



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+052101+ | +015115+ A +000X0+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2020

Thèse N° 015 /20

LIPOSARCOMES

EXPÉRIENCE DU SERVICE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE L'HÔPITAL MILITAIRE MY ISMAIL MEKNÈS (À propos de 9cas)

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 10/01/2020

PAR

Mr. ELYAZGHI EZZAHER OUSSAMA

Né le 03 Décembre 1993 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Liposarcome – Immunohistochimie – FISH – MDM2 – CDK4– Chirurgie
Chimiothérapie

JURY

M. HASBI SAMIR..... Professeur agrégé de Chirurgie Générale	PRESIDENT
M. SINAA MOHAMED..... Professeur agrégé d'Anatomie pathologique	RAPPORTEUR
M. BAZINE AZIZ Professeur agrégé d'Oncologie Médicale	} JUGES
M. ZEJJARI HASSANE..... Professeur agrégé de Traumatologie-orthopédie	
M. ENNOUHI MOHAMED AMINE..... Professeur agrégé de Chirurgie réparatrice et plastique	

ABREVIATION

20X SSC	: Sodium chloride, 0.3M sodium citrate, pH 5.3
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ADNc	: ADN complémentaire
AEC	: Amino-Ethyl-Carbazole
ARN	: acide ribonucléique
CDK4	: Cyclin-dependent kinase-4
DAPI	: 4',6'-diamidino-phenylindole
DTNP	: 2,2'-Dithiobis (5-nitropyridine)
FISH	: fluorescence in situ hybridization
FNCLCC	: La Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer
H2O2	: peroxyde d'hydrogène
HCL	: chlorure d'hydrogène
HFM	: histiocytome fibreux malin
HMGA2	: High Mobility Group AT-Hook 2
HMMI	: Hôpital Militaire My Ismail de Meknès
Ink4a	: Inhibitors of CDK4
IRM	: imagerie par résonance magnétique
LPS	: liposarcome
MDM2	: murine double minute 2
NAOH	: hydroxyde de sodium
OMS	: Organisation mondiale de santé
P53	: tumor protein 53
PBS	: tampon Phosphate Buffered Saline

PCR	: réaction en chaîne par polymérase
Q-PCR	: PCR quantitative ou PCR en temps réel
R0	: résection macroscopiquement et microscopiquement complète
RCP	: réunion de concertation pluridisciplinaire
RT-PCR	: reverse transcription PCR
STM	: Sarcomes des tissus mous
Taq polymérase	: ADN polymérase thermostable
TDM	: tomodensitométrie
TNM	: Tumeurs, ganglions lymphatiques, métastases

PLAN

INTRODUCTION	7
ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE.....	10
I-Terminologie.....	11
II-Rappel histologique.....	13
III-Masses du tissu adipeux.....	18
IV-Histoire naturelle des sarcomes des tissus mous et leur classification	22
V-Liposarcomes.....	26
1-Histoire des liposarcomes.....	26
2-Classification des liposarcomes et bases de la classification	26
3-Facteurs de risque des liposarcomes.....	39
4-Clinique	40
5-Imagerie des liposarcomes	42
6-Biopsie des liposarcomes.....	49
7-Characteristiques anatomopathologique des liposarcomes.....	53
8-Classification anatomopathologique des sous-types des liposarcomes (OMS 2013 et TNM)	79
9-Réunions de Concertation Pluridisciplinaires (RCP)	81
10-Traitement des liposarcomes	82
10.1-Liposarcomes non métastatiques	82
10.2-Liposarcomes métastatiques	84
10.3-Radiothérapie	86
10.4-Chimiothérapie	87
10.5-Thérapies ciblées	89
11-Surveillance	90
12-Facteurs Pronostic	91
12-Evolution	95

MATERIEL ET METHODES.....	97
I–Matériel d'étude	98
1 .Type et période d'étude.....	98
2 .Inclusion des patients	98
3–Recueil des données	98
II–Méthodes d'étude.....	101
A–Etude macroscopique	101
B–Histologie standard	101
C–immunohistochimie.....	102
D–Techniques de cytogénétique et biologie moléculaire	103
RESULTATS	104
I .EPIDEMIOLOGIE	105
1 .Fréquence.....	105
2. Age	106
3. Répartition selon la localisation.....	107
II. Le délai diagnostique	109
III. La clinique	110
A–Signes fonctionnels.....	110
B–L'examen physique	111
IV. Bilan radiologique	112
V.Caractéristique anatomopathologiques.....	113
A .Prélevements biopsiques	113
B .Aspects macroscopiques	113
C .Aspects Microscopiques.....	114
D .Répartition selon le grade FNCLCC.....	114

DISCUSSION	115
CONCLUSION	123
RESUMES.....	127
LISTE DES FIGURES.....	131
BIBLIOGRAPHIE.....	135

INTRODUCTION

Les liposarcomes sont des tumeurs malignes d'origine mésenchymateuse correspondant à une prolifération de cellules atypiques pouvant ressembler à des adipocytes matures mais le plus souvent constituées d'adipocytes immatures (lipoblastes). Ils représentent 14 à 18 % de l'ensemble des tumeurs malignes des parties molles, soit les 2èmes en fréquence derrière l'histiocytome fibreux malin.

L'âge moyen de survenue des liposarcomes est de 50 ans, avec une légère prédominance masculine. Leur localisation est ubiquitaire ; ils se localisent par ordre décroissant au niveau des membres inférieurs, du retro péritoine, de la ceinture scapulaire et pelvienne. Il existe cependant des localisations rares qui sont le cordon spermatique, le péricarde et le périnée, et dernièrement quelques études ont montré des localisations pleurales.

Ils posent un problème de diagnostic positif notamment lors de la biopsie, un problème de diagnostic différentiel avec le lipome et enfin un problème de prise en charge thérapeutique nécessitant une collaboration multidisciplinaire seul garant d'un diagnostic précoce en vu de la possibilité d'un traitement conservateur et d'un taux de récurrence plus bas.

Le diagnostic de ces tumeurs peut être posé par imagerie médicale, mais il est actuellement admis que le diagnostic de certitude repose plutôt sur les données anatomopathologiques et essentiellement moléculaires avec le pronostic qui dépend du grade histologique et du taux de récurrence.

Les diagnostics différentiels sont nombreux notamment les lipomes dans le cas des tumeurs bien différenciées et les autres sarcomes des tissus mous.

Le traitement de base, sauf exception (tumeur inaccessible ou polymétastasée) reste la chirurgie carcinologique. Elle doit être précoce et élargie dans la majorité des cas afin d'éviter l'apparition de récurrences locales ou de métastases. La

radiothérapie semble devoir être associée à la chirurgie. Quant à la chimiothérapie les protocoles actuels n'ont pas encore fait preuve de leur efficacité.

A travers une étude rétrospective de 9 cas de liposarcomes colligés du premier Janvier 2014 au 31 Décembre 2018 au service d'anatomie pathologique de l'hôpital militaire My Ismail de Meknès, nous proposons :

- l'étude des différentes étapes de la prise en charge multidisciplinaire de ce type de tumeur.
- de montrer les problèmes diagnostiques tant à la clinique qu'à l'imagerie et surtout à l'anatomopathologie (voir diagnostic redressé sur la pièce de résection) d'où les problèmes thérapeutiques que cela occasionnent et les retentissements sur l'évolution.
- une discussion de nos cas avec les données de la littérature consultée.

ETUDE

BIBLIOGRAPHIQUE

I-TERMINOLOGIE :

Le terme de tumeur provient de « tumor », qui signifie en latin gonflement. Il s'agit d'une désignation macroscopique, qui est devenue obsolète.

La définition actuelle d'une tumeur est du domaine de la microscopie, le caractère tumoral du tissu n'est identifiable qu'au microscope. Le terme de tumeur (synonyme : « néoplasme » ou « néoplasie ») désigne une prolifération cellulaire excessive aboutissant à une masse tissulaire ressemblant plus ou moins au tissu normal homologue (adulte ou embryonnaire), ayant tendance à persister et à croître, témoignant de son autonomie biologique. La classification des tumeurs est fondée sur leur organe ou tissu d'origine, leur type histologique, et leur degré de malignité.

Les tumeurs bénignes sont des tumeurs ressemblant aux tissus normaux, ayant peu de tendance à envahir les tissus avoisinants, donnant peu de récurrences locales et jamais de métastases. Par opposition, les tumeurs malignes sont agressives localement, avec une invasion ou une destruction des tissus avoisinants ; leur récurrence est fréquente et elles sont capables de donner des métastases à distance.

Parmi ces tumeurs malignes, on va se focaliser sur le liposarcome avec toutes ses formes histologiques.

L'examen anatomopathologique d'une tumeur a pour objectif d'établir le type, le grade histologique et le stade (c'est-à-dire l'extension) et d'évaluer le pronostic ; ce qui contribue à déterminer le traitement le plus approprié pour le patient. La nomenclature des tumeurs suit une terminologie précise (tableaux 7.2-7.7). Un nom de tumeur se compose généralement d'une racine et d'un suffixe, et peut être associé à un adjectif. La racine définit la différenciation (*adéno* désigne une tumeur glandulaire, *rhabdomyo* une tumeur musculaire striée, *leiomyo* une tumeur musculaire lisse).

Tableau 7.2

Classification de quelques tumeurs épithéliales

Cellule ou tissu d'origine	Tumeur bénigne	Tumeur maligne
Épithélium malpighien	Papillome malpighien	Carcinome épidermoïde
Épithélium urothélial	Papillome urothélial*	Carcinome urothélial*
Épithélium glandulaire	Adénome	Adénocarcinome

* Dans certains cas, la distinction bénin/malin ne peut pas être faite ; on utilise alors le terme de tumeur urothéliale

Tableau 7.3

Classification de quelques tumeurs conjonctives

Cellule ou tissu d'origine	Tumeur bénigne	Tumeur maligne
Fibroblastes	Fibrome	Fibrosarcome
Cellules musculaires lisses	Leiomyome	Leiomyosarcome
Cellules musculaires striées	Rhabdomyome	Rhabdomyosarcome
Adipocytes	Lipome	Liposarcome
Cellules endothéliales	Angiome	Angiosarcome
Cellules cartilagineuses	Chondrome	Chondrosarcome
Cellules osseuses	Ostéome	Ostéosarcome

Tableau 7.4

Classification de quelques tumeurs des tissus hématopoïétiques

Cellule ou tissu d'origine	Tumeur bénigne	Tumeur maligne
Lymphocytes		Syndromes lympho-prolifératifs Lymphomes non Hodgkiniens
Myéloïdes		Syndromes myéloprolifératifs

Figure 1 : Nomenclature des tumeurs en fonction du type histologique.

Le suffixe :

- ome est utilisé pour nommer les tumeurs bénignes (adénome, rhabdomyome, leiomyome). Il existe cependant des exceptions (ex : les lymphomes et les mélanomes sont des tumeurs malignes) ;
- matose désigne la présence de tumeurs multiples ou diffuses (angiomatose, leiomyomatose, adénomatosose) ;
- carcinome désigne une tumeur maligne épithéliale (ex : adénocarcinome) ;
- sarcome désigne une tumeur maligne conjonctive (ex : rhabdomyosarcome) ;
- blastome désigne une tumeur embryonnaire (ex : néphroblastome ou neuroblastome).

II-RAPPEL HISTOLOGIQUE

Le tissu conjonctif (TC) est un tissu dont les cellules sont séparées par de la matrice extracellulaire, contrairement au tissu épithélial où les cellules sont jointives. Le tissu conjonctif (TC) est le tissu le plus répandu dans l'organisme (avec le tissu musculaire), avec toutefois des variations qualitatives et quantitatives majeures d'un organe à l'autre. Le cerveau par exemple est très pauvre en tissu conjonctif alors que le muscle est riche en TC.

Il fait partie du tissu mésenchymateux.

Cette définition est suffisamment large pour rendre compte des divers aspects retenus par cette classification : la MEC peut être souple et fibreuse (tissus conjonctifs lâches, réticulaires, denses, élastiques) ou très cellulaire (tissu adipeux) ou bien solide (cartilage) ou même solide et minéralisée (tissu osseux).

Les cellules du tissu conjonctif.

Il existe 2 catégories de cellules :

+ cellules conjonctives proprement dite : fibroblaste, adipocytes...

+ cellules du système immunitaire : histiocyte, macrophage, plasmocyte, mastocyte...

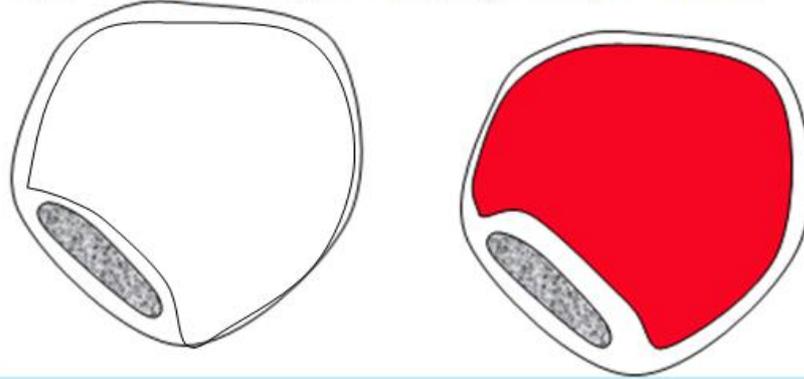
Adipocytes.

a .Adipocytes de la graisse blanche :

En microscopie optique :

- Ce sont des cellules fixes, arrondies de 50 à 150 um, au noyau aplati, dense et refoulé à la périphérie par une volumineuse vacuole unique qui apparait optiquement vide (en préparation standard) et bien colorée par des colorants lipidiques (huile rouge, noir ou rouge soudan).
- Une fine membrane entoure la cellule.

Représentations schématiques de l'adipocyte de la graisse blanche.



Fixation standard

Congélation et col. spéciale

Figure 2 : Représentations schématiques de l'adipocyte de la graisse blanche.

En microscopie électronique :

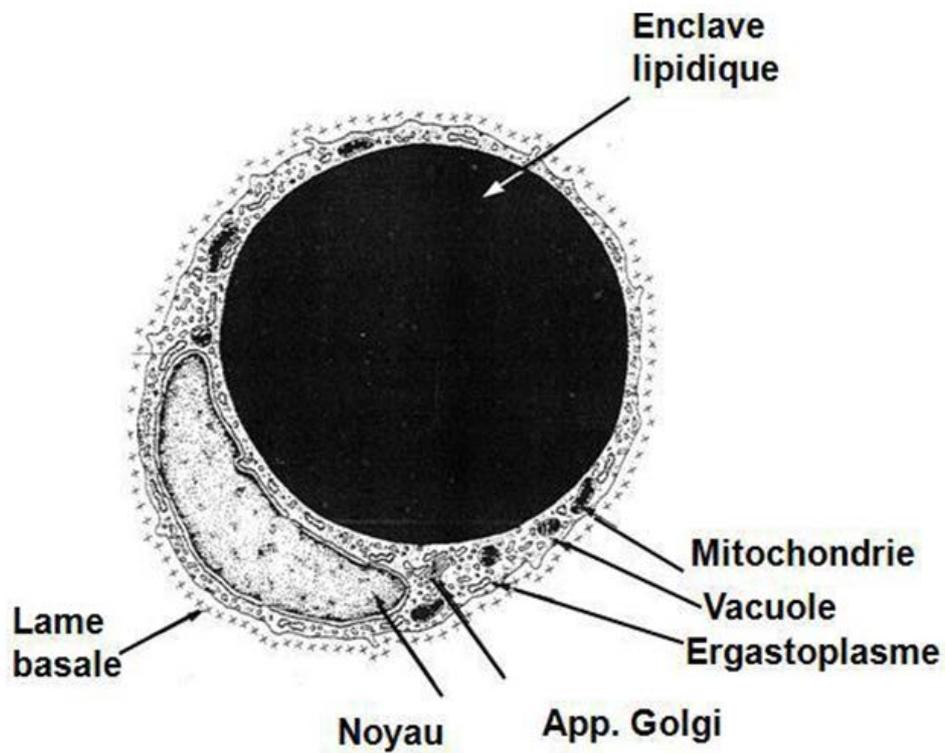


Figure 3 : Aspect de l'adipocyte en microscopie électronique.

Origine et fonction.

- L'adipocyte provient des cellules mésenchymateuses qui se différencient en adipoblaste, préadipocytes puis adipocytes.
- L'adipocyte ou réservoir de triglycérides et de cholestérol non estérifié. Source non négligeable d'oestrogène chez la femme.
- Son activité métabolique comporte 3 étapes :
 - Synthèse des AG à partir des TG et du glucose (insuline) = lipogénèse.
 - Stockage sous forme de TG.
 - Libération des AG non estérifiés, sous l'action de la TG lipase, activée par des catécholamines (adrénaline, noradrénaline).
 - La mutation ponctuelle du gène récepteur B3 adrénergique est représentée chez 10% de la population générale mais chez 50% des indiens pima obèses héréditaires.

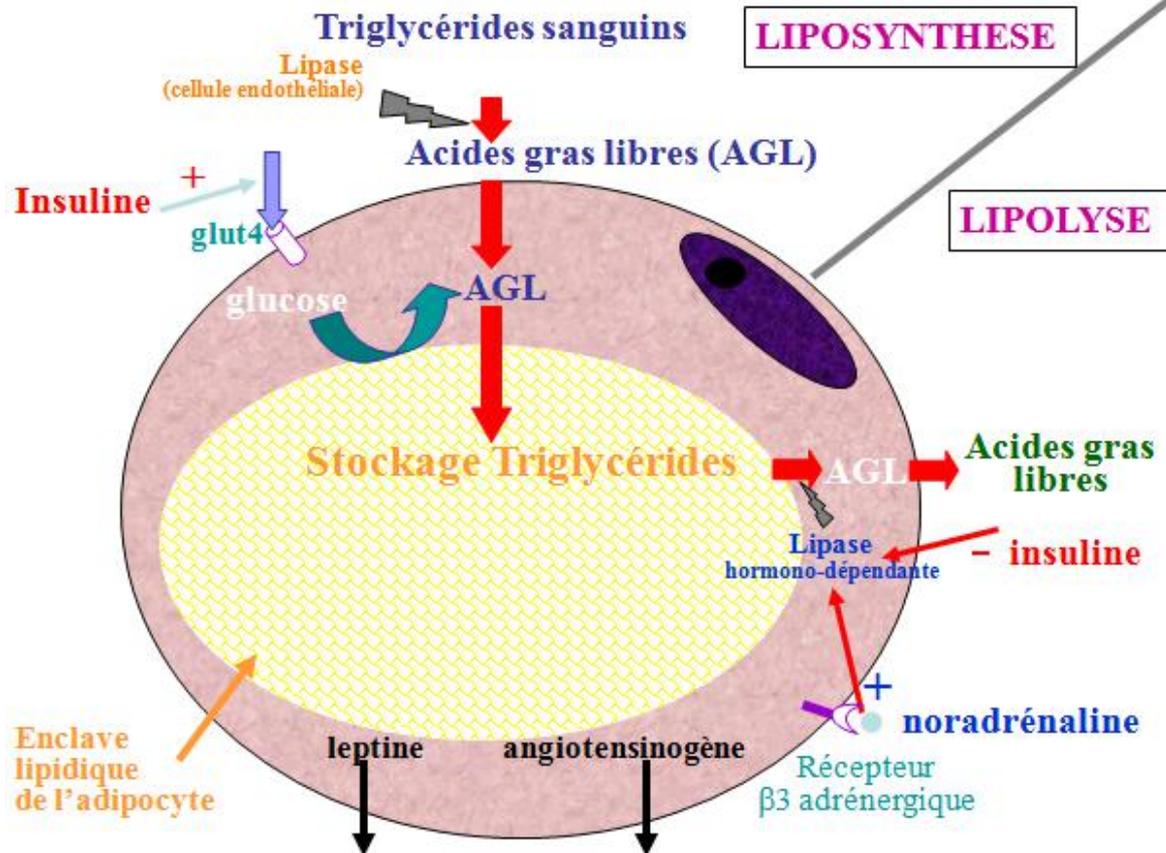


Figure 4 : Origine et fonction de l'adipocyte.

- La lipolyse est stimulée par les catécholamines (adrénaline et noradrénaline).
- La mutation du gène du récepteur $\beta 3$ adrénergique : obésité.
- Trois types d'obésité :
 - Type hyperplasique : génétique.
 - Type hypertrophique: nutrition.
 - Type mixte : l'adipocyte sécrète des cytokines et de la leptine. (Hormone qui agit comme un lipostat au niveau de l'hypothalamus. La mutation du gène ob qui code pour la leptine est responsable d'une obésité.

b. Adipocytes de la graisse brune :

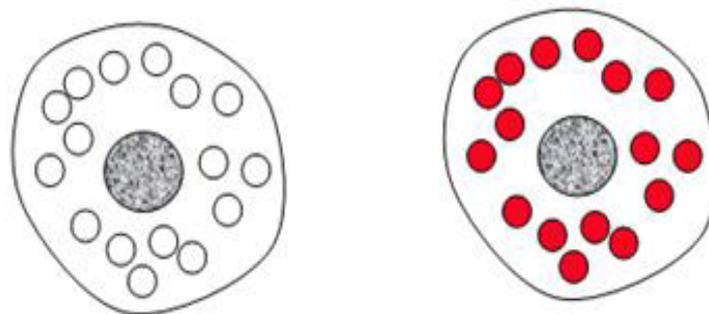
- Variété cellulaire rare chez l'homme, présente chez le fœtus et le nouveau-né, abondante chez les animaux hibernants (ours, marmotte, blaireau).

- Chez l'espèce humaine les adipocytes bruns sont présents chez le fœtus et le nouveau-né dans la région interscapulaire au voisinage des gros vaisseaux du rein et du cœur, leur persistance chez l'adulte est incertaine.
- Chez les animaux hibernants, ils sont responsables de la production de chaleur sans frisson.

En microscopie optique :

- Ce sont des cellules fixes, arrondies, de noyau arrondi et central.
- Leur cytoplasme est rempli de nombreuses petites vacuoles (multioculaire) dont le contenu en lipides est mis en évidence sur coupes faites à la congélation et colorée par des lipides. Le cytoplasme est riche en mitochondries, ce qui explique l'abondance de la thermogénine qui est une protéine mitochondriale (coloration brune due à la quantité des cytochromes). Par hybridation in situ, on peut la détecter par ARNm d'une protéine.

Représentation schématiques de l'adipocyte de la graisse brune



Fixation standard

Congélation et col. spéciale

Figure 5 : Présentations schématiques de l'adipocyte de la graisse brune.

- Fonctions : production de la chaleur sans frisson.
- Mécanisme : thermogénine mitochondriale transforme l'énergie libérée par l'oxydation des acides gras au niveau de la chaîne respiratoire en chaleur.

III-Masses du tissu adipeux

Le tissu adipeux est le siège de plusieurs pathologies, et toute masse du tissu adipeux peut correspondre à un éventail de lésions très variées (Figure 1) allant de la panniculite (pouvant être en lien avec des pathologies systémiques), en passant par des pseudo-tumeurs (comportant des cellules vacuolisées pouvant être pris à tort pour des lipoblastes) jusqu'à d'authentiques tumeurs adipeuses (bénignes ou malignes).

Tout processus inflammatoire touchant la graisse normale, peut former cliniquement une masse pseudo-tumorale dans les tissus sous-cutanés. Si le diagnostic d'une panniculite est en règle générale assez aisé (infiltration de l'hypoderme par des éléments inflammatoires plus ou moins polymorphes), le diagnostic étiologique est souvent plus difficile (reposant sur un algorithme prenant en compte la topographie de l'atteinte (septale ou lobulaire) et la présence d'une atteinte vasculaire)). La très large diversité des étiologies de ces panniculites (infectieuse, médicamenteuse, auto-immune,.....) nécessite une confrontation anatomo-clinique rigoureuse.

Un mélange de cellules adipeuses matures plus ou moins atrophiques et de macrophages vacuolisés peut être pris à tort pour des lipoblastes et faire évoquer le diagnostic de liposarcome. Il existe toutefois habituellement des cellules inflammatoires, des cellules géantes multinucléées et des zones de fibrose.

Les tumeurs à prédominance adipeuse sont les plus fréquentes des tumeurs des tissus mous. En effet presque la moitié des tumeurs bénignes correspond à des lipomes. Par contre, parmi les sarcomes, environ 5 % seulement des tumeurs sont à prédominance adipeuse. Ces tumeurs ne posent habituellement pas de problème diagnostique. La plupart d'entre elles sont en effet bénignes et correspondent le plus souvent à un lipome banal. Cependant, dans certains cas, pourra se poser le problème de la malignité : certains liposarcomes bien différenciés pourront être pris

pour une lésion bénigne, tandis qu'une lésion bénigne comportant un caractère atypique pourra être prise à tort pour un sarcome. La dernière classification OMS 2013 des tumeurs des tissus mous [1] sépare les tumeurs adipeuses en 3 catégories : bénigne, à malignité intermédiaire (localement agressive) et maligne (figure 8). Face à une authentique tumeur à prédominance adipeuse des tissus mous, certaines données cliniques doivent être intégrées à la démarche diagnostique :

- la connaissance de la fréquence des différentes lésions (figure 9)
- l'âge : La plupart des tumeurs à prédominance adipeuse surviennent chez le sujet de plus de 40 ans mais certaines sont typiquement (ou uniquement) rencontrées chez l'enfant comme le lipoblastome ou l'hamartome fibreux du nouveau-né.
- Le siège de la tumeur : Il s'agit d'un critère majeur du diagnostic de ces tumeurs en particulier pour les classer en bénignes ou malignes. En règle, toute tumeur à prédominance adipeuse, bien différenciée, superficielle (sus-aponévrotique) est bénigne. Au niveau du rétropéritoine, les tumeurs à prédominance adipeuse survenant chez l'adulte correspondent en principe à un liposarcome (le plus fréquemment bien différencié ou dédifférencié). Il conviendra cependant de penser systématiquement à l'angiomyolipome.
- La taille de la tumeur : Les lésions de petite taille sont en règle bénignes. Une tumeur de grande taille oriente à priori vers une lésion maligne mais peut aussi correspondre à un lipome.
- Associées à ces informations cliniques, l'analyse morphologique de la tumeur doit prendre en compte certains éléments architecturaux (le caractère adipeux pur ou non, la présence d'une fibrose, la vascularisation, le caractère inflammatoire ou non) et l'aspect des cellules (présence et abondance des lipoblastes, présence de cellules conjonctives pléomorphes non adipeuses, présence de cellules d'autre nature).

-
- Les techniques complémentaires présentent un intérêt variable :
 - La coloration des graisses n'est d'aucune utilité car non spécifique d'une différenciation adipeuse.
 - L'immunohistochimie peut aider à reconnaître des cellules de nature histiocytaire (marquage par le CD68 ou le CD163) ou des cellules musculaires lisses. Ceci peut être utile pour le diagnostic d'un angiomyolipome (positivité des cellules musculaires lisses pour actine lisse, desmine, HMB-45 et Melan-A) ou d'un myolipome. MDM2 (et CDK4) et HMGA2 peuvent aider à diagnostiquer un liposarcome bien différencié. Toutefois, dans les formes de liposarcome bien différencié de type « lipoma-like », le marquage avec MDM2 et/ou CDK4 peut être très faible (voir absent) et nécessite dans certaines situations cliniques (tumeur profonde/rétro-péritonéale, grande taille) une confirmation (ou infirmation) formelle par une analyse moléculaire.
 - La biologie moléculaire : Dans ces situations à problème, la biologie moléculaire (recherche d'une amplification des gènes MDM2 et/ou CDK4 par FISH ou PCR) peuvent apporter des arguments décisifs en faveur de la bénignité ou de la malignité. De même, la mise en évidence d'un réarrangement (FISH DDIT3) ou d'un transcrit de fusion spécifique dans les liposarcomes myxoïde/cellules rondes, permet de classer un liposarcome. Cette classification permet de mieux définir le pronostic de la tumeur et guide le clinicien dans la décision thérapeutique.

Nous reviendrons à ces techniques en détaillant leurs apports pour le diagnostic du Liposarcome.

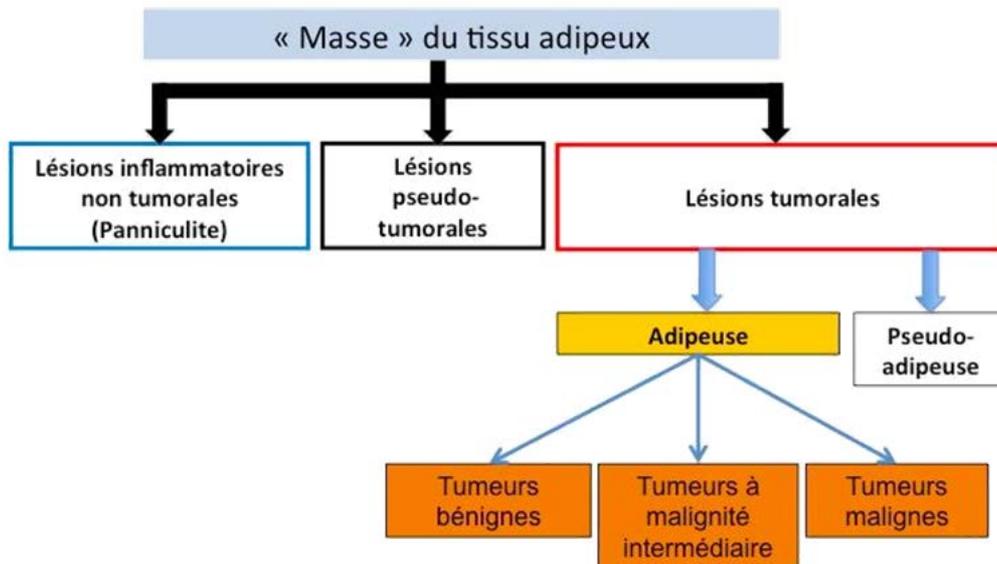


Figure 6 : Algorithme devant une « masse du tissu adipeux »

Fréquence	Lésions/Tumeurs
Lésions fréquentes	Lipome Remaniements inflammatoires du tissu adipeux Angiolipome Liposarcome bien différencié/Tumeur lipomateuse atypique
Lésions rares	Lipome à cellules fusiformes/pléomorphes Angiome musculaire infiltrant avec composante adipeuse Liposarcome myxoïde riche en adipocytes
Lésions exceptionnelles	Lipomatoses Lipome chondroïde Lipome sclérosant Myélolipome Myolipome Angiomyolipome Fibrolipome nerveux Hibernome Hamartome fibreux du nouveau-né Lipoblastome et lipoblastomatose Tumeur fibreuse solitaire avec tissu adipeux Tumeur adipeuse fibrosarcoma-like (ancien «liposarcome à cellules fusiformes »)

Figure 9 : Tumeurs à prédominance adipeuse en fonction de leur fréquence.

IV–Histoire naturelle des sarcomes des tissus mous [2, 3, 4]

L'histoire naturelle des sarcomes des tissus mous a été décrite par Bowden et Booher en 1958, puis complétée par Enneking et al. en 1981.

La croissance de la tumeur se fait de façon centrifuge et entraîne, au niveau de l'interface avec le stroma périphérique, une condensation périphérique appelée pseudo capsule. Cette zone de clivage est contaminée par des cellules tumorales et doit faire partie intégrante de la résection chirurgicale.

La croissance tumorale reste longtemps limitée dans une loge entourée de barrières anatomiques solides, appelée compartiment.

La tumeur est dite intra compartimentale. En règle générale, les structures anatomiques de grande résistance, telles que les aponévroses, les fascias intermusculaires et le périoste forment une barrière à l'extension tumorale et ne sont envahies que tardivement.

Ainsi, l'extension tumorale reste longtemps limitée à une loge anatomique. Plus tardivement, lorsque ces barrières sont franchies, la tumeur devient extra compartimentale, dépassant la loge anatomique.

Cependant, en l'absence de loge bien délimitée, comme une zone de passage entre plusieurs segments de l'organisme (creux poplité, scarpa), la tumeur est d'emblée extra compartimentale.

En l'absence de traitement adapté, l'évolution des sarcomes des tissus mous se fait vers l'extension aux tissus mous adjacents: vaisseaux, nerfs, muscles, tissus conjonctifs et os, mais aussi vers la dissémination métastatique à distance par voie hématogène, qui se rencontre dans presque 30% de ces sarcomes. Dans 80% des cas, ces métastases sont pulmonaires.

Ces tumeurs sont très peu lymphophiles, moins de 5% des sarcomes donnent des atteintes ganglionnaires, exceptées pour certains types histologiques (sarcomes épithéloïdes, sarcomes à cellules claires, synovialosarcome, rhabdomyosarcome et angiosarcomes).

La survie globale, après l'apparition de métastases, est en moyenne de 55% à 5ans et de 40% à 10ans.

Classification des sarcomes selon L'OMS 2013 :

Les sarcomes des tissus mous :

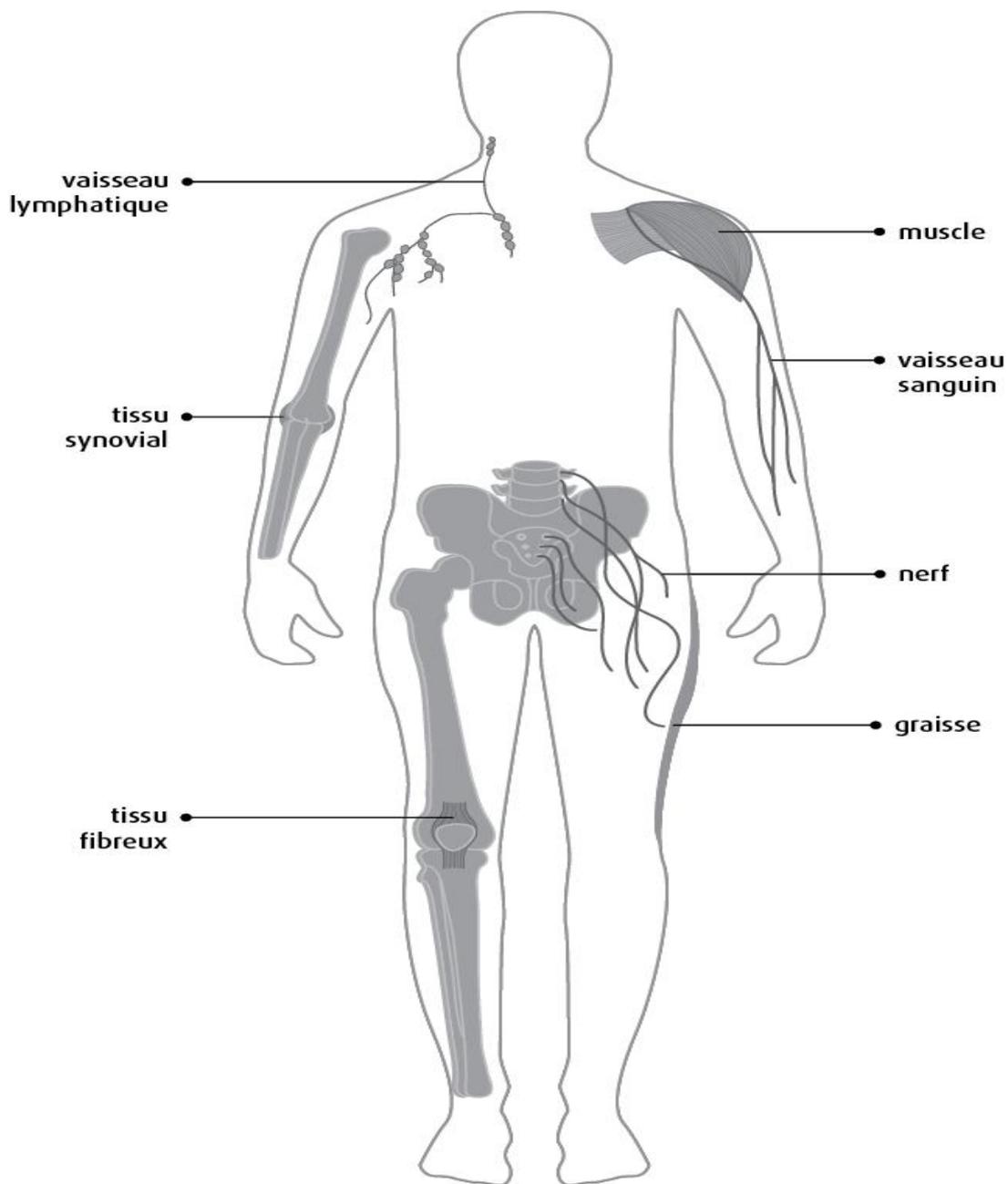
Les sarcomes des tissus mous et des viscères sont les plus fréquents des sarcomes.

- Tissu graisseux : liposarcomes
- Tissu fibreux (tendons et ligaments): fibrosarcomes
- Muscles du squelette : rhabdomyosarcomes
- Muscles lisses : léiomyosarcomes
- Vaisseaux sanguins : angiosarcomes
- Derme : dermatofibrosarcome
- Nerfs : tumeurs malignes des gaines des nerfs périphériques
- Parois du système digestif : tumeurs stromales gastro intestinales

Les sarcomes des os et du cartilage

- Ostéosarcomes, qui se développent dans la plupart des cas sur les os des membres, en particulier le fémur (près de la hanche ou du genou) et le bassin.
- Sarcomes d'Ewing, qui se localisent sur tous les gros os, mais surtout les os du bassin et les os des jambes.
- Chondrosarcomes sont des tumeurs qui se développent à partir du tissu cartilagineux

Tissus mous du corps



© Société canadienne du cancer

Figure 7 : les tissus mous du corps humain.

Classification OMS	Tumeur
Bénigne	Lipome conventionnel Fibrolipome Myxolipome Chondrolipome/Ostéolipome Myolipome Lipome intramusculaire Lipome des tendons et des articulations (lipome arborescent) Lipomatoses Lipome à cellules fusiformes/cellules pléomorphes Lipoblastome et lipoblastomatose Angiolipome Angiomyolipome Hémangiome intramusculaire (angiome musculaire infiltrant) Angiomatose Myéolipome Fibrolipome nerveux Lipome chondroïde Hamartome fibreux du nouveau-né Hibernome Naevus (hamartome) lipomateux superficiel
A malignité intermédiaire (localement agressive)	Tumeur lipomateuse atypique/Liposarcome bien différencié Tumeur fibreuse solitaire avec tissu adipeux Tumeur fibrolipomateuse hémosidérotique Tumeur adipeuse fibrosarcoma-like (ancien «liposarcome à cellules fusiformes»)
Maligne	Liposarcome myxoïde riche en adipocytes Liposarcome dédifférencié (« de type lipoblastique») Liposarcome pléomorphe

Figure 8 : Classification OMS des tumeurs des tissus mous (2013).

V-LIPOSARCOMES

1-Histoire des liposarcomes :

Les liposarcomes ont été décrits pour la première fois par Rudolf Virchow, médecin pathologiste allemand, en 1857, chez un patient ayant un liposarcome de la cuisse (Virchow R1857). En 1944, Arthur Purdy un chirurgien et anatomo-pathologiste américain connu pour avoir développé l'anatomopathologie des tumeurs des tissus mous, décrivait la façon étrange et fantastique du développement des cellules tumorales des tissus adipeux, leur taille impressionnante et leurs nombreuses particularités, cela fait d'elles des tumeurs de grand intérêt (Arthur P 1944). La localisation des liposarcomes est le plus souvent retrouvée au niveau de la cuisse (50%), l'abdomen, le thorax, le retro péritoine et le médiastin (45%), la tête et le cou (5%). Cependant, il existe d'autres emplacements inhabituels à titre d'exemple le cordon spermatique, la cavité péritonéale, les aisselles, la vulve et même les seins (société canadienne du cancer 2019).

2 -Classification des Liposarcomes et bases de la classification :

Classification OMS 2002 des Liposarcomes

Des avancées importantes, avec des conséquences immédiates pour l'aide au diagnostic, ont été réalisées ces dernières années dans la caractérisation génétique des liposarcomes [5], et ceci a été à la base d'une nouvelle classification qui individualise trois entités anatomo-pathologiques :

- 1) Les liposarcomes bien différenciés / dédifférenciés ;
- 2) Les liposarcomes myxoïdes et à cellules rondes ;
- 3) Les liposarcomes pléomorphes.

Classification OMS 2013 des Liposarcomes

Histologiquement, le liposarcome est divisé en 4 groupes :

- 1- le liposarcome bien différencié
- 2- le liposarcome dédifférencié
- 3- le liposarcome myxoïde
- 4- le liposarcome pléomorphe.

Les bases moléculaires de la classification des liposarcomes

Les liposarcomes bien différenciés / dédifférenciés ont été les mieux caractérisés sur le plan génétique. Les cellules des liposarcomes bien différenciés contiennent des chromosomes surnuméraires géants ou en anneau, de structure complexe, porteurs d'amplifications de différentes régions du génome et notamment, de façon constante, de la région 12q14-15 incluant le gène *MDM2* [6]. De plus, ces chromosomes présentent la particularité d'être dépourvus de séquences alpha satellites centromériques.

La région d'amplification s'étend généralement au-delà de *MDM2*, incluant de façon variable des gènes voisins tels que *CDK4*, *SAS*, ou *HMGA2*. [7]

La détection de l'amplification de *MDM2* est une bonne aide au diagnostic différentiel par rapport aux lipomes. [8][9]

Les liposarcomes dédifférenciés présentent un profil d'amplification de *MDM2* similaire à celui des liposarcomes bien différenciés, avec une particularité : la présence d'une amplification associée de la région 6q23 incluant le gène *ASK1*, et de la région 1p32 incluant le gène *JUN*, selon des études récentes sur biopuces d'ADN. [12][10] [11]



Figure 10 : Anomalies chromosomiques caractéristiques de liposarcomes bien différenciés (coloration des bandes chromatidiennes RHG).

A : Caryotype montrant la présence d'un chromosome en anneau (tête de flèche) et d'un chromosome géant surnuméraire (flèche). On note également dans ce cas une anomalie de structure aléatoire d'un chromosome 22 (flèche fine).

B: Cellule en métaphase montrant la présence de chromosomes en anneau (têtes de flèche) et de nombreuses associations télomériques (flèches). [13]



Figure 11 : Détection par hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) de l'amplification du gène *MDM2* sur un chromosome géant surnuméraire d'un cas de liposarcome bien différencié. Les têtes de flèche indiquent les deux chromosomes 12 normaux portant respectivement une copie de *MDM2* en 12q15, et la flèche indique le chromosome surnuméraire géant portant une amplification estimée à plus d'une cinquantaine de copies de *MDM2*. [13]

MDM2 :

Le MDM2 est un oncogène impliqué dans un certain nombre de processus tumoraux [14], de nature épithéliale [15,16] ou conjonctive [17,18].

L'amplification de ce gène est constante dans les sarcomes [19,20].

La transcription de ce gène est contrôlée par p53.

P53 est un facteur de transcription responsable de la stabilité cellulaire et génétique de la cellule, en induisant l'apoptose cellulaire et l'arrêt de la division cellulaire pour permettre une réparation de l'ADN.

Le produit de MDM2 est responsable d'un rétrocontrôle négatif de p53 par trois mécanismes :

- une liaison à p53 qui bloque sa fonction de facteur de transcription
- une inhibition de l'export nucléaire de p53
- une fonction d'ubiquitine-ligase favorisant la dégradation intra cytoplasmique de p53.

MDM2 a ainsi un rôle facilitateur du passage G2-M et un rôle inhibiteur de l'apoptose. Une amplification et une surexpression de ce gène sont responsables d'une inhibition de la fonction de p53 sans qu'une délétion ou une mutation de ce gène suppresseur ne soit en cause. [21]

CDK4 :

Le CDK4 est un gène dont le produit interagit avec les cyclines D, RB1 et E2F. Une surexpression de CDK4 va favoriser le passage G1-S. Ce gène est fréquemment co-amplifié avec MDM2 dans les liposarcomes. Ces deux gènes sont localisés sur le bras long du chromosome 12 en 12q15. [21]

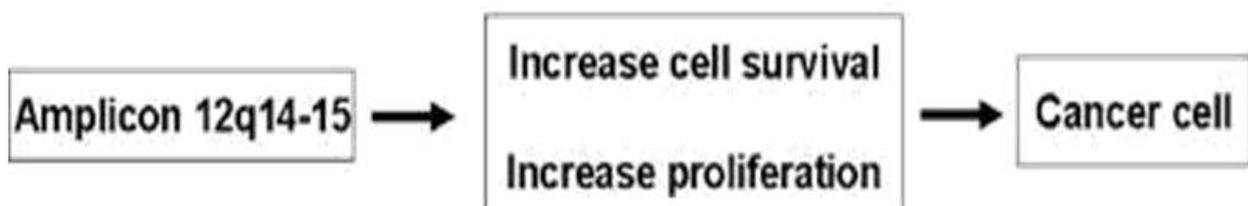
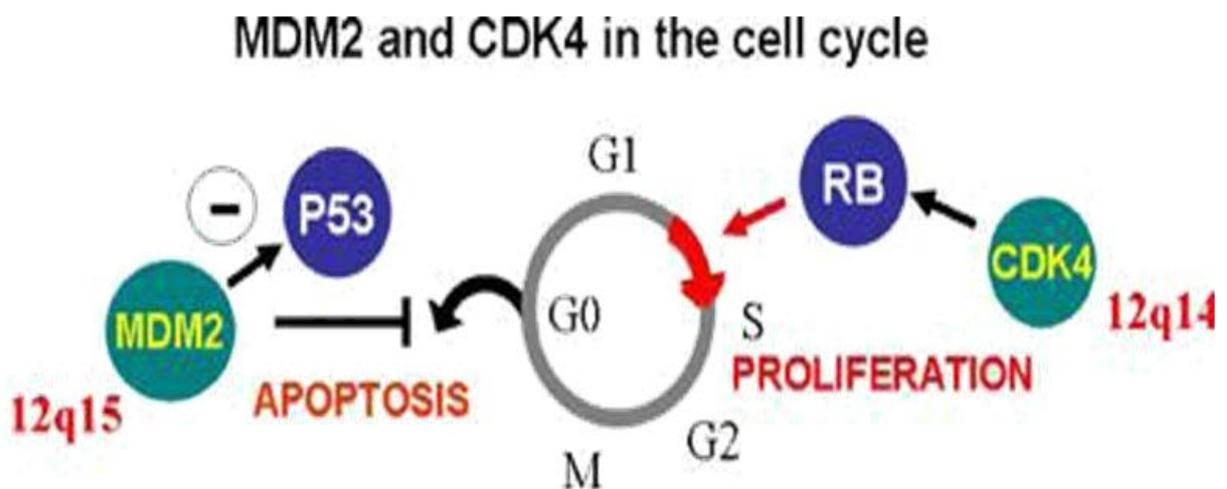


Figure 12 : rôle de MDM2 et de CDK4 dans la genèse tumorale. [12]

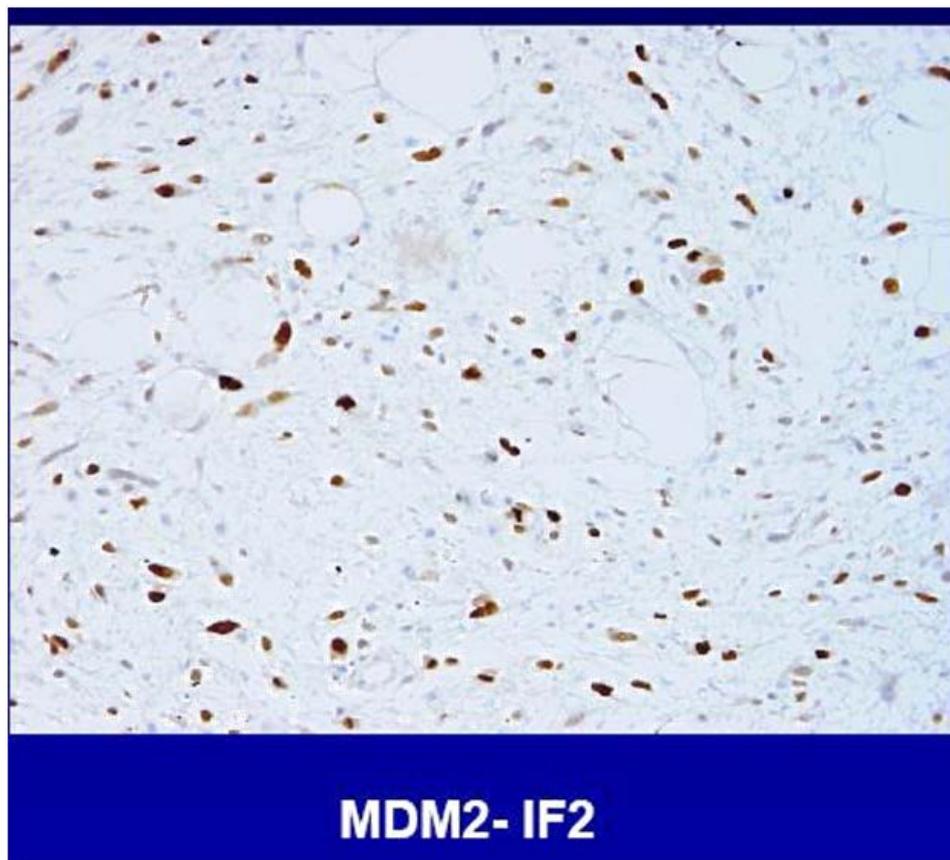


Figure 13: Immunohistochimie en première approche. [13]

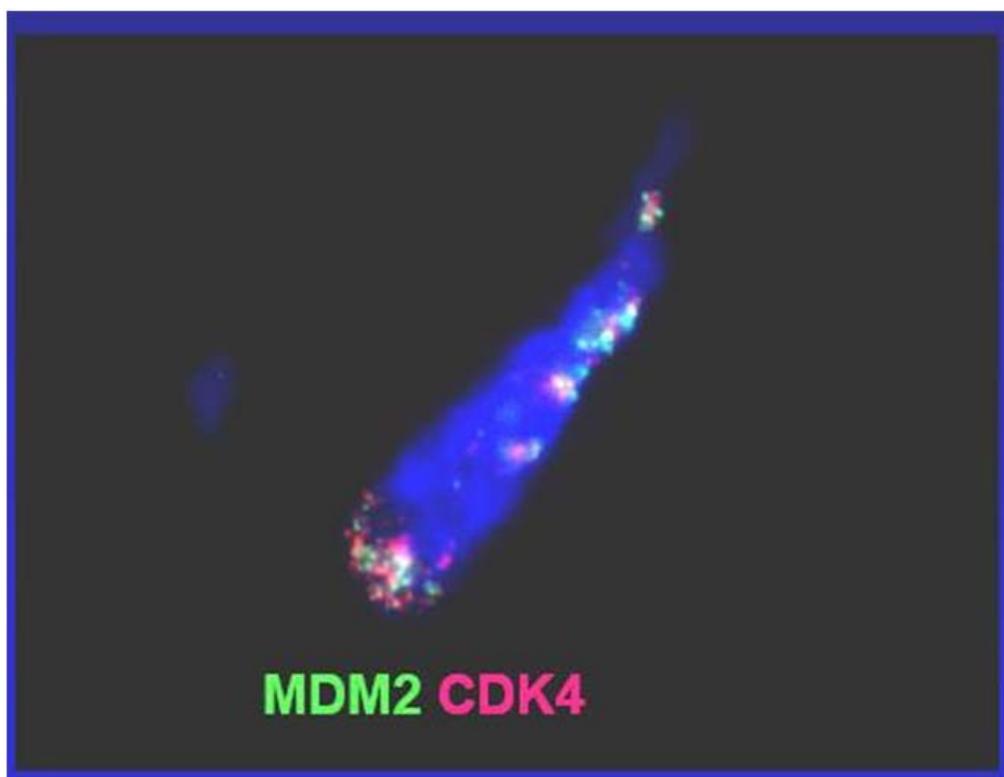


Figure 14 : FISH et Q-PCR pour les cas à problème. [13]

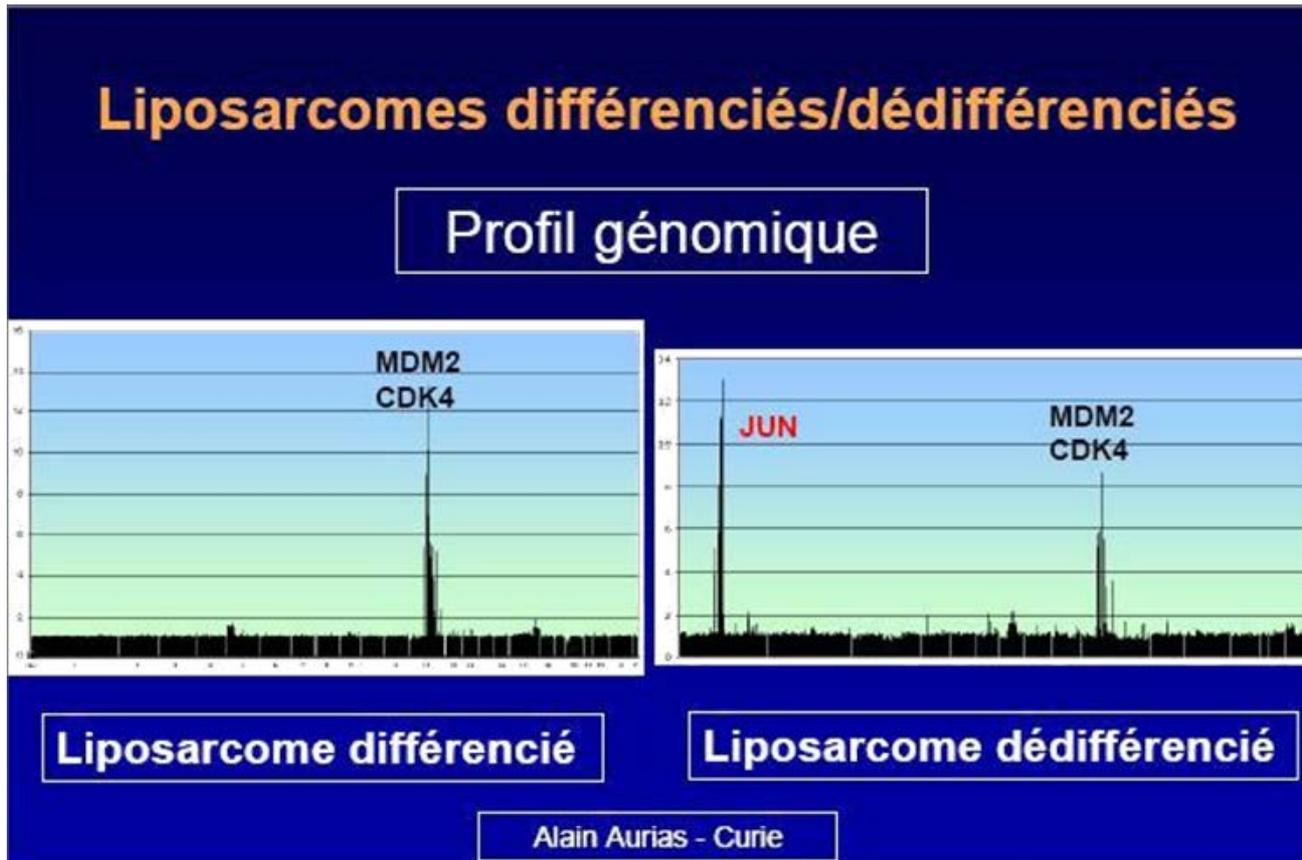


Figure 15 : profil génomique des liposarcomes différenciés et dédifférenciés. L'axe des abscisses correspond aux chromosomes, l'axe des ordonnées à l'amplitude de l'amplification. Les amplicons contiennent les gènes JUN (1p32), MDM2 et CDK4 (12q15). [22]

JUN

Bien que l'oncogène JUN ait été isolé en 1987, et décrit comme impliqué dans de nombreux processus tels que la prolifération cellulaire, la transformation et l'apoptose, il n'a jamais été directement impliqué dans un processus tumoral [23,24]. Une étude récente d'Odette Mariani et Aurias [22] a montré que l'amplification et la surexpression de *JUN* bloquent la différenciation adipocytaire à un stade précoce et que ce phénomène conduit à un phénotype indifférencié et donc beaucoup plus agressif de ces liposarcomes. [25]

Le locus portant ce gène, situé en 1p32, est amplifié dans environ la moitié des liposarcomes dédifférenciés.

L'analyse de l'expression des gènes séquentiellement induits lors de la différenciation adipocytaire (SREBP1, C/EBP β , C/EBP α , PPAR γ 2, LPL et adipsine) [34] montre que ces liposarcomes indifférenciés sont bloqués à un stade précoce de la différenciation adipocytaire.

En effet, ces tumeurs expriment les marqueurs précoces de la différenciation adipocytaire (SREBP1 et C/EBP β), mais aucun des marqueurs n'est exprimé plus tardivement. La différenciation adipocytaire semble donc bloquée dans ces tumeurs au niveau de l'induction de C/EBP α par C/EBP β . Cette observation conduit à penser que JUN pourrait bloquer la différenciation adipocytaire en interférant avec C/EBP β , et ainsi l'empêcher d'induire l'expression de ses gènes cibles. [22]

Ces résultats constituent un point de départ important en vue d'un développement de tests diagnostiques ainsi qu'une thérapie ciblée de ces liposarcomes indifférenciés. [25]

La figure suivante illustre le mécanisme de dédifférenciation des liposarcomes : l'amplification et la surexpression des gènes ASK1 et JUN active JNK MAPkinase, ce qui entraîne l'inhibition de PPAR gamma, cette dernière joue le rôle clef de la différenciation adipocytaire. [10, 26]

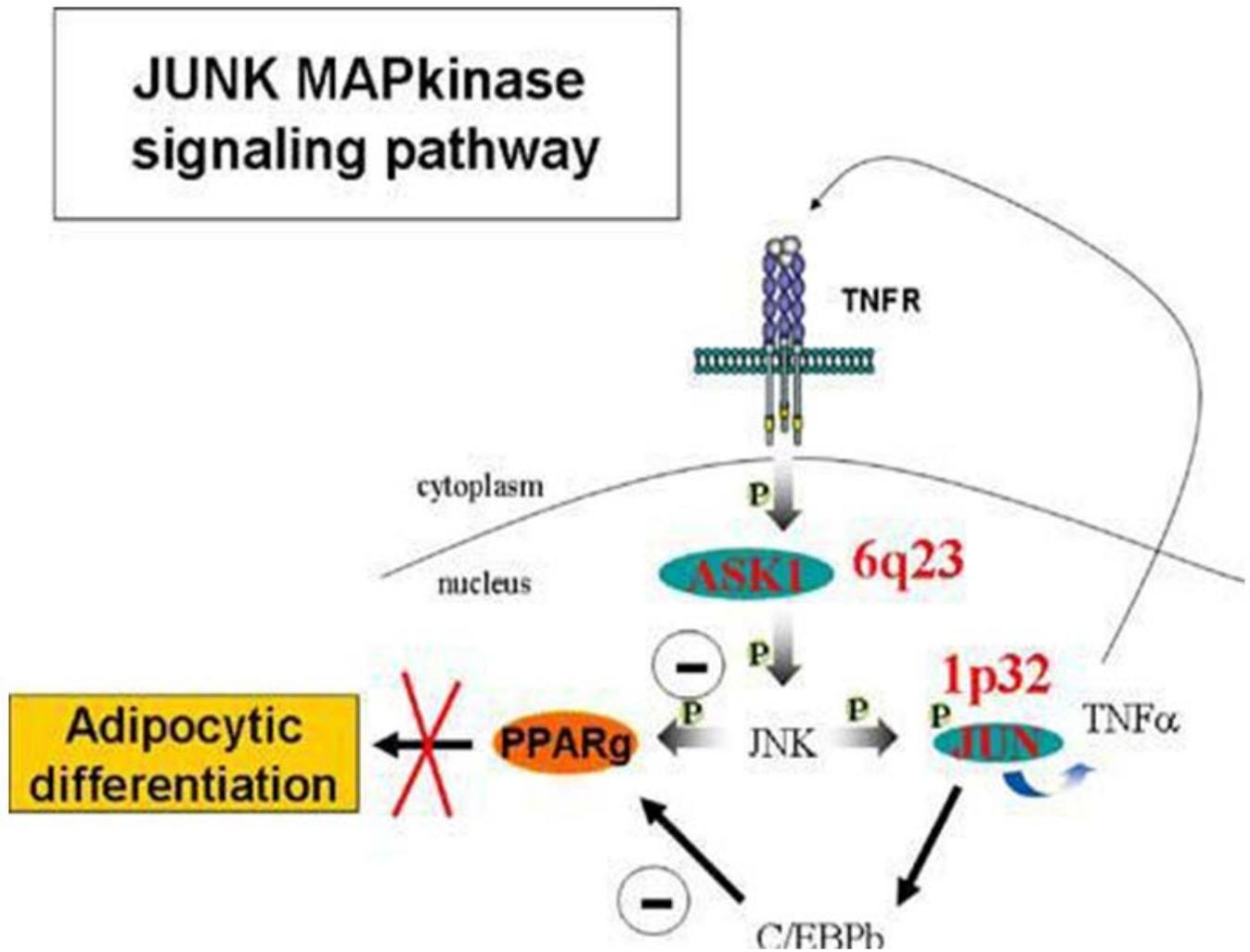
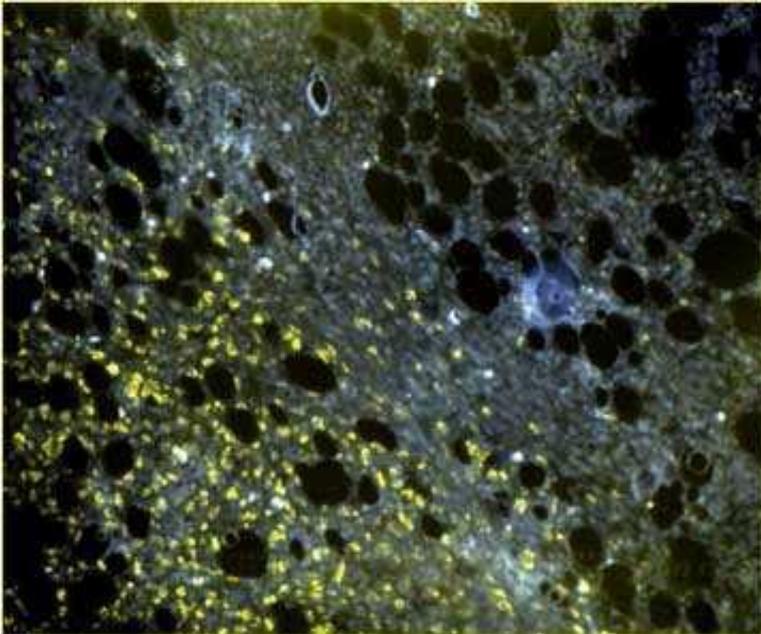
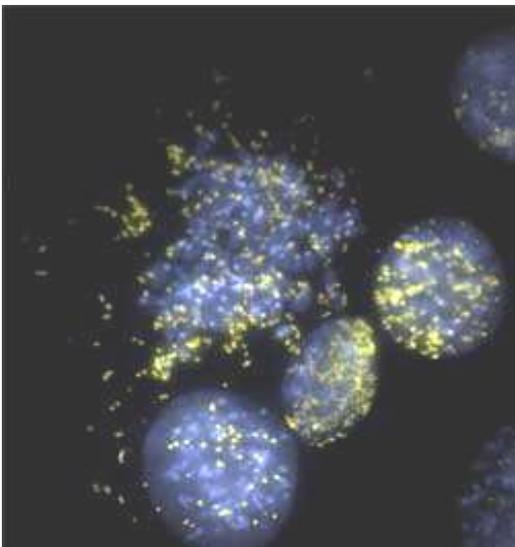


Figure 16 : rôle de C-JUN dans la dédifférenciation des liposarcomes. [26]

Quand *Jun* est surexprimé...

Cette tumeur se divise en deux régions distinctes : à droite, les cellules tumorales sont encore différenciées et le gène *JUN* (marqué en jaune) n'est pas amplifié ; en revanche, à gauche, le gène *JUN* est amplifié et les cellules tumorales ont perdu leur capacité à fabriquer de la graisse.

La tumeur est agressive.

Dans les cellules provenant d'une tumeur agressive, le gène *JUN* (en jaune) est présent en grande quantité aussi bien lors de la division cellulaire (au centre) que dans les noyaux en interphase (à droite et en bas au centre).

Figure 17 : L'implication du gène JUN dans la dédifférenciation et l'agressivité des cellules tumorales. [25]

Les liposarcomes myxoïdes ainsi que les liposarcomes à cellules rondes : sont associés à une translocation spécifique $t(12;16)(q13;p11)$ entraînant la fusion du gène *DDIT3* avec le gène *FUS*. Plus rarement, on observe une translocation variante $t(12;22)$ avec une fusion *EWS-*DDIT3**. [8,9]

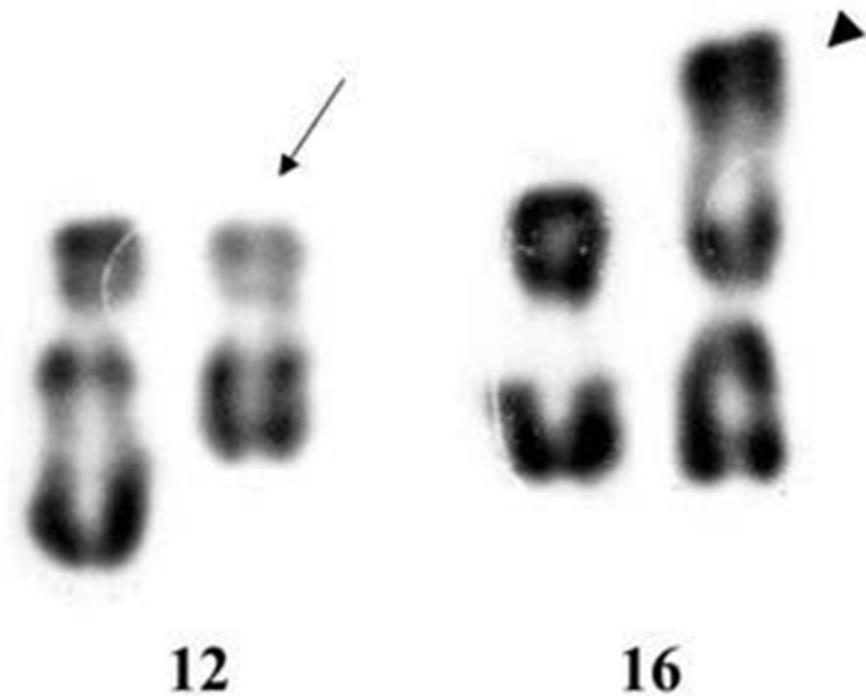


Figure 18 : Caryotype partiel (coloration des bandes chromatidiennes).

RHG) montrant la translocation $t(12;16)(q13;p11)$ caractéristique des liposarcomes myxoïdes et des liposarcomes à cellules rondes. Le chromosome 12 anormal est indiqué par une flèche et le chromosome 16 anormal par une tête de flèche. [6]

La génétique des liposarcomes pléomorphes est encore mal connue. On observe des caryotypes complexes avec de nombreuses anomalies numériques et structurales, mais il n'a pas encore été mis en évidence de profil moléculaire spécifique. [9].



Figure 19 : Nombreuses anomalies chromosomiques de nombre, selon un mode voisin de la triploïdie, et de structure (flèches) dans une cellule en métaphase d'un liposarcome pléiomorphe. [6]

- La caractérisation de ces différentes anomalies chromosomiques et moléculaires a été d'une grande importance pour mieux définir et classifier les liposarcomes. La figure suivante décrit les principales anomalies chromosomiques et moléculaires des tumeurs adipocytaires bénignes et malignes :

Figure 20 : Principales anomalies chromosomiques et moléculaires des tumeurs adipocytaires bénignes et malignes. [13]

Type tumoral	Principales anomalies chromosomiques	Principales anomalies moléculaires
Tumeurs adipocytaires bénignes		
Lipomes classiques superficiels	t(3;12)(q27-28;q15) ou autres remaniements en 12q15	Fusion génique <i>HMGA2-LPP</i> ou autres remaniements entraînant une dérégulation
Lipomes à cellules fusiformes	Délétions 13q et/ou 16q	
Hibernomes	Remaniements complexes des chromosomes 11	Délétions de la bande 11q13,
Lipoblastomes	Remaniements de la bande 8q11-12	Altérations du gène <i>PLAG1</i> (fusion avec divers gènes partenaires)
Tumeurs adipocytaires malignes		
Liposarcomes bien différenciés et dédifférenciés	Chromosomes surnuméraires géants ou en anneau	Amplification de <i>MDM2</i>
Liposarcomes myxoïdes / liposarcomes à cellules rondes	t(12;16)(q13.1;p11.2) dans 90 % des cas, ou t(12;22)(q13.1;q11)	Fusion génique <i>FUS-DDIT3</i> ou <i>EWS-DDIT3</i>
Liposarcomes pléiomorphes	Caryotypes complexes	

3 –Facteurs de risque pour les liposarcomes:

- **Radiations ionisantes : [45]**

Les liposarcomes en territoire irradié, sont habituellement de haut grade de malignité.

Ainsi, dans la série de Brady et al. [46], moins de 6 % d'entre eux sont de grade 1.

En règle générale, ces liposarcomes en territoire irradié, se développent en bordure du champ d'irradiation. L'intervalle entre les deux tumeurs, est en moyenne de 10 ans, avec des extrêmes de 2 à 67 ans maximum [46, 47, 48].

Quatre facteurs semblent influencer le risque de sarcome en territoire irradié:

La dose administrée, la chimiothérapie associée, l'âge au moment de l'irradiation et une prédisposition génétique associée.

- **Lésions préexistantes :**

La possibilité de dégénérescence en liposarcome des lipomes, a été discutée par de nombreux auteurs et l'on est arrivé au consensus suivant : la majorité des liposarcomes sont des tumeurs qui se développent « de novo ». Ce n'est que très exceptionnellement qu'un liposarcome se développe à partir d'un lipome pré existant, et dans ces cas très rares, les patients présentent alors de multiples lipomes. [49]

- **Facteurs environnementaux**

Le rôle des facteurs environnementaux et professionnels (effet potentiel des pesticides herbicides, des dioxines, phénols etc.) ainsi que l'implication de virus oncogènes sont également évoqués. Mais le poids de chacun de ces facteurs étiologiques est très mal défini.

4 –CLINIQUE :

A. Le délai du diagnostic :

Le liposarcome a souvent une évolution insidieuse, ce qui explique le délai de consultation souvent tardif, surtout quand il s'agit de liposarcome de la cavité abdominale, ce délai varie de quelques mois à quelques années d'après les cas rapportés dans la littérature.

B. Les signes cliniques :

Ils sont représentés, comme on le retrouve dans notre étude et dans les cas de la bibliographie, principalement par une tuméfaction et des douleurs.

Et pour les localisations abdominales, elles ont tendance à être découverts beaucoup plus tard, puisque le rétro péritoine peut s'adapter à un changement de volume plus important qu'une cuisse ne peut l'être. Ainsi, la masse tumorale est douloureuse et peut causer une obstruction urinaire ou des problèmes intestinaux en poussant sur ces organes et en les comprimant. Tandis que, les liposarcomes localisés du côté du thorax entraînent généralement une toux et des difficultés respiratoires (Brennan MF 2002).

Les autres signes sont des signes indirects :

- amaigrissement,
- syndrome inflammatoire,
- anomalies de la formule sanguine (hyperleucocytose),
- hypoglycémie.

En ce qui concerne l'hypoglycémie, dont le mécanisme est une consommation excessive de glucose au niveau de la tumeur, les symptômes sont le plus souvent discrets (facilement réductibles par l'alimentation), mais peuvent parfois être très sévères : sueurs, troubles psychiques et du comportement, crises convulsives et coma. [27]

La plupart des patients atteints de liposarcome consultent leur médecin en se plaignant d'une grosseur et non pas d'une douleur, parce que la tumeur est indolore sauf dans le cas d'une survenue d'un traumatisme. A la palpation, ces tumeurs prennent un aspect mou et charnu ou ferme au toucher. Les facteurs qui ont tendance à suggérer une malignité sont les masses profondes de plus de 5 cm, fermes et accrochées aux structures sous-jacentes. Il est donc d'une importance cruciale de distinguer très tôt entre lipomes bénins et liposarcomes (Brennan MF 2002). Ainsi, un examen physique poussé est nécessaire pour l'évaluation de toute masse, quelle que soit sa taille. Une attention particulière doit être également portée à la poitrine, l'abdomen, le pelvis et à l'emplacement d'origine de la tumeur.

La profondeur de la tumeur, l'augmentation de sa taille (au-delà de 5cm) et l'apparition d'une douleur sont les caractéristiques de malignité dans 86% des cas (Johnson CJ 2001). Ces critères sont prédictifs et font généralement suspecter un sarcome, il est donc recommandé d'adresser le patient à un centre spécialisé capable d'assurer une approche multidisciplinaire (ESMO 2014). L'intérêt de ces centres référentiels est d'éviter tout retard diagnostic ou un diagnostic différentiel (Johnson GD 2008) et de bénéficier d'un diagnostic collégial de qualité afin d'assurer une prise en charge thérapeutique adéquate. Il est clair maintenant que le pronostic et la survie des patients se basent essentiellement sur un diagnostic précoce et sur une prise en charge adaptée et optimale (Casali PG 2009), d'où les recommandations de l'ESMO qui se résument dans les point suivants :

- La nécessité d'une imagerie adaptée avant tout traitement
- La nécessité d'une biopsie percutanée, sous contrôle radiologique, avant tout traitement
- La nécessité de référer tout patient sarcomateux à un centre spécialisé

5 –Imagerie des liposarcomes

Toute masse profonde (sous-aponévrotique) quelque soit sa taille ou superficielle (sus-aponévrotique) de plus de 5cm doit faire suspecter le diagnostique de sarcome et justifier une imagerie avant tout geste.

L'imagerie est indispensable dans la conduite à tenir diagnostique des liposarcomes, elle permet de :

- Détecter et localiser la tumeur,
- Faire un diagnostic de nature,
- Evaluer son potentiel agressif et préciser l'extension locorégionale et générale,
- Assurer la surveillance et le suivi thérapeutique.

Radiographie standard

La radiographie standard n'apporte que peu d'élément dans l'approche diagnostique, elle conserve son intérêt en cas de calcifications des parties molles. Elle permet ainsi une étude du comportement squelettique sous-jacent [28].

L'échotomographie

A côté de son aspect atraumatique et peu onéreux, elle répond le plus souvent à l'attente du clinicien quant à l'existence ou non d'une lésion anatomique, de sa topographie, de sa taille et beaucoup plus rarement de sa nature. Néanmoins elle se heurte à des difficultés techniques, sujet obèse, lésion profonde et nécessite un opérateur averti et entraîné. [28]

Par contre, elle est une méthode de choix pour le guidage et la réalisation des ponctions-biopsies.

L'aspect échographique des liposarcomes dépend du degré de la différenciation tumorale et de l'abondance du tissu adipeux.

L'échogenicité des tumeurs les mieux différenciées est élevée et l'aspect échographique peut ressembler à celui d'un lipome : masse hétérogène relativement homogène avec des limites bien définies. Dans les formes mixtes, la présence de plages non graisseuses hypoéchogènes est à l'origine d'un aspect hétérogène. Les tumeurs les moins différenciées sont globalement hypoéchogènes. [29 ,30]

La tomодensitométrie :

Elle a par contre un rôle plus important dans l'exploration de ces tumeurs, dont l'expression clinique est volontiers fruste et tardive.

Les liposarcomes bien différenciés à fort contenu graisseux peuvent être pris pour de simples lipomes, la constatation de cloisons plus nombreuses, plus épaisses, rehaussées par le contraste a alors une grande valeur.

Les types moins différenciés : n'ont pas d'aspect spécifique, ils paraissent comme des masses hétérogènes, mal limitées avec des plages de densité plus élevés, de type tissulaire ou liquidienne et prenant massivement le contraste de façon irrégulière [30,31] ces types de liposarcome ne sont pas habituellement différenciés des autres sarcomes des parties molles. [31]

L'imagerie par résonance magnétique

L'ensemble des études ont permis de montrer que le liposarcome fait partie des rares tumeurs pouvant avoir une traduction IRM caractéristique.

L'aspect du liposarcome en IRM correspond à un hyposignal en pondération T1, avec des zones de rehaussement de signal après injection de gadolinium et un hypersignal de la masse en T2. Dans certaines formes, on retrouve en T1 des foyers en hypersignal spontané au sein de la masse en hyposignal, représentant des zones graisseuses. [28]

Enfin il faut rappeler que l'IRM doit être faite avant toute biopsie qui entraîne des modifications, sur le site de prélèvement, compliquant l'interprétation.

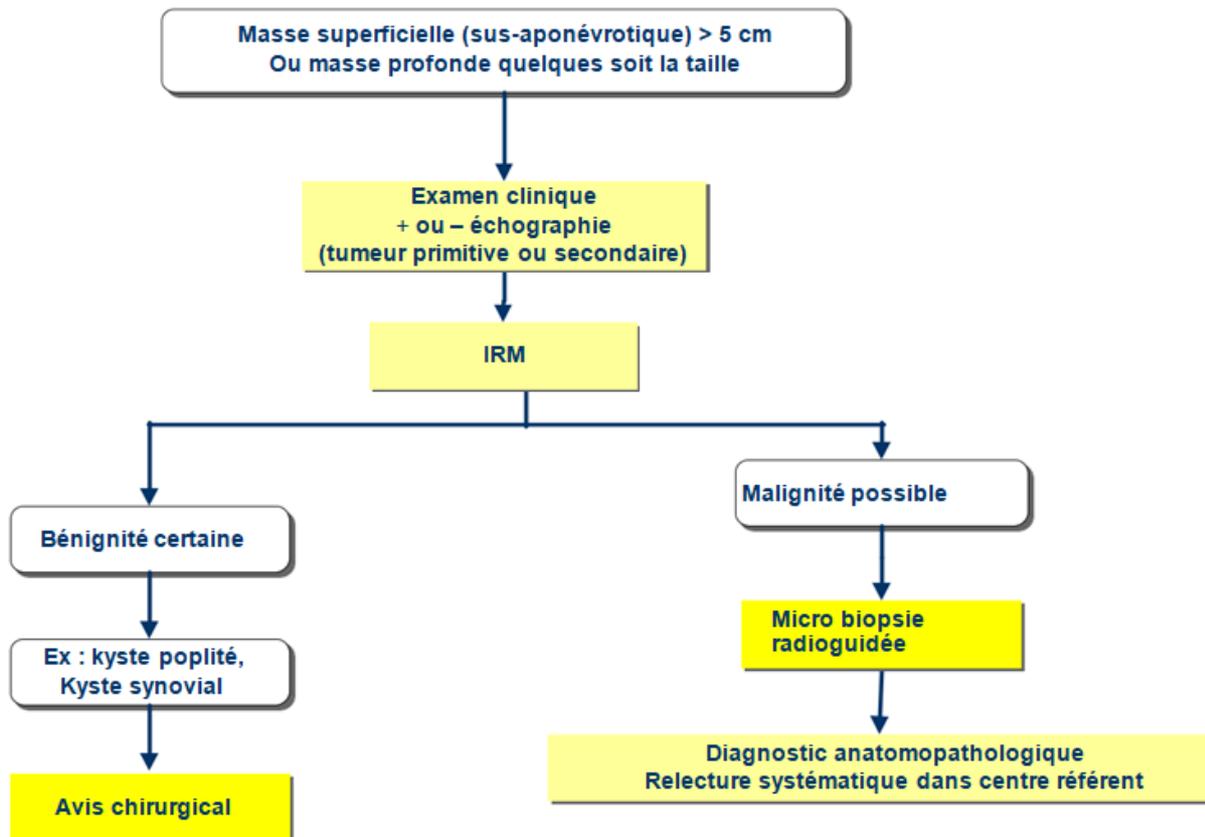


Figure 21 : Orientation diagnostique par IRM devant une masse superficielle > 5cm

- Orientation technique :

Antenne adaptée à la région anatomique

2 à 3 plans orthogonaux (au minimum un plan longitudinal

[Coronal ou sagittal selon les cas] et surtout un plan axial transverse).

Épaisseur de coupe ≤ 4 mm.

Au moins une acquisition (en plan axial) en pondération T1, en pondération T2 avec suppression de graisse, 2 plans T1 perpendiculaires dont un plan axial après injection de Gadolinium (\pm ; précédée d'une séquence vasculaire à la phase artérielle + Gado + Fat Sat si extension aux parties molles, une série SE T1 + Fat Sat avant injection de Gadolinium est utile à titre de référence pour mieux évaluer la prise de contraste)

-objectifs

- Mensurations tumorales : Taille de la tumeur dans les 3 plans de l'espace (critères OMS) plus grand diamètre dans le plan axial et plus grand diamètre perpendiculaire.
- Topographie : Profondeur, localisation intra/intermuculaire
- Rapports anatomiques : Situation de la tumeur par rapport aux vaisseaux, nerfs, muscles, tendons, os et articulation.
- Caractérisation tumorale : Présence de nécrose
- Présence de tissu graisseux, myxoïde (orientation du diagnostic) d'hémorragie, d'hyper-vascularisation, d'une réaction inflammatoire de voisinage.
- Localisation de la zone la plus représentative en vue d'une biopsie
- Recherche de skip métastase

Les liposarcomes ont tendance à apparaître bien circonscrits et lobulés sur l'IRM. La prise de contraste dépend du niveau de différenciation. Peu de prise de contraste correspond à des liposarcomes bien différenciés alors qu'une prise de contraste plus importante révélera des sous-types plus agressifs tels les liposarcomes à cellules rondes, pléomorphes et dédifférenciés. Les liposarcomes myxoïdes, un sous-type intermédiaire, montrent une hétérogénéité dans la prise de contraste. Les autres aspects caractéristiques des liposarcomes sont d'épaisses cloisons fibreuses, une forme nodulaire et une prise de contraste sur les séquences où le tissu adipeux est supprimé. Des foyers d'hémorragie et de nécrose peuvent également être identifiés.

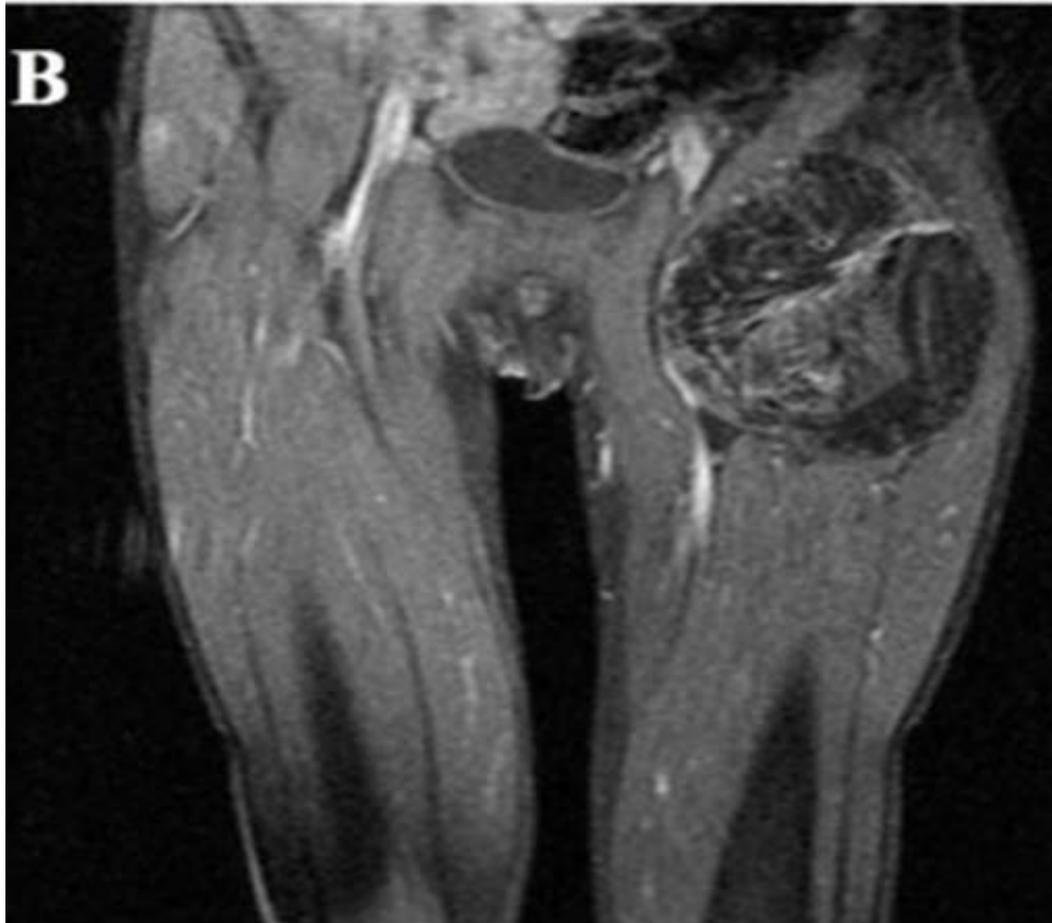


Figure 22 : IRM d'un liposarcome de la cuisse d'une séquence coronale d'un liposarcome dédifférencié avec injection de gadolinium. [32]



Figure 23: IRM d'un liposarcome de la cuisse: masse de signal graisseux, polylobée, respectant le plan cutané et le plan musculaire et venant en contact de la corticale postérieure du fémur sans signe d'envahissement.

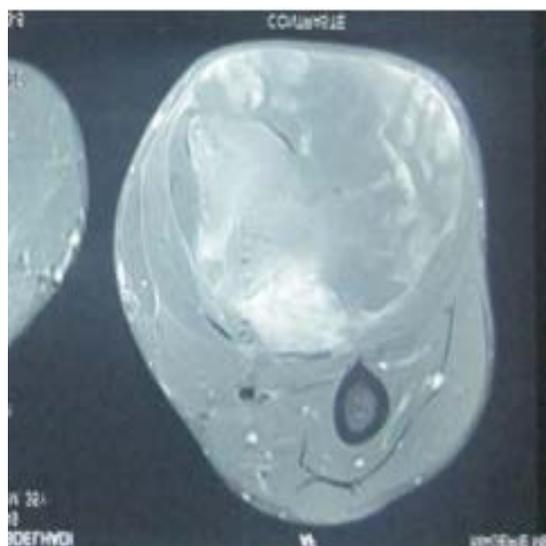


Figure24 : IRM coupe axiale.



Figure25 : IRM de la cuisse en coupe coronale.

Autres méthodes :

L'angiographie est devenue tout à fait secondaire en pathologie tumorale des tissus mous pour laquelle elle ne possède plus d'indications diagnostiques. Elle permet cependant :

- L'étude, essentielle, des pédicules et des rapports de la tumeur avec les gros vaisseaux qui n'auraient pas été correctement étudiés par IRM ou TDM.
- L'embolisation pré opératoire pour réduire le volume tumoral ou pour limiter le saignement.

La scintigraphie n'est d'utilité que dans le cas de doute sur l'extension vers le squelette. [28]

6 -Biopsie des liposarcomes :

Lorsqu'une lésion est cliniquement suspectée, la réalisation d'une biopsie est obligatoire pour identifier le type d'histologique et déterminer son grade. L'étude histologique permet non seulement de déterminer la nature de la lésion, mais également l'étendue de la propagation. Elle peut être réalisée soit par voie percutanée (ponction) sous échographie ou scanner ou de manière chirurgicale (incisionnelle ou exérèse).

On individualise généralement quatre principaux types histologiques :

- les liposarcomes bien différenciés (LBD),
- les liposarcomes dédifférenciés (LD),
- les liposarcomes myxoïdes et liposarcomes à cellules rondes (LM et LCR),
- les liposarcomes pléomorphes (LP).
- Liposarcome non spécifié (NOS)

Le diagnostic histologique par biopsie, quelque soit son type, est indispensable et constitue un préalable avant de poursuivre le traitement et notamment, avant d'envisager tout geste chirurgical d'exérèse.

Le fragment biopsique doit être large (2 à 3 cm) et doit contenir du tissu tumoral viable et pas uniquement de la nécrose tumorale.

Les indications et les modalités de la technique de biopsie doivent être impérativement discutées au préalable dans le cadre d'une réunion multidisciplinaire regroupant l'ensemble des praticiens impliqués dans la prise en charge de la maladie, dans tous les cas, quelle que soit la technique indiquée, la biopsie d'une tumeur suspectée d'être un liposarcome doit obéir sans condition à une série de règles strictes visant à éviter tout geste potentiellement délétère (infection, dissémination de la tumeur) tant pour le traitement que pour le devenir du patient.(J.FAYETTE 2005).

Avant toute biopsie de la tumeur il est obligatoire de prévenir l'anatomopathologiste et lui mettre en disposition les renseignements cliniques qui sont indispensables pour l'interprétation des lames (bien renseigner le bordereau d'envoi au laboratoire) : âge, sexe, antécédents du patient, siège et profondeur de la lésion, symptômes et évolutivité, traitement préalable et aspects radiologiques. Les prélèvements biopsiques doivent être acheminés à l'état frais, au laboratoire, dans les 30 minutes suivant le prélèvement, ils seront placés immédiatement dans un récipient contenant une quantité suffisante de formol à 4%, ensuite ils seront fixés pendant au moins 6H (idéal 24H) puis scindés par le pathologiste dans au moins deux blocs de paraffine. Un prélèvement biopsique supplémentaire, stérile, en tube sec, est recommandé, Il sera congelé dans les plus brefs délais au laboratoire d'anatomopathologie et réservé pour la biologie moléculaire.

Le diagnostic histologique est posé selon la classification OMS 2013 d'où l'intérêt de l'immunohistochimie.

L'étude anatomopathologique permet de préciser le grade histo-pronostique du liposarcome selon La Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer FNCLCC, évaluer la qualité des berges de l'exérèse, rechercher la présence d'éventuelles emboles néoplasiques, d'atteinte des troncs nerveux, des axes vasculaires et des structures osseuses pour faire la classification TNM 2010. En cas de traitement néo adjuvant l'étude anatomopathologique évaluera la réponse au traitement (importance de la nécrose et pourcentage de cellules tumorales viables).

a. Biopsie percutanée : [34]

La biopsie percutanée, sous contrôle échographique ou tomodensitométrique, le plus souvent sous anesthésie locale, à l'aide d'un trocart protégé par un mandrin se développe de plus en plus.

La rapidité et la disponibilité de cette procédure, le faible coût, une exérèse du trajet très inférieure à celle d'une biopsie chirurgicale, ainsi que la diminution du nombre de complications (hématome notamment) sont les principaux avantages de la biopsie percutanée.

Ce type de biopsie ne permet cependant pas toujours de recueillir une quantité suffisante de tissus tumoraux, ni d'évaluer le degré d'agressivité de la tumeur. C'est pour cela qu'une seconde biopsie percutanée ou un recours à la biopsie chirurgicale peuvent parfois s'avérer nécessaires, au cours de la biopsie, l'orifice de ponction doit être situé au niveau de la future cicatrice d'exérèse de façon à pouvoir être repris ultérieurement par le chirurgien lors du geste curatif et elle doit être réalisée avec des aiguilles coaxiales de 14 ou 16 gauges . Le point d'entrée intra tumorale doit être unique et tatoué, plusieurs carottes doivent être prélevées(minimum 3) afin de s'assurer d'une quantité suffisante de matériel tumoral permettant le diagnostic et la congélation .Il ne faut jamais ponctionner dans une zone nécrotique.

b. Biopsie chirurgicale :

C'est la technique de référence, dite aussi intra-capsulaire. Elle s'adresse aux tumeurs dont le diamètre est supérieur à 3cm et doit être réalisée selon des règles strictes dont le non-respect augmente le risque de rechute locale pouvant obliger le chirurgien à réaliser une exérèse radicale que nécessaire voire déterminer des amputations iatrogènes [35].

Ces règles sont :

- Incision longitudinale au niveau des membres, parallèle aux fibres musculaires sous-jacentes au niveau du tronc, toujours placés en prévision de l'intervention ultérieure pour être enlevée et non pas gêner la réalisation d'un lambeau tissulaire éventuel.
- Abord tumoral le plus direct possible, sans dissection ou décollement des différents plans anatomiques, en choisissant le trajet dans le compartiment concerné sans contaminer un compartiment adjacent par le trajet biopsique.
- Hémostase soigneuse afin d'éviter la diffusion des cellules tumorales par hématome.
- Si un drainage s'avère nécessaire, placer l'orifice du drain au niveau de la cicatrice ou à proximité afin qu'il puisse être enlevé lors de l'intervention d'exérèse.
- Si besoin, réaliser une analyse extemporanée des fragments prélevés non pour obtenir un diagnostic dans l'immédiat mais s'assurer que le tissu prélevé contient bien des fragments tumoraux analysables et non seulement de la nécrose ou de la stroma-réaction périphérique.

La biopsie chirurgicale permet dans quasiment tous les cas, de faire le diagnostic histologique et d'établir le grading histologique de la tumeur.

Les résultats de la biopsie doivent permettre d'affirmer le diagnostic de:

- Tumeur MALIGNE.
- De type SARCOME ;
- le type histologique de sarcome;
- et éventuellement le grade histologique;
- étude de la cytogénétique pour certain type de sarcome.

c. La biopsie exérèse :

Elle consiste à enlever la tumeur sans marge de sécurité. Elle ne peut être envisagée que pour des tumeurs de diamètre moins de 5cm.

Son principal inconvénient est la contamination tumorale des tissus avoisinants aggravant le pronostic ultérieur et amenant à pratiquer une chirurgie radicale plus large qu'elle n'aurait pu l'être. [36]

d. Autres techniques :

La cytoponction à l'aiguille fine n'est actuellement utilisée seule que pour confirmer un diagnostic de récurrence ou de métastase d'un sarcome connu.

7 -Les caractéristiques anatomopathologiques des liposarcomes :

1- Caractéristiques généraux des liposarcomes :

a- Macroscopie :

L'aspect macroscopique des liposarcomes est variable d'une tumeur à une autre et parfois d'une région à une autre dans une même tumeur.

Leur forme : Ils se présentent comme des masses multilobées, de forme grossièrement régulière, parfois creusées de sillons, hérissées de saillies volumineuses ou simplement inégalement bosselées.

Leur consistance : Elle est également variable; elles peuvent être fermes ou rénitentes, molles ou pseudo-fluctuantes, ou même dures et fibreuses en certains endroits.

Leur coloration : Elle est gris-jaunâtre ou brun jaunâtre ou rosée ; peu vascularisée, le plus souvent la masse est entourée d'une capsule conjonctive. Les tumeurs primitives peuvent donner une fausse impression d'encapsulation. En réalité, elles infiltrant les structures avoisinantes produisant des nodules satellites.

Leur taille : Variable, mais une des caractéristiques de ces tumeurs, lorsqu'elles sont de localisation rétro-péritonéale, est d'avoir des dimensions considérables et un poids de plusieurs kilogrammes.

A la coupe, on constate des lobules séparés par des cloisons qui semblent provenir de la pseudo-capsule. Ces lobules sont constitués de tissu franchement lipomateux ou myxomateux correspondant à un aspect gélatineux, homogène et compact (ou quelquefois diffluent) ou même ferme.

Ils peuvent comprendre des foyers nécrotico-hémorragiques ou constituer des pseudo-kystes.

L'aspect macroscopique des liposarcomes peut refléter leurs caractères histologiques ; ainsi l'aspect panaché du tissu néoplasique dans une même tumeur correspondrait, selon MASSON, non à des tissus d'espèce différente, mais aux différents stades d'un même tissu néoplasique. De même les liposarcomes myxoides seraient d'une couleur gris-blanchâtre et d'une consistance plus ou moins visqueuse. Les liposarcomes différenciés sont jaune clair et ressemblent à des lipomes.

A l'inverse, il est difficile de distinguer du point de vue macroscopique une forme anaplasique d'un autre sarcome (fibro-sarcome ou réticulo-myosarcome).

L'aspect macroscopique serait également indicatif de l'évolution de la lésion, puisque selon EWING les liposarcomes très pigmentés seraient d'une haute malignité; ceux de teinte claire et jaune et siège d'éléments xanthomateux seraient de malignité nettement moindre.

b- Microscopie :

La distinction d'une lésion liposarcomateuse d'un autre sarcome est microscopiquement difficile bien qu'il soit simple de distinguer, en théorie, des cellules malignes de cellules bénignes.

Le diagnostic histologique est fait grâce à des techniques de coloration des graisses, et les réactifs qui servent à colorer de telles graisses sont nombreux ; mais une méthode particulière proposée par MASSON, du nom de Scharlach, semble intéressante. Parfois, on usera de ncir soudan, hemalun, eosine, safran, P.A.S comme colorations complémentaires.

L'architecture du liposarcome rappelle celle du tissu graisseux tout au long de son histogenèse.

L'examen microscopique met généralement en évidence une prolifération cellulaire faite de lipoblastes immatures, anaplasiques avec de grosses vacuoles. Les cellules tumorales sont ovoïdes et globuleuses, tantôt rubannées et fusiformes ; elles sont de tailles variées, leur noyau est arrondi ou irrégulièrement augmenté de volume avec un cytoplasme clair, à la fois finement granuleux et creusé de vacuoles graisseuses donnant un aspect spumeux. Le tissu tumoral peut également être le siège de fibroblastes, de forme diverse avec parfois des cellules géantes à noyau psychotique cytoplasme vacuolisé (vacuoles lipidiques).

Il n'est pas rare de rencontrer dans un même tissu des cellules différenciées adultes, au voisinage d'un tissu indifférencié.

Une caractéristique fréquente du liposarcome est la cellule en bague, variété de cellule géante, où le noyau occupe un pôle de la cellule et où l'enclave lipidique est unique et volumineuse. Toutes ces cellules tumorales baignent dans un stroma myxoïde.

2- Caractéristiques spécifiques de chaque type de liposarcome :

Une tumeur adipeuse est une prolifération tumorale montrant une différenciation adipeuse (Figure 26). Cette différenciation est caractérisée par la présence cellules d'aspect adipocytaire de taille et de maturité variable avec de nombreux lipoblastes (Figure 27). Ces cellules adipeuses sont atypiques avec des

noyaux volumineux hyperchromatiques. Entre ces cellules on note la présence de cellules fusiformes atypiques avec des noyaux hyperchromatiques dans les septa fibreux (Figure 28) et en dehors. De nombreux vaisseaux sont présents sur un fond fibro-myxoïde. En immunohistochimie, de rares noyaux expriment MDM2 (Figure 29), de très nombreuses cellules expriment la protéine S100 (Figure 30) et le CD34 (Figure 31). Au niveau des cellules fusiformes le KI-67 reste bas. L'hybridation in situ fluorescente montre une amplification du gène *MDM2* dans 80% des cellules tumorales (Figure 32).

Avant de connaître la présence d'une amplification du gène *MDM2*, les images pouvait faire discuter différentes lésions adipeuses.

Les tumeurs bénignes :

Un lipome à cellules fusiformes ne peut pas être exclu. Ce diagnostic peut être avancé sur la présence d'un contingent de cellules fusiformes modérément atypiques sur fond fibro-myxoïde, exprimant fortement le CD34, associé à un contingent adipeux. La présence d'une hyperexpression en immunohistochimie de la protéine MDM2 va à l'encontre de ce diagnostic.

Un lipome remanié semble peu probable. Les lipomes peuvent comporter des lipoblastes, mais ils n'ont jamais de contingent à cellules fusiformes aussi développé et surtout jamais atypiques ni d'adipocytes atypiques.

Les tumeurs à agressivité locale :

Une « tumeur lipomateuse atypique » dans une forme sclérosante peut être évoquée. La présence de cellules fusiformes atypiques dans les bandes fibreuses dans une tumeur à différenciation adipeuse est caractéristique des liposarcomes bien différenciés/tumeurs lipomateuses atypiques. La présence de cellules exprimant MDM2 en immunohistochimie fait suspecter une amplification du gène codant pour cette protéine, donc un liposarcome bien différencié ou dédifférencié. La présence

de ce contingent à cellules fusiformes modérément atypique avec un index de prolifération peu élevé peut faire évoquer une tumeur lipomateuse atypique/liposarcome bien différencié dans une forme sclérosante.

Les tumeurs malignes :

Un liposarcome dédifférencié avec un contingent lipoblastique doit être suspecté. Il s'agit ici d'une tumeur adipeuse montrant des cellules fusiformes atypiques en assez grand nombre qui, même avec un index de prolifération bas, fait suspecter un contingent dédifférencié. Les très nombreux lipoblastes peuvent s'inscrire dans le cadre d'un liposarcome dédifférencié lipoblastique, c'est-à-dire que le contingent lipoblastique correspond à un contingent « dédifférencié-redifférencié ».

Un liposarcome myxoïde peut être évoqué sur la présentation clinique et le terrain (tumeur de la cuisse chez un adulte jeune de sexe masculin). Au faible grossissement la présence d'un contingent fibro-myxoïde et d'une vascularisation riche pourrait mimer aussi cette tumeur. Mais dès le grossissement supérieur on se rend compte que la vascularisation fine et « grillagée » (le fameux « chicken wire ») est absente. La positivité du CD34 est également un argument négatif pour ce diagnostic.

La présence d'une amplification de *MDM2* en FISH fait retenir les deux hypothèses diagnostiques suivantes :

- **Liposarcome dédifférencié dans une forme lipoblastique.**
- **Tumeur lipomateuse atypique dans une forme sclérosante.**

D'après les données de la base du Réseau de référence en pathologie des sarcomes (RRePS), les liposarcomes liés à une amplification de *MDM2* (la tumeur lipomateuse atypique (ALT)/liposarcome bien différencié (LPSBD) qui est une tumeur à agressivité locale et le liposarcome dédifférencié qui est une tumeur maligne) sont

les plus fréquents : entre 2010 et 2014, 1922 cas ont été enregistrés sur un total de 2369 liposarcomes. Sur ces 1922 cas, on compte 941 ALT/LPSBD (611 ALT et 330 LPSBD) et 981 liposarcomes dédifférenciés.

Les tumeurs lipomateuses atypiques sont des tumeurs mésenchymateuses localement agressives [37]. Il s'agit de la même entité que le liposarcome bien différencié mais ce dernier terme est réservé à des tumeurs dont l'exérèse ne pourra pas être complète (comme les tumeurs situées dans le rétropéritoine ou le médiastin). En effet si les ALT/liposarcomes bien différenciés ne sont pas pourvoyeurs de métastase, ils risquent de récidiver si l'exérèse est incomplète. Les récurrences multiples dans ces localisations entraînent souvent le décès du patient avec ou sans phénomènes de dédifférenciation, c'est pourquoi le terme de liposarcome est préféré dans ces cas-là.

Les ALT/LPSBD touchent autant les hommes que les femmes, l'âge moyen étant de 65 ans. Ces tumeurs sont majoritairement profondes. Pour les ALT le site préférentiel est représenté par les membres inférieurs. Pour les LPSBD, le site préférentiel étant le tronc interne (dont le rétropéritoine).

Cliniquement, il s'agit le plus souvent d'une tumeur profonde de grande taille évoluant lentement.

Macroscopiquement, ces tumeurs sont souvent bien limitées, parfois infiltrantes, de couleur jaune et d'aspect grasseux. L'enjeu de l'examen macroscopique est d'échantillonner suffisamment la tumeur pour ne pas méconnaître une zone de dédifférenciation, ce qui changerait le diagnostic et le pronostic.

Histologiquement les ALT/LPSBD sont divisées en 3 groupes : les adipeuses (ou lipoma-like), les sclérosants et les inflammatoires.

- Forme adipeuse « lipoma-like » (Figure 33). La lésion ressemble à un lipome avec, en plus, des cellules atypiques, à noyau pléomorphe, hyperchromatique, souvent bien visibles au niveau des septas fibreux. Les lipoblastes sont habituellement peu nombreux ; ils ne sont pas nécessaires pour faire le diagnostic de liposarcome bien différencié.
- Forme sclérosante (Figure 34). Elle est fréquemment observée dans le rétropéritoine et la région paratesticulaire. Il s'agit de plages de fibrose dense ou myxoïde contenant des cellules atypiques à noyaux pléomorphes et hyperchromatiques. Dans quelques cas, ces cellules atypiques peuvent être retrouvées au niveau de la paroi des vaisseaux. Il peut exister des zones riches en capillaires à paroi épaissie.
- Forme inflammatoire. Cette forme survient presque exclusivement dans le rétropéritoine. La lésion ressemble à la forme sclérosante du LPS bien différencié avec, en plus, une composante inflammatoire importante faite de lymphocytes et de plasmocytes. Cette composante inflammatoire peut être prédominante, et comporter de véritables follicules lymphoïdes et un infiltrat inflammatoire polymorphe.

Sur le plan immunohistochimique, les liposarcomes bien différenciés se caractérisent par une surexpression de certaines protéines comme MDM2, CDK4 et HMGA2 [38,39]. Les cellules fusiformes et pléomorphes expriment aussi, classiquement, le CD34.

Les ALT/LPSDB présentent un caryotype simple et des anomalies génétiques particulières : chromosomes en anneaux et chromosomes géants dérivés des régions q14-15 du chromosome 12 [37,38]. Les gènes d'importance qui sont amplifiés dans ces amplicons sont les gènes *MDM2* (situé en 12q15), *HMGA2* (situé en 12q14.3), et *CDK4* (situé en 12q14.1). L'amplification de *MDM2* et de *HMGA2* vont souvent de pair. Dans 90% des LPS bien différenciés, *CDK4* est amplifié en

même temps que *MDM2* même s'il n'appartient pas au même amplicon. L'amplification des gènes *MDM2*, *CDK4* et *HMGA2* peut être mise en évidence par Hybridation in situ fluorescente (FISH), PCR quantitative, par CGH-array ou par le séquençage à haut débit (Copy Number Variation) [40,41]. Pour mettre en évidence l'amplification du gène *MDM2*, la technique actuellement gold standard est la FISH avec une sonde MDM2 et une sonde centromérique. Il a été montré que dans le cas des tumeurs bien différenciées, le FISH est plus sensible que la PCR [42].

Ce test diagnostic permet donc de différencier une tumeur adipeuse bien différenciée bénigne (lipome) d'un liposarcome bien différencié ou d'un contingent bien différencié d'un liposarcome dédifférencié. Or, compte tenu de la fréquence des lipomes, un tel test ne peut pas être réalisé sur chaque lipome. Ainsi, la réalisation d'une micro-biopsie dans le but de réaliser un test moléculaire suit plusieurs indications rappelées dans un article du Groupe sarcome français en cours de publication (Fouque et al): une tumeur de plus de 10 cm purement graisseuse, une localisation profonde ou intra-tronculaire, la présence d'un contingent tissulaire non adipeux au sein de la tumeur, présence de septas internes épais, croissance de la tumeur, caractère récidivant, présence de calcifications intra-tumorales, caractère multi nodulaire, envahissement des structures adjacentes ou érosion osseuse.

En dehors de tout point d'appel histologique pouvant faire suspecter un liposarcome bien différencié ou dédifférencié, ces critères permettent de poser l'indication d'un test moléculaire sur une micro biopsie ou une biopsie.

Les liposarcomes dédifférenciés sont des tumeurs malignes. La différenciation peut être présente de novo ou survenir secondairement sur un liposarcome bien différencié.

Ces tumeurs sont plus fréquentes chez les hommes que chez les femmes, l'âge moyen au diagnostic est 65 ans.

Il s'agit habituellement de tumeur de grande taille, profondément située. La localisation préférentielle est le rétropéritoine (données RREPS non publiées).

Les liposarcomes dédifférenciés ne montrent pas toujours de zone adipeuse, mais certains conservent un contingent bien différencié. Dans ce cas, les zones de liposarcome bien différencié sont le plus souvent de type sclérosant, et s'associent le plus fréquemment avec des zones de sarcome peu différencié à cellules fusiformes et pléomorphes, de haut grade de malignité. Plus rarement, a pu être observée une dédifférenciation de "faible grade de malignité", sous la forme de plages ressemblant à une fibromatose ou à un fibrosarcome bien différencié ou bien une dédifférenciation sous l'aspect morphologique d'un liposarcome pléomorphe c'est-à-dire riche en lipoblastes [43]. Les 3 formes de dédifférenciation possèdent la même incidence fâcheuse sur le pronostic [38]. La dédifférenciation se développe le plus souvent au niveau du rétropéritoine.

Comme les ALT/LPSBD, les liposarcomes dédifférenciés sont caractérisés par la présence d'une amplification de la région 12q contenant *MDM2* et *HMGA2*. Le profil génomique est souvent plus perturbé que pour les ALT/LPSBD avec, entre autres, des amplifications en 1p32 et 6q23 [37].

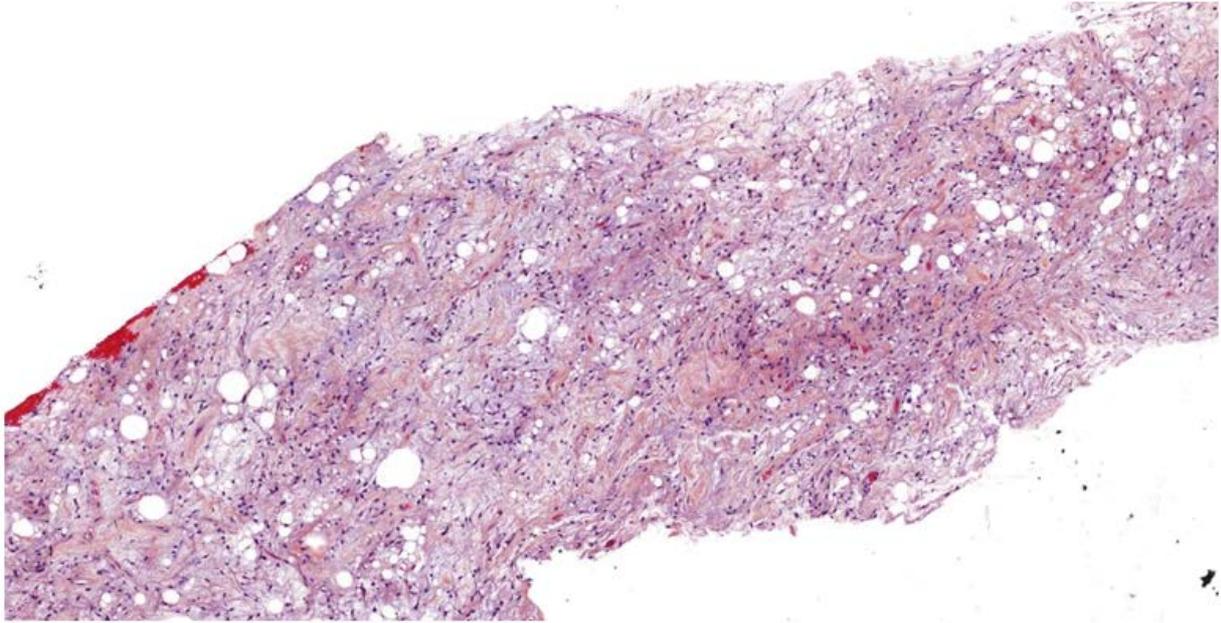


Figure 26 : Prolifération tumorale constituée de cellules fusiformes et adipocytaires (HE x5). [44]

Tumor showing spindle cells and adipocytic cells (HE x5).

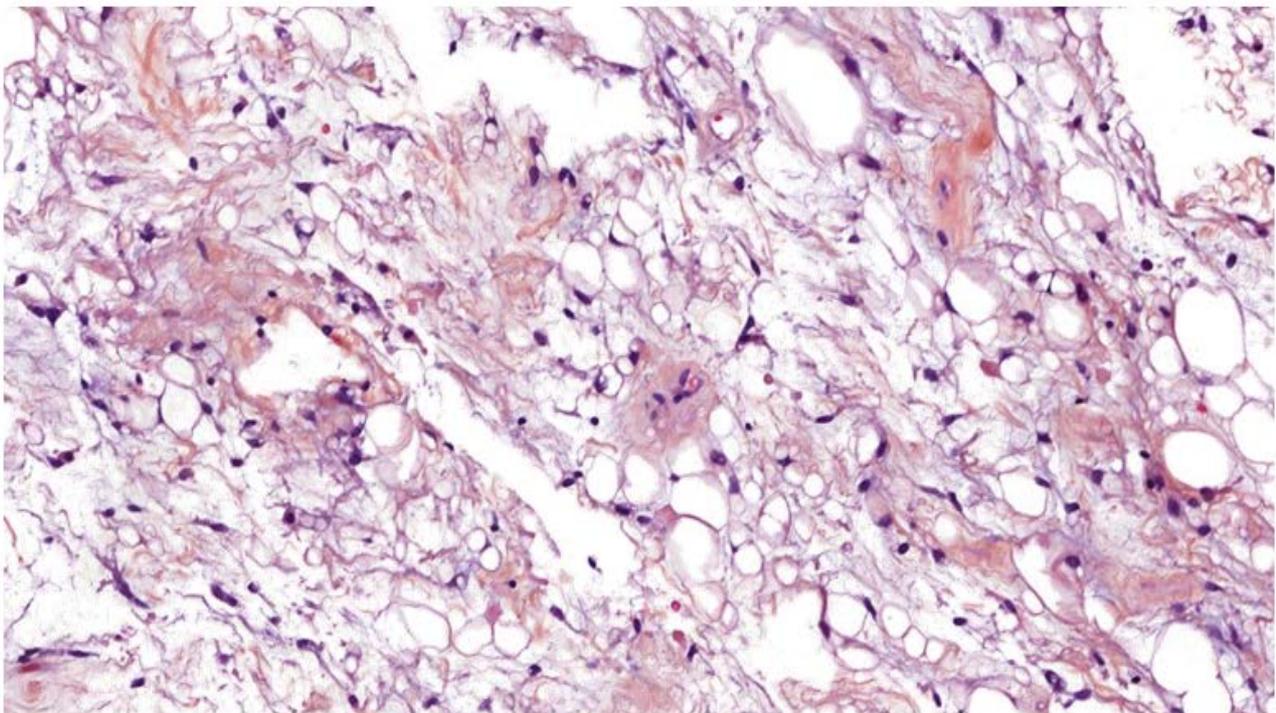


Figure 27 : Présence de cellules atypiques et de lipoblastes (HE x 20). [44]

Atypical cells and lipoblasts (HE x 20).

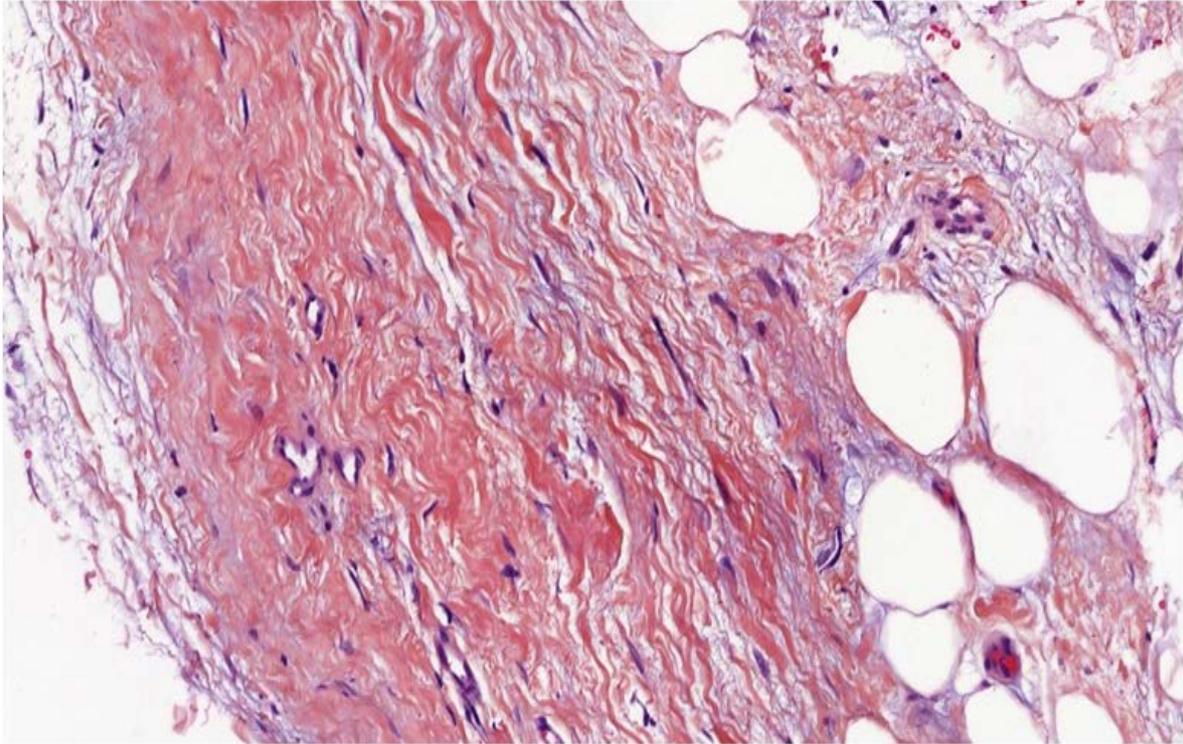


Figure 28 : Présence de cellules atypiques dans les septa fibreux (HE x 20). [44]
Atypical mesenchymal cells in fibrous septa (HE x 20).

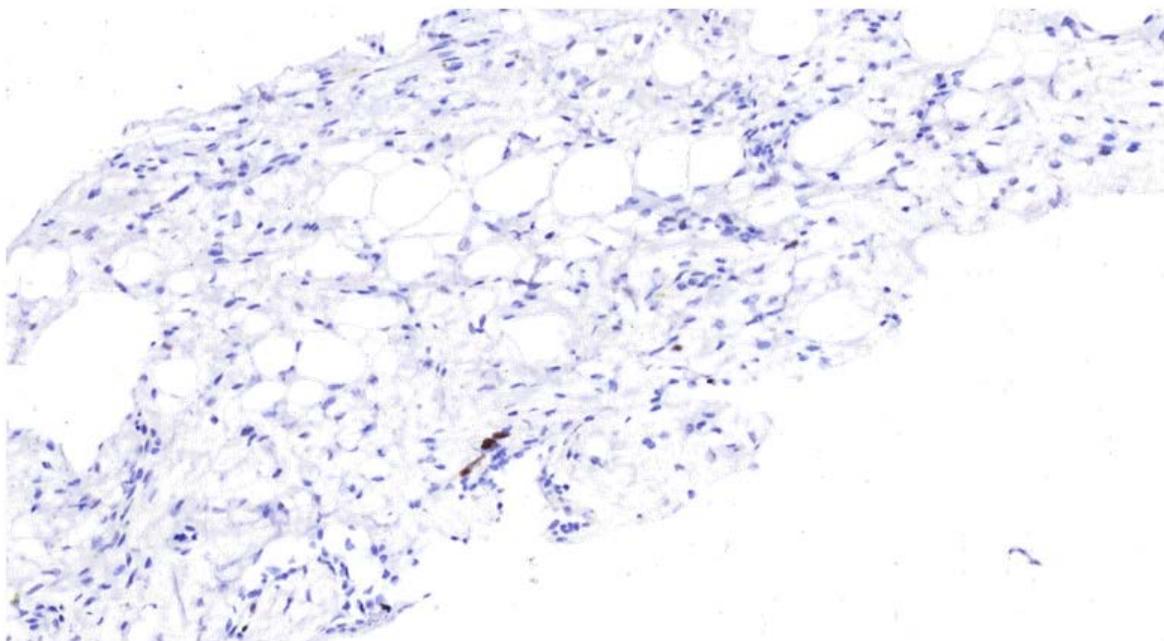


Figure 29 : Présence de rares cellules exprimant le MDM2 en immunohistochimie (HE x 20). [44]
Few cells exhibiting MDM2 immunostaining (HE x 20).

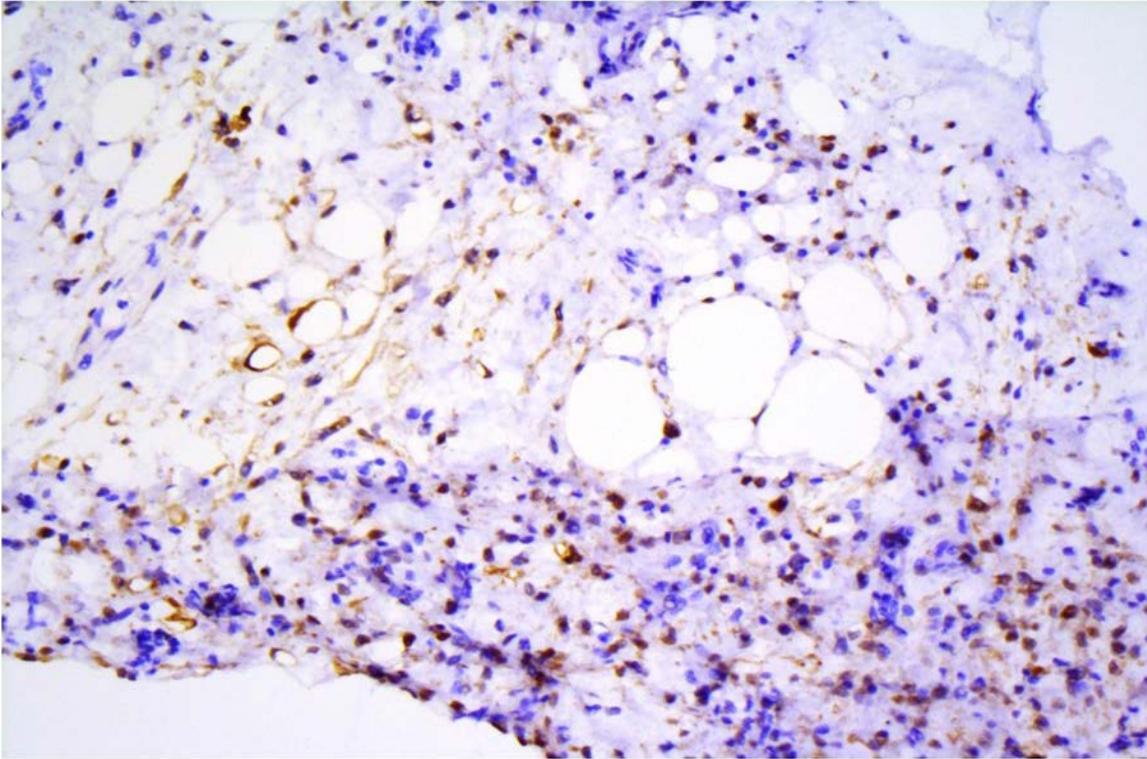


Figure 30 : De nombreuses cellules expriment la protéine S 100 en immunohistochimie (HE x 20). [44]

Staining with protein S100 antibody (immunohistochemistry) (HE x 20).

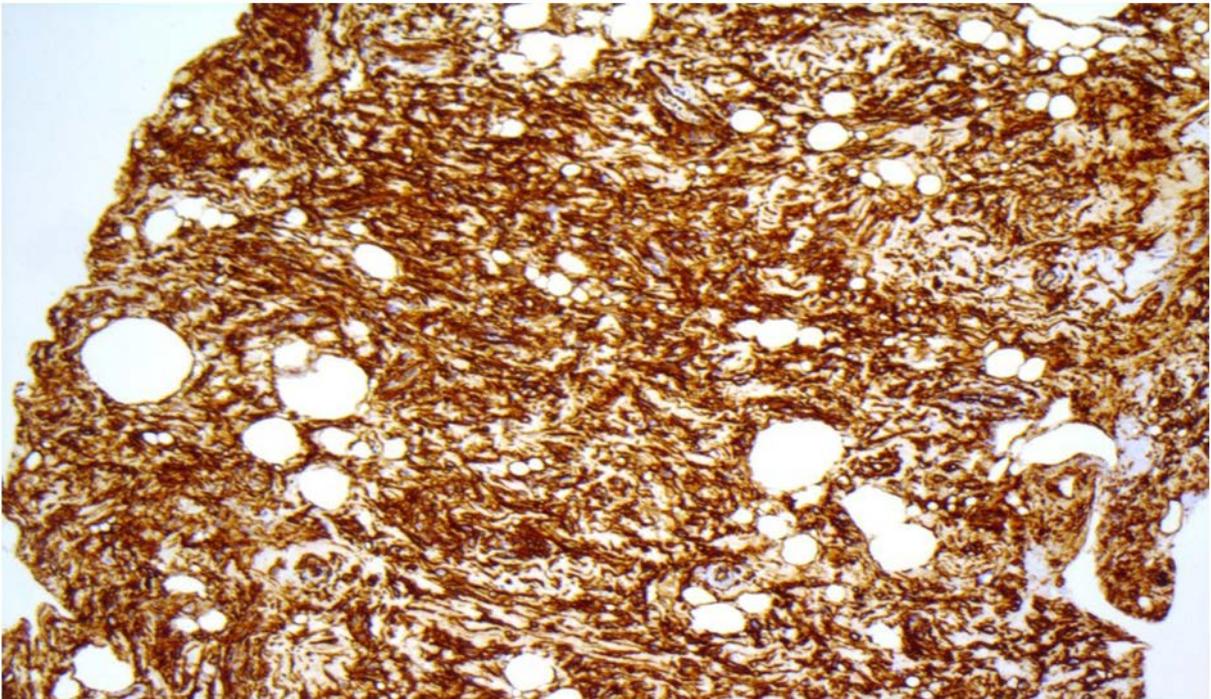


Figure 31 : Marquage diffuse et intense avec le CD34 en immunohistochimie (HE x 20). .

Tumor cells express diffusely CD34 (HE x 20).

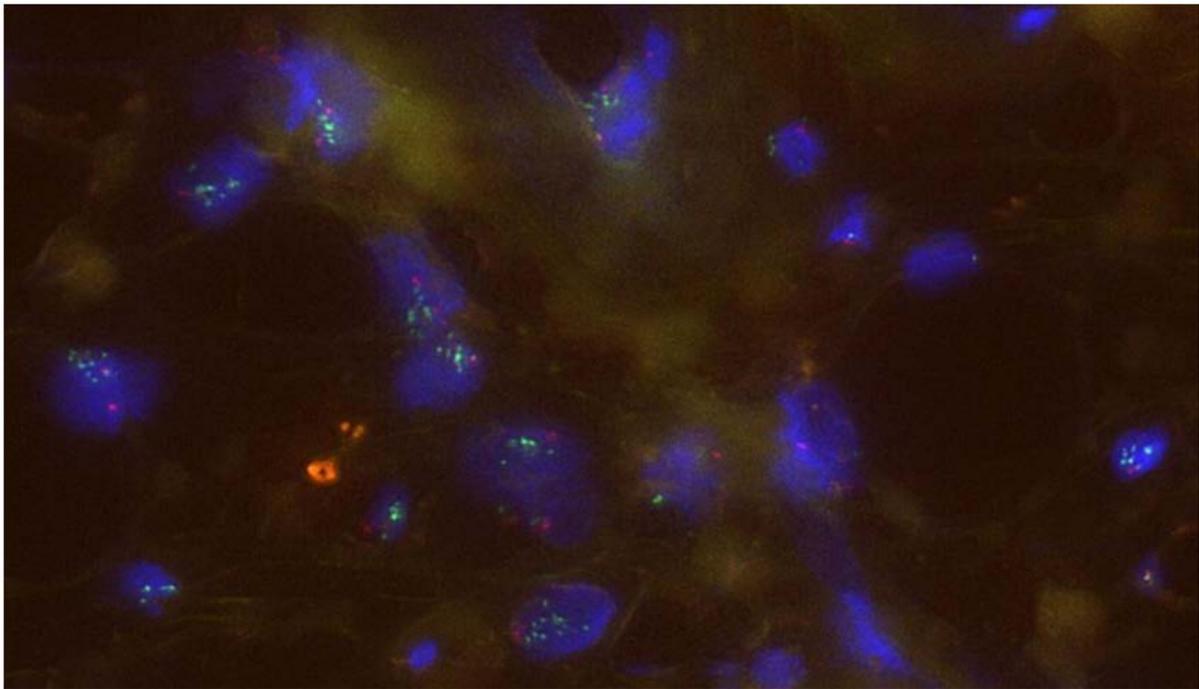


Figure 32 : Amplification de *MDM2* dans de nombreuses cellules (Hybridation in situ Fluorescente).[44]

MDM2 amplification (Fluorescence in situ hybridization).

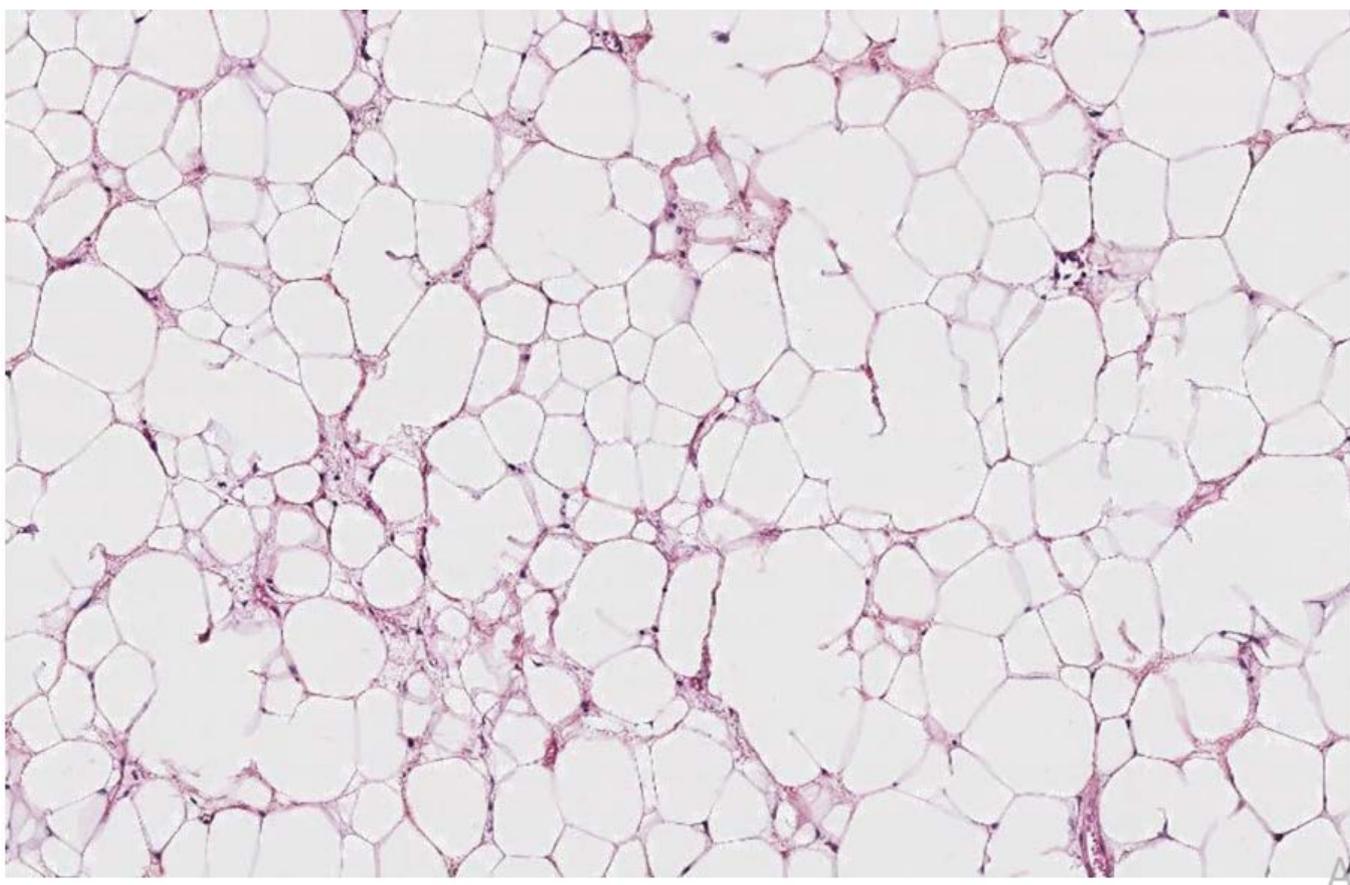


Figure 33 : Liposarcome bien différencié/ tumeur lipomateuse atypique dans une forme « lipoma-like » (HEx10). *Lipoma-like well differentiated sarcoma/ atypical lipomatous tumor (HE x10).*

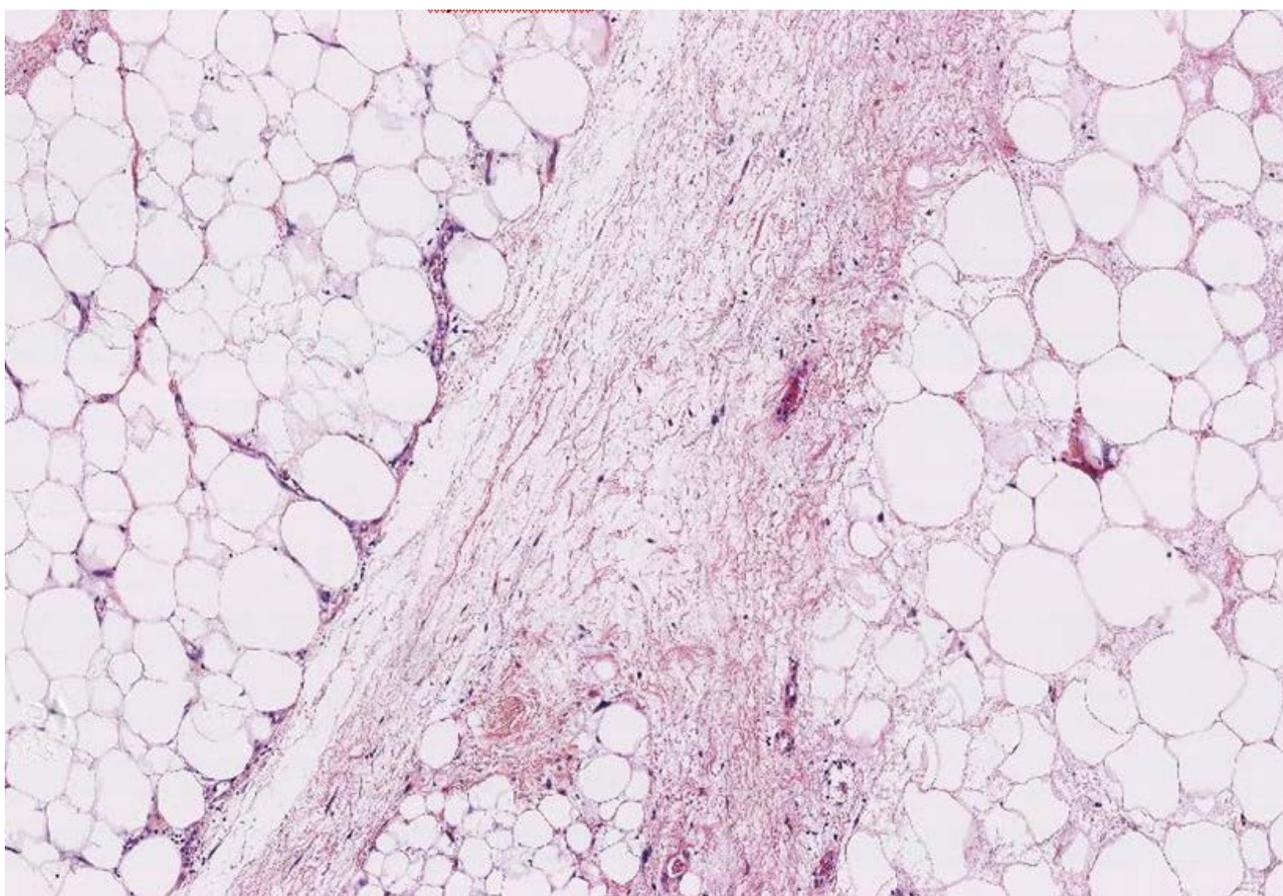


Figure 34 : Liposarcome bien différencié/tumeur lipomateuse atypique dans une forme sclérosante (HE x10). *Sclerosing well differentiated liposarcoma/ atypical lipomatous tumor (HE x10)*

Liposarcome myxoïde

– Morphologie : il s'agit de deux fragments microbiopsiques (Figure 34A) renfermant une lésion lipogène, d'aspect bien différencié, avec focalement des plages plus myxoïdes, quelques septa fibreux (Figure 34B) dépourvus de cellules stromales atypiques. Des secteurs semblent présenter des lipoblastes de petite taille, monovacuéolisés, aux noyaux plus sombres (Figure 34C), d'autres secteurs sont plus volontiers myxoïdes où la vascularisation paraît plus prononcée, fine et arborescente (Figure 34D et 34E).

- Immunohistochimie : absence d'expression d'HMGA2, de MDM2, de la protéine S100 avec un Ki67 évalué à 5–10%.
- Biologie moléculaire : l'analyse FISH rapporte l'absence d'amplification du gène MDM2 mais un réarrangement déséquilibré du gène DDIT3. Aucun transcrite de fusion DDIT3–FUS n'est cependant détectable par RT–PCR. Un nouvel examen FISH montre un réarrangement du gène EWSR1.
- Épidémiologie

En fréquence, le liposarcome myxoïde représente 30 à 50% des liposarcomes (environ 5% de l'ensemble des sarcomes de l'adulte). A la différence des autres types de liposarcomes, il touche préférentiellement les adultes jeunes, avec un pic d'incidence entre 35 et 45 ans, sans différence d'incidence entre les deux sexes. Une particularité épidémiologique à connaître est l'atteinte possible des enfants et des adolescents : il s'agit du type de liposarcome pédiatrique le plus fréquent, bien que rare avant l'âge de 10 ans.

- Présentation clinique

Le liposarcome myxoïde survient le plus souvent dans les tissus–mous profonds des membres (75%) et en particulier au niveau de la cuisse, dans la région médiane ou du creux poplité. Il est rarement primitivement de survenue superficielle

(sous-cutané) et est virtuellement absent du rétropéritonéal (sauf en situation métastatique). Un patient sur trois présentera des métastases. Les patients peuvent se présenter avec des localisations secondaires synchrones ou métachrones multiples, dans les tissus mous, les viscères et les séreuses.

- Imagerie

L'aspect en imagerie est variable. En IRM, il s'agit d'une volumineuse masse profonde, bien limitée présentant un net hypersignal T2 témoignant d'un abondant stroma myxoïde. Le signal graisseux sera variable selon les cas.

- Caractéristiques macroscopiques

Macroscopiquement, ce sarcome est bien limité, à la surface de section luisante, gélatineuse, myxoïde et homogène, présentant de manière caractéristique une démarcation très nette. La nécrose est inhabituelle, difficile à identifier macroscopiquement. Les remaniements hémorragiques sont fréquents. Les formes de haut grade présenteront un aspect plus consistant et tissulaire, et les remaniements nécrotiques, hémorragiques et/ou kystiques seront plus fréquents.

- Caractéristiques histologiques

Le liposarcome myxoïde forme un continuum lésionnel : une extrémité est myxoïde, de bas-grade et l'autre plus dense et à cellules rondes, de haut-grade. Son degré lipogénique est variable Sa silhouette générale est nodulaire ou polynodulaire, lobulée, richement myxoïde, bien circonscrite avec une démarcation très nette (Figure 35A). L'aspect de la vascularisation est particulier et caractéristique : sa reconnaissance permet d'évoquer le diagnostic. Cette vascularisation est constituée d'un délicat réseau de capillaires fins, ramifiés, plexiformes, arborescents. (Figure 35B et 36A).Le stroma myxoïde est homogène et grillagé, d'abondance variable. A l'extrême, son abondance conduit à la formation

de lacs mucoïdes voire d'authentique structures pseudo-kystiques (Figure 36B). Il n'est pas rare d'observer des remaniements hémorragiques.

Les formes myxoïdes, de bas grade, présentent une densité cellulaire faible, une distribution homogène des cellules qui sont espacées les unes des autres et immergées dans un abondant stroma myxoïde : il s'agit de cellules stromales non-lipogéniques, monotones, au noyau ovalaire ou rond, sombre, dépourvu de pléomorphisme. La différenciation adipeuse est variable, plus marquée en périphérie des lobules : elle peut être extensive comme dans le cas présenté (Figure 37A et 37B) ou au contraire difficile à identifier sous la forme de lipoblastes dispersés. Ils sont petite taille, renfermant une vacuole lipidique généralement unique, ce qui peut donner des aspects de cellules en « bague à chaton » (Figure 36A). L'activité mitotique est faible.

Les formes à cellules rondes, de haut grade, présentent une densité cellulaire augmentée. Par définition, plus de 5% du volume tumoral doit être occupé par des secteurs présentant une inflexion cytologique ronde, un tassement des cellules les unes contre les autres, un chevauchement nucléaire, sans interposition de stroma myxoïde qui va masquer la vascularisation. Ce renforcement se fait généralement de manière graduelle (Figure 38A), plus rarement de manière abrupte. Cytologiquement, les cellules y sont arrondies, uniformes, aux noyaux vésiculeux et nucléolés (Figure 38B). Les formes entièrement constituées de cellules rondes sont rares et il est souvent possible d'identifier des secteurs de morphologie myxoïde associés.

Devant une morphologie typique, il n'y a aucun examen immunohistochimique utile à réaliser et il faut privilégier le matériel pour le diagnostic moléculaire. Les formes adipeuses nécessiteront d'éliminer un liposarcome bien différencié, de type sclérosant myxoïde en s'aidant notamment de

HMGA2 en immunohistochimie. C'est les formes à cellules rondes qui, sur matériel microbiopsique et où la composante myxoïde peut manquer, poseront problème : l'immunohistochimie pourra aider à la mise en évidence du caractère lipogène en s'aidant de la protéine S100. Les autres marqueurs à réaliser auront pour but d'éliminer les diagnostics différentiels devant une tumeur à cellules rondes.

-Diagnostics différentiels

Les diagnostics différentiels à évoquer devront se baser sur le caractère myxoïde, lipogénique ou à cellules rondes de la tumeur :

- Devant une lésion myxoïde bénigne, et selon le contexte, on évoquera une dégénérescence myxoïde du tissu conjonctif, un lipome commun avec remaniements myxoïdes, un lipome à cellules fusiformes myxoïde, un myxome intramusculaire voire un angiomyxome profond.
- Devant une tumeur lipogénique et myxoïde, si l'architecture est lobulaire et s'il s'agit d'un sujet jeune, on discutera un lipoblastome.

Devant une lésion myxoïde d'allure maligne, c'est principalement un myxofibrosarcome, un liposarcome bien différencié sclérosant myxoïde et un chondrosarcome myxoïde extra-squelettique qui devront être évoqués. Le myxofibrosarcome se présentera plus volontiers chez un sujet plus âgé, en position superficielle, avec une mauvaise limitation et souvent une extension à distance de la masse principale, une cytologie pléomorphe et une vascularisation arciforme, curvilinéaire ébouriffée qui est différente du liposarcome myxoïde. Le diagnostic de liposarcome sclérosant en inflexion myxoïde reposera sur l'identification de cellules stromales atypiques, de cellules stromales multinucléées dites « florales » associés à des secteurs lipogéniques bien différenciés - le diagnostic sera suspecté par l'immunohistochimie MDM2 et confirmé grâce à la recherche de son amplification. Le chondrosarcome myxoïde extra-squelettique présente lui aussi une architecture

lobulée, plurinodulaire avec une abondante matrice myxoïde mais les septa fibreux sont plus marqués. Les cellules sont monotones, fusiformes ou épithélioïdes avec un cytoplasme peu abondant éosinophile : contrairement au liposarcome myxoïde, les cellules tumorales sont rarement isolées les unes des autres mais plutôt organisées en cluster, ou en un fin réseau anastomosé en files indiennes dit en « colliers de perles ». Les cellules peuvent exprimer S100 et l'EMA mais cette entité est surtout caractérisée par une translocation qui implique les gènes EWSR1 et NR4A3, notamment.

- Devant une lésion à cellules rondes, on discutera un carcinome, un mélanome, un lymphome, un rhabdomyosarcome, un sarcome d'Ewing voire un synoviosarcome monophasique à cellules rondes.

-Caractéristiques moléculaires

Le liposarcome myxoïde est un sarcome à génomique simple caractérisé par une translocation intéressant le gène DDIT3. Il s'agit pour 95% des cas d'une translocation $t(12;16)(q13;p11)$ conduisant à un gène de fusion FUS-DDIT3, mais à l'instar du cas présenté, une minorité de liposarcomes myxoïdes résultent d'une translocation alternative $t(12;22)$, qui conduit à un autre gène de fusion EWSR1-DDIT3. Le type de transcrite de fusion FUS-DDIT3 n'a pas de valeur pronostique. Cette recherche de translocation permet d'assurer le diagnostic et est d'autant plus utile pour les cas présentant un problème de diagnostic différentiel ou siégeant dans une localisation inhabituelle. Elle peut être effectuée sur tissus fixés en formol et inclus en paraffine par technique de FISH, notamment.

-Rappels sur la classification moléculaire des liposarcomes

L'OMS individualise trois types de liposarcomes : le spectre des tumeurs lipomateuses atypiques / liposarcomes bien différenciés / liposarcomes dédifférenciés (ALT/WDL/DL), les liposarcomes myxoïdes / à cellules rondes et les

liposarcomes pléomorphes : malgré leur caractère lipogénique, ces entités diffèrent d'un point de vue clinique, histologique, phénotypique, moléculaire et pronostique. Sur le plan moléculaire, les liposarcomes illustrent bien les principaux types d'altérations moléculaires retrouvées dans les sarcomes : le spectre ALT/WDL/DL est caractérisé par une génomique à amplification, du gène MDM2 notamment, le liposarcome myxoïde par une génomique à translocation, le réarrangement intéressant le gène DDIT3 et les liposarcomes pléomorphes par une génomique complexe, en d'autres termes, sans anomalie spécifique à rechercher.

-Évolution et pronostic

L'agressivité du liposarcome myxoïde dépend de la proportion du contingent à cellules rondes. Celui-ci confère un plus mauvais pronostic à partir de 5% de la tumeur. Un échantillonnage adéquat de la tumeur est nécessaire pour une évaluation correcte de ce contingent.

En moyenne, un cas de liposarcome myxoïde sur deux présentera une récurrence locale, un cas sur trois des métastases et 30% des patients décéderont de leur maladie. La survie moyenne des formes de bas grade est d'environ 80% à 5 ans avec moins de 10% de risque de métastase, cette survie diminue à 30% avec 40-60% de métastases pour les formes de haut-grade. Les localisations métastatiques du liposarcome myxoïde sont particulières, les métastases pouvant être synchrones ou métachrones. Celles-ci peuvent toucher les viscères, les tissus-mous du membre opposé, les séreuses, le rétropéritoine, le creux axillaire, les os (notamment les vertèbres) et les poumons. Le traitement se base sur la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et la trabectedine.

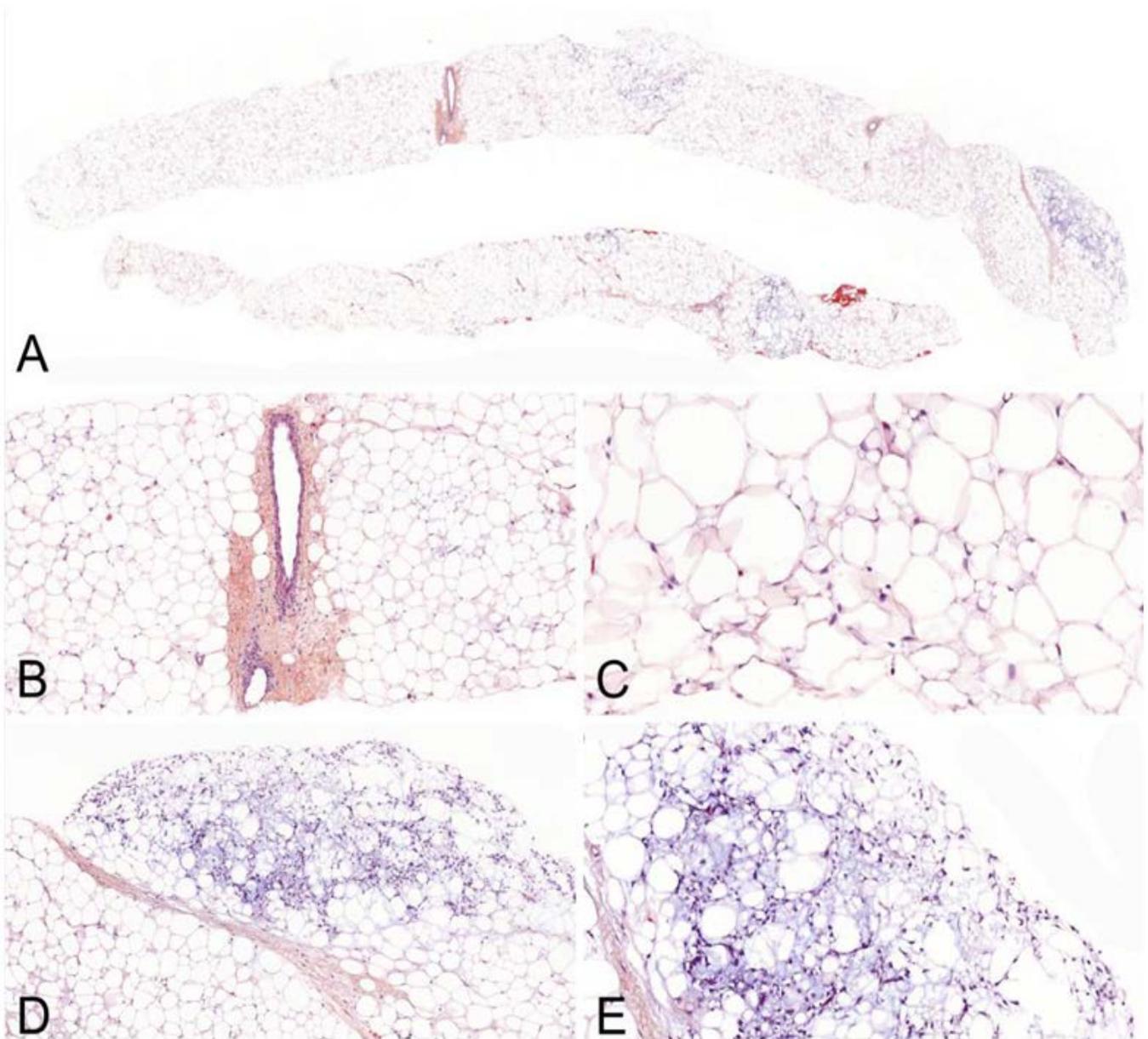


Figure 35 :

- A. Microbiopsie renfermant une tumeur majoritairement lipogène.
- B. Les *septa* fibreux sont dépourvus de cellules stromales atypiques.
- C. La composante lipogénique comporte aussi des lipoblastes monovacuolisés.
- D–E. Les secteurs plus myxoides présentent une vascularisation plus marquée.

A fine needle biopsy displaying an extensively lipogenic tumor. B. Fibrous septa devoid of atypical stromal cells. C. Lipogenic areas also show univacuolated lipoblasts D–E. Myxoid areas comprise a denser vascular network.

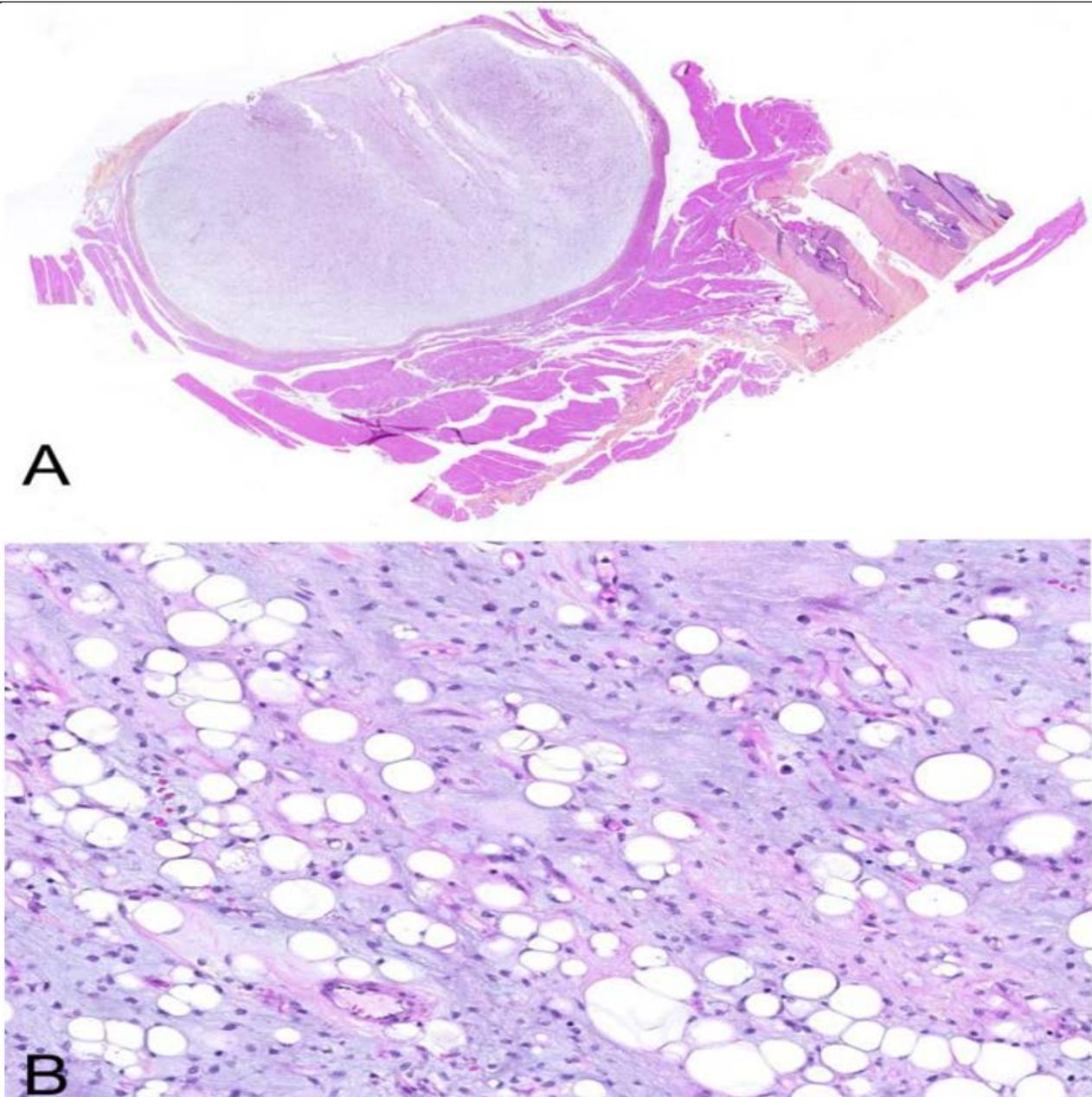


Figure 36 :

A. Le liposarcome myxoïde est bien circonscrit.

B. Un stroma myxoïde abondant, une prolifération monotone de cellules non-lipogénique, des lipoblastes en nombre variable et une vascularisation fine, délicate et arborescente sont les clés du diagnostic.

Myxoid liposarcoma is sharply circumscribed B. An abundant myxoid stroma, a monotonous proliferation of non-lipogenic cells, variable lipoblasts and a delicate thin arborizing vasculature are the keys to the diagnosis.

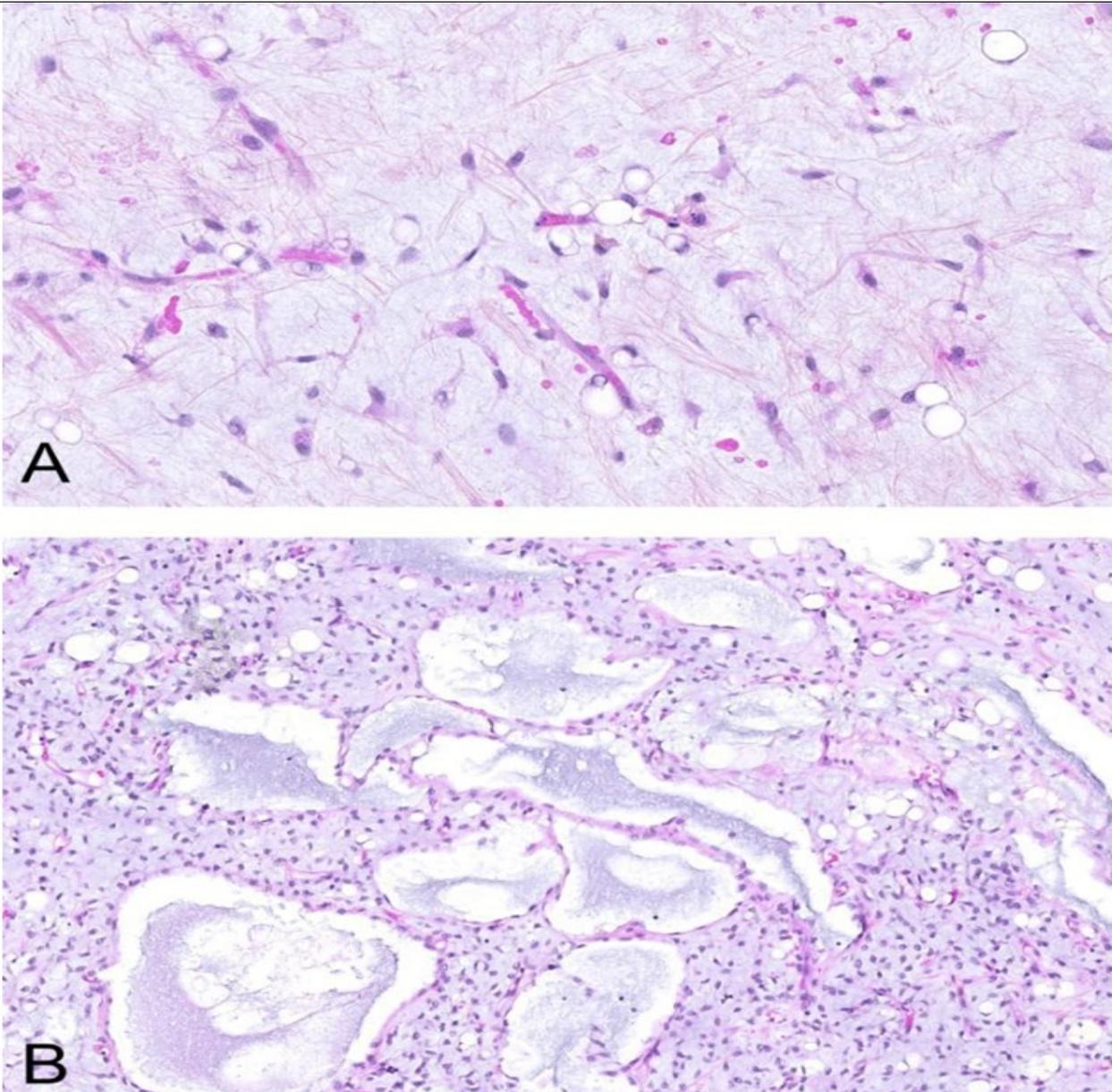


Figure 37 :

A. La vascularisation est caractéristique formant un réseau de capillaires fins, branchés, arborescents et grillagés. A noter la présence de quelques petits lipoblastes monovacuolisés.

B. Les pseudo-lacs mucoïdes ont fréquents.

The capillary vasculature is characteristic: plexiform, thin, branching and arborizing in a chicken-wire pattern. Note also the univacuolated sparse small lipoblasts. B.

Stromal mucin pools are a common feature.

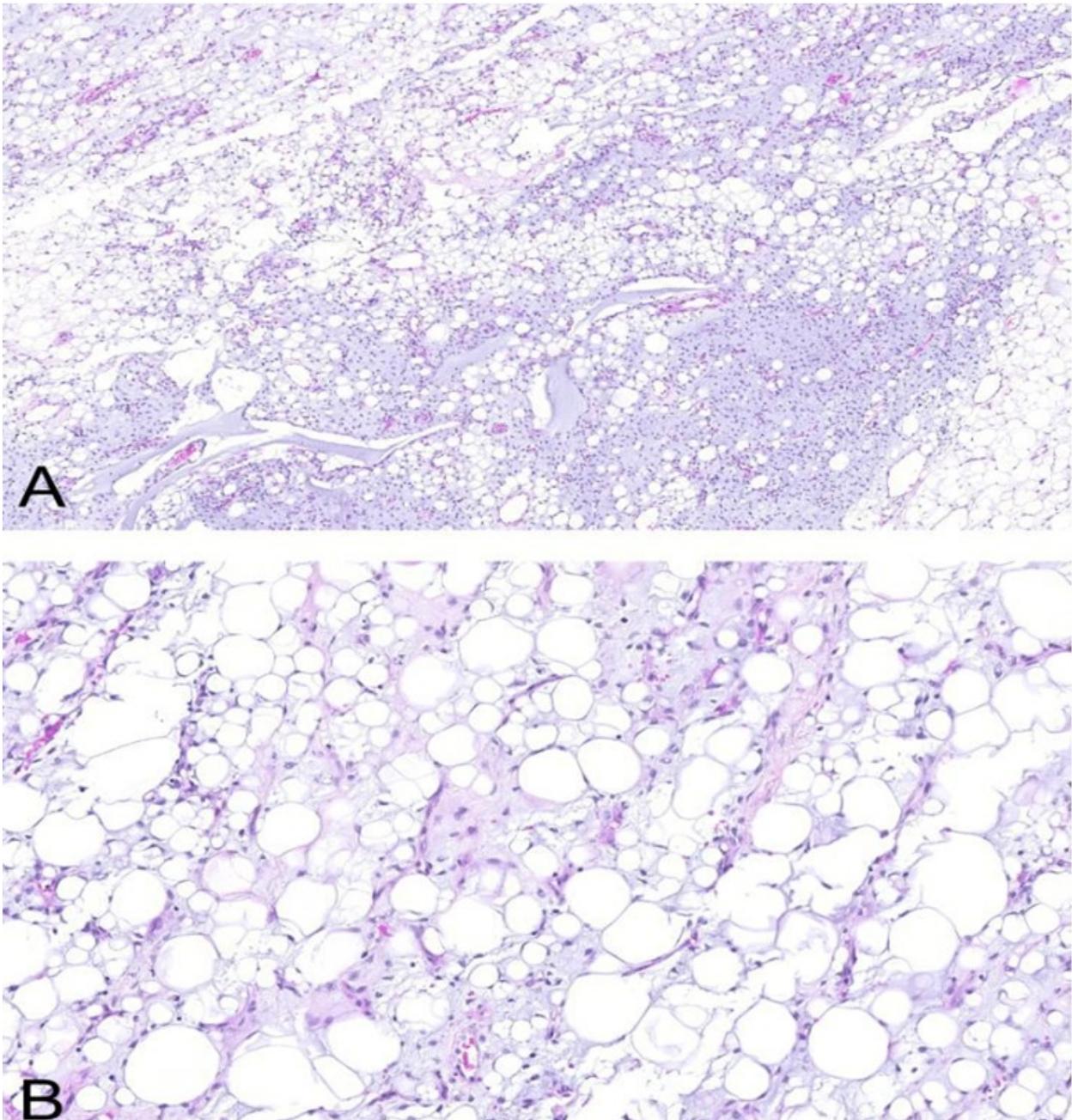


Figure 38 :

- A. Les lipoblastes sont en nombre et distribution variable.
- B. Les lipoblastes sont généralement monovacuolisés.

Lipoblasts vary greatly in number and distribution. B. Lipoblasts are usually univacuolated.

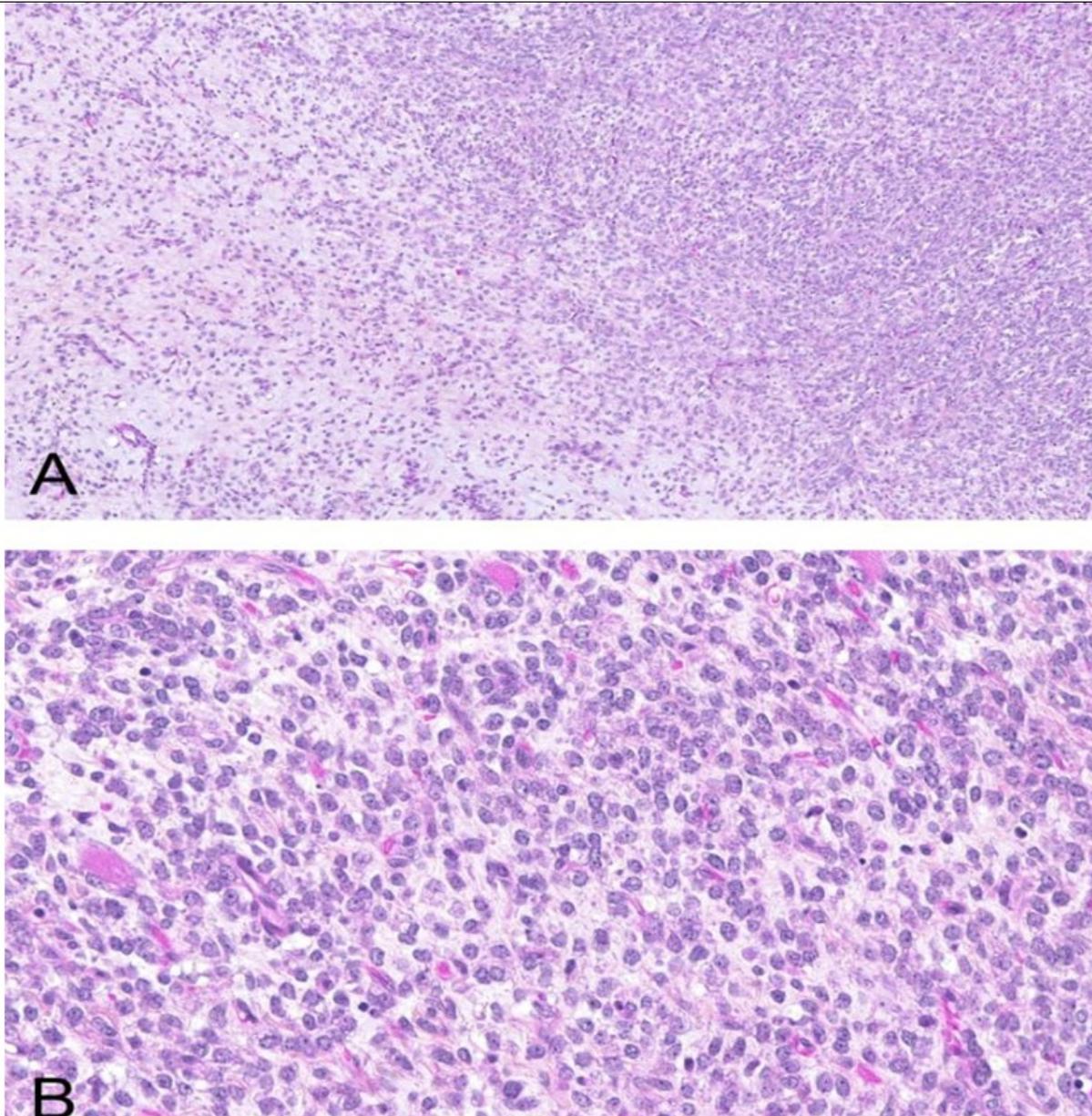


Figure 39 :

A. Les secteurs à cellules rondes sont en transition avec des secteurs myxoïdes

B. Les secteurs à cellules rondes sont caractérisés par un tassement des cellules, qui sont dos à dos, avec un chevauchement nucléaire et très peu de stroma myxoïde entre les cellules. Une proportion $>5\%$ de cellules rondes confèrent un mauvais pronostic. *A. Round cell areas merge gradually with more classic myxoid areas B. Round cell areas are characterized by dense crowding of cells that are “back to back”, overlapping of nuclei with limited myxoid stroma. More than 5% of round cell areas carries a worse prognostic value.*

8-Classification anatomopathologique des sous-types des liposarcomes.

□ Classification des liposarcomes selon l'OMS« 2013 »

Sous-types des liposarcomes :

Bien différenciés :

- Inclut les lipomes atypiques
- Sous-type le plus courant :50% des liposarcomes.
- Bas grade, ne métastase pas mais peut récidiver
- Risque de dédifférenciation
- Evolution lente

Il est subdivisé en :

- «**liposarcome lipomalike** », le plus fréquent, mimant le lipome à la fois macroscopiquement et microscopiquement
- «**liposarcome inflammatoire** » (follicules lymphoïdes)
- « **liposarcome sclérosant** » (septa fibreux ou fibro-myxoïdes avec cellules atypiques).

Le type inflammatoire et le type sclérosant sont moins fréquents et s'observent surtout dans le rétropéritoine.

Myxoïdes :

Le plus fréquent des liposarcomes peu différenciés et constitue la forme la plus fréquente aux extrémités.

Inclut la variété à cellules rondes comme son homologue de haut grade.

Catégorie la plus fréquente chez les enfants.

Grade intermédiaire.

Le pronostic est en fonction de l'étendue de la nécrose et de la présence de cellules rondes (métastases hématogènes : 20 à 30% si myxoïde pur, >50% si à cellules rondes).

Risque de métastases en particulier pour la variété à cellules rondes aux séreuses (plèvre, péritoine, péricarde...), à la graisse sous-cutanée et à l'os, particulièrement au rachis.

Pléomorphes :

Catégorie la plus rare (5 à 10% des liposarcomes)

Grade élevé

Ressemble au HFM ou carcinome ou mélanome

Risque élevé de récurrence locale et métastases

Dédifférenciés :

Sarcome de haut grade

La plus commune des lésions rétro péritonéales

Des plages très différenciées côtoient des zones dédifférenciées. Son pronostic est moins défavorable que celui du liposarcome pléomorphe.

Risque de métastases.

□ **Classification TNM«2010 » :**

T	
Tx	Tumeur primitive non évaluable
T0	Tumeur primitive non retrouvée
T1	Tumeur <5 cm dans son plus grand diamètre
T1a	Tumeur superficielle
T1b	Tumeur profonde
T2	Tumeur ≥ 5 cm dans son plus grand diamètre
T2a	Tumeur superficielle, qui respecte le fascia superficiel
T2b	Tumeur profonde, qui atteint le fascia superficiel ou s'étend au-delà
N	
N0	Absence de ganglion envahi
N1	Envahissement ganglionnaire
M	
M0	Absence de métastase
M1	Métastase(s) à distance

Figure 40 : Classification TNM des liposarcomes.

9 –Réunions de Concertation Pluridisciplinaires (RCP)

La prise en charge diagnostique et thérapeutique est discutée par un comité pluridisciplinaire en préalable à tout traitement (accord d'experts). La discussion de prise en charge devrait impliquer un centre de référence régional

Le patient doit être averti que son dossier sera discuté par un comité multidisciplinaire (comprenant au minimum un oncologue médical, un chirurgien, un oncologue radiothérapeute, un pathologiste et un radiologue). Après la concertation, le plan personnalisé de soins (PPS) qui sera mis en place doit être soumis de manière détaillée au patient.

10 –Traitement des Liposarcomes :

Le traitement des sarcomes est différent d'un type à un autre, leur prise en charge nécessite une approche pluridisciplinaire gérée par des centres experts dans le domaine des sarcomes. Ce sont des tumeurs rares qui ont des particularités cliniques à prendre en considération, comme l'évolution rapide et la compression d'organes, et également des spécificités histo-moléculaires dont le traitement des sarcomes des tissus mous dépend.

Les liposarcomes sont souvent diagnostiqués tardivement. Le traitement doit donc être mis en place le plus rapidement possible, avec un seul objectif qui est le retrait définitif et en bloc de toute la tumeur. Le traitement passe donc principalement par la chirurgie basée sur une résection radicale et large en monobloc, considérée comme méthode fiable qui aboutit à un R0 et évite toute effraction tumorale. L'acte chirurgical doit se faire en préservant au maximum une fonctionnalité et une anatomie conservatrice des organes et/ou des membres. L'association d'une radiothérapie néo-adjuvante ou post opératoire à la chirurgie est préconisée pour éviter toute réapparition de la tumeur.

10.1–Liposarcomes non métastatiques :

Le traitement standard des liposarcomes localisés consiste en une EXÉRÈSE CHIRURGICALE LARGE R0 c'est-à-dire avec une marge de tissu sain sur toute sa surface.

L'exérèse large consiste à emporter 1 à 2 cm de tissu sain (muscle strié) et/ou une barrière anatomique (aponévrose, adventice, périoste, épinèvre).

Il n'y a pas d'indication à un curage ganglionnaire régional de principe. Types d'exérèses : (Enneking&Campanacci1983)

- Exérèse Intralésionnelle (I) : lésion "énucléée", "épluchée à l'intérieur de la pseudo-capsule". Un sarcome n'est jamais une tumeur réellement encapsulée.
- Exérèse Marginale (M) : lésion enlevée en bloc mais seulement recouverte de sa pseudo-capsule, sans réelle marge de tissu sain péri lésionnel.
- Exérèse Large (L) : lésion enlevée en bloc et enveloppée de façon uniforme d'une couche de tissu sain (en cas de tumeur superficielle, sous-cutanée : l'exérèse comporte le fascia profond).
- -Exérèse Radicale (R) : lésion enlevée en bloc au sein de son compartiment anatomique d'origine limité par ses enveloppes naturelles (en cas de tumeur superficielle, sous cutanée : l'exérèse emporte le fascia profond)

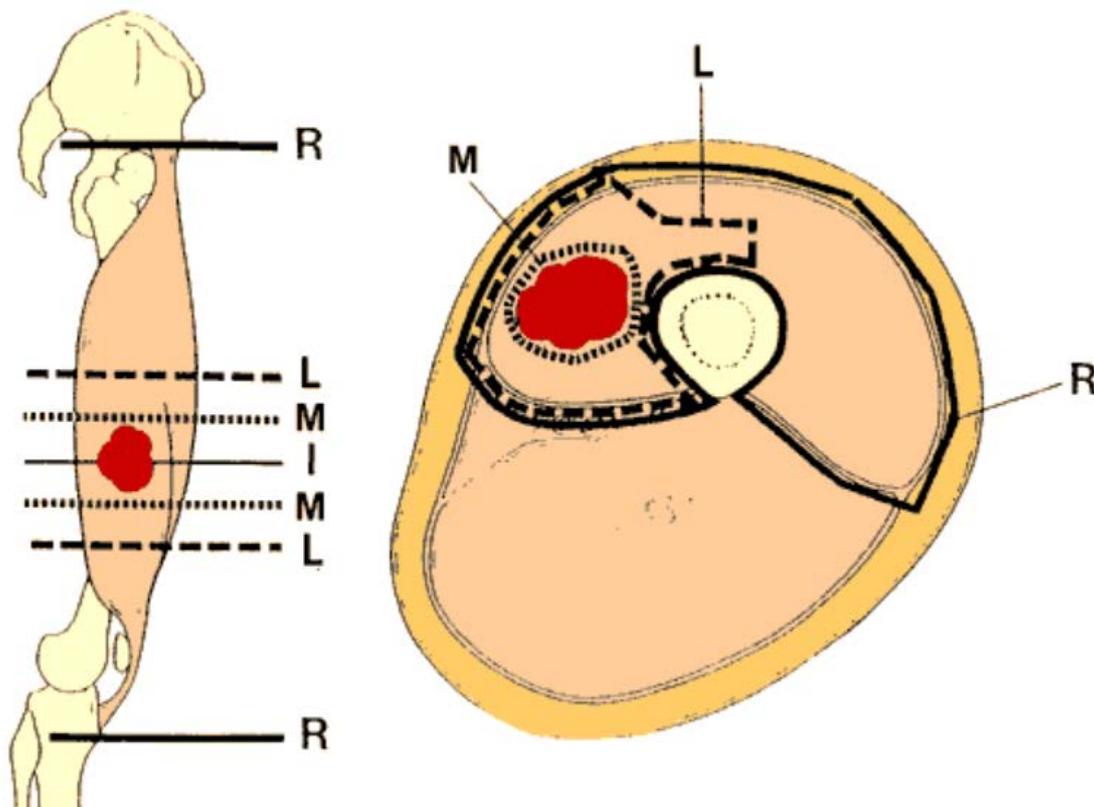


Figure 42: types d'exérèse d'un liposarcome.

10.2–Liposarcomes métastatiques :

Métastases synchrones : Le traitement standard d'une maladie métastatique synchrone au diagnostic est une chimiothérapie. Dans certains cas, une exérèse chirurgicale peut néanmoins se discuter en RCP.

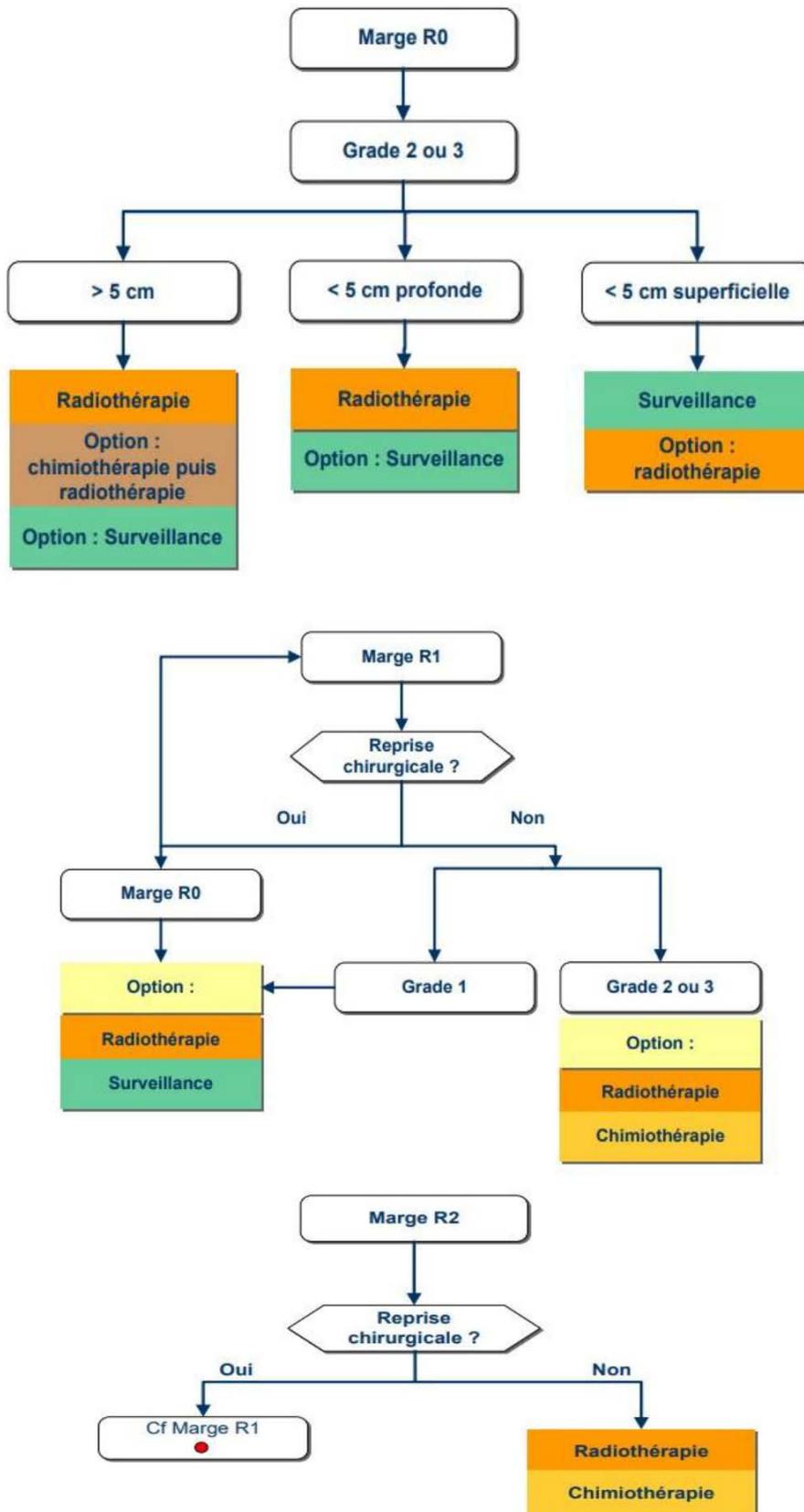
Métastases métachrones :

- En cas de métastases pulmonaires métachrones résécables en totalité, sans lésions extra pulmonaires associées, l'exérèse chirurgicale est le standard.
- En cas de métastases extrapulmonaires, la chimiothérapie est le standard.

L'exérèse chirurgicale peut être, dans des cas bien sélectionnés, une option en cas de bonne réponse à la chimiothérapie.(Centre de cancérologie Alsace)

Conduite à tenir devant un liposarcome selon les marges de résection chirurgicale :

(J.Kurtz 2017)



10.3– Radiothérapie :

Toute indication de radiothérapie doit être discutée en RCP. En cas de refus ou contre-indication chirurgicale, une radiothérapie exclusive peut-être proposée.

Indications :

- **Radiothérapie post-opératoire :**

Une radiothérapie post-opératoire devra être systématiquement discutée en présence d'un ou de plusieurs critères tumoraux : Tumeur de grade 2 ou 3, taille supérieure ou égale à 5 cm, tumeur profonde ou en cas de reprise chirurgicale pour exérèse initiale non R0. La radiothérapie permet de diminuer significativement le risque de récurrence locale, mais n'a pas d'impact sur la survie globale.

En cas d'exérèse R2, la reprise chirurgicale doit toujours être privilégiée. Si elle n'est pas possible, la radiothérapie devra être réalisée avec un boost sur le résidu tumoral.

A l'heure actuelle, il n'y a pas d'indication de radio-chimiothérapie concomitante, hors essai. L'absence de radiothérapie post-opératoire peut se discuter dans les cas suivants : Tumeur superficielle ou profonde réséquée largement à la chirurgie initiale (pas de reprise), de grade faible et de taille tumorale inférieure à 5 cm de plus grand axe.(Haas et al 2012)

- **Radiothérapie pré-opératoire:**

Dans certains cas, la radiothérapie peut être réalisée en pré-opératoire (par exemple, tumeurs volumineuses avec risque de chirurgie R1 et mutilante) Idéalement, la radiothérapie doit être réalisée dans les huit semaines suivant la chirurgie. Toutefois, ce délai peut être rediscuté en fonction des suites et des résultats opératoires, de la localisation tumorale. La qualité de la cicatrisation notamment l'absence de désunion, l'absence de surinfection, de collection post-opératoire sont des éléments nécessaires à la tolérance immédiate et tardive du

traitement. Après un délai supérieur à trois mois de l'acte chirurgicale, il sera nécessaire de discuter en réunion pluridisciplinaire la réalisation d'une nouvelle imagerie (afin d'éliminer une récurrence locale précoce) mais également du maintien de l'indication de radiothérapie. Il faudra être vigilant à ce que l'irradiation du membre ne soit pas circonférentielle (risque de syndrome des loges). L'os doit au maximum être épargné (risque de fracture). Il est également impératif de s'assurer du bon déroulement de la radiothérapie qui doit être faite de façon hebdomadaire.

La dose est délivrée en fractionnement classique (5 fractions hebdomadaires de 1,8

- 2 Gy par jour, tous les faisceaux étant délivrés le même jour) :

Exérèse R0 : 50 Gy dans l'ensemble du volume irradié

Exérèse R1 : 50 Gy dans l'ensemble du volume irradié + boost sur lit tumoral de 4 à 10 Gy (dose totale 54–60 Gy) 37

Exérèse R2 : 50 Gy dans l'ensemble du volume irradié + boost sur lit tumoral de 10 à 16 Gy (dose totale 60–66 Gy) Radiothérapie pré-opératoire : entre 45 et 54 Gy (adapter au cas par cas) Radiothérapie exclusive : entre 60 et 66 Gy (Haas et al 2012)

10.4-Chimiothérapie :

L'indication d'une chimiothérapie doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire « RCP » La chimiothérapie des STM de l'adulte doit comporter en première intention une anthracycline administrée à une dose optimale. Les polychimiothérapies majorent les taux de réponse objective, mais ne modifient pas la survie globale de ces patients. (Bonvalot .S 2013)

□ Liposarcomes non métastatiques :

L'emploi d'une chimiothérapie adjuvante systématique reste controversé dans le traitement des STM de l'adulte. Elle ne représente pas un standard. Si la preuve est faite qu'une chimiothérapie adjuvante améliore la survie sans récurrence locale et la récurrence sans métastase, son incidence sur la survie globale n'est pas démontrée. Cette approche peut être proposée aux patients sélectionnés à haut risque (grade 2-3, > 5cm).

Si chimiothérapie adjuvante : utilisation d'une association de la doxorubicine et de l'ifosfamide à doses optimales (4 à 6 cycles).

□ Indications

Les liposarcomes localement avancés ne peuvent pas bénéficier d'emblée d'une chirurgie carcinologiquement satisfaisante. La chimiothérapie néoadjuvante peut induire une réduction du volume tumoral et permet ainsi la réalisation d'un geste locorégional secondaire (chirurgie ± radiothérapie) carcinologiquement satisfaisant, de plus elle agirait en traitant de façon précoce les métastases infracliniques. Malgré les points positifs de la chimiothérapie, il reste judicieux de discuter en RCP les cas de liposarcome de taille tumorale volumineuse et de haut grade.

Pour les tumeurs d'emblée opérables, il n'a pas été démontré que la chimiothérapie néoadjuvante améliore la survie globale ou la survie sans récurrence.

Par ailleurs, il n'existe pas de protocole de chimiothérapie néoadjuvante standard dans les liposarcomes. Il est préférable de suivre des protocoles de polychimiothérapie (association doxorubicine + ifosfamide) qui aboutissent à une amélioration des taux de réponse (Bonvalot .S 2013)).

- Liposarcomes métastatiques :

Elle s'adresse aux patients métastatiques pour lesquels un programme à visée curative ne peut pas être proposé. Le traitement est basé sur des mono-chimiothérapies successives.

Si les associations des drogues donnent régulièrement des taux de réponses optimal qui ne se traduit pas forcément par un taux de survie globale. Cependant, la toxicité des drogues est toujours plus forte et plus importante. La doxorubicine est utilisée en premier ligne à la dose de 75 mg/m² toutes les 3 semaines, suivi par l'ifosfamide en deuxième ligne à la dose de 5 à 9 g/m² toutes les 3 semaines. Il y a toujours la possibilité d'un traitement secondaire, complémentaire chirurgical et/ou radiothérapeutique permettant un gain en survie globale, sans oublier une optimisation de la réponse tumorale avec l'utilisation d'une polychimiothérapie. (Bonvalot .S 2013)

10.5–Les thérapies ciblées :

Le terme de thérapeutique ciblée employé depuis peu désigne des thérapeutiques dirigées contre des cibles moléculaires correspondant à des produits d'oncogènes, supposées jouer un rôle dans la transformation néoplasique de la cellule cancéreuse [63].

Le principe de la thérapie ciblée consiste à utiliser des inhibiteurs pharmacologiques pour moduler la signalisation présente au niveau des cellules tumorales [64].

Des thérapies ciblées sont en cours d'essai, à titre d'exemple, les nutlines qui bloquent l'activité de la protéine *MDM2*, le flavopéridol qui est un inhibiteur de CDK4, l'aplidine est un agent marin qui induit l'apoptose tout en activant la voie de signalisation JUN–kinase.

11–Surveillance :

Elle vise à diagnostiquer une récurrence de manière suffisamment précoce pour permettre un traitement utile. Les récurrences à distance sont essentiellement pulmonaires. En cas de tumeur de haut grade, les rechutes surviennent à 75–80% dans les 3 premières années suivant le diagnostic. En cas de tumeur de bas grade les récurrences essentiellement locales peuvent survenir de très nombreuses années après (J.KURTZ 2017).

La surveillance vise aussi à mettre en évidence les problèmes de réadaptation et les effets secondaires des traitements et à les prendre en charge.

« Standards: examen clinique, scanner thoracique.

« Recommandation interrégionale : examen clinique + IRM locale, TDM thoraco–abdominal avec injection pour les sarcomes avec contingent myxoïde , bilan biologique chaque année après chimiothérapie, , pour les patients traités par anthracyclines : examen cardiaque avec échographie tous les 2–3 ans.

Surveillance GRADE 1	Examen clinique	Radiologie ou scanner thoracique	IRM locale (option)
1 ^{ère} et 2 ^{ème} année	6 mois	6 mois	6 mois
3 ^{ème} à 5 ^{ème} année	6 mois	6 mois	6 mois
5 ^{ème} à 10 ^{ème} année	12 mois	12 mois	12 mois

Figure 43 : Rythme de surveillance des tumeurs GRADE 1.

Surveillance GRADE 2 ou 3	Examen clinique	TDM thorax *	IRM locale (option)
1 ^{ère} et 2 ^{ème} année	4 mois	4 mois	4 mois
3 ^{ème} à 5 ^{ème} année	6 mois	6 mois	6 mois
5 ^{ème} à 10 ^{ème} année	12 mois	12 mois	12 mois

Figure 44 : Rythme de surveillance des Tumeurs GRADE 2 ou 3.

12 –Facteurs pronostics :

L'intérêt de disposer de facteurs pronostics fiables permettrait de définir des groupes de patients à haut risque pour lesquels un traitement adjuvant serait nécessaire, et des groupes de patients de faible risque où ce traitement pourrait être évité.

Il n'y a pas à l'heure actuelle d'unanimité concernant les facteurs pronostics permettant de définir avec certitude ces groupes. [52]

Cependant, en étudiant la littérature, on retrouve les facteurs pronostics suivants :

1. Grade histologique :

Le grade histologique est retrouvé dans la plupart des études comme le facteur pronostique majeur de la survie sans métastase et de la survie globale.

Les tumeurs de haut grade de malignité ont statistiquement un taux de récurrence locale plus élevé que les tumeurs de bas grade ou de grade intermédiaire. [50][51]

Plusieurs systèmes de grading existent et utilisent des paramètres histologiques différents.

Les deux systèmes les plus utilisés sont celui du National Cancer Institute (NCI) et celui de la Fédération Nationale de Centre De Lutte Contre le Cancer (FNCLCC).

Le système de la FNCLCC utilise un score obtenu par l'évaluation de trois paramètres : la différenciation tumorale, l'index mitotique et le pourcentage de nécrose tumorale. Un score est attribué à chacun des paramètres et le score final est obtenu par leur addition.

Le système du NCI utilise le type histologique, la cellularité et l'index mitotique pour attribuer le grade 1 ou 3, c'est-à-dire que la distinction se fait sur l'aspect morphologique. Les autres types de sarcomes sont classés en groupe 2 ou 3 en fonction du pourcentage de nécrose tumoral. Une nécrose inférieure à 15% correspond à un grade 2, une nécrose supérieure à 15% correspond à un grade 3.

Les deux systèmes ont été comparés pour analyser le niveau de concordance par Guillou et al [53] sur une série de 410 patients. On retrouvait 35% de discordance. La classification de FNCLCC s'est révélée plus performante : les résultats étaient mieux corrélés à la survie sans métastase et à la survie globale.

2. Taille tumorale :

La relation entre la taille de la tumeur et la survie globale sans métastase est connue depuis longtemps et a été prouvée dans de nombreuses études.

La majorité des études dans la littérature opposent les tumeurs de plus de 5cm aux tumeurs de moins de 5cm. [50] [51] [54]

Cependant, la taille tumorale n'apparaît pas comme un facteur pronostique indépendant de rechute locale. Seuls Zagars et al. [58] ont retrouvé une différence significative en terme de rechute locale entre les tumeurs de plus de 10cm.

3. Nécrose tumorale :

La survie à 5 ans est de 80% en l'absence de nécrose tumorale et tombe à 50% quand il existe une. [55] [56] [57]

4. Invasion néoplasique des vaisseaux intratumoraux :

Il s'observe dans environ 25% des cas. La survie à 5 ans sans métastase est de 80% en l'absence d'invasion et 40% quand il en existe une. [55]

5. Profondeur tumorale :

Une tumeur superficielle est définie comme une tumeur strictement localisée au-dessus de l'aponévrose superficielle et une tumeur profonde comme une tumeur localisée sous l'aponévrose superficielle ou envahissant le fascia.

Plusieurs études ont retrouvé la profondeur tumorale comme un facteur de mauvais pronostic indépendant en terme de rechute locale [51], de survie sans métastases [51] [54] [58] ou de survie globale [51] [59].

6. Localisation anatomique :

Les sarcomes des tissus mous localisés aux membres ont, dans la littérature, un meilleur pronostic en terme de survie globale que les sarcomes du tronc ou rétropéritonéaux. [50]

La localisation aux membres inférieurs semble de moins bon pronostic que les tumeurs des membres supérieurs [60]. La fréquence des métastases serait plus importante en ces de sarcomes localisés au membre supérieur qu'au membre inférieur. [61].

7. Marges chirurgicales :

La qualité des marges d'exérèse est retrouvée comme un facteur pronostic majeur du contrôle local de la tumeur dans la plupart des séries de la littérature.

Le taux de récurrence locale est significativement plus élevé en cas de résidu tumoral micro- ou macroscopique (marges marginale ou intralésionnelles).

Elle intervient comme facteur pronostic indépendant dans certaines études. [50][62].

8. Autres facteurs pronostics :

D'autres facteurs pronostics ont été étudiés et les avis divergent en fonction des études sur leurs réels intérêts : l'âge [59] [62], le sexe [62][58], l'envahissement des structures vasculo-nerveuses [51][59] et le type histologique[50].

9. Système de staging :

La combinaison des différents facteurs pronostics a conduit différentes équipes à décrire des systèmes de staging anatomo-clinique qui permettent de définir des groupes de malades à pronostic identique.

Stades	T	N	M	G
Stade IA	T1a	N0	M0	G1, Gx
	T1b	N0	M0	
Stade IB	T2a	N0	M0	G1, Gx
	T2b	N0	M0	
Stade IIA	T1a	N0	M0	G2, G3
	T1b	N0	M0	
Stade IIB	T2a	N0	M0	G2
	T2b	N0	M0	
Stade III	T2a	N0	M0	G3
	T2b	N0	M0	G3
	tout T	N1	M0	tout G
Stade IV	tout T	tout N	M1	tout G

Figure 45 : Stades pronostiques.

Grading histopronostique des STM de la FNCLCC

Proposé par la Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer (FNCLCC).

Différenciation tumorale	
Score 1	Sarcomes ressemblant à un tissu adulte normal (ex: liposarcome bien différencié)
Score 2	Sarcomes pour lesquels le diagnostic histologique est certain (ex : liposarcome myxoïde)
Score 3	Sarcomes embryonnaires, synovialosarcomes, sarcomes épithélioïdes, à cellules claires, alvéolaires des parties molles, sarcomes indifférenciés et sarcomes pour lesquels le type histologique est incertain
Index mitotique (surface du champ : 0,174 mm ²)	
Score 1	0 à 9 mitoses pour 10 HPF (pour 10 champs à l'objectif X 40)
Score 2	10 à 19 mitoses pour 10 HPF
Score 3	Plus de 19 mitoses pour 10 HPF
Nécrose tumorale	
Score 0	Absence de nécrose
Score 1	<50 % de nécrose tumorale
Score 2	>50 % de nécrose tumorale
RESULTATS	
Grade I	Somme des scores = 2-3 (risque métastatique faible)
Grade II	Somme des scores = 4-5 (risque métastatique réel)
Grade III	Somme des scores = 6-8 (risque métastatique élevé)

Figure 41 : Grading histopronostique des STM de la FNCLCC.

12-Evolution :

Elle est marquée essentiellement par la tendance à la récurrence locale survenant dans 50 à 93% des cas à 5ans. Le délai de récurrence varie de 6 mois à plusieurs années. (Pearlston DB 1999). Les récurrences sont principalement en rapport avec une exérèse insuffisante en condition non carcinologique. L'évolution des liposarcomes est aussi variée que l'aspect anatomopathologique, et chaque groupe histologique correspond le plus souvent à un mode évolutif différent. Ainsi, les formes bien différenciées ont habituellement une invasion locale et peuvent récidiver localement,

mais dans certains cas leur récurrence ne survient que plusieurs années plus tard. A l'opposé, les formes peu ou non différenciés peuvent être des lésions très agressives, ayant des évolutions explosives, elles peuvent non seulement récidiver localement mais également à distance sous forme de métastases. Les métastases surviennent, en général, rapidement dans les formes dédifférenciées avec un taux de l'ordre de 78%.(N.Bui 2006) Dans les formes différenciées, elles sont rares ou d'apparition plus tardive. En règle générale, il s'agit de métastases hématogènes, les métastases par voie lymphatiques sont exceptionnelles. Les sites électifs des métastases sont les poumons et le squelette.

MATERIELS ET METHODES

I- Matériel d'étude :

1. Type et période d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective qui a porté sur toutes les biopsies et les pièces d'exérèse tumorale adressées au laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital militaire My Ismail de Meknès, durant une période de 5 ans (2014 - 2019).

Les données histo-pathologiques et immunohistochimiques sont recueillies à partir du registre du service d'anatomie pathologique.

Les données concernant les patients, les signes cliniques, radiologiques et le traitement entrepris ainsi que l'évolution ont été recueillis à partir des dossiers cliniques.

2. Inclusion des patients

Ils sont inclus dans notre étude, tous les patients diagnostiqués histologiquement dans notre service comme liposarcome. Notre étude n'a pas inclus les cas où le caractère est douteux ou bien les autres types histologiques des tumeurs mésoenchymateuse (notamment les tumeurs du tissu conjonctif commun, les tumeurs vasculaires, les tumeurs musculaires et cartilagineuses ou les localisations osseuses) ; sont exclus aussi les lipomes.

□ Recueil des données

Une fiche d'exploitation (*Annexe 01*) a été réalisée sur la base des dossiers médicaux et des comptes rendus anatomopathologiques des patients comprenant différents paramètres (cliniques, anatomopathologiques, thérapeutiques et pronostiques).

- Paramètres cliniques

Les paramètres cliniques (âge, sexe, facteurs de risque, évolution, type de prélèvement, siège tumoral) ont été recueillis sur les fiches de demande d'examen anatomopathologique, ou sur les dossiers des patients. L'âge est exprimée en moyenne +/- écarts types, et les patients ont été répartis en 2 tranches (< 40 ans et ≥ 40 ans). Le sexe est exprimé en sexe ratio.

Annexe 01 : Fiche d'exploitation :

Service d'hospitalisation:.....
Identité
Entrée:..... Sexe:..... Age:.....
Motif de consultation
Mode de découverte :..... Délai de consultation :..... Signes fonctionnels :..... Douleur :..... Masse :..... Signes digestifs :..... Autres signes :.....
Antécédents
Personnels :..... Médicaux :..... Chirurgicaux :..... Familiaux :..... Habitudes toxiques :.....
Signes cliniques
Caractères de la tuméfaction : Localisation :..... Taille :..... Limites :..... Consistance :..... Sensibilité :..... Mobilité :..... Signes inflammatoires :..... Examen pleuro pulmonaire :..... Examen abdominal :..... Aires ganglionnaires :.....
Examens paracliniques
Radiographie standard :..... Echographie :..... TDM :..... IRM :..... Autres :.....
Anatomie pathologique
Biopsie :..... Aspect macroscopique :..... Type histologique :..... Grade FNLCC:..... Immunohistochimie :.....
Traitement
Chirurgie :..... Conservatrice :..... Radical :..... Radiothérapie :..... Chimiothérapie :.....
Evolution
Rémission :..... Récidive :..... Métastase :..... Mortalité :.....

II- Méthodes d'étude :

A- Etude macroscopique :

Il s'agit d'une technique d'étude minutieuse qui se fait en plusieurs étapes :

A l'état frais, La pièce est pesée, mesurée, photographiée, ouverte, et fait l'objet d'un schéma.

Après une fixation de 24 à 48h, une description macroscopique détaillée est réalisée : la couleur, la consistance avec une évaluation macroscopique de la proportion du tissu nécrotique et hémorragique.

Des prélèvements de la tumeur se font tous les 1 à 2 cm, d'autres prélèvements seront orientés en fonction de l'aspect macroscopique.

B- Histologie standard:

Les prélèvements sont fixés au formol à 10%.

Ils sont inclus en paraffine après une étape d'embrochage préalable par passage de chaque prélèvement dans une série de solvants organiques qui déshydratent et dissolvent les graisses figurées intratissulaires permettant l'imprégnation de paraffine dans le tissu.

Les prélèvements sont coupés grâce à un microtome comportant un rasoir. Ainsi des coupes de 4 à 5 microns d'épaisseur sont obtenues. La coupe est ensuite étalée sur lames de verre.

Le tissu est coloré à l'aide de colorants basiques. La coloration usuelle est trichromique associant un colorant nucléaire (hématéine, hématoxyline), un colorant cytoplasmique (Eosine, érythrosine) et souvent un colorant du tissu conjonctif (Safran).

La coupe ainsi colorée, est alors protégée définitivement par une lamelle de verre collée à l'aide d'un produit synthétique transparent.

C- Immunohistochimie :

C'est une réaction antigène/anticorps (Ag/ Ac), l'antigène correspond au tissu prélevé comportant la lésion. L'anticorps permet un phénotypage du liposarcome.

Les anticorps spécifiques (Ac primaires) sont polyclonaux ou monoclonaux.

L'anticorps polyclonal reconnaît divers antigènes de la protéine à détecter. L'anticorps monoclonal correspond à une population d'Ac identiques dirigés contre le même site antigénique d'une protéine.

La spécificité des anticorps monoclonaux est supérieure à celles des polyclonaux mais leur sensibilité peut être inférieure.

Quelques principales difficultés d'interprétation des résultats des techniques

IHC :

- Une fixation prolongée peut détruire les antigènes et peut augmenter les marquages non spécifiques (nucléaire par exemple) ainsi que le bruit de fond.
- L'absence d'expression ou une expression faible peut être liée à la dénaturation ou au masquage des antigènes.
- Le bruit de fond peut être dû aussi au marquage d'autres composants de l'antigène contre lequel l'anticorps est dirigé (nécrose, espaces intercellulaires, fibres de collagène) ou à un déparaffinage incomplet.

1. L'anti-protéine S100 :

C'est l'anticorps le plus ancien et le plus utilisé malgré sa faible spécificité.

Il est très sensible mais peu spécifique. L'anticorps polyclonal donne un marquage moins propre que l'anticorps monoclonal qui est suffisamment sensible.

Le marquage est cytoplasmique et nucléaire.

2. Anticorps spécifiques de MDM2 et de CDK4 :

Le marquage par l'anticorps MDM2 se traduit par une positivité nucléaire. Il existe une positivité hétérogène au sein du même territoire.

Le marquage nucléaire par l'anticorps anti-CDK4 est souvent plus diffus que le marquage par l'anticorps anti-MDM2.

L'immunodétection de MDM2 et de CDK4 sur tissus fixés constitue, de façon fiable, un témoin indirect de l'amplification de 12q15 caractérisant les liposarcomes [4].

3. Anticorps spécifiques de C-JUN :

L'immunomarquage de C-JUN est habituellement un marquage nucléaire assez homogène d'une cellule tumorale à l'autre. Il est très sensible mais peu spécifique.

Il ne présente pas d'intérêt en pratique diagnostique à l'heure actuelle. Ce type d'analyse pourrait prendre tout son intérêt dans la perspective de thérapies spécifiquement dirigées contre C-JUN. [1]

D- Techniques de cytogénétique et de biologie moléculaire :

Le motif de demande d'avis et de complément d'investigation moléculaire le plus fréquent est représenté par la distinction entre les liposarcomes bien différenciés et les lipomes profonds, les lipomes infiltrants ou présentant des caractéristiques histologiques particulières (atypies, cellules fusiformes, etc.).

Cette détection peut notamment être réalisée par FISH sur coupes tissulaires congelées [1] ou fixées en formol, ou encore par PCR quantitative [2].

RESULTATS

Du premier Janvier 2014 au 31 Décembre 2019, 9 patients ont été traités à l'hôpital Militaire My Ismail de Meknès pour un liposarcome, soit moins de deux cas par an.

Le liposarcome est selon l'OMS "un néoplasme malin infiltrant caractérisé par la présence de lipoblastes atypiques à divers stades de différenciation".

I. EPIDEMIOLOGIE :

1. Fréquence :

Le liposarcome constitue 26% de l'ensemble des tumeurs malignes primitives des parties molles traitées à l'hôpital Militaire My Ismail de Meknès, où il est légèrement plus fréquent que l'histiocytome fibreux malin.

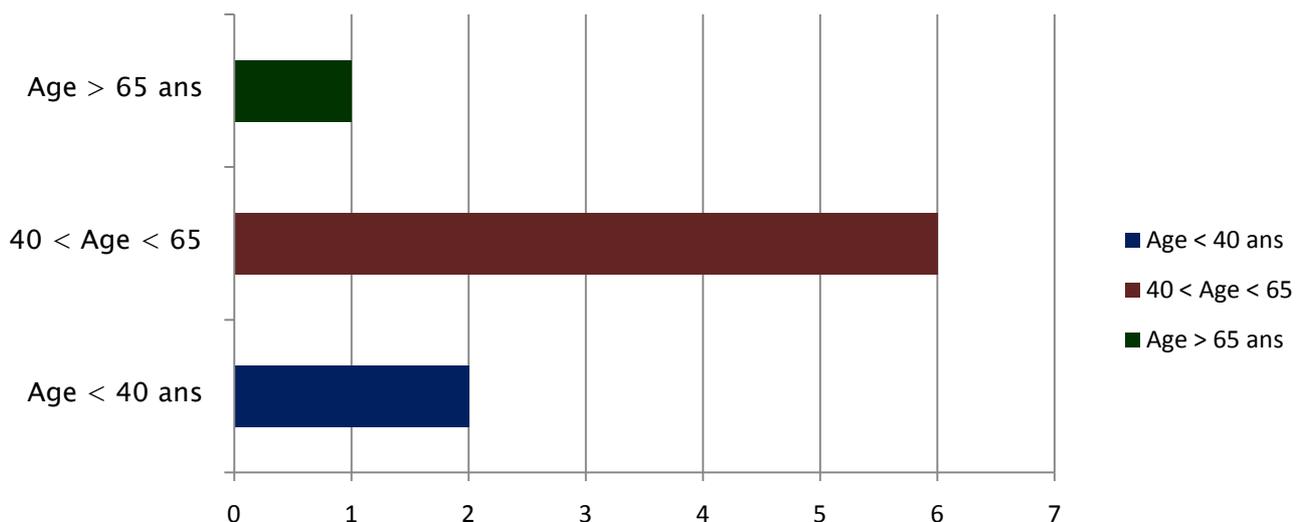
2. Age :

La moyenne d'âge était de 53 ans avec des extrêmes allant de 33 à 76 ans.

Les patients sont répartis en :

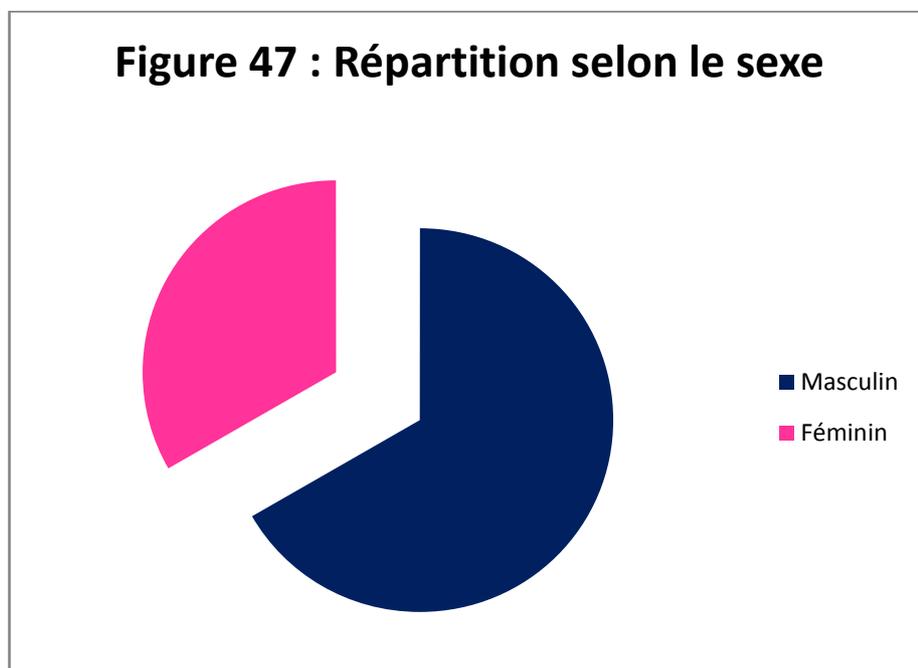
- âge inférieur à 40 ans 02 patients
- 40 < âge < 65 ans. 06 patients
- âge supérieur à 65 ans. 01 patient

Figure 46 : Nombre de patients en fonction de leurs tranches d'age



3. Répartition selon le sexe :

La répartition selon le sexe a montré une légère prédominance masculine avec 06 hommes pour 03 femmes.



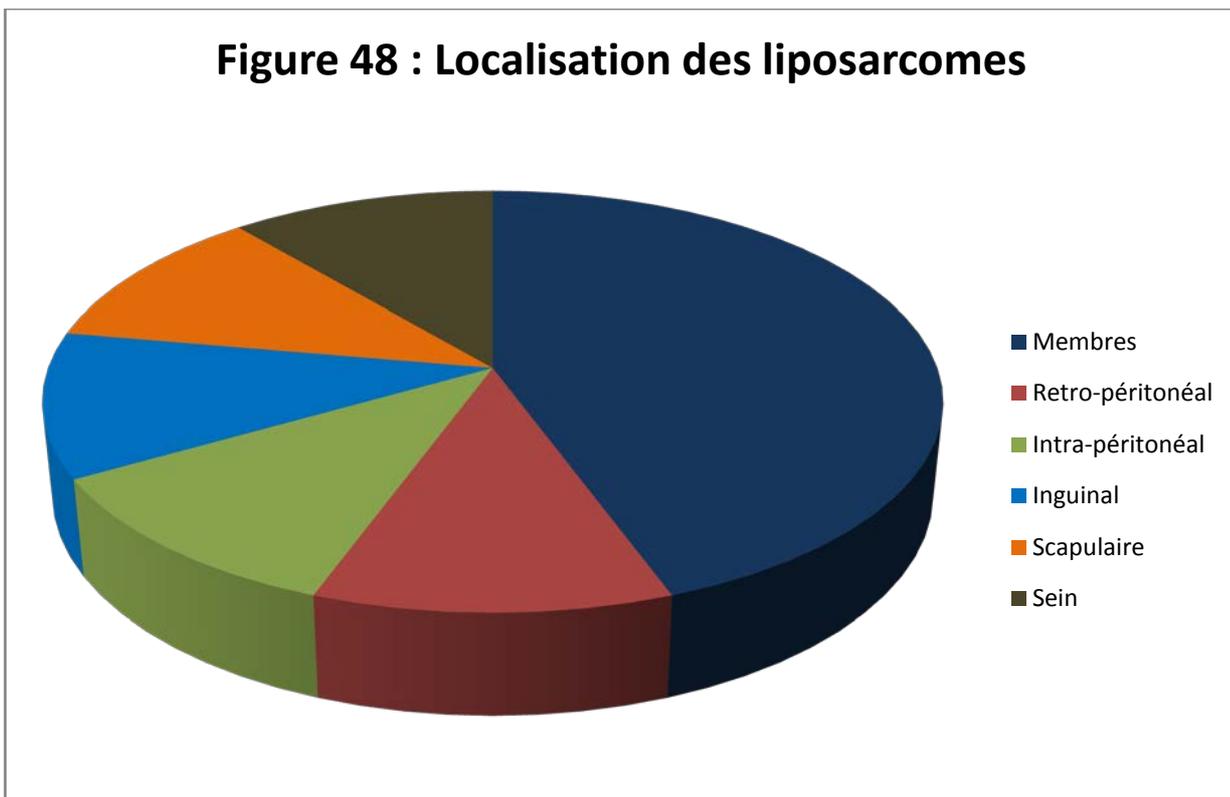
4. Répartition selon la localisation :

La localisation la plus fréquente était au niveau des extrémités avec 4 cas soit, 44.4 % (3 cas au niveau de la cuisse, et un cas au niveau de la face externe de la jambe).

On a retrouvé également des localisations au niveau du rétropéritoine, en intrapéritonéal, dans la région inguinale, dans la région scapulaire, et au niveau du sein.

Le graphique suivant montre la répartition des liposarcomes selon leurs localisations.

Figure 48 : Localisation des liposarcomes



II. Le délai diagnostique

L'intervalle de temps moyen entre l'apparition des premiers symptômes cliniques et la confirmation du diagnostic des liposarcomes était de 26 mois, avec des extrêmes allant de 6 mois à 4ans.

Le plus bref délai concernait le liposarcome inguinal.

Le plus long délai (4 ans) concernait la localisation au niveau des membres (trois cas au niveau de la cuisse et un cas au niveau du genou).

Le délai diagnostique pour le liposarcome du sein, le liposarcome rétropéritonéal ainsi que le liposarcome scapulaire était d'un an.

III. La clinique:

A. Signes fonctionnels:

Le maître symptôme était l'apparition d'une tuméfaction, présente chez 7 patients soit 80 % des cas.

Cette tuméfaction était associée à la douleur chez la moitié cas et isolée chez l'autre moitié.

Deux cas, ont présenté des troubles digestifs à type de vomissements, douleur et ballonnement abdominal soit 22.2 % des cas. Et il s'agissait des liposarcomes de localisation intra et rétro péritonéale.

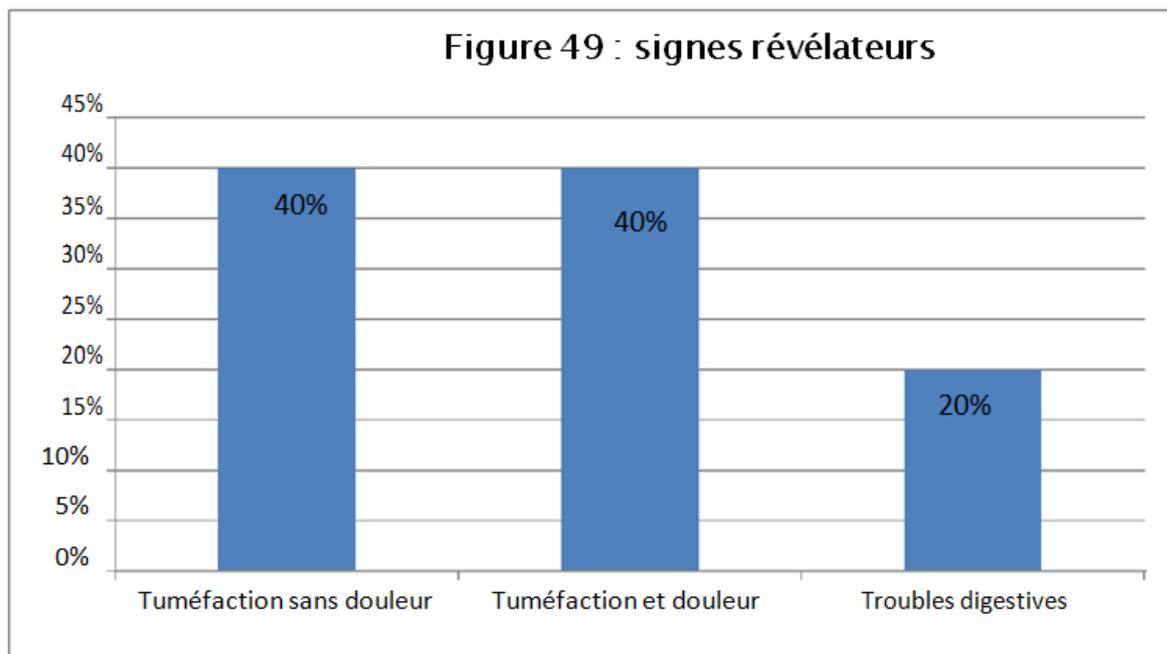


Figure 49 : Signes révélateurs du liposarcome.

B. L'examen physique :

L'examen physique commence par un bon examen de la masse tumorale ;

- Pour les liposarcomes des membres, l'examen a mis en évidence des masses de consistance ferme mobiles, sans signes inflammatoires en regard, associées à une douleur dans la moitié des cas, et à une circulation veineuse collatérale dans un seul cas. La taille tumorale variait de 6 à 15 cm.

- Pour le liposarcome scapulaire, la masse était de consistance ferme, sans signes inflammatoires en regard, mesurant 10 cm de grand axe.

- Pour le liposarcome du sein ; l'examen a objectivé une asymétrie et une tuméfaction globale du sein droit prenant les quatre quadrants , dure, douloureuse, mobile par rapport au plan profond , adhérente au plan superficiel et faisant 7 cm de grand axe. Ceci était associé à une circulation veineuse collatérale sans écoulement mamelonnaire.

L'examen clinique général a permis de retrouver un syndrome d'épanchement pleural gauche et une ascite de moyenne abondance associée à une circulation veineuse collatérale chez un seul patient présentant un liposarcome intrapéritonéal.

L'examen clinique général chez les autres patients ne présentait aucune anomalie, notamment les aires ganglionnaires étaient libres.

IV. Bilan radiologique :

La radiographie standard a été réalisée chez un patient, présentant un liposarcome de la cuisse, soit 11% des cas, et a objectivé un processus tumoral au dépend des parties molles sans atteinte osseuse.

Dans le cadre du bilan d'extension les 9 malades ont bénéficié d'une radiographie thoracique.

8 malades avaient une radiographie thoracique normale, et un malade présentait un syndrome d'épanchement pleural gauche.

L'échographie a été réalisée dans un but diagnostique chez trois malades, soit 30% des cas. Elle a objectivé une masse sous aponévrotique de densité graisseuse, au niveau de la région scapulaire, sans signes de malignité.

Elle a également permis de réaliser des biopsies échoguidées pour le liposarcome intra péritonéal.

Elle a été réalisée dans le cadre du bilan d'extension chez trois patients.

La tomodensitométrie a été réalisée dans quatre cas, soit 44% des malades.

Ella a contribué au diagnostic des liposarcomes de localisation abdominale (intra et rétro péritonéale), ainsi qu'à ceux ayant une localisation au niveau des membres.

L'IRM a été réalisée chez trois patients soit 33% des malades, présentant des liposarcomes du genou, de la cuisse et de région inguinale.

L'échographie Doppler a été réalisée chez un seul malade.

V. Caractéristiques anatomopathologiques :

A. Prélèvements biopsiques :

Tous les malades ont bénéficié d'une biopsie avant le geste thérapeutique, une d'entre elles était échoguidée.

Le liposarcome scapulaire et le liposarcome du sein n'ont pas été biopsiés avant le geste thérapeutique.

L'examen de la pièce opératoire a permis de recueillir les résultats suivants :

B. Aspects macroscopiques :

La taille de la masse variait de 5 cm à 28 cm de grand axe.

Le poids de quelques grammes à 1Kg 500.

Pour le liposarcome intrapéritonéal, la taille tumorale a été appréciée d'après les données de l'imagerie (TDM abdominale). Les renseignements concernant le poids et l'aspect macroscopique ne sont pas disponibles. Seule une biopsie a été réalisée, le diagnostic de liposarcome sclérosant a été porté sur des fragments de 0,5 cm.

C. Aspects Microscopiques :

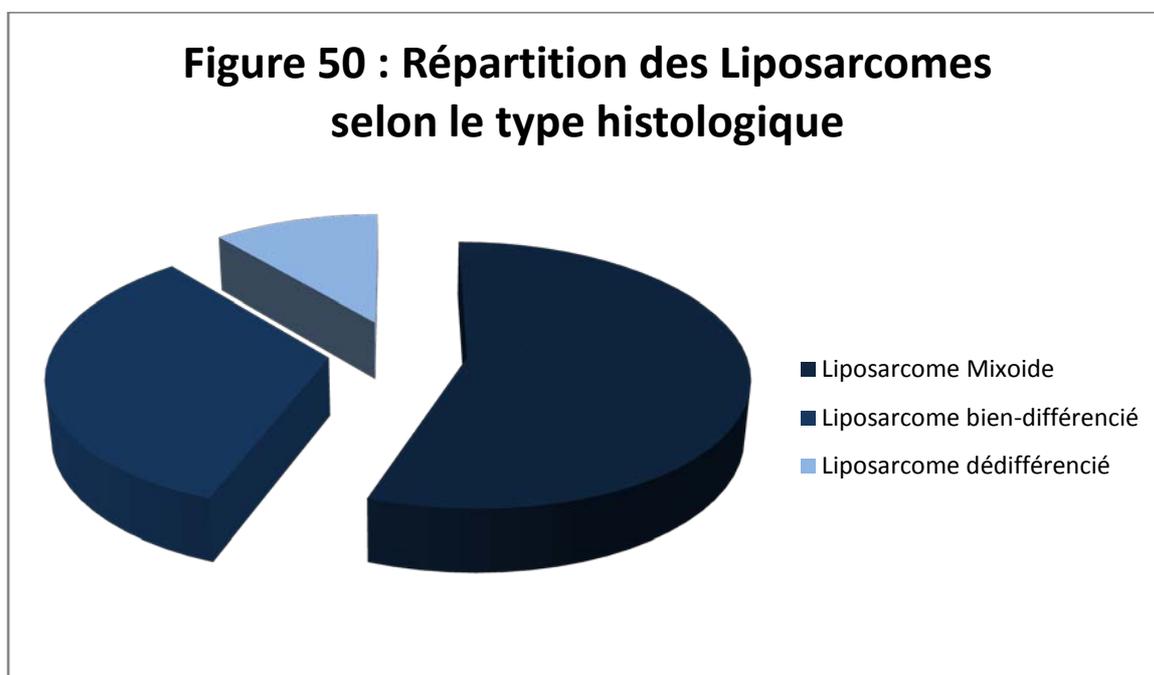
- Le type histologique :

Le type histologique le plus fréquemment retrouvé est le liposarcome bien différencié /dédifférencié chez 5 patients soit 55% des cas, réparti comme suit :

- Le liposarcome bien différencié dans quatre cas, soit 55%.
- Le liposarcome dédifférencié dans deux cas, soit 12%.

Suivi par le liposarcome myxoïde/à cellules rondes dans quatre cas, soit 33%.

Le liposarcome pléomorphe n'a pas été retrouvé dans notre série.



D. Répartition selon le grade FNCLCC :

L'étude du grade FNCLCC a permis de classer les cas étudiés en 3 grades :

Le grade 1 a été objectivé chez 5 patients soit 55% alors que le grade 2 22.2% et le grade 3 aussi 22.2%.

DISCUSSION

Le liposarcome est l'un des plus communs sarcomes des tissus mous, il représente près d'un quart des néoplasmes des parties molles c'est le second sarcome après l'histiocytome fibreux malin. Cependant c'est un cancer rare puisqu'il ne présente qu'environ 1% de l'ensemble des cancers chez l'Homme. Sa définition est histogénitique: il s'agit de tumeurs malignes des tissus mous d'origine mésenchymateuse caractérisés par la présence de lipoblastes à différents stades de leurs différenciations.

Notre étude est de type rétrospective portée sur toutes les biopsies et les pièces d'exérèse tumorale adressées au laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital militaire My Ismail de Meknès, durant une période de 5 ans (2014 - 2019). Chez les 9 patients inclus dans notre étude la moyenne d'âge était de 53 ans avec des extrêmes allant de 33 à 76 ans .Nos résultats concordent avec d'autres études, en effet Khin Thway et Jayson Wang (2017) ont montré que l'âge de survenue de liposarcomes différenciés et dédifférenciés à Londres varie avec l'âge allant de 12 à 95 et dont la moyenne d'âge est de 59 ans. Une autre étude menée par Kossivi Dantey et Karen Schoedel (2017) dans l'université de Pittsburgh, USA montre également que l'âge des patients varie entre 44 et 92, avec une moyenne de 69 ans.

La répartition des malades selon les tranches d'âge, dans notre étude, montre un seul pic de fréquence situé entre 40 et 65 ans.

Selon la littérature et dans les mêmes études déjà citées ci-dessus (Khin Thway 2015 et Kossivi Dantey 2017), on note une légère prédominance masculine des liposarcomes avec une forte prédominance masculine, 61.7 % des hommes et 38.3 % des femmes, dans l'étude de Londres (Khin Thway 2015); tandis que dans l'étude faite à Pittsburgh USA (Kossivi Dantey 2017) la répartition hommes/femmes est équilibrée avec un sexe ratio de 1. Nos résultats montrent aussi une prédominance masculine de 66.6%, ce qui est tout à fait concordant avec la littérature.

Les liposarcomes peuvent être observés n'importe où, mais à l'inverse des lipomes la plupart se développe dans les structures profondes et sont très rares dans les tissus sous cutanés [66] [67] et avec une prédilection pour les extrémités [65].

La partie proximale des membres prédomine sur la partie distale, et les membres inférieurs prédominent sur les membres supérieurs [66].

Les régions les plus affectées sont donc par ordre de fréquence :

- Les extrémités inférieures,
- Le rétropéritoine et médiastin,
- Les épaules,
- Le creux poplité,
- La région mésentérique.

Il peut également se localiser de façon exceptionnelle au niveau :

- De l'espace épidual,
- Du sein,
- Du cordon spermatique,
- De la mandibule.

Le Liposarcome pleural primitif a été reporté par Ackerman et Wheeler en 1942. Moins de 20 cas de liposarcome pleural primitif ont été décrits dans la littérature

La répartition de nos liposarcomes rejoint celle de la littérature avec une prédilection pour la cuisse.

On rapporte dans notre série des localisations rares de liposarcome tel que le liposarcome du sein.

Le liposarcome a souvent une évolution insidieuse, ce qui explique le délai de consultation souvent tardif, surtout quand il s'agit de liposarcome de la cavité abdominale, ce délai varie de quelques mois à quelques années d'après les cas rapportés dans la littérature.

Dans notre étude, le délai moyen était de 20 mois.

Pour les signes cliniques révélateurs, ils sont représentés, comme on le retrouve dans notre étude et dans les cas de la bibliographie, principalement par une tuméfaction et des douleurs.

Et pour les localisations abdominales, ils peuvent se manifester par des signes de compression digestive ou urinaire.

Les autres signes sont des signes indirects :

- amaigrissement,
- syndrome inflammatoire,
- anomalies de la formule sanguine (hyperleucocytose),
- hypoglycémie.

En ce qui concerne l'hypoglycémie, dont le mécanisme est une consommation excessive de glucose au niveau de la tumeur, les symptômes sont le plus souvent discrets (facilement réductibles par l'alimentation), mais peuvent parfois être très sévères : sueurs, troubles psychiques et du comportement, crises convulsives et coma. [68]

En pratique, la radiographie standard conserve toute sa valeur pour l'étude des "calcifications" et demeure encore le premier examen d'imagerie demandé dans les tumeurs des parties molles essentiellement pour étudier le "comportement" squelettique sous-jacent. [69]

Dans notre étude, la radiographie standard a été utilisée chez 5 cas, et a objectivé la présence d'une tuméfaction des parties molles sans atteinte osseuse dans 4 cas.

Le diagnostic des liposarcomes se base essentiellement sur les bases histologiques et les données anatomopathologiques. Toutes les tumeurs

liposarcomateuses sont gradées selon les critères établis par la FNCLCC en prenant en considération trois paramètres : la différenciation tumorale, l'index mitotique et la nécrose tumorale. Les différents paramètres de la FNCLCC renseignent sur l'activité et l'évolution de la tumeur, sur sa propagation proliférative et sur l'apparition ou non de métastases et tout cela est en faveur de la mise en place d'un traitement adéquat et d'une bonne prise en charge du patient et donc d'une évaluation du pronostic. Ainsi, Jours et Al (2015) a rapporté dans son étude qu'il y'a plus de cas de métastases et récurrences dans les liposarcomes grade III par rapport aux Grades I et II. Naofumi Asano et Akihiko Yoshida (2017) ont également montré, par une étude portée sur 56 patients au Japon, que plus de 50% des liposarcomes bien différenciés et non différenciés, sont de grade III, suivi de grade II avec un pourcentage de 33%, alors que les liposarcomes de grade I ne sont représentés qu'à 17%. Selon Kossivi Dantey et Karen Schoedel (2017), les liposarcomes grade I et II confondus sont représentés avec un pourcentage de 25,4% et 74.5% sont de Grade III.

D'autre part F. Hammedi et A. Trabelsi (2011), dans leur étude menée sur les particularités anatomocliniques et évolutives des tumeurs liposarcomateuses issues de sousse en Tunisie, ont montré qu'il n'y' a pas une différence très significative entre les pourcentages des différents grades ; 33.3% des liposarcomes sont de grade I, 30% sont de grade II et 36.6% sont de grade III.

L'étude menée sur les liposarcomes dans l'Hôpital Militaire My Ismail de Méknès a montré des résultats qui ne sont pas tout à fait similaires à ceux de la littérature. La plupart des patients de cette étude ont un liposarcome de grade I avec un pourcentage de 40%, suivi du grade II avec un pourcentage de 38 % et seulement 12 % des liposarcomes sont de grade III. Le pourcentage le plus élevé de cette étude est représenté par le groupe des patients de grade I, cela peut probablement être

expliqué par le recrutement faible des patients ou bien par la discordance d'interprétation histologique.

La connaissance des modes d'extension des sarcomes des tissus mous des extrémités permet de comprendre la prise en charge chirurgicale de ces tumeurs. [73]

La croissance des sarcomes des tissus mous des membres se fait de façon centrifuge à l'encontre des tissus adjacents et permet la formation d'une pseudocapsule, pouvant contenir des cellules tumorales. Ces tumeurs ont tendance à se propager selon un axe longitudinal en respectant les barrières anatomiques (fascias, aponévrose, cloisons musculaires). Celles-ci sont tardivement envahies et la tumeur reste souvent limitée dans une loge anatomique. [74] [75]

Enneking et all [76] ont défini la notion de compartiment comprenant les muscles agonistes limités par une cloison commune. Ceci permet de différencier les tumeurs intracompartimentales des tumeurs extracompartimentales. Les insertions tendineuses, l'os et le périoste sont rarement envahis par ce type de tumeurs à la différence des axes vasculo-nerveux, voie d'extension fréquente.

Le curage ganglionnaire est systématique ainsi que les drainages sont systématiquement placés dans l'axe et à proximité de la cicatrice, afin de pouvoir être repris facilement en cas de récurrence et de limiter les champs d'irradiation postopératoire.

La pièce opératoire devra être idéalement adressée comme pièce fraîche au laboratoire d'anatomopathologie avec un schéma permettant de bien orienter la pièce, tout en repérant les marges minimales par des fils. La mise en réserve (tumorothèque) apparaît hautement recommandée.

Dans notre série, tous les liposarcomes des extrémités ont bénéficié d'une chirurgie conservatrice.

Les liposarcomes de localisation abdominale ont bénéficié d'une chirurgie élargie à l'exception d'un cas de liposarcome métastatique où l'abstention chirurgicale a été indiquée.

Le liposarcome du sein a été traité par une mastectomie droite.

La radiothérapie joue, avec la chirurgie conservatrice un rôle centrale dans la stratégie thérapeutique des sarcomes des tissus mous.

La radiothérapie peut être réalisée en pré-, per-(curiethérapie) et postopératoire.

La radiothérapie utilisée seule permet d'obtenir un contrôle local chez seulement 33% des patients au prix de séquelles radio-induites importantes. [70]

En Europe, elle a tendance à être réservée aux patients avec marges inadéquates, aux tumeurs de grade moyen ou élevé et de taille supérieure à 5cm.

Le début de l'irradiation doit être le plus proche possible de la chirurgie mais ne doit pas être trop précoce pour ne pas gêner la cicatrisation. Le délai varie de 5 à 8 semaines.

L'application de la radiothérapie au niveau du rétropéritoine rencontre des difficultés en rapport avec l'étendue souvent importante du champ à irradier et de la tolérance limitée des structures avoisinantes. L'association de la radiothérapie à hautes doses à une exérèse complète a permis d'améliorer le contrôle local sans gain en survie. [71][72]

Dans notre série, tous les cas ont été adressés à l'INO à Rabat pour complément de radiothérapie.

La chimiothérapie n'a que peu de place dans le traitement des liposarcomes qui sont des tumeurs maligne reconnues comme peu chimiosensibles.

Cependant, la chimiothérapie est proposée dans le cas de métastases, les tumeurs avancées ou pour stériliser une éventuelle dissémination micrométastatique.

Trois produits ont clairement démontré une certaine efficacité : l'Adriamycine, l'Ifosfamide et la Doxorubicine.

Dans notre série, 2 patients ont présenté une récurrence locale et ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante. Et, elle a été proposée à titre palliatif chez un seul cas de liposarcome métastatique. Les produits utilisés chez nos patients étaient surtout fait de Doxorubicine +/- l'Ifosfamide.

CONCLUSION

Toute masse du tissu adipeux peut correspondre à un éventail de lésions très variées allant de la panniculite (pouvant être en lien avec des pathologies systémiques), en passant par des pseudo-tumeurs (comportant des cellules vacuolisées pouvant être pris à tort pour des lipoblastes) jusqu'à d'authentiques tumeurs adipeuses (bénignes ou malignes).

Les tumeurs à prédominance adipeuse sont les plus fréquentes des tumeurs des tissus mous. En effet presque la moitié des tumeurs bénignes correspond à des lipomes. Par contre, parmi les sarcomes, environ 5 % seulement des tumeurs sont à prédominance adipeuse. Ces tumeurs ne posent habituellement pas de problème diagnostique. La plupart d'entre elles sont en effet bénignes et correspondent le plus souvent à un lipome banal. Cependant, dans certains cas, pourra se poser le problème de la malignité : certains liposarcomes bien différenciés pourront être pris pour une lésion bénigne, tandis qu'une lésion bénigne comportant un caractère atypique pourra être prise à tort pour un sarcome. La dernière classification OMS 2013 des tumeurs des tissus mous [33] sépare les tumeurs adipeuses en 3 catégories : bénigne, à malignité intermédiaire (localement agressive) et maligne. Face à une authentique tumeur à prédominance adipeuse des tissus mous, certaines données cliniques doivent être intégrées à la démarche diagnostique :

- la connaissance de la fréquence des différentes lésions
- l'âge : La plupart des tumeurs à prédominance adipeuse surviennent chez le sujet de plus de 40 ans mais certaines sont typiquement (ou uniquement) rencontrées chez l'enfant comme le lipoblastome ou l'hamartome fibreux du nouveau-né.
- Le siège de la tumeur : Il s'agit d'un critère majeur du diagnostic de ces tumeurs en particulier pour les classer en bénignes ou malignes. En règle, toute tumeur à prédominance adipeuse, bien différenciée, superficielle (sus-

aponévrotique) est bénigne. Au niveau du rétropéritoine, les tumeurs à prédominance adipeuse survenant chez l'adulte correspondent en principe à un liposarcome (le plus fréquemment bien différencié ou dédifférencié). Il conviendra cependant de penser systématiquement à l'angiomyolipome.

- La taille de la tumeur : Les lésions de petite taille sont en règle bénignes. Une tumeur de grande taille oriente à priori vers une lésion maligne mais peut aussi correspondre à un lipome.

Associées à ces informations cliniques, l'analyse morphologique de la tumeur doit prendre en compte certains éléments architecturaux (le caractère adipeux pur ou non, la présence d'une fibrose, la vascularisation, le caractère inflammatoire ou non) et l'aspect des cellules (présence et abondance des lipoblastes, présence de cellules conjonctives pléomorphes non adipeuses, présence de cellules d'autre nature).

Le diagnostic histologique doit être porté de façon précise. Une bonne connaissance de la topographie tumorale permettra une attitude thérapeutique réglée.

L'examen anatomo-pathologique est nécessaire, qui lui seul permet d'affirmer le diagnostic.

La chirurgie constitue la pierre angulaire du traitement des liposarcomes, faite en condition carcinologique elle peut constituer l'unique traitement d'une grande partie des tumeurs avec un contrôle et une fonctionnalité excellente.

Pour les tumeurs évoluées ou de haut grade de malignité, la chirurgie est habituellement associée à la radiothérapie ou à la chimiothérapie. Cette dernière reste encore à démontrer par des études plus complètes, par contre elle garde toute sa place en situation palliative.

La thérapie génique constitue un formidable espoir dans l'avenir, les mutations génétiques retrouvées au sein de ces tumeurs étant souvent spécifique, les patients pourraient bénéficier d'un traitement qui le serait tout autant.

L'évolution des liposarcomes est caractérisée par la survenue de récurrences locales et métastases rendent leur pronostic défavorable.

Il n'existe pas de facteurs pronostiques universellement admis, par ailleurs, le grade histologique, la qualité de l'exérèse chirurgicale et la localisation de la tumeur primitive demeurent les principaux facteurs à prendre en considération.

RESUME

RESUME

Titre : Liposarcomes expérience de l'Hôpital Militaire My Ismail de Meknès (à propos de 9 cas).

Auteur : ELYAZGHI EZZAHER Oussama

Mots clés : Liposarcome, Immunohistochimie, FISH, MDM2, CDK4, Chirurgie, Chimiothérapie.

Les liposarcomes des parties molles sont des tumeurs d'origine mésenchymateuse maligne et rare d'une grande variété sur le plan clinique, histologique et pronostique.

De 2014 à 2019, 9 cas de liposarcome sont colligés au service d'anatomie pathologique de l'hôpital militaire My Ismail de Meknès.

L'âge moyen de nos patients est de 53 ans.

La tuméfaction des parties molles est le principal signe révélateur avec une prédilection pour les membres inférieurs, notamment la cuisse.

Le liposarcome myxoïde est le sous type histologique le plus fréquent avec 81,5% suivi de liposarcome bien différencié de 10,5%.

Le bilan d'extension n'a retrouvé aucun cas de métastases de même d'une atteinte ganglionnaire.

La radiographie standard a été réalisée chez les neuf cas, l'échographie chez quatre cas, la tomodensitométrie chez deux cas, l'IRM chez cinq cas et l'Echodoppler chez un seul cas.

Tous nos patients ont subi un traitement chirurgical conservateur et 7 patients ont été renvoyés pour un complément de radiothérapie alors qu'un seul cas a bénéficié d'une chimiothérapie.

L'évolution a été marquée par un taux de récurrence local chez deux cas et un seul cas de métastase a été retrouvé.

ABSTRACT

Title: Liposarcoma, experience of Meknes Military Hospital, about 9 cases

Author: ELYAZGHI EZZAHER Oussama

Keywords: liposarcoma, immunohistochemistry, FISH, MDM2, CDK4, surgical treatment, Chemotherapy

The liposarcoma of the soft tissue are rare malignant tumors originating from primitive mesenchymal cells.

They show a wide variation in histologic, clinical and prognostic features. Between 2014 and 2019, 9 liposarcoma tumors were diagnosed at the anatomical pathology department in the Military Hospital of Meknes.

The mean age is 53 year old.

The tumefaction of the soft tissue is the main revealing sign with predominance of the lesions localized preferentially in the lower extremity .the thigh is the predilection seat of these tumors.

Myxoid liposarcoma is the most frequent histologic sub-types (81,5%) followed by the well differentiated (10,5%).

The X-Ray has been practiced for the nine patients, the echography for four ones, the computerized tomography have been practiced for two patients. Five cases of imaging by magnetic resonance has been realized and the echography Doppler for one patient.

All patients underwent conservative surgical treatment and 7 patients were referred for radiotherapy supplement while only one case received chemotherapy.

A locoregional recurrence has been noticed in two cases and one case of metastasis was found.

ملخص:

العنوان: غرن شحمي، دراسة علمية بالمستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس (دراسة 09 حالات)

من طرف: أسامة الزاهر اليازغي

الكلمات الأساسية: الورم الخبيث، الاغران الشحمية، أعضاء، العلاج الجراحي، التهجين الموضعي المتألق، MDM2، CDK4 العلاج الكيميائي.

إن الأغران الشحمية هي أورام من أصل متوسطي خبيثة و نادرة وذات اختلاف كبير من الناحية السريرية، النسيجية و الإنذارية.

ما بين 2014 و 2019، تسع حالات غرن شحمي جمعت من قسم علم الأمراض التشريحي في المستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس.

وكان لدينا متوسط عمري للمرضى 53 عاما.

تورم الأنسجة اللينة هو العلامة المنبهة الرئيسية مع ميل للأطراف السفلية، خاصة الفخذ .

الغرن الشحمي المخاطي هو النوع النسيجي الأكثر انتشارا بنسبة 81.5% متبوعا بالغرن الشحمي الجيد التمايز بنسبة 10.5%.

لم يجد التشخيص العام اي اصابة عقيدية او إنباتات.

الصور الإشعاعية المعيارية انجزت بالنسبة لتسع حالات، التخطيط بالصدى انجز بالنسبة لأربع حالات، التصوير المقطعي انجز لحالتين، بالنسبة للرنين المغناطيسي فقد انجز بالنسبة لخمس حالات والموجات فوق الصوتية دوبلر في حالة واحدة.

العلاج الجراحي خص كل الحالات و قد شملت الجراحة استئصال تحفظي للورم مع تكملة بالعلاج الإشعاعي لسبع حالات وحالة واحدة استفادت من العلاج الكيميائي.

وقد تميز تطور المرض بحالتي انتكاس محلي وعثر على حالة واحدة من ورم خبيث إنباتي.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Nomenclature des tumeurs en fonction du type histologique.

Figure 2 : Représentations schématiques de l'adipocyte de la graisse blanche.

Figure 3 : Aspect de l'adipocyte en microscopie électronique.

Figure 4 : Origine et fonction de l'adipocyte.

Figure 5 : Présentation schématiques de l'adipocyte de la graisse brune.

Figure 6 : Algorithme devant une « masse du tissu adipeux ».

Figure 7 : les tissus mous du corps humain.

Figure 8 : Classification OMS des tumeurs des tissus mous (2013).

Figure 9 : Tumeurs à prédominance adipeuse en fonction de leur fréquence.

Figure 10 : Anomalies chromosomiques caractéristiques de liposarcomes bien différenciés (coloration des bandes chromatidiennes RHG).

Figure 11 : Détection par hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) de l'amplification du gène *MDM2* sur un chromosome géant surnuméraire d'un cas de liposarcome bien différencié.

Figure 12 : rôle de MDM2 et de CDK4 dans la genèse tumorale.

Figure 13 : Immunohistochimie en première approche.

Figure 14 : FISH et Q-PCR pour les cas à problème.

Figure 15 : profil génomique des liposarcomes différenciés et dédifférenciés.

Figure 16 : rôle de C-JUN dans la dédifférenciation des liposarcomes.

Figure 17 : L'implication du gène JUN dans la dédifférenciation et l'agressivité des cellules tumorales.

Figure 18 : Caryotype partiel (coloration des bandes chromatidiennes RHG) montrant la translocation $t(12;16)(q13;p11)$ caractéristique des liposarcomes myxoïdes et des liposarcomes à cellules rondes.

Figure 19 : Nombreuses anomalies chromosomiques de nombre, selon un mode voisin de la triploïdie, et de structure (flèches) dans une cellule en métaphase d'un liposarcome pléiomorphe.

figure 20 : Principales anomalies chromosomiques et moléculaires des tumeurs adipocytaires bénignes et malignes.

Figure 21 : Orientation diagnostique par IRM devant une masse superficielle > 5cm.

Figure 22 : IRM d'un liposarcome de la cuisse d'une séquence coronale d'un liposarcome dédifférencié avec injection de gadolinium.

Figure 23: IRM d'un liposarcome de la cuisse: masse de signal grasseux, polylobée, respectant le plan cutané et le plan musculaire et venant en contact de la corticale postérieure du fémur sans signe d'envahissement.

Figure24 : IRM coupe axiale.

Figure25 : IRM de la cuisse en coupe coronale.

Figure 26: Prolifération tumorale constituée de cellules fusiformes et adipocytaires (HE x5).

Figure 27. Présence de cellules atypiques et de lipoblastes (HE x 20).

Figure 28 : Présence de cellules atypiques dans les septa fibreux (HE x 20).

Figure 29 : Présence de rares cellules exprimant le MDM2 en immunohistochimie (HE x 20).

Figure 30 : De nombreuses cellules expriment la protéine S 100 en immunohistochimie (HE x 20).

Figure 31 : Marquage diffuse et intense avec le CD34 en immunohistochimie (HE x 20). .

Figure 32 : Amplification de *MDM2* dans de nombreuses cellules (Hybridation in situ Fluorescente).

Figure 33 : Liposarcome bien différencié/ tumeur lipomateuse atypique dans une forme.

Figure 34 : Liposarcome bien différencié/tumeur lipomateuse atypique dans une forme sclérosante (HE x10).

Figure 35 : A. Microbiopsie renfermant une tumeur majoritairement lipogène. B. Les *septa* fibreux sont dépourvus de cellules stromales atypiques. C. La composante lipogénique comporte aussi des lipoblastes monovacuolisés. D–E. Les secteurs plus myxoïdes présentent une vascularisation plus marquée.

Figure 36 : A. Le liposarcome myxoïde est bien circonscrit. B. Un stroma myxoïde abondant, une prolifération monotone de cellules non-lipogénique, des lipoblastes en nombre variable et une vascularisation fine, délicate et arborescente sont les clés du diagnostic.

Figure 37 : A. La vascularisation est caractéristique formant un réseau de capillaires fins, branchés, arborescents et grillagés. A noter la présence de quelques petits lipoblastes monovacuolisés. B. Les pseudo-lacs mucoïdes ont fréquents.

Figure 38 : A. Les lipoblastes sont en nombre et distribution variable. B. Les lipoblastes sont généralement monovacuolisés.

Figure 39 : A. Les secteurs à cellules rondes sont en transition avec des secteurs myxoïdes B. Les secteurs à cellules rondes sont caractérisés par un tassement des cellules, qui sont dos à dos, avec un chevauchement nucléaire et très peu de stroma myxoïde entre les cellules. Une proportion >5% de cellules rondes confèrent un mauvais pronostic.

Figure 40 : Classification TNM des liposarcomes.

Figure 41 : Grading histopronostique des STM de la FNCLCC.

Figure 42: types d'exérèse d'un liposarcome.

Figure 43 : Rythme de surveillance des tumeurs GRADE 1.

Figure 44 : Rythme de surveillance des Tumeurs GRADE 2 ou 3.

Figure 45 : Stades pronostiques.

Figure 46 : Nombre de patients en fonction de leurs tranches d'âge.

Figure 47 : Répartition selon le sexe.

Figure 48 : Localisation des liposarcomes.

Figure 49 : signes révélateurs.

Figure 50 : Répartition des Liposarcomes selon le type histologique.

BIBLIOGRAPHIE

-
- [1] « Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, et al. World Health Organization classification of tumours: Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Lyon, France: IARC Press 2013. »
- [2] F.Lintz, A.Moreau, E.Cassagneau, O.Maillard, D.Waast, F.Gouin
Sarcomes des tissus mous: étude des marges de résection Study of de margins after resection of soft tissue sarcomas
Revue de chirurgie orthopédique et traumatologique (2009) 107–
- [3] Bowden L, Booher RJ
The principles and techniques of resection of soft parts of sarcoma Surgery (1958) 44:963–77
- [4] Enneking WF, Spanier SS, Malawer MM
The effect of anatomic setting on the results of surgical procedures for soft parts sarcomas of the thigh Cancer (1981) 47:1005–22
- [5] Brady MS, Gaynor JJ, Brennan MF. Radiation-associated sarcoma of bone and soft tissue. *Arch Surg* 1992; 127: 1379–85.
- [6] Soussi T.
Gène : hdm2 (mdm2 chez la souris) human double minute 2. *Bull Cancer* 2000 ; 87 :619–20.
- [7] Pedeutour F, Forus A, Coindre JM, Berner JM, Nicolo G, Michiels JF *et al.* Structure of the supernumerary ring and giant rod chromosomes in adipose tissue tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 1999; 24: 30–41.
- [8] Mitelman F, Johansson B, Mertens F. Mitelman Database of chromosome aberrations in cancer, 2003. [Http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman](http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman).

[9] Mandahl N.

Liposarcoma/malignant lipomatous tumors.

Atlas Genet Cyto-genet Oncol Haematol 2000.

<http://www.infobiogen.fr/services/chromcancertumors/liposarc5029.html>.

[10] Fritz B, Schubert F, Wrobel G, Schwaenen C, Wessendorf S, Nessling M *et al.*

Microarray-based copy number and expression profiling in dedifferentiated pleiomorphic liposarcoma. *Cancer Res* 2002 ; 62 : 2993–8.

[11] Mariani O, Brennetot C, Coindre JM, *et al.*

JUN oncogene amplification and over expression block adipocytic differentiation in highly aggressive sarcomas.

Cancer Cell 2007; 11: 361–74.

[12] Chibon F, Mariani O, Derré J *et al*

ASK1 (MAP3K5) as a potential therapeutic target in malignant fibrous histiocytomas with 12q14–15 and 6q23 amplifications.

Genes Chromosomes Cancer (2004); 40:32–37

[13] Pedeutour F, Foa C *et le groupe français de cytogénétique oncologique.*

De la cytogénétique à la cytogénomique des tumeurs adipocytaires. 1. Tumeurs adipocytaires bénignes.

Bull Cancer 2002; 89 : 689–95.

[14] Momand J, Jung D, Wilczinski S, Niland J. The MDM2 gene amplification database.

Nucleic Acids Res 1998; 26 (15):3453–9.

[15] Dworakowska D, Jassem J, Peters B, Dziadziuszko R, Zyllich M, *et al.*

MDM2 gene amplification: a new independent factor of adverse prognosis in non-small cell lung cancer (NSCLC).

Lung Cancer 2004; 43(3):285–95.

-
- [16] Mu Z, Hachem P, Agrawal S, Pollack A.
Antisense MDM2 oligonucleotides restore the apoptotic response of prostate cancer-cells to androgen deprivation.
Prostate 2004; 60(3):187-96.
- [17] Leach FS, Tokino T, Meltzer P, Burrell M, Oliner JD, Smith S, et al.
P53 Mutation and MDM2 amplification in human soft tissue sarcomas.
Cancer Res 1993.53(10):2231-4.
- [18] Oliner JD, Kinzler KW, Meltzer PS, George DL, Vogelstein B.
Amplification of a gene encoding a p53-associated protein in human sarcomas, Nature 1992;358(6381):80-3.
- [19] Pseudotour F, Suijkerbuijk RF, Van Gaal J, Van de Klundert W, Coindre JM, Van Haelst A, et al.
Chromosome 12 origin in rings and giant markers in well-differentiated liposarcoma.
Cancer genet Cytogenet 1993;66(2):133-4.
- [20] Pseudotour F, Suijkerbuijk RF, Forus A, Van Gaal J, Van de Klundert W, Coindre JM et al.
Complex composition and co-amplification of SAS and MDM2 in ring and giant rod marker chromosomes in well-differentiated liposarcoma. Genes Chromosomes Cancer 1994; 10(2):85-94.
- [21] Coindre JM, Bedossa P, Buinguyen Binh M.
Comparaison entre Immunophénotype et Altérations génétiques caractérisant les sarcomes des tissus mous : expression de MDM2, CDK4, C-JUN et RB1 dans une série de 100cas.
Université PIERRE ET MARIE CURIE. Année 2004.

-
- [22] Odette Mariani , Alain Aurias
Institut Curie, génétique et biologie des cancers
L'oncogène JUN démasqué , volume 24 , Janvier 2008.
- [23] Jochum W, Passegue E, Wagner EF.
AP-1 in mouse development and tumorigenesis.
Oncogene 2001; 20: 2401-12.
- [24] Vogt, PK.
Jun, the oncoprotein.
Oncogene 2001 ;20 : 2365-77.
- [25] Mariani O, Brennetot C, Coindre JM, *et al.*
JUN oncogene amplification and over expression block adipocytic differentiation in highly aggressive sarcomas.
Cancer Cell 2007; 11: 361-74.
- [26] Castriota G, Thompson GM, Lin Y et al
Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists inhibit adipocyte expression of alpha1-acid glycoprotein. *Cell Biol Int* (2007) 31:586-591
- [27] EDLAND K.W.
Liposarcoma: a retrospective study of fifteen cases, a review of literature and discussion of radiosensitivité Am. J.Roentgenol.
- [28] Dufour M.
Lésions des parties molles. CHU de Rennes Fév. 1995.
- [29] S. Taieb a. , L. Ceugnart a, H. Gauthier b, N. Penel c, L.Vanseymortier
Sarcome des tissus mou des extrémités, rôle de l'imagerie dans la prise en charge initial.
Cancer radiothérapie ISSN 1278-3218

[30] DESCHEPPER ,DE BEUCKELEER LH.

Imagerie des tumeurs des parties molles.

EMC ;1999,31,750-A-10

[31] CASPER E.S et COLL.

Preoperative and post operative adjuvant combination chemotherapy for adults with high grade soft tissue sarcoma.

Cancer 1994;73-1077-85

[32] thèse nationale Numéro 155/2018)

[33] Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, et al. World Health Organization classification of tumours: Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Lyon, France: IARC Press 2013.

[34] VENDERBROCK A.

Sarcomes des tissus mous de l'adulte ; existe-t-il une amélioration de leur prise en charge ?

Thèse de médecine ; faculté de René Descartes PARIS 5, 2006

[35] World Health Organization et International Agency for Resarch on Cancer, WHO classification of tumors of soft tissue and bone, 4th ed. Lyon: IARC Press, 2013.

[36] Enzinger F M, Wlinslow D J Liposarcoma. A study of 103 cases. Virchows Arch [A] 1962; 335: 367-88.

[37] Christopher Fletcher, Julia Bridge, Pancras Hogendoorn, Mertens Frederik. WHO Classification of tumors of soft tissue and bone 4th edition.

[38] Coindre J-M, Pédeutour F, Aurias A. Well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas. Virchows Arch Int J Pathol. févr 2010;456(2):167-79.

-
- [39] Binh MBN, Sastre–Garau X, Guillou L, de Pinieux G, Terrier P, Lagacé R, et al. MDM2 and CDK4 immunostainings are useful adjuncts in diagnosing well-differentiated and dedifferentiated liposarcoma subtypes: a comparative analysis of 559 soft tissue neoplasms with genetic data. *Am J Surg Pathol.* oct 2005;29(10):1340-7.
- [40] Zhang H, Erickson–Johnson M, Wang X, Oliveira JL, Nascimento AG, Sim FH, et al. Molecular testing for lipomatous tumors: critical analysis and test recommendations based on the analysis of 405 extremity–based tumors. *Am J Surg Pathol.* sept 2010;34(9):1304-11.
- [41] Mariño–Enríquez A, Bovée JVMG. Molecular Pathogenesis and Diagnostic, Prognostic and Predictive Molecular Markers in Sarcoma. *Surg Pathol Clin.* sept 2016;9(3):457-73.
- [42] Sirvent N, Coindre J–M, Maire G, Hostein I, Keslair F, Guillou L, et al. Detection of MDM2–CDK4 amplification by fluorescence in situ hybridization in 200 paraffin–embedded tumor samples: utility in diagnosing adipocytic lesions and comparison with immunohistochemistry and real–time PCR. *Am J Surg Pathol.* oct 2007;31(10):1476-89.
- [43] Mariño–Enríquez A, Fletcher CDM, Dal Cin P, Hornick JL. Dedifferentiated liposarcoma with « homologous » lipoblastic (pleomorphic liposarcoma–like) differentiation: clinicopathologic and molecular analysis of a series suggesting revised diagnostic criteria. *Am J Surg Pathol.* août 2010;34(8):1122-31.
- [44] HISTOSEMINAIRE CARREFOUR PATHOLOGIE 2018
MASSE DU TISSU ADIPEUX : INFLAMMATION, PSEUDO–TUMEURS ET TUMEURS :
L’EVENTAIL « CORNELIEN »
- [45] Bulletin du Cancer, Volume 90, Numéro 10,887–95 Octobre 2003.

-
- [46] Brady MS, Gaynor JJ, Brennan MF. Radiation-associated sarcoma of bone and soft tissue. Arch Surg 1992; 127: 1379–85.
- [47] Laskin WB, Silverman TA, Enzinger FM. Post-irradiation soft tissue sarcoma: analysis of 53 cases. Cancer 1988;62: 2330–40.
- [48] Robinson E, Neugut AI, Wylie P. Clinical aspects of post-irradiation sarcomas. J Natl Cancer Inst 1988;80: 233–40.
- [49] EDLAND K.W. Liposarcoma: a retrospective study of fifteen cases, a review of literature and discussion of radiosensitivité Am. J.Roentgenol.
- [50] Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW, Pollock RE, Patel SR, Benjamin RS, et al. Prognostic factors for patients with localized soft tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy: an analysis of 225 patients. Cancer 2003; 97(10):2530–43
- [51] COINDRE JM, TERRIER P, BUI NB et al.
Prognostic factors in adult patients with locally controlled soft tissue sarcoma. A study on 546 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma group. J Clin Oncol 1996; (14): 869–77.
- [52] Groupe sarcomes FNCLCC,
Facteurs pronostiques des sarcomes des tissus mous 2004 ; tome II : 493–506.
- [53] GUILLOU L COINDRE JM BONICHON F TERRIER P COLLIN F et al.
Comparative study of the National Cancer Institute and the French Federation of cancer centers sarcoma group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma.
J Clin Oncol 1997; 15(1): 350–62

-
- [54] TROVICK CS, BAUER HC, ALVEGARD TA, ANDERSON H, BERLIN O et al.
Surgical margins, local recurrence and metastasis in soft tissue sarcomas: 559 surgically treated patients from the Scandinavian sarcoma group register. *Eur J Cancer* 2000; 36(6):710–6
- [55] GUSTAFSON P.
Soft tissue sarcoma. Epidemiology and prognosis in 508 patients *Acta Orthop Scand suppl* 1994; 259:1–31
- [56] LACK EE, STEINBERG SM, WHITE DE, KINSELL T, CHANG AE, et al.
Extremity soft tissue sarcoma: analysis of prognostic variables in 300 cases and evaluation of tumor necrosis as a factor in stratifying higher-grade sarcomas *J Surg Oncol* 1989; 41(4):263–73
- [57] MANDARD AM PETIOT JF MONARY J et al.
Prognostic factors in soft tissue sarcomas; a multivariate analysis of 109 cases *Cancer* 1989; 63(7):1437–51
- [58] COIDRE JM, TERRIER P, GUILLOU L, LE DOUSSAL V, COLLIN F, RANCHER D et al.
Predictive value of grade from metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcoma. A study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group.
Cancer 2001; 91(10):1914–26
- [59] RAVAUD A, BUI NB, COINDRE JM, LAGARDE P, TRAMOND P, et al.
Prognostic variables for the selection of patients with operable soft tissue sarcomas to be considered in adjuvant chemotherapy trials. *Br J Cancer* 1992; 66(5): 961–9
- [60] VRAA S, KELLER J, NIELSEN OS, JURICK AG, JENSEN OM,
Soft tissue sarcoma of the thigh: surgical margin influences local recurrence but not survival in 152 patients.
Acta Orthop Scand 2001, 72(1): 72–7

[61] GERRAND CH, BELL RS, WUNDER JS, O'SULLIVAN B, et al.

Influence of anatomic location on outcome in patients with soft tissue sarcoma of the extremity.

Cancer 2003; 97(2): 485–92

[62] STEFANOVSKI PD, BIDOLI E, DE PAOLI A, BUONADONA A, BOZ G, LIBRA M, et al.

Prognostic factors in soft tissue sarcomas: a study of 395 patients.

Eur J Surg Oncol 2002; 28(2): 153–64

[63] J.-Y. Blay, J. Fayette et I. Ray-Coquard.

Les thérapies ciblées ou le traitement des mécanismes moléculaires de la progression tumorale.

Bulletin du cancer volume 93– N°8–2006.

[64] C. Dreyer, E. Raymond, S. Faivre.

Les thérapies ciblées et leurs indications dans les tumeurs solides.

La Revue de médecine interne 30 – p (416–424)–2009.

[65] CHANG H.R., COLLIN C., HAJDU S. et COLL.

The prognostic value of histological subtypes in primary extremity liposarcoma. Cancer 1989; 64; 1514 –20

[66] KENAN S., KLEIN M., MICHAEL M.L. Juxtacortical liposarcoma: a case report and review of literature. Clin. Orthop. 1989, 243: 225–229

[67] ROBBINS S.L., COTRAN R.S.

Liposarcomes In: Pathologie base morphologique et physiopathologique des maladies. Ed. Française Y. LE CHARPENTIER. PICCIN. 1988 ; 211

[68] EDLAND K.W.

Liposarcoma: a retrospective study of fifteen cases, a review of literature and discussion of radiosensitivité Am. J.Roentgenol.

-
- [69] Dufour M.
Lésions des parties molles. CHU de Rennes Fév. 1995.
- [70] B.N. Bui, Y. Blay
Recommandations 2005 pour la prise en charge des patients adultes atteints de sarcome es tissus mous.mars 2006
- [71] CHARLES N. CAT TO N, BRIAN O' SULLIVA N, CYRU SKOTWALL.
Outcome and prognosis in retroperitoneal soft tissue sarcoma.
Int. j. radiation oncology biol. phys. 1994. 29, 5 : 1005–1010.
- [72] WILLIAM F. SINDELAR, TIMOTHY J, PAULINE W. CHEN, THOMAS F.DELANEY.
Intraoperative radiotherapy in retroperitoneal sarcomas.
Arch surg. 1993; 128: 402–410.
- [73] Drevelegas A, Pilavaki M, Choumouzi D. Lipomatous tumors of soft tissue: MR appearance with histological correlation. Eur J Radiol 2004; 50(3):257–67.
- [74] Alfushs, Henroi PH, Walter F, Lochvm S, J Stines. "Les liposarcomes". Journal de radiologie Paris,vol 83,N9–c1,P1035.
- [75] Lodge MA, Lucas JD, Marsden PK, Cronin BF, O'Doherty MJ, Smith MAA. PET study of 18FDG uptake in soft tissue masses. Eur J Nucl Med 1999; 26:22–30.
- [76] Enneking WF, Spanier SS, Malawer MM. The effect of anatomic setting on the results of surgical procedures for soft parts sarcomas of thigh. Cancer 1981, 47;1005–2

الأغران الشحمية

تجربة قسم علم الأمراض التشريحي بالمستشفى العسكري موالى إسماعيل في مكناس
(بصدد 9 حالات)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2020/01/10

من طرف

السيد اليازغي الزاهر أسامة

المزداد في 1993/10/03 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

الأغران الشحمية - الكيمياء النسيجية المناعية - التهجين الموضعي المتقألق - العلاج الجراحي - العلاج الكيميائي

اللجنة

الرئيس السيد سمير حسبي أستاذ مبرز في الجراحة العامة
المشرف السيد محمد سيناء أستاذ مبرز في علم جراحة الأعصاب
الأعضاء السيد عزيز بازين أستاذ مبرز في علم التشريح المرضي
 السيد حسن الجزائري أستاذ مبرز في علم الجروح والتجبير
 السيد محمد أمين النوحى أستاذ مبرز في الجراحة التعويضية والتقويمية