Tumeurs mésenchymateuses bénignes et sarcomes

Les tumeurs mésenchymateuses ou conjonctives sont des tumeurs des tissus mous (tissu adipeux, tendons, cartilage, muscles) et de l'os.
Il s'agit d'un vaste groupe qui comporte essentiellement des tumeurs bénignes (lipomes, léiomyomes utérins ou fibromes utérins). Il y a aussi des tumeurs malignes**, les sarcomes qui représentent environ 1% des cancers de l'adulte.**

Diagnostic : extrêmement difficile
Les sarcomes sont rares, mais ils sont difficiles à différencier des tumeurs bénignes auxquels ils sont associés et il y en a plus de 60 types et sous-types histologiques ce qui pose problème pour le diagnostic !
C'est pourquoi on a mis en place un circuit de prise en charge spécifique dans l'esprit de « maladie rare ».
Ce sont des carcinomes peu différenciés, ils ne ressemblent presque plus à leur tissu d'origine, il faut tout d'abord éliminer le diagnostic de tumeur bénigne ou de lésion pseudo-sarcomateuse, puis éliminer d'autres tumeurs malignes pouvant correspondre (lymphomes, mélanomes, carcinomes…). Ce n'est qu'ensuite que l'on pourra différencier les sarcomes entre eux. C'est extrêmement important d'identifier le type de sarcome pour pouvoir traiter.

- Liposarcomes : 20%
- Léiomyosarcomes : 15 %
- Synovialosarcomes : 10%
- Rhabdomyosarcomes : 10%
- Schwannomes malins : 10 %
- Angiosarcomes < 5 %
- PNET 2%
- Divers 5%
- Inclassés (ex « MFH ») : 30%

Attention : les synovialosarcomes ne sont pas tumeurs du tissus synovial, ils ont été nommés comme cela à tort car ces sarcomes se trouvent souvent à proximité des articulations.
Les histiocytomes fibreux malins (MFH) n'ont rien à voir avec les histiocytes, et leur pourcentage diminue avec les progrès de la génétique qui trouvent de nouveaux marqueurs moléculaires pour les classer.
Donc, les éléments diagnostics pour différencier les sarcomes sont :

- **La ligne de différenciation quand ils sont encore bien différenciés (desmine, caldesmone…) ;**
- **L'histologie avec l'étude de l'architecture ;**
- **Les marqueurs immunohistochimiques ;**
- **Le profil cytogénétique et moléculaire.**

On peut déjà distinguer :

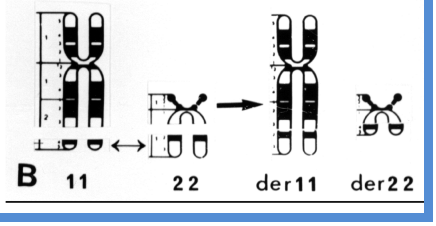
- **Les sarcomes avec des anomalies génomiques :** détectables par une ou plusieurs méthodes de cytogénétique moléculaire ou de biologie moléculaire.
- **Les sarcomes avec des anomalies mutationnelles :** détectables par la biologie moléculaire.

I. Sarcomes à caryotypes simples : translocations et gènes de fusions (30 à 40% des sarcomes)

1) Sarcome d'Ewing t(11;22)(q24;q12)

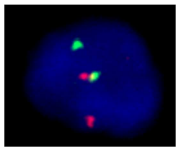
Tumeurs de l'os et des tissus mous atteignant généralement l'enfant et le jeune adulte. En cytologie et en histologie on voit que ce sont **des tumeurs « à petites cellules rondes ». Elles sont radio et chimio-sensibles si elles sont prises à temps, avec un assez bon pronostic. Cytogénétique +++ pour le diagnostic.**
On a retrouvé cette translocation dans d'autres tumeurs neuroectodermiques périphériques (PPNET) qui étaient considérées différentes du sarcome d'Ewing. **En fait PPNET et Ewing sont des manifestations cliniques différentes d'un même processus de tumorigénèse lié à t(11;22) → appartiennent à la même famille.**

- **Gènes impliqués** :
  - **11q24 : FLI1** activateur de la transcription, surtout dans les cellules hématopoïétiques.
  - **22q12 : EWSR1** qui possède un domaine de liaison à l'ADN, ubiquitaire.
- **Formation d'un gène chimérique anormal : EWSR1-FLI1**
  - K der11 : pas très important.



- **K der22 : porte gène de fusion responsable de la maladie**
  → protéine chimérique avec N-Term de EWSR1 et C-Term de FLI1 (avec domaine liaison ADN) → activateur transcription +++.

- **Diagnostic du sarcome d'Ewing :**
  - **RT-PCR :** Avantages : très spécifique et sensible.
    Inconvénients : nécessité d'avoir assez d'ARN de bonne qualité, et ne détecte pas les variants de translocations.

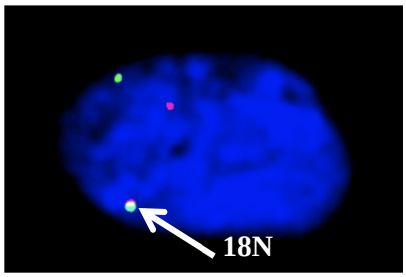


FISH interphasique : Avantages : simple, rapide, permet de détecter les variants
Inconvénients : fission de EWSR1 non limitée aux sarcomes d'Ewing/PPNET.

  - **Cytogénétique conventionnelle** pour détecter des anomalies inattendues, ou non secondaires.

2) Synovialosarcomes t(X;18)

Tumeurs à cellules fusiformes, rien à voir avec la synovie. **Fission de SS18**



- **Gènes impliqués :**
  - **K18 : SS18 (ou SYT)**
  - **K X : SSX1/2/4 (surtout 1 et 2)**
- **Recherche de la translocation** :
  - Confirmation de suspicion diagnostic anatomo-pathologique
  - Localisation inhabituelle (++) ou IHC non caractéristique
  - On cherche d'abord le remaniement de SS18 puis le remaniement de SSX

3) Rhabdomyosarcomes

- **Rhabdomyosarcome alvéolaire :**
  T(1 ;13) ou t(2 ;13) → FKHR-PAX3/PAX7. (type de PAX important pour pronostic)
- Rhabdomyosarcome embryonnaire :
  Trisomies, hyperdiploïdie.
- Rhabdomyosarcome pléomorphe :
  Caryotypes complexes.

I. Sarcomes à caryotypes intermédiaires :

1) Dermatofibrosarcomes de Darier-Ferrand ou Protuberans(DFSP):

Tumeur dermo-hypodermique de malignité intermédiaire, cellules fusiformes en roue de chariot, CD34++.
On retrouve un **chromosome en anneau surnuméraire**, comme dans les liposarcomes bien différenciés (que l'on voit un peu plus loin) → cet anneau est-il une caractéristique des tumeurs mésenchymateuses de malignité intermédiaire ?
Donc, dans le DFSP on retrouve cet **anneau composé de morceaux de K17, K22 et son centromère**.
Dans le liposarcome l'anneau a une structure plus complexe et un néocentromère → pas de similitude. On pense alors que **ce K en anneau des DFSP est une translocation (17 ;22) circulaire**

- **Gène de fusion : COL1A1-PDGFB :**

COL1A1 vient de 17q et PDGFB vient de 22q. Il y a une grande variété de point de cassure dans COL1A1.
Ce gène de fusion est la **signature génétique de la famille des DFSP**.
On s'est rendu compte que PDGFB a une activité sur un récepteur type RTK induisant un effet mitogène (Prolifération ++).

- **Traitement ciblé par inhibiteur de tyrosine kinase : imatinib mésylate.**

Inhibe l'activité RTK de PDGFB-R → inhibition de la croissance. On l'utilise en ttt néo-adjuvant avant chir.

2) Liposarcomes bien différenciés :

Petit rappel sur les tumeurs du tissu adipeux : ***lipomes classiques = tumeur bénigne la plus fréquent (implique le K12 et le gène HMGA2, translocation avec d'autres K)*** *, etc…*
On a aussi les lipomes à cellules fusiformes, chondroïdes, profonds, lipoblasomes, hibernomes (TA brun).
Idem pour les liposarcomes, il y en a plusieurs : myxoïdes ou à cellules rondes, pléïomorphes, etc…

Et on a ceux qui vont nous intéresser, les tumeurs malignes : les liposarcomes bien différenciés qui comportent les lipoma-like, les sclérosants, les inflammatoires et les dédifférenciés (oui je sais, « bien différencié » et « dédifférencié » ça a pas l'air de bien aller ensemble, mais la prof le dit et l'écrit…).

Ces liposarcomes bien différenciés sont formés d'adipocytes matures et de cellules atypiques, avec 5 sous-types histologiques. Il ont une localisation préférentiellement rétropéritonéale ou périphérique. Malignité intermédiaire → aggressifs localement mais peu métastatiques. Dédifférenciation possible.
Le pb c'est qu'il est difficile à distinguer d'autres tumeurs (lipome, sarcome, carcinome..) donc c'est important de caractériser des marqueurs génétiques.
→ **Chromosomes surnuméraires géants ou en anneau.**

- **Non identifiable en cytogénétique conventionnelle (caryotype simple), → FISH ;**
- **Séquences du K12+++ → amplification constante de MDM2 (12q15) ;**
- **Associé à d'autres séquences d'autres K fréquentes (1, 4, 8..) ;**

Ces séquences amplifiées altèrent le centromère, en voulant l'étudier à l'aide de sondes alpha-satellites ou en bandes C les résultats sont négatifs → Chromosomes acentriques ? Non, en ImmunoFISH on trouve des centromères fonctionnels.
Souvent on retrouve aussi une co-amplification de CDK4, donc si on retrouve une co-amplification de MDM2 et CDK4 on est quasiment sûr d'être face à un liposarcome bien différencié ou dédifférencié.
De même la localisation oriente bien le diagnostic car les liposarcomes se situent souvent dans des endroits inhabituels (pharynx, retropéritonéal profond…).
On étudie l'amplification de MDM2 pour faire les diagnostics différentiels entre les liposarcomes bien différenciés vs. les lipomes d'une part, et entre les liposarcomes bien différenciés ou dédifférenciés vs. les autres tumeurs d'autre part.
S'il y a amplification de MDM2 on est bien face à un liposarcome peu différencié ou dédifférencié.
S'il n'y a pas d'amplification, on va étudier HMGA2 pour voir s'il s'agit d'un lipome, et ainsi de suite.
Important pour le pronostic et le ttt.

II. Sarcomes à caryotypes complexes :

Fibrosarcomes, ostéosarcomes, chondrosarcomes, angiosarcomes, léiomyosarcomes, histiocytomes fibreux malins (MFH)…
Parfois on peut trouver une anomalie spécifique connue et ainsi rattacher ce caryotype complexe à un groupe dont on connait mieux l'étude (ex : si on retrouve une amplification de MDM2 on pourra peut-être effectuer le même genre de prise en charge que pour les liposarcomes bien différenciés…)