

Sarcomes des tissus mous et des viscères

Centre d'Excellence en Pathologie

**Structuration de la prise en charge
au plan national**



15 & 16 DÉCEMBRE

Le pathologiste : un lien entre les différents intervenants

- Gestion des prélèvements et congélation (→ Centres de Ressources Biologiques)
- Diagnostic de sarcome / lésion bénigne et / autre tumeur
- Classification OMS : > 50 entités
- Pronostic, grading
- Marges de résection (chirurgien, radiothérapeute)

Les sarcomes : une pathologie rare

- Rareté : 4000 nouveaux cas/an en France
- Multitude des diagnostics possibles
- Faible fréquence donc lésions rarement rencontrées
- Difficulté du diagnostic bénin/malin
 - Lésions réactionnelles pseudo-tumorales
 - Tumeurs bénignes
- Moyens d'étude traditionnels =
colo standard + IHC

Nouveaux outils diagnostiques = approche génomique

- **Hybridation in situ (FISH) : visualisation de séquences d'acides nucléiques sur métaphases ou noyaux interphasiques**
- **PCR et RT-PCR : amplification spécifique d'un fragment d'acide nucléique + dosage**
- **Approche + globale du génome de la cellule tumorale (CGH..)**

→ **Importance croissante de ces techniques**

→ **Plateformes labellisées**



Diagnostic moléculaire des sarcomes

- Possible dans environ 50% des cas
- Basé sur des anomalies génomiques structurelles
- Reproductibilité
- Cible potentielle pour de nouveaux traitements



Classification moléculaire des sarcomes

- Sarcomes avec translocations
- Sarcomes avec amplifications
- Sarcomes avec mutations
 activatrices ou inactivatrices
- Sarcomes à génétique complexe

Sarcomes avec translocation

- PNET/Ewing t (11;22) ; t (21;22) ;...
- Synovialosarcome t (X;18)
- Rhabdomyosarcome alvéolaire t (2;13) et t (1;13)
- Liposarcome myxoïde t (12;16) et t (12;22)
- Chondrosarcome myxoïde t (9;22) ;...
- Sarcome à cell. claires t (12;22)
- T. desmoplastique à cell. rondes t (11;22)
- Dermatofibrosarcome t (17;22)
- Fibrosarcome infantile t (12;15)
- Sarcome alvéolaire des P. M. t (X;17)
- Sarcome fibromyxoïde de bas G t(7;16)

Sarcomes avec translocation

- 25% des sarcomes
- Valeur diagnostique +++
- Patients souvent jeunes
- Tumeurs agressives
- Petites cellules assez monomorphes

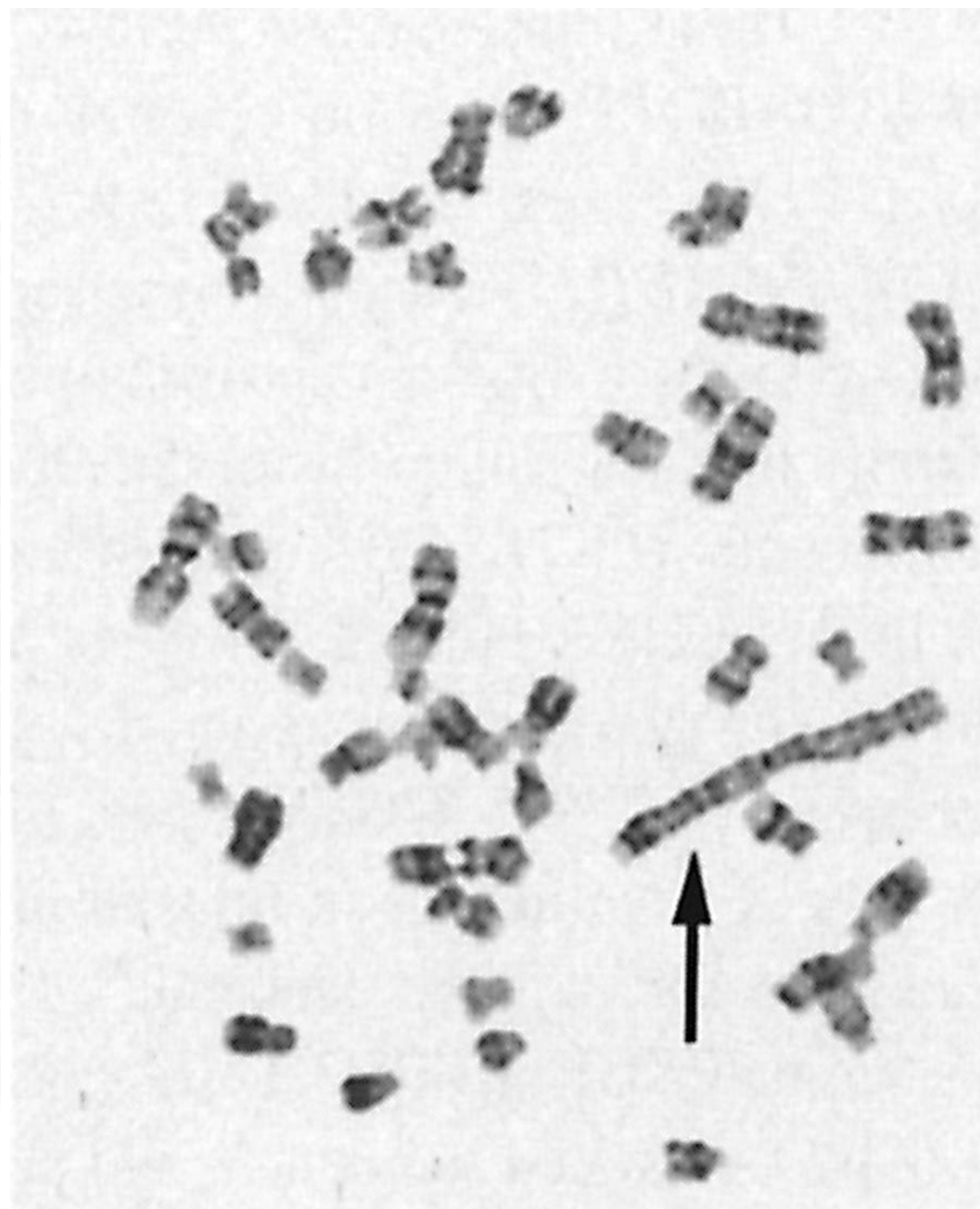
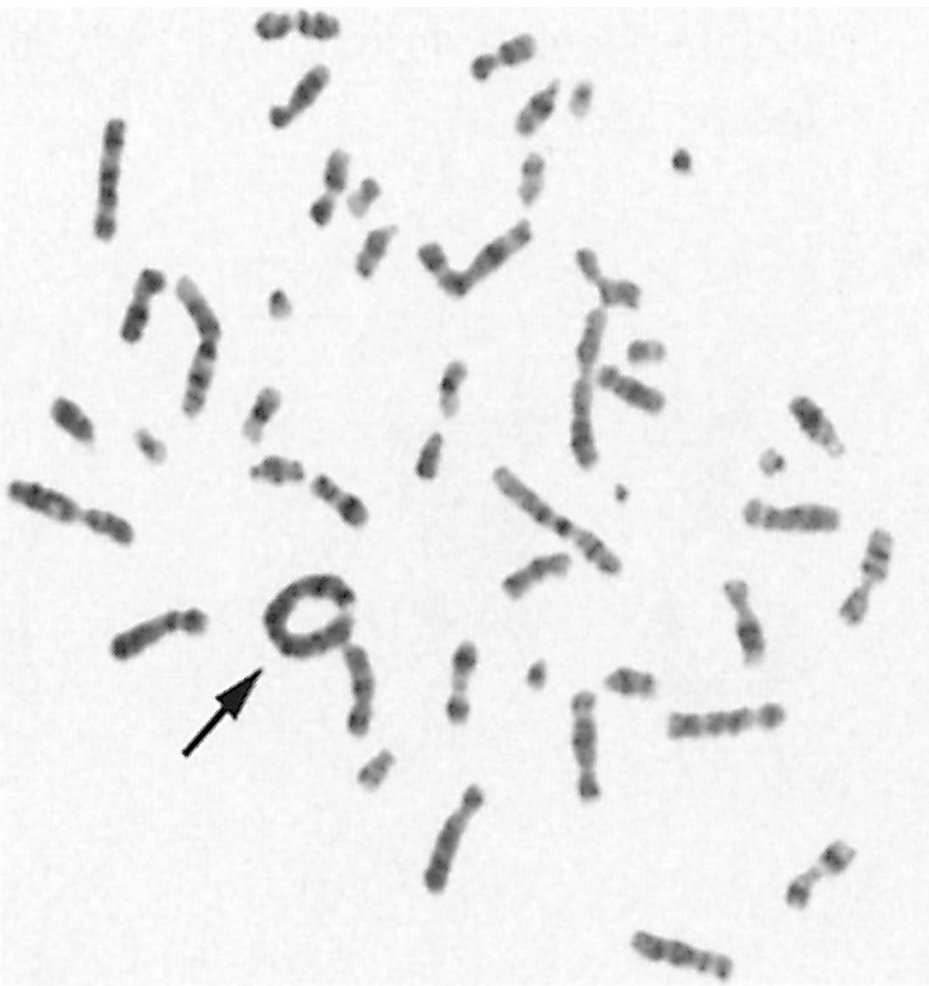
Sarcomes avec amplifications

MDM2 et CDK4 (chromosome 12)

- Liposarcome bien différencié
- Liposarcome dédifférencié
 - Potentiel métastatique 15-20%
 - Différent de celui des sarcomes peu différenciés « type MFH » ou des rhabdomyosarcomes pléomorphes : 50%
 - CDK4 et MDM2 = cibles potentielles pour traitements

Et aussi

- Sarcome intimal
- Sarcome juxtacortical osseux



Florence Pédeutour - Nice

Sarcomes avec mutations activatrices

GIST = mutations de KIT ou PDGFRA

- **Activité tyrosine-kinase permanente**
- **Pronostic transformé par l'imatinib**
- **Diagnostic :**
IHC avec CD117 et DOG1
détecte 98% des GIST

Mutations de KIT et PDGFRA et réponse à l'imatinib

- **Mutations de KIT : 80-85%**
 - Exon 9 (10%) (grêle) réponse intermédiaire
 - Exon 11 (60-70%) bonne réponse
 - Exon 13 (1%)
 - Exon 17 (1%)
- **Mutations de PDGFRA : 5-10% (estomac)**
 - Exon 12 (1%)
 - Exon 14 (<1%)
 - Exon 18 (6%) D842V – Pas de réponse
- **Pas de mutation (10%) Pas de réponse**

Sarcomes à génétique complexe

- Profil génétique complexe avec de nombreuses anomalies, gains et pertes de chromosomes ou fragments de chromosomes
- Anciens « MFH », leiomyosarcomes, myxofibrosarcomes
- En cours de démantèlement par des techniques plus complexes (CGH...)
- Plusieurs types de profils
- Gènes d'intérêt potentiel pour thérapies ciblées



Réseau de Référence en Pathologie des Sarcomes – Tissus Mous et Viscères

Sarcomes des tissus mous et des viscères

■ Particularités des sarcomes

- Rareté et Hétérogénéité
- Evolution rapide des connaissances et des techniques

■ Risque d'erreur diagnostique important

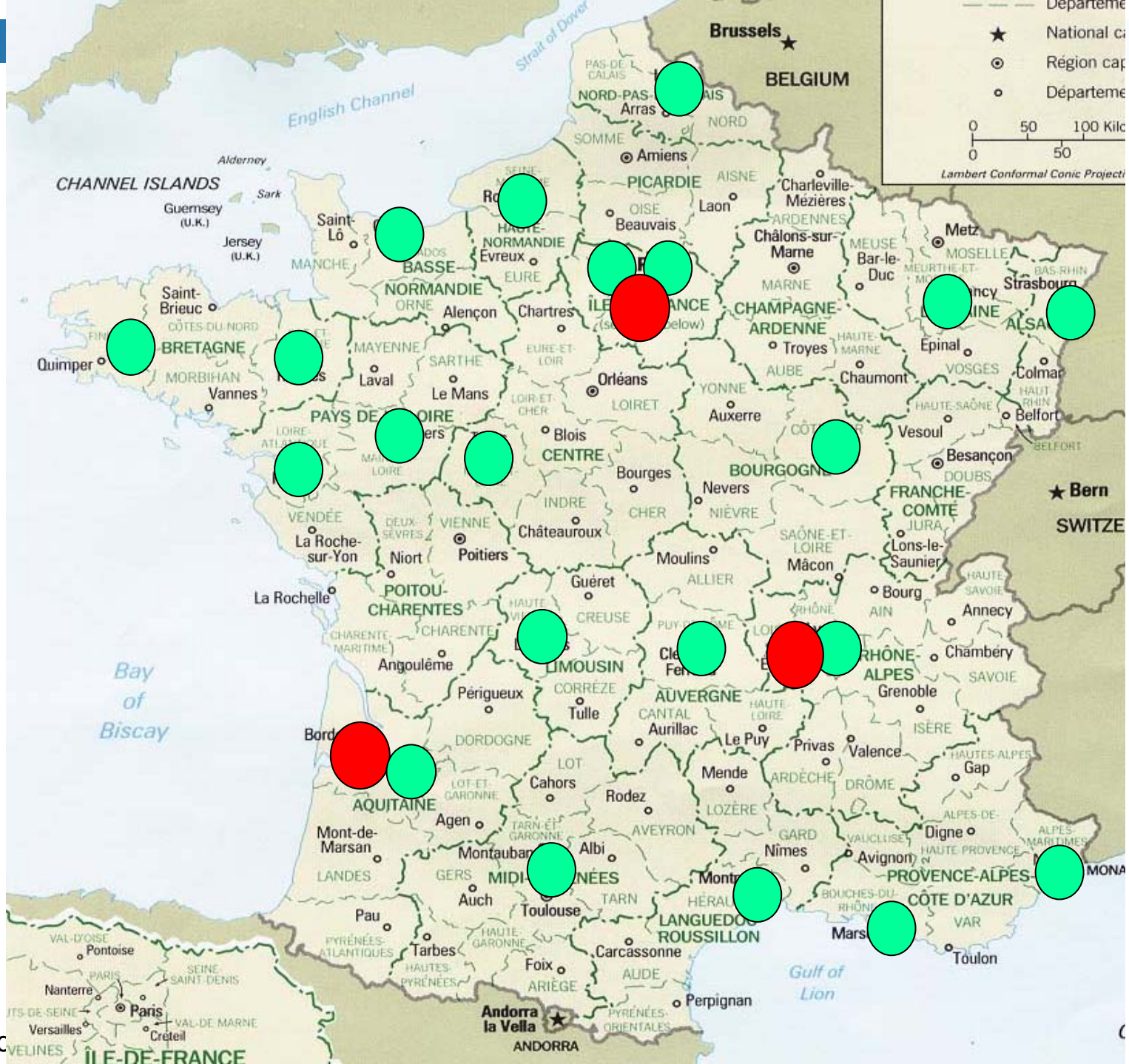
- Etude Européenne (Conticanet) sur 3 régions (12 millions d'habitants)
- 17% de discordance importante sur second avis
- 7% sur relecture systématique

Sarcomes – Discordances diagnostiques

- Etude Aquitaine 2006 (Ann Pathol 2008)
- 225 cas adressés pour second avis
- Types de discordance
- Analyse médico-économique
 - cas de tumeurs bénignes adressés avec le diagnostic de sarcome (n=23)
 - économie réalisée : 190 000 €
 - coût de l'ensemble des avis adressés : 26 700 €

Labellisation de Centres de Référence pour Cancers Rares de l'Adulte

- S'appuie sur des structures existantes : GSF-GETO, Conticanet (cliniciens et pathologistes)
- Centre de référence clinique des sarcomes des tissus mous et des viscères (JY Blay)
- Centre de référence anatomopathologique des sarcomes des tissus mous et des viscères (JM Coindre)
 - Objectif du Réseau de référence anatomopathologique = Relecture de tous les cas de sarcomes (1^{er} diagnostic)
 - Centre coordonnateur et centres experts



Centre de référence en pathologie des sarcomes –

Tissus mous et viscères : Organisation

- Relecture obligatoire et gratuite de tout nouveau cas de sarcome par un des centres du réseau
- Pendant 2 ans les CE transmettront au CC les cas potentiellement difficiles (environ 50%)
- Base de données simplifiée partagée via Internet pour la traçabilité et l'évaluation
- Evaluation annuelle activité, discordances, délais, techniques utilisées, cryopréservation

Aspects pratiques

- 2 niveaux de révision
- Tous les sarcomes sont revus par les Centres Experts Référents
 - 1^{er} diagnostic de sarcome : tissus mous, viscères, GIST
 - Compte-rendu
 - Prise en compte du diagnostic **revu** par RCP
 - Base de données nationale

Aspects pratiques

- Cas qui doivent être revus par le Centre Coordonnateur = ceux qui n'entrent pas dans ces catégories :
 - Sarcomes avec translocation démontrée par étude moléculaire
 - Sarcomes avec amplification de MDM2 démontrée par FISH
 - GIST typiques avec CD117 et/ou DOG1 +
 - Sarcome de Kaposi avec HHV8 + en IHC



Autres activités du Centre de Référence

- Rédaction d'un guide de bonnes pratiques
- Formation des pathologistes
- Information des patients

Centre de référence en pathologie des sarcomes – Tissus mous et viscères : Budget

- Budget annuel : 350 000 €
- Répartition
 - Pathologistes généralistes : 15 € par cas de sarcome
 - Centres experts : 20 € par cas entré dans la base
 - Centre coordonnateur : le reste du budget réparti de manière égalitaire sur 2 ans puis de manière équitable

Conclusions

- Structuration en réseau national de la prise en charge d'une tumeur rare
- Révolution des pratiques médicales en France
- Situation privilégiée pour :
 - ▶ Études épidémiologiques
 - ▶ Recueil de données et matériel tumoral
 - ▶ Evaluation de techniques innovantes

Amplification de MDM2

