

Mise au point

La tumeur d'Ewing

Ewing's tumor

M. Taylor, M. Guillon, V. Champion, M. Marcu, J.B. Arnoux, O. Hartmann *

Service d'oncologie pédiatrique, institut Gustave-Roussy, 39, rue Camille-Desmoulins, 94805 Villejuif, France

Reçu le 4 octobre 2004 ; accepté le 24 mai 2005

Disponible sur internet le 19 juillet 2005

Résumé

La tumeur d'Ewing (TE) est une tumeur osseuse maligne de l'enfant et de l'adulte jeune. Elle siège préférentiellement au niveau des os plats et s'accompagne le plus souvent d'une importante extension dans les tissus mous. La découverte des anomalies cytogénétiques dont la plus fréquente est la translocation fusionnant le gène *EWS* du chromosome 22 avec le gène *FLI1* du chromosome 11 a situé la tumeur d'Ewing dans le cadre plus large des tumeurs neuroectodermiques. Cette translocation est spécifique pour ces tumeurs et elle est actuellement la base de leur définition. Elle a, de plus, fourni un nouvel outil diagnostique et aussi probablement pronostique s'ajoutant à l'imagerie et à l'examen histologique. D'importants progrès ont été réalisés à partir des années 1970 dans la prise en charge thérapeutique. L'introduction de la polychimiothérapie associée au traitement local (chirurgie et radiothérapie) a nettement augmenté la survie. Le traitement systémique systématique a été justifié par la très fréquente dissémination infraclinique des TE apparemment localisées. Les intensifications thérapeutiques ont permis pour la première fois d'obtenir des guérisons en cas de TE métastasée, mais au prix d'importants effets secondaires. Le traitement est actuellement adapté grâce à une meilleure définition des facteurs pronostiques, en tenant compte des connaissances des effets secondaires des thérapeutiques administrées. L'amélioration de la prise en charge globale des patients et des complications spécifiques de la TE, très souvent intriquées avec les complications iatrogènes, représente une avancée importante pour la qualité de vie et la limitation des complications à long terme. À la lumière des études actuelles, les adultes guéris ont un état de santé et une qualité de vie considérés comme bons par la très grande majorité d'entre eux. La tumeur d'Ewing est un exemple fascinant de progrès non seulement dans le domaine du diagnostic et du traitement mais aussi dans la compréhension des mécanismes de carcinogénèse, témoin de l'évolution de la pensée médicale de la fin du XX^e et du début du XXI^e siècle.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Ewing's tumor (ET) is a malignant bone tumor occurring in children and young adults. ET affects mainly bones of the central axis, and almost always involves soft tissue infiltration. The discovery of a unique genetic alteration, which is a reciprocal translocation most frequently resulting in the fusion of the *EWS* gene situated on chromosome 22 with the *FLI1* gene on chromosome 11, currently places ET among neuroectodermal tumors. Moreover, this translocation is a tumor-specific genetic marker at the basis of defining ET today and is used as a diagnostic and potentially prognostic tool complementary to imaging and histopathological work-up. Since the 1970 s, important progress has been made in the clinical management of ET patients. Multiagent chemotherapy in association with local treatment (surgery and/or radiation) has clearly improved outcome. The introduction of systemic treatment was justified by the frequent sub-clinical diffusion of apparently localized ET. Intensified therapeutic strategies have for the first time cured some metastatic ET patients, but at the cost of major side effects. Treatment is currently adapted as a result of a better definition of prognostic factors as well as a better assessment of its adverse effects. Improvement in global patient care and increased management of specific acute complications associated with ET (often interwoven with iatrogenous effects) represent an important step towards improving the quality of life for ET patients as well as preventing long term complications. In the light of present studies, the majority of surviving adults today describe their health and quality of life as good. ET is a fascinating example of the progress made not only in the diagnostic and therapeutic approach to cancer but also in the comprehension of the mechanisms behind carcinogenesis, and consequently reflects the revolution of medicine over the last century.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : hartmann@igr.fr (O. Hartmann).

Mots clés : Tumeur d'Ewing

Keywords: Bone neoplasms; Sarcoma, Ewing's; Child

1. Introduction et épidémiologie

La tumeur d'Ewing (TE) est une tumeur essentiellement osseuse correspondant à la forme indifférenciée des tumeurs neuroectodermiques primitives périphériques. Avant l'âge de 20 ans, c'est la seconde tumeur osseuse maligne la plus fréquente (30 % des cas) derrière l'ostéosarcome (60 % des cas) [1]. Son incidence est de deux à trois nouveaux cas par an et par million d'enfants de moins de 15 ans en France avec un pic entre 10 et 20 ans (Fig. 1) [2]. Il est étonnant de constater que la TE est six fois plus fréquente chez les enfants de race blanche par rapport à ceux de race noire. Aucun facteur de risque n'a été identifié [3].

2. Histologie et biologie de la tumeur

Décrite pour la première fois par James Ewing en 1921 sous le nom d'endothéliome diffus de l'os, cette entité tumorale a suscité de nombreuses discussions quant à sa nosologie. Le groupe des sarcomes osseux semblant dériver du « système réticuloendothélial » a été appelé sarcome d'Ewing. Sur le plan histologique, la prolifération est constituée de nappes de cellules identiques entre elles, au cytoplasme peu abondant renfermant souvent du glycogène, et à chromatine et membrane nucléaire fines. Ces plages denses et compactes de petites cellules rondes sont souvent remaniées par de la nécrose ou de l'hémorragie réalisant des images dites en pseudorosettes. La tumeur appartient à la catégorie des tumeurs de l'enfant à petites cellules rondes bleutées, qui regroupe les métastases de neuroblastome, les rhabdomyosarcomes, les lymphomes et leucoses, les tumeurs neuroectodermiques primitives périphériques (pPNET). Le sarcome d'Ewing a longtemps été un diagnostic d'élimination du fait de l'absence de marqueurs morphologiques distinctifs des autres tumeurs de l'enfant à petites cellules rondes.

En 1983, Aurias et al. décrivent la présence d'une translocation chromosomique équilibrée retrouvée dans 83 % des sarcomes d'Ewing. La translocation t(11;22)(q24;q12) devient un marqueur cytogénétique spécifique de cette entité tumorale [4]. L'année suivante, elle est identifiée dans les cellules de pPNET [5]. Le séquençage moléculaire de l'ADN révèle que la translocation entraîne de façon constante la fusion du gène *EWS* porté par le chromosome 22 avec l'homologue humain du gène *FLII* de la souris, porté sur le chromosome 11 [6]. Il faut attendre 1994 pour que soit mis en évidence par RT-PCR (*Reverse transcriptase polymerase chain reaction*) le transcrit de fusion issu de l'expression du gène chimère *EWS-FLII*. Retrouvé dans plus de 95 % des cellules d'Ewing et de pPNET, l'ARNm d'*EWS-FLII* devient un marqueur génétique très spécifique. La translocation t(11;22)(q24;q12) est la plus fréquente, aboutissant au gène de fusion *EWS-FLII* (90 %). Il existe deux variants de fusion chimérique principaux, correspondant aux différents points de cassure : la forme commune (60 %), dite de type 1, et le type 2, correspondant à 25 % des cas.

L'oncogénicité probable de la protéine chimérique peut être expliquée par la vocation des deux gènes impliqués dans la translocation. Le gène *EWS* en 22q12 est un gène d'expression ubiquitaire, codant pour un cofacteur de la transactivation (« allumage » de gènes cibles par activité transcriptionnelle). Le gène *FLII* en 11q24, lui, code pour un facteur de transcription dont l'expression est essentiellement, et normalement, limitée aux stades précoces de l'hématopoïèse, de l'angiogenèse et du développement neuroectodermique. Ainsi, l'oncogénicité du transcrit chimérique peut être imputable à l'expression ubiquitaire de *FLII* sous l'effet du promoteur d'*EWS*, notamment dans des tissus inappropriés, lors d'étapes de la différenciation accidentellement intéressées, et exerçant son action de facteur de transcription sur des gènes cibles inhabituels.

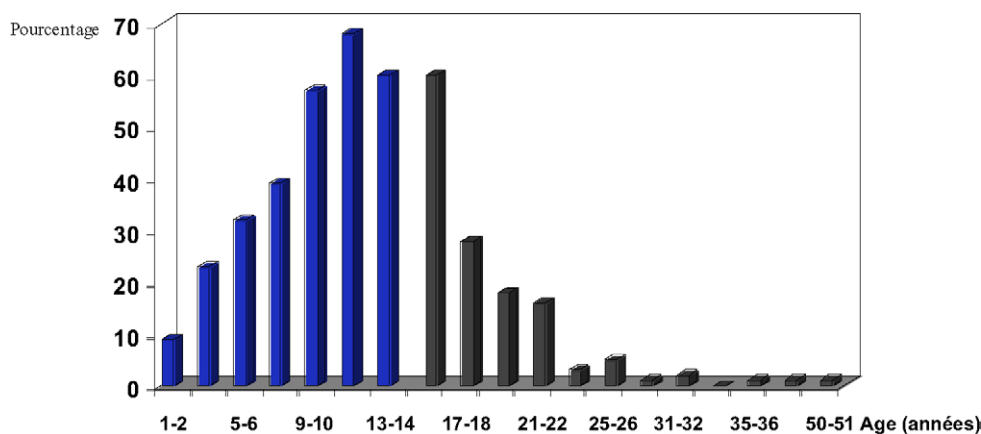


Fig. 1. Histogramme de l'âge au diagnostic de la tumeur d'Ewing : d'après [2].

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/9370061>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/9370061>

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