

**UNIVERSITE DE STRASBOURG**

**FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG**

**ANNEE : 2020**

**N° : 160**

**THESE**

**PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE**

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Diplôme d'Etat

Mention D.E.S. Oncologie Médicale

**PAR**

Agathe Bourgmayer

Née le 9 août 1990 à Marseille

**Caractéristiques clinico-pathologiques, translocation *TFE3*, réponse aux thérapies ciblées et histoire naturelle des patients atteints de tumeurs des cellules épithélioïdes périvasculaires (PECome)**

Président de thèse : Professeur Jean-Emmanuel Kurtz

Directeur de thèse : Professeur Gabriel Malouf



1  
**FACULTÉ DE MÉDECINE**  
(U.F.R. des Sciences Médicales)

- Président de l'Université M. DENEKEN Michel
- Doyen de la Faculté M. SIBILLA Jean
- Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11) M. GOICHOT Bernard
- Doyens honoraires : (1976-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (3.10.01-7.02.11) M. LUDES Bertrand
- Chargé de mission auprès du Doyen M. VICENTE Gilbert
- Responsable Administratif M. LE REST François

**A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE**

MANDEL Jean-Louis

Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

**A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)**

BAHRAM Séiamak

Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)

DOLLFUS Hélène

Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

Edition MARS 2018  
Année universitaire 2017-2018

HOPITAUX UNIVERSITAIRES  
DE STRASBOURG (HUS)

Directeur général :  
M. GAUTIER Christophe



**A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)**

PO191

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRP6 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRP6 CU	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie / NHC	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / PO170	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEUX Rémy P0008	NRP6 Resp	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	RP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	NRP6 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BODIN Frédéric P0187	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûologie
Mme BOEHM-BURGER Nelly P0016	NCS	• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
BONNETOM François P0017	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRPö CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRPö NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CANDOLFI Ermanno P0025	RPö CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
CASTELAIN Vincent P0027	NRPö NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRPö CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRPö NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRPö NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRPö NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
CHAUVIN Michel P0040	NRPö CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
CHELLY Jameleddine P0173	NRPö CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRPö CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRPö NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie / CCOM d'Illkirch	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRPö NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRPö CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénéréologie
DANION Jean-Marie P0046	NRPö CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
Mme DANION-GRILLIAT Anne P0047 (1) (8)	S/nb Cons	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service Psychothérapeutique pour Enfants et Adolescents / HC et Hôpital de l'Elsa	49.04 Pédiopsychiatrie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RPö NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
DEBRY Christian P0049	NRPö CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
de SEZE Jérôme P0057	NRPö NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DIEMUNSCH Pierre P0051	RPö CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRPö CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
DUCLOS Bernard P0055	NRPö CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
DUFOUR Patrick (5) (7) P0056	S/nb Cons	• Centre Régional de Lutte contre le cancer Paul Strauss (convention)	47.02 Option : Cancérologie clinique
EHLINGER Matthieu P0188	NRPö NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRPö NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre.	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRPö NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / CCOM Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRPö CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRPö NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
GANGI Afshin P0062	RPö CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRPö NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRPö CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GICQUEL Philippe P0065	NRPö CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOICHOT Bernard P0066	RPö CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRPö CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRPö CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
GRUCKER Daniel (1) P0069	S/nb	• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes in vitro / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRPö CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRPö CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
HERBRECHT Raoul P0074	RPö NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRPö NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
HOCHBERGER Jürgen P0076 (Disponibilité 30.04.18)	NRPö CU	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Unité de Gastro-Entérologie - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie / Nouvel Hôpital Civil	52.01 Option : Gastro-entérologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRPö NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoit P0078	NRPö CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRPö CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KAHN Jean-Luc P0080	NRPö CS NCS	• Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine • Pôle de chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, chirurgie maxillo-faciale, morphologie et dermatologie - Serv. de Morphologie appliquée à la chirurgie et à l'imagerie / FAC - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / HC	42.01 Anatomie (option clinique, chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)
KALTENBACH Georges P0081	RPö CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RPö CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRPö NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRPö NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRPö NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFERSCHMITT Jacques P0086	NRPö NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04 Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRPö CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRPö CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KRETZ Jean Georges (1) (8) P0088	S/nb Cons	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
KUHN Pierre P0175	NRPö NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRPö CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
LANG Hervé P0090	NRPö NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LANGER Bruno P0091	RPö NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
LAUGEL Vincent P0092	NRPö CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRPö NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01 Anatomie
LIPSKER Dan P0093	NRPö NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie P0196	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérald P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'imagerie - Serv. d'imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SAUDER Philippe P0142	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
SCHNEIDER Francis P0144	RP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 Pédiopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
Mme SPEEG-SCHATZ Claude P0147	RP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme STEIB Annick P0148	RP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
STEIB Jean-Paul P0149	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital Civil	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Épidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Épidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine - Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Épidémiologie et de biostatistiques	46.01 Épidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WATTIEZ Arnaud P0161 (Dispo 31.07.2019)	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie médicale / Opt Gynécologie-Obstétrique
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0164	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordinateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFRAM-GABEL (5) Renée P0165	S/nb	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Morphologie appliquée à la chirurgie et à l'imagerie / Faculté • Institut d'Anatomie Normale / Hôpital Civil	42.01 Anatomie (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
----------------	-----	--	--

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil  
 \* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) CSp : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle

RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

Cons : Consultant hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service)

Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(3)

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

#### A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépato-digestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
----------------------	----	--	--------------------------

---

**M0112 B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)**

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre • Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
ARGEMI Xavier M0112		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Maladies infectieuses ; Maladies tropicales Option : <b>Maladies infectieuses</b>
Mme BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
Mme BARTH Heidi M0005 (Dispo → 31.12.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie - <b>Virologie</b> (Option biologique)
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
BONNEMAINS Laurent M0099		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01 Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01 <b>Bactériologie-virologie</b> Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel M0100 (Dispo->15.08.18)	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04 Génétique
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
FILISSETTI Denis M0025		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
Mme HELMS Julie M0114		• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : <b>Réanimation</b>
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme JACAMON-FARRUGIA Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
JEGU Jérémie M0101		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01 Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie-virologie</b> (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme LANNES Béatrice M0041		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine</li> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre</li> </ul>	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP</li> </ul>	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Santé Publique et Santé au travail</li> <li>- Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS</li> <li>- Équipe opérationnelle d'Hygiène</li> </ul>	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Pathologie thoracique</li> <li>- Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC</li> </ul>	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie</li> <li>- Service de Dermatologie / Hôpital Civil</li> </ul>	50.03 Dermato-Vénérérologie
LEPILLER Quentin M0104 (Dispo → 31.08.2018)		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire de Virologie / PTM HUS et Faculté de Médecine</li> </ul>	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; Hygiène hospitalière (Biologique)
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS</li> <li>- Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine</li> </ul>	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre</li> </ul>	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine</li> <li>• Pôle de Pathologie thoracique</li> <li>- Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC</li> </ul>	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0046		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie</li> <li>- Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC</li> </ul>	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine</li> <li>• Pôle de Pathologie thoracique</li> <li>- Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC</li> </ul>	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC</li> </ul>	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTHER M0049	CS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim</li> </ul>	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil</li> </ul>	47.04 Génétique (option biologique)
NOLL Eric M0111		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR</li> <li>- Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Hautepierre</li> </ul>	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Santé publique et Santé au travail</li> <li>- Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC</li> </ul>	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PELACCIA Thierry M0051		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR</li> <li>- Service SAMU-SMUR</li> </ul>	48.02 Réanimation et anesthésiologie Option : Médecine d'urgences
PENCREAC'H Erwan M0052		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil</li> </ul>	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS</li> </ul>	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC</li> </ul>	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté</li> </ul>	45.01 Option : <b>Bactériologie-virologie</b> (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil</li> </ul>	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC</li> <li>- Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine</li> </ul>	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
RIEGEL Philippe M0059		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté</li> </ul>	45.01 Option : <b>Bactériologie-virologie</b> (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC</li> </ul>	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
ROMAIN Benoît M0061		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation</li> <li>- Service de Chirurgie générale et Digestive / HP</li> </ul>	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle Tête et Cou</li> <li>- Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil</li> </ul>	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS</li> <li>- Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine</li> </ul>	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SAMAMA Brigitte M0062		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine</li> </ul>	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme SCHNEIDER Anne M0107		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie</li> <li>- Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Hautepierre</li> </ul>	54.02 Chirurgie Infantile
SCHRAMM Frédéric M0068		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pôle de Biologie</li> <li>- Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté</li> </ul>	45.01 Option : <b>Bactériologie-virologie</b> (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		• Institut d'Immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	47.01 Hématologie : Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

---

**B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)**

Pr BONAH Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pre RASMUSSEN Anne	P0186	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

---

**B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)**

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

---

**B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03 Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--	------------------------------------

---

**C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**  
**C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. KOPP Michel	P0167	Médecine générale (depuis le 01.09.2001, renouvelé jusqu'au 31.08.2016)
Pr Ass. LEVEQUE Michel	P0168	Médecine générale (depuis le 01.09.2000 ; renouvelé jusqu'au 31.08.2018)

---

**C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE**

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
---------------------	-------	--------------------------------------

---

**C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

Dre BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)

---

**D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES**

**D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES**

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

---

**E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES**

Dr ASTRUC Dominique	NRPö CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRPö CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRPö CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANQ Hervé	NRPö CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRPö CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRPö CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RPö CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRPö CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRPö CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRpö Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRPö CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RPö CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRPö CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRPö CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRPö NCS Resp	• Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNODU Christine	NRPö CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

## F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o *de droit et à vie* (*membre de l'Institut*)
  - CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2015 au 31 août 2018)*
  - BERTHEL Marc (Gériatrie)
  - BURSZTEJN Claude (Pédo-psychiatrie)
  - HASSELMANN Michel (Réanimation médicale)
  - POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation)
- o *pour trois ans (1er septembre 2016 au 31 août 2019)*
  - BOUSQUET Pascal
  - PINGET Michel
- o *pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)*
  - BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)
  - CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et tropicales)
  - MULLER André (Thérapeutique)

## F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc

CNU-31

IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2018)

## F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS\* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Dr CALVEL Laurent	Soins palliatifs (2016-2017 / 2017-2018)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédiopsychiatrie (2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017)
Dr LECOCQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)
Dr SALVAT Eric	Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur (2016-2017 / 2017-2018)

(\* 4 années au maximum)

## G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.2011
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépato-gastro-entérologie) / 01.09.10	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BIENTZ Michel (Hygiène) / 01.09.2004	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.2017	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARECAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BUCHHEIT Fernand (Neurochirurgie) / 01.10.99	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.2011
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.2009
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	PASQUET Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.2011
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DOFFOEL Michel (Gastro-entérologie) / 01.09.17	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DORNER Marc (Médecine Interne) / 01.10.87	ROEGEL Emile (Pneumologie) / 01.04.90
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chr.) / 01.09.13	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.2016	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.2009	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GAY Gérard (Hépato-gastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLIESINGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.2009
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.2009	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JAECCK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.2011	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique / 24.03.08
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.2011	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KEMPF François (Radiologie) / 12.10.87	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEMPF Ivan (Chirurgie orthopédique) / 01.09.97	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KIRN André (Virologie) / 01.09.99	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WITZ JEAN-Paul (Chirurgie thoracique) / 01.10.90
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	

### Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

### HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : *Nouvel Hôpital Civil* : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.69.55.07.08
- HC : *Hôpital Civil* : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : *Hôpital de Hautepierre* : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- *Hôpital de La Robertsau* : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- *Hôpital de l'Escaut* : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. - Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAm (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

## RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRETÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS  
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES  
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

**SERMENT D'HIPPOCRATE**

*En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

*Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.*

*Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.*

*Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.*

## **REMERCIEMENTS**

### **A Monsieur le Professeur Jean-Emmanuel Kurtz,**

Merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Merci de m'avoir soutenue tout au long de ce travail mais surtout de m'avoir guidée tout au long de mon internat. Je serais très heureuse de travailler à vos côtés.

### **A Monsieur le Professeur Xavier Pivot,**

Merci de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse. Je suis honorée de pouvoir intégrer l'équipe de l'ICANS dès novembre.

### **A Madame le Professeur Marie-Pierre Chenard,**

Merci de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse et d'apporter votre expertise sur les PEComes.

### **Au Docteur Céline Charon-Barra,**

Merci de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse. Je suis heureuse d'avoir pu travailler à vos côtés. Merci pour votre aide, en particulier pour la constitution de la cohorte.

### **A Monsieur le Professeur Gabriel Malouf,**

Merci de m'avoir guidé dans ce projet et d'avoir permis qu'il prenne une autre ampleur.  
Merci pour tes nombreux conseils sans lesquels ce travail n'aurait pas abouti.

### **Au Groupe Sarcome Français, qui, par leurs différents membres, ont pu m'aider à recueillir les données des patients.**

**A Monsieur le Professeur Jean-Pierre Bergerat,** mes premiers pas d'oncologue se sont passés avec vous et je suis très fière d'avoir pu apprendre à vos côtés.

**Au Docteur Laure Decock,** qui m'a définitivement convaincu de faire cette très belle spécialité. Merci pour ta gentillesse, ton écoute et ton sens humain qui sont tellement précieux dans ce métier.

**Au Docteur Philippe Trensz,** merci pour ton soutien, ton écoute mais aussi pour ta vision de l'oncologie qui pour moi est un exemple à suivre. Je te souhaite tout le bonheur que tu mérites avec Céline et Joséphine.

**Au Docteur Justine Gantzer,** merci pour ta bonne humeur, ta positivité ! Et évidemment merci pour ton aide et tes conseils lors de la réalisation de cette thèse.

**Au Docteur Philippe Barthelemy,** je suis très heureuse d'avoir pu apprendre une partie de l'onco-urologie à tes cotés et je te remercie pour tes nombreuses et diverses explications dans tous les domaines de l'oncologie.

**Au Docteur Frédérique Schaff-Wendling, au Docteur Laure Pierard, au Docteur Sebastian Serra, au Docteur Jean-Marc Limacher, au Docteur Veronica Goldbarg, au Docteur Valère Litique, au Docteur Marie Taquet, au Docteur Meher Ben Abdelghani, au Dr Hélène Carinato et au Docteur Martin Demarchi,** merci de m'avoir accompagnée avec bienveillance dans mon futur métier.

**Aux infirmiers, infirmières, aides-soignants et aides-soignantes** avec qui j'ai pu travailler tout au long de mon internat. Merci de si bien accompagner les patients, surtout dans les moments difficiles. Vous faites preuve d'une grande humanité et c'est grâce à vous que nos soins médicaux sont si efficents.

**A mes co-internes d'oncologie et d'hématologie** avec qui j'ai toujours pu décompresser et qui ont la main sur le cœur. Je suis particulièrement heureuse d'avoir pu croiser le chemin d'Anne, Cynthia, Hugo et Jonathan. Mille merci pour votre soutien ces derniers temps, vous êtes de véritables amis.

**A mes amies d'enfance, Suzanne Wantz et Carole Kempken,** on a un peu grandi ensemble et je vous dois forcément une partie de ce que je suis devenue. Merci pour votre amitié sans faille, votre soutien, surtout ces derniers mois. Je vous aime tellement.

**A Charlotte Dagrenat, Laure Lacan, Léa Fath et Manon De Cian,** mes amies de rêve. Girl Power ! Je suis hyper fière de faire partie de cette incroyable team de doctorESSES. Merci aussi à Henri, Pascal, William et Arnaud qui les accompagnent si bien !

**A Clémence Boucon et Marion Bur,** mes 2B préférées, toujours là, dans toutes les épreuves. Paix et amour

**A Dom,** merci pour tout le chemin que nous avons fait ensemble.

**A ma mami et mon papi,** qui m'ont toujours permis d'avoir confiance en moi avec leurs milles compliments.

**A ma grand-mère et mon grand-père,** qui m'ont donné le goût pour la biologie dès mon plus jeune âge.

**A Marie,** ma sœur chérie et à Alessandro, qui la rend si heureuse.

**A mes parents,** il n'y a pas de mot assez fort pour vous dire merci. Je suis partie avec tellement de chance dans la vie et je vous le dois entièrement. Je vous aime.

## TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	18
I Données anatomopathologiques.....	18
I.1 Critères histologiques .....	18
I.2 Profil immunohistochimique .....	22
II Biologie moléculaire .....	23
II.1 Anomalies de la voie Akt/mTOR.....	23
II.2 Réarrangements de TFE3 et autres translocations oncogéniques .....	25
II.3 Autres altérations moléculaires .....	26
III Diagnostics différentiels .....	27
IV Diagnostic et traitements .....	28
IV.1 Diagnostic .....	28
IV.1.A Données apportées par l'imagerie en coupe (Scanner et IRM).....	28
IV.1.B Données apportées par l'imagerie fonctionnelle .....	28
IV.2 Prise en charge des PEComes localisés .....	29
IV.2.A Place des traitements néoadjuvants et adjuvants.....	29
IV.2.B Prise en charge des PEComes métastatiques.....	30
V Histoire naturelle de la maladie .....	35
ARTICLE ORIGINAL.....	37
CONCLUSION .....	57
BIBLIOGRAPHIE .....	58

## INTRODUCTION

Les tumeurs des cellules épithélioïdes périvasculaires ou PEComes sont des tumeurs mésenchymateuses rares composées de cellules épithélioïdes périvasculaires avec une différentiation biphenotypique caractéristique : à la fois mélanocytaire et musculaire lisses [1]. La classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) décrit les PEComes comme des tumeurs mésenchymateuses composées de cellules épithélioïdes périvasculaires distinctes sur le plan histologique et immunohistochimique [2]. Cette grande famille comprend les angiomyolipomes (AML), la lymphangioléiomatomate (LAM), les tumeurs à cellules claires du poumon ou « tumeurs sures » (CCST), les tumeurs myomélanocytaires à cellules claires du ligament falciforme (CCMT) et les PEComes NOS (sans autres précisions) de siège très variable, pouvant être situés au niveau des viscères, des os, des tissus cutanés et des tissus mous [3].

L'histoire naturelle et le traitement des AML classiques et de la LAM sont bien connus, avec une évolution bénigne et une prise en charge chirurgicale si nécessaire. Mais le potentiel évolutif des autres PEComes n'est pas bien établie ; ils peuvent effectivement apparaître dans tous les organes et avoir un comportement incertain, allant de la bénignité à la malignité.

Le but de ce travail est de décrire l'histoire naturelle de ces tumeurs rares mal connues et d'évaluer l'efficacité des traitements existants, en ayant constitué une large cohorte nationale de patients adultes à partir des données du Réseau de Référence en Pathologie des Sarcomes et d'un centre à Leuven en Belgique de 1992 à 2019, représentant la plus grande série de PEComes rapportée à ce jour dans la littérature.

### I. Données anatomopathologiques

#### I.1 Critères histologiques

Le premier cas de PECome a été rapporté en 1992 par Bonetti et al. [4] qui ont décrit la première cellule épithélioïde périvasculaire. Zamboni et al. ont ensuite décrit un nouveau membre de la famille en 1996, le CCST du pancréas [5].

Les cellules épithélioïdes périvasculaires n'ont pas d'équivalent cellulaire « normal » dans l'organisme. Plusieurs hypothèses ont été formulées et la plus probable est qu'elles dérivent des cellules souches mésenchymateuses [6]. Ces cellules ont une disposition périvasculaire,

remplaçant alors le muscle lisse normal des parois vasculaires délimitant les lumières vasculaires.

Les AML classiques sont dits triphasiques car ils comportent à la fois des vaisseaux sanguins dysmorphiques, du tissu adipeux et des cellules épithélioïdes à fusiformes. Ces différents contingents se retrouvent en proportions variables selon les cas.

Les CCST et CCMT sont décrits comme des entités distinctes dans la littérature. Le CCST est rare et se compose de travées et de cordons de cellules polygonales, parfois fusiformes, s'organisant autour de vaisseaux sinusoïdaux [1]. Les cellules ont des bordures cytoplasmiques nettes et un cytoplasme éosinophile granuleux ou clair. Un contingent adipeux mature est décrit comme dans les AML triphasiques [3]. Le CCMT possède des cellules fusiformes uniformes, avec un cytoplasme clair à faiblement éosinophile en périphérie. Ces cellules se disposent la plupart du temps en nids et amas autour de gros vaisseaux ainsi que de plus petits vaisseaux qui parcourent la tumeur. Les cellules sont polygonales ou allongées, avec un noyau unique ponctué d'un petit nucléole distinct [7].

Les PEComes NOS ont, pour un grand nombre d'entre eux, une morphologie épithélioïdes mais certains pourront aussi être constitués majoritairement de cellules fusiformes intriquées aux cellules épithélioïdes [1]. Les cellules tumorales épithélioïdes sont larges, disposées en plages diffuses légèrement fasciculées. Leur noyau est ovoïde, entouré d'un cytoplasme légèrement éosinophile à clarifié, avec peu ou pas de stroma (Figure 1).

Cependant, certains éléments histologiques diffèrent selon le type de PECome. Par exemple, les PEComes avec des fusions du gène TFE3 ont une histologie qui change de celle des PEComes sans cette translocation sous-jacente [8]. Ces tumeurs sont composées de cellules épithélioïdes pures avec une architecture alvéolaire. Les cellules fusiformes y sont absentes. Il n'y a que rarement l'expression de l'actine musculaire lisse ou du Melan-A [8]. Aussi, certains PEComes, en majorité au niveau du rétropéritoine, appelés PEComes « sclérosant », ont la particularité d'avoir un stroma très hyalinisé [9].

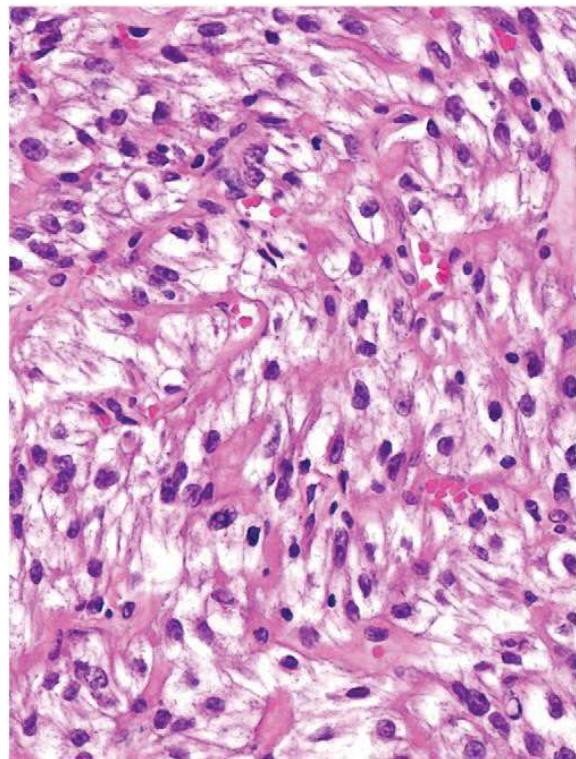


Figure 1. PEComes montrant des cellules épithélioïdes avec un cytoplasme éosinophile légèrement clair, des noyaux ovoïdes et des petits nucléoles ; coloration hématoxyline éosine [1].

Les PEComes se caractérisent par un important chevauchement morphologique. Hornick et Fletcher suggèrent même que le CCST, le CCMT et les autres PEComes représentent une seule et même entité [10].

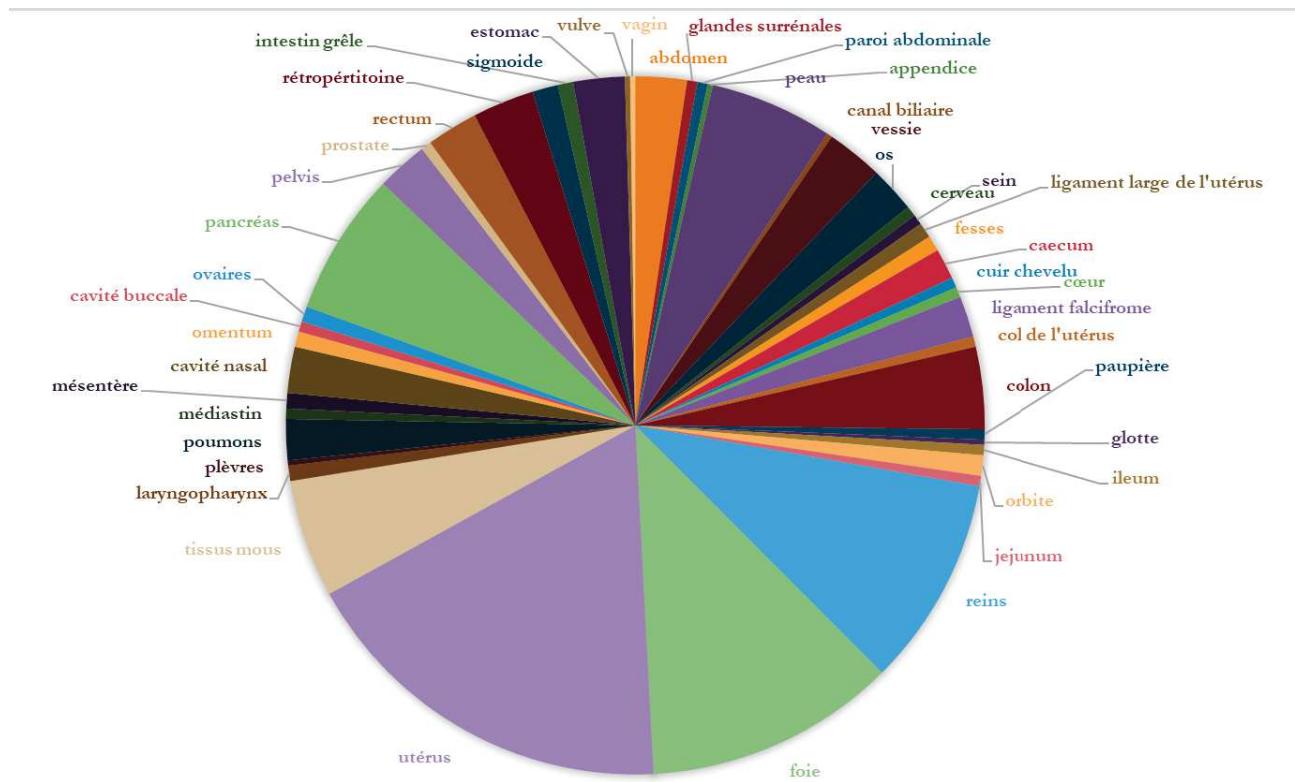
Dans la littérature, les PEComes sont décrits dans la majorité des sites anatomiques. La revue de la littérature médicale a retrouvé 423 cas publiés entre 1992 à 2019 qui ne sont pas des AML ou LAM, comme suit :

- l'utérus ou le ligament large de l'utérus [8, 11–55],
- la vulve [56],
- le vagin [57],
- les ovaires [58–60],
- les seins [61, 62],
- la prostate [41, 63],
- le pancréas [5, 17, 64–85],

- le foie [14, 17, 80, 86–110],
- les reins [8, 17, 37, 41, 55, 111–126],
- le rétropéritoine [8, 17, 55, 94, 127–134],
- le péritoine [135]
- la vessie [17, 41, 136–141],
- les glandes surrénales [94, 142],
- le mésentère [32, 143],
- l'omentum [7, 144, 145],
- le canal biliaire[146],
- tout le tractus gastro-intestinal comme l'estomac [17, 147–153], l'intestin grêle [17, 94, 154], le côlon [8, 26, 26, 155–163], le jejunum[164, 165], l'iléon [166, 167], l'appendice [168], le caecum [168–173], le sigmoïde [174–177] et le rectum [17, 56, 169, 178–182].
- le poumon[14, 17, 183–188],
- la plèvre[189],
- le cœur [56, 190, 191],
- le médiastin [17],
- la peau [8, 192–199],
- les os [17, 52, 52, 200–205],
- les tissus mous [8, 14, 17, 32, 49, 206–213],
- le cerveau [17, 214],
- la tête et le cou comme la base du crâne [215], la cavité nasale [49, 216–221], la muqueuse buccale [222], l'oropharynx [223], la glotte[217] ou le septum [221] et le laryngopharynx [224],
- l'orbite [225–230].

Parfois, les localisations n'ont pas été spécifiées notamment au niveau de l'abdomen [17, 102, 134, 231, 232], au niveau inguinal [233], les fesses [8, 17], le bassin [8, 17, 41, 116, 234, 235] ou la paroi abdominale [14, 33].

Le CCMT est localisé classiquement au niveau du ligament falciforme [7, 236] (Figure 2).



*Figure 2. Distribution de la localisation des PEComes dans les 423 cas de la littérature. La localisation la plus fréquente étant l'utérus, suivi du foie puis du rein.*

## I.2 Profil immunohistochimique

Comme évoqué précédemment, les PEComes sont composés de cellules épithélioïdes périvasculaires avec une différenciation myomélanocytaire. Les tumeurs de la famille des PEComes expriment des marqueurs mélanocytaires (HMB45, Melan-A, MiTF) et des marqueurs musculaires (actine musculaire lisse, desmine) [3].

En immunohistochimie, les PEComes expriment souvent HMB45 (94%), Melan A (66%) et l'actine musculaire lisse (72%). Ainsi, l'HMB45 est le marqueur immunohistochimique le plus spécifique à visée diagnostique même si son marquage est connu dans d'autres entités comme le mélanome.

De façon intéressante, les récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone sont souvent positifs dans l'AML rénal classique mais ne sont que rarement positifs dans les PEComes extra-rénaux [237].

Par ailleurs, la cathepsine K est exprimée dans les AMLs et LAMs mais aussi dans les PEComes viscéraux. Ce marqueur semble aussi spécifique que l'HMB 45 [14, 238], pouvant ainsi être également utile pour éliminer les diagnostics différentiels. La cathepsine K est une protéase impliquée dans la fonction des ostéoclastes régulés par MiTF, membre de la famille MiT incluant également TFE3, TFEB et TFEC [188, 239].

Certains PEComes surexpriment TFE3, en rapport avec des translocations impliquant le gène *TFE3* [8]. Nous ne savons pas encore si l'expression de TFE3 identifie un sous-type de PEComes avec des caractéristiques cliniques distinctes. Dans certains cas, lorsque le PECome surexprime TFE3, l'expression des marqueurs mélanocytaires est plus faible.

Pour le CCMT, toutes les tumeurs décrites dans la littérature sont fortement positives pour l'anticorps anti HMB45 [7]. Certaines tumeurs sont fortement positives pour les anticorps anti-actine muscle lisse, Melan-A et MiTF [7].

Parmi les marqueurs diagnostiques décrits, on note également l'expression de la protéine PNL2, qui a été récemment retrouvée comme un marqueur des mélanocytes et des tumeurs qui en dérivent. Ainsi, 85% des PEComes rénaux malins expriment PNL2 sur une quarantaine de cas investigués [240]. Ce marquage peut également être intéressant dans les PEComes utérins, avec une expression retrouvée dans 86% des cas. C'est pourquoi, l'anticorps anti-PNL2 peut représenter un nouveau bon marqueur complémentaire pour différencier les PEComes des léiomyosarcomes utérins qui, pour certains, peuvent aussi exprimer HMB45 [241].

## **II. Biologie moléculaire**

Sur le plan moléculaire, les PEComes sont caractérisés par des altérations impliquant essentiellement des pertes de fonctions des gènes *TSC1-TSC2*, des translocations de TFE3, et des mutations des gènes clés impliquant les gènes impliqués dans réparation de l'ADN [17].

### **II.1 Anomalies de la voie Akt/mTOR**

Il existe une association entre les PEComes et les mutations du gène *TSC1*, qui sont impliquées dans la physiopathologie de la sclérose tubéreuse de Bourneville (TSC) [242, 243]. En outre, les PEComes sont caractérisés par des altérations chromosomiques fréquentes.

L'analyse des copies de nombre de 9 PEComes a mis en évidence des pertes récurrentes des chromosomes 19, 16p, 17p, 1p et 18p [41]. Des gains chromosomiques sont également trouvés sur les chromosomes X, 12q, 3q, 5 et 2q. Les pertes de 16p impliquent le locus *TSC2* (16p13) dans tous les cas analysés [41]. La perte d'hétérozygotie dans la région du locus de *TSC2* est confirmée, avec une fréquence moindre, dans une autre étude, (63.6% ; n=7/11) [244]. En outre, un seul PECome montre une perte d'hétérozygotie du locus *TSC1* [244]. Ainsi, les altérations génétiques de *TSC2* (16p13.3, codant pour la protéine TSC2, également connue sous le nom de tubérine) et de *TSC1* (9q34.13, codant pour la protéine TSC1, également connue sous le nom d'hamartin) sont présentes dans 73% et 27% des PEComes, respectivement [17, 41]. On sait toutefois que les mutations de *TSC1/TSC2* favorisent la croissance cellulaire et conduisent à l'activation de la voie mTOR (Figure 3) [245]. Enfin, 63% des PEComes présentant des mutations *TSC2* ont de façon concomitante des mutations du gène suppresseur de tumeurs *TP53* [246]. Cette coexistence suggère la convergence de plusieurs voies oncogéniques dans le développement de ces tumeurs.

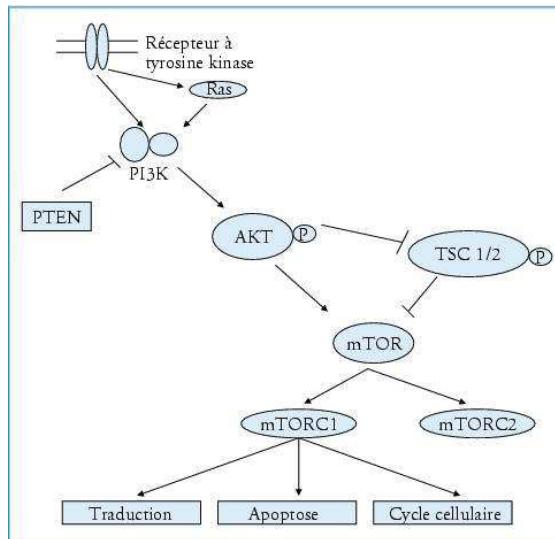


Figure 3 : Voie de signalisation Pi3K/AKT/mTOR [247].

La sérine/thréonine mTOR fait partie de deux complexes fonctionnellement distincts, définis par leurs sous-unités spécifiques, Raptor (mTORC1) et Rictor (mTORC2). Les facteurs de croissance qui activent les récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK) activent PI3K, ce qui entraîne l'activation d'Akt et de mTORC2. Une fois activée, Akt phosphoryle TSC2, permettant l'activation de mTOR. L'activation de la voie Ras mène également à l'activation de mTORC1 après la phosphorylation de TSC2. PTEN inhibe PI3K.

Abréviations : PTEN: phosphatase and tensin homologue; AKT : protéine kinase B; TSC1 : Tuberous sclerosis complex-1 ; TSC2 : Tuberous sclerosis complex-2 ; PI3K: phosphatidyl inositol 3-OH-kinase ; mTOR : Cible de la rapamycine chez les mammifères.

## II.2 Réarrangements de TFE3 et autres translocations oncogéniques

En dehors des anomalies de la voie Akt/mTOR, les translocations de *TFE3* semblent jouer un rôle important dans les PEComes [8]. *TFE3* est un facteur de transcription de la famille MiT/TFE qui comprend également *MiTf*, *TFEB* et *TFEC*. Par ailleurs, la translocation *TFE3* active la signalisation MET par régulation transcriptionnelle positive (Figure 4) [248]. Les réarrangements *TFE3* et les mutations *TSC1/2* s'excluent mutuellement [17]. Ainsi, le paradigme actuel serait que les tumeurs avec des réarrangements de *TFE3* ne présentent pas d'altérations génétiques ni de *TSC1*, ni de *TSC2* [213]. Sur le plan physiopathologique, la protéine de fusion TFE3 remplace probablement MiTF dans ces lésions, expliquant la négativité d'expression de MiTF et une moindre expression de Melan A [8].

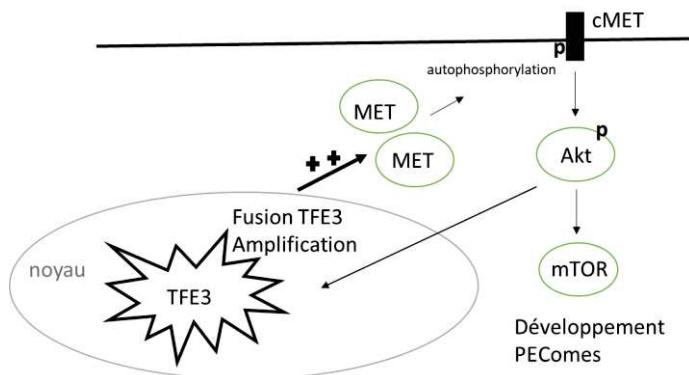


Figure 4 : Développement des PEComes à la suite d'une translocation du gène *TFE3* selon Utpatel et Tsuda [49, 248]. La translocation ou amplification du gène *TFE3* entraîne une activation de MET. L'autophosphorylation du récepteur cMET entraîne l'activation d'Akt et de la voie mTOR. Abréviations : MET : récepteur des facteurs de croissance aux hépatocytes ; TFE3 : Facteur de transcription E3 ; Akt : protéine kinase B ; mTOR : Cible de la rapamycine chez les mammifères.

Différents partenaires de fusion de *TFE3* ont été décrits (Tableau 1). Parmi eux, le gène codant pour le facteur d'épissage des ARN *SFPQ* est le plus fréquent [17]. Parmi les autres partenaires de *TFE3*, des translocations affectant *DVL2* sont rapportées. En outre, des réarrangements impliquant le gène *RAD51B* sont retrouvés dans 8% des PEComes utérins, avec des caractéristiques de fusion complexe [17]. Parmi les dernières translocations décrites, *TFE3-RBMX* est rapportée dans une tumeur particulièrement agressive [126]. De façon intéressante, le gène *RBMX* (protéine de motif de liaison à l'ARN liée à l'X) code pour une protéine de liaison à l'ARN impliquée dans la fonction d'épissage des pré-ARNm. Ceci est intriguant car les partenaires de fusion de *TFE3* semblent en majorité appartenir au complexe d'épissage ou de pré-épissage des ARNs. De façon intéressante, l'amplification du gène *TFE3*

est décrite dans un PECome [8]. De même, des fusions non récurrentes des gènes *HTR4-ST3GAL1* et *RASSF1-PDZRN3* ont été mises en évidence.

*Tableau 1. Revue de la littérature décrivant la liste des partenaires de fusion de TFE3 et des autres translocations oncogéniques retrouvées dans les PEComes.*

Age/Sexe	Site	IHC TFE3	Translocation	Auteurs
58/F	Muscle	NA	<b>DVL2-TFE3</b>	Agaram et al, 2015
36/F	Muscle	P	<b>PSF-TFE3</b>	Agaram et al, 2015
47/F	Pelvis	NA	<b>PSF-TFE3</b>	Agaram et al, 2015
33/F	Rectum	NA	<b>PSF-TFE3</b>	Agaram et al, 2015
21/H	Rein	P	<b>PSF-TFE3</b>	Zhan et al, 2018
69/H	Pancréas	P	<b>TFE3*</b>	Agaram et al, 2015
40/F	Utérus	P	<b>TFE3*</b>	Agaram et al, 2015
61/F	Fesses	NA	<b>TFE3*</b>	Agaram et al, 2015
56/H	Poumon	P	<b>TFE3*</b>	Agaram et al, 2015
62/F	Fesses	P	<b>TFE3*</b>	Agaram et al, 2015
39/H	Cavité nasale	P	<b>TFE3-NONO</b>	Utpatel 2019
54/F	Cavité nasale	P	<b>TFE3-NONO</b>	Mc Gregor et al, 2016
65/F	Utérus	NA	<b>HTR4- ST3GAL1</b>	Agaram et al, 2015
66/F	Utérus	NA	<b>RAD51B*</b>	Agaram et al, 2015
58/F	Utérus	NA	<b>RAD51B-OPHN1</b>	Agaram et al, 2015
44/F	Utérus	N	<b>RAD51B-OPHN1</b>	Agaram et al, 2015
44/H	Vessie	N	<b>RASSF1-PDZRN3</b>	Agaram et al, 2015
12/H	Rein	P	<b>RBMX-TFE3</b>	Argani et al, 2019

*Annotations : \*partenaire inconnu ; P : positif ; N : Négatif ; IHC : immunohistochimie ; F :femme ; H :homme*

### II.3 Autres altérations moléculaires

Outre les altérations de *TSC1-TSC2* et les translocations TFE3, d'autres altérations ont été décrites. Une instabilité des microsatellites est détectée dans deux PEComes [244]. Ces données pourraient suggérer une certaine efficacité de l'immunothérapie pour les PEComes présentant un phénotype MSI (microsatellite instable). Un cas de PECome agressif avec mutation *ATRX* a été décrit [209]. L'ensemble des connaissances établies à ce jour ne permet de comprendre qu'imparfaitement la physiopathologie des PEComes, soulignant l'importance d'effectuer des analyses moléculaires intégratives de ces tumeurs.

### **III. Diagnostics différentiels**

Les PEComes sont des tumeurs rares pour lesquelles de nombreux diagnostics différentiels (plus ou moins difficiles) sont à évoquer, comme le mélanome, le sarcome à cellules claires, le sarcome alvéolaire des tissus mous, la tumeur stromale gastro intestinale (GIST), le léiomyosarcome ou le carcinome à cellules rénales avec translocation *TFE3*. En outre, le paragangliome, le carcinome corticosurrénalien et le carcinome hépatocellulaire peuvent être parfois discutés [1]. Ces difficultés diagnostiques font qu'il est ainsi primordial d'avoir la possibilité d'une seconde lecture des lames par un anatomopathologiste expert en France, via le Réseau de Référence en Pathologie des Sarcomes (RRePS).

La GIST peut montrer une histologie comparable avec des cellules éosinophiles claires fusiformes et épithélioïdes, mais l'immunohistochimie permet de faire leur distinction car une GIST exprimera CD117 et DOG 1 [249].

Comme décrit plus haut, les PEComes présentent des translocations *TFE3* comme les carcinomes rénaux à translocation de la famille MiT. Pour certains, il s'agit bien d'entités distinctes car d'une part les PEComes peuvent apparaître dans de nombreux organes et d'autre part leur architecture est différente. Ainsi, on met en évidence un pigment mélanique dans les PEComes, sans pouvoir observer de vacuoles, ni d'expression de cathepsine K, d'HMB45 et de Melan A dans les carcinomes rénaux à translocation; on note aussi l'absence d'expression des marqueurs tubulaires rénaux (CD10, PAX8) dans les PEComes [250]. Au vu de certaines données immunohistochimiques et biologiques, certains auteurs suggèrent qu'il s'agit d'une seule et même histologie [251]. Ce dernier fait souligne dès lors l'importance de poursuivre les caractérisations moléculaires et immunohistochimiques de ces tumeurs. De même, le marquage anti-CD68 (PG-M1) peut être utile pour distinguer le réarrangement chromosomal t(6; 11) du carcinome à cellules rénales par rapport à l'angiomyolipome épithélioïde pur [251]. Il est également possible d'observer une forte expression d'HMB-45 et de *TFE3* avec l'absence d'expression de Melan-A, des anticorps anti-muscles lisses et MiTF dans les PEComes avec translocation de *TFE3* [8, 17, 252].

En revanche, *TFE3* n'est pas un bon marqueur pour différencier le mélanome, les PEComes, le sarcome à cellules claires et l'AML classique, car l'immunoréactivité *TFE3* est détectable dans d'autres membres de la famille des néoplasmes MiTF [94].

Finalement, il existe une confusion possible entre le léiomyosarcome exprimant HMB45 et les PEComes. L'une des caractéristiques morphologiques des PEComes repose sur la présence

d'un système vasculaire délicat de type capillaire entourant les cellules tumorales et les nids de cellules [249]. Dans certains cas, la morphologie seule peut être insuffisante pour distinguer les PEComes d'une tumeur musculaire lisse. Ainsi, l'expression conjointe de deux marqueurs mélanocytaires (de préférence HMB-45 et mélan-A) et d'au moins un marqueur musculaire est nécessaire pour affirmer le diagnostic de PEComes, même si 36% des léiomyosarcomes utérins expriment également HMB45 [252, 253].

#### **IV. Diagnostic et traitements**

Nous avons colligé, dans la littérature, 423 cas de PEComes, dont 349 cas décrivant le traitement des patients (cas recueillis de 1992 à 2019 selon la méthodologie PRISMA).

##### **IV.1 Diagnostic**

Il n'y a pas de présentation clinique, ni radiologique pathognomonique des PEComes. Celle-ci dépend en grande partie de l'organe affecté. Le gold standard diagnostique à ce jour est l'examen anatomopathologique, avec l'aide des analyses immunohistochimiques +/- moléculaires.

###### ***IV.1.A Données apportées par l'imagerie en coupe (Scanner et IRM)***

Dans la littérature, la tomodensitométrie reste la technique la plus utilisée pour l'évaluation locale et l'extension des PEComes. Tan et al. ont étudié l'apport du scanner dans une série de 32 cas d'AML épithélioïde, de tumeurs à «cellules claires» (CCST), de LAM et de CCMT [254]. Ces tumeurs sont caractérisées par une hypodensité en TDM. Certaines tumeurs sont isodenses avec de la graisse, comme dans l'AML rénal. Les tumeurs ont généralement des bordures bien définies et des formes régulières. La plupart des tumeurs se rehaussent de manière hétérogène et significative sur les phases artérielle et veineuse. Elles semblent légèrement hypodenses au temps tardif, bien que certaines présentent un rehaussement retardé [95, 254].

En IRM, les séquences T1, montrent souvent des masses en hypo/isosignal hétérogène, associées à des marges tumorales mal délimitées et en hypersignal en T2 [254]. Il existe une restriction de diffusion, comme dans d'autres tumeurs [93].

###### ***IV.1.B Données apportées par l'imagerie fonctionnelle***

L'étude d'un cas a rapporté la fixation d'un PECome au TEP scanner, représentant une alternative au bilan d'extension par scanner [186].

## IV.2 Prise en charge des PEComes localisés

La chirurgie est le standard de prise en charge dans les tumeurs localisées. La rechute locale est traitée par une deuxième chirurgie, si possible. La localisation des PEComes étant très variable, la nature du geste chirurgical dépend naturellement de l'organe affecté. Dans notre revue, les PEComes localisés représentent 74% des 349 patients (n=260), dont 83% sont traités par chirurgie seule (Tableau 2).

*Tableau 2. Prise en charge des PEComes localisés retrouvés dans la littérature médicale (n=260)*

Type de traitements	%	Nombre de patient (%)	Suivi médian (mois)
<b>C seule (N=216)</b>	83	22	78
<b>C + RT (N=9)</b>	3	33	67
<b>C + CT (N=12)</b>	5	27	73
<b>C + RTCT (N=3)</b>	1	66	33
<b>CT + C (N=3)</b>	1		100
<b>RT + C (N=3)</b>	1	33	67
<b>RTCT + C (N=3)</b>	1	NA	NA
<b>Autres (N=11)</b>	5		

C : chirurgie, RT : radiothérapie, CT : chimiothérapie

### IV.2.A Place des traitements néoadjuvants et adjuvants

A ce jour, la place des traitements néoadjuvants et adjuvants dans le traitement des PEComes n'est pas clair. Nous résumons dans la section qui suit les traitements retrouvés dans la littérature.

#### Chimiothérapies

Dans 1% des cas (n=3), une chimiothérapie néoadjuvante est administrée, lorsque la tumeur est de grande taille, les patients n'ayant pas rechuté à 6, 11 et 24 mois [32, 57, 225]. Dans 5% des cas (n=12), un traitement adjuvant est administré lorsque les tumeurs ont des critères de malignité selon Folpe et Kwiatowski Lorsqu'elle est spécifiée, la chimiothérapie comprend l'ifosfamide en association à une anthracycline. Par analogie avec les sarcomes, l'utilisation de la vincristine est rapportée pour les cas pédiatriques [57].

#### Radiothérapie

Quatre pour cent des patients (n=12) sont traités par radiothérapie en complément de la chirurgie, soit en néoadjuvant, [52, 100, 212] mais plus souvent en situation adjuvante, sans

rechute à 15, 10, 21 et 6 mois [13, 32]. Il n'y a toutefois aucun essai qui évalue l'intérêt de la radiothérapie dans les PEComes en raison de leur rareté. Ce traitement est très probablement réalisé par mimétisme du traitement utilisé pour d'autres tumeurs dans ces localisations.

## Autres techniques

Dans un cas de PECome hépatique, le patient a refusé la chirurgie, une embolisation artérielle puis une radiofréquence ont été effectuées, avec un bon résultat [96].

### ***IV.2.B Prise en charge des PEComes métastatiques***

Sur les 349 cas décrits dans la littérature, 89 patients (26%) présentent une maladie métastatique. La liste des cas est rapportée dans le tableau 3 qui résume aussi le site de la lésion primitive, le sexe et l'âge du patient, ainsi que le statut aux dernières nouvelles. Sur ces 89 patients, le site primitif le plus fréquent est l'utérus (35%). Les sites métastatiques les plus fréquents sont le poumon (39%), suivi du foie (20%).

*Tableau 3. Localisation et traitements des PEComes métastatiques (89 patients)*

Age	Sexe	Site	Site métastatique	Traitements	Suivi	Statut aux DN	Auteurs
78	F	Rein	Poumons		140	DCD	Agaram et al. 2015
24	F	Rein	Poumons		18	Sans maladie	Agaram et al. 2015
12	F	Rein			9	DCD	Argani et al, 2009
59	F	Utérus	Poumons et reins	chirurgie	15	Sans maladie	Armah et al, 2007
19	F	Utérus	Ovaires	chirurgie + CT + RT			Bonetti et al, 2001
41	F	Utérus	pelvis				Bonetti et al, 2001
52	F	Utérus	Poumons et foie	Chirurgie	NA	DCD	Cossu et al, 2014
NA	F	Utérus	Intestin grêle				D'Andrea V, 1999
30	M	Foie	Poumons		40	DCD	Deng et al, 2008
40	F	Rétropéritoine	Ganglions	sirolimus	16	Sans maladie	Dickson et al. 2013
57	M	Intestin grêle	Carcinose péritonéale	sirolimus	14	Avec maladie	Dickson et al. 2013
65	M	Glande surrénale	Poumons	sirolimus	36	DCD	Dickson et al. 2013

24	F	Rétropéritoine	Poumons	Sirolimus	22	Avec maladie	Dickson et al. 2013
68	F	Utérus	Poumons	Chirurgie			Dimmler et al, 2003
35	F	Intestin grêle	Cerveau et poumons	sirolimus puis doxorubicine	36	DCD	Fletcher et al, 2016
59	F	Utérus	Foie et poumons	chirurgie + CT		Avec maladie	Folpe et al, 2005
36	F	Utérus	Foie et poumons	chirurgie + CT	39	DCD	Folpe et al, 2005
56	F	Utérus	Poumons et os	chirurgie + CT+RT	11	Avec maladie	Folpe et al, 2005
47	F	Utérus	Poumons et rétropéritoine	sirolimus + sorafenib	12	Sans maladie	Gao et al, 2016
63	F	Rétropéritoine	Poumons et abdomen	everolimus	37	DCD	Gennatas et al 2012
69	F	Utérus	Poumon	Chirurgie du primitif et de la métastase+ temsirolimus	9	Sans Maladie	Italiano et al, 2010
55	F	Utérus	Foie et cœur	Chirurgie + CT (adriamycine+ifosfamide) puis temsirolimus puis gemcitabine	16	Avec maladie	Italiano et al, 2010
49	F	Utérus	Poumon	chirurgie + CT (doxorubicine + ifosfamide)		DCD	Kang et al, 2014
56	M	Tissus mous	Cerveau et poumons		12	DCD	Kien T et Eric C, 2006
46	M	Tissus mous	Ganglions		24	DCD	Kien T et Eric C, 2006
60	F	Tissus mous	Poumon		12	DCD	Kien T et Eric C, 2006
62	F	Utérus	Poumon	Chirurgie du primitif + everolimus	18	Avec maladie	Kwon et al, 2017
55	F	Glande surrénale	Poumons	Chirurgie du primitif + ifosfamide	43	DCD	Lau et al, 2012
38	F	Retropéritoine		CT+RT	20	DCD	De leon et al, 2010
33	F	Utérus	Ganglions	CT + chirurgie + CT (epirubicine+ifosfamide 8 +cisplatin)		Sans maladie	Liu et al, 2009
33	F	Omentum	Foie	Chirurgie puis adriamycine, puis ifosfamide, puis temsirolimus	30	DCD	Machado et al, 2017
53	F	Cerveau		Chirurgie			Parfitt et al, 2006
47	M	Pelvis		Ifosfamide/epirubicine puis adriamycine/oxaliplatine /thalidomide	9	DCD	Peng et al, 2010
21	M	Rein (EAML)	Foie, rate, plèvre et ganglions				Radin et al, 2001
56	F	Utérus	Ovaire et ileum	chirurgie + adriamycine/ifosfamide+ RT			Ruco et al, 1998
73	F	Utérus		Chirurgie du primitif + paclitaxel	9	DCD	Silva et al, 2014

30	F	Utérus	Os	Gemcitabine/docetaxel puis temsirolimus puis sirolimus	36	Sans maladie	Starbuck et al, 2016
43	F	Utérus		Carboplatine/paclitaxel puis sirolimus	12	Sans maladie	Starbuck et al, 2016
64	F	Utérus	Abdomen	temsirolimus	18	DCD	Starbuck et al, 2016
29	M	Coeur (septum interatrial)			84	DCD	Tazelaar et al, 2001
20	F	inguinal	cerveau, os, orbite	sirolimus	32	DCD	Tynski et al, 2018
65	M	Rétropéritoine		sirolimus	16	Sans maladie	Wagner et al. 2010
42	M	Estomac	Foie				Waters et al, 2012
42	F	Uterus	Os	chirurgie + CT	10	DCD	Yamashita and Fletcher, 2010
35	M	Os	Os	CT+RT			Yamashita et al, 2010
48	F	Ovaires	Poumons				Yoo-Bee et al, 2016
18	F	Utérus	pelvis	Chirurgie			Daraï et al, 2004
40	F	Utérus	Ovaire, poumon et omentum	chirurgie + CT + RT	17	DCD	Fukunaga, 2005
46	M	prostate	Poumons	Cisplatine/adriamy-cine	48	DCD	Pan et al, 2003
22	F	rein (EAML)	Foie et rétropéritoine		120	Avec maladie	Konosu-Fukaya et al, 2014
47	F	rein (EAML)	foie		12	Sans maladie	Du et al, 2016
23	M	Caecum	Foie		23	DCD	Scheppach et al, 2013
48	F	rein (EAML)	foie		13	Avec maladie	Zhan et al, 2018
47	F	Utérus	Poumons	Adriamycine/cisplatin	30	DCD	Silva et al, 2014
43	F	Colon	Péritoine		38	DCD	Yamamoto et al, 2006
12	F	CCMT	Fosse iliaque droite				Kim et al, 2006
42	M	Foie	Plèvre et ganglions		1	DCD	Selvaggi 2011
58	M	Muscle	Poumons et plèvre	Chirurgie			Utpatel, 2019
58	F	Utérus	Pelvis et poumons	Inhibiteur de mTOR	36	DCD	Utpatel, 2019
32	F	jejunum	Paroi du pelvis et ovaires	Chirurgie	25	Sans maladie	Yanai et al, 2003
59	F	Utérus	Pelvis	Chirurgie	12	DCD	Bosincu et

								al, 2005
40	M	Sigmoïde	<b>pancreas</b>					Cheng et al, 2015
9	F	Utérus	<b>ganglions</b>	<b>vincristine/ifosfamide/doxorubicine + chirurgie + RT</b>	16	Sans maladie		Jeon and Lee, 2005
25	F	Os	<b>Ganglions et poumons</b>	<b>Adriamycine</b>				Karpathiou et al, 2017
61	F	Col de l'utérus	<b>Poumons</b>	<b>sirolimus puis sorafenib + sirolimus</b>	8	DCD		Wagner et al. 2010
49	F	Tissus mous	<b>Poumon</b>	<b>Chirurgie</b>				Osei et al, 2007
50	F	Pelvis	<b>Poumons et foie</b>		46	Avec maladie		Hornick and Fletcher, 2008
44	M	Tissus mous	<b>Poumons et os</b>	<b>pazopanib + RT puis nivolumab</b>	12	Avec maladie		Alnajar et al. 2018
70	M	Rein	<b>locoregionale</b>	<b>sunitinib puis sirolimus</b>	12	Avec maladie		Wagner et al. 2010
72	F	Foie	<b>Foie</b>		12	DCD		Banerjee Abhirup 2015
28	M	Rectum	<b>Foie</b>	<b>Chirurgie</b>	148	Sans maladie		Lin et al, 2018
51	F	Pancreas	<b>Foie</b>		6	Avec maladie		Mourra et al, 2013
52	M	pancreas	<b>Foie</b>					Nagata et al, 2011
48	F	rein (EAML)	<b>Foie</b>		12	Avec maladie		Warakaulle et al, 2004
76	F	Uterus	<b>Foie</b>	<b>adriamycine</b>				Silva et al, 2004
46	F	Mésentère	<b>Foie et carcinoses péritonéale</b>		27	DCD		Folpe et al, 2005
36	M	Poumons	<b>Os</b>					Chakrabarti et al, 2017
54	F	Ovaires	<b>Pelvis et intestine grêle</b>	<b>sirolimus</b>	7	DCD		Westaby et al, 2017
76	F	Abdomen	<b>Os</b>	<b>RT</b>	NA	Avec maladie		De leon et al, 2010
55	F	Uterus		<b>Inhibiteur de mTOR</b>	12	DCD		Liu et al, 2019
46	M	prostate		<b>CT</b>	48	DCD		Pan et al, 2006
58	M	Rein		<b>CT</b>	24	DCD		Pan et al, 2006
15	F	Pelvis		<b>CT</b>	6	DCD		Pan et al, 2006
43	F	Uterus		<b>Ifosfamide/adriamycine</b>	6	Avec maladie		Silva et al, 2014
38	M	Rein		<b>Inhibiteur de mTOR puis Nivolumab</b>	24	Sans maladie		Lattanzi et al, 2018
15	F	Rein	<b>Poumons et péritoine</b>		16	DCD		Shen et al, 2014
79	F	Uterus	<b>Mésentère</b>	<b>chirurgie+paclitaxel</b>	NA	DCD		Greene et al, 2003

<b>87</b>	M	Tissus mous	<b>Poumons et ganglions</b>			Harris et al, 2004
<b>29</b>	M	CCMT	<b>Poumons</b>	12	DCD	Folpe et al, 2000

DCD : décédé, CCMT : tumeurs myomélanocytaires à cellules claires du ligament falciforme, CT : chimiothérapie, EAML : angiomyolipoma epithélioïde, RT : radiothérapie

Comme nous l'avons vu, les LAM et AML sont liés à des mutations de *TSC1* et *TSC2* et les PEComes partagent l'activation de la voie mTOR avec les LAM et AML. Les PEComes sont moins associés aux anomalies de TSC, mais de nombreux « case reports » et revues de la littérature suggèrent une bonne efficacité des inhibiteurs de mTOR comme le sirolimus avec parfois une longue réponse au traitement [55]. Dans le but de prédire la réponse aux inhibiteurs de mTOR, une étude a montré que le niveau d'expression de la protéine ribosomique S6 phosphorylée est prédictif d'une réponse tumorale précoce [255]. Toutefois, et de manière contre-intuitive, certains auteurs montrent que même en l'absence des mutations de *TSC1-TSC2*, les inhibiteurs de mTOR permettent une bonne réponse [16, 55]. Par ailleurs, il semble possible de changer de molécule au sein de la famille des inhibiteurs de mTOR. Ainsi un patient ayant bien répondu au Temsirolimus a été traité par Sirolimus à la progression, permettant une réponse complète persistante à 36 mois de suivi [12].

Dans une étude rétrospective internationale, les inhibiteurs de mTOR montrent une meilleure efficacité par rapport à la chimiothérapie « classique » des sarcomes (protocoles à base d'anthracyclines), avec un taux de réponse objectif à 41% et une survie médiane sans progression de 9 mois contre 3,2 mois [256]. Il existe toutefois une hétérogénéité dans la réponse aux inhibiteurs de mTOR. Cela peut éventuellement s'expliquer par le fait que certains PEComes présentent une fusion de gènes comme TFE3. Actuellement, nous ne savons pas avec certitude si nous devons utiliser un autre traitement que les inhibiteurs de mTOR en première ligne, en cas de surexpression de TFE3. Par ailleurs, au vu des hypothèses concernant la physiopathologie des PEComes associés aux translocations TFE3, les inhibiteurs de c-MET pourraient être utiles dans certains cas [248]. Ainsi, Utpatel et al. suggèrent qu'il existe deux sous-groupes moléculaires de PEComes; un (type 1), répondant aux inhibiteurs de mTOR et un autre (type 2) répondant aux inhibiteurs de c-MET [49].

## V. Histoire naturelle de la maladie

Sur les 423 cas de PEComes analysés de la littérature, l'âge médian est de 44 ans (3-92 ans) avec une nette prédominance féminine (71 %). Au sein de cette population, des mutations de TSC1/TSC2 sont rapportées seulement dans 30 % des cas testés (n=70). La survie médiane des patients métastatiques est de 36 mois IC95 % (24; 39). Cette survie médiane est très probablement surestimée, et cela, en raison du fait que nous avons tendance à publier les cas des patients ayant une prise en charge prolongée et une longue survie.

Dans la littérature, certains PEComes ont un comportement malin.

Des critères de malignité ont été proposés par Folpe et Kwiatkosky, qui considèrent les PEComes comme malins, s'il y a au moins deux des critères suivants : la taille de la tumeur de plus de 5 cm, le caractère infiltrant, le haut grade nucléaire, la présence d'une nécrose tumorale, l'invasion vasculaire et l'activité mitotique de plus de 1 mitose pour 50 champs à fort grossissement (1/50 HPF) [1].

Pour le tractus gynécologique, Schoolmester a suggéré qu'au moins 4 critères devaient être utilisés pour caractériser les tumeurs malignes [257].

En 2018, Bennet et al. proposent des modifications dont une réduction des critères de malignité ( 3 critères au lieu de 4) des PEComes utérins permettant une meilleure spécificité [249].

En 2015, Conlon et al., modifient les critères de Folpe en proposant qu'une tumeur soit considérée comme maligne dès qu'un foyer de nécrose est détecté en histologie [258].

Toutes ces classifications existantes montrent leur limite car elles reposent sur de faibles populations et sont basées la plupart du temps sur des critères descriptifs retrouvés dans les PEComes métastatiques. Nous avons pensé qu'il serait alors intéressant d'évaluer ces critères sur une population plus importante.

En résumé, notre revue de la littérature montre que les PEComes touchent principalement des femmes avec un âge médian de 44 ans. La localisation la plus fréquente est l'utérus et les sites métastatiques les plus fréquents sont le poumon et le foie. Le traitement de la maladie localisée repose essentiellement sur la chirurgie et le traitement de la maladie métastatique sur les inhibiteurs de mTOR.

L'objectif du travail présent était de colliger sur dossiers des différents centres ayant accepté de participer à ce projet une large série de PEComes afin d'analyser leur histoire naturelle et

de décrire l'efficacité des traitements entrepris. Dans un second temps, nous avons réévalué à partir des données disponibles (données rétrospectives sur dossier ou des comptes rendus d'anatomopathologie) les critères de Folpe et Kwiathovski et les avons corrélées avec d'autres facteurs pronostiques de rechute. Enfin, en collaboration avec le Dr Charon-Barra du service d'anatomopathologie du CGFL à Dijon, nous nous sommes efforcés de recueillir des échantillons de tissus des différents centres nationaux de PEComes afin de pouvoir dans un temps ultérieur réaliser des immunomarquages complémentaires et des analyses moléculaires (FISH TFE3, RNA seq...) pour mieux caractériser cette famille de tumeurs qui a encore des mystères à nous dévoiler.

**ARTICLE ORIGINAL**

**Clinicopathological Features, *TFE3* Fusion Status, Response to Targeted Agents and Outcome of Patients with Perivascular Epithelioid Cell Tumours (PEComa)**

Agathe Bourgmayer<sup>1</sup>, Céline Charon-Barra<sup>2</sup>, Ali Chamseddine<sup>3</sup>, Olivier Mir<sup>3</sup>, François Bertucci<sup>4</sup>, Nelly Firmin<sup>5</sup>, Loïc Chaigneau<sup>6</sup>, Christine Chevreau<sup>7</sup>, Emmanuelle Bompas<sup>8</sup>, Thomas Ryckewaert<sup>9</sup>, Pauline Soibinet-Oudot<sup>10</sup>, Laurence Bozec<sup>11</sup>, Nathalie Rioux-Leclercq<sup>12</sup>, Philippe Follana<sup>13</sup>, Mehdi Brahmi<sup>14</sup>, Jean-Emmanuel Kurtz<sup>1</sup>, Maud Toulemonde<sup>15</sup>, François le Loarer<sup>16</sup>, Patrick Schofsski<sup>17</sup>, Jean-Yves Blay<sup>14</sup>, Justine Gantzer<sup>1</sup>, Gabriel Malouf<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Medical Oncology, Institut de Cancérologie Strasbourg-Europe, Strasbourg, France

<sup>2</sup> Department of Pathology, Centre Georges François Leclerc, Dijon, France

<sup>3</sup> Department of Medical Oncology, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France

<sup>4</sup> Department of Medical Oncology, Centre Paoli-Calmette, Marseille, France

<sup>5</sup> Department of Medical Oncology, Institut du Cancer de Montpellier, Montpellier, France

<sup>6</sup> Department of Medical Oncology, Centre Hospitalo-Universitaire, Besançon, France

<sup>7</sup> Department of Medical Oncology, IUCT Oncopole, Toulouse, France

<sup>8</sup> Department of Medical Oncology, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Nantes, France

<sup>9</sup> Department of Medical Oncology, Centre Oscar Lambret, Lille, France

<sup>10</sup> Department of Medical Oncology, Institut Jean Godinot, Reims, France

<sup>11</sup> Department of Medical Oncology, Institut Curie, Paris, France

<sup>12</sup> Department of Pathology, Centre Hospitalo-Universitaire Pontchaillou, Rennes, France

<sup>13</sup> Department of Medical Oncology, Centre Antoine Lacassagne, Nice, France

<sup>14</sup> Department of Medical Oncology, Centre Léon Bérard, Lyon, France

<sup>15</sup> Department of Medical Oncology, Institut Bergonié, Bordeaux, France

<sup>16</sup> Department of Pathology, Institut Bergonié, Bordeaux, France

<sup>17</sup> Department of Medical Oncology, Leuven Cancer Institute, Leuven, Belgium

## Abstract

**Purpose.** The perivascular epithelioid cell neoplasms (PEComas) represent a rare type of mesenchymal tumors composed of perivascular epithelioid cells with unique histological properties. The outcome of patients and response to treatment is not clearly defined. The aim of this study was to describe the natural history of PEComas, analyze factors associated with overall survival, describe response rate to chemotherapy and targeted agents and describe clinical features of *TFE3*-rearranged PEComas as compared to others.

**Methods.** This was a retrospective multicenter study including patients with PEComa, except triphasic AML and LAM, from French Sarcoma Group (FSG) and RRePS databases and one center in Belgium. Association between clinicopathological tumor features and *TFE3* status was evaluated using Fisher's exact test and Mann-Whitney U test. Survival analyses were performed using the Kaplan-Meier method.

**Results.** A total of 92 patients were included. The median patient age was 55.7 years, the most frequent primary site was uterus (23%) and the most frequent metastatic site was lung (63,6%). The overall survival rates were 90.7% at 1-year and 54.8% at 5-years. On univariate analysis, higher tumor size, regional lymph nodes involvement and presence of metastasis were found to be associates with increased mortality. In first-line setting, no statistically significant difference for PFS was observed between patients treated with adriamycin-based chemotherapy as compared to mTOR inhibitors ( $p=0.2$ ). Analysis of associations between *TFE3* status and clinicopathological tumor features identified enrichment of tumors located in the nasal/paranasal sinus with *TFE3* fusions ( $p=0.048$ ).

**Conclusion.** Our study describes, for the first time, the natural history of PEComas which we found associated with aggressive behavior and highlights criteria of poor survival.

## Introduction

Perivascular epithelioid cell neoplasms (PEComas) represent a rare type of sarcomas defined by the World Health Organization Classification as mesenchymal tumors composed of perivascular epithelioid cells with unique histological properties and usual expression of melanocytic and smooth-muscle markers [1, 2]. It is thought that these tumor cells originate from perivascular epithelial cells (PECs)[3]. PEComas encompass a heterogeneous family including angiomyolipoma (AML), lymphangioleiomyomatosis (LAM), clear cell myomelanocytic tumor of the falciform ligament / ligamentum teres (CCMT), clear cell “sugar” tumor (CCST) and PEComa-NOS (not otherwise specified); AML are further divided into several entities such as

classical triphasic AML (adipose tissue, smooth muscle fibers and vascular component) or epithelioid AML, which can have aggressive characteristics [1]. PEComas have been described in various anatomical locations including the retroperitoneum, abdominopelvic region, uterus and gastrointestinal tract [1]. However, it remains unresolved if there are any distinctive clinical features associated with the primary site of these tumors.

At the molecular level, PEComas frequently harbor mutation and loss of heterozygosity (LOS) of *TSC2*, and to more rarely *TSC1*[4]. This is often associated with subsequent upregulation of mTOR signaling which provided the basis for testing mTOR inhibitors in this setting. Recently, another smaller subgroup of PEComas have been shown to harbor *TFE3* translocations, similar to fusions identified in renal cell carcinomas and alveolar soft part sarcomas[4, 5]; notably, these rearranged cases lack *TSC2* mutations and are associated with an elevated transcriptional activity of *TFE3* and subsequent induction of pro-oncogenic pathways. *TFE3* rearranged PEComas differ from conventional PEComas as they present with an epithelioid phenotype and have an attenuated or missing expression of myogenic markers [5]. However, to which extent this can impact patient's prognosis and response to mTOR targeted agents remains fully unknown.

Our current understanding of natural history of PEComas is limited by the scarcity of published cases in the literature. A recent review of the literature identified about 100 PEComa-NOS in the English Language medical literature [6], including five small series consisting of 6, 6, 8, 11 and 13 tumors [1, 4, 7-9]. Notably, 38 (38%) out of those were located in the uterus and displayed benign behavior with few patients developing distant metastasis [6]. In contrast, a more recent study which analyzed clinicopathological features of 32 uterine PEComas identified 11 cases

(34.3%) with aggressive clinical features; those include 2 patients with distant metastasis at diagnosis and 9 cases which developed distant metastasis after hysterectomy [10]. Thus, a better understanding of the natural history of these tumors has major relevance to define surveillance strategies in the localized setting and optimize targeted therapies in metastatic patients.

Although there is currently no approved therapies for metastatic PEComas, patients have been shown to respond to mTOR inhibitors. In the largest published study so far, among 40 patients treated with mTOR inhibitors, 40% of them showed objective responses according to RECIST criteria [11, 12]. Interestingly, uterine PEComas showed lower response as compared to other cases [11]. Furthermore, it remains unclarified if the primary site of disease is associated with distinctive molecular features and patients' outcome. Finally, the efficacy of mTOR inhibitors in TFE3-rearranged cases is also unknown and should be investigated as in comparison, TFE3-rearranged renal cell carcinomas are primarily resistant to these anticancer agents [13].

To clarify these questions, we decided to perform a retrospective multicenter study with the goal to describe the natural history of PEComas, analyze factors associated with overall survival, describe response rate to chemotherapy and targeted agents and describe clinical features of TFE3-rearranged PEComas as compared to others.

## **Patients and Methods**

### **Patients' population**

This was a retrospective, multicentric analysis of all PEComas cases diagnosed in France and in one center in Leuven, Belgium, between 1992 and 2019, except triphasic AML and LAM. We searched the French Sarcoma Group (FSG) and RRePS (Réseau de Référence en Pathologie des Sarcomes) databases. Additionally, we systematically asked every center to include known PEComas cases that were not recorded in the FSG database. Of note, a second reading by expert pathologists from the RRePS network was performed according to the World Health Organization (WHO) classification of Tumors of Soft Tissue for all cases. Variables from anonymized files including patients' characteristics, disease diagnosis, staging, treatment administered, clinical course and outcomes were collected. Response rates to systemic therapies were assessed using RECIST 1.1 criteria [14]. The study was approved by Strasbourg University Hospital ethical committee and was performed in accordance with the Declaration of Helsinki. Informed consent of non-opposition to use clinical data for study purposes was obtained from all patients according to the local rules of each institution.

### **Statistical analysis**

Association between clinicopathological tumor features and TFE3 status was evaluated using Fisher's exact test and Mann-Whitney U test for categorical variables and continuous variables, respectively. Survival analyses were performed using the Kaplan-Meier method. Progression-free survival (PFS) on treatment was defined as the time from treatment start to the first documented evidence of progressive

disease. Overall survival (OS) was defined as the time between diagnosis to death from any cause. PFS and OS were censored at the time of the last follow-up. The threshold for significance was set at 0.05 for all analyses. All statistical calculations were performed using GraphPad Prism.

## Results

### Patients and tumor characteristics

Overall, 92 out of 183 patients identified met the inclusion criteria and have been included in the analysis (Figure 1). Median age was 55.7 years (range 13 to 84) and the male-to-female ratio was 1:2.7. Most frequent primary sites were uterus (n=21; 23%), kidney (n=14; 15%), retroperitoneum (n=12; 13%), gastrointestinal tract (n=11; 12%), liver (n=12; 12%), soft tissues (n=8; 8.7%), pelvis (n=7; 7.6%), bladder (n=4; 4.3%) and head and neck (n=2; 2.2%) (Table 1). Median tumor size was 6.5 cm (range 1.2 to 30 cm). At diagnosis, 22 (23.9%) patients presented with distant metastasis which were mainly located in the lung (n=14; 63.6%), liver (n=7; 31.8%) and/or the peritoneum (n=6; 27.3%). No statistically significant difference was observed for metastasis at diagnosis according to the primary sites of PEComas (Table 1).

### Surgery and peri-operative treatments

Seventy-seven patients underwent surgical resection of their primary tumors. Out of these, 5 patients received neoadjuvant treatment using either mTOR Inhibitors (n=2) or doxorubicin-based chemotherapy (n=3). Among 68 patients for which surgical resection margins were available, 48 patients were classified as R0, 9 patients as R1 and 9 patients as R2. Adjuvant treatment was administered in three patients using either mTOR inhibitors (n=1) or adriamycin-based chemotherapy (n=1).

### **Association of clinicopathological tumor features with overall survival**

With a median follow-up of 25.3 months (range, 1.5-133.2 months), 45 patients were alive with no evidence of disease, 19 patients were alive with disease and 28 patients have died from disease progression. The overall survival rates were 90.7% at 1-year and 54.8% at 5-years. On univariate analysis, higher tumor size, regional lymph nodes involvement and presence of metastasis were the only factors found to be associated with increased risk of death (Table 2) (Figure 2A-C). Median overall survival for patients with distant metastasis was 19.6 months and was not reached in localized disease ( $p<0.0001$ ). Notably, surgery was not associated with improved outcome in our cohort.

### **Efficacy of targeted agents and Adriamycin-based chemotherapy in first-line setting**

In the first-line setting, 42 patients received systemic therapies as follows: doxorubicin-based chemotherapy (n=11), mTOR inhibitors (n=27) and other chemotherapies (n=4). All patients treated by doxorubicin-based chemotherapy were evaluable for response as compared to 24 patients treated with mTOR inhibitors. On doxorubicin-based chemotherapy, 1 (9.1%) patient had partial response, 4 (36.4%) patients had stable disease and 6 (54.5%) had progressive disease; the median PFS was 3 months (range, 2-25 months). Out of the patients evaluable for response to mTOR inhibitors, 1 (4.3%) patient had complete response (PR) and 5 (21.7%) patients had partial response (PR), leading to an objective response rate of 26%; in addition, 8 (34.7%) patients had stable disease (SD) and 9 (39.1%) patients had progressive disease (PD). The median PFS was 9 months (range, 0.5-6 months). No

statistically significant difference for PFS was observed between patients treated with doxorubicin-based chemotherapy as compared to mTOR inhibitors ( $p=0.2$ ) (Figure 3A). Among responders, 10 (41.6%) patients were on mTOR inhibitors for longer than 12 months. We then analyzed clinical factors associated with response to mTOR inhibitors. While no difference was observed according to either age or sex, primary tumor locations was significantly associated with PFS ( $p=0.01$ ) (Table 3). Median PFS for PEComas located in the retroperitoneum, pelvis and gastrointestinal tract ( $n=7$ ), liver ( $n=6$ ), uterus ( $n=6$ ) and other locations ( $n=5$ ) were 17.7 months, 10 months, 4 months and 2 months, respectively ( $p=0.01$ ) (Figure 3B). Notably, objective responses were observed in 28.6% ( $n=2/7$ ), 50% ( $n=3/6$ ), 0% ( $n=6/6$ ) and 20% ( $n=1/5$ ) of those categories, respectively. Although not statistically significant, median PFS in patients with metastatic disease at presentation was 5 months as compared to 10 months in PEComas with localized disease at diagnosis, with the earlier patients presenting a objective response rate of only (10%).

### **Clinicopathological features and outcome of patients according to TFE3-fusions status**

We analyzed the clinicopathological features of patients according to the TFE3 translocation status, which was available in 30 cases. Overall, 7 (23.3%) patients were considered as positive for *TFE3* translocations by FISH; primary sites were located in the nasal and paranasal sinus in two patients, pelvis/retroperitoneum in 3 patients and gastrointestinal tract in 2 patients. Out of 20 patients assessed for TFE3 expression by IHC, 5 out of 6 (83.3%) PEComas were positive for *TFE3* in the TFE3 rearranged subgroup, versus 8 out of 12 (66.7%) in the *TFE3* non-rearranged group ( $p=0.61$ ). Analysis of associations between *TFE3* status and clinicopathological tumor features identified enrichment of tumors located in the nasal/paranasal sinus

with *TFE3* fusions ( $p=0.048$ ) (Table 4). Furthermore, PEComas with *TFE3* rearrangements showed a trend to be associated with benign FOLPE pathological criteria ( $p=0.07$ ) (Table 4). Median OS of patients with tumors harboring *TFE3* translocations was 77.85 months as compared to 34.07 months in patients without, although the difference was not statistically significant ( $p=0.1$ ) (Figure 4A).

Out of these 30 patients, 12 received systemic treatments in the clinical course of their disease. Nine patients received mTOR inhibitors in the first line setting including 2 and 7 patients with and without *TFE3* translocations, respectively. Median PFS under mTOR inhibitors for patients with and without *TFE3* rearrangements were 16 months and 8 months, respectively ( $p=0.1$ ) (Figure 4B).

## Discussion

To most of our knowledge, we report herein the clinical features and outcome of the largest cohort to date of patients with PEComas. As opposed to previous data, we found that PEComas harbored an aggressive behavior with almost one quarter of patients presenting with metastatic disease at diagnosis and 5-year OS rate of ~54%. Among factors associated with poor overall survival, tumor size, presence of lymph nodes involvement and distant metastasis were identified. Puzzlingly, we did not observe association with surgical tumor resections. The most frequent primary sites were located in the uterus, kidneys and retroperitoneum; we also observed rare localizations such as the head and neck, lungs and meninges. In addition, we showed that cases arising in the head and neck (nasal septum and orbit) were associated with increased likelihood on being associated with *TFE3* rearrangements, suggesting that cell of origins of PEComas matter and might dictate molecular tumor features. This is consistent with several published case reports

which described frequent *TFE3* rearrangements in PEComas arising in the head and neck [15, 16], as compared to less than 5% observed in uterine PEComas [10].

Median PFS under mTOR inhibitors was 9 months in our cohort similar to previously reported cohorts [11, 17]. However, response of patients to mTOR inhibitors was limited with an objective response rate (ORR) of 25%, lower than previously studies in other cohorts which ranged between 40-50% [11, 17]. In particular, ORR was only 10% in patients with metastatic disease at presentation, suggesting that different genetic alterations might drive tumor aggressiveness and resistance to treatments in this setting. Another observation that is worth highlighting is the excellent efficacy of mTOR inhibitors in PEComas arising from the liver, gastrointestinal tract and retroperitoneum. However, consistent with a previous analysis by San Fanfilippo et al, we observed limited efficacy of mTOR inhibitors in uterine PEComas [11]. Thus, further studies are need to clarify molecular underpinnings of aggressive and indolent PEComas in the hope to identify novel putative targets in this disease.

Another topic that deserves further discussion is the prognostic role of *TFE3* rearrangements. Our analysis revealed that these tumors have a tendency to improved overall survival as compared to others, although these data need to be confirmed in larger cohorts. Interestingly, patients with *TFE3* rearrangements treated by mTOR inhibitors showed long term responses lasting over 12 months, suggesting activation of PI3K/AKT/mTOR, in contrast with *TFE3* rearranged renal cell carcinomas, which are primary resistant to these agents [13, 18].

Our study has several limitations related to the retrospective collection of data and the absence of *TFE3* status for the majority of patients. However, despite this, the study has several strengths including the review of the cases by expert

pathologists and the extensive collection of cases in the majority of centers of the French sarcomas Groups.

In conclusion, we herein describe the natural history of a large cohort of PEComas which we found associated with aggressive behavior, particularly in patients with metastatic disease as presentation. We also found a lower response rate to mTOR inhibitors as compared to other cohorts, probably related to the different nature of the population analyzed which was enriched for cases with metastatic disease at presentation. Finally, our study suggests that TFE3 rearrangements might be associated with head and neck PEComas and these tumors seem to benefit from mTOR inhibitors, as opposed to TFE3 rearranged renal cell carcinomas; these data highly indicate that cell of origin might matter in shaping oncogenic pathways activated in TFE3-rearranged tumors.

## References

1. Folpe AL, Mentzel T, Lehr HA et al. Perivascular epithelioid cell neoplasms of soft tissue and gynecologic origin: a clinicopathologic study of 26 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1558-1575.
2. Jo VY, Doyle LA. Refinements in Sarcoma Classification in the Current 2013 World Health Organization Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. *Surg Oncol Clin N Am* 2016; 25: 621-643.
3. Flum AS, Hamoui N, Said MA et al. Update on the Diagnosis and Management of Renal Angiomyolipoma. *J Urol* 2016; 195: 834-846.
4. Agaram NP, Sung YS, Zhang L et al. Dichotomy of Genetic Abnormalities in PEComas With Therapeutic Implications. *Am J Surg Pathol* 2015; 39: 813-825.
5. Argani P, Aulmann S, Illei PB et al. A distinctive subset of PEComas harbors TFE3 gene fusions. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 1395-1406.
6. Armah HB, Parwani AV. Malignant perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the uterus with late renal and pulmonary metastases: a case report with review of the literature. *Diagn Pathol* 2007; 2: 45.
7. Vang R, Kempson RL. Perivascular epithelioid cell tumor ('PEComa') of the uterus: a subset of HMB-45-positive epithelioid mesenchymal neoplasms with an uncertain relationship to pure smooth muscle tumors. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 1-13.
8. Schoolmeester JK, Howitt BE, Hirsch MS et al. Perivascular epithelioid cell neoplasm (PEComa) of the gynecologic tract: clinicopathologic and immunohistochemical characterization of 16 cases. *Am J Surg Pathol* 2014; 38: 176-188.
9. Schoolmeester JK, Dao LN, Sukov WR et al. TFE3 translocation-associated perivascular epithelioid cell neoplasm (PEComa) of the gynecologic tract: morphology, immunophenotype, differential diagnosis. *Am J Surg Pathol* 2015; 39: 394-404.

10. Bennett JA, Braga AC, Pinto A et al. Uterine PEComas: A Morphologic, Immunohistochemical, and Molecular Analysis of 32 Tumors. *Am J Surg Pathol* 2018; 42: 1370-1383.
11. Sanfilippo R, Jones RL, Blay JY et al. Role of Chemotherapy, VEGFR Inhibitors, and mTOR Inhibitors in Advanced Perivascular Epithelioid Cell Tumors (PEComas). *Clin Cancer Res* 2019; 25: 5295-5300.
12. Fabbroni C, Sbaraglia M, Sanfilippo R. Medical treatment of advanced malignant perivascular epithelioid cell tumors. *Curr Opin Oncol* 2020; 32: 301-306.
13. Malouf GG, Camparo P, Oudard S et al. Targeted agents in metastatic Xp11 translocation/TFE3 gene fusion renal cell carcinoma (RCC): a report from the Juvenile RCC Network. *Ann Oncol* 2010; 21: 1834-1838.
14. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228-247.
15. Gao Y, Chen G, Chow C et al. Ocular PEComas are frequently melanotic and TFE3-translocated: report of two cases including the first description of PRCC-TFE3 fusion in PEComa. *Virchows Arch* 2020.
16. Furusato E, Cameron JD, Newsom RW et al. Ocular perivascular epithelioid cell tumor: report of 2 cases with distinct clinical presentations. *Hum Pathol* 2010; 41: 768-772.
17. Benson C, Vitfell-Rasmussen J, Maruzzo M et al. A retrospective study of patients with malignant PEComa receiving treatment with sirolimus or temsirolimus: the Royal Marsden Hospital experience. *Anticancer Res* 2014; 34: 3663-3668.
18. Boileve A, Carlo MI, Barthelemy P et al. Immune checkpoint inhibitors in MITF family translocation renal cell carcinomas and genetic correlates of exceptional responders. *J Immunother Cancer* 2018; 6: 159.

**Table 1: Distribution of primary tumor sites of PEComas**

<b>Primary sites</b>	<b>Total number of patients (n=92)</b>	<b>Number of patients with localized disease (n=70)</b>	<b>Number of patients with metastatic disease (n=22)</b>	<b>p-value</b>
<b>Uterus</b>	21 (22.8%)	13 (18.6%)	8 (38.1%)	0.14
<b>Kidney</b>	14 (15.2%)	11	3 (21.4%)	1
<b>Retroperitoneum</b>	12 (13%)	11	1 (8.3%)	0.28
<b>Gastrointestinal tract</b>	11 (12%)	6	5 (45.5%)	0.12
<b>Liver</b>	11 (12%)	9	2 (18.2%)	1
<b>Soft tissues</b>	8 (8.7%)	7	1 (12.5%)	1
<b>Pelvis</b>	7 (7.6%)	6	1 (14.3%)	1
<b>Bladder</b>	4 (4.3%)	4	0 (0%)	0.57
<b>Head and neck</b>	2 (2.2%)	2	0 (0%)	1
<b>Other</b>	2 (2.2%)	1	1 (50%)	0.42

**Table 2. Univariate analysis of prognostic factors for overall survival in patients With PEComa**

Characteristics	No. of patients	5-year OS	HR	95% CI	p-value
All	92	54.8%			
Age					
<55.7 years	46	60.9%	1*		0.67
≥ 55.7 years	46	54.37%	1.2	0.5-2.5	
Sex					
Female	67	57.6%	1*		0.5
Male	25	51.9%	1.3	0.5-2.9	
Tumor size					
<6.5 cm	37	77.6%	1*		0.01
≥6.5 cm	36	49.52%	3.4	1.3-8.7	
NA	19	-			
Regional lymph nodes					
No	46	77.4%	1*		<0.0001
Yes	18	27.8%	6.6		
NA	28	-			
Presence of metastasis					
No	70	60.9%	1*		<0.0001
Yes	22	25.3%	4.5	1.7-12.4	
Surgery					
Yes	77	56.5%	1*		0.15
No	15	55%	1.9	0.6-5.8	

Abbreviations: 95% CI, 95% confidence interval; HR, hazards ratio for death; OS, overall survival.

\*Reference category. HRs for death, 95% CIs, and P values were all estimated by Cox models

**Table 3.** Association between clinico-pathological features and progression-free survival on mTOR inhibitors

Characteristics	No. of patients	Median PFS (months)	HR	95% CI	p-value
<b>All</b>	23	9			
<b>Age</b>					0.58
≤ 55.8 years	12	9	1*		
> 55.8 years	12	8.5	1.56	0.5-2.4	
<b>Sex</b>					0.24
Female	67	7	1*		
Male	25	11	0.64	0.2-1.6	
<b>Primary tumor sites</b>					0.01
Pelvis/retroperitoneum/gastrointestinal	7	17.7	-	-	
Liver	6	10			
Uterus	6	4			
Others	5	2			
<b>Presence of metastasis at diagnosis</b>					0.27
No	14	12	1*	0.6- 3.4	
Yes	10	5	1.5		

**Table 4. clinico-pathological features of PEComa according to TFE3 fusion status (n=30)**

	TFE3 positive (n=7)	TFE3 negative (n=23)	p-value
Sexe			0.12
Male	0	7	
Female	7	16	
Median age (years)	60.5	46.7	0.66
Localisation			
Uterus	0	2	1
Kidney	0	4	0.55
Retroperitoneum/pelvis	3	7	0.66
Gastrointestinal	2	3	0.56
Liver	0	3	1
Soft tissues	0	3	1
Head and neck	2	0	0.048*
Meningeal	0	1	1
Median tumor size (cm)	7	6	0.5
Metastasis at diagnosis			ns
Yes	0	2	
No	7	21	
Surgery			ns
Yes	7	22	
No	0	1	
Type of surgery			ns
R0	5	16	
R1	1	0	
R2	0	3	
NA	0	4	
Median Ki67 (%)	5	10	0.46
Nuclear atypia (%)			
Yes	3	12	
No	4	9	
NA	0	2	
Folpe metastatic criteria			0.07
Yes	1	12	
No	5	7	
NA	1	4	

## Figure Annotations

**Figure 1.** Flow chart showing data collection of PEComas cases

**Figure 2.** Kaplan-Meier curves for overall survival of PEComas according to A) Tumor size; B) lymph nodes status; C) Metastatic status at diagnosis

**Figure 3.** Efficacy of mTOR inhibitors in PEComas. A) Kaplan-Meier curves for progression-free survival of patients treated in first-line setting by mTOR inhibitors or anthracycline-based chemotherapy. B) Kaplan-Meier curves for progression-free survival of patients treated in first-line setting by mTOR inhibitors according to primary tumor sites.

**Figure 4.** A) Kaplan-Meier curves for overall survival of PEComas patients according to TFE3 fusion status. B) Kaplan-Meier curves for progression-free survival under mTOR inhibitors of PEComas patients according to TFE3 fusion status.

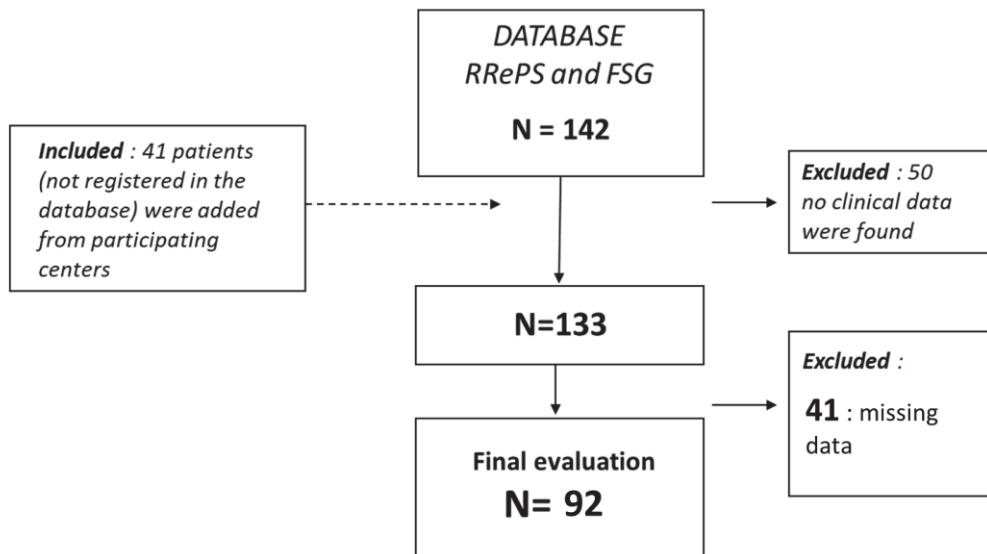


Figure 1

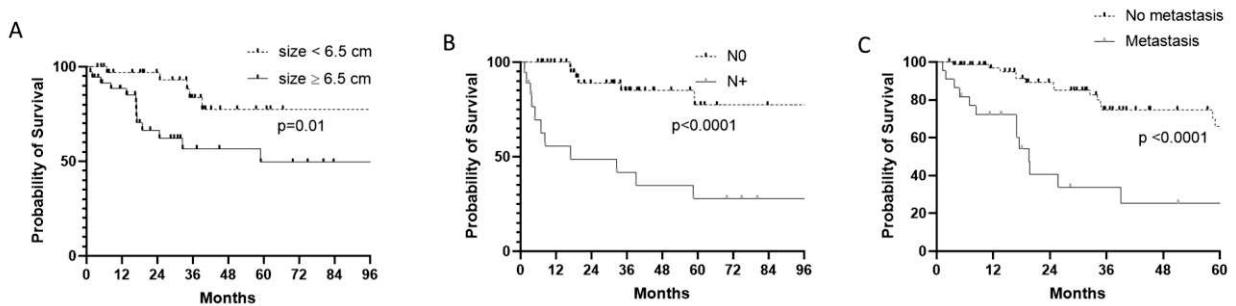


Figure 2

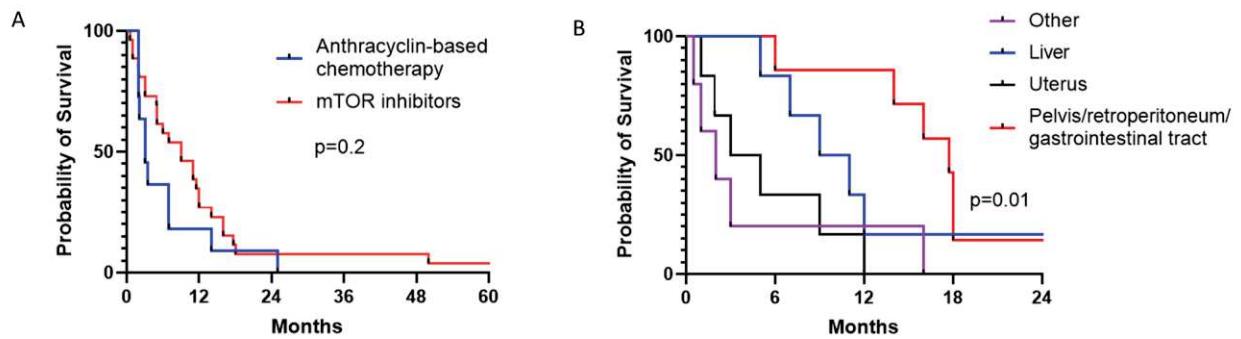


Figure 3

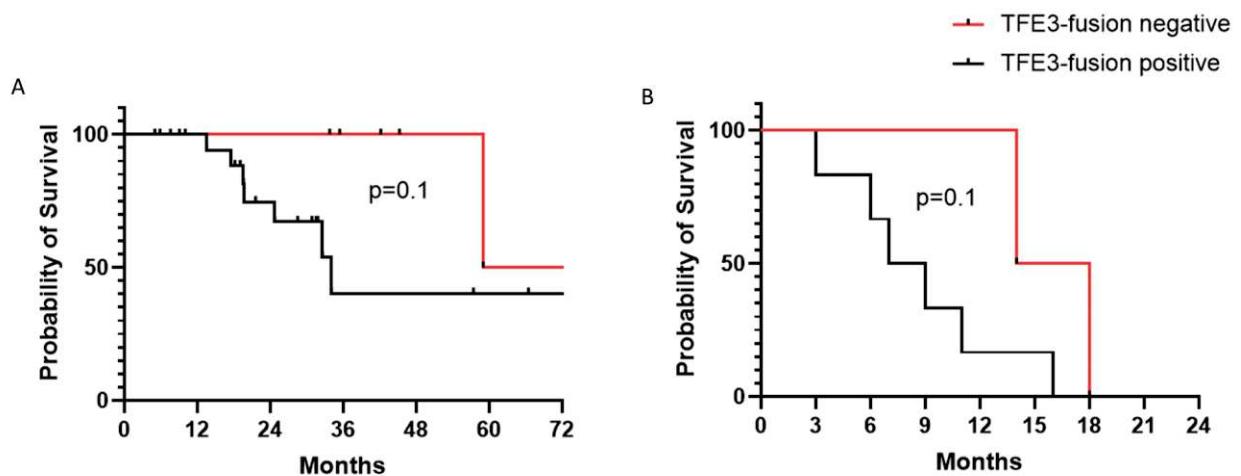


Figure 4

## CONCLUSION

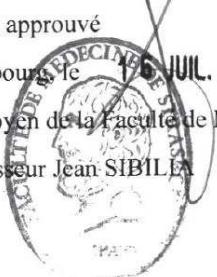
L'histoire naturelle des PEComes est mieux comprise à travers cette cohorte originale de 92 patients qui représente la plus grande série mondiale de cette tumeur rare. Les PEComes font partie d'une famille de tumeurs complexes par leurs difficultés diagnostiques, leur hétérogénéité sur le plan moléculaire et physiopathologiques et la complexité de leur prise en charge.

Au terme de notre analyse, nous montrons qu'il s'agit d'une entité rare qui atteint principalement les femmes avec un âge médian de 55,7 ans. La localisation la plus fréquente est l'utérus ; dans 24% des cas les patients sont métastatiques d'emblée, le premier site atteint étant le poumon. La survie globale à 1 an est de 90,7% et de 54,8% à 5ans. L'utilisation des inhibiteurs de mTOR devrait être considérée comme la référence du traitement de première ligne pour la maladie métastatique, avec une survie sans progression de 9 mois avec ou sans mutation du gène TSC. L'utilisation de ces nouveaux médicaments permet en outre d'obtenir une médiane de survie globale de 19,6 mois chez ces patients.

Les critères anatomopathologiques de Folpe restent les principaux critères d'évaluation du potentiel malin de la tumeur. Il n'y a aucun facteur pronostique précis permettant d'évaluer le risque de rechute chez les patients atteints de PEComes. Ce travail sera poursuivi par des analyses moléculaires complémentaires qui permettront de définir plus précisément cette famille de tumeurs, de rechercher des facteurs pronostiques et de donner des pistes quant au traitement systémique à utiliser.

VU et approuvé  
Strasbourg le 10 JUIL. 2020

Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg  
Professeur Jean SIBILIA



Vu  
ENREGISTREMENT  
Strasbourg, le  
Le président du Jury de Thèse  
Professeur Jean Emmanuel KURTZ  
Professeur Jean Emmanuel KURTZ  
Faculté de Médecine de Strasbourg  
Université de Strasbourg  
5 rue de l'Université 67000 STRASBOURG  
Tél. 03 88 12 76 69  
Fax 03 88 12 76 69  
E-mail : kurtz@unistra.fr  
Site web : www.unistra.fr  
N° CPPS : 10302436201

## BIBLIOGRAPHIE

1. Folpe AL, Kwiatkowski DJ. Perivascular epithelioid cell neoplasms: pathology and pathogenesis. *Hum. Pathol.* 2010; 41(1):1–15.
2. Jo VY, Fletcher CDM. WHO classification of soft tissue tumours: an update based on the 2013 (4th) edition. *Pathology* 2014; 46(2):95–104.
3. Thway K, Fisher C. PEComa: morphology and genetics of a complex tumor family. *Annals of Diagnostic Pathology* 2015; 19(5):359–368.
4. Bonetti F, Pea M, Martignoni G, Zamboni G. PEC and sugar. *Am. J. Surg. Pathol.* 1992; 16(3):307–308.
5. Zamboni G, Pea M, Martignoni G et al. Clear cell “sugar” tumor of the pancreas. A novel member of the family of lesions characterized by the presence of perivascular epithelioid cells. *Am. J. Surg. Pathol.* 1996; 20(6):722–730.
6. Liu R, Jia W, Zou H et al. Expression of CD44 and CD29 by PEComa cells suggests their possible origin of mesenchymal stem cells. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8(10):13023–13033.
7. Folpe AL, Paulino AFG, Meehan SA. Clear Cell Myomelanocytic Tumor of the Falciform Ligament/Ligamentum Teres. *Am J Surg Pathol* 2000; 24(9):8.
8. Argani P, Aulmann S, Illei PB et al. A Distinctive Subset of Pecomas Harbors *tfe3* Gene Fusions. *The American Journal of Surgical Pathology* 2010; 34(10):1395–1406.
9. Hornick JL, Fletcher CDM. Sclerosing PEComa: clinicopathologic analysis of a distinctive variant with a predilection for the retroperitoneum. *Am. J. Surg. Pathol.* 2008; 32(4):493–501.
10. Hornick JL, Fletcher CDM. PEComa: what do we know so far? *Histopathology* 2006; 48(1):75–82.
11. Italiano A, Delcambre C, Hostein I et al. Treatment with the mTOR inhibitor temsirolimus in patients with malignant PEComa. *Ann. Oncol.* 2010; 21(5):1135–1137.
12. Starbuck KD, Drake RD, Budd GT, Rose PG. Treatment of Advanced Malignant Uterine Perivascular Epithelioid Cell Tumor with mTOR Inhibitors: Single-institution Experience and Review of the Literature. *Anticancer Research* 2016; 36(11):6161–6164.
13. Fink D, Marsden DE, Edwards L et al. Malignant perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) arising in the broad ligament. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2004; 14(5):1036–1039.
14. Rao Q, Cheng L, Xia Q et al. Cathepsin K expression in a wide spectrum of perivascular epithelioid cell neoplasms (PEComas): a clinicopathological study emphasizing extrarenal PEComas. *Histopathology* 2013; 62(4):642–650.
15. Kwon BS, Suh DS, Lee NK et al. Two cases of perivascular epithelioid cell tumor of the uterus: clinical, radiological and pathological diagnostic challenge. *Eur J Med Res* 2017. doi:10.1186/s40001-017-0248-y.
16. Liu J-L, Lin Y-M, Lin M-C et al. Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the uterus with aggressive behavior at presentation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2009; 2(3):426–430.

17. Agaram NP, Sung Y-S, Zhang L et al. Dichotomy of Genetic Abnormalities in PEComas with Therapeutic Implications. *Am J Surg Pathol* 2015; 39(6):813–825.
18. Armah HB, Parwani AV. Malignant perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the uterus with late renal and pulmonary metastases: a case report with review of the literature. *Diagn Pathol* 2007; 2(1):45.
19. Azad NS, Aziz AB, Pervez S, Kayani N. Uterine perivascular epithelioid cell tumour presenting as a cervical mass. *J Pak Med Assoc* 2006; 56(2):83–84.
20. Vega RB, Camino FV, Fernández MDCV et al. The PEComa Tumor: Could It Be Considered an Independent Neoplastic Entity? *Journal of Gynecologic Surgery* 2005; 21(4):161–166.
21. Bleeker JS, Quevedo JF, Folpe AL. “Malignant” perivascular epithelioid cell neoplasm: risk stratification and treatment strategies. *Sarcoma* 2012; 2012:541626.
22. Bosincu L, Rocca PC, Martignoni G et al. Perivascular epithelioid cell (PEC) tumors of the uterus: a clinicopathologic study of two cases with aggressive features. *Modern Pathology* 2005; 18(10):1336–1342.
23. Bonetti F, Martignoni G, Colato C et al. Abdominopelvic Sarcoma of Perivascular Epithelioid Cells. Report of Four Cases in Young Women, One with Tuberous Sclerosis. *Modern Pathology* 2001; 14(6):563–568.
24. Bradshaw MJ, Folpe AL, Croghan GA. Perivascular epithelioid cell neoplasm of the uterine cervix: an unusual tumor in an unusual location. *Rare Tumors* 2010. doi:10.4081/rt.2010.e56.
25. Çelik H, Kefeli M, Çetinkaya M, Yıldız L. Perivascular Epithelioid Cell Tumor (PEComa) of the Uterine Cervix in a Patient with Tuberous Sclerosis Complex: A Literature Review. *Turk Patoloji Derg* 2018; 34(1):82–86.
26. Cho HY, Chung DH, Khurana H et al. The role of TFE3 in PEComa. *Histopathology* 2008; 53(2):236–249.
27. Cossu A, Paliogiannis P, Tanda F et al. Uterine perivascular epithelioid cell neoplasms (PEComas): report of two cases and literature review. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2014; 35(3):309–312.
28. D’Andrea V, Lippolis G, Biancari F et al. [A uterine pecoma: a case report]. *G Chir* 1999; 20(4):163–164.
29. Daraï E, Bazot M, Barranger E et al. Epithelioid angiomyolipoma of the uterus: a case report. *J Reprod Med* 2004; 49(7):578–581.
30. Dimmler A, Seitz G, Hohenberger W et al. Late pulmonary metastasis in uterine PEComa. *J. Clin. Pathol.* 2003; 56(8):627–628.
31. Fitzpatrick M, Pulver T, Klein M et al. Perivascular Epithelioid Cell Tumor of the Uterus with Ovarian Involvement: A Case Report and Review of the Literature. *Am J Case Rep* 2016; 17:309–314.

32. Folpe AL, Mentzel T, Lehr H-A et al. Perivascular epithelioid cell neoplasms of soft tissue and gynecologic origin: a clinicopathologic study of 26 cases and review of the literature. *Am. J. Surg. Pathol.* 2005; 29(12):1558–1575.
33. Fukunaga M. Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of soft tissue: case report with ultrastructural study. *APMIS* 2004; 112(2):98–104.
34. Gao F, Huang C, Zhang Y et al. Combination targeted therapy of VEGFR inhibitor, sorafenib, with an mTOR inhibitor, sirolimus induced a remarkable response of rapid progressive Uterine PEComa. *Cancer Biol. Ther.* 2016; 17(6):595–598.
35. Jeon I, Lee SM. Multimodal treatment using surgery, radiotherapy, and chemotherapy in a patient with a perivascular epithelioid cell tumor of the uterus. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2005; 27(12):681–684.
36. Greene LA, Mount SL, Schned AR, Cooper K. Recurrent perivascular epithelioid cell tumor of the uterus (PEComa): an immunohistochemical study and review of the literature. *Gynecol. Oncol.* 2003; 90(3):677–681.
37. Guo J, Zhou X, Li Y et al. Multifocal perivascular epithelioid cell tumor of the uterus: report of one case and literature review. *Int J Clin Exp Pathol* 2019; 12(11):4113–4118.
38. Kang JB, Seo JW, Park Y-H, Jang PR. Malignant Perivascular Epithelioid Cell Tumor of the Uterus with Lung Metastasis. *Korean J Pathol* 2014; 48(6):454–457.
39. Kovac O, Babal P, Kajo K et al. Perivascular Epithelioid Cell Tumor (PEComa) of the Uterine Cervix: A Case Report of a 43-Yr-Old Woman With Abnormal Uterine Bleeding Treated With Hysterectomy. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2018; 37(5):492–496.
40. Natella V, Merolla F, Giampaolino P et al. A huge malignant perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the uterine cervix and vagina. *Pathol. Res. Pract.* 2014; 210(3):186–188.
41. Pan C-C, Jong Y-J, Chai C-Y et al. Comparative genomic hybridization study of perivascular epithelioid cell tumor: molecular genetic evidence of perivascular epithelioid cell tumor as a distinctive neoplasm. *Human Pathology* 2006; 37(5):606–612.
42. Park S-H, Ro JY, Kim H-S, Lee ES. Perivascular epithelioid cell tumor of the uterus: Immunohistochemical, ultrastructural and molecular study. *Pathol Int* 2003; 53(11):800–805.
43. Rammeh Rommani S, Trabelsi A, Attia L et al. Perivascular epithelioid cell tumor of the uterus: a case report. *Pathologica* 2006; 98(6):649–651.
44. Rothenberger R, Jackson A, Kendler A et al. An unusual case of uterine PEComa presenting with disseminated intravascular coagulation. *Gynecol Oncol Rep* 2019; 29:76–78.
45. Ruco LP, Pilozzi E, Wedard BM et al. Epithelioid lymphangioleiomyomatosis-like tumour of the uterus in a patient without tuberous sclerosis: a lesion mimicking epithelioid leiomyosarcoma. *Histopathology* 1998; 33(1):91–93.
46. Silva EG, Deavers MT, Bodurka DC, Malpica A. Uterine epithelioid leiomyosarcomas with clear cells: reactivity with HMB-45 and the concept of PEComa. *Am. J. Surg. Pathol.* 2004; 28(2):244–249.

47. Tajima S, Koda K. Perivasculular epithelioid cell tumor of the uterine cervix identified on a conventional cervical smear. *Diagn. Cytopathol.* 2015; 43(12):1011–1016.
48. Theofanakis C, Thomakos N, Sotiropoulou M, Rodolakis A. Perivasculular epithelioid cell tumor of the uterus: Report of two cases and mini-review of the literature. *Int J Surg Case Rep* 2016; 28:85–87.
49. Utpatel K, Calvisi DF, Köhler G et al. Complexity of PEComas. *Pathologe* 2019. doi:10.1007/s00292-019-0612-5.
50. Vang R, Kempson RL. Perivasculular epithelioid cell tumor ('PEComa') of the uterus: a subset of HMB-45-positive epithelioid mesenchymal neoplasms with an uncertain relationship to pure smooth muscle tumors. *Am. J. Surg. Pathol.* 2002; 26(1):1–13.
51. Yamamoto E, Ino K, Sakurai M et al. Fertility-sparing operation for recurrence of uterine cervical perivasculular epithelioid cell tumor. *Rare Tumors* 2010. doi:10.4081/rt.2010.e26.
52. Yamashita K, Fletcher CDM. PEComa presenting in bone: clinicopathologic analysis of 6 cases and literature review. *Am. J. Surg. Pathol.* 2010; 34(11):1622–1629.
53. Bunch K, Sunde J. Fertility sparing treatment of a malignant uterine perivasculular epithelioid cell tumor: A case report. *Gynecol Oncol Case Rep* 2014; 8:14–16.
54. Kim H-J, Lim S-J, Choi H, Park K. Malignant clear-cell myomelanocytic tumor of broad ligament—a case report. *Virchows Arch.* 2006; 448(6):867–870.
55. Wagner AJ, Malinowska-Kolodziej I, Morgan JA et al. Clinical activity of mTOR inhibition with sirolimus in malignant perivasculular epithelioid cell tumors: targeting the pathogenic activation of mTORC1 in tumors. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(5):835–840.
56. Tazelaar HD, Batts KP, Srigley JR. Primary extrapulmonary sugar tumor (PEST): a report of four cases. *Mod. Pathol.* 2001; 14(6):615–622.
57. Ong LY, Hwang WS, Wong A et al. Perivasculular epithelioid cell tumour of the vagina in an 8 year old girl. *J. Pediatr. Surg.* 2007; 42(3):564–566.
58. Rampisela D, Grossmann P, Donner LR. Rhabdoid Myomelanocytic Tumor (PEComa) of the Ovary: A Clinically Benign Case Followed for 7 Years. *Int. J. Surg. Pathol.* 2016; 24(5):431–435.
59. Westaby JD, Magdy N, Fisher C, El-Bahrawy M. Primary ovarian malignant PEComa: a case report. 404 2017. doi:<https://dx.doi.org/10.1097/PGP.0000000000000331>.
60. Yoo-Bee H, Ri SY, Jun KK, Jiyoung K. Computerized Tomography and Magnetic Resonance Imaging Findings in Malignant Perivasculular Epithelioid Cell Tumors of the Ovaries with Pulmonary Metastasis. *Iran J Radiol* 2016. doi:10.5812/iranjradiol.34712.
61. Govender D, Sabaratnam RM, Essa AS. Clear cell “sugar” tumor of the breast: another extrapulmonary site and review of the literature. *Am. J. Surg. Pathol.* 2002; 26(5):670–675.
62. Kim H, Kim J, Lee SK et al. TFE3-Expressing Perivasculular Epithelioid Cell Tumor of the Breast. *J Pathol Transl Med* 2019; 53(1):62–65.

63. Pan C-C, Yang A-H, Chiang H. Malignant perivascular epithelioid cell tumor involving the prostate. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2003; 127(2):E96-98.
64. Gondran H, Thebaud E, Moreau A et al. First pancreatic perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) treated by mTOR inhibitor. *Pancreatology* 2019; 19(4):566–568.
65. Hartley CP, Kwiatkowski DJ, Hamieh L et al. Pancreatic PEComa is a novel member of the family of tuberous sclerosis complex-associated tumors: case report and review of the literature. *Virchows Archiv* 2016; 469(6):707–710.
66. Mourra N, Lazure T, Colas C et al. Perivascular epithelioid cell tumor: the first malignant case report in the pancreas. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 2013; 21(3):e1-4.
67. Nagata S, Yuki M, Tomoeda M et al. Perivascular epithelioid cell neoplasm (PEComa) originating from the pancreas and metastasizing to the liver. *Pancreas* 2011; 40(7):1155–1157.
68. Al-Haddad M, Cramer HM, Muram T et al. Perivascular epithelioid cell tumor: an unusual pancreatic mass diagnosed by EUS-FNA. *Gastrointestinal Endoscopy* 2013; 78(1):165–167.
69. Baez JC, Landry JM, Saltzman JR et al. Pancreatic PEComa (sugar tumor): MDCT and EUS features. *JOP* 2009; 10(6):679–682.
70. Collins K, Buckley T, Anderson K et al. Perivascular Epithelioid Cell Tumor (PEComa) of Pancreas Diagnosed Preoperatively by Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration: A Case Report and Review of Literature. *Diagn. Cytopathol.* 2017; 45(1):59–65.
71. Finzi G, Micello D, Wizemann G et al. Pancreatic PEComa: a case report with ultrastructural localization of HMB-45 within melanosomes. *Ultrastruct Pathol* 2012; 36(2):124–129.
72. Heywood G, Smyrk TC, Donohue JH. Primary angiomyolipoma of the pancreas. *Pancreas* 2004; 28(4):443–445.
73. Hirabayashi K, Nakamura N, Kajiwara H et al. Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the pancreas: immunoelectron microscopy and review of the literature. *Pathol. Int.* 2009; 59(9):650–655.
74. Jiang H, Ta N, Huang X-Y et al. Pancreatic perivascular epithelioid cell tumor: A case report with clinicopathological features and a literature review. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22(13):3693–3700.
75. Kiriyma Y, Tsukamoto T, Mizoguchi Y et al. Intrahepatic peribiliary perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) associated with heterotopic pancreas: A case report. *Diagn Pathol* 2016; 11(1):81.
76. Mizuuchi Y, Nishihara K, Hayashi A et al. Perivascular epithelial cell tumor (PEComa) of the pancreas: a case report and review of previous literatures. *Surg Case Rep* 2016; 2(1):59.
77. Okuwaki K, Kida M, Masutani H et al. A resected perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the pancreas diagnosed using endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Intern. Med.* 2013; 52(18):2061–2066.
78. Petrides C, Neofytou K, Khan AZ. Pancreatic perivascular epithelioid cell tumour presenting with upper gastrointestinal bleeding. *Case Rep Oncol Med* 2015; 2015:431215.

79. Ramuz O, Lelong B, Giovannini M et al. "Sugar" tumor of the pancreas: a rare entity that is diagnosable on preoperative fine-needle biopsies. *Virchows Arch.* 2005; 446(5):555–559.
80. Sangiorgio V, Daniele L, Gallo T et al. Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology in the diagnosis of hepatic and pancreatic perivascular epithelioid cell tumors: A case series. *Diagn. Cytopathol.* 2019; 47(4):315–319.
81. Uno K, Shimizu S, Hayashi K et al. Perivascular Epithelial Cell Tumor of the Pancreas Diagnosed Preoperatively by Endoscopic Ultrasound-guided Fine-needle Aspiration. *Intern Med* 2019; 58(17):2515–2521.
82. Zemet R, Mazeh H, Neuman T et al. Asymptomatic pancreatic perivascular epithelial cell tumor (PEComa) in a male patient: report and literature review. *JOP* 2011; 12(1):55–58.
83. Zizzo M, Ugoletti L, Tumiati D et al. Primary pancreatic perivascular epithelioid cell tumor (PEComa): A surgical enigma. A systematic review of the literature. *Pancreatology* 2018; 18(3):238–245.
84. Zhang S, Chen F, Huang X et al. Perivascular epithelial cell tumor (PEComa) of the pancreas. *Medicine (Baltimore)* 2017. doi:10.1097/MD.0000000000007050.
85. Périgny M, Larochelle O, Hammel P et al. [Pancreatic perivascular epithelioid cell tumor (PEComa)]. *Ann Pathol* 2008; 28(2):138–142.
86. Chen W, Liu Y, Zhuang Y et al. Hepatic perivascular epithelioid cell neoplasm: A clinical and pathological experience in diagnosis and treatment. *Mol Clin Oncol* 2017; 6(4):487–493.
87. Hao B-B, Rao J-H, Fan Y et al. Hepatic perivascular epithelioid cell tumor in three patients. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International* 2016; 15(6):660–664.
88. Akitake R, Kimura H, Sekoguchi S et al. Perivascular Epithelioid Cell Tumor (PEComa) of the Liver Diagnosed by Contrast-enhanced Ultrasonography. *Internal Medicine* 2009; 48(24):2083–2086.
89. Ameurtesse H, Chbani L, Bennani A et al. Primary perivascular epithelioid cell tumor of the liver: new case report and literature review. *Diagn Pathol* 2014; 9:149.
90. Abhirup B, Kaushal K, Sanket M, Ganesh N. Malignant hepatic perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) – Case report and a brief review. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute* 2015; 27(4):239–242.
91. Bergamo F, Maruzzo M, Basso U et al. Neoadjuvant sirolimus for a large hepatic perivascular epithelioid cell tumor (PEComa). *World Journal of Surgical Oncology* 2014; 12(1):46.
92. Deng Y-F, Lin Q, Zhang S-H et al. Malignant angiomyolipoma in the liver: a case report with pathological and molecular analysis. *Pathol. Res. Pract.* 2008; 204(12):911–918.
93. Dežman R, Mašulović D, Popović P. Hepatic perivascular epithelioid cell tumor: A case report. *Eur J Radiol Open* 2018; 5:121–125.
94. Dickson BC, Brooks JS, Pasha TL, Zhang PJ. TFE3 expression in tumors of the microphthalmia-associated transcription factor (MiTF) family. *Int. J. Surg. Pathol.* 2011; 19(1):26–30.

95. Fang S, Dong D, Jin M. Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the kidney: MR features. *Eur Radiol* 2007; 17(7):1906–1907.
96. Guan H, Zou Y, Lv Y, Wang C. Hepatic perivascular epithelioid cell tumor treated by transarterial embolization plus radiofrequency ablation. *Medicine (Baltimore)* 2017. doi:10.1097/MD.0000000000006969.
97. Han X, Sun M-Y, Liu J-H et al. Computed tomography imaging features of hepatic perivascular epithelioid cell tumor. *Medicine (Baltimore)* 2017. doi:10.1097/MD.0000000000009046.
98. Cardoso H, Silva M, Vilas-Boas F et al. Hepatic perivascular epithelioid tumor (PEComa). A case report. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 2017; 41(4):e43–e46.
99. Hekimoglu K, Haberal M. Liver Perivascular Epithelioid Cell Tumor with an Unusual Location: Diagnostic Characteristics with Multidetector Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging. *J Clin Imaging Sci* 2017; 7:36.
100. Kirste S, Kayser G, Zipfel A et al. Unresectable hepatic PEComa: a rare malignancy treated with stereotactic body radiation therapy (SBRT) followed by complete resection. *Radiat Oncol* 2018. doi:10.1186/s13014-018-0974-5.
101. Schaeffer DF, Poulin MP. Primary hepatic perivascular epithelioid tumor (PEComa). *Ann Hepatol* 2016; 15(3):436–437.
102. Selvaggi F, Risio D, Claudi R et al. Malignant PEComa: a case report with emphasis on clinical and morphological criteria. *BMC Surg* 2011; 11:3.
103. Shen H, Chen D, Sun X et al. MRI diagnosis of perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the liver. *Rom J Morphol Embryol* 2013; 54(3):643–647.
104. Son H-J, Kang DW, Kim JH et al. Hepatic perivascular epithelioid cell tumor (PEComa): a case report with a review of literatures. *Clin Mol Hepatol* 2017; 23(1):80–86.
105. Tang D, Wang J, Tian Y et al. Hepatic perivascular epithelioid cell tumor. *Medicine (Baltimore)* 2016. doi:10.1097/MD.0000000000005572.
106. Yu D, Tang S. Hepatic perivascular epithelioid cell tumor: a case report and review of the literature. *Intern. Med.* 2013; 52(12):1333–1336.
107. Zhang X, Wang L, Jiang Y et al. Hepatic perivascular epithelioid cell tumors-not otherwise specified: a case report. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2014; 34(1):1–4.
108. Zhao L-J, Yang Y-J, Wu H et al. Perivascular epithelioid cell tumor of the liver: a case report and literature review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17(12):1665–1668.
109. Rouquie D, Eggenspieler P, Algayres J-P et al. [Malignant-like angiomyolipoma of the liver: report of one case and review of the literature]. *Ann Chir* 2006; 131(5):338–341.
110. Lee SY, Kim B. Epithelioid angiomyolipoma of the liver: a case report. *Clin Mol Hepatol* 2017; 23(1):91–94.
111. Zhan R, Li Y-Q, Chen C-Y et al. Primary kidney malignant epithelioid angiomyolipoma. *Medicine (Baltimore)* 2018. doi:10.1097/MD.00000000000011805.

112. Konosu-Fukaya S, Nakamura Y, Fujishima F et al. Renal epithelioid angiomyolipoma with malignant features: Histological evaluation and novel immunohistochemical findings. *Pathol. Int.* 2014; 64(3):133–141.
113. Argani P, Aulmann S, Karanjawala Z et al. Melanotic Xp11 translocation renal cancers: a distinctive neoplasm with overlapping features of PEComa, carcinoma, and melanoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2009; 33(4):609–619.
114. Kawaguchi K, Oda Y, Nakanishi K et al. Malignant transformation of renal angiomyolipoma: a case report. *Am. J. Surg. Pathol.* 2002; 26(4):523–529.
115. Rigby H, Yu W, Schmidt MH, Fernandez CV. Lack of response of a metastatic renal perivascular epithelial cell tumor (PEComa) to successive courses of DTIC based-therapy and imatinib mesylate. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45(2):202–206.
116. Shen Q, Rao Q, Xia Q-Y et al. Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) with *TFE3* gene rearrangement: Clinicopathological, immunohistochemical, and molecular features. *Virchows Arch* 2014; 465(5):607–613.
117. Du H, Zhou J, Xu L et al. Pigmented perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) arising from kidney. *Medicine (Baltimore)* 2016. doi:10.1097/MD.0000000000005248.
118. Lin RJ, Melamed J, Wu J. PEComa with Transcription Factor E3 Overexpression: A Diagnostic and Therapeutic Challenge. *Case Rep Oncol* 2017; 10(2):531–533.
119. Radin R, Ma Y. Malignant epithelioid renal angiomyolipoma in a patient with tuberous sclerosis. *J Comput Assist Tomogr* 2001; 25(6):873–875.
120. Warakaulle DR, Phillips RR, Turner GDH et al. Malignant monotypic epithelioid angiomyolipoma of the kidney. *Clin Radiol* 2004; 59(9):849–852.
121. Zhu J, Li H, Ding L, Cheng H. Imaging appearance of renal epithelioid angiomyolipoma. *Medicine (Baltimore)* 2018. doi:10.1097/MD.0000000000009563.
122. Danilewicz M, Strzelczyk JM, Wagrowska-Danilewicz M. Perirenal perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) coexisting with other malignancies: a case report. *Pol J Pathol* 2017; 68(1):92–95.
123. Lasri A, Touzani MA, Lahyani M et al. [Malignant renal epithelioid angiomyolipoma (EAML): about a rare case]. *Pan Afr Med J* 2019; 33:64.
124. Lattanzi M, Deng F-M, Chiriboga LA et al. Durable response to anti-PD-1 immunotherapy in epithelioid angiomyolipoma: a report on the successful treatment of a rare malignancy. *J Immunother Cancer* 2018; 6(1):97.
125. Lavrut P-M, Paparel P, Decaussin-Petrucci M. Angiomyolipome épithélioïde du rein : à propos d'une observation et discussion des critères de malignité. *Annales de Pathologie* 2017; 37(2):182–187.
126. Argani P, Zhang L, Sung Y-S et al. A novel RBMX-TFE3 gene fusion in a highly aggressive pediatric renal perivascular epithelioid cell tumor. *Genes, Chromosomes and Cancer* 2020; 59(1):58–63.

127. LIANG W, XU C, CHEN F. Primary retroperitoneal perivascular epithelioid cell neoplasm: A case report. *Oncol Lett* 2015; 10(1):469–472.
128. Singer E, Yau S, Johnson M. Retroperitoneal PEComa: Case report and review of literature. *Urol Case Rep* 2018; 19:9–10.
129. Gunia S, Awwadeh L, May M et al. Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) with perirenal manifestation. *Int. J. Urol.* 2005; 12(5):489–492.
130. Touloumis Z, Giannakou N, Sioros C et al. Retroperitoneal perivascular epithelioid cell tumours: A case report and review of literature. *World J Clin Cases* 2019; 7(21):3524–3534.
131. Gennatas C, Michalaki V, Kairi PV et al. Successful treatment with the mTOR inhibitor everolimus in a patient with perivascular epithelioid cell tumor. *World J Surg Oncol* 2012; 10:181.
132. Suemitsu R, Takeo S, Uesugi N et al. A long-term survivor with late-onset-repeated pulmonary metastasis of a PEComa. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 16(6):429–431.
133. Lans TE, van Ramshorst GH, Hermans JJ et al. Perivascular epithelioid cell tumor of the retroperitoneum in a young woman resulting in an abdominal chyloma. *J. Gastrointest. Surg.* 2009; 13(2):389–392.
134. de León DC, Pérez-Montiel D, Bandera A et al. Perivascular epithelioid cell tumor of abdominal origin. *Annals of Diagnostic Pathology* 2010; 14(3):173–177.
135. Salviato T, Altavilla G, Busatto G et al. Diffuse intra-abdominal clear cell myomelanocytic tumor: report of an unusual presentation of “PEComatosis” simulating peritoneal mesothelioma. *Ann Diagn Pathol* 2006; 10(6):352–356.
136. Creti S, Romagnoli D, Severini E et al. Primary Perivascular Epithelioid Cell Tumor (PEComa) of the Bladder: A Case Report With 2-Years of Follow-Up and Review of Current Literature. *Clinical Genitourinary Cancer* 2017; 15(1):e79–e81.
137. Sukov WR, Cheville JC, Amin MB et al. Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the urinary bladder: report of 3 cases and review of the literature. *Am. J. Surg. Pathol.* 2009; 33(2):304–308.
138. Chen XF, Yeong J, Chang KTE et al. TFE3-Expressing Epithelioid Rich Perivascular Epithelioid Cell Neoplasm (PEComa) of the Bladder with Unusual Benign Course. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2018; 48(1):110–115.
139. Parfitt JR, Bella AJ, Wehrli BM, Izawa JI. Primary PEComa of the bladder treated with primary excision and adjuvant interferon-alpha immunotherapy: a case report. *BMC Urol* 2006; 6:20.
140. Tian C, Li Z, Gao D. Bladder PEComa: A case report and literature review. *Radiol Case Rep* 2019; 14(10):1293–1296.
141. Xuesong D, Hong G, Weiguo Z. Bladder Perivascular Epithelioid Cell Tumor: Dynamic CT and MRI Presentation of 2 Cases With 2-year Follow-up and Review of the Literature. *Clin Genitourin Cancer* 2019; 17(5):e916–e922.

142. Lau SK. Malignant PEComa of the adrenal gland. *Pathology - Research and Practice* 2012; 208(2):113–117.
143. SHI Y, GENG J, XIE H, WANG B. Malignant perivascular epithelioid cell tumor arising in the mesentery: A case report. *Oncol Lett* 2015; 9(5):2189–2192.
144. Okamoto K, Okada Y, Ohno K et al. A rare case of perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the greater omentum. *World J Surg Oncol* 2018. doi:10.1186/s12957-018-1407-5.
145. Machado I, Cruz J, Lavernia J et al. Malignant PEComa With Metastatic Disease at Diagnosis and Resistance to Several Chemotherapy Regimens and Targeted Therapy (m-TOR Inhibitor). *International Journal of Surgical Pathology* 2017; 25(6):543–549.
146. Sadeghi S, Krigman H, Maluf H. Perivascular epithelioid clear cell tumor of the common bile duct. *Am. J. Surg. Pathol.* 2004; 28(8):1107–1110.
147. Xu J, Yan Y, Xiang X et al. Gastric Perivascular Epithelioid Cell Tumor (PEComa)A Morphologic, Immunohistochemical, and Molecular Study. *Am J Clin Pathol* 2019; 152(2):221–229.
148. Marano A, Maione F, Woo Y et al. Robotic wedge resection of a rare gastric perivascular epithelioid cell tumor: A case report. *World J Clin Cases* 2019; 7(23):4011–4019.
149. Park J, Seo AN. TFE3-expressing primary perivascular epithelioid cell tumor of the Lymph node mimicking nodal relapse of rectal cancer: A case report. *Int J Surg Case Rep* 2019; 59:46–49.
150. Mitteldorf CAT da S, Birolini D, da Camara-Lopes LH. A perivascular epithelioid cell tumor of the stomach: an unsuspected diagnosis. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16(4):522–525.
151. Shin SA, Choi J, Moon KC, Kim WH. Perivascular Epithelioid Cell Tumor in the Stomach. *J Pathol Transl Med* 2017; 51(4):428–432.
152. Waters PS, Mitchell DP, Murphy R et al. Primary malignant gastric PEComa – Diagnostic and technical dilemmas. *Int J Surg Case Rep* 2011; 3(2):89–91.
153. Yamada S, Nabeshima A, Noguchi H et al. Coincidence between malignant perivascular epithelioid cell tumor arising in the gastric serosa and lung adenocarcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21(4):1349–1356.
154. Flechter E, Zohar Y, Guralnik L et al. Long-lasting stable disease with mTOR inhibitor treatment in a patient with a perivascular epithelioid cell tumor: A case report and literature review. *Oncology Letters* 2016. doi:10.3892/ol.2016.5231.
155. Shi H, Wei L, Sun L, Guo A. Clinicopathologic analysis of 4 perivascular epithelioid cell tumors (PEComas) of the gastrointestinal tract. *Int. J. Surg. Pathol.* 2010; 18(4):243–247.
156. Iwamoto R, Kataoka TR, Furuhata A et al. Perivascular epithelioid cell tumor of the descending colon mimicking a gastrointestinal stromal tumor: a case report. *World J Surg Oncol* 2016. doi:10.1186/s12957-016-1046-7.
157. Righi A, Dimosthenous K, Rosai J. PEComa: another member of the MiT tumor family? *Int. J. Surg. Pathol.* 2008; 16(1):16–20.

158. Yamamoto H, Oda Y, Yao T et al. Malignant perivascular epithelioid cell tumor of the colon: Report of a case with molecular analysis. *Pathology International* 2006; 56(1):46–50.
159. Abdulkader M, Abercrombie J, McCulloch TA, Kaye PV. Colonic angiomyolipoma with a monotypic expression and a predominant epithelioid component. *J. Clin. Pathol.* 2005; 58(10):1107–1109.
160. Rs H, Ems C. PEComa of the Colon Presentation of a Case and Review of the Literature. *J Hepatol Gastroint Dis* 2016. doi:10.4172/2475-3181.1000115.
161. Park SJ, Han DK, Baek HJ et al. Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the ascending colon: the implication of IFN- $\alpha$ 2b treatment. *Korean J Pediatr* 2010; 53(11):975–978.
162. Gross E, Vernea F, Weintraub M, Koplewitz BZ. Perivascular epithelioid cell tumor of the ascending colon mesentery in a child: case report and review of the literature. *J. Pediatr. Surg.* 2010; 45(4):830–833.
163. Baek J-H, Chung MG, Jung DH, Oh JH. Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) in the transverse colon of an adolescent: a case report. *Tumori* 2007; 93(1):106–108.
164. Yanai H, Matsuura H, Sonobe H et al. Perivascular epithelioid cell tumor of the jejunum. *Pathol. Res. Pract.* 2003; 199(1):47–50.
165. Giuliani A, Romano L, Vicentini V et al. Sporadic perivascular epithelioid cell tumor of the wall of the jejunum A case report. *Ann Ital Chir* 2019.
166. Acosta Materán RV, Martín Arribas MI, Velasco Guardado A et al. Perivascular epithelioid cell tumor of the ileum. A case report. *Rev Esp Enferm Dig* 2016. doi:10.17235/reed.2016.3970/2015.
167. Agaimy A, Wünsch PH. Perivascular epithelioid cell sarcoma (malignant PEComa) of the ileum. *Pathol. Res. Pract.* 2006; 202(1):37–41.
168. Prasad SR, Sahani DV, Mino-Kenudson M et al. Neoplasms of the Perivascular Epithelioid Cell Involving the Abdomen and the Pelvis: Cross-sectional Imaging Findings. *Journal of Computer Assisted Tomography* 2007; 31(5):688–696.
169. Genevay M, Mc Kee T, Zimmer G et al. Digestive PEComas: a solution when the diagnosis fails to “fit.” *Ann Diagn Pathol* 2004; 8(6):367–372.
170. Qu G, Hu J, Cai L, Lang Z. Perivascular epithelioid cell tumor of the cecum: a case report and review of literatures. *Chin. Med. J.* 2009; 122(14):1713–1715.
171. Birkhaeuser F, Ackermann C, Flueckiger T et al. First Description of a PEComa (Perivascular Epithelioid Cell Tumor) of the Colon: Report of a Case and Review of the Literature. *Dis Colon Rectum* 2004; 47(10):1734–1737.
172. Scheppach W, Reissmann N, Sprinz T et al. PEComa of the colon resistant to sirolimus but responsive to doxorubicin/ifosfamide. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19(10):1657–1660.
173. Iwa N, Yutani C, Kobayashi TK. Presence of eosinophilic intracytoplasmic inclusions diagnosed by fine needle aspiration cytology in perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) arising from the cecum. *Diagn. Cytopathol.* 2019; 47(4):359–361.

174. Cheng J, Deng M, Gao J, Tao K. A recurrent perivascular epithelioid cell tumor of sigmoid colon with pancreatic metastasis: an extremely rare case report and review of the literature. *Int J Colorectal Dis* 2016; 31(6):1237–1240.
175. Freeman HJ, Webber DL. Perivascular epithelioid cell neoplasm of the colon. *World J Gastrointest Oncol* 2010; 2(4):205–208.
176. Pisharody U, Craver RD, Brown RF et al. Metastatic perivascular epithelioid cell tumor of the colon in a child. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2008; 46(5):598–601.
177. Tanaka M, Kato K, Gomi K et al. Perivascular epithelioid cell tumor with SFPQ/PSF-TFE3 gene fusion in a patient with advanced neuroblastoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2009; 33(9):1416–1420.
178. Lin K-H, Chang N-J, Liou L-R et al. Successful management of perivascular epithelioid cell tumor of the rectum with recurrent liver metastases. *Medicine (Baltimore)* 2018. doi:10.1097/MD.00000000000011679.
179. Evert M, Wardelmann E, Nestler G et al. Abdominopelvic perivascular epithelioid cell sarcoma (malignant PEComa) mimicking gastrointestinal stromal tumour of the rectum. *Histopathology* 2005; 46(1):115–117.
180. Kanazawa A, Fujii S, Godai T et al. Perivascular epithelioid cell tumor of the rectum: report of a case and review of the literature. *World J Surg Oncol* 2014; 12:12.
181. Ryan P, Nguyen V-H, Gholum S et al. Polypoid PEComa in the rectum of a 15-year-old girl: case report and review of PEComa in the gastrointestinal tract. *Am. J. Surg. Pathol.* 2009; 33(3):475–482.
182. Im S, Yoo C, Jung J-H et al. Primary perivascular epithelioid cell tumor in the rectum: a case report and review of the literature. *Pathol. Res. Pract.* 2013; 209(4):244–248.
183. Chakrabarti A, Bandyopadhyay M, Purkayastha B. Malignant perivascular epithelioid cell tumour (PEComa) of the lung – a rare entity. *Innov Surg Sci* 2017; 2(1):39–42.
184. Vijayabhaskar R, Mehta SS, Deodhar KK et al. PEComa of the lung. *J Cancer Res Ther* 2010; 6(1):109–111.
185. Yan B, Yau EX, Petersson F. Clear cell “sugar” tumour of the lung with malignant histological features and melanin pigmentation--the first reported case. *Histopathology* 2011; 58(3):498–500.
186. Zarbis N, Barth TFE, Blumstein NM, Schelzig H. Pecoma of the lung: a benign tumor with extensive 18F-2-deoxy-D-glucose uptake. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007; 6(5):676–678.
187. Zhao J, Teng H, Zhao R et al. Malignant perivascular epithelioid cell tumor of the lung synchronous with a primary adenocarcinoma: one case report and review of the literature. *BMC Cancer* 2019. doi:10.1186/s12885-019-5383-0.
188. Caliò A, Mengoli MC, Cavazza A et al. Cathepsin K expression in clear cell “sugar” tumor (PEComa) of the lung. *Virchows Archiv* 2018; 473(1):55–59.
189. Au RTM, Ahmed ADB, Ho BCS et al. Malignant Pleural PEComa: A Previously Undocumented Site. *Int J Surg Pathol* 2019;1066896919893074.

190. Tai Y, Wei L, Shi H. Perivascular Epithelioid Cell Tumor of the Heart in a Child. *Pediatr Dev Pathol* 2010; 13(5):412–414.
191. Mollazadeh R, Moaref AR, Ghazinoor M et al. Pericardial PEComa: echocardiographic features. *Int. J. Cardiol.* 2009; 132(1):e5-7.
192. Liegl B, Hornick JL, Fletcher CDM. Primary cutaneous PEComa: distinctive clear cell lesions of skin. *Am. J. Surg. Pathol.* 2008; 32(4):608–614.
193. Stuart LN, Tipton RG, DeWall MR et al. Primary cutaneous perivascular epithelioid cell tumor (PEComa): Five new cases and review of the literature. *Journal of Cutaneous Pathology* 2017; 44(8):713–721.
194. Girardi FM, Nunes AB, Hauth LA. Malignant subcutaneous PEComa on the cheek. *An Bras Dermatol* 2018; 93(6):934–935.
195. Ghazali N, Cascarini L, Norris P et al. Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the cheek. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontontology* 2010; 110(1):e26–e31.
196. Greveling K, Winneperenninckx VJL, Nagtzaam IF et al. Malignant perivascular epithelioid cell tumor: a case report of a cutaneous tumor on the cheek of a male patient. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2013; 69(5):e262–e264.
197. Shon W, Kim J, Sukov W, Reith J. Malignant TFE3-rearranged perivascular epithelioid cell neoplasm (PEComa) presenting as a subcutaneous mass. *Br. J. Dermatol.* 2016; 174(3):617–620.
198. Mentzel T, Reisshauer S, Rutten A et al. Cutaneous clear cell myomelanocytic tumour: a new member of the growing family of perivascular epithelioid cell tumours (PEComas). Clinicopathological and immunohistochemical analysis of seven cases. *Histopathology* 2005; 46(5):498–504.
199. de Saint Aubain Somerhausen N, Gomez Galdon M, Bouffoux B et al. Clear cell “sugar” tumor (PEComa) of the skin: a case report. *J. Cutan. Pathol.* 2005; 32(6):441–444.
200. Lao IW, Yu L, Wang J. Malignant perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the femur: a case report and literature review. *Diagn Pathol* 2015. doi:10.1186/s13000-015-0292-2.
201. Sadigh S, Shah P, Weber K et al. Primary malignant perivascular epithelioid cell neoplasm (PEComa) of the bone mimicking granular cell tumor in core biopsy: A case report and literature review. *Oncol Lett* 2018; 15(3):2946–2952.
202. Karpathiou G, Barral FG, Habougit C et al. The eight year evolution of an osseous PEComa. *Pathology International* 2017; 67(3):181–182.
203. Torii I, Kondo N, Takuwa T et al. Perivascular epithelioid cell tumor of the rib. *Virchows Arch.* 2008; 452(6):697–702.
204. Righi A, Dimosthenous K, Rosai J. PEComa: Another Member of the MiT Tumor Family? *Int J Surg Pathol* 2008; 16(1):16–20.

205. Gebhart M, Coltofeanu A. PEComa of the talus: a unique case of a soft tissue tumor within bone. *Acta Chir Belg.* 2019; 119(2):118–122.
206. Osei DA, Alvandi F, Brooks JS, Ogilvie CM. PEComa of the Upper Extremity: A Unique Case and Description of an Initial Response to Neoadjuvant Chemotherapy. *Sarcoma* 2007; 2007:53056.
207. Haiges D, Kurz P, Laaff H et al. Malignant PEComa. *J. Cutan. Pathol.* 2018; 45(1):84–89.
208. Kien T. M, Eric C. B. Perivascular epithelioid cell tumour (PEComa) of the soft tissue. *Pathology* 2006; 38(5):415–420.
209. Alnajar H, Brickman A, Buckingham L, Arvanitis LD. Metastatic malignant PEComa of the leg with identification of ATRX mutation by next-generation sequencing. *Virchows Archiv* 2018; 472(3):499–503.
210. Folpe AL, McKenney JK, Li Z et al. Clear cell myomelanocytic tumor of the thigh: report of a unique case. *Am. J. Surg. Pathol.* 2002; 26(6):809–812.
211. Harris GC, McCulloch TA, Perks G, Fisher C. Malignant Perivascular Epithelioid Cell Tumour (“PEComa”) of Soft Tissue: A Unique Case. *The American Journal of Surgical Pathology* 2004; 28(12):1655–1658.
212. Weinreb I, Howarth D, Latta E et al. Perivascular epithelioid cell neoplasms (PEComas): four malignant cases expanding the histopathological spectrum and a description of a unique finding. *Virchows Arch.* 2007; 450(4):463–470.
213. Maloney N, Giannikou K, Lefferts J et al. Expanding the Histomorphologic Spectrum of TFE3 Rearranged PEComas. *Human Pathology*. doi:10.1016/j.humpath.2018.03.023.
214. Parfitt JR, Keith JL, Megyesi JF, Ang LC. Metastatic PEComa to the brain. *Acta Neuropathol.* 2006; 112(3):349–351.
215. Lehman NL. Malignant PEComa of the skull base. *Am. J. Surg. Pathol.* 2004; 28(9):1230–1232.
216. Kuroda N, Goda M, Kazakov DV et al. Perivascular epithelioid cell tumor of the nasal cavity with TFE3 expression. *Pathol. Int.* 2009; 59(10):769–770.
217. Bandhlish A, Leon Barnes E, Rabban JT, McHugh JB. Perivascular Epithelioid Cell Tumors (PEComas) of the Head and Neck: Report of Three Cases and Review of the Literature. *Head Neck Pathol* 2011; 5(3):233–240.
218. Banerjee SS, Eyden B, Trenholm PW et al. Monotypic Angiomyolipoma of the Nasal Cavity: A Heretofore Undescribed Occurrence. *Int J Surg Pathol* 2001; 9(4):309–315.
219. Bocciolini C, Fornelli A, Casadei GP et al. PEComa of the Nasal Cavity with Worrisome Histologic Features and Benign Behavior: A Case Report. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2013; 122(11):725–728.
220. Gana S, Morbini P, Giourgos G et al. Early onset of a nasal perivascular epithelioid cell neoplasm not related to tuberous sclerosis complex. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2012; 32(3):198–201.

221. Panelos J, Gallo O, Scala I, Franchi A. PEComa of the nasal septum. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 141(4):543–544.
222. Koutlas IG, Pambuccian SE, Jessurun J et al. Perivascular epithelioid cell tumor of the oral mucosa. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2005; 129(5):690–693.
223. Saluja K, Thomas J, Zhang S et al. Malignant perivascular epithelioid cell tumor of the oropharynx with strong TFE3 expression mimicking alveolar soft part sarcoma: a case report and review of the literature. *Hum. Pathol.* 2018; 76:149–155.
224. Huai-yin S, Li-xin W, Lu S, Ai-tao G. Perivascular epithelioid cell tumors of the laryngopharynx: three case reports and literature review. *Pathol. Res. Pract.* 2009; 205(9):595–600.
225. Alam MS, Mukherjee B, Krishnakumar S, Biswas J. Malignant perivascular epithelioid cell tumor of the orbit: Report of a case and review of literature. *Indian J Ophthalmol* 2017; 65(9):889–891.
226. Varan A, Bayhan T, Kiratli H et al. An orbital perivascular epithelioid cell tumor in a 7-year-old boy: case report and review of the literature. *J AAPOS* 2017; 21(4):325–328.e1.
227. Furusato E, Cameron JD, Newsom RW et al. Ocular perivascular epithelioid cell tumor: report of 2 cases with distinct clinical presentations. *Hum. Pathol.* 2010; 41(5):768–772.
228. Lubo I, Fermín I, Massarelli O et al. Perivascular Epithelioid Cell Tumour with Intraorbital Location: Report of a Case and Review of the Literature. *Case Rep Pathol* 2016; 2016:1936421.
229. Iyengar P, Deangelis DD, Greenberg M, Taylor G. Perivascular epithelioid cell tumor of the orbit: a case report and review of the literature. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2005; 8(1):98–104.
230. Guthoff R, Guthoff T, Mueller-Hermelink HK et al. Perivascular epithelioid cell tumor of the orbit. *Arch. Ophthalmol.* 2008; 126(7):1009–1011.
231. Chen I-Y, Yang S-F, Chen F-M, Chai C-Y. Abdominopelvic perivascular epithelioid cell tumor with overt malignancy: a case report. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2005; 21(6):277–281.
232. Kumar S, Lal A, Acharya N, Sharma V. Perivascular epithelioid cell tumour (PEComa) of the inferior vena cava presenting as an adrenal mass. *Cancer Imaging* 2010; 10(1):77–79.
233. Tynski Z, Chiang W, Barrett A. An Inguinal Perivascular Epithelioid Cell Tumor Metastatic to the Orbit. *Case Rep Pathol* 2018. doi:10.1155/2018/5749421.
234. Peng J, Yu B, Wang J et al. An unresectable malignant perivascular epithelioid cell tumor resistant to multiple combined chemotherapies: a unique case report. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2010; 32(4):e136–138.
235. Yang W, Li G, Wei-qiang Z. Multifocal PEComa (PEComatosis) of the female genital tract and pelvis: a case report and review of the literature. *Diagn Pathol* 2012; 7(1):23.
236. Handa A, Fujita K, Kono T et al. Radiological findings of perivascular epithelioid cell tumour (PEComa) of the falciform ligament. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2016; 60(6):741–743.
237. Boorjian SA, Sheinin Y, Crispen PL et al. Hormone receptor expression in renal angiomyolipoma: clinicopathologic correlation. *Urology* 2008; 72(4):927–932.

238. Martignoni G, Bonetti F, Chilos M et al. Cathepsin K expression in the spectrum of perivascular epithelioid cell (PEC) lesions of the kidney. *Mod. Pathol.* 2012; 25(1):100–111.
239. Motyckova G, Weilbaecher KN, Horstmann M et al. Linking osteopetrosis and pycnodysostosis: regulation of cathepsin K expression by the microphthalmia transcription factor family. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2001; 98(10):5798–5803.
240. Gulavita P, Fletcher CDM, Hirsch MS. PNL2: an adjunctive biomarker for renal angiomyolipomas and perivascular epithelioid cell tumours. *Histopathology* 2018; 72(3):441–448.
241. Valencia-Guerrero A, Pinto A, Anderson WJ et al. PNL2: A Useful Adjunct Biomarker to HMB45 in the Diagnosis of Uterine Perivascular Epithelioid Cell Tumor (PEComa). *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2019. doi:10.1097/PGP.0000000000000653.
242. Carsillo T, Astrinidis A, Henske EP. Mutations in the tuberous sclerosis complex gene TSC2 are a cause of sporadic pulmonary lymphangioleiomyomatosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97(11):6085–6090.
243. Dabora SL, Jozwiak S, Franz DN et al. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs. *Am. J. Hum. Genet.* 2001; 68(1):64–80.
244. Pan C-C, Chung M-Y, Ng K-F et al. Constant allelic alteration on chromosome 16p (TSC2 gene) in perivascular epithelioid cell tumour (PEComa): genetic evidence for the relationship of PEComa with angiomyolipoma. *J. Pathol.* 2008; 214(3):387–393.
245. Benvenuto G, Li S, Brown SJ et al. The tuberous sclerosis-1 (TSC1) gene product hamartin suppresses cell growth and augments the expression of the TSC2 product tuberin by inhibiting its ubiquitination. *Oncogene* 2000; 19(54):6306–6316.
246. Bing Z, Yao Y, Pasha T et al. p53 in Pure Epithelioid PEComa: An Immunohistochemistry Study and Gene Mutation Analysis. *International Journal of Surgical Pathology* 2012. doi:10.1177/1066896912441829.
247. Dreyer C, Sablin M-P, Faivre S, Raymond E. [Topics in mTOR pathway and its inhibitors]. *Bull Cancer* 2009; 96(1):87–94.
248. Tsuda M, Davis IJ, Argani P et al. TFE3 fusions activate MET signaling by transcriptional up-regulation, defining another class of tumors as candidates for therapeutic MET inhibition. *Cancer Res.* 2007; 67(3):919–929.
249. Bennett JA, Braga AC, Pinto A et al. Uterine PEComas: A Morphological, Immunohistochemical, and Molecular Analysis of 32 Tumors. *Am J Surg Pathol* 2018; 42(10):1370–1383.
250. Wang X-T, Xia Q-Y, Ni H et al. SFPQ/PSF-TFE3 renal cell carcinoma: a clinicopathologic study emphasizing extended morphology and reviewing the differences between SFPQ-TFE3 RCC and the corresponding mesenchymal neoplasm despite an identical gene fusion. *Human Pathology* 2017; 63:190–200.
251. Rao Q, Shen Q, Xia Q et al. *psf/sfpq*: Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Characteristics Suggesting Classification as a Distinct Entity Is a Very Common Gene Fusion

Partner in : Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Characteristics Suggesting Classification as a Distinct Entity  
*tfe3*: Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Characteristics Suggesting Classification as a Distinct Entity Rearrangement-associated Perivascular Epithelioid Cell Tumors (pecomas) and Melanotic Xp11 Translocation Renal Cancers: Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Characteristics Suggesting Classification as a Distinct Entity. *The American Journal of Surgical Pathology* 2015; 39(9):1181–1196.

252. Schoolmeester JK, Dao LN, Sukov WR et al. TFE3 Translocation Associated Perivascular Epithelioid Cell Neoplasm (PEComa) of the Gynecologic Tract: Morphology, Immunophenotype, Differential Diagnosis. *Am J Surg Pathol* 2015; 39(3):394–404.
253. Simpson KW, Albores-Saavedra J. HMB-45 reactivity in conventional uterine leiomyosarcomas. *Am. J. Surg. Pathol.* 2007; 31(1):95–98.
254. Tan Y, Zhang H, Xiao E-H. Perivascular epithelioid cell tumour: Dynamic CT, MRI and clinicopathological characteristics—Analysis of 32 cases and review of the literature. *Clinical Radiology* 2013; 68(6):555–561.
255. Iwenofu OH, Lackman RD, Staddon AP et al. Phospho-S6 ribosomal protein: a potential new predictive sarcoma marker for targeted mTOR therapy. *Mod. Pathol.* 2008; 21(3):231–237.
256. Sanfilippo R, Jones RL, Blay J-Y et al. Role of Chemotherapy, VEGFR Inhibitors, and mTOR Inhibitors in Advanced Perivascular Epithelioid Cell Tumors (PEComas). *Clin Cancer Res* 2019;1078-0432.CCR-19-0288.
257. Schoolmeester JK, Howitt BE, Hirsch MS et al. Perivascular epithelioid cell neoplasm (PEComa) of the gynecologic tract: clinicopathologic and immunohistochemical characterization of 16 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2014; 38(2):176–188.
258. Conlon N, Soslow RA, Murali R. PERIVASCULAR EPITHELIOID TUMOURS (PEComas) OF THE GYNAECOLOGICAL TRACT. *J Clin Pathol* 2015; 68(6):418–426.

Université  
de Strasbourg



Faculté  
de médecine

### DECLARATION SUR L'HONNEUR

*Document avec signature originale devant être joint :*

- à votre mémoire de D.E.S.

- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : BOURGMYER Prénom : Agathe

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

**A écrire à la main** : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

*J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.*

**Signature originale :**

*A Strasbourg, le 21/07/20*

*Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.*

**RESUME :****Introduction**

Les tumeurs à cellules épithélioïdes périvasculaires ou PEComes appartiennent à une famille hétérogène comprenant l'angiomyolipome (AML), la lymphangioleiomyomatose (LAM), la tumeur myomélanocytaire à cellules claires du ligament falciforme / ligamentum teres (CCMT), la tumeur à cellules claires du poumon (CCST) et un sous-groupe appelé PECome-NOS. La classification de l'OMS décrit les PEComes comme « des tumeurs mésenchymateuses composées de cellules épithélioïdes périvasculaires distinctives à l'histologie et l'immunohistochimie ». Le but de cette étude était de décrire l'histoire naturelle des PEComes, d'analyser les facteurs associés à la survie globale, de décrire la réponse aux traitements et de décrire les caractéristiques cliniques des PEComes transloqués *TFE3*.

**Matériel et méthode**

Cette étude était multicentrique rétrospective en association avec le Groupe Sarcome Français (GSF). Nous avons examiné tous les PEComes, excepté les AML triphasiques et LAM, confirmés par un anatomopathologiste expert, diagnostiqués en France et dans un centre à Leuven en Belgique, entre 1992 et 2019.

**Résultats**

Au total, 92 patients ont été analysés. L'âge médian était de 55,7 ans avec une prédominance féminine, le site primaire le plus fréquent était l'utérus (23%) et le site métastatique le plus fréquent était le poumon (63,6%). Les taux de survie globale étaient de 90,7% à 1 an et de 54,8% à 5 ans. En analyse univariée, la taille tumorale de plus de 6,5cm, une atteinte des ganglions lymphatiques régionaux et la présence de métastases se sont avérées être associées à une mortalité accrue. En première ligne de traitement, aucune différence statistiquement significative de la survie sans progression n'a été mise en évidence entre les patients traités par une chimiothérapie à base d'anthracycline par rapport aux inhibiteurs de mTOR ( $p = 0,2$ ). Les PEComes transloqués *TFE3* sont le plus souvent associés à une localisation ORL et semblent plus bénéficier des inhibiteurs de mTOR.

**Conclusion**

Pour la première fois, notre étude permet de décrire l'histoire naturelle des PEComes qui ont un comportement plutôt agressif et met en évidence des facteurs pronostiques influençant la survie.

**Rubrique de classement : Oncologie médicale**


---

**Mots-clés :** Sarcome, PECome, Inhibiteur de mTOR, *TFE3*

---

**Président :** Professeur Jean-Emmanuel Kurtz

**Assesseurs :** Professeur Gabriel Malouf

Professeur Xavier Pivot

Professeur Marie-Pierre Chenard

Docteur Céline Charon-Barra

---

**Adresse de l'auteur :** 12, quai des joncs, 67000 Strasbourg