



Soft tissue tumours with FN1 (Fibronectin 1) fusion gene

Corinne Bouvier, Hugo Nihous, Nicolas Macagno

► To cite this version:

Corinne Bouvier, Hugo Nihous, Nicolas Macagno. Soft tissue tumours with FN1 (Fibronectin 1) fusion gene. *Annales de Pathologie*, 2022, 42 (3), pp.242-248. 10.1016/j.annpat.2022.01.018 . hal-03780222

HAL Id: hal-03780222

<https://amu.hal.science/hal-03780222>

Submitted on 3 Mar 2023

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

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

Tumeurs des tissus mous avec fusion du gène *FN1* (Fibronectine 1)

Soft tissue tumours with FN1 (Fibronectin 1) fusion gene

Corinne Bouvier^{a,b,*}, Hugo Nihous^a,
Nicolas Macagno^{a,b}

^a Service d'anatomie pathologique et de neuropathologie, hôpital de la Timone, 264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille cedex 05, France

^b Inserm MMG, Aix-Marseille Université, Marseille, France

MOTS CLÉS

FN1 ;
Chondrome ;
Chondromatose
synoviale ;
Fibrome
aponévrotique
calcifiant ;
Tumeur
phosphaturique
mésenchymateuse ;
Tumeurs
mésenchymateuses
chondroïdes et
calcifiées

Résumé Les tumeurs des tissus mous, présentant un réarrangement récurrent du gène de la fibronectine 1, ont en commun une matrice chondroïde plus ou moins calcifiée et une évolution en général indolente. Elles regroupent les entités suivantes : les chondromes des tissus mous, la chondromatose synoviale, le fibrome aponévrotique calcifiant, la tumeur phosphaturique mésenchymateuse, ainsi que les « tumeurs mésenchymateuses chondroïdes et calcifiées », de description récente et aux caractéristiques histologiques hétérogènes. Cette revue aborde les aspects anatomocliniques, histopathologiques et moléculaires des différentes entités, ainsi que les diagnostics différentiels.

KEYWORDS

FN1;
Soft tissue
chondroma;
Synovial

Summary Translocations involving *FN1* gene have been described in several tumours, which share the presence of a cartilaginous matrix with or without calcifications and a good prognosis. They encompass: soft tissue chondroma, synovial chondromatosis, calcifying aponeurotic

chondromatosis;
Calcifying
aponeurotic fibroma;
Phosphaturic
mesenchymal
tumour;
Calcified chondroid
mesenchymal
neoplasms

fibroma, phosphaturic mesenchymal tumour and a new spectrum of tumours: “the calcified chondroid mesenchymal neoplasms”. We review all the clinical, histopathological and molecular data of these tumours and discuss the differential diagnoses.
© 2022 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Les tumeurs des tissus mous avec des territoires de matrice chondroïde, plus ou moins accompagnée de calcifications ou de foyers d'ossification, sont relativement fréquentes. Leur diagnostic histologique n'est pas toujours aisé. Les difficultés diagnostiques résident dans l'identification précise de la nature de la matrice, qui peut être immature, ainsi que dans son manque de spécificité [1].

Le premier réflexe à avoir est de s'assurer, sur le plan clinique et/ou radiologique, de l'absence de lésion osseuse associée, afin d'écarter une lésion osseuse maligne avec extension tumorale au sein des tissus mous. En effet, les lésions conjonctives développées primitivement dans les tissus mous, avec une matrice chondroïde, sont en général bénignes ou à potentiel d'agressivité locale.

Récemment, tout un spectre tumoral avec matrice chondroïde a été individualisé avec, pour dénominateur moléculaire commun, un réarrangement de *FN1*, le gène codant la protéine Fibronectine 1, une glycoprotéine essentielle de la matrice extracellulaire. Cette revue présente les différentes entités appartenant au groupe des tumeurs des tissus mous avec matrice chondroïde en décrivant leurs caractéristiques histologiques et moléculaires, ainsi que leurs diagnostics différentiels (Tableau 1).

Les chondromes des tissus mous

Généralités : les chondromes des tissus mous se développent, le plus souvent, au niveau des doigts (80 %) ou des orteils de l'adulte. Ce sont, en général, des lésions uniques, de petite taille (< 2 cm), non douloureuses, avec une vitesse de croissance lente. Radiologiquement, ces tumeurs, bien limitées, ne sont pas associées à une infiltration osseuse, mais elles peuvent présenter des calcifications curvilinéaires ou en anneau. À l'IRM, les chondromes des tissus mous présentent un hypersignal en séquence T2. Macroscopiquement, ils apparaissent bien limités avec un aspect multinodulaire, chondroïde, de couleur blanche ou bleutée, parfois calcifiés ou avec des zones myxoïdes (Fig. 1).

Histologie : les chondromes des tissus mous s'organisent selon une architecture en lobules cartilagineux, avec variation en taille et en densité cellulaire. La matrice cartilagineuse est essentiellement hyaline, contenant des chondrocytes épithélioïdes ou ronds disposés à l'intérieur de logettes, avec souvent un petit artefact de rétraction qui sépare la cellule de sa matrice. La matrice peut aussi être

dissoute et apparaître myxoïde, où les chondrocytes perdent leur forme habituelle et deviennent allongés, fusiformes ou étoilés, et semblent flotter dans la matrice, celle-ci apparaissant alors au contact direct des cellules. La matrice peut parfois comporter des calcifications amorphes ou péri-cellulaires conférant un aspect proche du chondroblastome (« chondroblastoma-like » des anglosaxons). La lésion est généralement bien circonscrite et les chondrocytes sont dépourvus de pléomorphisme ou d'activité mitotique. De rares plages de remaniements ischémiques peuvent être présentes.

Biologie moléculaire : les chondromes des tissus mous ne présentent pas de mutation des gènes *IDH*, contrairement à ceux de l'os [2]. Les études de cytogénétique ont montré des anomalies chromosomiques clonales : monosomie 6, trisomie 5, ainsi que des réarrangements de la région 12q13-15 impliquant le gène *HMG2* [3,4]. Plus récemment, des réarrangements récurrents du gène de la Fibronectine 1 (2q35) ont été rapportés avec des gènes de fusion *FN1::FGFR1* ou *FGFR2* [5], en particulier dans les chondromes des tissus mous richement calcifiés.

Diagnostics différentiels : les principaux diagnostics différentiels sont l'extension dans les tissus mous d'une tumeur cartilagineuse osseuse maligne, le chondrome périosté, qui se développe typiquement à la surface d'un os, et la chondromatose synoviale ou ténosynoviale. En topographie acrale, il convient également d'éliminer une tumeur acrale fibrochondromyxoïde (Fig. 3). Cette entité, récemment décrite, est caractérisée par une prolifération tumorale lobulée constituée de cellules arrondies à noyau réniforme. Ces cellules sont dispersées ou parfois regroupées en îlots dans une matrice chondroïde ou myxoïde dont les septa sont fibrohyalins et riches en vaisseaux. Les tumeurs acrales fibrochondromyxoïdes sont définies par un transcrite de fusion *THBS1::ADGFR5* [6]. De même, il faudra éliminer une tumeur mixte et un myoépithéliome qui peuvent comporter des territoires de matrice chondroïde. Les tumeurs mixtes présentent une différenciation épithéliale, myoépithéliale et mésenchymateuse, et partagent donc avec les myoépithéliomes une partie de leur phénotype, à savoir l'expression variable et par ordre de sensibilité décroissante des cytokératines, de la PS100, de Sox10, de la calponine, de l'EMA, de la GFAP, de l'Actine musculaire lisse, de la desmine et de P63. Les tumeurs mixtes présentent en plus une différenciation épithéliale ductulaire et des réarrangements de *PLAG1* ou d'*HMG2*, tandis que les myoépithéliomes sont purement constitués de cellules myoépithéliales et associés à des réarrangements des gènes *EWSR1* ou *FUS* [7].

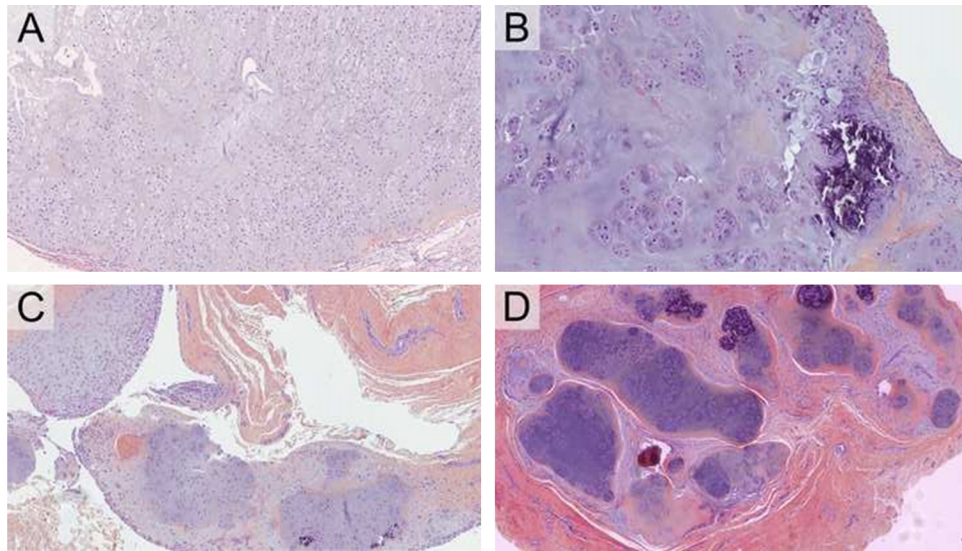


Figure 1. A. Chondrome des tissus mous : tumeur lobulée discrètement hypercellulaire, matrice myxoïde. B et C. Chondromatose synoviale. C. Nodules cartilagineux enchâssés dans la synoviale. B. À plus fort grossissement, tumeur à matrice hyaline contenant des chondrocytes agencés en clusters. D. Chondromatose téno-synoviale : lobules de cartilage hyalin avec ossification périphérique au sein d'une structure tendineuse d'un doigt.
A. Soft tissue chondromas: lobulated slightly cellular tumour with myxoid matrix. B and C. Synovial chondromatosis. C. Cartilaginous nodules embedded in synovium. B. At higher magnification clustered chondrocytes in a hyaline matrix. D. Tenosynovial chondromatosis: nodules of hyaline cartilage in a tendon of a finger.

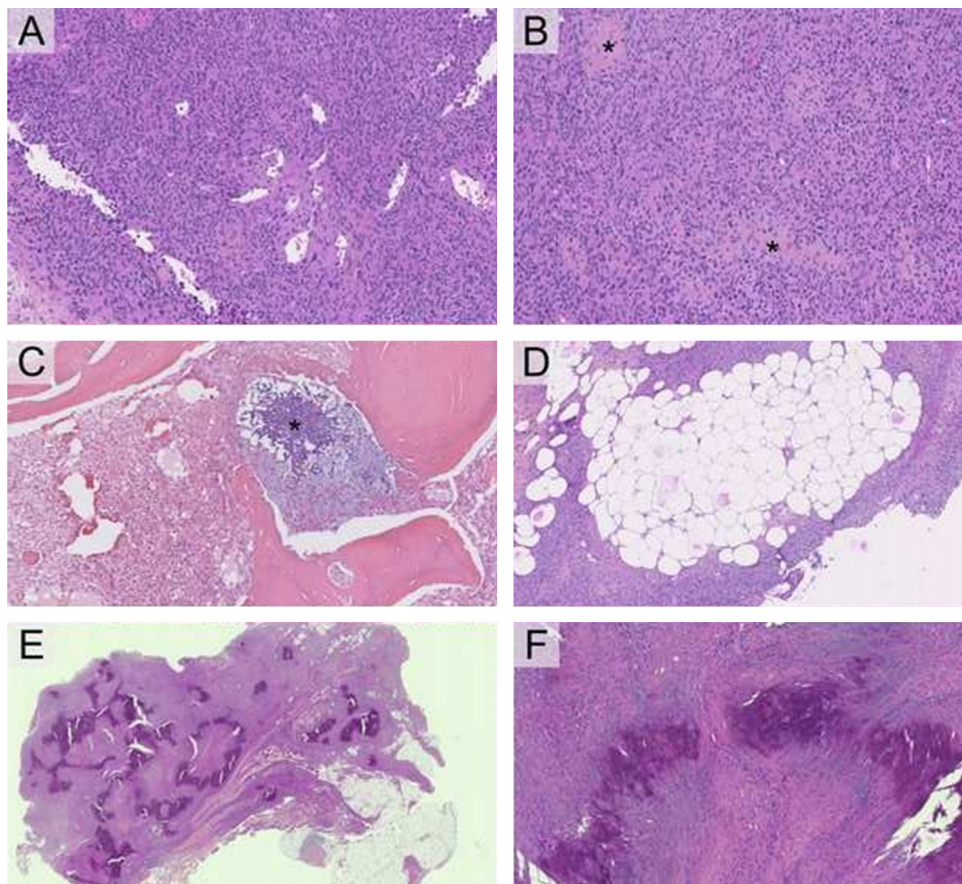


Figure 2. A–D. Tumeur phosphaturique mésenchymateuse. A. Prolifération de cellules ovalaires ou fusiformes avec vascularisation de type hémangiopéricytaire. B. Petits secteurs de matrice ostéoïde (*). C. Foyer de calcifications (*) en amas dans une localisation osseuse. D. Composante adipeuse. E et F. Fibrome aponévrotique calcifiant. E. Tumeur mal limitée siégeant dans une aponévrose et infiltrant le tissu adipeux. F. Foyers de calcifications épars au sein desquels on visualise des cellules arrondies « chondrocyte-like ».
A–D. Phosphaturic mesenchymal tumour. A. Proliferation of fusiform bland cells with a staghorn vessels. B. Focal osteoid deposition (). C. Grungy calcifications (*) in a bone tumour. D. Adipocytic component. E and F. Calcifying aponeurotic fibroma. E. Infiltrative spindle cell lesion within subcutaneous fat. F. Calcified foci with chondroid areas containing round « chondrocyte-like » cells.*

Tableau 1 Caractéristiques anatomocliniques des lésions des tissus mous avec réarrangement du gène <i>FN1</i> .					
	Chondrome des tissus mous	Chondromatose synoviale	Fibrome Aponévrotique calcifiant	Tumeur phosphaturique mésenchymateuse	Tumeurs « mésenchymateuses chondroïdes et calcifiées »
Âge et topo	30–40 ans ; extrémités	40 ans ; ubiquitaire mais genou ++, ATM ; parfois extra-synovial	5-15 ans Extrémités (palmoplantaire)	Ubiquitaire ; os ou tissus mous	40 ans ; extrémités, ATM
Matrice	Cartilagineuse hyaline ou myxoïde ; parfois califiée CB-like	Cartilagineuse hyaline avec calcifications et ossification enchondrale possibles	Zones de calcification avec cellules « chondrocyte-like » au contact d'une matrice chondroïde	Calcifications grossières ; matrice chondroïde ou ostéoïde ; parfois tissu adipeux	Matrice chondroïde ; calcifications ; parfois cristaux de pyrophosphate de calcium
Histo	Lobules avec chondrocytes	Chondrocytes en clusters	Prolifération mal limitée de cellules fusiformes	Prolifération fusiforme ; vascularisation en « bois de cerf » ; cellules géantes multinucléées	Cellules ovalaires histiocytoïdes ou fusiformes ; cellules géantes multinucléées
Données moléculaires	<i>FN1::FGFR1</i> ou <i>FN1::FGFR2</i>	<i>FN1::ACVR2A</i>	<i>FN1::EGF</i>	<i>FN1::FGF1</i> ou <i>FN1::FGFR1</i>	<i>FN1::FGFR2</i> , <i>FN1::FGFR1</i> ; <i>FN1::MERTK</i> , <i>FN1::TEK1</i> ; <i>FN1::NTRK1</i>
Évolution	Récidive 15 %	Récidive 15–20 % ; transformation maligne 5–10 %	Récidive jusqu'à 50 %	Bénigne ; normalisation du bilan biologique après exérèse ; rares cas malins	Plutôt bénigne mais entité hétérogène ; en cours de description
CB-like : chondroblastoma-like ; ATM : articulation temporo-mandibulaire.					

Évolution et traitement : le pronostic des chondromes des tissus mous est excellent avec de rares cas de récurrence locale. Le traitement consiste en une exérèse chirurgicale simple.

La chondromatose synoviale

Généralités : la chondromatose synoviale est une pathologie articulaire de l'adulte (3^e et 5^e décades), qui est plus fréquente chez l'homme et intéresse, dans deux tiers des cas, le genou, puis, plus rarement, la hanche, le coude, l'épaule et l'articulation temporo-mandibulaire. Celle-ci se développe, parfois, au niveau des doigts ; l'atteinte est alors prédominante au niveau des tendons et on utilise alors le terme de « chondromatose ténosynoviale ». Cliniquement, on observe des douleurs et parfois des blocages articulaires. L'imagerie met en évidence des nodules à point de départ articulaire, parfois calcifiés, en hypersignal T2 en IRM. L'os adjacent peut être érodé. Macroscopiquement, on observe de multiples nodules de cartilage hyalin, enchâssés dans la synoviale.

Histologie : les chondrocytes sont agencés en petits groupements (clusters) au sein d'une matrice hyaline, avec calcifications possibles (Fig. 1). Une ossification

enchondrale périphérique peut être présente, d'autant plus si la lésion est ancienne. Contrairement aux lésions à point de départ intraosseux, binucléations, noyaux hyperchromatiques et infiltration de la corticale osseuse ne sont pas synonymes de malignité dans le cadre des chondromatoses (ténosynoviales).

Biologie moléculaire : il n'existe pas de mutation des gènes *IDH*. Amary et al. ont rapporté la présence d'un réarrangement du gène *FN1* ou *ACVR2A* dans 57 % des cas chondromatose synoviale [5]. Plus récemment, la présence d'un réarrangement du gène *FN1* ou *ACVR2A* a été détectée, dans 18 cas sur 27, avec un gène de fusion *FN1::ACVR2A* dans 15 cas, accompagné d'une surexpression du gène *ACVR2A* [8]. *ACVR2A* (*activin receptor 2A*) code pour sérine/thréonine protéine kinase membranaire qui fonctionne comme un récepteur pour l'activine A et les BMP (*Bone Morphogenic Proteins*) 4 et 6. Ce gène est impliqué dans le développement du squelette [9] et est fréquemment muté dans d'autres tumeurs : le carcinome colorectal, le carcinome hépatocellulaire et le cholangiocarcinome [10].

Diagnostics différentiels : le principal diagnostic différentiel est représenté par les « corps libres ostéocartilagineux » qui s'observent dans un contexte de pathologie articulaire dégénérative arthrosique et qui se caractérisent en histologie par dépôts concentriques de cartilage formant

des petites sphères qui se détachent et « tombent » dans la synoviale. Il faut également éliminer un chondrome des tissus mous, ainsi que l'extension dans les tissus mous d'un chondrosarcome primitif osseux.

Evolution et traitement : la chondromatose synoviale est une affection bénigne, mais qui peut récidiver (15–20 % des cas), plus fréquemment, dans le cas de la chondromatose téno-synoviale. Le traitement repose sur l'exérèse chirurgicale. La transformation maligne est rare (5–10 % des cas) et survient, lors des récidives multiples, au sein de lésion de chondromatose synoviale ancienne. En cas de transformation, les atypies cytonucléaires sont marquées avec perte de l'agencement en clusters des chondrocytes. Il existe des images de mitoses, ainsi que, parfois, un contingent tumoral plus indifférencié et une perméation franche de l'os adjacent.

Le fibrome aponévrotique calcifiant

Généralités : initialement décrit comme « fibrome aponévrotique juvénile » par Keasbey et al. [11], le fibrome aponévrotique calcifiant est une tumeur fibroblastique rare, localement agressive avec potentiel de récurrence locale, survenant chez l'enfant et le sujet jeune (avant 20 ans), et plus fréquente chez le garçon. Il s'agit de lésions mal limitées de croissance lente avec une infiltration de la graisse et du muscle fréquente, mais sans atteinte osseuse. Le tissu sous-cutané des faces palmoplantaires, qui est souvent relié à une aponévrose ou un tendon, est le site principal de survenue de cette lésion.

Histologie : cette prolifération est constituée de cellules fusiformes ou ovalaires, régulières et sans atypies, conférant un aspect ressemblant à une fibromatose (« fibromatosis-like » des anglosaxons). Elle s'accompagne, de façon caractéristique, de foyers de calcifications ; au centre, la matrice devient chondroïde avec des cellules arrondies (Fig. 2). Sur le plan immunohistochimique, le contingent fusiforme exprime l'actine musculaire lisse et les territoires chondroïdes la protéine S100.

Puls et al. ont identifié une fusion *FN1::EGF* dans les cas analysés conduisant à une surexpression de la Fibronectine 1 [12]. Le même gène de fusion a été identifié dans des cas de lipofibromatose suggérant un spectre lésionnel [13].

Diagnostics différentiels : les principaux diagnostics différentiels sont la fibromatose palmoplantaire, le chondrome des tissus mous, l'hamartome fibreux du nourrisson et le synoviosarcome.

Évolution et traitement : la mauvaise limitation et le caractère infiltrant sont associés à un risque de récurrence locale assez fréquente, d'autant plus que l'enfant est jeune (< 5 ans). Le traitement repose sur une exérèse chirurgicale conservatrice.

La tumeur phosphaturique mésenchymateuse

Généralités : la tumeur phosphaturique mésenchymateuse est une tumeur rare, souvent de petite taille, responsable d'une ostéomalacie en raison de la sécrétion tumorale de Fibroblastic Growth Factor23 (FGF23) [14]. Le FGF23 empêche la réabsorption du phosphate au niveau des tubes contournés proximaux rénaux et réduit la production de vitamine D, entraînant une hypophosphatémie et un

défaut de minéralisation. Ce sont des tumeurs de l'adulte pouvant survenir dans l'os ou les tissus mous. Les examens sanguins montrent une hypophosphatémie et un taux élevé de FGF23, tandis que la vitamine D est normale ou diminuée. La calcémie et le taux de PTH sanguin sont en général normaux. Une imagerie fonctionnelle avec des analogues de la somatostatine, tels que ⁶⁸Ga DOTA-TATE ou ¹⁸FDG TEP, peut être utile pour localiser la tumeur (Fig. 2)

Histologie : les aspects sont assez variables. Ils existent fréquemment des territoires comportant une prolifération tumorale fusiforme non atypique et richement vascularisée, avec parfois des vaisseaux en « bois de cerfs », au sein de ces territoires des calcifications « grossières » en amas peuvent s'observer. Des remaniements pseudoanévrysmaux avec la présence d'ostéoclastes, des territoires adipeux et ponctuellement une matrice chondroïde ou ossifiée s'associent fréquemment aux territoires fusiformes. En immunohistochimie, on note une expression fréquente de CD56, ERG, SSTR2A, SATB2, FGF23 [15–18]. Cependant, elle n'est pas spécifique ni indispensable au diagnostic.

Biologie moléculaire : les gènes de fusion *FN1::FGFR1* et, plus rarement, de *FN1::FGF1*, présents dans respectivement 42 et 6 % des cas, conduisent à une activation de la voie FGFR1 en entraînant une augmentation du taux de FGF23 sanguin [19]. La FN1 est une protéine ubiquitaire de la matrice extracellulaire qui se lie à la fibrine, à l'héparine et au collagène. La protéine chimérique de fusion *FN1::FGFR1* contient le domaine transmembranaire de FGFR1 et est donc supposée capable de se lier à la membrane plasmique, tandis que la protéine chimérique *FN1::FGF1* est sécrétée par la tumeur. La transcription dépend de l'activité du promoteur de FN1. Les propriétés de polymérisation et dimérisation de la FN1 permettent une activité ligand-indépendante. De plus, FGF23 peut aussi se lier à FGFR1 et faciliter son activation, créant une boucle de régulation autocrine/paracrine favorisant la croissance tumorale. Récemment, les travaux de Lee et al. ont rapporté une surexpression du gène *Klotho* (*KL*) dans les tumeurs phosphaturiques mésenchymateuses sans fusion détectable [20]. *KL* code pour α -Klotho un récepteur indispensable à la liaison FGF23::FGFR1. Ces données moléculaires suggèrent un possible intérêt thérapeutique des inhibiteurs de FGFR dans ces tumeurs.

Diagnostics différentiels : les diagnostics différentiels sont vastes, car l'histologie est très variable : tumeur fibreuse solitaire et kyste anévrysmal des tissus mous, notamment. C'est le bilan biologique qui est la clé du diagnostic.

Évolution et traitement : la très grande majorité des tumeurs phosphaturiques mésenchymateuses sont bénignes, et l'exérèse complète permet une régression de l'ostéomalacie et une normalisation du bilan biologique. De rares cas de formes malignes ont été rapportés le plus souvent lors des récidives.

Nouvelle entité : « tumeurs mésenchymateuses chondroïdes et calcifiées »

Liu et al. ont récemment rapporté la présence de gènes de fusion impliquant *FN1* avec de variables partenaires de type récepteurs tyrosine kinases (*FGFR1*, *FGFR2*, *MERTK*, *NTRK1* et *TEK*) dans des lésions acrales ou de l'articulation temporo-mandibulaire [21]. Ces lésions avaient en commun

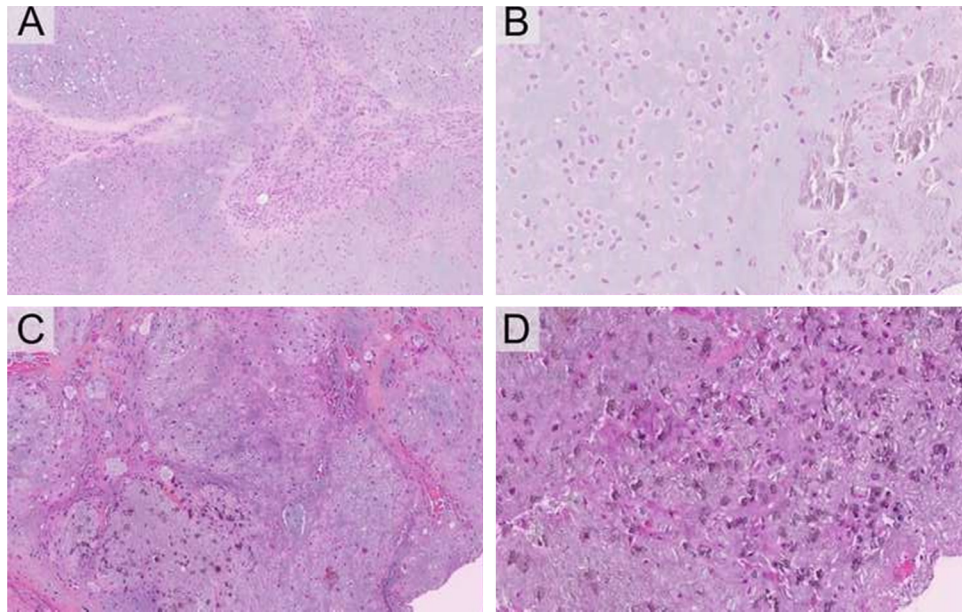


Figure 3. A et B. Tumeur acrale fibrochondromyxoïde avec gène de fusion *THBS1::ADGFR5*: A. Tumeur lobulée par des cloisons conjonctivo-vasculaires. B. Matrice bleutée parfois calcifiée contenant des cellules arrondies à noyau réniforme « chondroblastoma-like ». C et D. Pseudogoutte tophacée avec gène de fusion *FN1::FGFR2*: tumeur lobulée d'allure chondroïde. D. À fort grossissement, présence d'empreintes de cristaux rectangulaires de pyrophosphate de calcium.
A and B. Acral fibrochondromyxoid tumour with fusion THBS1::ADGFR5: A. Lobulated tumour with fibro-vascular septa. B. Basophilic myxoid matrix focally calcified with epithelioid cells with reniform nuclei imparting a « chondroblast-like » appearance. C and D. Tophaceous pseudogout with fusion FN1::FGFR2: lobulated tumour with chondroid matrix. D. At higher magnification, rhomboid-shaped crystals of calcium pyrophosphate dehydrate (CPPD).

une matrice chondroïde et des calcifications ou des cristaux de pyrophosphate de calcium (Fig. 3). Certaines tumeurs pouvaient comporter également des territoires mimant une tumeur à cellules géantes des gaines et des tendons, mais avec secteurs de matrice chondroïde. Ces données récentes suggèrent que certains cas de pseudogouttes tophacées, jusqu'à présent considérées comme des formes « pseudotumorales » de chondrocalcinose, seraient en fait d'authentiques tumeurs liées à des fusions de *FN1*. Des études de cohortes plus vastes sont souhaitables afin de le confirmer.

Conclusion

Les gènes de fusion impliquant *FN1* sont détectés dans différentes entités anatomocliniques, qui ont en commun une matrice particulière, souvent chondroïde : les chondromes des tissus mous, la chondromatose synoviale, le fibrome aponévrotique calcifiant, la tumeur phosphaturique mésenchymateuse et certains cas de « pseudogouttes tophacées ». Il est important de les identifier en raison de leur potentiel évolutif différent. Le diagnostic repose essentiellement sur les aspects histologiques et les données anatomocliniques. La mise en évidence du gène de fusion n'est pas impérative, mais peut être réalisée en cas d'incertitude diagnostique.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Cho S-J, Horvai A. Chondro-osseous lesions of soft tissue. *Surg Pathol Clin* 2015;8:419–44.
- [2] Amary MF, Bacsí K, Maggiani F, Damato S, Halai D, Berisha F, et al. IDH1 and IDH2 mutations are frequent events in central chondrosarcoma and central and periosteal chondromas but not in other mesenchymal tumours: IDH1 and IDH2 mutations frequency in mesenchymal tumours. *J Pathol* 2011;224:334–43.
- [3] Buddingh EP, Naumann S, Nelson M, Neffa JR, Birch N, Bridge JA. Cytogenetic findings in benign cartilaginous neoplasms. *Cancer Genet Cytogenet* 2003;141:164–8.
- [4] Dahlen A. Fusion, disruption, and expression of HMGA2 in bone and soft tissue chondromas. *Mod Pathol* 2003;16:1132–40.
- [5] Amary F, Perez-Casanova L, Ye H, Cottone L, Strobl A-C, Cool P, et al. Synovial chondromatosis and soft tissue chondroma: extrasosseous cartilaginous tumor defined by FN1 gene rearrangement. *Mod Pathol* 2019;32:1762–71.
- [6] Bouvier C, Le Loarer F, Macagno N, Aubert S, Audard V, Geneste D, et al. Recurrent novel THBS1-ADGFR5 gene fusion in a new tumor subtype "Acral FibroChondroMyxoid Tumors". *Mod Pathol* 2020;33:1360–8.
- [7] Antonescu CR, Zhang L, Chang N-E, Pawel BR, Travis W, Katani N, et al. EWSR1-POU5F1 fusion in soft tissue myoepithelial tumors. A molecular analysis of sixty-six cases, including soft tissue, bone, and visceral lesions, showing common involvement of the EWSR1 gene. *Genes Chromosom Cancer* 2010;49:1114–24.
- [8] Agaram NP, Zhang L, Dickson BC, Swanson D, Sung Y, Panicek DM, et al. A molecular study of synovial chondromatosis. *Genes Chromosomes Cancer* 2020;59:144–51.
- [9] Matzuk MM, Kumar TR, Vassalli A, Bickenbach JR, Roop DR, Jaenisch R, et al. Functional analysis of activins during mammalian development. *Nature* 1995;374:354–6.

- [10] Yuza K, Nagahashi M, Watanabe S, Takabe K, Wakai T. Hypermutation and microsatellite instability in gastrointestinal cancers. *Oncotarget* 2017;8:112103–15.
- [11] Keasbey LE. Juvenile aponeurotic fibroma (calcifying fibroma). A distinctive tumor arising in the palms and soles of young children. *Cancer* 1953;6:338–46.
- [12] Puls F, Hofvander J, Magnusson L, Nilsson J, Haywood E, Sumathi VP, et al. FN1-EGF gene fusions are recurrent in calcifying aponeurotic fibroma: FN1-EGF fusion in calcifying aponeurotic fibroma. *J Pathol* 2016;238:502–7.
- [13] Al-Ibraheemi A, Folpe AL, Perez-Atayde AR, Perry K, Hofvander J, Arbajian E, et al. Aberrant receptor tyrosine kinase signaling in lipofibromatosis: a clinicopathological and molecular genetic study of 20 cases. *Mod Pathol* 2019;32:423–34.
- [14] Sent-Doux KN, Mackinnon C, Lee J-C, Folpe AL, Habeeb O. Phosphaturic mesenchymal tumor without osteomalacia: additional confirmation of the “nonphosphaturic” variant, with emphasis on the roles of FGF23 chromogenic in situ hybridization and FN1-FGFR1 fluorescence in situ hybridization. *Hum Pathol* 2018;80:94–8.
- [15] Tajima S, Fukayama M. CD56 may be a more useful immunohistochemical marker than somatostatin receptor 2A for the diagnosis of phosphaturic mesenchymal tumors. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8:8159–64.
- [16] Tajima S, Takashi Y, Ito N, Fukumoto S, Fukuyama M. ERG and FLI1 are useful immunohistochemical markers in phosphaturic mesenchymal tumors. *Med Mol Morphol* 2016;49:203–9.
- [17] Houang M, Clarkson A, Sioson L, Elston MS, Clifton-Bligh RJ, Dray M, et al. Phosphaturic mesenchymal tumors show positive staining for somatostatin receptor 2A (SSTR2A). *Hum Pathol* 2013;44:2711–8.
- [18] Shiba E, Matsuyama A, Shibuya R, Yabuki K, Harada H, Nakamoto M, et al. Immunohistochemical and molecular detection of the expression of FGF23 in phosphaturic mesenchymal tumors including the non-phosphaturic variant. *Diagn Pathol* 2016;11:26.
- [19] Lee J-C, Su S-Y, Changou CA, Yang R-S, Tsai K-S, Collins MT, et al. Characterization of FN1–FGFR1 and novel FN1–FGF1 fusion genes in a large series of phosphaturic mesenchymal tumors. *Mod Pathol* 2016;29:1335–46.
- [20] Lee C-H, Su S-Y, Sittampalam K, Chen PC-H, Petersson F, Kao Y-C, et al. Frequent overexpression of klotho in fusion-negative phosphaturic mesenchymal tumors with tumorigenic implications. *Mod Pathol* 2020;33:858–70.
- [21] Liu YJ, Wang W, Yeh J, Wu Y, Mantilla JG, Fletcher CDM, et al. Calcified chondroid mesenchymal neoplasms with FN1-receptor tyrosine kinase gene fusions including FGFR2, FGFR1, MERTK, NTRK1, and TEK: a molecular and clinicopathologic analysis. *Mod Pathol* 2021;34:1373–83.