	Métastase(s) à distance
<b>MET(s)</b>	<i>MyoEpithelial Tumor(s)</i>
<b>N1</b>	Adénopathie(s) pathologique(s)
<b>NetSarc</b>	<i>Network Sarcoma</i>
<b>NR</b>	<i>Not Reached</i>
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>OS</b>	<i>Overall Survival</i>
<b>PCR</b>	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
<b>PF</b>	<i>Prognostic Factor</i>
<b>PFS</b>	<i>Progression Free Survival</i>
<b>PLAG1</b>	<i>Pleomorphic Adenoma Gene 1</i>
<b>PNET</b>	<i>Primitive NeuroEctodermal Tumor</i>
<b>PS100</b>	<i>S100 Protein</i>
<b>RCP</b>	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
<b>ResOS</b>	Réseau de référence pour la prise en charge des sarcomes osseux et des tumeurs OSseuses rares
<b>RRePS</b>	Réseau de Référence en Pathologie des Sarcomes
<b>SEER</b>	<i>Surveillance, Epidemiology and End Results</i>
<b>SMA</b>	<i>Smooth Muscle Actin</i>
<b>SMARCB1</b>	<i>Switch/sucrose non fermentable-related Matrix-associated Actin-dependant Regulator of Chromatin subfamily B member 1</i>
<b>SOX10</b>	<i>SRY-related HMG bOX 10</i>
<b>TME</b>	Tumeur(s) MyoEpithéliales

# Sommaire

Avertissement .....	2
Liste des sigles et acronymes .....	3
Sommaire .....	4
Préambule .....	6
<b>Introduction</b> .....	7
A – Les tumeurs myoépithéliales .....	7
1 – La différenciation myoépithéliale et les tumeurs myoépithéliales glandulaires .	7
2 – Définition et classification des tumeurs myoépithéliales primitives des tissus mous et osseuses .....	7
3 – Epidémiologie .....	8
4 – Présentation clinique .....	9
5 – Diagnostic .....	9
Macroscopie .....	9
Architecture et cytologie .....	10
Immunohistochimie .....	11
Biologie moléculaire .....	12
Critères diagnostiques .....	14
Diagnostiques différentiels non exhaustifs .....	15
6 – Pronostic .....	15
7 - Prise en charge .....	16
B – NETSARC+ et les bases de données .....	17
1 – Le réseau national .....	17
2 – La BCB sarcomes .....	18
C - Objectifs de l'étude .....	19
<b>Article en anglais</b> .....	20
Abstract .....	20
Introduction .....	22
Material and methods .....	24
Results .....	26
Discussion .....	33
<b>Discussion en français</b> .....	39
Le diagnostic de tumeur myoépithéliale .....	39
La nécessité et l'émergence de facteurs pronostiques .....	41

Les enjeux thérapeutiques.....	43
Les limites de notre étude.....	45
Les perspectives offertes par la biologie moléculaire .....	46
Liste des tables .....	48
Liste des figures.....	49
Liste des annexes .....	50
Annexes .....	51
Références.....	55

# Préambule

Le travail présenté dans cette thèse de médecine suit le plan suivant :

- Une introduction longue en français, présentant le contexte et l'état actuel des connaissances sur les tumeurs myoépithéliales ainsi que les objectifs de l'étude,
- L'abstract et l'article en anglais, structurés selon les recommandations usuelles STROBE,
- Une discussion longue en français reprenant et mettant en perspective les axes principaux de l'étude.

Les références présentées en fin de document, ainsi que les listes de figures et tables, résultent de la fusion des parties en anglais et en français. La numérotation est donc incrémentée dans l'ensemble du document, que les parties soient anglophones ou francophones.

# Introduction

## **A – Les tumeurs myoépithéliales**

### **1 – La différenciation myoépithéliale et les tumeurs myoépithéliales glandulaires**

Les cellules myoépithéliales sont une variété de cellules musculaires lisses d'origine épithéliale qui sont classiquement retrouvées sur les contours des acini des glandes exocrines (salivaires, lacrymales, sudoripares, mammaires, bronchiques) entre le pôle basal des cellules glandulaires et la lame basale. Ce sont des cellules en général allongées, arrondies ou étoilées avec un cytoplasme acidophile et un noyau dense, qui présentent des caractéristiques et marqueurs mixtes épithéliaux (kératines) et musculaires (notamment le matériel contractile filamentaire). Les tumeurs myoépithéliales ont initialement été décrites au sein des tissus glandulaires et notamment des glandes salivaires (1–3). L'observation de tumeurs à différenciation myoépithéliale notamment au niveau parotidien a conduit à décrire deux entités : « myoépithéliome » et « carcinome myoépithélial », correspondant à des tumeurs myoépithéliales bénignes et malignes. Les « tumeurs mixtes » sont des tumeurs myoépithéliales avec une composante ductulaire nette. Des tumeurs myoépithéliales sont beaucoup plus rarement décrites aux niveaux d'autres tissus glandulaires notamment mammaire (4,5) ou bronchique (6,7).

### **2 – Définition et classification des tumeurs myoépithéliales primitives des tissus mous et osseuses**

Par analogie, des lésions à différenciation myoépithéliale comportant des caractéristiques cellulaires et architecturales similaires ont ensuite été décrites au niveau cutané (8,9) ; il s'agit de « syringomes chondroïdes » (10), de tumeurs mixtes

cutanées et de « myoépithéliomes cutanés syncytiaux » (11,12). De même, des tumeurs myoépithéliales sont très rarement décrites au niveau des tissus mous (13–15) (distinctement des tumeurs cutanées exclusives) et encore plus rarement au niveau osseux (16–18).

Les tissus mous correspondent aux tissus conjonctifs extra-squelettiques (adipeux, fibreux), musculaires et vasculo-nerveux. Les tumeurs des tissus mous comprennent les tumeurs mésenchymateuses bénignes et intermédiaires et les sarcomes (tumeurs malignes de bas grade, grade intermédiaire et haut grade).

Les tumeurs myoépithéliales primitives des tissus mous et osseuses ont été initialement décrites sur des cas isolés puis dans des cohortes (15,19–21) dont une plus grande série de 101 patients (15), avec caractérisation, délimitation et individualisation progressive des entités.

Dans l'actualisation de la classification des tumeurs des tissus mous que l'OMS a publiée en 2020 (22), les tumeurs myoépithéliales sont classées dans la catégorie des tumeurs à différenciation incertaine et comprennent « myoépithéliome », « tumeur mixte » (considérées comme de pronostic intermédiaire, rarement métastatiques) et « carcinome myoépithélial » (classée parmi les tumeurs malignes).

### **3 – Epidémiologie**

Les séries de tumeurs myoépithéliales primitives des tissus mous et osseuses montrent une survenue de ces lésions à tout âge (15), aussi bien dans la population pédiatrique (potentiellement dans 20% des cas (15) et plus fréquemment malignes (19)) et à l'âge adulte, avec un pic d'incidence observé entre 30 et 50 ans (21). Les deux sexes paraissent également concernés (15,21).

Il n'y a pas de facteur de risque mis en évidence dans la littérature (21).

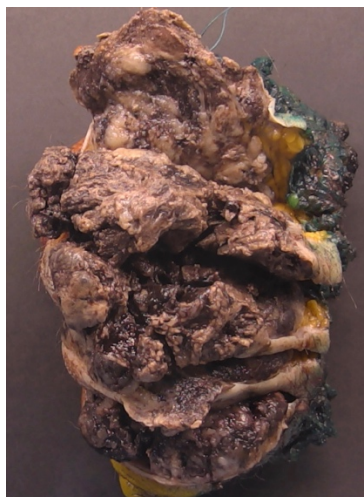
#### 4 – Présentation clinique

Les tumeurs myoépithéliales des tissus mous se présentent généralement comme des masses expansives, le plus souvent indolores, majoritairement au niveau des membres (inférieurs plus fréquemment que supérieurs) mais pouvant survenir dans des localisations anatomiques variées de l'organisme comme le tronc ou la tête et le cou avec parfois des tumeurs profondes mises en évidence par des symptômes compressifs ou algiques (15,19,21). Les tumeurs myoépithéliales osseuses sont parfois diagnostiquées devant la mise en évidence d'une masse expansive et plus fréquemment dans un contexte de douleurs subaiguës ou chroniques (16,23–25).

#### 5 – Diagnostic

##### *Macroscopie*

Les tumeurs myoépithéliales se présentent comme des masses multi-nodulaires, de surface gélatineuse ou brillante, et de consistance variable (charnue, ferme, molle), plutôt bien circonscrites et parfois encapsulées (15,21). Pour autant, une infiltration microscopique des berges ne paraît pas rare et serait possiblement rattachée à des tumeurs malignes (15,21). La taille tumorale est très variable avec des lésions décrites de 0,7 à 20 cm et une taille moyenne de 4 à 6 cm (15,19,21).

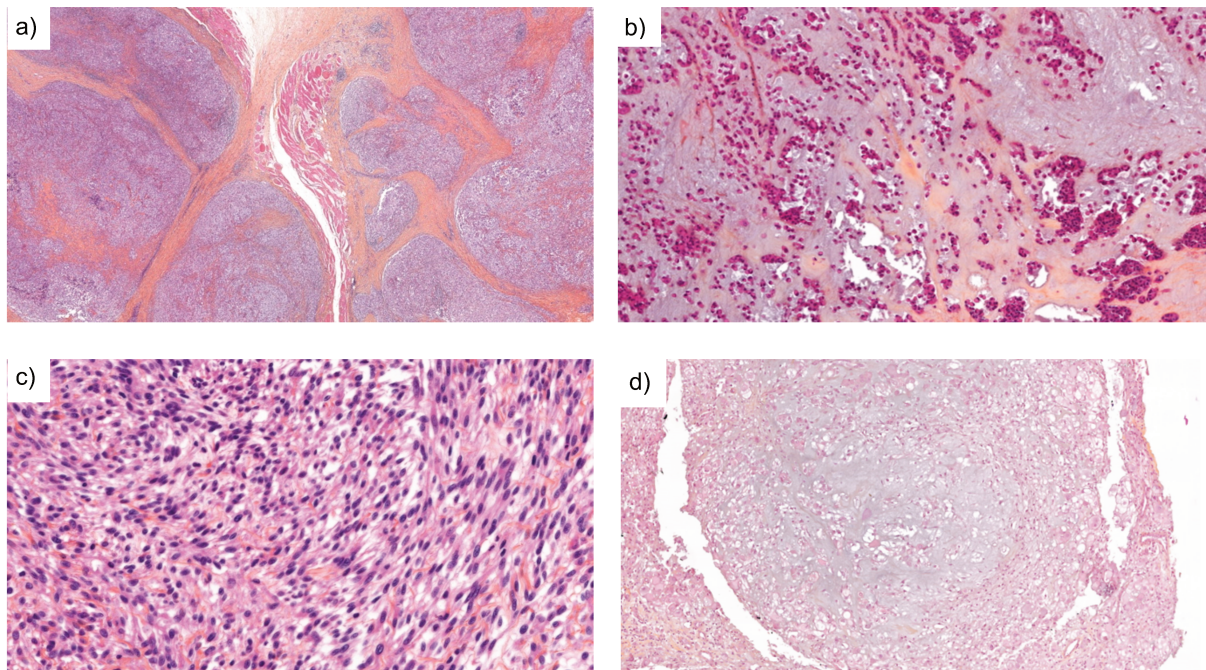


**Figure 1** : Pièce opératoire fixée au formol d'une tumeur myoépithéliale vulvaire (Patiente 57)

*Image de l'Unité de Pathologie Morphologique et Moléculaire du Centre Oscar Lambret*

## **Architecture et cytologie**

L'analyse histologique montre une architecture lobulaire avec une organisation cellulaire en réseau, en travées ou en nids au sein d'un stroma hyalin, myxoïde ou chondroïde (3,15,26,27). Les types cellulaires retrouvés sont variables (fusiformes, ovoïdes, épithélioïdes, plasmacytoïdes ou parfois rhabdoïdes) et peuvent être uniques ou multiples au sein d'une même tumeur (3,15,26,27). Des zones de dé-différentiation hétérologue sont inconstamment observées, plus souvent osseuse ou cartilagineuse et moins fréquemment épidermoïde ou adipocytaire (13,15). Des plages de nécrose plus ou moins étendues peuvent être présentes.



**Figure 2 : Aspects morphologiques de tumeurs myoépithéliales (TME) en coloration HPS**

- a) TME des tissus mous présentant une architecture lobulaire avec des plages de cellules épithélioïdes au sein d'un stroma fibreux (au contact de fibres musculaires striées) (Patient 21)  
b) TME des tissus mous avec cellules isolées et en amas présentant une morphologie rhabdoïde au sein d'un stroma myxoïde (Patient 23)  
c) TME des tissus mous présentant des plages de cellules fusiformes au cytoplasme clarifié au sein d'un stroma fibreux (Patient 44)  
d) TME osseuse avec cellules isolées, en amas et en travées au sein d'un stroma myxoïde (Patient 10)  
(Images numérisées à l'Unité de Pathologie Morphologique et Moléculaire du Centre Oscar Lambret)



Les cellules tumorales myoépithéliales présentent un index mitotique variable et des atypies cyto-nucléaires plus ou moins marquées (nucléole proéminent, chromatine dense, pléomorphisme,..). La présence d'atypies modérées à sévères conduit à poser le diagnostic de carcinome myoépithélial (13,15). Pour autant, il n'existe pas de grade histo-pronostique validé pour ces tumeurs.

### ***Immunohistochimie***

Devant la multiplicité des présentations et types cellulaires, l'analyse immunohistochimique est indispensable pour le diagnostic positif ainsi que pour le diagnostic différentiel.

La différenciation myoépithéliale repose sur l'expression de :

- marqueurs épithéliaux avec de façon constante la positivité pour les cytokératines (Pankeratin, CKAE1/AE3,.. ; >90%) et/ou EMA (Epithelial Membran Antigen ; 60-70%) (13–15,19,21,26) ;
- marqueurs musculaires de façon plus variable : fréquemment calponine (80-90%), SMA (Smooth Muscle Actin ; 60%) et plus rarement desmine (<20%) (13–15,19,21,26) ;
- PS100 (S100 protein), impliquée dans la régulation de fonctions intra et extra-cellulaires) (28) exprimée dans la majorité des cas (80-90%) (13–15,19,21,26) ;
- SOX10 (SRY-related HMG bOX 10, facteur de transcription impliqué dans le développement et la différenciation cellulaire) probablement présent dans plus de la moitié des cas, peut-être uniquement dans les myoépithéliomes (29) ;
- GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein, protéine du cytosquelette de cellules non-épithéliales) retrouvée dans la moitié des tumeurs environ (13–15,19,21,26);

- p63 (facteur de transcription impliqué dans la régulation du développement et de l'apoptose cellulaire) dont l'expression nucléaire est récurrente mais moins fréquente (<50%) (15,19,30).

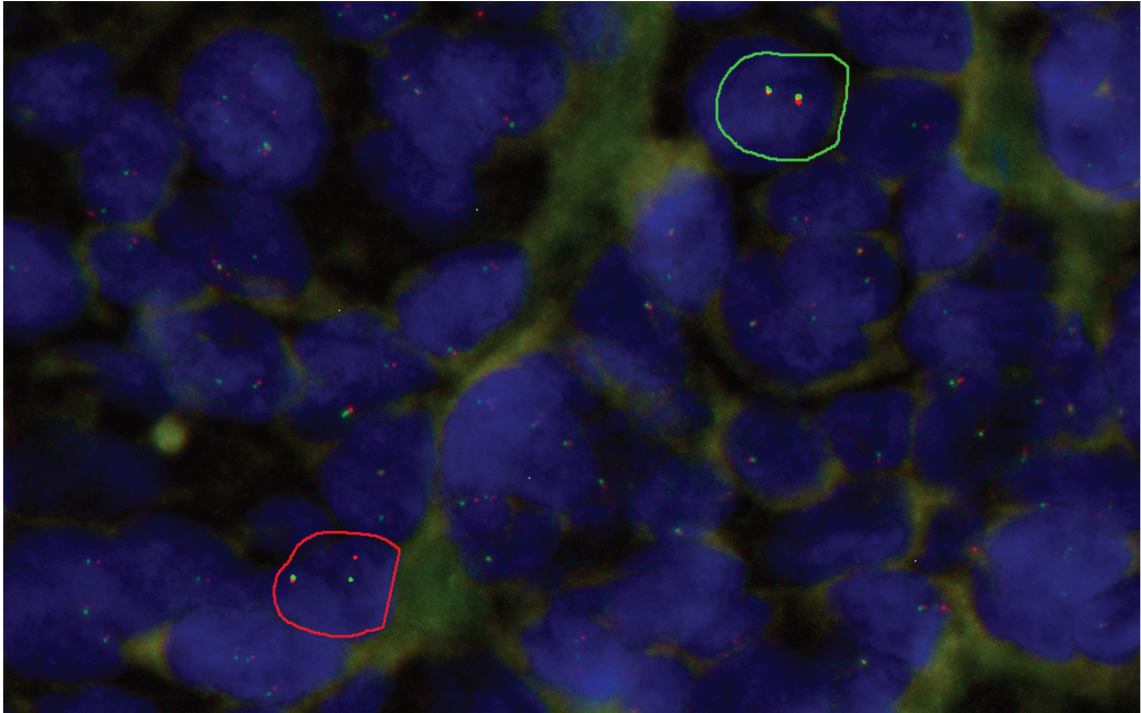
La négativité de certains marqueurs conforte le diagnostic, notamment :

- CD34 : pour le diagnostic différentiel d'autres tumeurs à cellules fusiformes ou épithélioïdes (26) ;
- CD99 : pour écarter les diagnostics de sarcome d'Ewing ou tumeur neuroectodermique primitive (PNET) si tumeur à cellules rondes ;
- La perte d'expression d'INI1 : INI1 (ou SMARCB1 ou BAF47) est un composant du SWItch/Sucrose Non Fermenting complex (SWI/SNF) impliqué dans la régulation transcriptionnelle. La perte d'expression d'INI1 a initialement été retrouvée dans les tumeurs malignes rhabdoïdes (31) puis dans d'autres types tumoraux tels que les sarcomes épithélioïdes (32,33), les tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques de sous-type épithélioïde et les chondrosarcomes myxoïdes extra-squelettiques (34,35). Plus récemment, la perte d'expression d'INI1 a été mise en évidence de façon récurrente dans des séries de tumeurs myoépithéliales (19,26,32,33) et constitue un argument supplémentaire à l'établissement du diagnostic.

### ***Biologie moléculaire***

- La perte d'expression d'INI1 mise en évidence en immunohistochimie dans certaines tumeurs myoépithéliales est le plus souvent liée à une délétion homozygote du gène SMARCB1 en 22q11.2 qui peut être détectée en FISH ou en biologie moléculaire (32–34).

- Des réarrangements de PLAG1 (PLeomorphic Adenoma Gene 1) sont communément retrouvés dans les tumeurs des glandes salivaires (adénomes pléomorphes, carcinomes épithéliaux-myoépithéliaux) (36,37) ainsi que dans les tumeurs mixtes des tissus mous (c'est-à-dire avec différenciation ductulaire) (38,39). En revanche, ils ne sont pas retrouvés dans les myoépithéliomes et carcinomes myoépithéliaux des tissus mous et osseux (40). Ils sont donc exclus du champ de notre étude.
- Le locus EWSR1 (Ewing Sarcoma breakpoint Region 1) situé en 22q12.2 code une protéine impliquée dans l'expression génique, la transcription, le transport de l'ADN et la signalisation cellulaire. Des réarrangements de EWSR1 par fusion avec des gènes codant pour des facteurs de transcription engendrent la formation de protéines chimériques oncogéniques. Des translocations mettant en jeu EWSR1 ont initialement été mises en évidence dans les sarcomes d'Ewing, notamment t(11;22)(q24;q12) soit EWSR1-FLI1 présente dans 90% des cas (41–43) et l'identification de ce réarrangement par FISH ou PCR permet de poser le diagnostic. D'autres réarrangements impliquant EWSR1 ont par la suite été identifiés dans d'autres types tumoraux (43) notamment les chondrosarcomes myxoïdes extra-squelettiques (EWSR1-NR4A3) (44) et les tumeurs myoépithéliales des tissus mous ou osseuses au sein desquelles différents transcrits de fusion ont été observés (21,26,45). Les principaux partenaires impliqués sont -ZNF444 (46), -POU5F1 (47), -PBX1 (48), -PBX3 (49,50), -KLF17 (51) et -ATF1 (52). Plus rarement, des réarrangements de FUS avec les mêmes partenaires ont été décrits (51,53). Une corrélation entre génotype et phénotype tumoraux est suspectée ainsi qu'un éventuel rôle pronostique (53) qui n'a pas encore été nettement établi.



**Figure 3 : Etude en FISH avec sonde EWS BA (Break-Apart) d'une TME (Patient 58) montrant :**  
 - dans le champ vert : un signal normal avec 2 fusions  
 - dans le champ rouge : un signal anormal typique avec une image de fusion et une séparation (break-apart) des signaux vert et rouge indiquant un réarrangement EWSR1  
 (Image numérisée à l'Unité de Pathologie Morphologique et Moléculaire du Centre Oscar Lambret)

### **Critères diagnostiques**

Ces critères en faveur du diagnostic des tumeurs myoépithéliales primitives des tissus mous et osseuses ont récemment évolué et méritent encore d'être précisés.

Actuellement, la classification OMS 2020 des tumeurs des tissus mous (22) propose les critères essentiels suivants pour l'évocation du diagnostic :

- Cellules fusiformes ou épithélioïdes ;
- Organisation en réseau, travées, nids ou nappes ;
- Stroma hyalin ou myxoïde ;
- Positivité des marqueurs épithéliaux (keratins ou EMA) et positivité de S100, SOX10 ou GFAP.

Elle ajoute la présence de réarrangement EWSR1 comme un argument supplémentaire, non indispensable.

### ***Diagnostics différentiels non exhaustifs***

Les principaux diagnostics différentiels sont :

- Lésions secondaires de carcinomes (présentation clinique et contexte, pas d'architecture multilobulaire, négativité de PS100, SOX10, GFAP et des marqueurs musculaires) ou de mélanomes (présentation clinique et contexte, négativité des marqueurs musculaires) (15) ;
- Autres tumeurs primitives des tissus mous et osseuses notamment sarcomes épithélioïdes (marqueurs musculaires, PS100 et GFAP négatifs, CD34 positif), sarcomes à cellules fusiformes (CD34 positif), chondrosarcomes myxoïdes extra-squelettiques (marqueurs épithéliaux, musculaires et PS100 rarement positifs, transcrite de fusion EWSR1-NR4A3), tumeurs musculaires lisses (cellules essentiellement fusiformes, GFAP et PS100 négatifs, desmine positive), rhabdomyosarcomes (desmine et myogénine positives, biologie moléculaire), tumeurs neuro-ectodermiques primitives (CD99 positif), sarcome d'Ewing (CD99 positif, t(11;22)(q24;q12)),... (15)

C'est un faisceau d'arguments cliniques, anatomopathologiques, immunohistochimiques et, désormais, moléculaires qui permet de faire le diagnostic de tumeur myoépithéliale primitive des tissus mous ou osseuse.

### **6 – Pronostic**

Les séries préexistantes suggèrent un pronostic très hétérogène des tumeurs myoépithéliales primitives des tissus mous :

- Les lésions classées comme myoépithéliomes (avec pas ou peu d'atypies cytonucléaires) ont une évolution en général indolente mais le risque de récurrence

locale n'est pas rare (estimé à 20% (15), sans facteur de risque de rechute connu) et l'évolution métastatique demeure exceptionnelle ;

- Les lésions classées comme carcinomes myoépithéliaux (porteuses d'atypies modérées à sévères) rechutent fréquemment avec un risque de récurrence locale estimé entre 40% et 50% (15,19) et un risque de rechute métastatique pouvant atteindre 30% (15) et même 50% dans la plus grande série pédiatrique (19).

Le seul facteur pronostique mis en évidence à ce jour est la présence d'atypies cytologiques, tant sur le risque de récurrence locale que sur le risque de récurrence métastatique. Aucune autre caractéristique clinique, histologique ou moléculaire ou thérapeutique n'a clairement démontré de rôle pronostique significatif.

## **7 - Prise en charge**

Il n'existe pas de recommandations spécifiques à ce jour pour le traitement de ces tumeurs ni de grade clairement validé pour guider les modalités thérapeutiques. Dans tous les cas, les tumeurs myoépithéliales primitives des tissus mous et osseuses sont considérées comme des lésions néoplasiques à risque de récurrence.

Par analogie avec les sarcomes, le traitement des tumeurs localisées repose essentiellement sur l'exérèse chirurgicale de la lésion. La résection complète avec des marges saines demeure l'objectif bien que les données demeurent fragiles pour guider l'indication ou non de reprise chirurgicale en cas de berges envahies (15,19).

Il n'existe pas non plus à ce jour de données suffisamment robustes pour argumenter les indications de traitements péri-opératoires. Les études rétrospectives suggèrent qu'une radiothérapie néo-adjuvante pourrait avoir une efficacité et réduire la morbidité du geste chirurgical et elle est parfois proposée pour ces motifs (54). Il n'a pas été nettement démontré que la radiothérapie adjuvante permettait une réduction du risque

de récurrence. Cependant, on observe qu'elle est parfois réalisée par analogie avec la prise en charge de certains sarcomes pour des tumeurs de grande taille ou surtout en cas d'exérèse incomplète, notamment pour des lésions cytologiquement malignes. La chimiothérapie péri-opératoire paraît moins fréquemment réalisée, en fait, essentiellement pour des tumeurs initialement non résecables (15,19).

La prise en charge des tumeurs métastatiques n'est pas non plus bien codifiée. Aucun traitement de chimiothérapie n'a prouvé une efficacité significative (les molécules les plus utilisées en pratique sont des combinaisons ou des monothérapies à base d'anthracyclines, de vinca-alcaloïdes, de cyclophosphamide et ifosfamide) (19,55). Lorsque cela est possible, en cas de maladie oligo-métastatique, les traitements focaux sont souvent privilégiés.

## **B – NETSARC+ et les bases de données**

### **1 – Le réseau national**

Les sarcomes et tumeurs conjonctives de malignité intermédiaire sont rares et hétérogènes à l'origine d'une grande complexité diagnostique et thérapeutique.

Ces enjeux ont motivé la création d'un réseau national de référence : NETSARC+, composé par :

- un centre de référence multi-sites (Centre Léon Bérard, Institut Bergonié, Institut Gustave Roussy),
- coordonnant 22 centres régionaux de compétence abritant une RCP sarcomes,
- fonctionnant avec un réseau de pathologistes spécialisés.

NETSARC+ est né de la fusion de 3 réseaux aux compétences complémentaires :

- NetSarc (Network Sarcoma) : réseau clinique composé des 22 équipes régionales de praticiens spécialisés constituant chacune une RCP sarcomes spécialisée et de recours ;
- RRePS (Réseau de Référence en Pathologie des Sarcomes) : réseau regroupant les pathologistes spécialisés dans le diagnostic des sarcomes et des tumeurs conjonctives de malignité intermédiaire des tissus mous et des viscères et réalisant une relecture systématique de toutes ces tumeurs nouvellement diagnostiquées ;
- ResOs (Réseau de référence pour la prise en charge des sarcomes osseux et des tumeurs osseuses rares) : regroupant les cliniciens et les pathologistes spécialisés dans la prise en charge de ces tumeurs avec RCP spécialisée et relecture systématique.

## **2 – La BCB sarcomes**

Afin de permettre une meilleure connaissance et prise en charge de ces tumeurs complexes, une base de données clinico-biologiques (BCB) nationale a été créée par la mise en commun des données cliniques et matériels biologiques provenant des centres experts sarcomes du réseau. La BCB sarcomes se compose de plusieurs interfaces :

- NetSarc : recueil des données cliniques et décisions de RCP ;
- RRePS : recueil des données anatomopathologiques et de relecture des tumeurs des tissus mous et des viscères ;
- ResOS : recueil des données anatomopathologiques et de relecture des tumeurs osseuses ;



- Conticabase : recueil des données cliniques du patient et de la tumeur, anatomopathologiques, moléculaires et surtout thérapeutiques et évolutives.

La BCB regroupe à ce jour des données de plus de 108 000 patients et tumeurs et constitue ainsi une source de connaissance riche pour l'amélioration des connaissances des sarcomes et tumeurs rares des tissus mous et osseuses.

### **C - Objectifs de l'étude**

L'objectif principal de cette étude était de décrire les caractéristiques cliniques, anatomopathologiques, immuno-histochimiques et moléculaires d'une série de tumeurs myoépithéliales primitives des parties molles et osseuses.

Les objectifs secondaires étaient de :

- décrire les traitements réalisés,
- décrire l'évolution de la maladie (survie globale, survie sans récurrence locale, survie sans rechute métastatique),
- rechercher des facteurs pronostiques de ces tumeurs en analysant pour chacun des critères cliniques, anatomopathologiques, immuno-histochimiques et moléculaires, le lien avec les risques de rechute locale, de récurrence métastatique et de décès.

# Article en anglais

## Long-term outcomes of primary soft tissue and bone myoepithelial tumors

### Abstract

Primary soft tissue and bone myoepithelial tumors (METs) are exceedingly rare neoplasms, with sparse data on prognosis and outcomes.

We retrospectively investigated the METs reviewed and managed by the French Sarcoma Group between 1990 and 2019. Glandular and visceral tumors were excluded. Survival curves were calculated using the Kaplan-Meier method. Univariate analysis was performed using the log-rank test and the Cox proportional hazards model for the identification of prognostic factors (PF). The median follow-up was 58 months.

A total of 83 patients were treated in 14 centers. The median age was 43 years (3-85) and 45 patients were women (54%). METs occurred in the bone in 4 cases (5%) and in the soft tissue in 79 cases (95%). At diagnosis, 4 (5%) and 5 (6%) METs were classified as N1 and M1, respectively. In the study, 75 patients (90%) underwent curative-intent surgery, 5 patients (6%) received perioperative chemotherapy, 3 (4%) preoperative radiotherapy, and 18 (22%) adjuvant radiotherapy. At 24 months, the overall survival (OS), local relapse-free survival, and metastasis-free survival were 90% [80-95], 70% [58-79] and 81% [70-88], respectively. Age  $\geq$  50 years was the only

PF for OS (HR = 4.8 [1.0-22.2], p=.04). For local relapse, misdiagnosis before treatment (HR = 3.7 [1.3- 10.0], p=.01), surrounding tissue invasion (HR = 13.9 [1.6- 118.6], p=.02), and multifocal tumor (HR = 5.6 [2.0-15.3], p=.0009) were found as PF. For metastasis, surrounding tissue invasion (HR = 17.4 [2.0-156.0]; p=.01) and mitotic count (HR = 6.0 [1.6-23.0], p=.009) were identified as PF.

Study findings confirm great clinical, pathological, and outcome heterogeneity in METs. Prognosis is not determined exclusively by a single pathological feature but of varying patient and tumor characteristics. Further clinical investigation is required to identify biological prognostic factors.

## **Introduction**

Primary soft tissue or bone myoepithelial tumors (METs) are exceptionally rare. Recognizing METs remains challenging, there is no recommendation for their management and there is no reliable guidance for assessing the prognosis.

METs were typically found in structures containing glandular or ductular tissues (1–3). Over the last 25 years, tumors with myoepithelial differentiation arising primarily from soft tissue or bone have been increasingly identified and described (13–17,19,21,26). Diagnostic criteria have become more precisely defined (22) but some characteristics have yet to be specified.

METs show an equal gender distribution and may occur at any age, without any identified risk factor (15,19,21). METs usually present as a swelling lump on a limb but demonstrate a broad anatomic distribution (trunk, head and neck...) and, sometimes, deep tumors may be revealed by pain or compressive symptoms (15,21). They are described as multinodular or lobular tumors, typically well circumscribed and encapsulated but infiltration margins are not uncommon (15,19,21).

Morphological analysis shows a great phenotypic variability with a wide range of cytologic and architectural features, both within a given lesion and between different tumors. Diverse cell types (spindled, ovoid, epithelioid, plasmacytoid or rhabdoid cells) may be seen with reticular, trabecular or nested growth pattern inside hyalin, myxoid or chondroid stroma (3,15,26,27). The pathological process remains unknown. No benign precursor is found. Most METs express epithelial markers (e.g. EMA, keratins) while immunopositivity for PS100, Sox10 and/or GFAP is common and more variable

for myogenic markers (e.g. calponin, SMA, desmin) (13–15,19,21,26,27,29,30). Osseous, cartilaginous, adipocytic or squamous metaplasia are sometimes observed (13,15). Loss of INI1 (SMARCB1) expression (19,21,32) and various rearrangements of EWRS1 (or more rarely FUS) are recurrently detected in some series of soft tissue myoepithelial tumors (21,26,45–53).

METs have highly variable outcomes, including indolent tumors with a limited risk of metastatic spread and extremely aggressive malignancies with local relapse and/or metastases, sometimes diffuse. The malignancy criteria for METs are still unclear and the distinction between grossly benign tumors listed as myoepitheliomas and malignant tumors classified as myoepithelial carcinomas remains a clinical dilemma. Available data suggest that the presence of cellular atypia may be the main prognostic factor (15,19). Nevertheless, existing cohorts are rather limited and no grading has been approved for these tumors to date.

The main objective of this study was to describe the clinical and pathological characteristics of a series of METs.

The secondary objectives were to describe the management and outcomes of these tumors and to investigate potential prognostic factors.

## **Material and methods**

### ***Study design***

We carried out a retrospective multicentric cohort study of patients with METs managed by the French Sarcoma Group. All cases have been reviewed by pathologist experts from the French Sarcoma Group. This study was conducted in compliance with the French Regulation (MR004). All data were anonymized and eligible patients consented for research projects based on French Sarcoma clinic-pathological databases. This study has been approved by the ethical and methodological committee of the French Sarcoma Group.

### ***Study population***

Patients were included if they had been managed by one of the French Sarcoma Group Centers for myoepithelioma or malignant myoepithelial tumor diagnosed between 1990 and 2019. Both children and adults were included in this study. Patients with primary tumors arising in salivary glands, viscera, or skin were excluded.

### ***Study variables and statistical analyses***

The primary objective was the description of demographic, clinical, therapeutic, pathological, and molecular characteristics of METs. Median, range, mean and standard deviation were reported for continuous variables. Categorical variables were described as frequency (percentage).

Secondary objectives were the estimation of overall survival (defined as the time from diagnosis to death from any cause), local relapse-free survival (time from diagnosis to local relapse or death from any cause) and metastatic relapse-free survival (time from diagnosis to metastatic relapse or death from any cause). For non-deceased patients

without local or metastatic relapse, data were censored at the time of the last visit. The Kaplan-Meier method was used to estimate the survival rates.

In univariate analysis, prognostic factors were identified using log-rank tests and Cox regression models. Hazard-ratios were quoted with their 95% confidence intervals [95%CI]. All tests were two-sided, and the threshold for statistical significance was set at  $p < 0.05$ . All statistical analyses were performed using Stata version v15 (StataCorp, College Station, Texas, USA).

## Results

Out of 129 eligible patients, 83 patients (64.3%) were included. Patients and tumors characteristics, and performed treatments are shown in **Table 1**. The median age of the study population (n=83) was 43 (3-85) and the mean age was 47.1 ( $\pm$ 19.9). The median tumor size (n=76) was 50 mm (7-400) and the mean size was 63 ( $\pm$ 57.2).

**Table 1: Patient information, tumor characteristics and treatment parameters in the study population (n=83)**

<b>Age at diagnosis (years)</b>		<b>N1</b>	4	4.8%	
≤ 10	3	3.6%	<b>M1</b>	5	6.0%
15-25	11	13.3%	<b>EWSR1 rearrangement (n=39)</b>	10	25.6%
< 50	42	50.6%	<b>Loss of INI1 expression (n=42)</b>	6	14.3%
≥ 50	41	49.4%	<b>Mitotic count (n=52)</b>		
<b>Sex</b>			0	2	3.8%
Female	45	54.2%	1	36	69.2%
Male	38	45.8%	2	6	11.5%
<b>Previous cancer</b>	7	8.4%	3	8	15.4%
<b>Misdiagnosis* before treatment</b>	7	8.4%	<b>Tumor necrosis (n=52)</b>		
<b>Tumor type</b>			None	38	73.1%
Bone	4	4.8%	< 50%	12	23.1%
Soft tissue	79	95.2%	≥ 50%	2	3.8%
<b>Localization</b>			<b>Cyto-nuclear atypia (n=53)</b>		
Lower limb	33	39.8%	None or mild	25	47.2%
Upper limb	23	27.7%	Moderate or severe	28	52.8%
Trunk wall	15	18.1%	<b>Surgical excision (n=83)</b>	75	90.4%
Head and neck	7	8.4%	<b>Excision margins (n=58)</b>		
Internal trunk	2	2.4%	R0	32	55.2%
Vulva	2	2.4%	R1	21	36.2%
Spine	1	1.2%	R2	5	8.6%
<b>Tumor size (mm) (n=76)</b>			<b>Peri-operative chemotherapy (n=82)</b>	5	6.1%
≥ 40 mm	45	59.2%	Neoadjuvant chemotherapy	5	6.1%
≥ 80 mm	18	23.7%	Adjuvant chemotherapy	1	1.2%
<b>Deep tumor (n=80)</b>	56	70.0%	<b>Peri-operative radiotherapy (n=82)</b>	21	25.3%
<b>Muscular invasion</b>	22	26.5%	Neoadjuvant radiotherapy	3	3.7%
<b>Vasular invasion</b>	3	3.6%	Adjuvant radiotherapy	18	22.0%
<b>Bone invasion</b>	8	9.6%	<b>Radiation dose (Gray)</b>		
<b>Invasion of surrounding tissue</b>	2	2.4%	Median (range)	50	(50-65.8)
<b>Multifocal tumor</b>	8	9.6%	Mean (standard deviation)	53.7	(5.5)

\* Unspecified carcinoma, unspecified sarcoma, synovial sarcoma, Ewing sarcoma, chondroblastoma, malignant epithelioid schwannoma and parachordoma



The median follow-up was 58 months [34.6-68.5].

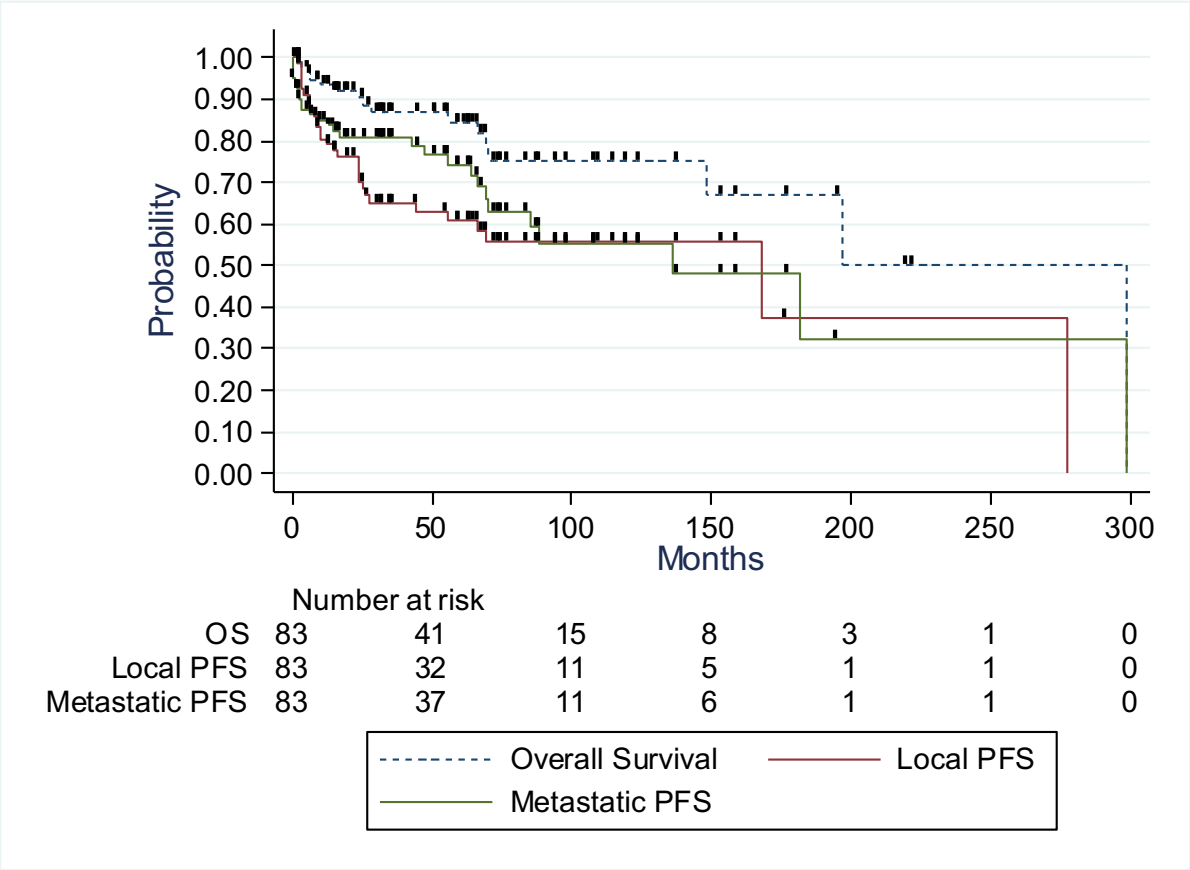
During follow-up, 16 deaths were observed of which 7 occurred within the first 2 years of follow-up. The median OS was 298.7 months [147.9-NR]. The OS rates were 96.1% [88.4-98.7%], 93.4% [84.8-97.2%] and 90.3% [80.1-95.3%] at 6, 12 and 24 months, respectively.

During follow-up, 31 patients had a local recurrence or died (10 deaths occurred without prior local progression). Among the 21 local relapses observed, 14 (66.7%) occurred within the first 2 years of follow-up and 18 (85.7%) within the first 5 years. The median local PFS was 168.2 months [55.3-NR]. The local PFS rates at 6, 12 and 24 months were 89.8% [80.6-94.8%], 80.4% [69.6-87.7%] and 69.9% [57.9-79.2%], respectively.

We found that 20 patients suffered from metastatic progression. Metastases were present at diagnosis in 5 cases and diagnosed during follow-up in 15 cases, wherein 8 (53.3%) and 5 (33.3%) occurred within the first 2 and after 5 years of follow-up, respectively. The median metastatic PFS was 135.9 months [70.4-NR]. The metastatic PFS rates at 6, 12 and 24 months were 86.3% [76.6-92.2%], 85.0% [75.1-91.2%] and 80.7% [69.9-87.9%], respectively.

Metastases sites were mainly the lungs (11, 55.0%) and lymph nodes (8, 40.0%), and less frequently bone (2, 10.0%), liver (2, 10.0%), pleura (1, 5.0%), peritoneum (1, 5.0%) and skin (1, 5.0%). Among these patients (n=20), 11 (55.0%) underwent a local treatment with surgery or radiation therapy for one or several metastases, 14 (70.0%) received at least one chemotherapy regimen, and 2 (10%) were managed by palliative care only.

Survival outcomes are summarized in **Figure 4**.



**Figure 4: Overall survival, local and metastatic progression-free survivals according to the Kaplan-Meier method**

Among the 75 patients who underwent surgery, 13 died. The median OS was 298.7 months [147.9-NR], and the 2-year OS rate was 93.9% [84.5-97.7%]. In univariate analysis, age at diagnosis was the only PF for OS among the operated patients ( $p=.04$ ). No other tumor characteristic or therapy parameter influenced OS (**Table 2**).

**Table 2: Prognostic factors for OS of operated patients in univariate analysis**

Characteristics	n	HR (CI 95%)	p-value	Characteristics	n	HR (CI 95%)	p-value
<b>Sex</b>			0.97	<b>Multifocal tumor</b>			0.66
Female	8/42	1		No	11/67	1	
Male	5/33	0.98 (0.31-3.15)		Yes	2/8	1.44 (0.28-7.40)	
<b>Age at diagnosis (years)</b>			<b>0.04</b>	<b>N1</b>			
< 50	2/40	1		No	13/73	Not measurable	
≥ 50	11/35	4.82 (1.05-22.16)		Yes	0/2		
<b>Previous cancer</b>			0.80	<b>M1</b>			
No	10/70	1		No	13/74	Not measurable	
Yes	3/5	1.23 (0.24 -6.13)		Yes	0/1		
<b>Misdiagnosis before treatment</b>			0.64	<b>Mitotic count</b>			0.14
No	12/69	1		0-1	2/34	1	
Yes	1/6	0.60 (0.07-5.25)		2-3	4/14	3.64 (0.66-20.13)	
<b>Tumor type</b>			0.76	<b>Tumor necrosis</b>			0.50
Bone	1/3	1		No	4/36	1	
Soft tissue	12/72	0.72 (0.09- 6.01)		Yes	3/12	1.68 (0.38-7.52)	
<b>Localization</b>			0.96	<b>Cytonuclear atypia</b>			0.40
Lower limb	7/32	1		None or mild	1/24	1	
Upper limb	3/22	1.25 (0.28 - 5.46)		Moderate or severe	5/25	2.59 (0.28-23.65)	
Trunk wall	2/13	1.41 (0.27 -7.37)		<b>Loss of INI1 expression</b>			
Others <sup>(1)</sup>	1/8	1.62 (0.18 -14.62)		No	8/32	Not measurable	
<b>Tumor size (mm)</b>			0.47	Yes	0/5		
< 40	3/30	1		<b>EWSR1 rearrangement</b>			0.59
≥ 40	8/38	1.64 (0.43-6.21)		No	7/28	1	
<b>Tumor size (mm)</b>			0.65	Yes	1/8	0.56 (0.07-4.68)	
< 80	8/54	1		<b>Treatment before referral</b>			0.62
≥ 80	3/14	1.37 (0.35- 5.34)		No	2/6	1	
<b>Deep tumor</b>			0.27	Yes	11/67	1.68 (0.21-13.21)	
No	3/24	1		<b>Excision margins</b>			0.14
Yes	10/49	2.36 (0.51-10.94)		R0	8/32	1	
<b>Muscular invasion</b>			0.37	R1-R2	2/26	0.36 (0.09- 1.40)	
No	8/56	1		<b>Neoadjuvant chemotherapy</b>			
Yes	5/19	1.70 (0.53-5.40)		No	13/70	Not measurable	
<b>Vascular invasion</b>				Yes	0/5		
No	16/80	Not measurable		<b>Adjuvant chemotherapy</b>			
Yes	0/3			No	13/74	Not measurable	
<b>Bone invasion</b>			0.94	Yes	0/1		
No	12/70	1		<b>Neoadjuvant radiotherapy</b>			0.62
Yes	1/5	1.08 (0.13- 8.83)		No	12/72	1	
<b>Invasion of surrounding tissue</b>				Yes	1/3	1.68 (0.21-13.31)	
No	12/74	Not measurable		<b>Adjuvant radiotherapy</b>			0.11
Yes	1/1			No	7/57	1	
				Yes	6/18	2.52 (0.80 -7.88)	

(1) Others : head and neck, internal trunk, vulva and spine

Among the 78 patients with a local disease at diagnosis, 28 had a local recurrence or died. The median local PFS was 168.2 months [55.3-NR] and the 2-year local PFS rate was 72.1% [59.7-81.3%]. In univariate analysis, the risk of local relapse in non-metastatic patients was significantly higher if there was misdiagnosis before treatment ( $p=.01$ ), if the tumor invaded the surrounding tissues ( $p=.02$ ) or if the tumor was multifocal at diagnosis ( $p=.0009$ ) (**Table 3**).

Among the 75 operative patients, 21 developed distant metastases or died. The median metastatic PFS was 181.9 months [85.5-NR] and the 2-year metastatic PFS rate was 87.0% [76.5-93.1%]. In univariate analysis, the risk of metastatic relapse among operated patients was significantly higher if there was an invasion of the surrounding tissues ( $p=.01$ ) and high mitotic count ( $p=.009$ ) (**Table 4**).

**Table 3: Prognostic factors for local PFS of non-metastatic patients in univariate analysis**

Characteristics	n	HR (CI 95%)	p-value	Characteristics	n	HR (CI 95%)	p-value
<b>Sex</b>			0.66	<b>Multifocal tumor</b>			<b>0.0009</b>
Female	17/41	1		No	23/70	1	
Male	11/37	0.84 (0.39-1.83)		Yes	5/8	5.56 (2.02-15.31)	
<b>Age at diagnosis (years)</b>			0.57	<b>N1</b>			0.38
< 50	13/41	1		No	27/76	1	
≥ 50	15/37	1.24 (0.58- 2.65)		Yes	1/2	2.49 (0.33-18.95)	
<b>Previous cancer</b>			0.63	<b>Mitotic count</b>			0.47
No	25/73	1		0-1	8/35	1	
Yes	3/5	0.70 (0.16- 2.99)		2-3	5/13	1.51 (0.49-4.62)	
<b>Misdiagnosis before treatment</b>			<b>0.01</b>	<b>Tumor necrosis</b>			0.64
No	23/71	1		No	0/36	1	
Yes	5/7	3.66 (1.34 -9.96)		Yes	5/12	1.30 (0.43-3.89)	
<b>Tumor type</b>			0.34	<b>Cytonuclear atypia</b>			0.61
Bone	2/3	1		None or mild	7/25	1	
Soft tissue	26/75	0.50 (0.12-2.12)		Moderate or severe	7/24	0.76 (0.26-2.18)	
<b>Localization</b>			0.89	<b>Loss of INI1 expression</b>			
Lower limb	14/32	1		No	14/33	Not measurable	
Upper limb	7/23	0.87 (0.28-2.66)		Yes	0/5	Not measurable	
Trunk wall	4/14	0.89 (0.35-2.24)		<b>EWSR1 rearrangement</b>			0.46
Others <sup>(1)</sup>	3/9	1.48 (0.42-5.23)		No	11/28	1	
<b>Tumor size (mm)</b>			0.43	Yes	2/8	0.56 (0.12- 2.57)	
< 40	8/30	1		<b>Treatment before referral</b>			0.13
≥ 40	16/41	1.41 (0.60-3.29)		No	6/6	1	
<b>Tumor size (mm)</b>			0.74	Yes	22/69	0.45 (0.16-1.25)	
< 80	19/55	1		<b>Excision margins</b>			0.78
≥ 80	5/16	0.85 (0.31-2.29)		R0	10/31	1	
<b>Deep tumor</b>			0.20	R1-R2	11/26	1.15 (0.47- 2.84)	
No	7/24	1		<b>Neoadjuvant chemotherapy</b>			
Yes	20/52	1.82 (0.72- 4.59)		No	28/74	Not measurable	
<b>Muscular invasion</b>			0.92	Yes	0/4	Not measurable	
No	21/60	1		<b>Adjuvant chemotherapy</b>			
Yes	7/18	0.95 (0.40-2.28)		No	28/77	Not measurable	
<b>Vascular invasion</b>			0.96	Yes	0/1	Not measurable	
No	27/75	1		<b>Neoadjuvant radiotherapy</b>			0.70
Yes	1/3	1.03 (0.14-7.64)		No	27/75	1	
<b>Bone invasion</b>			0.37	Yes	1/3	0.68 (0.09- 5.01)	
No	25/71	1		<b>Adjuvant radiotherapy</b>			0.55
Yes	3/7	1.74 (0.51-5.85)		No	22/61	1	
<b>Invasion of surrounding tissue</b>			<b>0.02</b>	Yes	6/17	0.75 (0.30-1.89)	
No	27/77	1					
Yes	1/1	13.86 (1.62-118.62)					

(1) Others : head and neck, internal trunk, vulva and spine

**Table 4: Prognostic factors for metastatic PFS of operated patients in univariate analysis**

Characteristics	n	HR (CI 95%)	p-value	Characteristics	n	HR (CI 95%)	p-value
<b>Sex</b>			0.83	<b>Multifocal tumor</b>			0.07
Female	12/42	1		No	17/67	1	
Male	9/33	1.11 (0.45-2.75)		Yes	4/8	2.81 (0.92-8.57)	
<b>Age at diagnosis (years)</b>			0.44	<b>N1</b>			0.57
< 50	8/40	1		No	20/73	1	
≥ 50	13/35	1.43 (0.58-3.51)		Yes	1/2	1.79 (0.24-13.55)	
<b>Previous cancer</b>			0.61	<b>Mitotic count</b>			<b>0.009</b>
No	18/70	1		0-1	3/34	1	
Yes	3/5	0.66 (0.14-3.19)		2-3	8/14	6.00 (1.57-22.95)	
<b>Misdiagnosis before treatment</b>			0.96	<b>Tumor necrosis</b>			0.40
No	19/69	1		No	7/36	1	
Yes	2/6	1.04 (0.23-4.61)		Yes	5/12	1.64 (0.52- 5.22)	
<b>Tumor type</b>			0.83	<b>Cytonuclear atypia</b>			0.33
Bone	1/3	1		None or mild	2/24	1	
Soft tissue	20/72	1.26 (0.16-10.09)		Moderate or severe	8/25	2.23 (0.45-11.15)	
<b>Localization</b>			0.52	<b>Loss of INI1 expression</b>			
Lower limb	9/32	1		No	11/32	Not measurable	
Upper limb	4/13	2.03 (0.59-7.00)		Yes	0/5	Not measurable	
Trunk wall	7/22	2.08 (0.72-6.00)		<b>EWSR1 rearrangement</b>			0.46
Others <sup>(1)</sup>	1/8	1.21 (0.14-10.25)		No	7/28	1	
<b>Tumor size (mm)</b>			0.43	Yes	3/8	1.68 (0.42-6.76)	
< 40	5/30	1		<b>Treatment before referral</b>			0.93
≥ 40	13/38	1.53 (0.54-4.39)		No	4/6	1	
<b>Tumor size (mm)</b>			0.45	Yes	17/67	0.94 (0.25-3.51)	
< 80	15/54	1		<b>Excision margins</b>			0.22
≥ 80	3/14	0.61 (0.17-2.16)		R0	11/32	1	
<b>Deep tumor</b>			0.69	R1-R2	7/26	0.53 (0.19 -1.46)	
No	7/24	1		<b>Neoadjuvant chemotherapy</b>			0.48
Yes	13/49	0.82 (0.31-2.18)		No	20/70	1	
<b>Muscular invasion</b>			0.63	Yes	1/5	0.48 (0.06-3.69)	
No	14/56	1		<b>Adjuvant chemotherapy</b>			
Yes	7/19	1.26 (0.49-3.25)		No	21/74	Not measurable	
<b>Vascular invasion</b>			0.93	Yes	0/1	Not measurable	
No	20/80	1		<b>Neoadjuvant radiotherapy</b>			0.95
Yes	1/3	0.92 (0.12-6.95)		No	20/72	1	
<b>Bone invasion</b>			0.66	Yes	1/3	0.94 (0.12-7.07)	
No	19/70	1		<b>Adjuvant radiotherapy</b>			0.30
Yes	2/5	1.40 (0.31-6.37)		No	13/57	1	
<b>Invasion of surrounding tissue</b>			<b>0.01</b>	Yes	8/18	1.61 (0.65-3.98)	
No	20/74	1					
Yes	1/1	17.43 (1.95-155.98)					

(1) Others : head and neck, internal trunk, vulva and spine

## Discussion

In the present series of 83 cases, METs were mainly soft tissue tumors arising in limbs. Most patients (90.4%) underwent curative-intent surgery (with negative margins in a half), approximately a fourth (25.3%) received peri-operative radiotherapy and only a few (6.1%) received chemotherapy. With a long median follow-up of 58 months, the 2-year overall survival, local relapse-free and metastasis-free survivals estimations were 90.3%, 69.9% and 80.7%, respectively. Age  $\geq$  50 years was the only PF for OS. We found three PF for local relapse: misdiagnosis before treatment, surrounding tissue invasion, and multifocal tumor. The two PF for metastasis were surrounding tissue invasion and mitotic count. Perioperative radiotherapy and R0 resection did not influence the outcomes of the operated METs.

In our series, the mean age at diagnosis was 47.1 which is in line with previously reported (i.e. 38 in the Hornick and Fletcher series (15) ; 39.2 in the Rekhi et al. series (26)). The frequency of children cases seemed lower than previously reported (3.6% under 10 in our series compared with 9.9% in the Hornick and Fletcher one (15) and an estimated rate of 20% children under 10 among myoepithelial carcinomas in Gleason and Fletcher series (19)). In the present study, the sex ratio was 0.84, which is consistent with previous reports (i.e. 1.10 in the Hornick and Fletcher series (15) ; 0.93 in the Gleason and Fletcher series (19)). We found only 4 cases of METs occurring primarily in bone supporting that such tumors remain extremely rare, as illustrated by the very few cases already documented in the literature (16,24,53). In our series, we observed that METs mainly occurred in limbs (in about two-thirds of cases, more frequently lower limb) and trunk wall, while METs occurring in head and neck

and internal trunk or vulva are less frequent. These findings are in line with the distribution reported in the previous series (15,19,26).

The mean tumor size in our cohort was 63 mm, consistent with previous studies (i.e. 47 mm in the Hornick and Fletcher series (15) and 87 mm in Rekhi et al. series (26)). METs in our series were more frequently deep than previously reported (70% here vs. 40% in the largest existing sample (15)). A relevant local extension was frequent with locally invasive tumors (remarkably muscle invasion observed in more than a quarter of cases and bone invasion in nearly 10%). In the Hornick and Fletcher series, only 2% of cases displayed bone invasion but 43% of tumors showed at least focal microscopic infiltration into surrounding tissues (15). In our series, nearly 10% of tumors were multifocal at diagnosis. As far as we know, this has not been previously described in the literature. Among the 83 patients in our series, 4 (4.8%) had pathological lymph nodes and 5 (6.0%) showed distant metastasis at diagnosis. In previous studies, N1 and M1 status at diagnosis were disparate with 1 (1.6%) N1 and 2 (3.1%) M1 patients in the Hornick and Fletcher series (15) while 2 (8.7%) N1 et 2 (8.7%) M1 cases were reported in Gleason and Fletcher pediatric series (19).

In 53 cases of METs with histologic documentation, 25 (47.2%) displayed no-or-mild cytonuclear atypia, which may be classified as myoepitheliomas according to the existing definition, while 28 (52.8%) showed moderate-to-severe atypia which may then be referred to as myoepithelial carcinomas. An equivalent distribution can be found in the previous series: respectively, 63.5% and 37.6% in Hornick and Fletcher series (15), 36% and 64% in Rekhi et al. series (26). In 42 cases of METs with available INI testing, we found that 6 (14%) were INI-deficient (between 9 and 40% in the prior studies (19,26)), and in 39 cases with available FISH, 10 (25%) were EWSR1



rearranged tumors (45% in the largest prior study that has investigated such rearrangement in METs (47)), stressing the extraordinary heterogeneity of these tumors.

Outcome analysis showed that the median OS was extended at 298.7 months or about 25 years, with a 2-year OS rate estimated at 90.3%, but also that METs display prognostic heterogeneity with a subset of tumors following a short-term pejorative course (7 deaths observed or about 10% death rate (5-20%) estimated during the first 2 years of follow-up). Previous outcome data are sparse, and a few studies with survival rate estimations are available for direct comparison: in the Domingo-Musibay series of 20 patients, the 5-year OS and PFS rates are 94% and 62% respectively (56). In the largest available cohort of METs, with a median follow-up of 43 months, 4 deaths (6.25%), 19 local recurrences (29.7%) and 10 metastatic progressions (15.6%) were observed among 64 cases whose outcome data were available (15) ; while in our series, 16 deaths (19.3%), 21 local recurrences (25.3%) and 20 metastatic relapses (24.1%) occurred with a notably long median follow-up of 58 months. With 2-year local and metastatic PFS respectively of 69.9% and 80.7%, our study reinforces the notion that METs showing an aggressive behavior are not uncommon and supports the need for identification of prognostic factors.

In our series, age at diagnosis was the only determined prognostic factor for OS in univariate analysis among operated patients. However, age wasn't significantly associated with local or metastatic PFS. This reflects the overall vulnerability of the elderly population. Age at diagnosis wasn't a PF in previous series (15,19). Tumor size and localization didn't influence outcome either in our analysis or in the Hornick and

Fletcher series, while a size bigger than 50 mm predicted death from disease in the Gleason and Fletcher pediatric series of myoepithelial carcinomas (19). A particular consideration should be given to the invasion of an adjacent organ, significantly associated in our series with more common either local and distant recurrences while infiltration into surrounding tissues wasn't a prognostic factor in the Hornick and Fletcher series (15). Multifocal tumors displayed a higher risk of local relapse in our series, as far as we know this criterion has been analyzed here for the first time.

Unexpectedly, the presence of moderate-to-severe cytonuclear atypia, commonly used to distinguish malignant METs (i.e. myoepithelial carcinomas) wasn't significantly associated with survival rates in our series, while it was the only PF associated both with local recurrence and metastasis in the Hornick and Fletcher series (15) and in the Domingo-Musibay series (56). This reinforces the belief that cytonuclear atypia alone is not sufficient for determining the prognosis of METs. Other pathological features should be duly noted and in particular high mitotic count since it was associated with a higher risk of metastatic progression in our series (but wasn't associated with survival or metastasis in the previous studies (15,19)). Presence of tumor necrosis wasn't a prognostic factor in our series same as in the Hornick and Fletcher one (15) but was associated with a higher risk of death in the Gleason and Fletcher series (19). In our series, there was no evidence for a poorer prognosis associated with INI1 loss or EWSR1 rearrangement when observed alone but it cannot be ignored that our study probably lacks power for analyzing the prognostic impact of these characteristics because of missing data. Moreover, previous studies have suggested that the prognostic role of EWSR1 rearrangements may vary depending on the different fusion transcripts involved (47,53).

One of the interesting aspects of this study is to present the treatments performed in a large cohort of METs and their associated outcomes with long-term follow-up. Complete surgical excision remains the gold-standard of treatment. However, in this study, we didn't observe any decrease in PFS or OS associated with incomplete removal (R1 or R2 excision status). The impact of invaded rims has been analyzed for all METs taken together in this cohort, yet it can be assumed that the quality of excision margins might affect outcome if we focus on the subset of METs with the most aggressive behavior. In the Gleason and Fletcher series including only myoepithelial carcinomas of children (19), positive margins were correlated with a higher risk of local recurrence. Nevertheless, in the Hornick and Fletcher series (15), invaded rims wasn't a prognostic factor either, both when analyzed for all tumors together and for the "myoepitheliomas" and the "myoepithelial carcinomas" subgroups studied independently. It is necessary to note that, in this study same as in ours, we don't know if R1 status was intended or incidental, which may have a different prognostic effect (57). No statistical association was found in our series between peri-operative treatments and survival rates. Tumors that received additional radiotherapy didn't display a lower risk of local recurrence than those that did not. However, it can be argued that the reasons for carrying-out such treatment for each case are unknown and may result in a difference between the two groups prone to reduce the potential gain of a complementary radiation for some tumors as suggested in the Miccio study based on the data from the SEER registry (58). No other study to our knowledge found an association between peri-operative treatments and survival rates.

This study had several limitations: its retrospective nature with missing data, the heterogeneity of diagnosis procedure and management. However, it is one of the largest series of METs and the follow-up is particularly long.

This study provides new data about METs. It confirms that they display a great epidemiological, clinical, pathological, molecular and outcome heterogeneity and that prognosis is not determined exclusively by a single pathological feature such as the presence of cytonuclear atypia. It is likely that several subgroups of METs with different histological patterns maybe linked to genotypic alterations and displaying various outcomes have yet to be found. Additional comprehensive pathological, immuno-histochemical et molecular analyses should be performed.

# Discussion en français

## Le diagnostic de tumeur myoépithéliale

Par leur rareté et leur grande hétérogénéité de présentation clinique et anatomopathologique, les tumeurs myoépithéliales primitives des tissus mous et osseuses représentent un considérable enjeu diagnostique.

Notre étude présente l'une des plus grandes cohortes disponibles à ce jour, avec l'analyse de 83 cas de tumeurs myoépithéliales. L'ensemble de ces données nous permet de confirmer et préciser les caractéristiques cliniques et tumorales de cette pathologie exceptionnelle et encore peu connue.

Les tumeurs myoépithéliales de notre cohorte sont essentiellement des masses expansives au sein des tissus mous, volontiers profondes, avec une taille médiane de 50 mm, survenant sur un membre (plus fréquemment inférieur) ou la paroi thoracique. Elles sont diagnostiquées aussi bien chez l'enfant et chez l'adulte et affectent également les deux sexes. Ces caractéristiques sont similaires à celles décrites précédemment dans la littérature (15,19,26). Il faut cependant se souvenir que, comme observé dans notre étude, ces tumeurs peuvent survenir dans de très rares cas dans les espaces profonds cervico-abdomino-pelviens ou au niveau osseux (16,53).

Si les tumeurs myoépithéliales sont classiquement décrites comme bien circonscrites voire encapsulées, notre étude montre que les lésions infiltrantes ne sont pas rares, avec notamment un envahissement musculaire décrit dans plus d'un quart des cas et

une invasion des structures osseuses dans presque 10% des cas de notre cohorte. Si de telles extensions locales n'ont pas été explicitées dans les études précédentes, 43% des tumeurs de la cohorte de Hornick and Fletcher (15) montrent au minimum une infiltration focale microscopique dans les tissus environnants. Par ailleurs, 10% des tumeurs myoépithéliales dans notre cohorte ont une présentation initiale multifocale au diagnostic. Nous n'avons pas retrouvé de description de cette caractéristique dans la littérature.

Les taux d'envahissement ganglionnaire et de métastases à distance au diagnostic dans notre cohorte sont respectivement de 5% et 6%. Ces données d'extension tumorale sont proches des observations (cependant peu nombreuses) faites dans les cohortes précédentes (15,19) et doivent certainement être prises en compte au moment du bilan initial.

Sur le plan anatomopathologique, nos observations confirment une grande hétérogénéité des tumeurs myoépithéliales. La moitié des tumeurs de notre cohorte présentent des atypies cytologiques marquées, classées modérées à sévères, un quart d'entre-elles présentent un index mitotique élevé et des foyers de nécrose sont observés dans un quart des cas. Une distribution similaire de ces caractéristiques est retrouvée dans les études de Hornick and Fletcher (15) et Rekhi et al. (26). Il serait intéressant d'analyser aussi les différents profils architecturaux et morphologies cellulaires qui ne sont pas disponibles dans l'étude que nous avons menée.

## **La nécessité et l'émergence de facteurs pronostiques**

Les données existantes sur le cours évolutif et le pronostic des tumeurs myoépithéliales sont plutôt restreintes. Notre étude présente et analyse le pronostic local et général pour 83 patients avec un suivi médian particulièrement long de 58 mois.

Dans notre cohorte, la survie globale médiane est plutôt longue, estimée à 298,7 mois soit environ 25 ans. Cependant, nous pouvons constater une grande hétérogénéité pronostique avec un sous-groupe de tumeurs suivant une évolution péjorative à court terme (7 décès observés ou un taux de décès d'environ 10 % (5-20 %) estimé pendant les 2 premières années de suivi). Avec des taux de survie sans progression locale et métastatique à 2 ans estimés respectivement à 70% et 80%, notre étude soutient l'idée que les tumeurs myoépithéliales agressives tant sur les plans local que systémique ne sont pas rares. Les seules données de survie directement disponibles pour l'ensemble des tumeurs myoépithéliales sont retrouvées dans l'étude de Domingo reprenant une série monocentrique de 20 patients avec une survie globale et une survie sans progression à 5 ans respectivement de 94% et 62% (56). Par ailleurs, dans la plus grande cohorte existante (15), avec un suivi médian de 43 mois, 4 décès (6,25%), 19 récurrences locales (29,7%) et 10 progressions métastatiques (15,6%) ont été observés parmi les 64 cas pour lesquels le suivi était disponible ; alors que dans notre série, 16 décès (19,3%), 21 récurrences locales (25,3%) et 20 évolutions métastatiques (24,1%) sont survenus avec un suivi médian de 58 mois.

Dans notre étude, l'âge au diagnostic est le seul facteur pronostique de la survie globale des patients opérés en analyse univariée mais n'est en revanche pas

significativement associé à la survie sans progression locale ou métastatique et n'était pas retrouvé dans les études préexistantes (15). Ce sur-risque s'explique par une vulnérabilité globale plus marquée de la population âgée.

Cette étude fait émerger de nouveaux facteurs pronostiques associés à la rechute locale et/ou métastatique en analyse univariée. Tout d'abord, l'invasion d'un organe adjacent, qui est retrouvée peu fréquemment, paraît être un facteur particulièrement péjoratif, augmentant significativement aussi bien le risque de rechute locale que de progression à distance (alors que l'invasion des tissus environnants n'était pas un facteur pronostique pour Hornick and Fletcher (15)). Ensuite, les tumeurs multifocales au diagnostic présentent un risque accru de rechute locale dans notre étude. Cet élément n'était pas décrit dans les cohortes préexistantes. Enfin, dans notre cohorte, un index mitotique élevé augmente le risque de progression métastatique. La présence de mitoses n'était pas associée significativement à la survie ou à la survenue de métastases en analyse univariée dans les études précédentes (15,19).

De façon inattendue, la présence d'atypies cytonucléaires modérées à sévères, couramment utilisée pour distinguer les tumeurs myoépithéliales malignes (carcinomes myoépithéliaux) des tumeurs bénignes (myoépithéliomes), n'est pas significativement associée aux taux de survie globale, de progression métastatique ou de rechute locale dans notre étude. Dans la série monocentrique de 20 patients présentée par Domingo, une différence en survie globale et en survie sans progression était mise en évidence entre les groupes de tumeurs myoépithéliales de haut et bas grades distingués par les atypies cytologiques (56). Si la présence d'atypies cytologiques est le seul facteur pronostique associé à la récurrence locale comme à la



survenue de métastases dans la série de Hornick and Fletcher (15), les auteurs de l'étude insistent sur la survenue de rechutes agressives y compris chez les patients dont les tumeurs primitives ne présentaient pas de telles atypies.

Notre étude soutient donc l'idée que les atypies cytonucléaires considérées individuellement ne sont pas suffisantes pour déterminer le pronostic des tumeurs myoépithéliales et que d'autres facteurs mis en évidence sont à considérer de façon conjointe.

Dans 7 cas rapportés dans notre étude, le diagnostic initial avant traitement était erroné et avait été requalifié secondairement comme tumeur myoépithéliale après relecture. Cette erreur diagnostique initiale est associée à un plus haut risque de rechute locale dans notre cohorte. Ce facteur pronostique péjoratif est potentiellement lié au fait que les diagnostics différentiels évoqués étaient essentiellement des sarcomes des tissus mous ou osseux et que les tumeurs concernées devaient ainsi présenter des caractéristiques marquées de malignité en lien avec un comportement plus agressif.

## **Les enjeux thérapeutiques**

En l'absence de recommandations établies, la prise en charge de ces tumeurs demeure mal codifiée. Cette étude nous permet d'évaluer les traitements réalisés avec un suivi à long terme.

L'exérèse chirurgicale complète reste le traitement de référence pour les tumeurs localisées. Dans notre cohorte, nous ne retrouvons pas de pronostic péjoratif associé

à une excision avec des marges envahies (R1/R2) notamment concernant le risque de rechute locale. Cependant, le retentissement d'une exérèse incomplète a été analysé pour l'ensemble des tumeurs de la cohorte quelles que soient leurs caractéristiques et l'on peut supposer que le retentissement de marges chirurgicales envahies serait majoré dans le cadre d'une analyse se concentrant uniquement sur les tumeurs myoépithéliales présentant la plus grande agressivité. Dans la série de Gleason and Fletcher incluant uniquement les carcinomes myoépithéliaux de l'enfant (19), la présence de berges positives est corrélée à un risque plus élevé de récurrence locale. Néanmoins, dans la série de Hornick and Fletcher (15), l'excision chirurgicale incomplète n'est pas un facteur pronostique péjoratif, aussi bien quand l'analyse est réalisée pour l'ensemble des tumeurs de la cohorte que pour les sous-groupes "myoépithéliomes" et "carcinomes myoépithéliaux" étudiés indépendamment. Par ailleurs, il est nécessaire de noter que, dans cette dernière étude comme dans la nôtre, nous ne disposons pas de précisions sur les statuts planifié ou accidentel des exérèses chirurgicales classées R1, or, ils peuvent avoir une valeur pronostique différente sur le risque de rechute locale (57).

Enfin, aucune association n'a été mise en évidence dans notre série entre les traitements péri-opératoires et les taux de survie. Notamment, les tumeurs ayant reçu une radiothérapie complémentaire n'ont pas montré un risque de récurrence locale plus faible que celles qui n'ont pas reçu d'irradiation péri-opératoire. Cependant, les schémas et doses utilisées ne sont pas homogènes au sein de notre cohorte et rendent les conclusions délicates. De plus, nous devons noter que les arguments ayant conduit à l'indication d'un traitement par radiothérapie ne sont pas connus et ces motivations (tumeurs non résécables d'emblée, cytologiquement malignes, avec agressivité

locale, exérèse incomplète...) sont susceptibles d'engendrer une différence entre les deux groupes et une réduction du bénéfice potentiel d'une irradiation complémentaire pour certaines tumeurs. En effet, l'étude de 62 cas présentée par Miccio reposant sur les données du registre du SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), suggère un bénéfice en survie globale d'une irradiation adjuvante pour les patients présentant une tumeur peu ou pas différenciée uniquement (58). A notre connaissance, aucune autre étude antérieure n'a démontré d'association entre les traitements péri-opératoires et les taux de survie.

## **Les limites de notre étude**

La principale limite de notre étude tient à son caractère rétrospectif, aux biais inhérents à ce type de méthodologie et à l'hétérogénéité concernant les procédures diagnostiques et thérapeutiques (cohorte multicentrique de 1990 à 2019).

Cependant, ces biais sont limités par l'utilisation des bases de données du réseau NETSARC+ regroupant de façon exhaustive les diagnostics de tumeurs myoépithéliales des tissus mous et osseuses, avec une relecture anatomopathologique systématique par des anatomopathologistes spécialisés au sein du réseau de référence et le suivi est particulièrement long. De plus, les données recueillies sont standardisées par l'utilisation du dictionnaire validé pour la saisie sur la Conticabase.

Du fait du caractère rétrospectif, nous pouvons par ailleurs déplorer l'existence de données manquantes. Ces dernières demeurent limitées concernant les caractéristiques cliniques et évolutives mais sont plus importantes pour les données anatomopathologiques et moléculaires.

## Les perspectives offertes par la biologie moléculaire

Dans notre cohorte, 14% des tumeurs (6/42) pour lesquelles l'analyse immunohistochimique est disponible, présentent une perte d'expression d'INI1, sans rôle pronostique démontré. Cette caractéristique est retrouvée de façon récurrente dans les cohortes préexistantes (avec une prévalence estimée de 9% à 40% (19,26)). Une précédente étude montre que cette perte d'expression serait majoritairement liée à une délétion homozygote de SMARCB1 en 22q11, suggérant l'existence d'un sous-groupe de tumeurs myoépithéliales plus ou moins homogène partageant un même processus de carcinogenèse et présentant une morphologie rhabdoïde au moins focale (32). Ces données demandent à être confirmées sur un plus grand nombre de tumeurs et l'implication pronostique doit encore être évaluée.

Par ailleurs, parmi les 39 tumeurs de notre cohorte pour lesquelles une analyse par FISH a été réalisée, un quart présentent un réarrangement EWSR1, confirmant, comme le suggéraient les études préexistantes, qu'il s'agit bien d'une caractéristique récurrente de certaines tumeurs myoépithéliales des tissus mous et osseuses (retrouvée dans 45% des cas dans la cohorte de 66 patients d'Antonescu et al. (47)). Notre étude ne met pas en évidence d'impact pronostique de la présence d'un réarrangement EWSR1. L'étude de Suurmeijer et al. (53), menée sur 66 cas de tumeurs myoépithéliales présentant un réarrangement de EWSR1 ou FUS, suggère une corrélation entre certains transcrits de fusion impliqués et des présentations cliniques, morphologiques et évolutives spécifiques (EWSR1-POU5F1 serait retrouvé majoritairement dans des tumeurs myoépithéliales malignes de l'enfant et du jeune adulte présentant des cellules épithélioïdes en nids ; EWSR1/FUS-PBX1/3 seraient

associés à des tumeurs bénignes présentant des cellules fusiformes dans un stroma scléreux ; les tumeurs avec réarrangement EWSR1-KLF17 auraient une morphologie semblable aux chordomes).

A ce jour, la biologie moléculaire, en association à l'étude anatomopathologique, paraît une des clés majeures pour une meilleure compréhension des tumeurs myoépithéliales et de leur évolution, et pour la réalisation de progrès diagnostiques et thérapeutiques. Des analyses complémentaires doivent être menées pour étudier le rôle des réarrangements déjà mis en évidence et rechercher la probable implication d'autres anomalies moléculaires encore inconnues à ce jour.

# Liste des tables

<b>Table 1:</b> <i>Patient information, tumor characteristics and treatment parameters in the study population (n=83)</i> .....	32
<b>Table 2:</b> <i>Prognostic factors for OS of operated patients in univariate analysis</i> .....	35
<b>Table 3:</b> <i>Prognostic factors for local PFS of non-metastatic patients in univariate analysis</i> .....	37
<b>Table 4:</b> <i>Prognostic factors for metastatic PFS of operated patients in univariate analysis</i> .....	38

# Liste des figures

<b>Figure 1</b> : <i>Pièce opératoire fixée au formol d'une tumeur myoépithéliale vulvaire.....</i>	15
<b>Figure 2</b> : <i>Aspects morphologiques de tumeurs myoépithéliales (TME) en coloration HPS.....</i>	16
<b>Figure 3</b> : <i>Etude en FISH avec sonde EWS BA (Break-Apart) d'une tumeur myoépithéliale.....</i>	20
<b>Figure 4</b> : <i>Overall survival, local and metastatic progression-free survivals according to the Kaplan-Meier method.....</i>	34

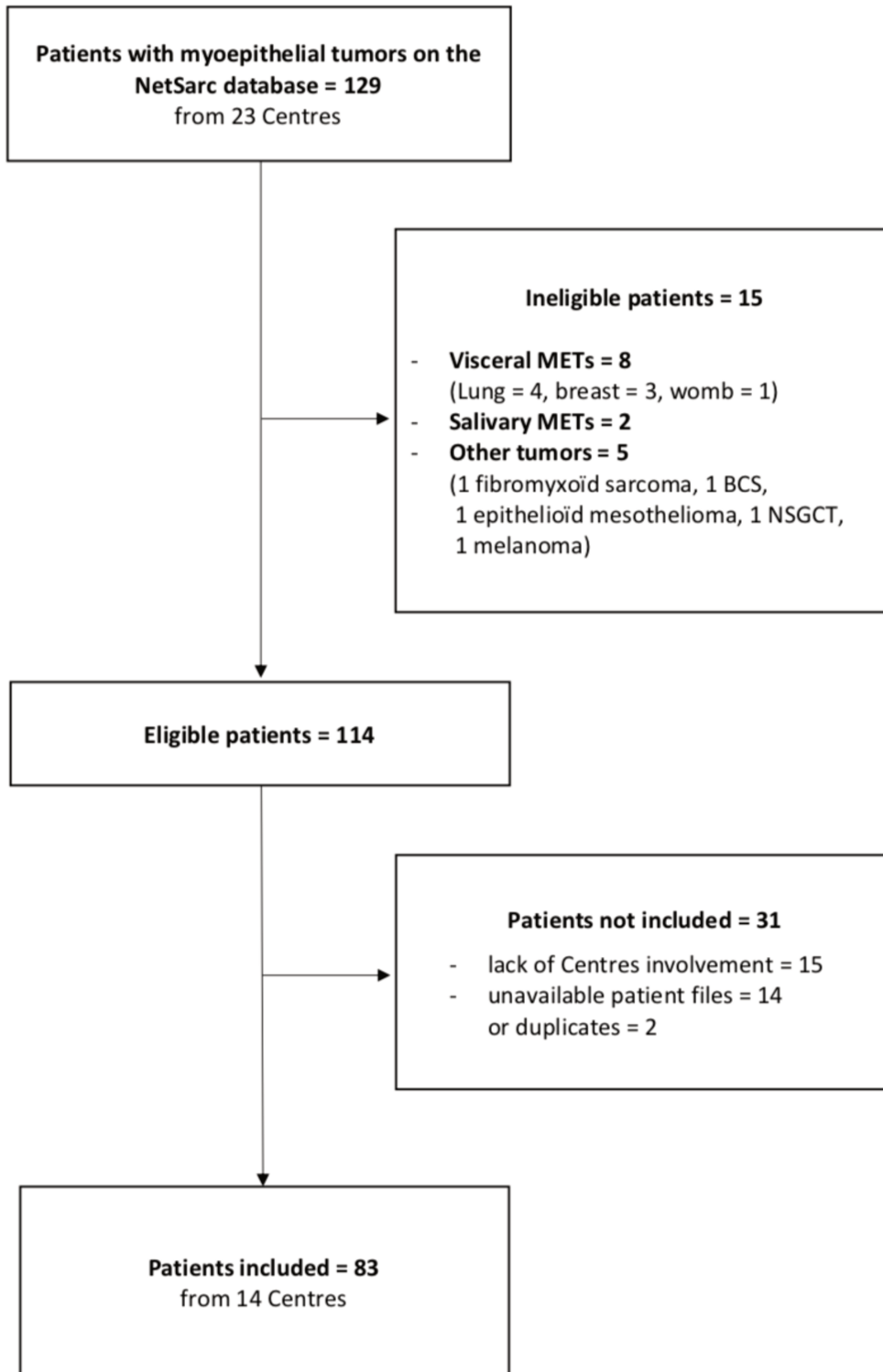
# Liste des annexes

<b>Annexe 1</b> : <i>Diagramme de flux d'inclusion des patients de notre étude</i> .....	57
<b>Annexe 2</b> : <i>Vision synthétique de la littérature</i> .....	58



# Annexes

**Annexe 1 : Diagramme de flux d'inclusion des patients de notre étude**



(METs = MyoEpithelial Tumors ; BCS = BCOR-CCNB3 fusion-positive Sarcoma ; NSGCT = Non Seminomatous Germ Cell Tumour)

## Annexe 2 : Vision synthétique de la littérature

### Previous published series

Author	Year	Country	N	Median age (years)	Mean age (years)	Sex ratio	Type	Ductular	Site				Other
									Lower limb	Upper limb	Trunk wall	Head and neck	
Kilpatrick (13)	1997	USA	19	30	35	1.7	ST	6 (32%)	8 (42%)	3 (16%)	2 (11%)	0	
Michal (14)	1999	Czech Republic	12	56.5	58.5	3	ST	0	1 (8%)	4 (33%)	3 (25%)	0	
Hornick (15)	2003	USA	101	UK	38	1.1	ST	17 (17%)	41 (41%)	9 (9%)	15 (15%)	Retropertitoneal 1 (1%)	
Gleason (19)	2007	USA	29	9	UK	0.93	ST + Viscera	2 (7%)	11 (38%)	6 (21%)	4 (14%)	Viscera 5 (17%)	
Antonsecu (47)	2010	USA	66	26 (1)	31 (1)	0.83	ST (47) + Cut (7) + Bone (6) + Viscera (6)	0	10/30 (33%) (1)	2/30 (6%) (1)	4/30 (13%) (1)	Lung 4 (13%), Mediastinum 1 (3%), Pelvis 1 (3%), Iliac 1 (3%), Vertebral body 1 (3%)	
Flucke (44)	2012	Netherlands	10	28.5	42	1	ST	0	2 (20%)	0	1 (10%)	Vulva 2 (20%), Gluteal 1 (10%), Sacral 1 (10%)	
Rekhi (26)	2012	India	14	UK	39	6	ST	0	2 (14%)	3 (21%)	0	Pelvis 2 (14%), Paraspinal 3 (21%)	
Kurzawa (16)	2013	USA	8	UK	33.5	0.6	Bone	0	2 (25%)	0	1	Ilium 3 (38%), Sacrum 1 (12.5%), L1 1 (12.5%)	
Huang (51)	2015	USA	6 FUS rearranged METs 60 no EMS or FUS rearranged METs	32	28	2	ST (3) + Cut (1) + Bone (1) + Viscera (1)	0	2 (33%)	2 (33%)	1 (17%)	Lung 1 (17%)	
Domingo (56)	2018	USA	20	UK	43	1.6	UK	UK	20 (33%)	13 (22%)	4 (7%)	Viscera 10 (17%), body cavity 4 (7%)	
Suurmeijer (53)	2020	USA	66 (1)	27	UK	0.74	ST (48) + Bone (12) + Viscera (6)	0	3 (15%)	12 (60%)	0	0	Pelvic bone 2 (3%), Vertebral bone 1 (2%), Viscera 6 (9%)

(1) Data available for the 30 rearranged METs of the series  
(2) Among them, 30 already published in Antonescu 2010 series  
(3) Data available for the 20 rearranged ST METs of the series  
(4) Number of positive rearranged tumors/number of performed FISH  
(5) Percentage is calculated /n = number of patients whose outcome is available  
NB: If not specified, percentages are calculated /N = all patients of the series

N = number of patients in the series  
Ductular = number of tumors with areas of ductular differentiation (e.g. mixed tumors)  
ST = Soft Tissue(s)  
UK = Unknown  
RT = Radiotherapy  
nFU = number of patients with available Follow-Up

Previous published series (2)

Author	Year	Country	ST tumors depth		Median size (mm)	Mean size (mm)	Moderate to severe atypia	Mitotic count			Necrosis	EWSR1 (4) rearrangement	FUS rearrangement (4)
			Superficial	Deep				1	2	3			
Kilpatrick (13)	1997	USA	14 (74%)	5 (26%)	25	UK	UK	19 (100%)	0	0	1 (5%)	UK	UK
Michal (14)	1999	Czech Republic	4 (33%)	8 (67%)	27.5	UK	UK	12 (100%)	0	0	0	UK	UK
Hornick (15)	2003	USA	54/91 (59%)	37/91 (41%)	UK	UK	40 (40%)	UK	UK	UK	16 (16%)	UK	UK
Gleason (19)	2007	USA	16/24 (67%)	8/24 (33%)	47	UK	27 (93%)	UK	UK	UK	14 (48%)	1/2 (50%)	UK
Antonsecu (47)	2010	USA	5/20 (25%) (8)	15/20 (75%) (8)	UK	UK	UK	UK	UK	UK	UK	30/66 (45%)	UK
Flucke (44)	2012	Netherlands	2/9 (22%)	7/9 (78%)	48	UK	10 (100%)	UK	UK	UK	UK	3/9 (33%)	UK
Rekhi (26)	2012	India	UK	UK	70	UK	9 (64%)	5 (35%)	9 (65%)	UK	UK	3/6 (50%)	UK
Kurzawa (16)	2013	USA	NA	NA	30	UK	0	8 (100%)	0	0	1 (12.5%)	5/7 (71%)	UK
Huang (51)	2015	USA	UK	UK	UK	UK	1 (17%)	6 (100%)	0	0	3 (50%)	0	6/66 (9%)
Domingo (56)	2018	USA	UK	UK	UK	UK	7 (35%)	UK	UK	UK	UK	UK	UK
Suurmeijer (53)	2020	USA	UK	UK	UK	UK	30 (46%)	UK	UK	UK	UK	54 (82%)	12 (18%)

Author	Year	Country	Treatment		Resection			Follow-up			Outcome (5)	
			RT periop	Surgery	R0	R1	R2	n FU	Median	Mean	Local recurrence	Metastasis
Kilpatrick (13)	1997	USA	1 (5%)	19 (100%)	UK	UK	UK	10	24	UK	2/10 (20%)	2/10 (20%)
Michal (14)	1999	Czech Republic	0	12 (100%)	UK	UK	UK	11	24	UK	2/11 (18%)	1/11 (9%)
Hornick (15)	2003	USA	6 (6%)	100 (99%)	25/44 (57%)	16/44 (36%)	3/44 (7%)	64	UK	43	19/64 (30%)	10/64 (16%)
Gleason (19)	2007	USA	2/26 (8%)	23/26 (89%)	UK	UK	UK	23	18	UK	9/23 (39%)	12/23 (52%)
Antonsecu (47)	2010	USA	UK	UK	UK	UK	UK	UK	UK	UK	UK	UK
Flucke (44)	2012	Netherlands	UK	10 (100%)	7 (70%)	1 (10%)	2 (20%)	9	UK	35	2 (20%)	3 (30%)
Rekhi (26)	2012	India	0	11/11 (100%)	3/5 (60%)	2/5 (40%)	0	7	UK	UK	3/7 (43%)	3/7 (43%)
Kurzawa (16)	2013	USA	0	6	UK	UK	UK	4	UK	UK	0	0
Huang (51)	2015	USA	UK	UK	UK	UK	UK	UK	UK	UK	UK	UK
Domingo (56)	2018	USA	7 (35%)	19 (95%)	UK	UK	UK	20	UK	UK	7 (35%)	3 (15%)
Suurmeijer (53)	2020	USA	UK	UK	UK	UK	UK	UK	UK	UK	UK	UK

(1) Data available for the 30 rearranged METs of the series  
(2) Among them, 30 already published in Antonescu 2010 series  
(3) Data available for the 20 rearranged ST METs of the series  
(4) Number of positive rearranged tumors/number of performed FISH  
(5) Percentage is calculated /n = number of patients whose outcome is available  
NB: If not specified, percentages are calculated /N = all patients of the series

N = number of patients in the series  
Ductular = number of tumors with areas of ductular differentiation (e.g. mixed tumors)  
ST = Soft Tissue(s)  
UK = Unknown  
RT = Radiotherapy  
nFU = number of patients with available Follow-Up

*Case-reports and additional molecular analyses*

Author	Year	Country	Age (years)	Sex	Type	Site	EWSR1 rearrangement	Treatment	M1 at diag	Outcome
Burke (59)	1995	USA	36	Male	ST	Retroperitoneum	UK	Surgery W	No	FoD 24m
Hinze (60)	1999	Germany	81	Female	ST	Vulva	UK	Surgery W	No	M1 18m
Venkatraman (61)	2002	Northern Ireland	41	Female	ST	Head and neck	UK	Surgery W	No	FoD 10m
Fukunaga (62)	2003	Japan	52	Female	ST	Vulva	UK	Surgery W	No	FoD 6m
Neto (63)	2004	USA	55	Male	ST	Head and neck	UK	Surgery	No	FoD 12m
Harada (64)	2005	Japan	17	Male	ST	Upper limb	UK	Surgery	No	M1 6m, death 24m
Yamaguchi (65)	2005	Japan	39	Female	Bone	Pelvis	EWSR1-POU5F1	Surgery E	Yes	Death 6m
Noronha (66)	2006	USA	37	Female	ST	Vulva	UK	Surgery +RTCT	No but N1	M1 3m (CT), FoD 42m
Stojisic (67)	2006	Serbia	62	Female	ST	Upper limb	UK	Surgery	No	FoD 12m
Alberghini (23)	2007	Italy	55	Male	Bone	Lower limb	UK	Surgery	No	M1 12m
Lee (68)	2007	USA	46	Male	ST	Lower limb	UK	Surgery W	No	M1 14m, death 17m
Lee (68)	2007	USA	47	Male	ST	Lower limb	UK	Surgery W	No	FoD 46m
Brandal (48)	2008	Norway	59	Female	ST	Lower limb	EWSR1-PBX1	Surgery E	No	FoD 7m
Brandal (46)	2009	Norway	40	Female	ST	Head and neck	EWSR1-ZNF444	Surgery E	No	LR x3 24m (surgery+RT), M1 36m (surgery+RT), death 114m
Park (24)	2010	Korea	21	Male	Bone	Upper limb		Surgery W	No but bifocal	UK
Flucke (52)	2012	Netherlands	57	Male	ST	Pelvis	EWSR1-ATF1	RT	No	LP 36m, death 43m
Thway (69)	2014	United Kingdom	40	Male	ST	Head and neck	EWSR1-UK	Surgery R1 + RT	No	FoD 7m
Agaram (49)	2015	USA	26	Male	Bone	Lower limb	EWSR1-PBX3	Surgery	No	LR 22m
Agaram (49)	2015	USA	16	Female	Bone	Lower limb	EWSR1-PBX3	Surgery	No	UK
Agaram (49)	2015	USA	53	Female	ST	Upper limb	EWSR1-PBX3	Surgery	No	UK
Biradar (25)	2015	India	48	Female	Bone	Trunk wall	UK	Surgery R0	No	UK
Fedhila (70)	2016	Tunisia	0.3	Male	ST	Lower limb	UK	CT	No	M1 6m, death 9m
Lai (71)	2016	Singapore	39	Male	ST	Lower limb	No	CT	No	UK
Lin (18)	2019	Taiwan	44	Male	Bone	Lower limb	UK	Surgery	No	LR 18m
Yun (50)	2019	Korea	36	Female	Bone	Lower limb	EWSR1-PBX3	Surgery	No	FoD 10m
Komatsu (72)	2020	Japan	71	Female	ST	Lower limb	EWSR1-VGLL1	Surgery R0	Yes	FoD 4m
Pizem (73)	2020	Slovenia	55	Male	ST	Lower limb	EWSR1 -KLF17	Surgery R0	No	FoD 20m
Trevino (74)	2020	USA	12	Male	ST	Lower limb	UK	Surgery	No	UK
Bodis (75)	2021	Switzerland	7 weeks	Female	ST	Upper limb	EWSR1-KLF15	NACT + Surgery + ACT	No	LR 9m (surgery+proton-therapy), FoD 24m

ST = Soft Tissue  
 Surgery W = Wide excision  
 Surgery E = Excision/marginal excision  
 RT = RadioTherapy  
 RTCT = RadioChemoTherapy  
 (N)ACT = (Neo)Adjuvant ChemoTherapy

FoD = Free of Disease (followed by time between diagnosis and last time of follow-up in months)  
 LP = Local Progression  
 LR = Local Recurrence  
 M1 = Metastasis

# Références

1. Dardick I, Thomas MJ, van Nostrand AWP. Myoepithelioma-New Concepts of Histology and Classification: A Light and Electron Microscopic Study. *Ultrastruct Pathol.* janv 1989;13(2-3):187-224.
2. Dardick I, Cavell S, Boivin M, Hoppe D, Parks WR, Stinson J, et al. Salivary gland myoepithelioma variants: Histological, ultrastructural, and immunocytological features. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* janv 1989;416(1):25-42.
3. Dardick I. Myoepithelioma: Definitions and Diagnostic Criteria. *Ultrastruct Pathol.* janv 1995;19(5):335-45.
4. Poret H, Cormier B, Marret H, Body G, Ouldamer L. Carcinome myoépithélial malin mammaire : difficultés diagnostiques et thérapeutiques. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* mai 2013;41(5):334-7.
5. Papazian M, Kalantzis I, Galanopoulos G, Mani I, Tzaida O, Iacovidou I, et al. Malignant myoepithelioma of the breast: A case report and review of the literature. *Mol Clin Oncol.* mai 2016;4(5):723-7.
6. Rosen LE, Singh RI, Vercillo M, Gattuso P. Myoepithelial Carcinoma of the Lung: A Review. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* juill 2015;23(6):397-401.
7. Zhou X, Yu M, Zhuo H, Zhang S. Primary pulmonary myoepithelial carcinoma in a young woman: A case report and review of literature. *Medicine (Baltimore).* mars 2018;97(9):e0049.
8. Mentzel T, Requena L, Kaddu S, Soares de Aleida LM, Sanguenza OP, Kutzner H. Cutaneous myoepithelial neoplasms: clinicopathologic and immunohistochemical study of 20 cases suggesting a continuous spectrum ranging from benign mixed tumor of the skin to cutaneous myoepithelioma and myoepithelial carcinoma. *J Cutan Pathol.* mai 2003;30(5):294-302.
9. Hornick JL, Fletcher CDM. Cutaneous myoepithelioma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 14 cases. *Hum Pathol.* janv 2004;35(1):14-24.
10. Nakayama H, Miyazaki E, Hiroi M, Kiyoku H, Naruse K, Enzan H. So-called neoplastic myoepithelial cells in chondroid syringomas/mixed tumors of the skin: their subtypes and immunohistochemical analysis. *Pathol Int.* avr 1998;48(4):245-53.
11. Jo VY, Antonescu CR, Zhang L, Cin PD, Hornick JL, Fletcher CDM. Cutaneous Syncytial Myoepithelioma: Clinicopathologic Characterization in a Series of 38 Cases. *Am J Surg Pathol.* mai 2013;37(5):710-8.
12. Jo VY, Antonescu CR, Dickson BC, Swanson D, Zhang L, Fletcher CDM, et al. Cutaneous Syncytial Myoepithelioma Is Characterized by Recurrent EWSR1-PBX3 Fusions. *Am J Surg Pathol.* oct 2019;43(10):1349-54.
13. Kilpatrick SE, Hitchcock MG, Kraus MD, Calonje E, Fletcher CDM. Mixed Tumors and Myoepitheliomas of Soft Tissue: A Clinicopathologic Study of 19 Cases with a Unifying Concept. *Am J Surg Pathol.* janv 1997;21(1):13-22.
14. Michal M, Miettinen M. Myoepitheliomas of the skin and soft tissues. *Virchows Arch.* 20 mai 1999;434(5):393-400.
15. Hornick JL, Fletcher CDM. Myoepithelial Tumors of Soft Tissue: A Clinicopathologic and Immunohistochemical Study of 101 Cases With Evaluation of Prognostic Parameters. *Am J Surg Pathol.* sept 2003;27(9):1183-96.
16. Kurzawa P, Kattapuram S, Hornicek FJ, Antonescu CR, Rosenberg AE, Nielsen GP.

- Primary Myoepithelioma of Bone: A Report of 8 Cases. *Am J Surg Pathol.* juill 2013;37(7):960-8.
17. Song W, Flucke U, Suurmeijer AJH. Myoepithelial Tumors of Bone. *Surg Pathol Clin.* sept 2017;10(3):657-74.
  18. Lin C-H, Wu K-Y, Chen CK-H, Li C-F, Hsieh T-J. Myoepithelial carcinoma of tibia mimic giant cell tumor: a case report with emphasis on MR features. *Skeletal Radiol.* oct 2019;48(10):1637-41.
  19. Gleason BC, Fletcher CDM. Myoepithelial Carcinoma of Soft Tissue in Children: An Aggressive Neoplasm Analyzed in a Series of 29 Cases. *Am J Surg Pathol.* déc 2007;31(12):1813-24.
  20. Gleason BC, Hornick JL. Myoepithelial tumours of skin and soft tissue: an update. *Diagn Histopathol.* nov 2008;14(11):552-62.
  21. Jo VY, Fletcher CDM. Myoepithelial Neoplasms of Soft Tissue: An Updated Review of the Clinicopathologic, Immunophenotypic, and Genetic Features. *Head Neck Pathol.* mars 2015;9(1):32-8.
  22. WHO Classification of Tumours Editorial Board Soft tissue and bone tumours Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020. (WHO classification of tumours series, 5th ed.,vol.3). <https://publications.iarc.fr/588>.
  23. Alberghini M, Pasquinelli G, Zanella L, Pignatti G, Benini S, Bacchini P, et al. Primary malignant myoepithelioma of the distal femur.: Case report. *APMIS.* avr 2007;115(4):376-80.
  24. Park JS, Ryu KN, Han CS, Park Y-K. Malignant myoepithelioma of the humerus with a satellite lesion: a case report and literature review. *Br J Radiol.* juill 2010;83(991):e161-4.
  25. Biradar P, Menon S, Patil A, Karimundakal G, Jambhekar N. Primary myoepithelial carcinoma of rib bone: Morphology, immunohistochemical evaluation and diagnostic dilemma in an unusual case. *J Cancer Res Ther.* 2015;11(3):647.
  26. Rekhi B, Sable M, Jambhekar NA. Histopathological, immunohistochemical and molecular spectrum of myoepithelial tumours of soft tissues. *Virchows Arch.* déc 2012;461(6):687-97.
  27. Verma A, Rekhi B. Myoepithelial tumor of soft tissue and bone: A current perspective. *Histol Histopathol.* sept 2017;32(9):861-77.
  28. Donato R. Intracellular and extracellular roles of S100 proteins. *Microsc Res Tech.* 15 avr 2003;60(6):540-51.
  29. Miettinen M, McCue PA, Sarlomo-Rikala M, Biernat W, Czapiewski P, Kopczynski J, et al. Sox10—A Marker for Not Only Schwannian and Melanocytic Neoplasms But Also Myoepithelial Cell Tumors of Soft Tissue: A Systematic Analysis of 5134 Tumors. *Am J Surg Pathol.* juin 2015;39(6):826-35.
  30. Jo VY, Fletcher CDM. p63 Immunohistochemical Staining Is Limited in Soft Tissue Tumors. *Am J Clin Pathol.* 1 nov 2011;136(5):762-6.
  31. Versteeg I, Sévenet N, Lange J, Rousseau-Merck M-F, Ambros P, Handgretinger R, et al. Truncating mutations of hSNF5/INI1 in aggressive paediatric cancer. *Nature.* juill 1998;394(6689):203-6.
  32. Le Loarer F, Zhang L, Fletcher CD, Ribeiro A, Singer S, Italiano A, et al. Consistent SMARCB1 homozygous deletions in epithelioid sarcoma and in a subset of myoepithelial carcinomas can be reliably detected by FISH in archival material. *Genes Chromosomes Cancer.* juin 2014;53(6):475-86.
  33. Hornick JL, Dal Cin P, Fletcher CDM. Loss of INI1 Expression is Characteristic of Both Conventional and Proximal-type Epithelioid Sarcoma. *Am J Surg Pathol.* avr 2009;33(4):542-50.
  34. Hollmann TJ, Hornick JL. INI1-Deficient Tumors: Diagnostic Features and Molecular

- Genetics. *Am J Surg Pathol.* oct 2011;35(10):e47-63.
35. Agaimy A. The Expanding Family of SMARCB1(INI1)-deficient Neoplasia: Implications of Phenotypic, Biological, and Molecular Heterogeneity. *Adv Anat Pathol.* nov 2014;21(6):394-410.
  36. Matsuyama A, Hisaoka M, Nagao Y, Hashimoto H. Aberrant PLAG1 expression in pleomorphic adenomas of the salivary gland: a molecular genetic and immunohistochemical study. *Virchows Arch.* mai 2011;458(5):583-92.
  37. Bahrami A, Dalton JD, Shivakumar B, Krane JF. PLAG1 Alteration in Carcinoma Ex Pleomorphic Adenoma: Immunohistochemical and Fluorescence In Situ Hybridization Studies of 22 Cases. *Head Neck Pathol.* sept 2012;6(3):328-35.
  38. Bahrami A, Dalton JD, Krane JF, Fletcher CDM. A subset of cutaneous and soft tissue mixed tumors are genetically linked to their salivary gland counterpart. *Genes Chromosomes Cancer.* févr 2012;51(2):140-8.
  39. Antonescu CR, Zhang L, Shao SY, Mosquera J-M, Weinreb I, Katabi N, et al. Frequent PLAG1 gene rearrangements in skin and soft tissue myoepithelioma with ductal differentiation. *Genes Chromosomes Cancer.* avr 2013;n/a-n/a.
  40. Matsuyama A, Hisaoka M, Hashimoto H. PLAG1 expression in mesenchymal tumors: an immunohistochemical study with special emphasis on the pathogenetical distinction between soft tissue myoepithelioma and pleomorphic adenoma of the salivary gland. *Pathol Int.* janv 2012;62(1):1-7.
  41. Aurias A, Rimbaut C, Buffe D, Zucker J-M, Mazabraud A. Translocation involving chromosome 22 in Ewing's Sarcoma. A cytogenetic study of four fresh tumors. *Cancer Genet Cytogenet.* mai 1984;12(1):21-5.
  42. Delattre O, Zucman J, Melot T, Garau XS, Zucker J-M, Lenoir GM, et al. The Ewing Family of Tumors -- A Subgroup of Small-Round-Cell Tumors Defined by Specific Chimeric Transcripts. *N Engl J Med.* 4 août 1994;331(5):294-9.
  43. Jo VY. EWSR1 fusions: Ewing sarcoma and beyond. *Cancer Cytopathol.* avr 2020;128(4):229-31.
  44. Flucke U, Tops BBJ, Verdijk MAJ, van Cleef PJH, van Zwam PH, Slootweg PJ, et al. NR4A3 rearrangement reliably distinguishes between the clinicopathologically overlapping entities myoepithelial carcinoma of soft tissue and cellular extraskeletal myxoid chondrosarcoma. *Virchows Arch.* juin 2012;460(6):621-8.
  45. Flucke U, Palmedo G, Blankenhorn N, Slootweg PJ, Kutzner H, Mentzel T. EWSR1 gene rearrangement occurs in a subset of cutaneous myoepithelial tumors: a study of 18 cases. *Mod Pathol.* nov 2011;24(11):1444-50.
  46. Brandal P, Panagopoulos I, Bjerkehagen B, Heim S. t(19;22)(q13;q12) Translocation leading to the novel fusion gene EWSR1-ZNF444 in soft tissue myoepithelial carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer.* déc 2009;48(12):1051-6.
  47. Antonescu CR, Zhang L, Chang N-E, Pawel BR, Travis W, Katabi N, et al. EWSR1-POU5F1 fusion in soft tissue myoepithelial tumors. A molecular analysis of sixty-six cases, including soft tissue, bone, and visceral lesions, showing common involvement of the EWSR1 gene. *Genes Chromosomes Cancer.* déc 2010;49(12):1114-24.
  48. Brandal P, Panagopoulos I, Bjerkehagen B, Gorunova L, Skjeldal S, Micci F, et al. Detection of a t(1;22)(q23;q12) translocation leading to an EWSR1-PBX1 fusion gene in a myoepithelioma. *Genes Chromosomes Cancer.* juill 2008;47(7):558-64.
  49. Agaram NP, Chen H-W, Zhang L, Sung Y-S, Panicek D, Healey JH, et al. EWSR1-PBX3: a novel gene fusion in myoepithelial tumors. *Genes Chromosomes Cancer.* févr 2015;54(2):63-71.
  50. Yun S, Kim SH, Cho HS, Choe G, Lee KS. EWSR1-PBX3 fused myoepithelioma arising in metatarsal bone: Case report and review of the literature. *Pathol Int.* janv

2019;69(1):42-7.

51. Huang S-C, Chen H-W, Zhang L, Sung Y-S, Agaram NP, Davis M, et al. Novel FUS-KLF17 and EWSR1-KLF17 fusions in myoepithelial tumors. *Genes Chromosomes Cancer*. mai 2015;54(5):267-75.
52. Flucke U, Mentzel T, Verdijk MA, Slootweg PJ, Creytens DH, Suurmeijer AJH, et al. EWSR1-ATF1 chimeric transcript in a myoepithelial tumor of soft tissue: a case report. *Hum Pathol*. mai 2012;43(5):764-8.
53. Suurmeijer AJH, Dickson BC, Swanson D, Zhang L, Sung Y, Fletcher CD, et al. A morphologic and molecular reappraisal of myoepithelial tumors of soft tissue, bone, and viscera with EWSR1 and FUS gene rearrangements. *Genes Chromosomes Cancer*. juin 2020;59(6):348-56.
54. Kabarriti R, Quinn TJ, Ewart MR, Mehta KJ, Lomita C, Geller DS, et al. Neoadjuvant radiation therapy for the management of myoepithelial carcinoma of the upper extremity. *Int J Cancer*. 15 févr 2018;142(4):854-62.
55. Chamberlain F, Cojocaru E, Scaranti M, Noujaim J, Constantinou A, Thway K, et al. Adult soft tissue myoepithelial carcinoma: treatment outcomes and efficacy of chemotherapy. *Med Oncol*. févr 2020;37(2):13.
56. Domingo-Musibay E, Oliveira AM, Okuno SH, Petersen IA, Rose PS, Robinson SI. Myoepithelioma of Soft Tissues: A Single Institution Retrospective Case Series. *Am J Clin Oncol*. avr 2018;41(4):357-61.
57. Gundle KR, Kafchinski L, Gupta S, Griffin AM, Dickson BC, Chung PW, et al. Analysis of Margin Classification Systems for Assessing the Risk of Local Recurrence After Soft Tissue Sarcoma Resection. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mars 2018;36(7):704-9.
58. Miccio JA, Oladeru OT, Yang J, Xue Y, Hoda ST, Ryu S, et al. Myoepithelial Carcinoma: The Role of Radiation Therapy. A Case Report and Analysis of Data From the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Registry. *J Pediatr Hematol Oncol*. mai 2016;38(4):274-8.
59. Burke T, Sahin A, Johnson DE, Ordóñez NG, Mackay B. Myoepithelioma of the retroperitoneum. *Ultrastruct Pathol*. août 1995;19(4):269-74.
60. Hinze P, Feyler S, Berndt J, Knolle J, Katenkamp D. Malignant myoepithelioma of the vulva resembling a rhabdoid tumour. *Histopathology*. juill 1999;35(1):50-4.
61. Venkatraman L, Sinnathuray AR, Raut V, Brooker DS, McCluggage WG. Soft tissue myoepithelioma: a case report. *Pathology (Phila)*. oct 2002;34(5):451-4.
62. Fukunaga M. Myoepithelioma of the vulva. *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand*. mars 2003;111(3):416-20.
63. Neto AG, Pineda-Daboin K, Luna MA. Myoepithelioma of the soft tissue of the head and neck: a case report and review of the literature. *Head Neck*. mai 2004;26(5):470-3.
64. Harada O, Ota H, Nakayama J. Malignant myoepithelioma (myoepithelial carcinoma) of soft tissue. *Pathol Int*. août 2005;55(8):510-3.
65. Yamaguchi S, Yamazaki Y, Ishikawa Y, Kawaguchi N, Mukai H, Nakamura T. EWSR1 is fused to POU5F1 in a bone tumor with translocation t(6;22)(p21;q12). *Genes Chromosomes Cancer*. juin 2005;43(2):217-22.
66. Noronha V, Cooper DL, Higgins SA, Murren JR, Kluger HM. Metastatic myoepithelial carcinoma of the vulva treated with carboplatin and paclitaxel. *Lancet Oncol*. mars 2006;7(3):270-1.
67. Stojić Z, Brasanac D, Bacetić D, Janković R, Drndarević N. Soft tissue myoepithelial carcinoma. *Vojnosanit Pregl*. juin 2006;63(6):611-4.
68. Lee JR, Georgi DE, Wang BY. Malignant myoepithelial tumor of soft tissue: a report of two cases of the lower extremity and a review of the literature. *Ann Diagn Pathol*. juin



2007;11(3):190-8.

69. Thway K, Bown N, Miah A, Turner R, Fisher C. Rhabdoid Variant of Myoepithelial Carcinoma, with EWSR1 Rearrangement: Expanding the Spectrum of EWSR1-Rearranged Myoepithelial Tumors. *Head Neck Pathol.* 4 juill 2014;9(2):273-9.

70. Fedhila Ben Ayed F, Douira Khomsi W, Rhayem S, Doghri R, Khemiri M, Barsaoui S. Soft Tissue Myoepithelial Carcinoma in a Child: Case Report. *J Pediatr Hematol Oncol.* mai 2016;38(4):321-3.

71. Lai MC, Tan MH. Soft tissue myoepithelial cell carcinoma. *Singapore Med J.* mars 2016;57(3):166-7.

72. Komatsu M, Kawamoto T, Kanzawa M, Kawakami Y, Hara H, Akisue T, et al. A novel EWSR1-VGLL1 gene fusion in a soft tissue malignant myoepithelial tumor. *Genes Chromosomes Cancer.* avr 2020;59(4):249-54.

73. Pižem J, Boštjančič E, Šekoranja D, Pleško J, Živec K. Pigmented (melanotic) myoepithelial tumor of soft tissue with EWSR1-KLF17 fusion. *Cancer Genet.* août 2020;246-247:48-52.

74. Trevino M, Moorthy C, Kafchinski L, Bustamante D. Foot plantar soft tissue malignant myoepithelioma tumor: Case report and review of the literature. *Clin Imaging.* mai 2020;61:90-4.

75. Bodis S, Kroiss S, Tchinda J, Fritz C, Wagner U, Bode PK. Myoepithelial Carcinoma of Soft Tissue With an EWSR1-KLF15 Gene Fusion in an Infant. *Pediatr Dev Pathol.* 18 mars 2021;1093526621999020.

**Auteur :** CAVAILLON Sarah

**Date de Soutenance :** 25/06/2021

**Titre de la Thèse :** Etude multicentrique rétrospective : description et facteurs pronostiques cliniques, anatomopathologiques et moléculaires d'une série de tumeurs myoépithéliales primitives des tissus mous et osseuses.

**Thèse - Médecine - Lille 2021**

**Cadre de classement :** Oncologie médicale

**DES + spécialité :** Oncologie médicale

**Mots-clés :** tumeur myoépithéliale, tumeur osseuse, tumeur des tissus mous, pronostic, étude rétrospective

### **Résumé**

**Contexte :** Les tumeurs myoépithéliales (TME) primitives des tissus mous et osseuses sont exceptionnelles et les données concernant leur évolution et leur pronostic sont rares.

**Matériel et méthodes :** Nous avons rétrospectivement recensé les TME relues et prises en charge par le Groupe Sarcome Français entre 1990 et 2019. Les tumeurs glandulaires et viscérales ont été exclues. Les courbes de survie ont été calculées par la méthode de Kaplan-Meier. L'identification de facteurs pronostiques (FP) a été réalisée en analyse univariée par le test du log-rank et le modèle de Cox. Le suivi médian est de 58 mois.

**Résultats :** 83 patients pris en charge dans 14 centres ont été inclus. Dans 7 cas, le diagnostic avait été reclassé avant traitement avec la description initiale de « mimics ». L'âge médian était de 43 ans (3-85) et le sex-ratio 0.84. 4 cas (5%) étaient des tumeurs osseuses et 79 cas (95%) des tumeurs des tissus mous. La taille médiane était de 50 mm (7-400). Au diagnostic, 4 (5%) et 5 (6%) des tumeurs étaient classées N1 et M1, respectivement. 75 patients (90%) ont subi une exérèse chirurgicale à visée curative avec 32 (55%) R0, 21 (36%) R1 and 5 (9%) R2. 5 patients (6%) ont reçu une chimiothérapie périopératoire, 3 (4%) une radiothérapie (RT) néoadjuvante et 18 (22%) une RT adjuvante. A 2 ans, la survie globale (SG), la survie sans rechute locale et la survie sans rechute métastatique étaient respectivement 90% [80-95], 70% [58-79] and 81% [70-88]. L'âge  $\geq$  50 ans était le seul FP pour la SG (HR = 4.8 [1.0-22.2], p=.04). Nous avons retrouvé 3 FP de rechute locale : un mauvais diagnostic initial (HR = 3.7 [1.3- 10.0], p=.01), l'invasion d'un organe adjacent (HR = 13.9 [1.6-118.6], p=.02), et une présentation tumorale multifocale (HR = 5.6 [2.0-15.3], p=.0009). Les 2 FP de progression métastatique étaient l'invasion d'un organe adjacent (HR = 17.4 [2.0-156.0]; p=.01) et un index mitotique élevé (HR = 6.0 [1.6-23.0], p=.009). L'exérèse R0 et la RT périopératoire n'étaient pas significativement associées au pronostic des TME opérées.

**Conclusion :** Notre étude confirme la formidable hétérogénéité clinique, anatomopathologique et évolutive des TME. Des analyses complémentaires sont nécessaires pour l'identification de facteurs pronostiques moléculaires.

### **Composition du Jury**

#### **Président :**

Monsieur le Professeur Nicolas PENEL

#### **Assesseurs :**

Monsieur le Docteur Yves-Marie ROBIN

Monsieur le Docteur Abel CORDOBA

Monsieur le Docteur Williams TESSIER

#### **Directeur de thèse :**

Monsieur le Professeur Nicolas PENEL