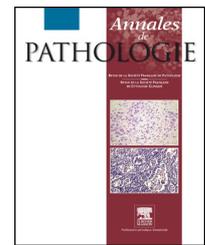


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Tumeurs de la famille Ewing/PNET : vers un nouveau paradigme ?

Ewing/PNET sarcoma family of tumors: Towards a new paradigm?

Caroline Renard^{*}, Dominique Ranchère-Vince

*Département de biopathologie, centre Léon-Bérard, 28, rue Laennec,
69373 Lyon cedex 8, France*

Accepté pour publication le 13 novembre 2014

MOTS CLÉS

Sarcome d'Ewing ;
PNET ;
Ewing-like ;
CIC-DUX4 ;
BCOR-CCNB3

Résumé Les tumeurs de la famille Ewing/PNET sont des sarcomes agressifs majoritairement osseux mais survenant également au niveau des tissus mous, qui présentent des caractéristiques communes : morphologiques sous la forme de tumeurs à cellules rondes basophiles, immunophénotypiques avec une positivité membranaire du CD99, et génétiques avec la présence d'une translocation impliquant les gènes *EWS* et *FLI1* dans environ 90% des cas. C'est la découverte de cette anomalie moléculaire qui a permis d'unifier en une seule entité des lésions jusqu'alors décrites séparément, telles que les PNET, neuroépithéliomes, tumeurs d'Askin, sarcomes d'Ewing... Depuis, l'utilisation extensive de techniques de biologie moléculaire toujours plus performantes a contribué à la découverte d'un nombre croissant d'anomalies moléculaires dans des sarcomes à cellules rondes inclassés jusqu'alors sans transcrite connu, souvent atypiques morphologiquement et plus rarement CD99+ : outre les translocations entre la famille de gènes FET (*EWS* ou *FUS*) et la grande famille de gènes ETS (*FLI1*, *ERG*, *FEV*, *ETV*...), sont progressivement identifiés de nouveaux gènes partenaires de translocations. On compte de rarissimes cas à transcrite *EWS*-non ETS mais aussi des groupes plus importants que sont les sarcomes à translocation CIC-DUX4 et BCOR-CCNB3. Ces découvertes posent le problème des limites nosologiques de l'entité Ewing/PNET et de ses liens avec ces nouveaux groupes, ainsi que le problème de leur prise en charge thérapeutique. L'identification prospective de ces nouveaux sarcomes à cellules rondes devrait permettre l'étude de plus larges séries pour tenter de répondre à ces questions.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Ewing sarcoma;
PNET;

Summary Ewing sarcoma family of tumors are mainly aggressive sarcomas of bone and also arising in soft tissues, which share common features: morphological features of basophilic round cell tumors, immunohistochemical features by expression of membrane CD99 protein, and genetic features with a translocation involving *EWS* and *FLI1* in approximately 90% of cases.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : caroline.renard@lyon.unicancer.fr (C. Renard).

Ewing-like;
CIC-DUX4;
BCOR-CCNB3

The discovery of this translocation has made it possible to unify in a single entity several lesions such as PNET, neuroepitheliomas, Askin tumors, Ewing sarcomas... Since then, the extensive use of molecular/genetic methods has helped to identify an increasing number of molecular anomalies in unclassified round cell sarcomas, these sarcomas often harboring an atypical morphology and a less frequent CD99 positivity. Besides the rearrangements between the FET family of genes (*EWS* or *FUS*) and the wide ETS family of genes (*FLI1*, *ERG*, *FEV*, *ETV*...), new partner genes are gradually identified: cases with *EWS*-non ETS partners are extremely rare, but there are more important groups which are CIC-DUX4 and BCOR-CCNB3 translocation-positive sarcomas. These findings raise the problem of the nosological borders of the Ewing/PNET entity and its links with new "Ewing-like" groups of tumors, and raise the therapeutic problems. The forward-looking identification of new round cell sarcomas should enable studies of wider series to try to answer these questions.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Historique du concept de tumeur Ewing/PNET

C'est au pathologiste américain James Stephen Ewing que revient le mérite, en 1921, d'avoir clairement identifié cette entité, se présentant sous la forme d'une tumeur osseuse très agressive différente des autres cancers connus à l'époque, qu'il nomma « endothéliome diffus osseux » [1]. Dès 1928, le terme de « sarcome d'Ewing » s'est imposé malgré la controverse sur la cellule d'origine de cette tumeur. Dans les années 1950, la présence occasionnelle de signes de différenciation neurale est décrite par Masson qui observe des pseudorosettes, une architecture cordonale avec de fins prolongements cytoplasmiques, une accumulation de glycogène cytoplasmique PAS+. Dès cette époque, toutes les principales caractéristiques cliniques, épidémiologiques, radiologiques, et histologiques du « sarcome d'Ewing » osseux sont alors très bien connues. L'étiologie et la cellule d'origine restent cependant un mystère. Dans les décennies suivantes, les biologistes et les pathologistes, grâce aux nouvelles techniques d'immunohistochimie et de microscopie électronique, vont plus loin dans la caractérisation de ces cellules tumorales d'Ewing : il devient alors évident que la différenciation neurale observée occasionnellement dans les sarcomes d'Ewing osseux et l'identification de tumeurs à différenciation neuroectodermique dans les tissus mous nommées alors *peripheral* Primitive Neuroectodermal Tumors (PNET périphériques) suggèrent une histogenèse commune ou apparentée pour toutes ces tumeurs malignes qui ont des aspects microscopiques similaires à ceux des sarcomes d'Ewing. C'est finalement l'ère de la biologie moléculaire qui va permettre d'unifier de façon certaine et non plus spéculative toutes ces tumeurs de terminologie variée, grâce à la découverte [2,3] de translocations réciproques t(11;22) ou t(21;22) entre la famille-ETS des facteurs de transcription *FLI1* ou *ERG* et *EWSR1* : les tumeurs de type PNET et les sarcomes d'Ewing sont dès lors bel et bien considérés comme des variantes phénotypiques d'une même entité.

Concept classique

On regroupe sous le terme de Peripheral Neuro Ectodermal Tumors (PNET) ou tumeur de la famille Ewing [4] un ensemble de lésions ayant en commun :

- un aspect morphologique de tumeur à petites cellules rondes basophiles avec ou sans rosettes associé à une vascularisation riche pseudoangiomateuse ou hémangiopéricytaire ;
- un immunophénotype commun CD99+ membranaire quasi constant mais non spécifique ;
- un génotype qui signe l'entité.

Deux types de translocation prédominent : une translocation *EWS-FLI1* t(11;22)(q24;q12), la première décrite [2,3] présente dans 88% des cas, ou une translocation variante *EWS-ERG* t(21;22)(q22;q12), qui constituent un véritable marqueur génétique de l'entité PNET/Ewing.

Cette translocation peut se détecter en cytogénétique classique, par FISH ou en biologie moléculaire par RT-PCR permettant la détection des transcrits de fusion *EWS-FLI1* ou *EWS-ERG* [5].

Sur la base de ces définitions, l'entité Ewing/PNET regroupe des variantes topographiques comme l'ancienne tumeur d'Askin correspondant à une topographie thoracique, et des variantes morphologiques : on retrouve donc sur le versant le plus indifférencié le sarcome d'Ewing osseux ou des tissus mous exprimant pas ou peu l'immunophénotype neuroectodermique, et sur le versant le plus différencié mais plus rare l'ancien neuroépithéliome périphérique présentant des signes francs de différenciation neuroectodermique.

Si la mise en évidence d'une anomalie moléculaire commune a permis de regrouper toutes ces variantes dans une même entité, l'utilisation extensive de la biologie moléculaire conduit aujourd'hui à la description de nouveaux transcrits qui posent la question des limites nosologiques de l'entité Ewing/PNET.

Caractères épidémiologiques et cliniques

Rares, ces tumeurs intéressent principalement les adolescents et adultes jeunes (80% des cas entre 15 et 30 ans), avec une nette sur-représentation des sujets caucasiens. On estime son incidence en France comme aux États-Unis entre 1 et 3 cas par million par an (soit une centaine de nouveaux cas par an en France).

La tumeur est généralement profonde mais il existe de très rares formes de topographie superficielle [6-8]. Les localisations sont ubiquitaires, majoritairement à point de départ intra-osseux (les plus fréquentes étant la diaphyse des os longs dont le fémur le plus souvent atteint, puis

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4128094>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4128094>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)