



Tumeur desmoplastique à petites cellules rondes

Desmoplastic small round cell tumor

ورم صلد ذو الخلايا الصغيرة المستديرة

K. Andaloussi-Saghir, T. Kebdani, H. Sifat, H. Errihani, H. Mansouri, N. Benjaafar et B.K. El Gueddari.

الملخص : مقدمة : يعتبر الورم الصلد ذو الخلايا الصغيرة المستديرة كياناً جديداً ونادراً وتشخيصه يركز على خصائص شكلية ومناعية نسيجية كيميائية. وقد تأكدت حديثاً هوية هذا الورم بوجود شذوذ وراثي خلوي وكذا خصائص جزيئية محددة. هذا الورم غالباً ما يتموقع في تجويف البطن، ونادراً في غشاء الجنب أو وعاء الخصيتين ويتموقع استثناءً في المخ والأنسجة الرخوة وعظام الأطراف. **الملاحظة :** الحاليتين. نسر حالة لورم صلد ذو الخلايا الصغيرة المستديرة تموقع في عضلة الأرداف وعظم الحوض الأيسر لفتاة عمرها 25 سنة. وتم علاج مريضتنا بعلاج كيميائي مكون من مادة ايفوسفاميد دوكسوروبيسين اطوبوزيد وسيسلاتين. ورغم العلاج، تطور المرض مما أدى إلى وفاة المريضة 18 شهراً بعد التشخيص.

الحالة الثانية هي لشاب عمره 27 سنة حامل لورم الصلد ذو الخلايا الصغيرة المستديرة في حيز خلف الصفاق. هذه الحالة خضعت . لعلاج جراحي فقط وتطورت إلى ظهور انبثاث في عدة أعضاء والموت 10 أشهر بعد التشخيص الأولي للمرض. **الخاتمة :** نقتح ضرورة إجراء أبحاث متعلقة بالميزات السريرية، التشريحية والوراثية الخلوية لهذا الكيان الجديد

الكلمات الأساسية : ورم صلد ذو الخلايا الصغيرة المستديرة .

Résumé : Introduction : Elle constitue une nouvelle et rare entité anatomoclinique, dont l'individualisation a initialement reposé sur des critères morphologiques et immuno histochimiques. Des anomalies cytogénétiques et des caractéristiques moléculaires spécifiques sont venus récemment confirmer son identité. Elle se localise souvent au niveau de la cavité abdominale, rarement au niveau pleural, scrotal ou ovarien. Elle peut exceptionnellement se localiser au niveau cérébral, du tissu mou et des os des membres.

Observations : Nous rapportons deux cas de tumeur desmoplastique à petites cellules rondes. Le premier concerne une tumeur au dépend du muscle fessier et de l'os iliaque gauche chez une fille âgée de 25 ans. Notre patiente avait été traitée par une chimiothérapie à base d'ifosfamide, doxorubicine, etoposide et cis platine. L'évolution était marquée par la progression tumorale et le décès de la patiente 18 mois après la découverte de la maladie. Le second concerne un homme âgé de 27 ans ayant présenté une tumeur desmoplastique à petites cellules rondes rétro péritonéale traitée par une chirurgie maximaliste seule et dont l'évolution était marquée par une dissémination métastatique avec décès du patient dix mois après le diagnostic.

Conclusion : La tumeur desmoplastique à petites cellules rondes pourrait se localiser au niveau de l'os et des parties molles, et son diagnostic repose sur des critères morphologiques et immunohistochimique particuliers, ainsi que des anomalies cytogénétiques et moléculaires caractéristiques. Le pronostic de ces tumeurs demeure sombre malgré un traitement multidisciplinaire, d'où la nécessité de nouvelles voies de recherche thérapeutiques.

Mots clés : Tumeur desmo-plastique à petites cellules rondes.

Abstract : Introduction : Desmoplastic small round cell tumor is a recently recognized and rare clinicopathologic entity with distinctive morphologic and immuno histochemical features .Moreover, specific cytogenetics abnormalities and molecular characteristics have been described and confirmed its identity.

It is often located at the abdominal cavity, but can exceptionally be located at the cerebral level or some soft tissue and the bones of the members.

Cases report : We report a case of Desmoplastic small round cell involving gluteal muscle and iliac bone at a 25-year-old girl. Our patient had been treated by chemotherapy based on ifosfamide, doxorubicine, etoposide and cis platine. The evolution was marked by the tumoral progress and the death of the patient 18 months after the discovery of the disease.

The second case is a 27-year old man .He had a retro peritoneal desmoplastic small round cell tumor treated by surgery alone .The evolution was marked by metastasis and the patient died 10 months after diagnosis.

Conclusion : The prognosis of these tumors remains unclear in spite of the mulitidisciplinary treatment. Hence the necessity of new lines of therapeutic research.

Key Words : Desmoplastic small round cell tumor ;

Tiré à part : K. Andaloussi : Service de radiothérapie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V CHU de Rabat-Salé-Maroc.

Introduction

Les tumeurs desmoplastiques à petites cellules rondes constituent une nouvelle entité anatomoclinique d'indivualisation récente. Elles appartiennent au groupe des tumeurs malignes à petites cellules rondes affectant principalement les enfants et les adultes jeunes. Ce groupe comprend : les sarcomes d'Ewing, les tumeurs neuro-ectodermiques périphériques (PNET), les rhabdomyosarcomes embryonnaires, les neuroblastomes et les tumeurs desmoplastiques à petites cellules rondes.

Elles sont caractérisées par la présence d'un stroma réactionnel fusocellulaire desmoplastique particulièrement abondant, un profil immunohistochimique particulier et par des anomalies cytogénétiques et moléculaires caractéristiques [1].

Observations

Premier cas :

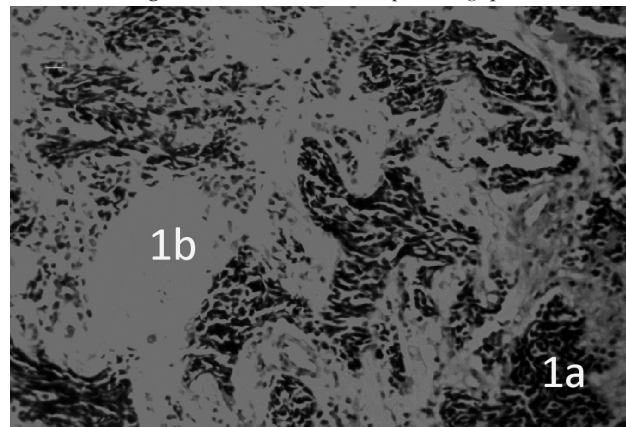
C'est une jeune fille âgée de 25 ans, sans antécédents pathologiques notables, qui a consulté pour une douleur de la hanche gauche. L'examen clinique a retrouvé une tuméfaction de la fesse gauche avec boiterie. Le reste de l'examen somatique était sans particularités.

La tomodensitométrie (TDM) abdomino-pelvienne a révélé un processus aux dépens des parties molles supra fessières gauches remontant vers la région lombaire s'étendant sur 7 cm environ, d'aspect inhomogène et sans calcification.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) pelvienne a montré une infiltration diffuse et hétérogène des muscles fessiers gauches, avec extension à travers l'os iliaque homolatéral vers le muscle iliaque homolatéral, mais sans extension vers les viscères du pelvis (l'interface graisseux était respecté).

L'étude anatomo-pathologique de la biopsie tumorale a objectivé à l'examen microscopique une prolifération tumorale faite de travées, de cordons et de nids de cellules rondes séparées par un stroma abondant et desmoplastique (figure 1).

Figure 1: Examen anatomopathologique



Coloration hématoxyline-eosine : 1a) amas de petites cellules rondes
1b) stroma desmoplastique abondant.

Figure 2 : Examen anatomopathologique



Etude immuno-histo-chimique : les cellules expriment de façon intense le MIC 2 (CD99).

L'étude immunohistochimique a montré un marquage intense par l'anticorps anti-NSE (Neuron Specific Enolase) et une positivité du Mic2 (CD99) (figure 1). En revanche, les cellules tumorales ne fixent pas les marqueurs suivants : les anticorps anti cytotkératine, l'antigène épithélial membranaire (EMA), l'antigène leucocytaire commun (LCA), la Vimentine, la protéine S100, les neurofilaments, Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP), la desmine et l'Anti-melanoma Monoclonal Antibody (HMB45).

Devant ces données morphologiques et immuno histochimiques, le diagnostic d'une tumeur desmoplastique à petites cellules rondes a été retenu.

Le bilan d'extension réalisé était normal. Il comportait une TDM thoracique et une échographie abdominale.

La patiente a été traitée par une chimiothérapie à base de cis platine ($100\text{mg}/\text{m}^2$) et de doxorubicine ($50\text{mg}/\text{m}^2$). Une réponse partielle a été obtenue après trois cures. La malade a été perdue de vue par la suite pour revenir huit mois plus tard avec une récurrence locale touchant le muscle fessier et l'os coxal, associée à des métastases osseuses multiples révélées par la scintigraphie osseuse.

Une chimiothérapie de 2^{ème} ligne a été entamée comportant ifosfamide ($1.5\text{g}/\text{m}^2$ j1 à j3) et doxorubicine ($50\text{mg}/\text{m}^2$ j1). Une réponse objective estimée à 30% a été constatée après deux cures suivie d'une progression après la quatrième cure.

Une Chimiothérapie de 3^{ème} ligne a été instaurée: etoposide ($120\text{mg}/\text{m}^2$ j1 à j3) et cis platine ($100\text{mg}/\text{m}^2$ à j2). Le traitement fut interrompu au décours de la deuxième cure en raison de la progression tumorale.

L'évolution a été marquée par le décès de la patiente par hémorragie tumorale foudroyante dix-huit mois après le diagnostic.

Deuxième cas

Le deuxième cas que nous rapportant est celui d'un Jeune homme âgé de 27 ans, sans antécédents pathologiques notables, qui a consulté pour une impotence fonctionnelle avec amyotrophie du membre inférieur droit dont le début remonterait à 6 mois environ. Cette symptomatologie s'est installée progressivement et s'est accompagnée de douleur lombaire lancinante irradiant le long de la région fessière, la cuisse et la face latérale de la jambe droite. A l'examen clinique le patient arrive à marcher sans aide mais avec un steppage droit, il présentait un léger déficit moteur du membre inférieur droit ainsi qu'une hypaesthésie superficielle des territoires de L4 L5 S1. Le réflexe ostéotendineux rotulien droit était aboli.

La TDM abdomino pelvienne a montré un processus tissulaire hypo-dense hétérogène rétro péritonéale refoulant le muscle psoas lombaire droit et le pédicule vasculaire droit et venant en contact intime avec le muscle psoas iliaque. Cette masse qui mesure 13 sur 6 cm environ (figure 3) ne s'accompagne ni d'adénopathies profondes ni d'épanchement péritonéal.

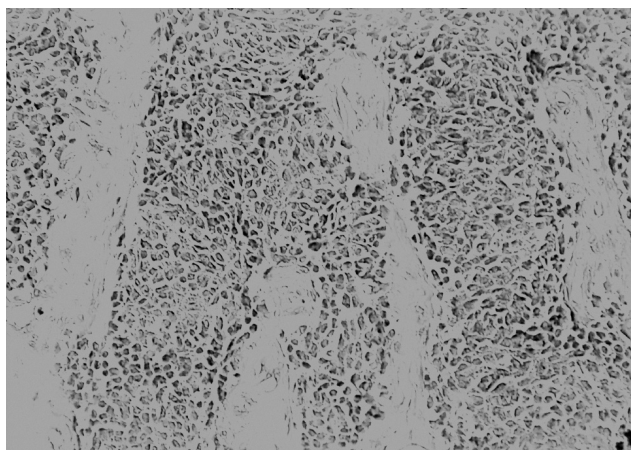
Figure 3 : TDM abdomino pelvienne



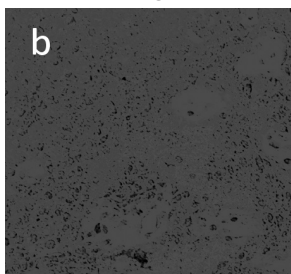
Montrant la masse rétro péritonéale refoulant le muscle psoas lombaire et le pédicule vasculaire droit.

L'étude histologique de la biopsie scanno guidée a révélé une prolifération tumorale maligne faite de plage de cellules tumorales séparées par des bandes fibreuses épaisses. Ces dernières sont pourvues d'un noyau rond ou ovalaire à chromatine fine avec présence parfois d'un nucléole punctiforme. Le cytoplasme des cellules tumorales avait des limites difficilement visibles, il était tantôt clair tantôt brillant et granulaire (figure 4).

A l'étude immunohistochimique, les cellules tumorales exprimaient le CD 99, la chromogranine, la synaptophysine et la PS 100. Elles n'exprimaient pas l'antigène leucocytaire commun (LCA), ni la cytokeratine (KL1), ni la myogranine (figure 5).

Figure 4 : Examen pathologique

a) : coloration hematoxyline-éosine (fort grossissement x 400): Prolifération tumorale d'une nappe de cellules rondes, avec un stroma fibreux desmoplastique.

Figure 5 : Examen anatomoathologique

b) : étude Immuno-Histo-Chimique : positivité des cellules rondes aux marqueurs neuroendocrins : synaptophysine et chromogranine.

Devant ces données morphologiques et immuno histochimiques le diagnostic d'une tumeur desmoplastique à petites cellules rondes a été retenu.

Une chirurgie maximaliste a été réalisée consistant en une résection en bloc de la tumeur et du muscle psoas droit avec ligature de la veine hypogastrique ipsilatérale tout en préservant les éléments nerveux.

L'évolution a été marquée par l'apparition de métastases pulmonaires, hépatiques et osseuses. Le patient est décédé dix mois après le diagnostic.

Discussion

La tumeur desmoplastique à petites cellules rondes est une tumeur maligne rare. Elle a été décrite pour la première fois par Gerald et Rosai en 1989 [2].

C'est une tumeur hautement agressive [3] qui affecte principalement les sujets jeunes de sexe masculin (sex-ratio de 5/1) avec un âge moyen de 22 ans (3-68 ans) [4]. Son histogénèse est incertaine, mais sa prédilection pour les séreuses suggère une origine mésothéliale [5]. Son point de départ est le plus souvent intra abdominal sans origine viscérale évidente avec la présence presque toujours d'une masse abdominale et/ ou d'une carcinose péritonéale. Plus rarement une localisation initiale médiastinale, pleurale, para testiculaire, osseuse et intracrânienne ont été rapportées [6]. La localisation musculaire et osseuse est exceptionnelle, notre cas est le deuxième après celui siégeant au niveau de la main publié par Volkan et al [7].

Les symptômes cliniques sont habituellement non spécifiques [8]. L'altération de l'état général avec un amaigrissement, une fièvre inexplicable, la distension abdominale, les troubles digestifs ou urinaires sont les principaux symptômes révélateurs. Plus rarement, la tumeur peut se révéler par une hépatomégalie et des adénopathies périphériques [4].

Les examens biologiques ne révèlent qu'une augmentation du taux de vitesse de sédimentation. L'énolase neurospécifique (NSE) et le Ca125 sériques sont habituellement élevés [9].

La TDM abdominale montre une énorme masse abdominale d'aspect hétérogène. L'envahissement des organes de voisinage est rare [10].

A l'IRM, la tumeur a un signal hyper intense et hétérogène pour la séquence T2 et un signal hypo ou iso intense pour la séquence T1 [8].

Le diagnostic est confirmé par l'étude anatomopathologique complétée par l'étude immunohistochimique. A la macroscopie, la tumeur est souvent lobulée, de couleur gris-blanchâtre comportant des zones de nécrose ou de suffusions hémorragiques [8]. A l'examen histologique, il s'agit d'une prolifération tumorale constituée de massifs de cellules indifférenciées, uniformes, de petite taille, à cytoplasme peu abondant et à noyau hyper-chromatique avec un haut rapport nucléocytoplasmique et un index mitotique

élevé. Le stroma est typiquement desmoplastique, hypocellulaire, formé par des fibroblastes ou des myofibroblastes. Une nécrose centrale ou une dégénérescence kystique peuvent être observées [11]. L'immunomarquage confirme le diagnostic : en effet, les tumeurs desmoplastiques à petites cellules rondes ont un profil immunohistochimique complexe ; elles expriment simultanément les marqueurs épithéliaux (cytokératine, EMA) et mésenchymateux (vimentine) et certains marqueurs musculaires (desmine) et neuro-endocrines (Neuron Spécifique Enolase : NSE) [4,12] (tableau 1). Cependant, une négativité de la kératine ou une positivité pour le CD99, est retrouvée dans 12 à 23 % des cas [9], c'est le cas de nos deux patients.

Tableau 1 :

	CK	DES	VIM	NES	ACT	LCA	MIC2	NF	S100
TDPCR	+	+	+	+	-	-	-	±	+
S.d'Ewing	±	-	+	±	-	-	-	-	-
Tm. hémato lymphoïde	-	-	±	-	-	+	-	-	-
Neuroblastome	-	-	+	+	-	-	-	+	+
PNET	±	±	+	+	±	-	+	+	+
Rhabdomyosarcome	±	+	+	±	+	-	-	±	-

Caractéristiques immunohistochimiques des tumeurs desmoplastiques à petites cellules rondes et comparaison avec d'autres tumeurs à cellules rondes. [1]

Les études cytogénétiques ont mis en évidence une translocation non aléatoire (11 ; 22) (p13 ; q12) qui est spécifique de la maladie [12,13]. Cette anomalie cytogénétique a été précisée au niveau moléculaire par la Technique de Transcriptase Reverse Polymerase Chain reaction (RT-PCR), elle traduit la fusion entre le domaine N-terminal du gène EWS (Ewing Sarcoma Gene) situé sur le chromosome 22 et le domaine C-terminal du gène WT1 (Wilm's tumor) situé sur le chromosome 11. La congélation d'un prélèvement chirurgical est indispensable pour permettre cette étude [13].

La stratégie thérapeutique reste non codifiée. Cependant, une prise en charge multidisciplinaire est nécessaire. La chirurgie première s'impose en cas de tumeur localisée. Le plus souvent, la maladie est d'emblée étendue rendant l'exérèse chirurgicale complète illusoire [6], d'où l'intérêt d'une chimiothérapie initiale [11,12]. Dans la littérature, deux protocoles de chimiothérapie intensive ont été

employés : le protocole PAVEP développé par les équipes françaises comportant quatre drogues toutes les quatre semaines qui sont cisplatine, Etoposide, Cyclophosphamide et Doxorubicine ou Epirubicine et le protocole P6 américain en associe cinq qui sont Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Ifosfamide et Etoposide [13].

La place de la radiothérapie n'est pas définie pour ces tumeurs très rares. Une dose totale de 30 Gy dans l'abdomen ou le pelvis a pu être proposée dans certains cas en situation palliative. La dissémination tumorale à l'ensemble de la cavité abdominale et la grande radiosensibilité des organes intra abdominaux limite l'usage de ce traitement dans un but curatif [14,15].

Une curiethérapie de haut débit de dose a été proposée dans une localisation médiastino-péricardique. Le résultat a été décevant et la patiente est décédée par la toxicité cumulée des différents traitements qu'elle a reçus [16].

Cette stratégie thérapeutique permet vraisemblablement d'améliorer la survie mais jamais la guérison [13]. En effet, cette tumeur a un risque élevé de métastases qui peuvent se présenter soit d'emblée soit au cours de l'évolution et qui atteignent habituellement le foie, le poumon, la moelle osseuse et les ganglions lymphatiques [17]. La tumeur desmoplastique à petites cellules rondes peut présenter parfois une dissémination plus importante et toucher les chaînes ganglionnaires périphériques, abdominales et médiastinales, la plèvre, les os surtout les côtes, le péricarde, la rate, les reins, les glandes surrénales et même le système nerveux central [12,17]. Même si une réponse à la chimiothérapie a été rapportée dans quelques cas de métastases, le pronostic de ces tumeurs reste défavorable. La survie entre deux et trois ans est estimée à moins de 20 % avec une médiane de survie de 17 mois [8, 10,15].

Conclusion

La tumeur desmoplastique à petites cellules rondes est une nouvelle entité histologique appartenant au groupe des tumeurs à petites cellules rondes.

Le diagnostic repose sur des critères morphologiques et immunohistochimiques particuliers, ainsi que des anomalies cytogénétiques et moléculaires caractéristiques.

Son pronostic demeure sombre malgré un traitement multidisciplinaire.

La recherche de nouvelles voies thérapeutiques s'avère indispensable.

Références

1. Farhat, Culine S, Lhomme C, Duvillard P, MJ Terrier-Lacombe, Michel G et al TDPCR de l'adulte: Une nouvelle entité. *Bull cancer* 1995 82, 665-673.
2. Gerald.WL, Rosai J. desmoplastic small round cell tumor with divergent differentiation. *Pediatr pathol* 1989; 9 : 177 – 183.
3. Chang F. Desmoplastic small round cell tumors: cytologic, histologic, and immunohistochemical features. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130:728–732.
4. Chouli M, Viala J, Dromain C, Fizazi K, Duvillard P, Vanel D : Intra-abdominal desmoplastic small round cell tumors : CT findings and clinicopathological correlations in 13 cases. *Eur J Radiol* 2005 ; 5 : 438-442
5. Gerald WL, Miller HK, Battifora H, Miettinen M, Silva EG, Rosai J. Intra abdominal desmoplastic small round cell tumor: Report of 19 cases of a distinctive type of high-grade polyphenotypic malignancy affecting young individuals. *Am J Surg Pathol* 1991 ; 15 : 499–513
6. Maliki M, Mahassini N, Zouaidia F, Bernoussi Z, Mansouri F, El Hachimi A. Tumeur desmoplastique intra-abdominale à petites cellules rondes. A case report. *Rev Med Liège* 2004 ; 59 : 451–454.
7. Volkan. A et al : Primary DSCT of soft tissues and bone of the hand. *The American J. of surgical path* 1999;23 : 1408-1413.
8. R. Kallel, L. Ayadi, A. Masmoudi, S. Makni, I. Beyrouti, M. Frikha et T. Boudawara : Tumeur intra-abdominale inhabituelle *Rev Med Brux* 2008 ; 29 : 180-183
9. H. Rais, F. Elmansouri , B. Belaabidia , O. Essadki, A. Oussehal , I. Sarf La tumeur desmoplastique à petites cellules rondes paratesticulaire : à propos d'une observation avec revue de la littérature *Cancer/Radiothérapie* . 2010 ; 14 :111–114
10. Pickhardt PJ, Fisher AJ, Balfe DM, Dehner LP, Huettner PC. Desmoplastic small round cell tumor of the abdomen: radiologic–histopathologic correlation. *Radiology* 1999 ; 210 : 633–638.
11. Antonescu CR, Gerald W : Desmoplastic small round cell tumour. In : Fletcher CDM, Unni K, Mertens F, eds. *World Health Organization Classification of tumours. pathology and genetics. Tumours of soft tissue and bone.* Lyon, IARCPress, 2002 : 216-218
12. Afif H, Benouhoud N, Aichane A, Trombati N, Bouayad Z : Métastases pulmonaires d'une tumeur desmoplastique à petites cellules rondes. *Rev Pneumol Clin* 2006; 62 : 53-55
13. Roques B, Pichon A, De Laroche G.— Tumeurs desmoplastiques intra-abdominales à petites cellules rondes: une entité parmi les carcinomes péritonéales de l'adulte jeune. *Gastroenterol Clin Biol*, 2000, 24, 359-360.
14. Battisti S, Renaudin K, Rigaud J, Hetet JF, Braud G, Kapfer J, et al. Tumeur desmoplastique à petites cellules rondes paratesticulaire. *Prog Urol* 2005; 15 : 333–336.
15. Goodman KA, Wolden SL, La Quaglia MP, Kushner BH. Whole abdominopelvic radiotherapy for desmoplastic small round-cell tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 ; 54 : 170–176.
16. Merchant TE, Zelefsky MJ, Sheldon JM, LaQuaglia MB, Harrison LB. High-dose rate intraoperative radiation therapy for pediatric solid tumors. *Med Pediatr Oncol* 1998; 30 : 34–39.
17. Lal DR, Su WT, Wolden SL, Loh KC, Modak S, La Quaglia MP : Results of multimodal treatment for desmoplastic small round cell tumors. *J Pediatr Urol* 2005 ; 40 : 251-255