

Les sarcomes en pédiatrie : rôle du pathologiste et outils diagnostiques

Louise Galmiche, Anatomie Pathologique, CHU Nantes

JEUDI 17 SEPTEMBRE 2026
ESPACE BEAULIEU | NANTES

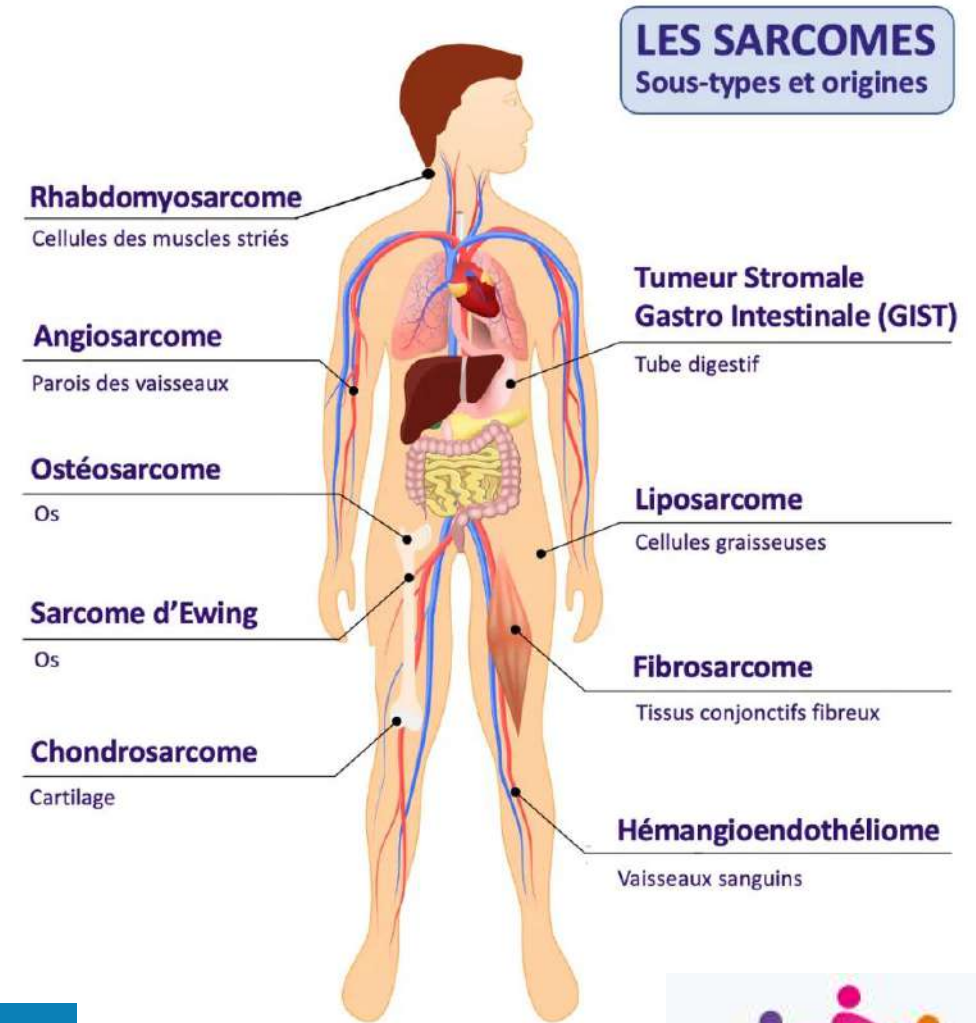


Organisée par l'ONCOPEDpl



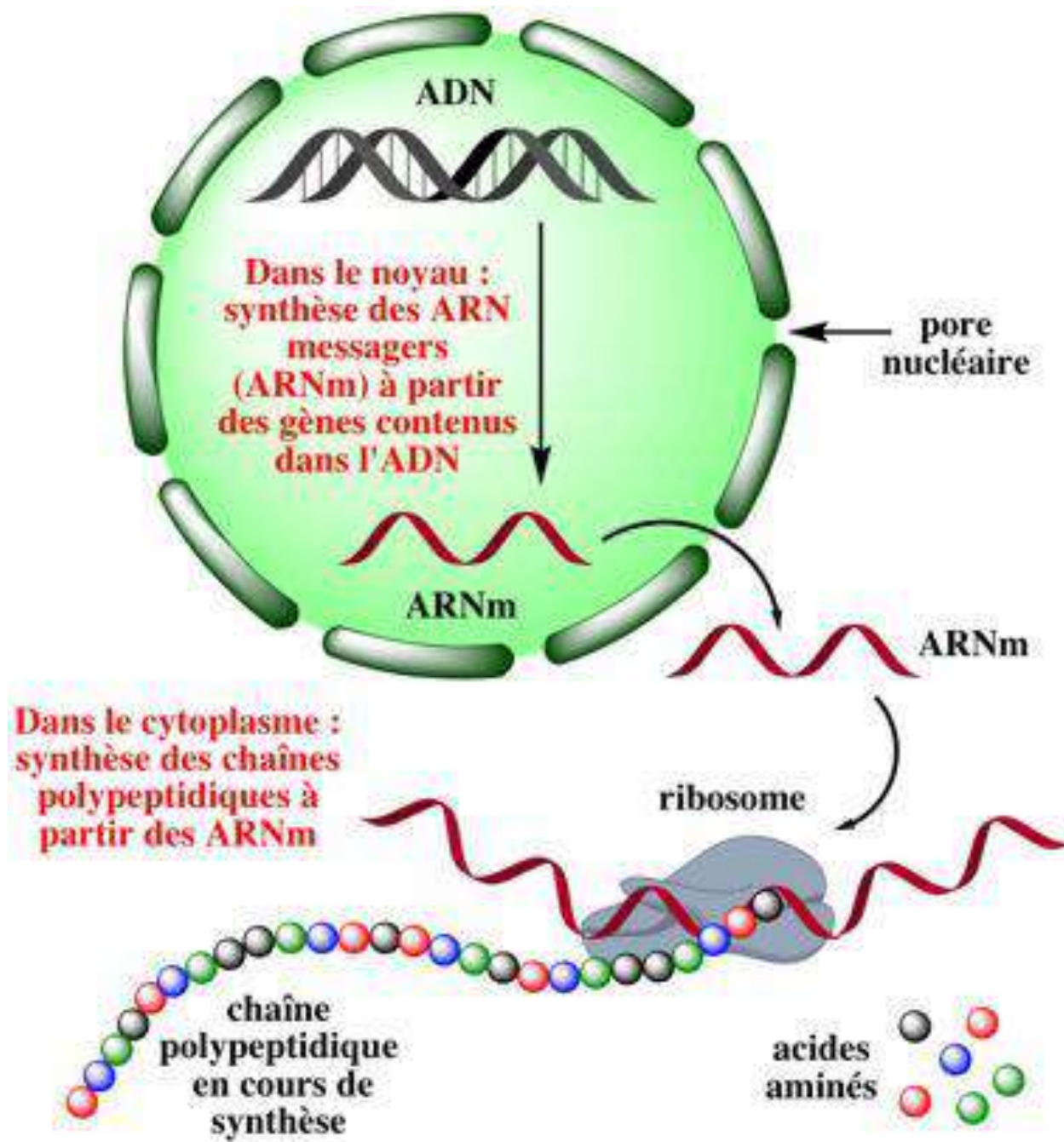
Sarcome : définition

- Sarcome : tumeur maligne développée aux dépends du tissu conjonctif (tissus de soutien)
- T conjonctif :
 - Tissus mous : muscle strié, muscle lisse, graisse, nerfs, vaisseaux sanguins...
 - Os et cartilage
- Sarcomes possibles dans toutes les localisations (dont les viscères)
- Circonstances de découverte : boule, hématome persistant, masse profonde de plus de 3 cm de diamètre
- Tumeurs rares : 1% des cancers de l'adulte, 15% des cancers de l'enfant
- > 60 sous-types différents
- > 150 sous-types moléculaires



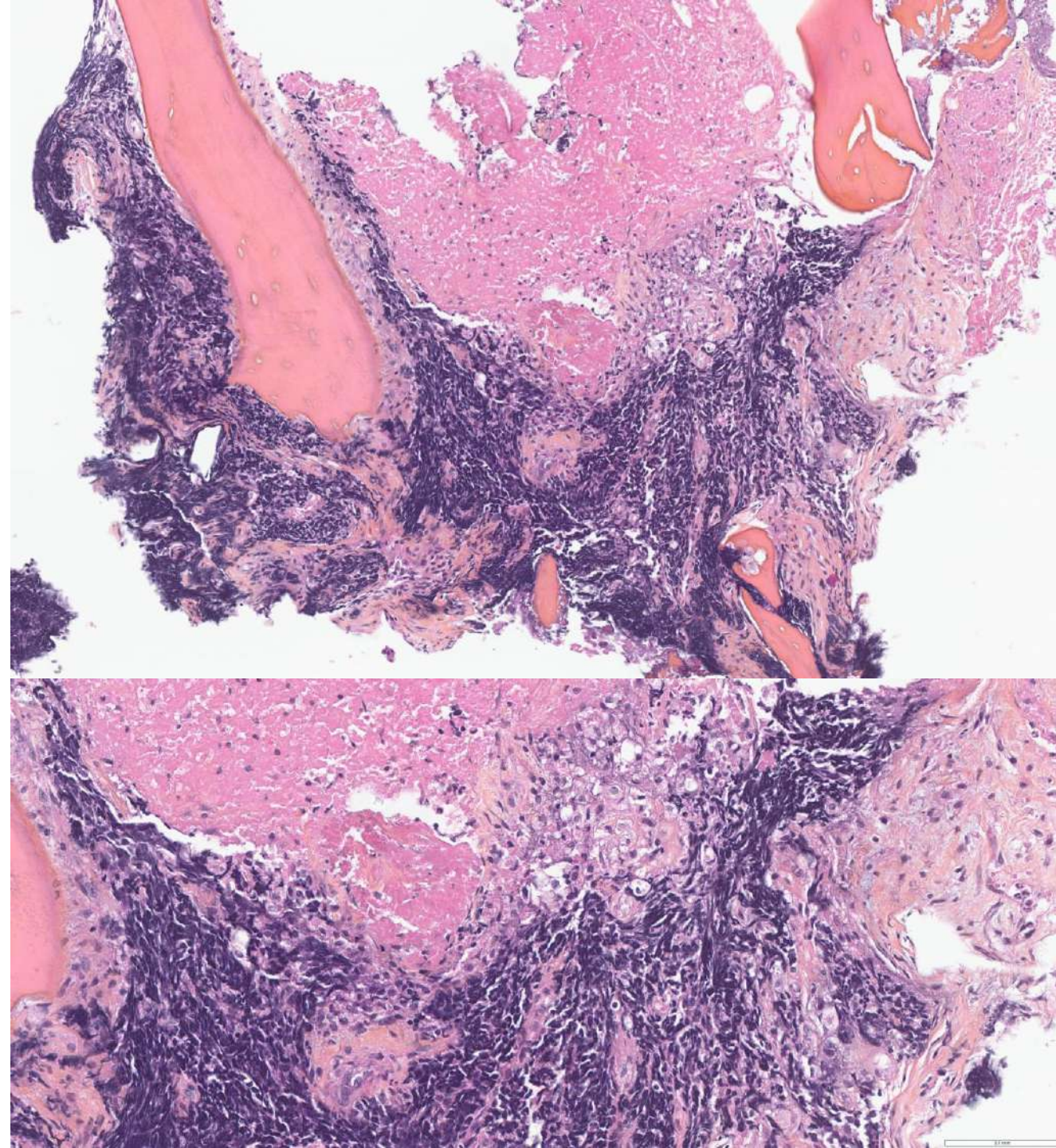
Sarcomes et biologie moléculaire

- 50% des sarcomes : anomalies génétiques récurrentes et spécifiques (mutation, translocation, amplification) qui constituent des marqueurs diagnostiques
- Diagnostic :
 - anapath (critères morphologiques et immunohistochimiques)
 - critères génétiques pour certains sarcomes
- Identification de ces anomalies par le biais de la biologie moléculaire :
 - Compréhension : organiser les sarcomes en sous-groupes
 - Diagnostic précis
 - Traitement adapté
- En France, réseau anatomopathologique Rreps : double lecture et réalisation des analyses moléculaires, RESOS pour l'os

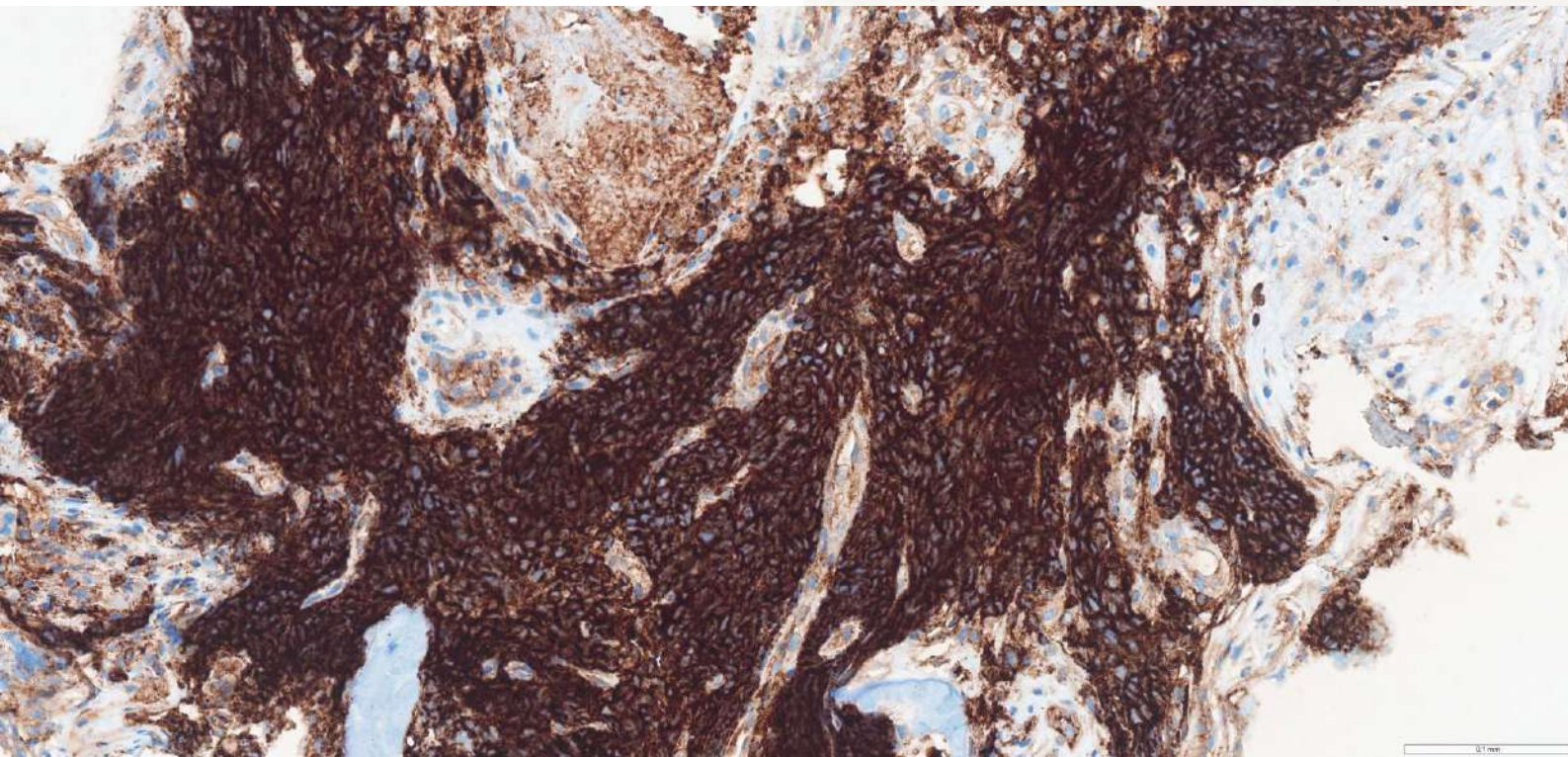
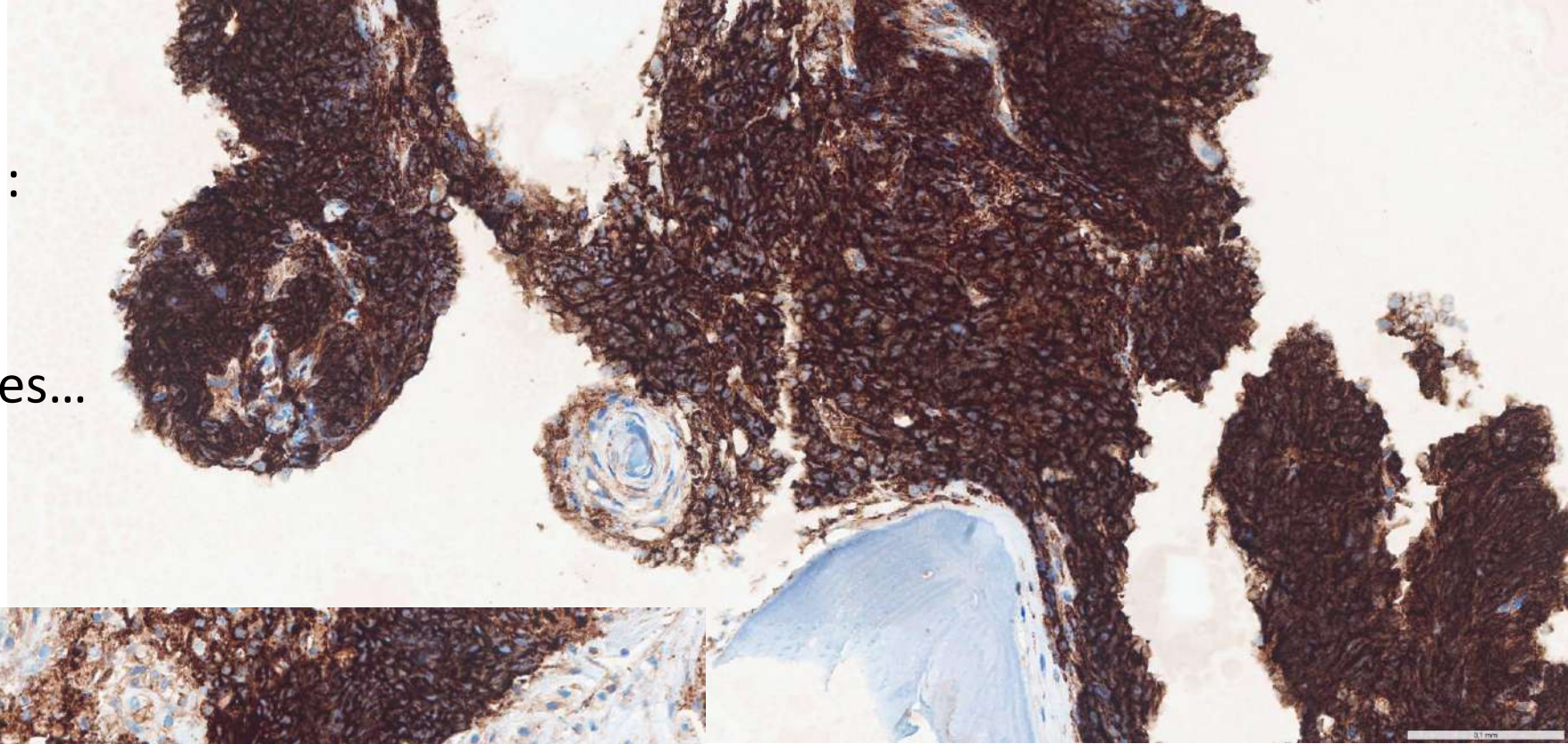


Exemple du sarcome d'Ewing

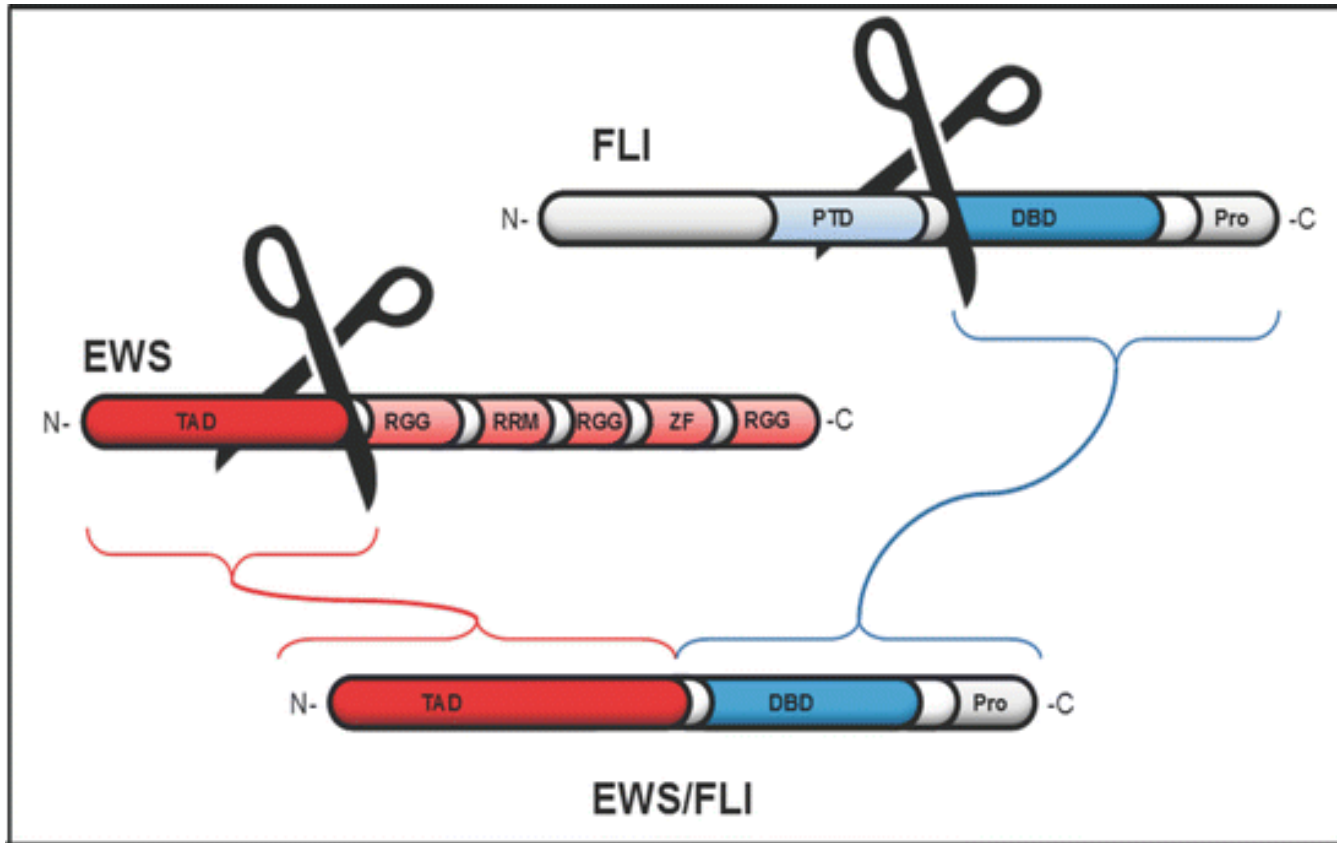
- Os et tissus mous
- Sarcome avec aspect aspect « bleu » indifférencié des cellules tumorales
- Morphologie non spécifique



Immunohistochimie en faveur :
CD99+ sans marqueurs de
lymphomes, de tumeurs
musculaires, de neuroblastomes...

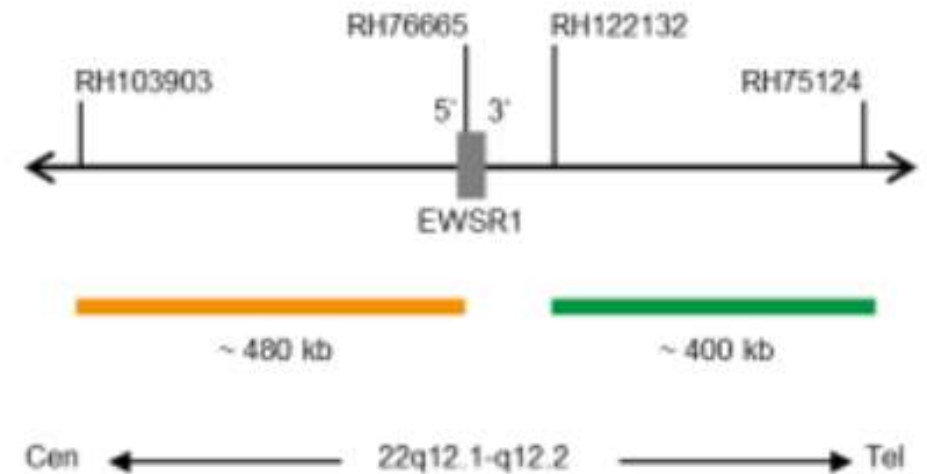


Biologie moléculaire nécessaire au diagnostic : translocation spécifique



Tanner, J.M., Lessnick, S.L. (2015). Translocations in Ewing Sarcoma. In: Rowley, J., Le Beau, M., Rabbitts, T. (eds) Chromosomal Translocations and Genome Rearrangements in Cancer. Springer, Cham

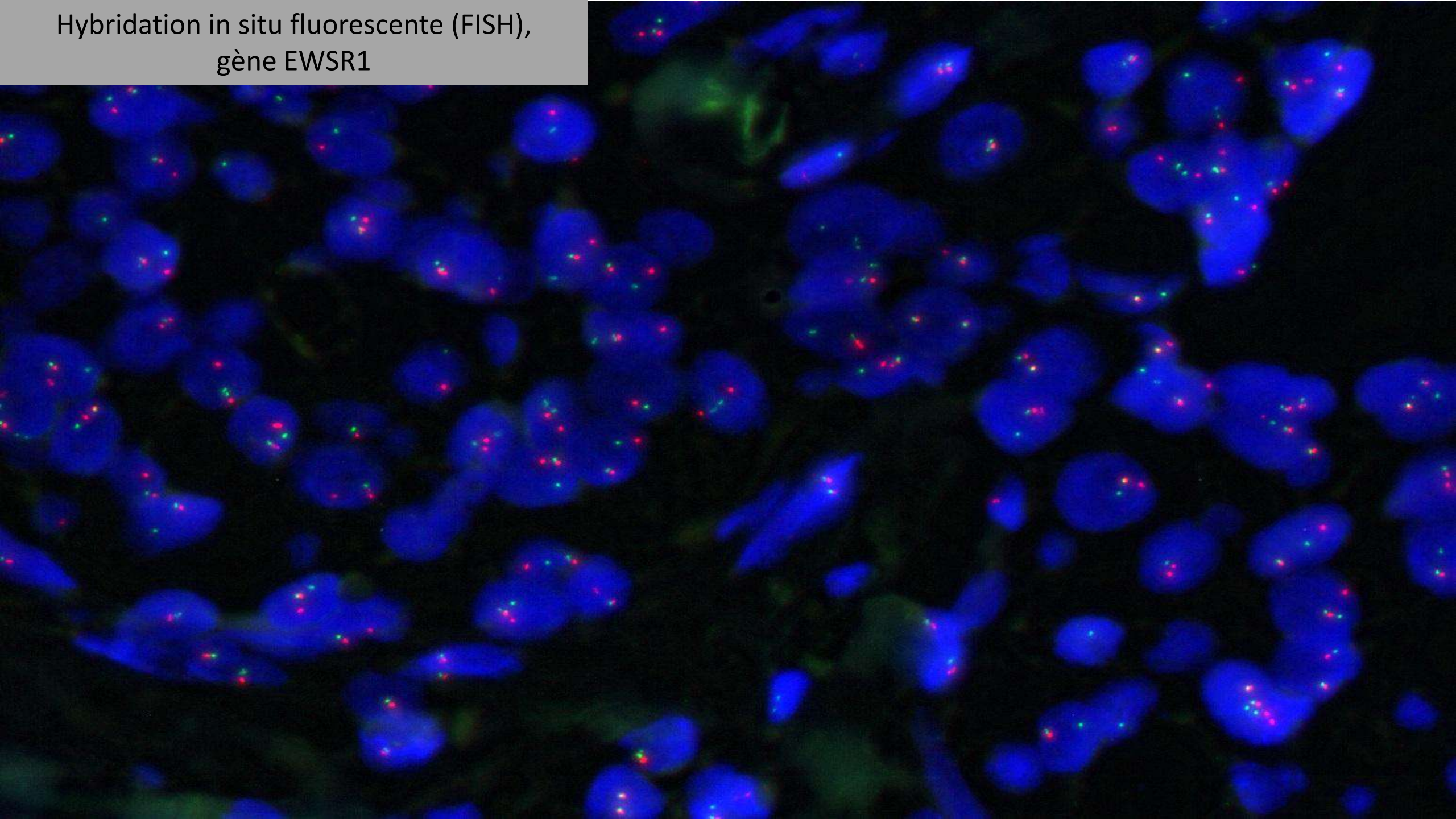
Hybridation in situ fluorescente (FISH),
gène EWSR1



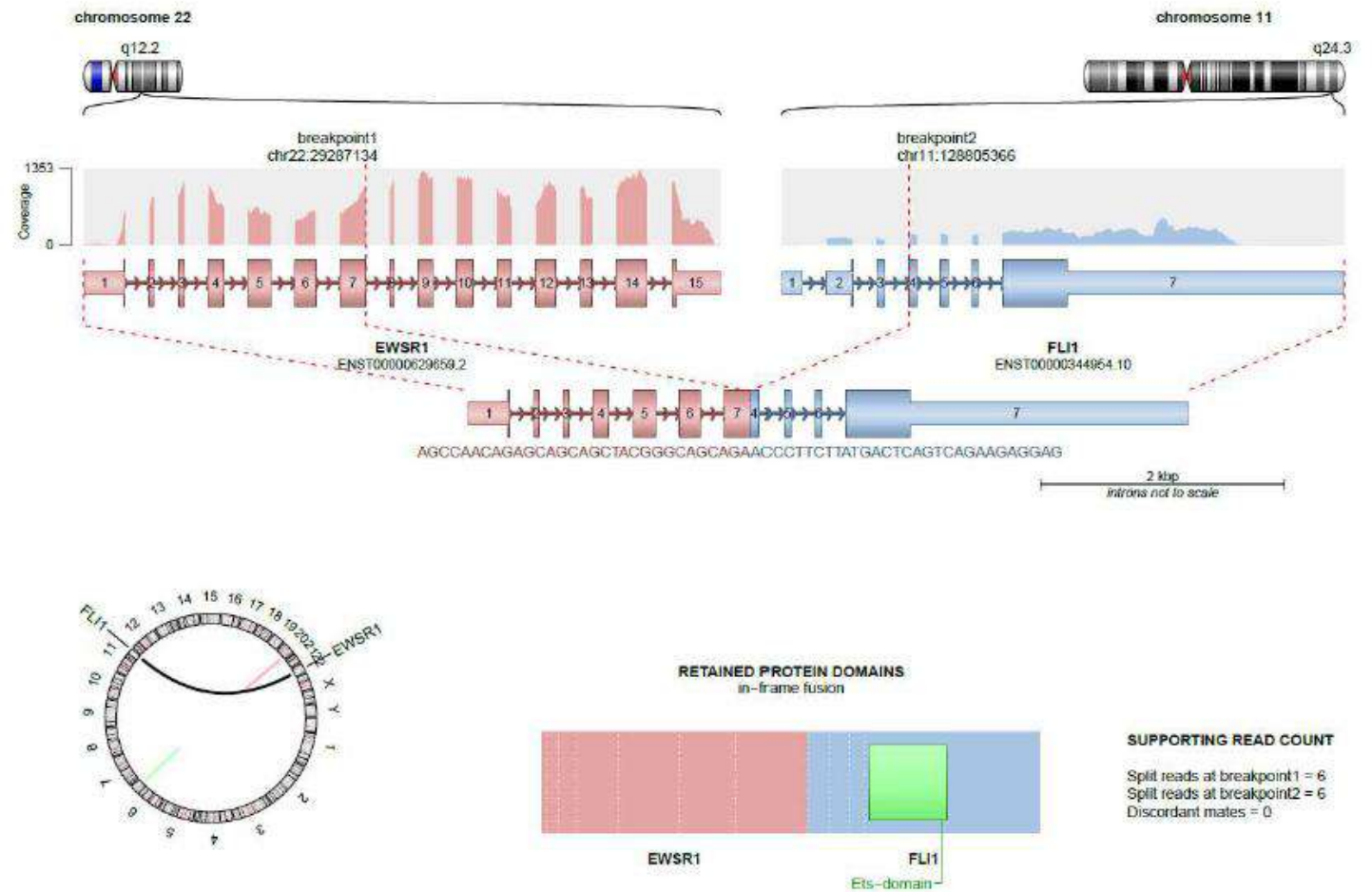
ZytoLight

SPEC EWSR1 Dual Color Break Apart Probe

Hybridation in situ fluorescente (FISH),
gène EWSR1



Analyse transcriptomique



Conclusion :

L'analyse ciblée a permis de mettre en évidence de transcrit de fusion ***EWSR1/FLI1*** au regard du Bed Fusion v2.2 (*).

Une première analyse utilisant des outils exploratoires a permis de rapporter un transcrit de fusion ***EWSR1/FLI1*** (*).

Présence du transcrit de fusion *EWSR1/FLI1*, caractéristique décrit dans les sarcomes d'Ewing (*).

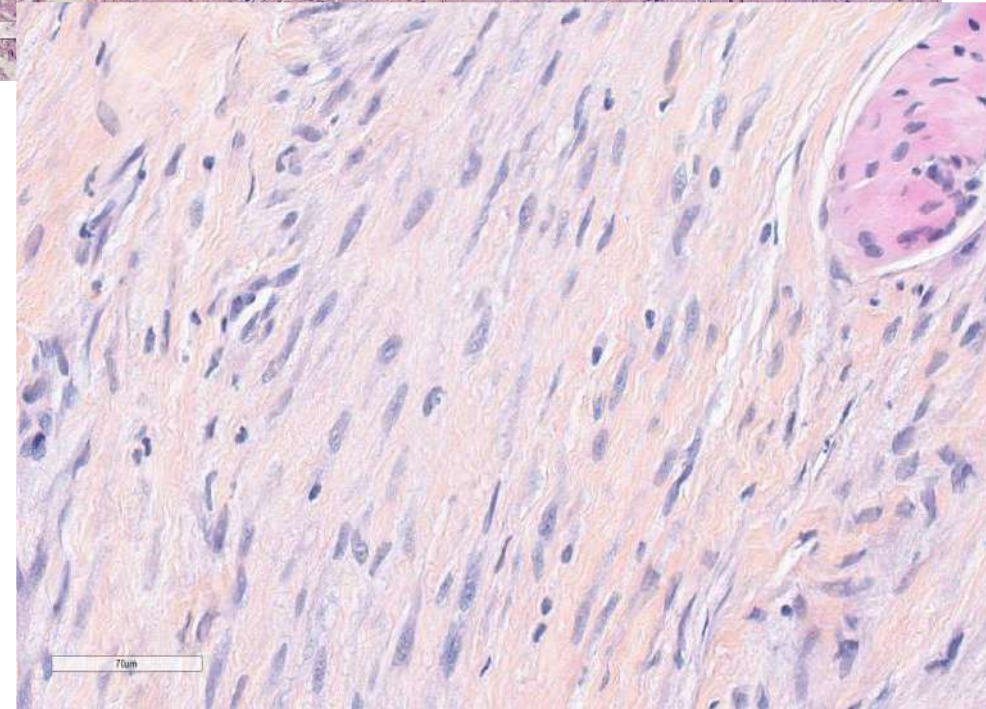
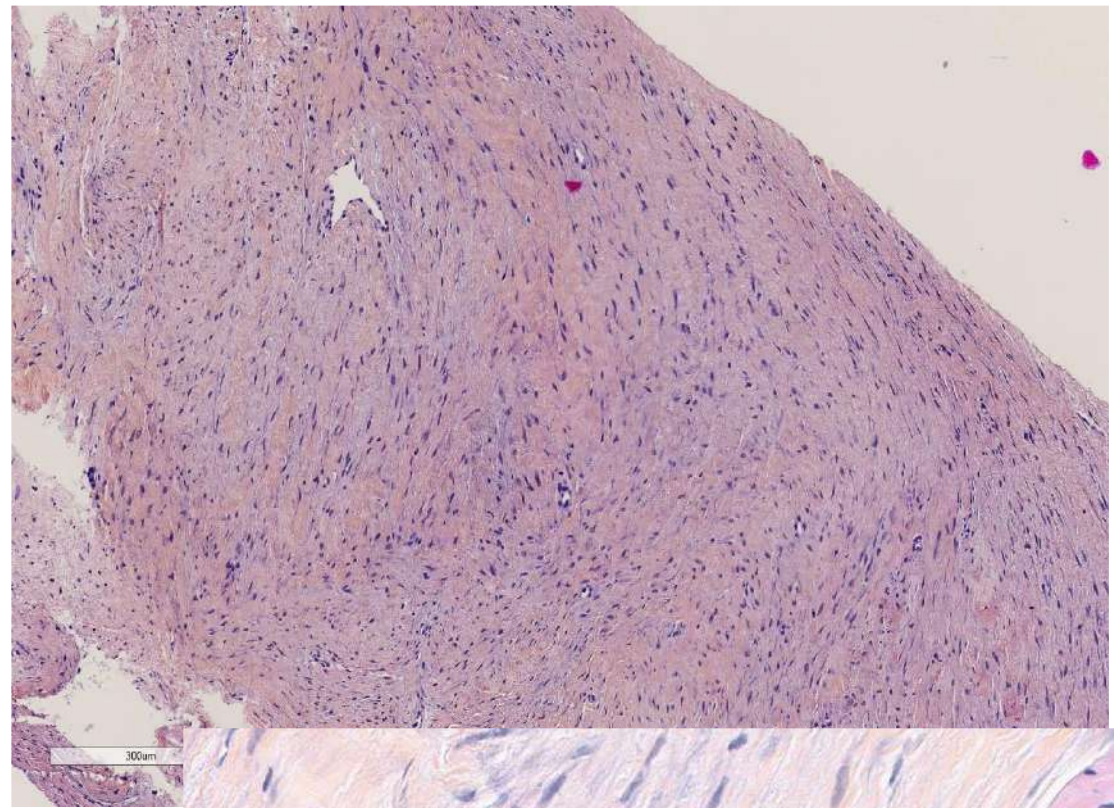
L'analyse des données d'expression par clustering agrège cet échantillon le groupe contrôle des **sarcomes d'Ewing**.

L'analyse a permis de noter la présence d'une variation hétérozygote de ***STAG2*** p.(Trp706Ter) (34X à 29,41%) décrite comme **Pathogène** (NM_001042749.1;c.2118G>A).

Représentation en Circos Plot.

Exemple de la tumeur desmoïde

- Tumeur desmoïde : tumeur intermédiaire localement agressive
- Tumeur conjonctive avec mutation activatrice
- Mutation activatrice : modification d'une séquence d'ADN dans un gène qui va déclencher l'activation anormale et permanente d'une protéine
- Mutations du gène CTNNB1 (code pour la protéine bêta-caténine)



- Séquençage de l'ADN
- Desmoïde sans mutation de CTNNB1 : peut révéler une prédisposition génétique aux cancers (polypose adénomateuse familiale)

VALIDATION TECHNIQUE

Extraction des acides nucléiques

Extraction à partir de coupes tissulaires épaisses (10 µm) fixées et incluses en paraffine, après macrodissection manuelle de la région d'intérêt.
Purification de l'ADN avec le kit Maxwell RSC DNA FFPE.
Purification des acides nucléiques totaux (pour les échantillons dont le numéro se termine par un "t") avec le kit Maxwell RSC RNA FFPE sur automate Maxwell RSC (Promega).

Technique DNaseq

Préparation des bibliothèques NGS : kit QIAseq Targeted DNA custom panel (QIAGEN). Séquençage sur automate MiSeq (Illumina). Analyse des séquences sur logiciel Biomedical Genomics Workbench (QIAGEN), génome de référence GRCh38 (hg38). Limite de détection analytique = 1% de fraction allélique.
Panel : AKT1 exon 3 (NM_001382430.1) ; ALK exons 22-25 (NM_004304.5) ; BRAF exons 11, 15 (NM_004333.6) ; CDKN2A exons 1, 2, 3 (NM_000077.5) ; CDKN2B exons 1, 2 (NM_004936.4) ; CTNNB1 exon 3 (NM_001904.4) ; EGFR exons 18-21 (NM_005228.5) ; ERBB2 (HER2) exons 19-22 (NM_004448.4) ; ESR1 exons 5, 7 et 8 (NM_000125.4) ; FGFR2 exons 7, 9, 12, 13 14 (NM_000141.5) ; FGFR3 exons 7, 9, 14 (NM_00142.5) ; GNA11 codons 183, 209 (NM_002067.5) ; GNAQ codons 183, 209 (NM_002072.5) ; GNAS codon 201 (NM_000516.7) ; H3F3A exon 2 (NM_002107.7) ; HIST1H3B exon 1 (NM_003537.4) ; HIST1H3C exon 1 (NM_003531.3) ; HRAS exons 2, 3, 4 (NM_005343.4) ; IDH1 codons 100, 132 (NM_005896.4) ; IDH2 codon 172 (NM_002168.4) ; KEAP1 exons 2-6 (NM_203500.2) ; KIT exons 8, 9, 11, 13, 14, 17, 18 (NM_000222.3) ; KRAS exons 2, 3, 4 (NM_004985.5) ; MAP2K1 (MEK1) exons 2, 3 (NM_002755.4) ; MET intron 13, exons 14, 19, 20 (NM_000245.4) ; NRAS exons 2, 3, 4 (NM_002524.5) ; PDGFRA exons 12, 14, 18 (NM_006206.6) ; PIK3CA exons 10, 21 (NM_006218.4) ; POLE exons 9, 11, 13, 14 (NM_006231.4) ; PRKD1 codon 710 (NM_002742.3) ; RET exons 11, 16 (NM_020975.6) ; STK11 exons 1-9 (NM_000455.5) ; TERT promoteur (NM_198253.3) ; TP53 exons 2-11 (NM_000546.6).

ONCOGENOMIQUE

PRELEVEMENT

Type de tumeur	Suspicion de tumeur desmoïde
N° ADN	23716Dt
Type de prélèvement	Biopsie Tumeur primitive
Contexte clinique	Diagnostic

PRISE EN CHARGE ANATOMOPATHOLOGIQUE

Examen anapath	25U01705
Type histologique	Tumeur desmoïde ?
Pathologiste : désarchivage & sélection	Dr Louise GALMICHE-ROLLAND (CHU Nantes)
% de cellules malignes	>50%
Pathologiste : quantification de la cellularité	Dr Louise GALMICHE-ROLLAND (CHU Nantes)

SEQUENCAGE DE L'ADN (NGS DNASEQ)

# Gène CTNNB1	Absence de mutation
# Gène TP53	MUTATION INTRONIQUE TP53 c.97-6C>T
# Autres mutations	Pas d'autre mutation somatique
# Altérations somatiques du nombre de copies (SCNA)	Aucune
Régions non-couvertes	Aucune
<i>Une région est non-couverte lorsqu'une partie de sa séquence est représentée par un nombre insuffisant de copies d'ADN pour pouvoir garantir la sensibilité de l'analyse, compte-tenu de la cellularité.</i>	

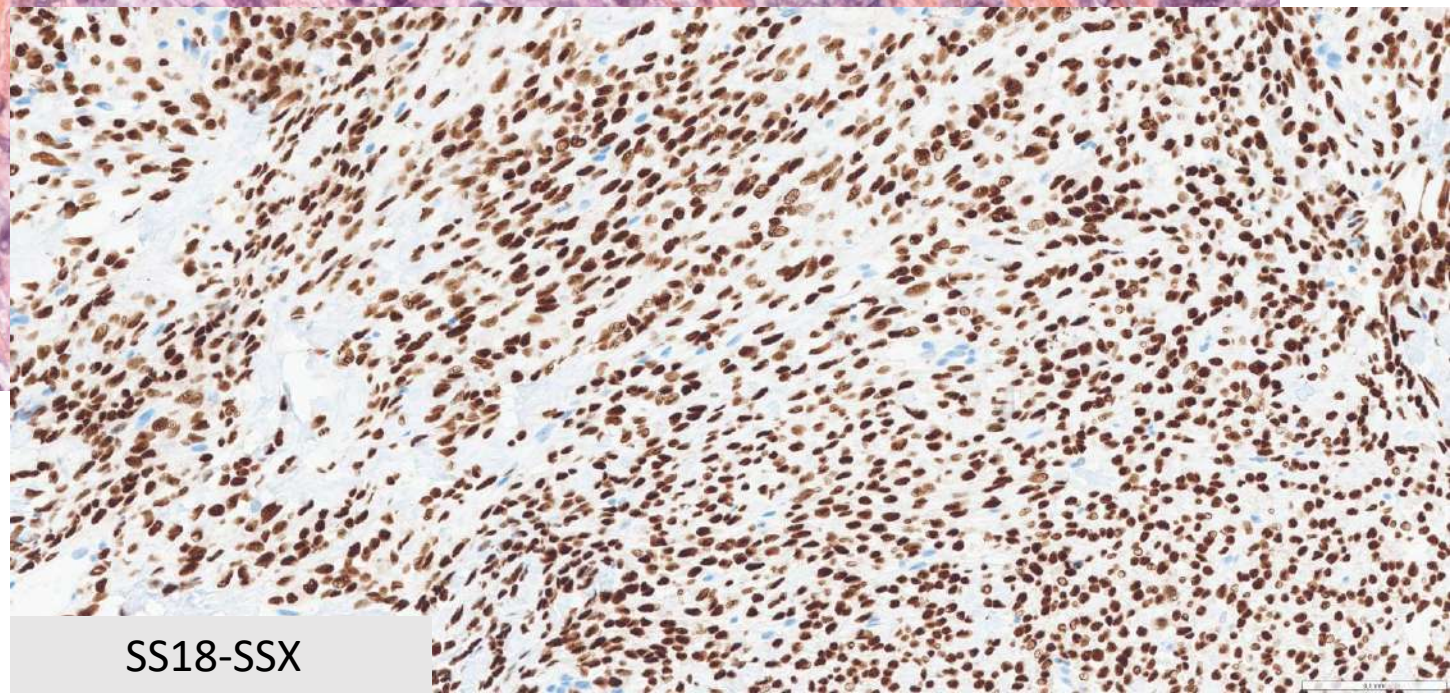
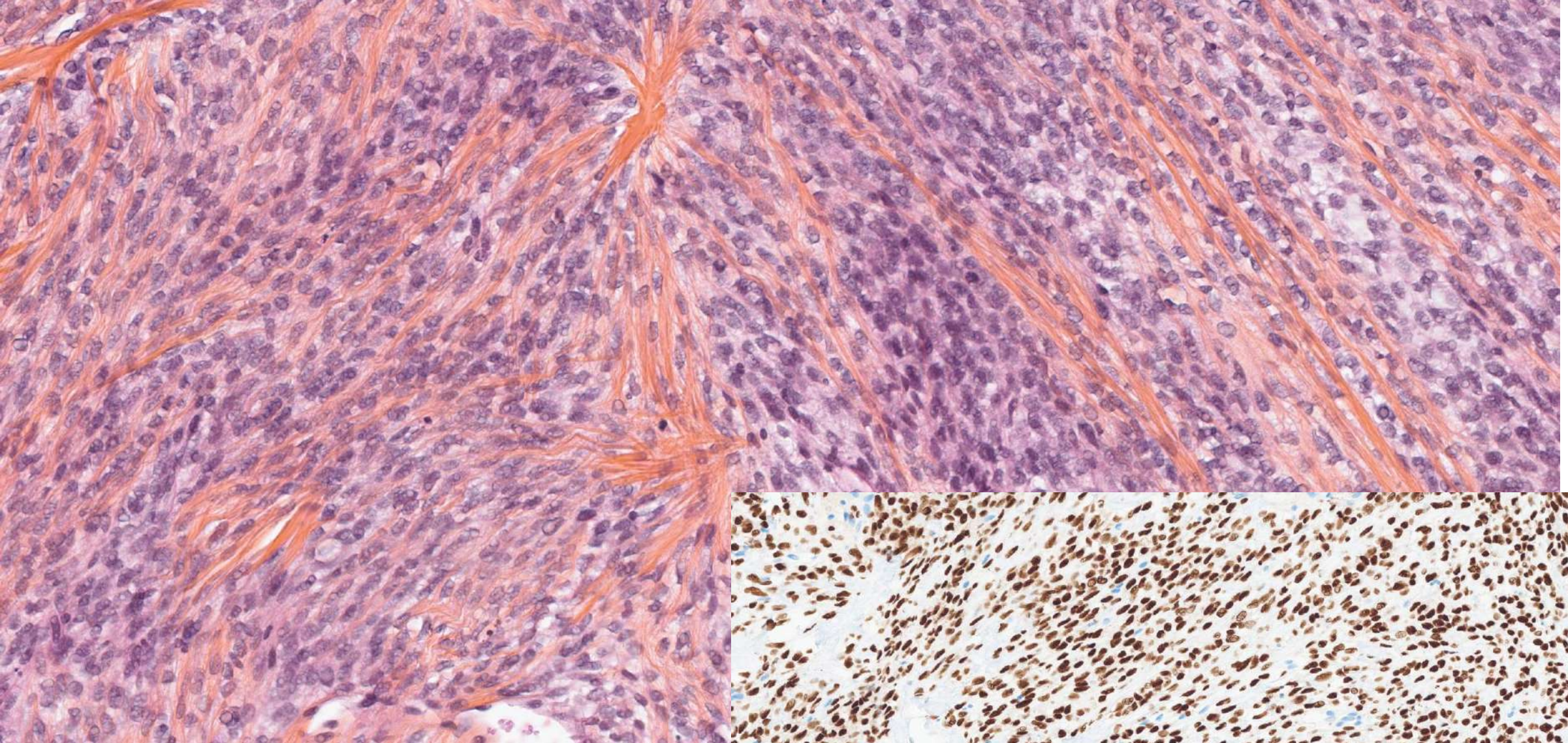
CONCLUSION

Absence de mutation du gène de la bêta-caténine.



Exemple du synovialosarcome

- Sarcome des tissus mous
- Sarcome avec aspect souvent indifférencié des cellules, monomorphe
- Immunohistochimie :
 - Des marqueurs non spécifiques : cytokératines, CD99, CD56
 - Un marqueur spécifique : SS18-SSX
- Marqueur : protéine chimérique produite par les cellules tumorales
- Lié à la présence d'une translocation spécifique
- Biologie moléculaire : facultative (immunohistochimie suffisante)



SS18-SSX

Exemple du liposarcome bien différencié

- Sarcome avec amplification spécifique de gène
- Présence anormale de nombreuses copies d'un gène dans le génome des cellules tumorales, entraînant une production anormale de protéines forçant la multiplication des cellules
- Tumeur graisseuse du rétropéritoine : peut ressembler histologiquement à de la graisse normale
- Pas de marqueur immunohistochimique
- Amplification du gène MDM2

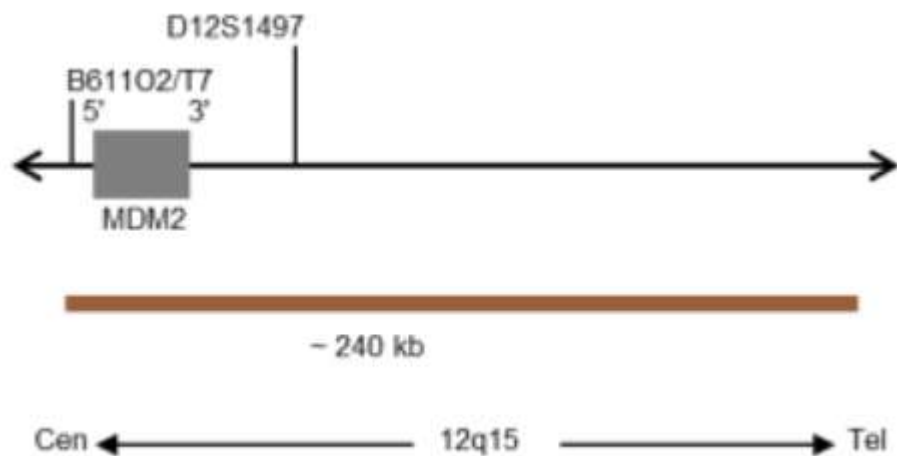


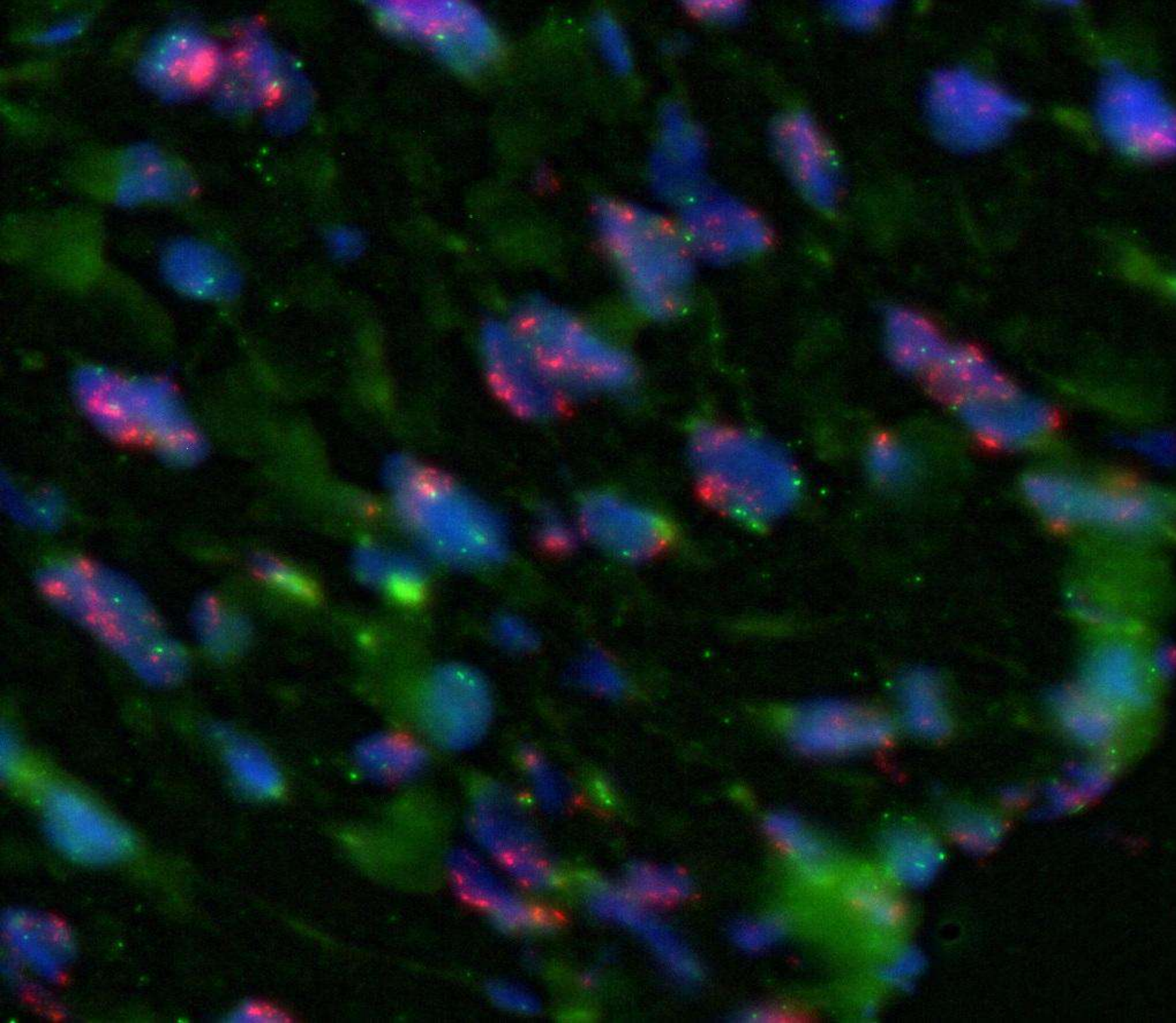
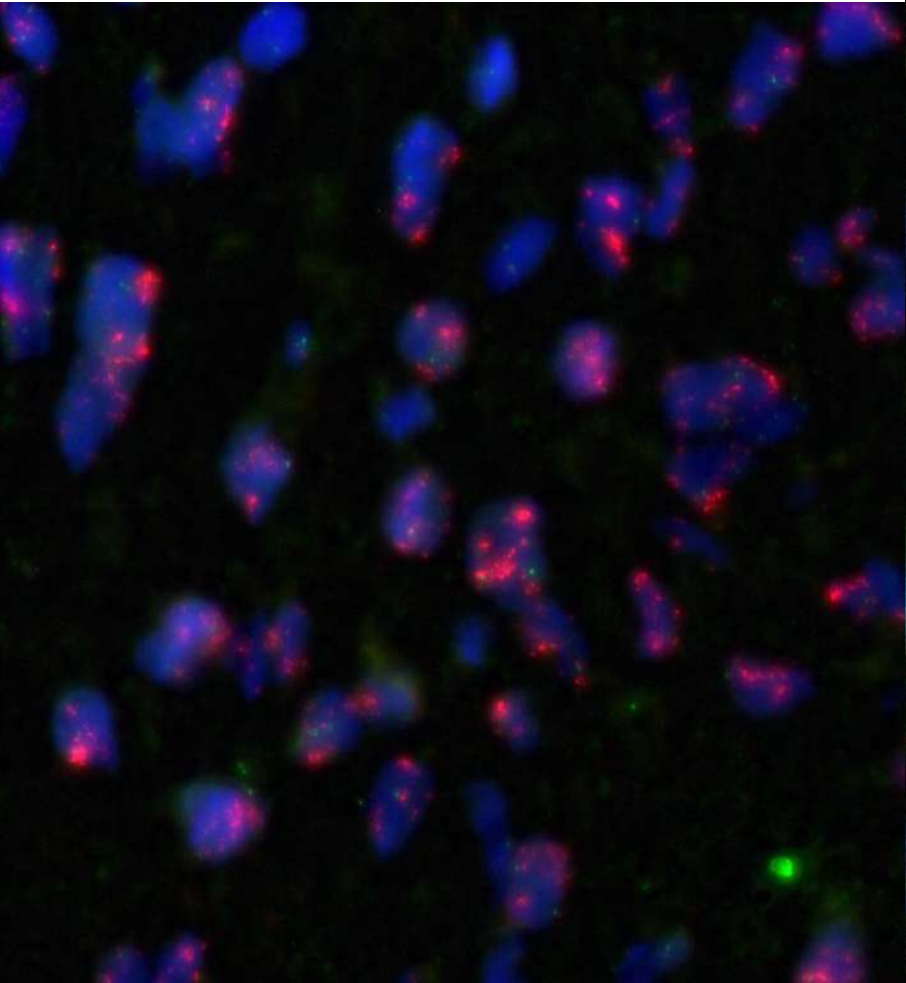
Fig. 1 : Carte de la sonde SPEC MDM2 (pas à l'échelle)

ZytoDot
SPEC MDM2 Probe

Situation normale	Faible niveau d'amplification de MDM2	Forte amplification de MDM2

Fig. 2: Résultats attendus dans les noyaux en interphase normaux et présentant une aberration

- Hybridation in situ
fluorescente (FISH), gène
MDM2



Diagnostic sur biopsie

- étape incontournable de la démarche diagnostique et de la prise en charge des sarcomes
- Modalités techniques discutées au préalable en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) regroupant l'ensemble des praticiens impliqués dans la prise en charge de ces maladies.
- Biopsie-ponction (par voie percutanée), sous scanner ou échographie
- sous anesthésie locale, à l'aiguille, en collaboration avec un radiologue et un médecin anatomopathologiste,
- Microbiopsie : bien gérer le matériel biopsique (analyse histologique, biologie moléculaire)
- Biopsie chirurgicale sous anesthésie générale :
 - prélèvement d'une quantité suffisante de tissus tumoraux
 - risque d'hématomes, de surinfection, de dissémination des cellules tumorales au niveau de la cicatrice

Conclusion

- Sarcomes : tumeurs rares et très diverses
- Apport de la biologie moléculaire : diagnostic, pronostic, traitement
- Anomalie moléculaire : pas toujours spécifique !
- Intégration correcte de l'ensemble des données : cliniques, radiologiques, histologiques, moléculaires
- Anapath : rôle dans la bonne gestion du matériel (petites biopsies)
- Temps de prise en charge pour le diagnostic : jours, semaines, mois...
- Importance du temps du bon diagnostic et du traitement adapté !

