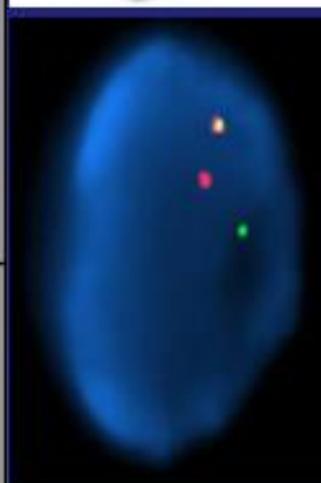
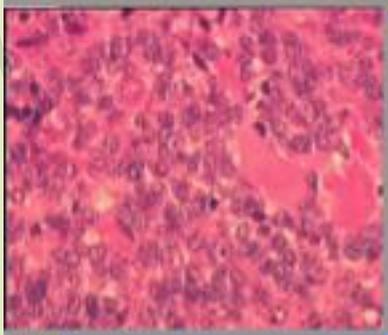
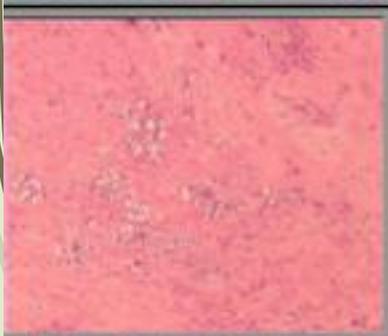
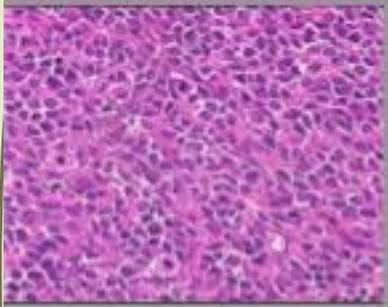
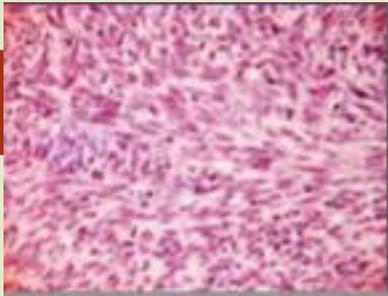


Apport de la biologie moléculaire dans le diagnostic des sarcomes : Etude GENSARC

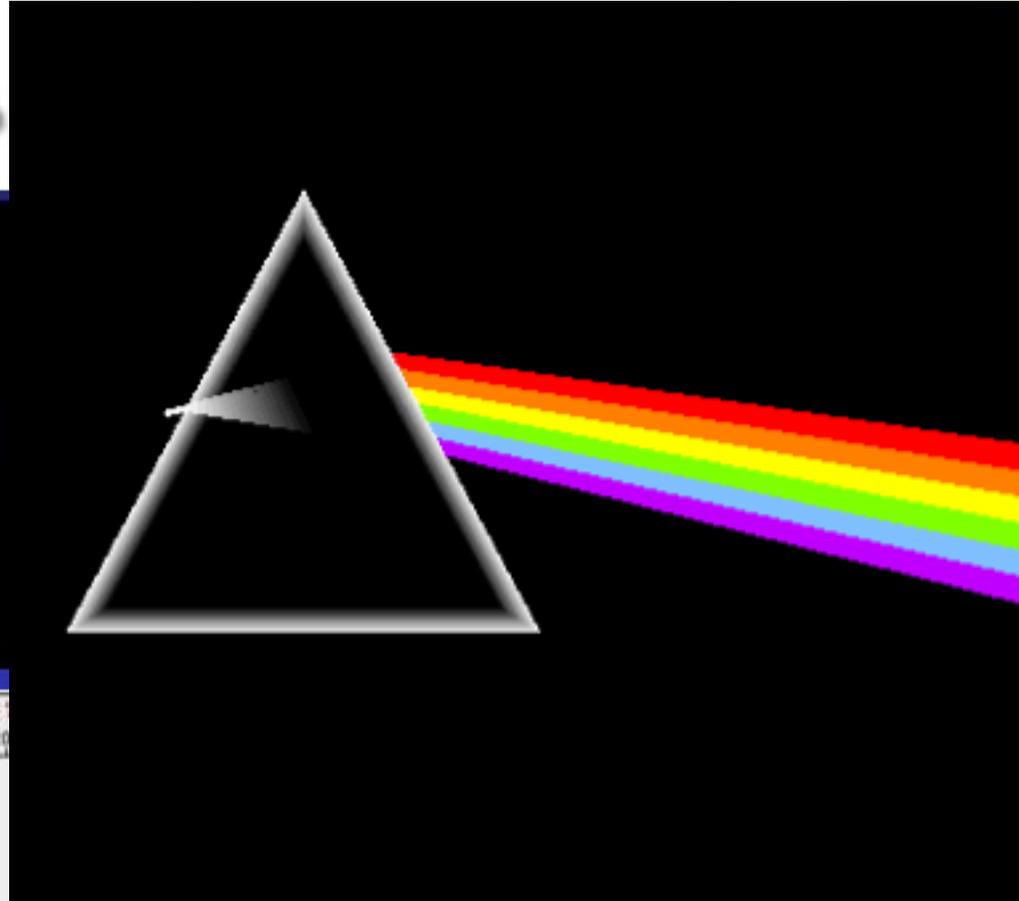
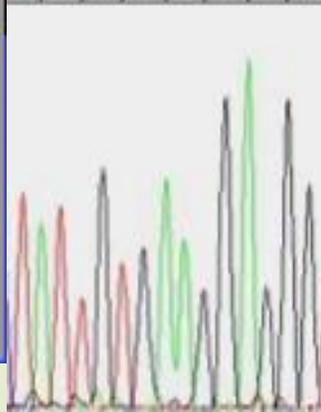
Dr Alice HERVIEU
Oncologie Médicale
CGFL Dijon



Biologie moléculaire



TATTGTCAAGCAGGG
3 195 197 199 201 203 205 207 209



- Sarcomes : Tumeurs hétérogènes
 - S. avec anomalie moléculaire spécifique récurrente
 - S. à génomique complexe

Augmentation de la complexité de classification des sarcomes mais impact diagnostic, pronostic et thérapeutique



Clinical effect of molecular methods in sarcoma diagnosis (GENSARC): a prospective, multicentre, observational study

Antoine Italiano, Ilaria Di Mauro, Jocelyn Rapp, Gaëlle Pierron, Nathalie Auger, Laurent Alberti, Frédéric Chibon, Fabienne Escande, Anne-Claire Voegeli, Jean-Pierre Ghnassia, Frédérique Keslair, Marick Laé, Dominique Ranchère-Vince, Philippe Terrier, Sandrine Baffert, Jean-Michel Coindre, Florence Pedeutour

- Objectif : étudier l'apport de la biologie moléculaire dans le diagnostic, le traitement et le pronostic de 6 sous types histologiques de sarcome avec anomalie génomique récurrente.
- Etude observationnelle multicentrique **prospective** menée dans 32 Centres Français
- Inclusion de tous les cas de 6 sous types histologiques de sarcomes rendus par les anatomo-pathologistes experts du groupe sarcome français.

Populations : N=384 patients

- 50 patients cohorte 1 : Dermatofibrosarcome de Darier Ferrand (FISH)
- 30 patients cohorte 2 : liposarcome dédifférencié (amplification MDM2 FISH, quantitative PCR)
- 112 patients cohorte 3 : sarcomes d'Ewing et apparentés (FISH ou RT PCR)
- 97 patients cohorte 4 : synovialosarcome (FISH ou RT PCR)
- 46 patients cohorte 5 : rhabdomyosarcome alvéolaire (FISH ou RT PCR)
- 49 patients cohorte 6 : liposarcome mixoïde ou à cellules rondes (FISH ou RT

Tumeurs	Chromosomes	Gènes	Prévalence
Sarcome d'Ewing/PNET	t(11 ; 22) (q24 ; q12)	<i>EWSR1-FL1</i>	85-95 %
	t(21 ; 22) (q22 ; q12)	<i>EWSR1-ERG</i>	5-10 %
Synovialosarcome	t(X ; 18) (p11 ; q11)	<i>SS18-SSX1</i>	65 %
	t(X ; 18) (p11 ; q11)	<i>SS18-SSX2</i>	35 %
Liposarcome myxoïde	t(12 ; 16) (q13 ; p11)	<i>FUS-DDIT3</i>	95 %
Rhabdomyosarcome alvéolaire	t(2 ; 13) (q35 ; q14)	<i>PAX3-FOXO1A</i>	60 %-80 %
	t(1 ; 13) (p36 ; q14)	<i>PAX7-FOXO1A</i>	10 %-20 %
Dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand	t(17 ; 22) (q22 ; q13)	<i>COL1A1-PDGFB</i>	> 90 %

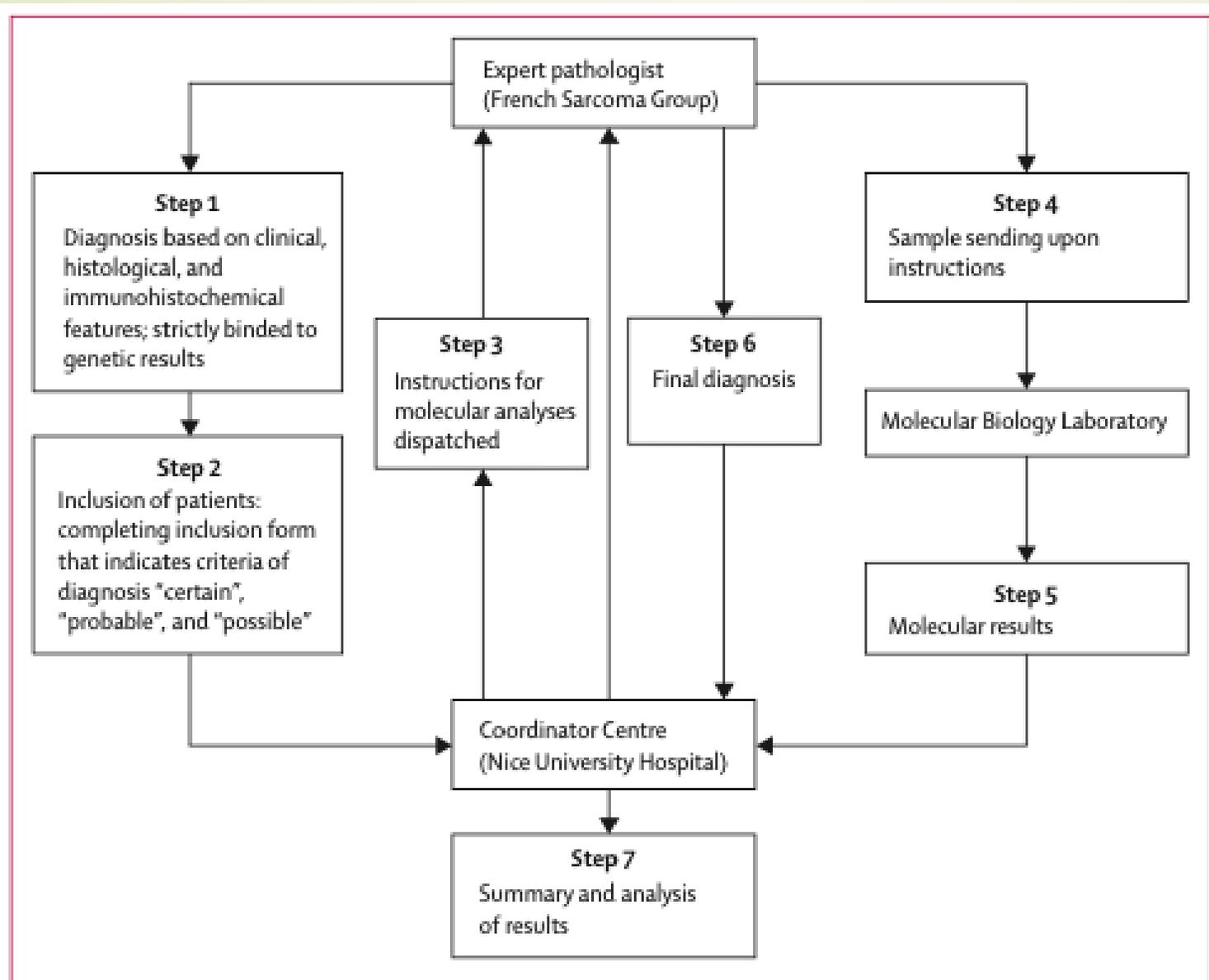


Figure 1: Study design

➤ Dernière étape :
Analyse de résultats
de biologie
moléculaire : pour
tous les cas ou le
diagnostic initial a
été modifié :
Evaluation par un
groupe
d'oncologues et de
pathologistes de
l'impact :

- Thérapeutique
- Pronostique et suivi
- Les deux
- Aucun

RESULTATS

- ▶ Le diagnostic histo-pathologique était « **certain** » dans 166 cas (43%)
 - ▶ 54% des cas de DFSP
 - ▶ 43% liposarcomes dédifférenciés (LPS)
 - ▶ 43% sarcomes d'Ewing et apparentés
 - ▶ 30% synovialosarcomes (SS)
 - ▶ 20% rhabdomyosarcomes alvéolaires (RMS)
 - ▶ 82% des liposarcomes mixoïdes ou à cellules rondes
- ▶ Détection de l'anomalie moléculaire dans 94%
 - ▶ 100% des cas de DFSP et LPS dédifférenciés
 - ▶ 96% des sarcomes d'Ewing et apparentés
 - ▶ 93% des SS
 - ▶ 77% des RMS alvéolaires
 - ▶ 92% des LPS mixoïdes
 - ▶ **9 cas parmi les diagnostics « certains » n'étaient pas confirmés en biologie moléculaire**



RESULTATS

- ▶ Le diagnostic histo-pathologique était « **probable** » dans 124 cas (34%)
- ▶ Détection d'une anomalie moléculaire dans 71%
 - ▶ **38 cas parmi les diagnostics « probable » n'étaient pas confirmés en biologie moléculaire soit 29%.**
 - ▶ **Pour 35 cas : modification du diagnostic**
- ▶ Le diagnostic histo-pathologique était « **possible** » dans 89 cas (23%)
- ▶ Détection de l'anomalie moléculaire était négative dans 69 cas/89 (78%)
 - ▶ **Pour 69 cas : modification du diagnostic**



RESULTATS

- ▶ **Au total, le diagnostic final était différent du diagnostic sans analyse moléculaire dans 53 cas/384 soit 13% :**
 - ▶ 16% des DFSP
 - ▶ 23% des LPS dédifférenciés
 - ▶ 12% sarcome Ewing like
 - ▶ 16% SS
 - ▶ 15% RMS alvéolaire
 - ▶ 4% LPS mixoïde ou à cellules rondes

- ▶ **Pour 45 cas / 53 : modification de la prise en charge initiale ou du pronostic**



Discussion

- ▶ Même pour des anatomo-pathologistes experts dans le domaine des sarcomes, la biologie moléculaire apporte une information indépendante et aide à la prise en charge médicale pour 13% des cas.
 - ▶ 1 cas de tumeur cutanée bénigne reclassée en DFSP : reprise chirurgicale pour obtenir une exérèse R0
 - ▶ 2 cas de sarcomes Ewing reclassés non Ewing ayant évité une polychimiothérapie néoajuvante lourde
 - ▶ Reclassement de RMS embryonnaires en RMS alvéolaires conduisant à la prescription de chimiothérapie
- ▶ Classement pronostique : UPS avec amplification MDM2 a le même pronostic qu'un LPS dédifférencié , meilleur qu'un UPS sans amplification MDM2
- ▶ L'analyse moléculaire peut donner des informations discordantes par rapport aux données morphologiques et IHC
 - ▶ Ex: tumeur thoracique étiquetée SS, reclassée comme carcinome sarcomatoïde avec biologie moléculaire SS18-SSX -

Conclusion

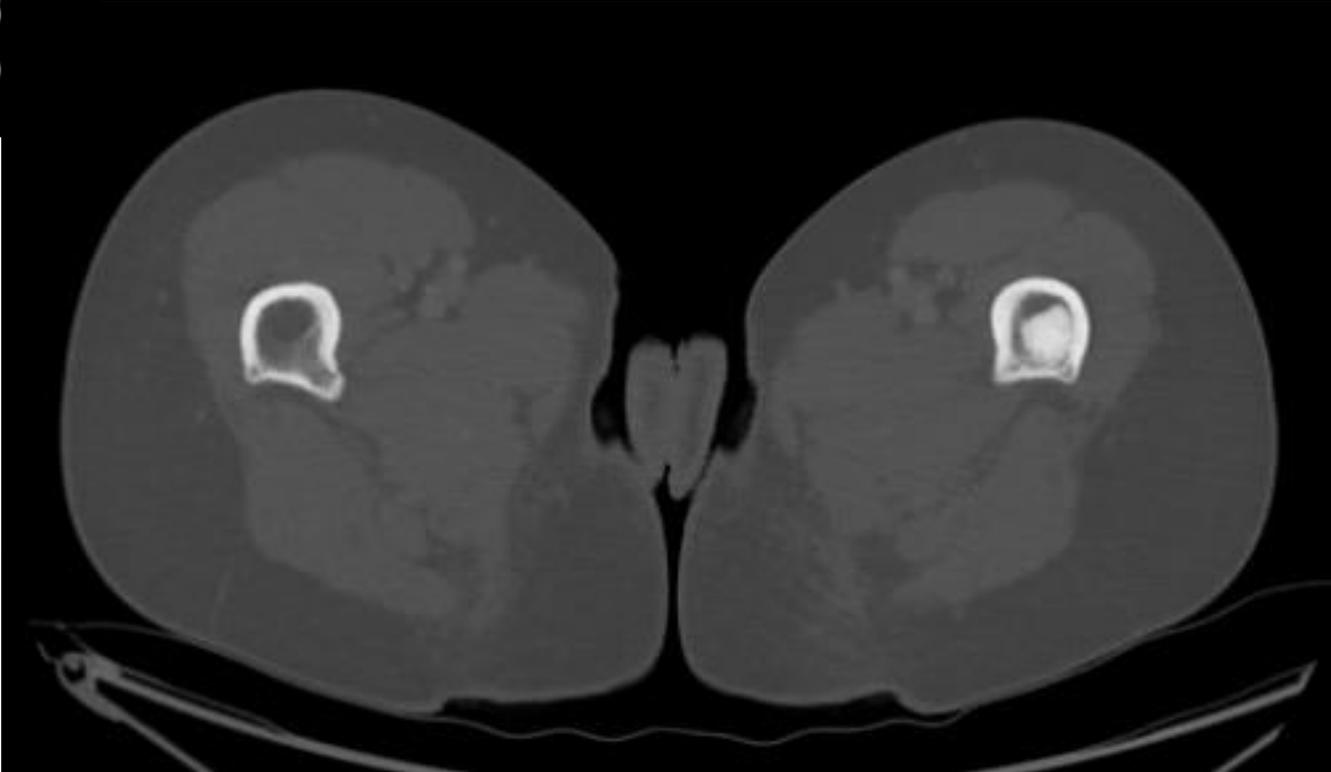
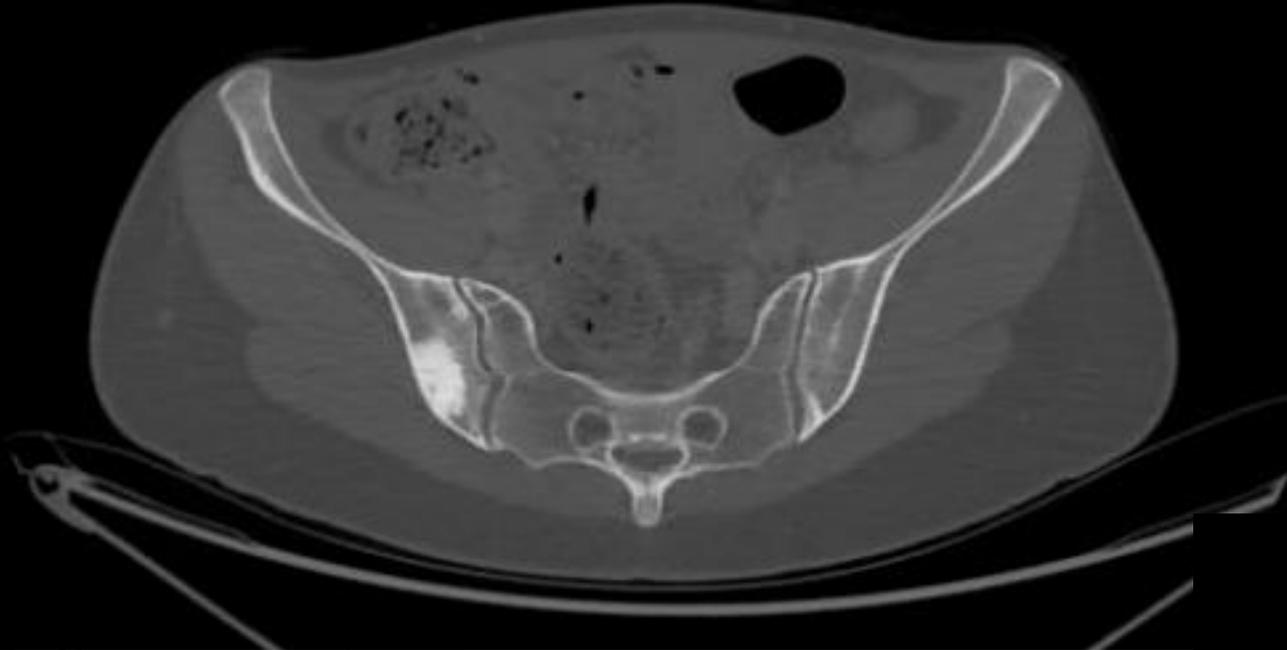
- ▶ **Au total : Etude mettant en évidence l'intérêt diagnostique, pronostique et thérapeutique de la biologie moléculaire.**
- ▶ **Recommandations** : Réalisation d'analyse moléculaire pour toute tumeur mésoenchymateuse connue pour présenter une anomalie moléculaire spécifique, surtout si:
 - ▶ Le diagnostic histologique est incertain
 - ▶ La présentation clinique est atypique
 - ▶ Si l'anomalie moléculaire a un impact pronostic/thérapeutique
- ▶ En cas de discordance entre les données morphologiques/ IHC et de biologie moléculaire, tenir compte des résultats de biologie moléculaire (supériorité en terme de valeur diagnostique et pronostique)? → faisceaux d'argument
- ▶ En 2014, cette recommandation n'était suivie que dans 80% des cas



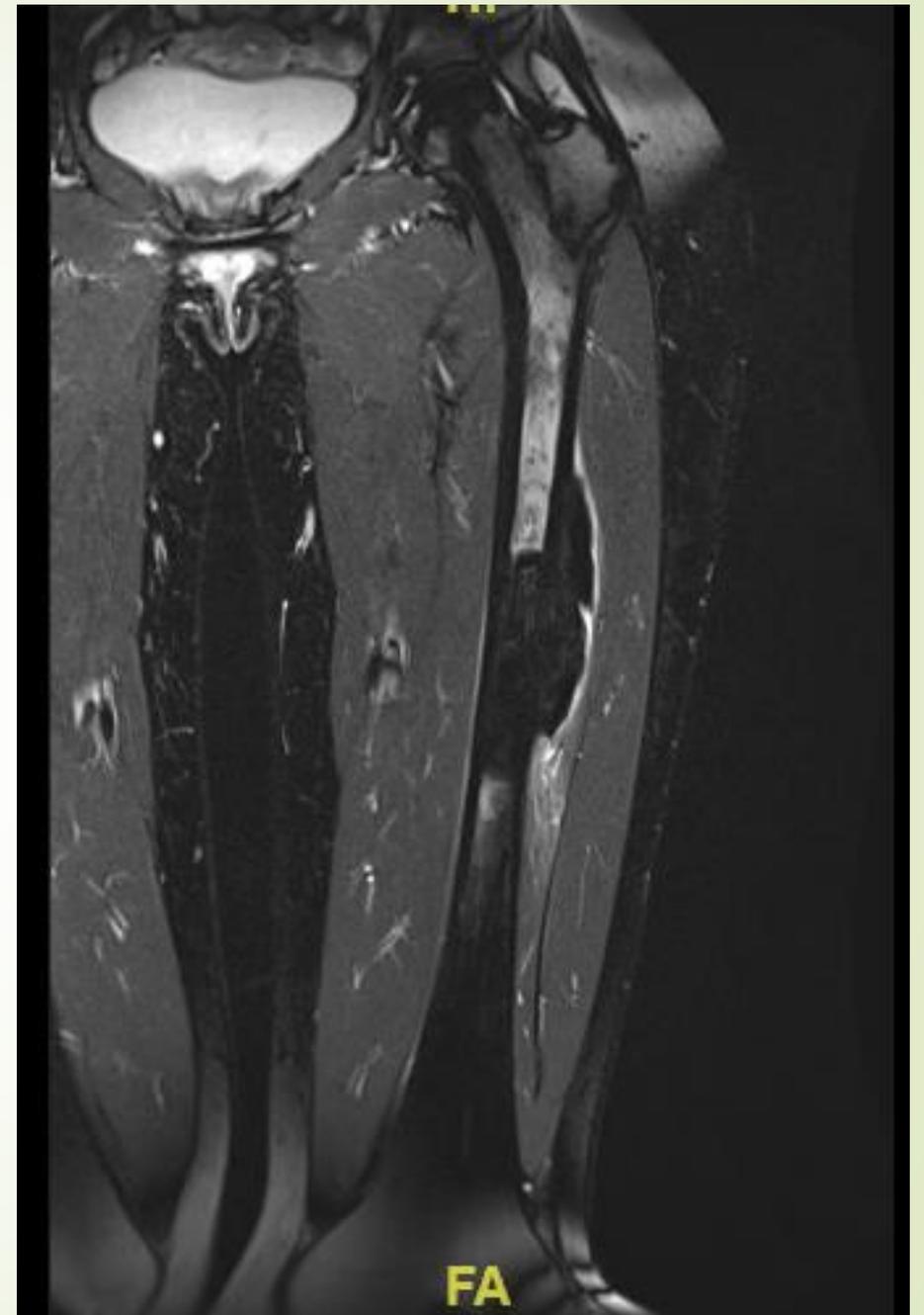
Apport de la biologie moléculaire dans
le diagnostic des sarcomes :
A propos d'un cas

- ▶ Patiente de 33 ans présentant des douleurs du fémur gauche
- ▶ Découverte d'une masse ostéocondensante de la diaphyse fémorale gauche
- ▶ Plusieurs autres lésions de densité identique fémorales homolatérales, os iliaque controlatéral, scapula, rachis thoracique

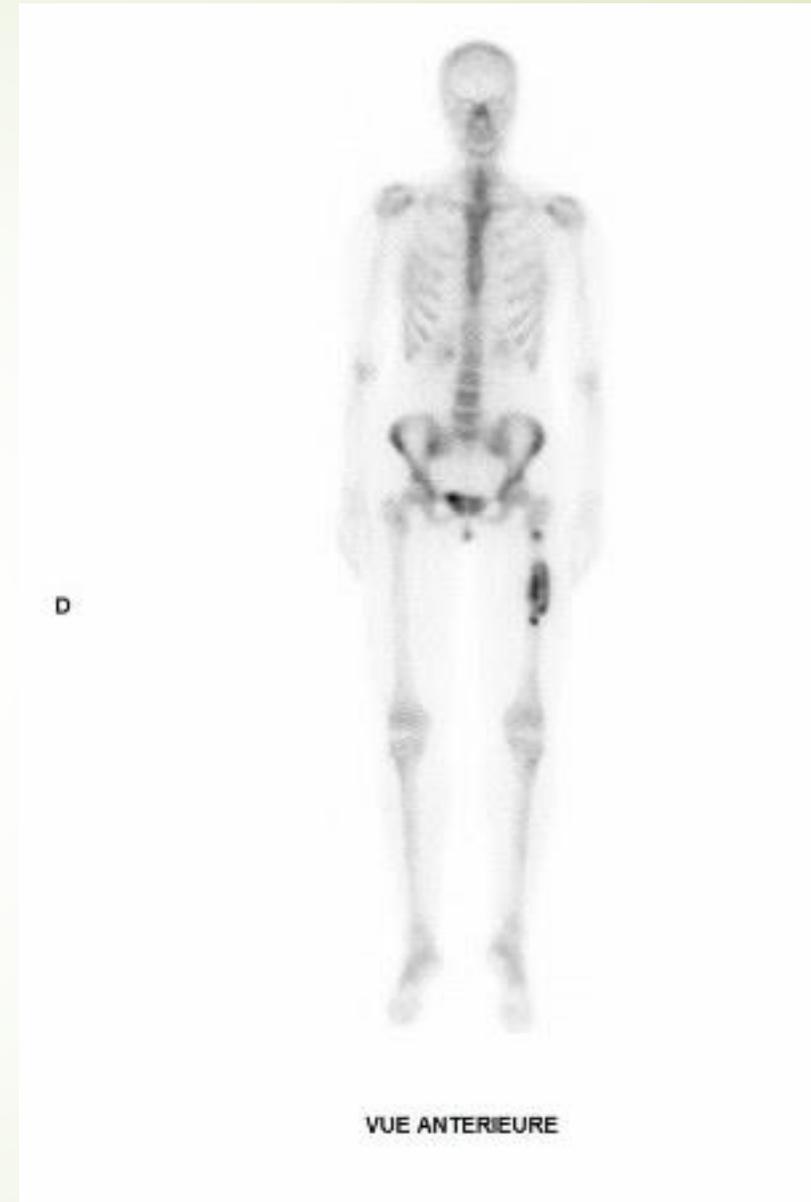




- IRM : Tumeur para ostéale développée au dépend de la diaphyse fémorale de 10 cm de hauteur, franc hyposignal T1 et T2



- Scintigraphie osseuse :
- Tumeur fémorale intensément fixante avec multiples lésions ostéocondensantes hyperfixantes.
- *Suspicion radiologique d'ostéosarcome*





Diagnostic et thérapeutique

- Diagnostic histologique sur biopsie chirurgicale de la tumeur fémorale :
- Tumeur maligne ostéoformatrice à cellules rondes
- Présence d'un réarrangement EWSR1 en FISH
- En faveur d'une tumeur à cellules rondes

- Présentation en RCP sarcome osseux Centre Léon Bérard :
 - Présentation atypique :
 - Traitement Par chimiothérapie première VDC/IE (sarcome d'Ewing) puis réévaluation précoce



Diagnostic et thérapeutique

- Après 2 cycles VDC/IE : globale stabilité clinique et à l'imagerie
- Résultat définitif biologie moléculaire : **Gene de fusion : EWSR1-SSX1**
- ***Le clustering transcriptomique rapprochait cette tumeur au groupe des ostéosarcomes.***
- Diagnostic définitif avec les données histologiques, moléculaires, données d'imagerie et cliniques : ostéosarcome ostéoblastique sclérosant
- Changement de chimiothérapie : Protocole API/AI



Sarcome avec translocation EWSR1-SSX1

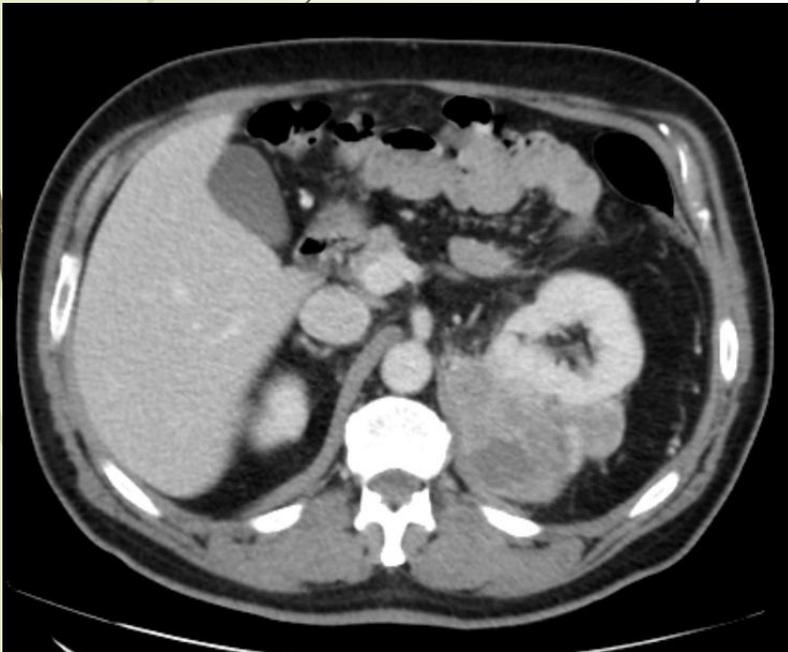
- ▶ 2 cas cliniques rapportés dans la littérature
 - ▶ Sarcomes des tissus mous
 - ▶ Morphologie épithélioïde ou cellules rondes
 - ▶ Particularités cliniques inconnues, prise en charge thérapeutique non codifiée...
 - ▶ Nouvel entité ?
- ▶ Identification de nouveaux sous groupes de pathologie:
- ▶ création de nouvelles « niches » thérapeutiques ?
- ▶ Challenge pour la prise en charge clinique



Apport de la biologie moléculaire dans le traitement des sarcomes : A propos d'un cas

M H. 71 ans

- Oct 2017 : Altération de l'état général, syndrome inflammatoire biologique
- TDM TAP : volumineuse masse rétropéritonéale gauche de 11 cm de grand axe, isolée.
- A l'IRM : volumineuse masse rétro-péritonéale gauche venant au contact du rein et présentant un rapport étroit avec le pilier du diaphragme à gauche et venant à son contact du muscle ilio-psoas gauche.
- Biopsie à l'aiguille sous TDM : Liposarcome dédifférencié grade 3 (FISH MDM2+)



- Chirurgie d'emblée : Exérèse monobloc de la tumeur avec néphrectomie, surrénalectomie gauche, colectomie gauche
- Exérèse d'un liposarcome dédifférencié avec nécrose, de grade 3 selon la FNCLCC . L'ensemble de la masse mesure 22cm de grand axe. Exérèse R1



M.H 71 ans

- **Janv 2018** : Radiothérapie adjuvante 54 Gy en 27 fractions
- **Juin 2018** : récurrence métastatique intra-musculaire multiple (psoas, muscles para-vertébraux..) et rétro-péritonéale, inopérable
- **Juillet 2018** : Adriamycine 75 mg/m² monothérapie : 4 Cures : Progression en taille et en nombres des métastases avec nodules de sarcomatose mésentérique.
- 2^{ème} ligne de chimiothérapie par Holoxan 5g/m² 3 cures : Progression
- 3^{ème} ligne de traitement : Eribuline 2 cures : Progression
- 4^{ème} ligne Yondelis 4 cures : Progression
- Biopsie d'un nodule métastatique musculaire et analyse d'Exome en NGS : Charge mutationnel 2,1 Mut/mB. Présence **d'une mutation PDGFRB activatrice somatique** pouvant sensibiliser à un traitement par Imatinib
- **Juillet 2019** : Introduction d'un traitement par Glivec.

- Evaluation à 3 mois : Réponse partielle majeure : Nette régression des lésions tumorales notamment des métastases musculaires avec disparition de la plupart des lésions. Régression des lésions péritonéales.





Merci de votre attention

...