2023
22 au 24 novembre
CARREFOUR PATHOLOGIE

CARACTÉRISATION ANATOMO-CLINIQUE DES SARCOMES DÉVELOPPÉS DANS LE SYNDROME DE LYNCH : RÉSULTATS DE L'ÉTUDE SARCLYNCH

François Poumeaud - Interne d'oncologie médicale, M2R.

Mercredi 22 Novembre 2023 – Carrefour Pathologie

INSTITUT UNIVERSITAIRE DU CANCER DE TOULOUSE
Oncopole

GGC
unicancer

Hôpitaux de Toulouse

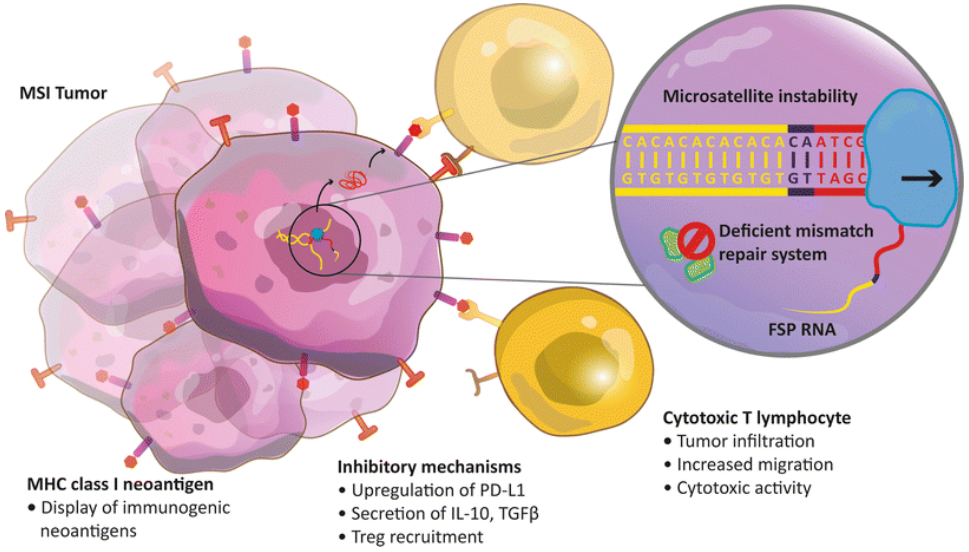
CRCT
Centre de Recherches en Cancérologie de Toulouse
ONCOPOLE

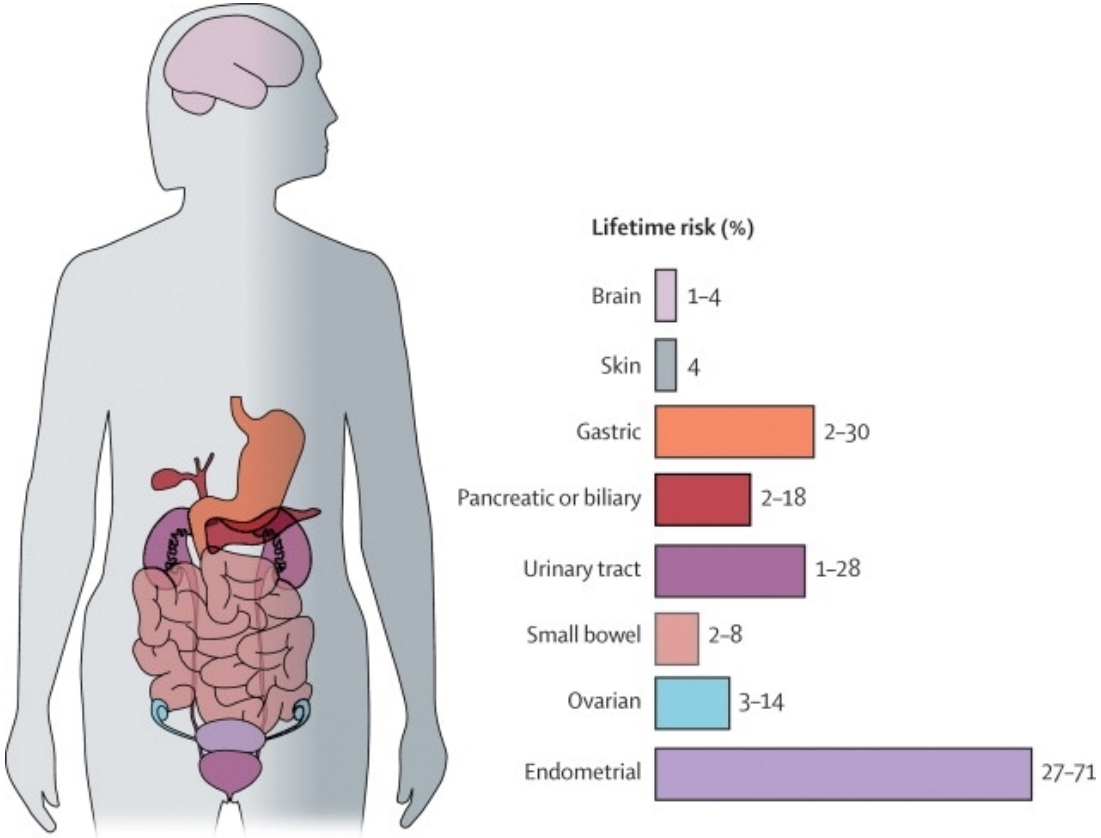
GROUPE SARCOME FRANÇAIS

Conflits d’intérêt

- Je n’ai aucun conflit d’intérêt à déclarer.

Syndrome de Lynch : un grand classique …





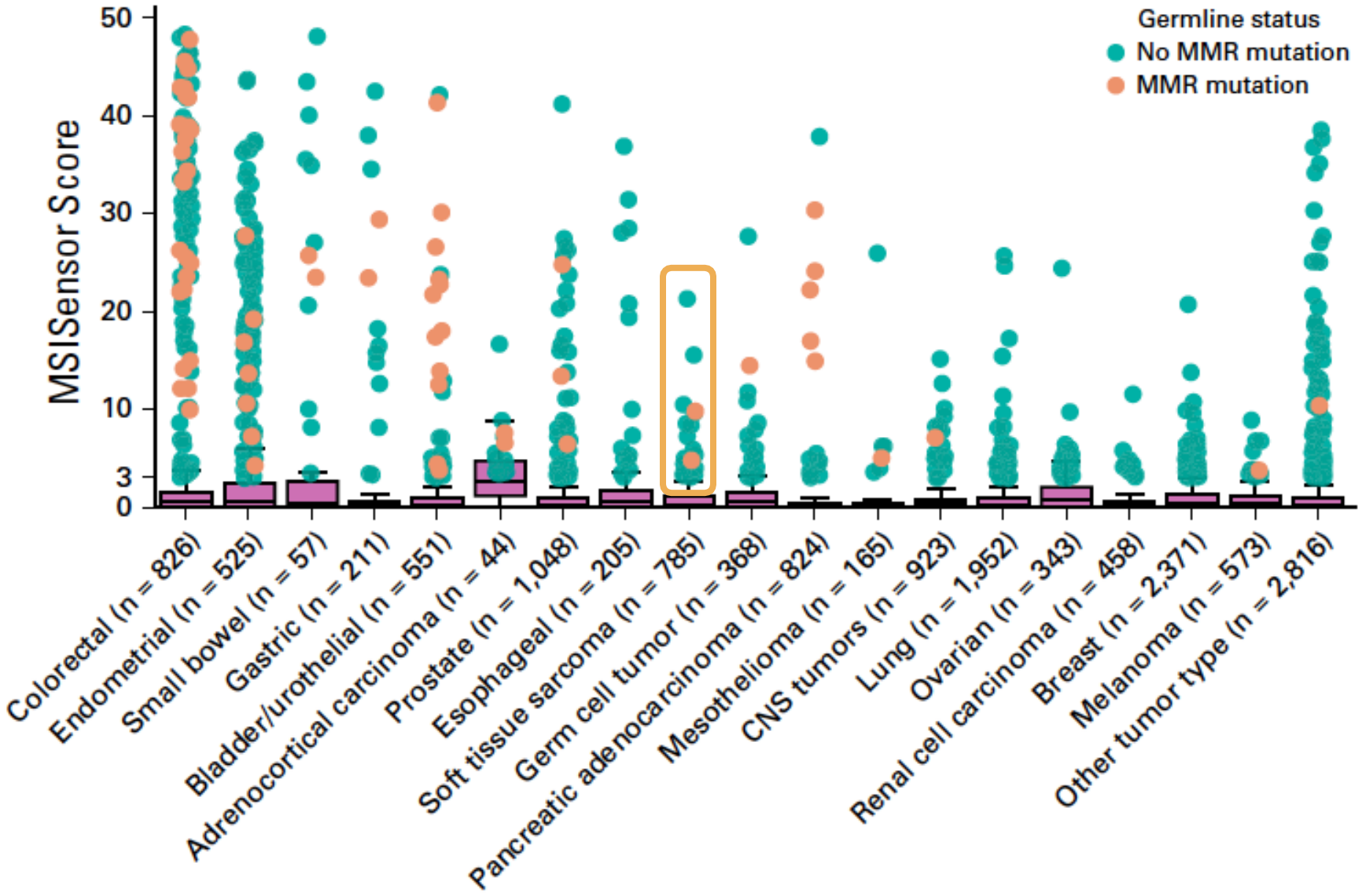
FDA U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION

CCR DRUG UPDATES | JULY 01 2019

FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Microsatellite Instability-High Solid Tumors FREE

Leigh Marcus; Steven J. Lemery; Patricia Keegan; Richard Pazdur

Syndrome de Lynch : un grand classique à redéfinir !



Latham et al, JCO, 2019

Sarcomes et Lynch : réalité ou fiction ?

Expérience locale

Pr Guimbaud R.

GGC
unicancer

Dr Valentin T.

15 pts « Sarcomes – Lynch »

Une rareté bien trop fréquente !!

Sarcomes et Lynch : réalité ou fiction ?

Expérience locale

Pr Guimbaud R.

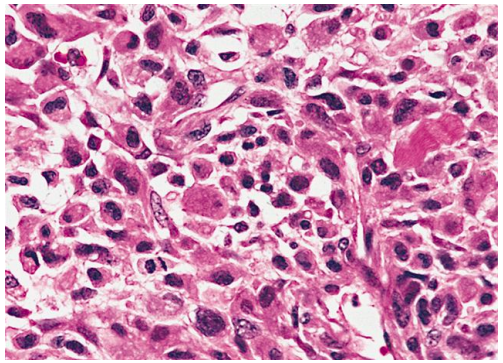
GGC
unicancer

Dr Valentin T.

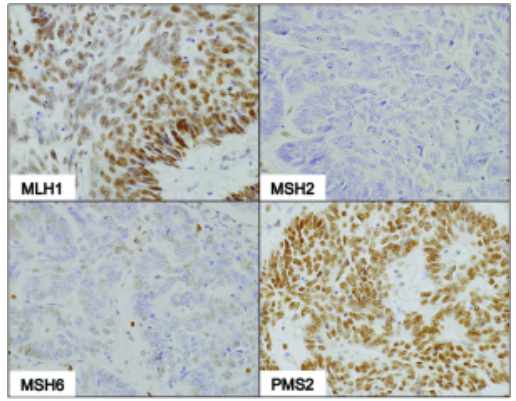
15 pts « Sarcomes – Lynch »

Une rareté bien trop fréquente !!

Revue systématique de littérature (N=95)



> 10 % rhabdomyosarcomes pléomorphes (pRMS).



Majorité patients mutés *MSH2.*

> 50% dMMR.

Poumeaud et al, Crit Rev Onco Hematol, 2023

doi : 10.1016/j.critrevonc.2023.104055

SarcLynch : 1ère étude nationale rétro-prospective.

Réseau National SARCOMES NETSARC +

GGC unicancer

131 patients identifiés

80 patients inclus

Critères d'inclusions :

1. Sarcome **prouvé**.

2. Syndrome de Lynch avec **mutation identifiée** :
   - Chez le patient.
   - Chez un apparenté de 1er degré + antécédent personnel de cancer du spectre dMMR.

Critères d'exclusions :

1. Diagnostic douteux avec tumeur épithéliale.
2. Absence de Syndrome de Lynch certain.
3. Doublons.
4. Refus de participation.

Plus importante cohorte mondiale à ce jour

Spécificités des « Sarcomes – Lynch »

1. D'authentiques Lynch !

- 70% antécédent personnel de cancers dont :
  - **76% de cancer colo-rectal.**
  - 56% autre cancer du spectre.

- Médiane de 2 cancers/patient (0-5).

Spécificités des « Sarcomes – Lynch »

1. D'authentiques Lynch !

- 70% antécédent personnel de cancers dont :
  - **76% de cancer colo-rectal.**
  - 56% autre cancer du spectre.

- Médiane de 2 cancers/patient (0-5).

2. Parcours distinctif

- **Sarcome 1er événement tumoral 46.4%.**

- 13.6% histoire familiale de sarcomes.

↓

Pathologistes = **1er rempart** d'un **Lynch non diagnostiqué !**

Spécificités des « Sarcomes – Lynch »

1. D'authentiques Lynch !

- 70% antécédent personnel de cancers dont :
  - **76% de cancer colo-rectal.**
  - 56% autre cancer du spectre.

- Médiane de 2 cancers/patient (0-5).

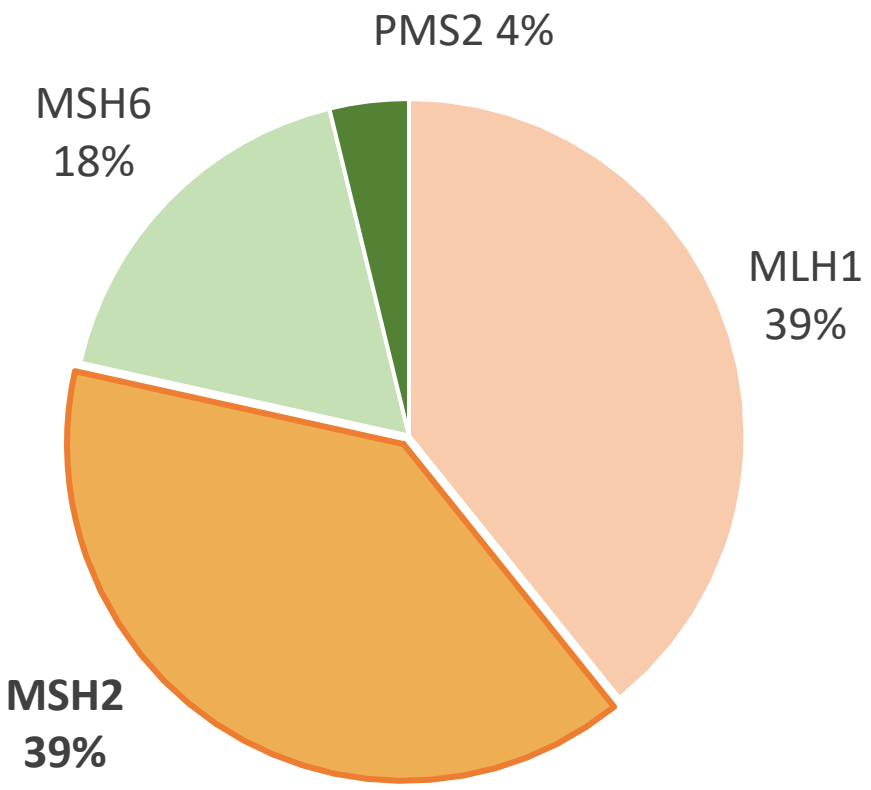
2. Parcours distinctif

- **Sarcome 1er événement tumoral 46.4%.**

- 13.6% histoire familiale de sarcomes.

Pathologistes = **1er rempart** d'un **Lynch non diagnostiqué !**

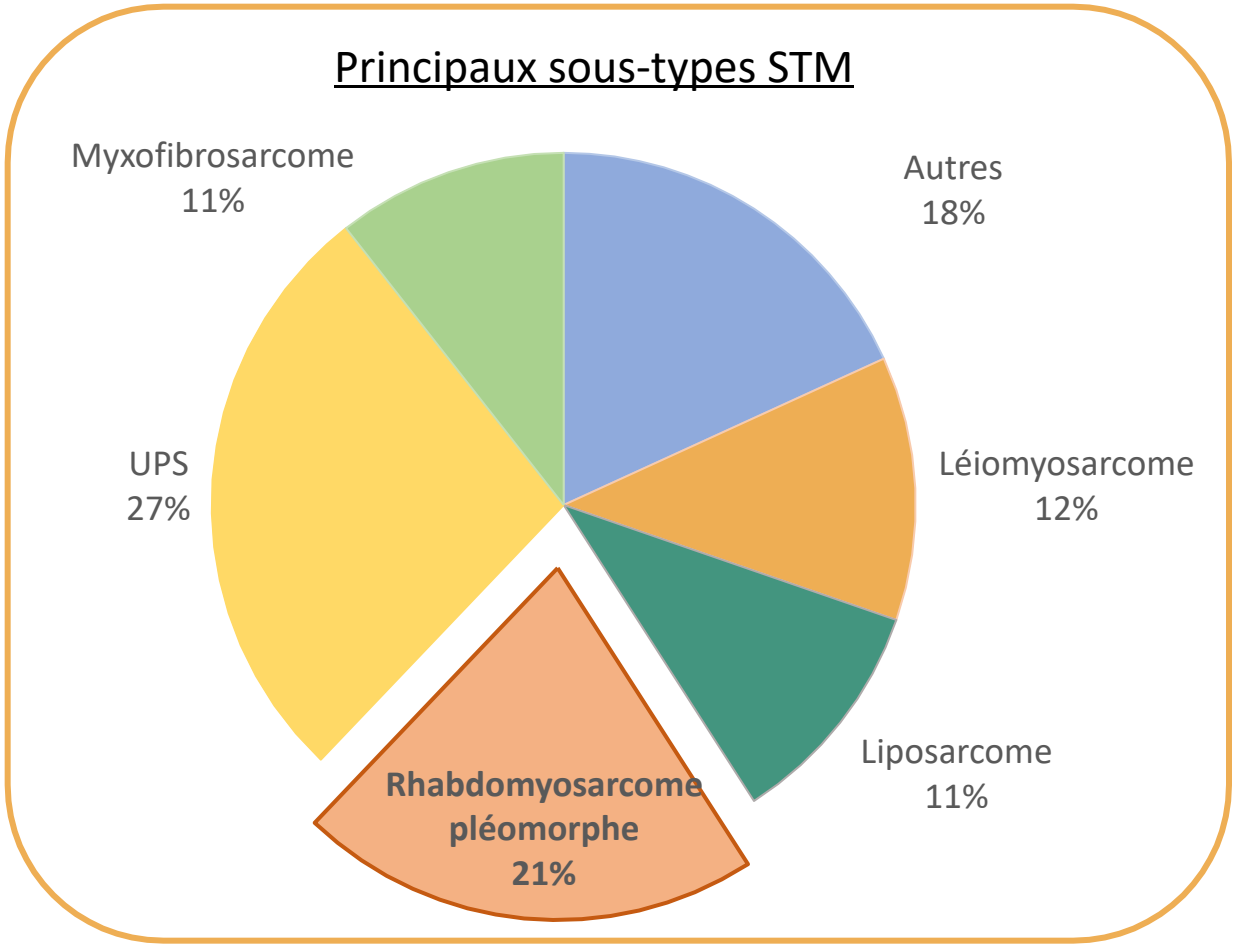
3. Prédominance mutations *MSH2* ?

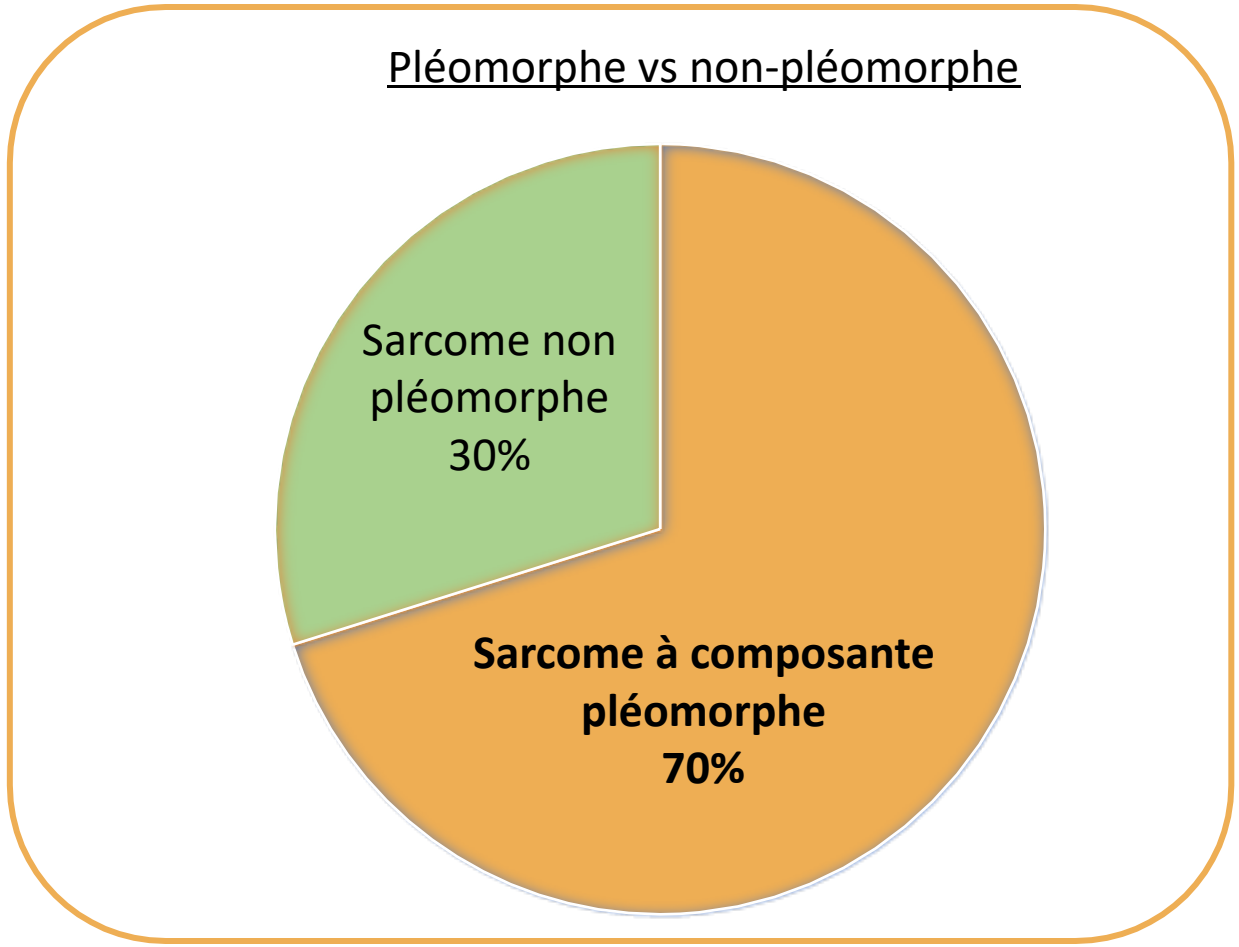


Prévalence ***MSH2*** mutés **Lynch « classiques »** : **23-27%**

Espenschield et al, JCO 2017

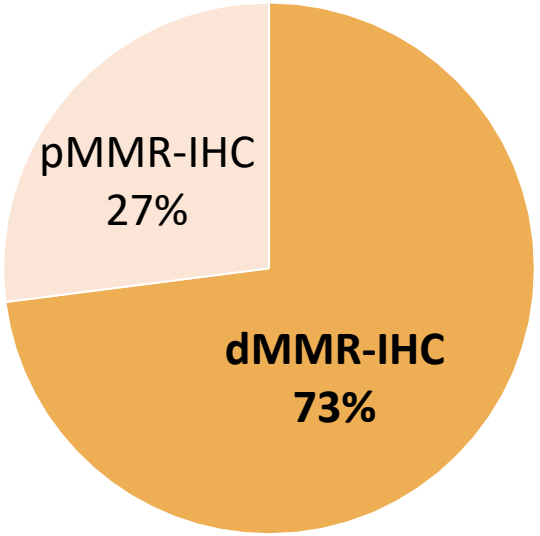
Spécificités des « Sarcomes – Lynch »



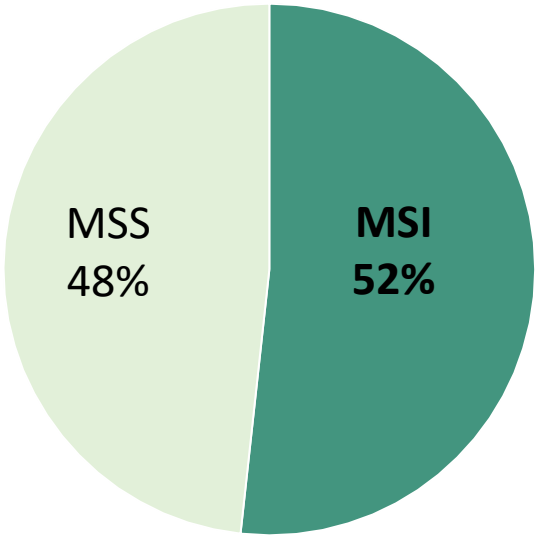


Rhabdomyosarcomes pléomorphes (pRMS) sont **associés** au **Syndrome de Lynch**

Spécificités des « Sarcomes – Lynch »



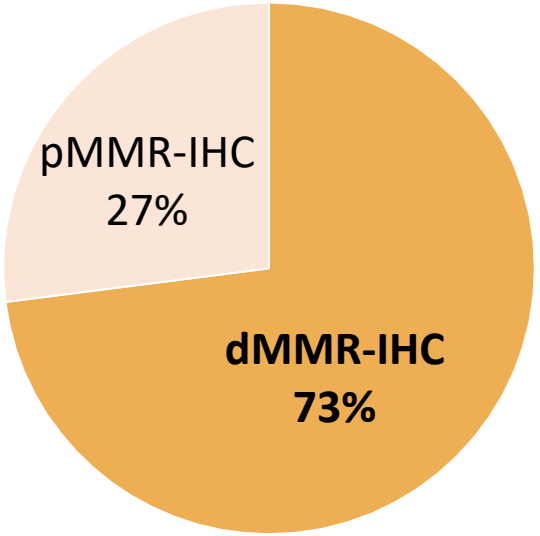
Immunohistochimie (N=37, 46%)



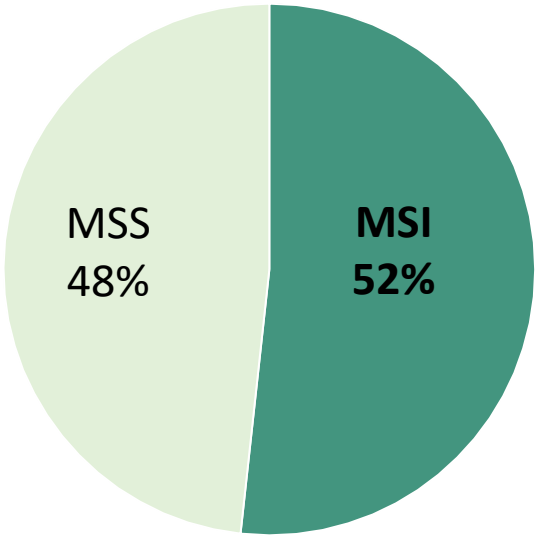
PCR-Pentaplex (N=29, 36%)

Pourquoi si peu de recherche du statut MMR chez des Lynch connus ?

Spécificités des « Sarcomes – Lynch »



Immunohistochimie (N=37, 46%)



PCR-Pentaplex (N=29, 36%)

30% discordance IHC/PCR-Pentaplex

	MSI	MSS	Total
dMMR-IHC	12 dMMR	**7 dMMR-IHC/MSS**	19
pMMR-IHC	**1 pMMR-IHC/MSI**	7 pMMR	8
Total	13	14	**27**

Nouvelle entité, nouvelle option thérapeutique ?

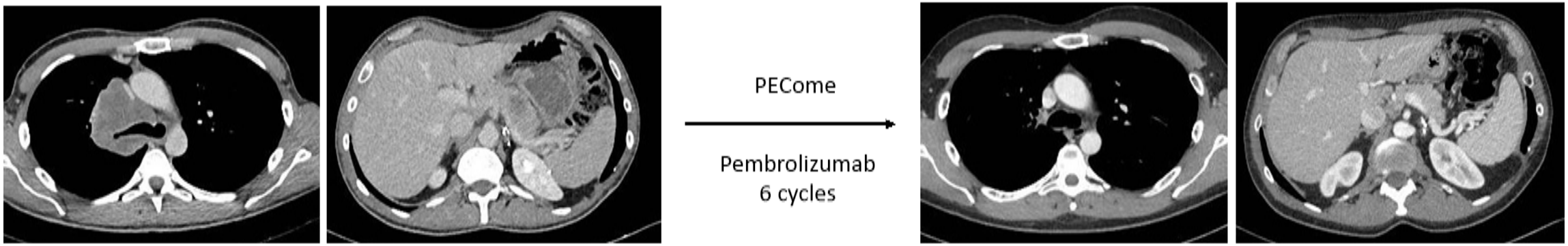
Patient	Age	Diagnostique	Stade	Biomarqueurs	ICI	Réponse	Durée
1	50	PEComa	Métastatique	dMMR TMB 15 Mut/Mb	Pembrolizumab	CR	24
2	43	pRMS	Localement avancé	**pMMR-IHC/MSI** TMB 16 Mut/Mb	Pembrolizumab	CR	12 *
3	19	pRMS	Métastatique	**dMMR-IHC/MSS** TPS = 60%	Nivolumab +/- Pazopanib	CR	28
4	57	UPS	Métastatique	NA	Dostarlimab	PR	13
5	51	Chordome	Métastatique	pMMR	Pembrolizumab	SD	9 *
6	54	Chondrosarcome	Métastatique	**dMMR-IHC/MSS**	Durvalumab Tremelimumab	SD	7 *
7	69	UPS	Localisé	dMMR-IHC TMB 5 Mut/Mb	Pembrolizumab Trabectidine	PD	1
8	41	Chondrosarcome	Métastatique	dMMR TMB 9 Mut/Mb	Pembrolizumab	PD	3

pRMS = rhabdomyosarcome pléomorphe ; CR = réponse complète ; PR = réponse partielle ; SD = maladie stable ; PD = progression ; * Toujours sous immunothérapie

Derrière les chiffres, un réel bénéfice clinique !

Baseline | **Meilleure réponse**

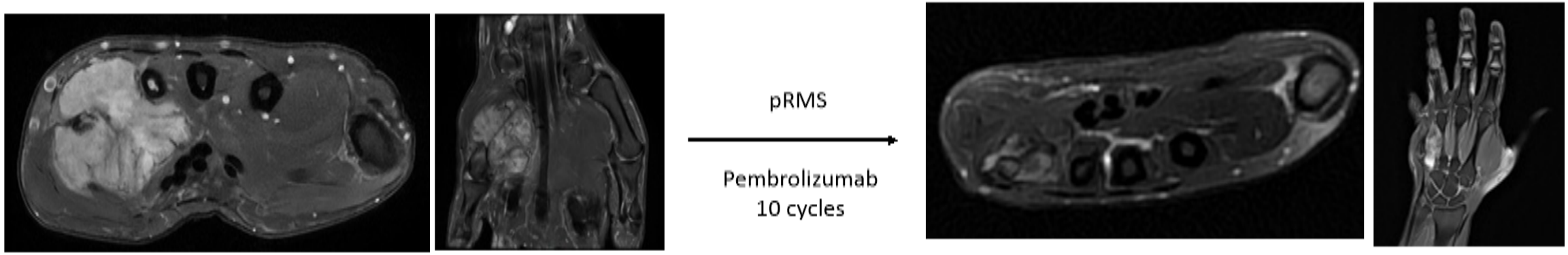
1.



« Ce patient était **pré-mortem** quand j'ai **initié le pembrolizumab** » Dr …

24 mois de réponse complète, OMS 0
Arrêt du **pembrolizumab** le mois dernier

2.



Radio-résistance, chimio-résistance
Projet **d'amputation**

1 an de réponse complète, toujours en cours
Sauvée de l'amputation !!

Perspectives et messages clés

Tumorothèque nationale et SarcLynch-GI

CRCT
Centre de Recherches en Cancérologie de Toulouse
ONCOPOLE

Dr Chibon F.

SarcLynch-GI

- Caractérisation génomique.
- Signature moléculaire CINSARC.
- Performance diagnostique MSI.

Perspectives et messages clés

Tumorothèque nationale et SarcLynch-GI

SarcLynch-GI

- Caractérisation génomique.
- Signature moléculaire CINSARC.
- Performance diagnostique MSI.

Dr Chibon F.

Messages clés

1. Les **sarcomes** semblent appartenir au **spectre tumoral** du **Syndrome de Lynch**.
2. Tout **UPS** et **rhabdomyosarcomes pléomorphes** doivent se voir proposer une **évaluation du statut MMR**.
3. **Privilégier** un dépistage **dMMR par IHC** (meilleure performance diagnostique).
4. Être **méfiant** en cas de localisations **musculaires**, **viscérales** ou **atypiques** chez un patient muté ***MSH2***.
5. Ces **sarcomes** peuvent être candidats à une **immunothérapie** (pour l'instant) **hors essais**.
6. **Relayez ce message à vos cliniciens !!!**

2023
22 au 24 novembre
CARREFOUR PATHOLOGIE

Remerciements

PATHOLOGISTES

Pr Selves J.

Pr Gomez A.

Dr Rochaix P.

EQUIPE ONCOSARC

CLINICIENS

Pr Guimbaud R.

Dr Fares N.

Dr Valentin T.

Hôpitaux de Toulouse

CRCT
Centre de Recherches en Cancérologie de Toulouse
ONCOPOLE

GGC
unicancer

GROUPE SARCOME FRANÇAIS

Annexes

SarcLynch : 1ère étude nationale rétro-prospective.

Réseau National SARCOMES NETSARC +

GGC unicancer

131 patients identifiés

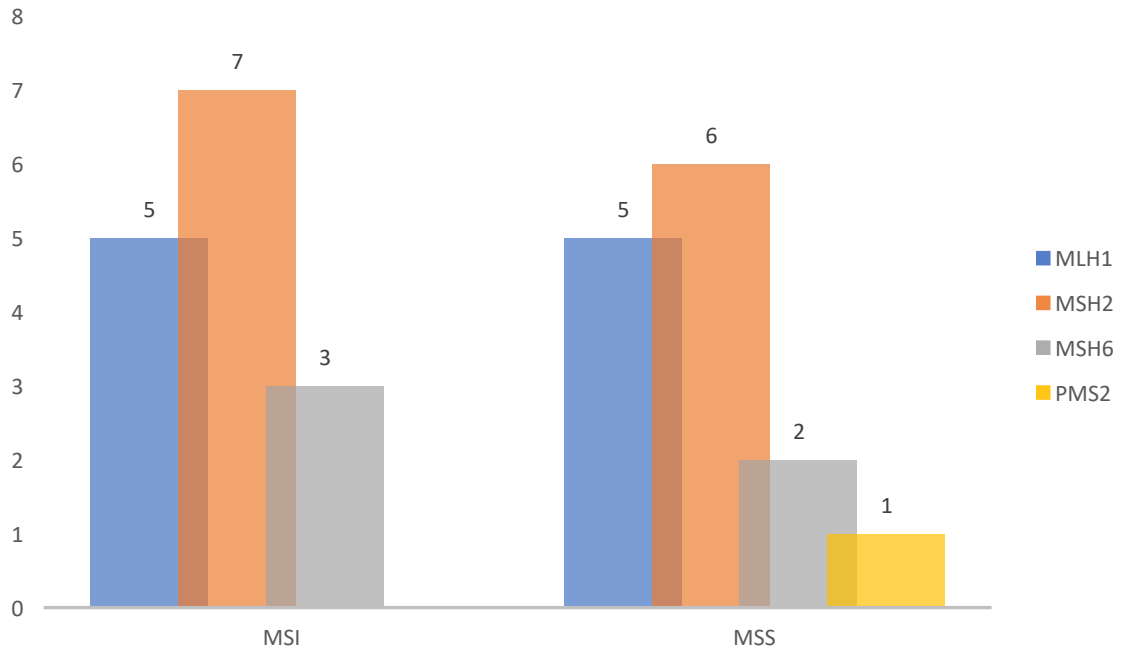
80 patients inclus

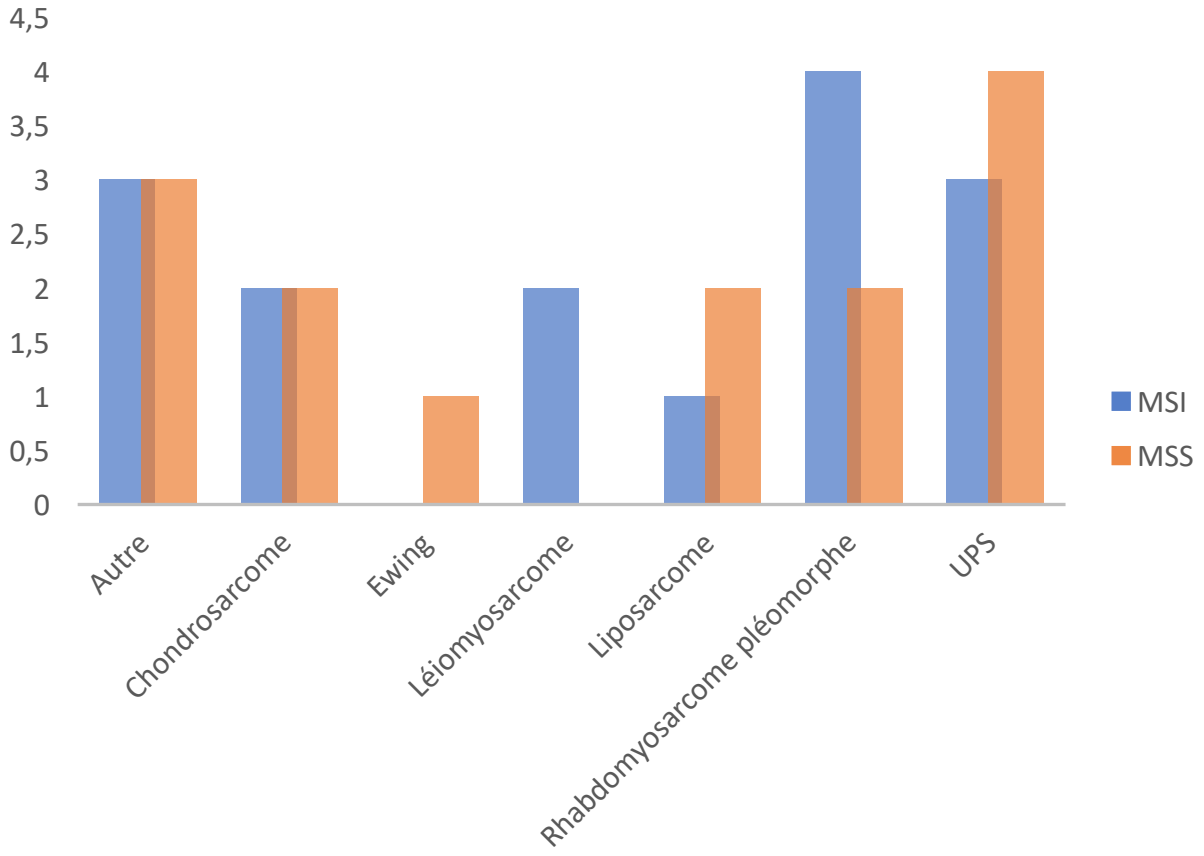
Plus importante cohorte mondiale à ce jour

Tableau 1 : Description de la population

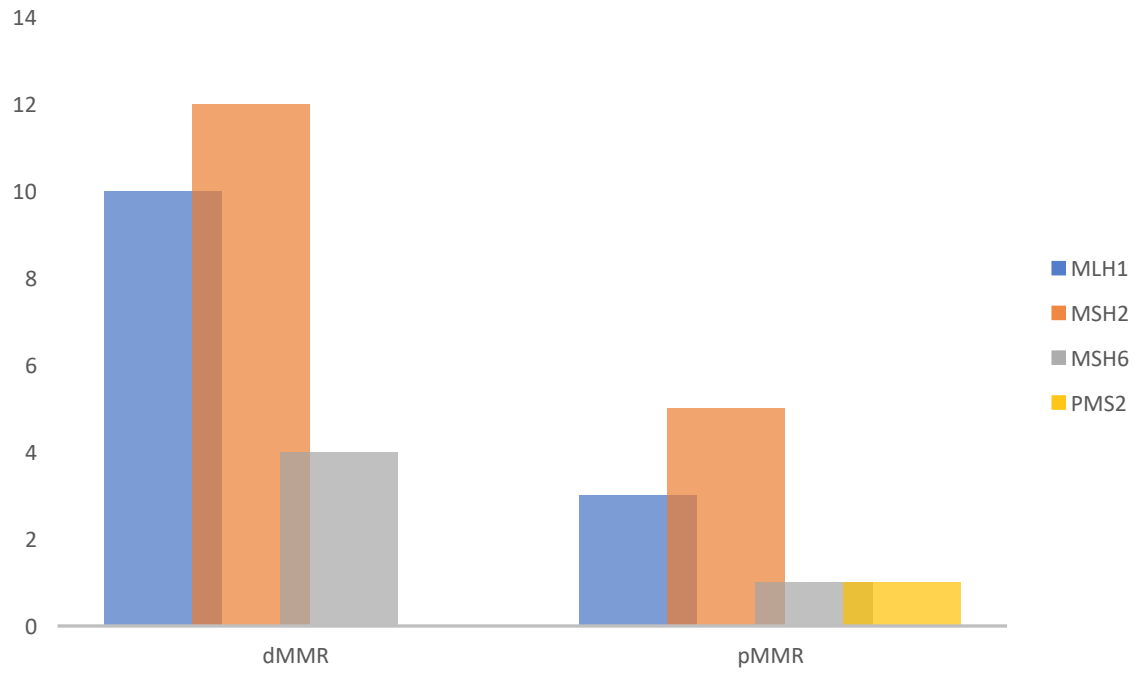
Caractéristiques	Total
Genre, n (%)	
Homme	41 (51)
Femme	39 (49)
Age au diagnostique	
Médiane (extrêmes)	52 (15-81)
Localisation, n (%)	
Membres	53 (68)
Tronc	10 (12.8)
Abdomen	7 (9)
Rétropéritoine	5 (6.4)
Tête et cou	3 (3.8)
Sarcomes induits, n (%)	
Radiothérapie	2 (2.5)
Zone traumatique	4 (5)

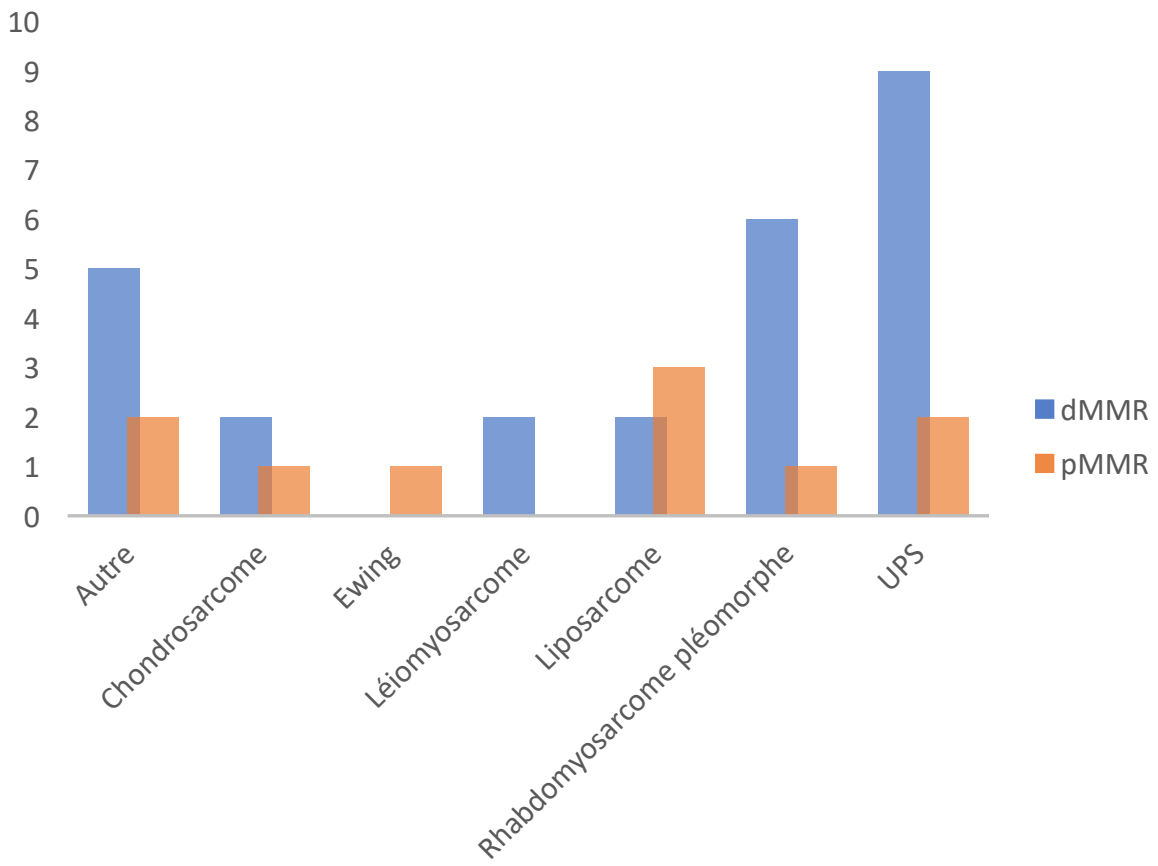
Analyses exploratoires



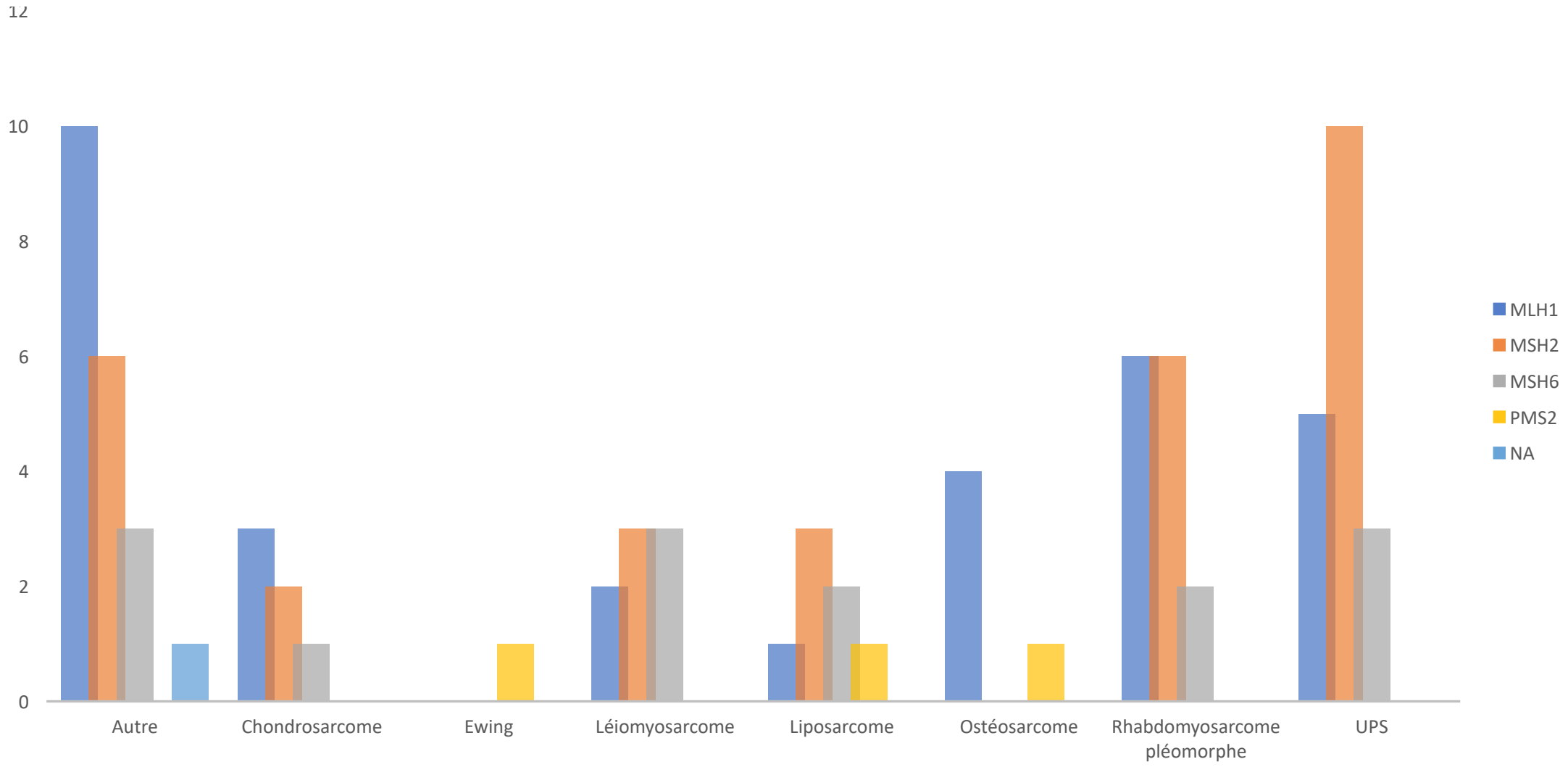
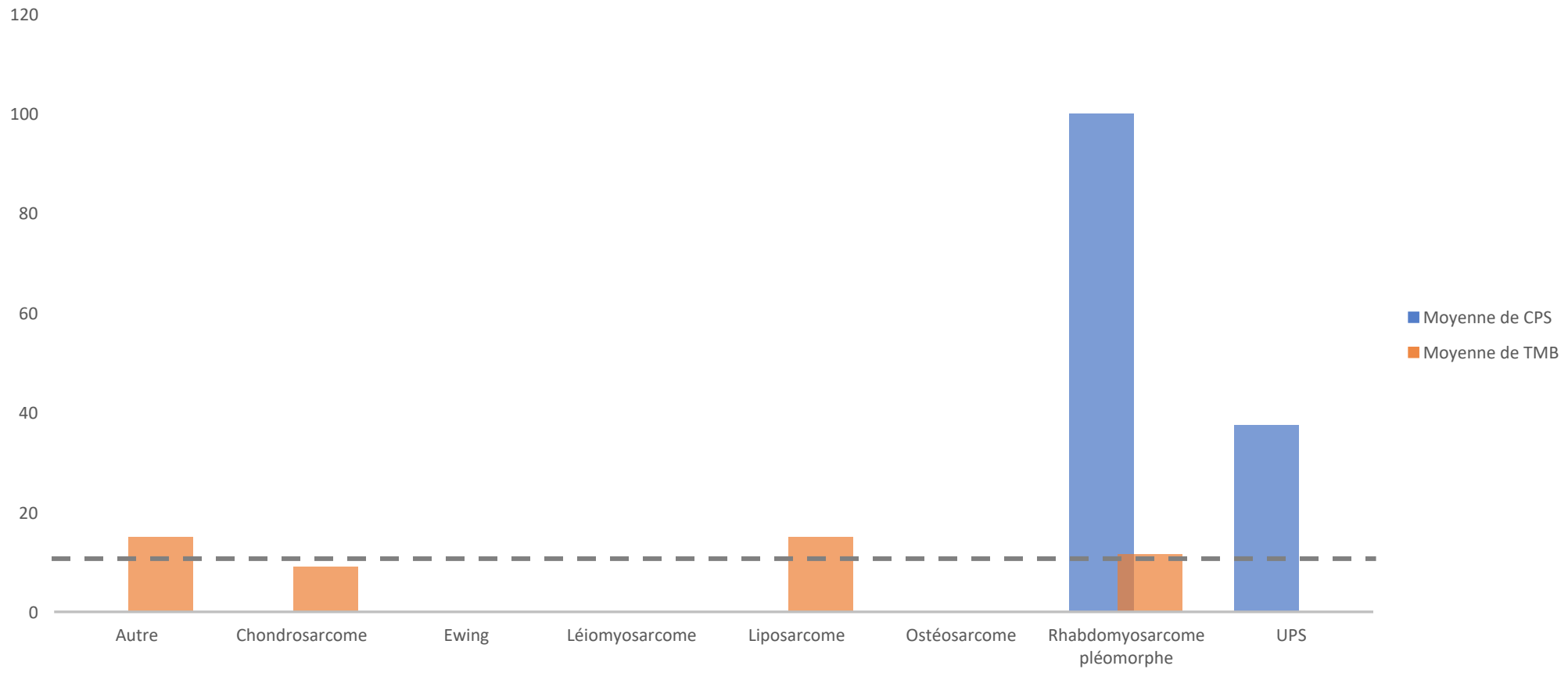


Analyses exploratoires





Analyses exploratoires



Analyses exploratoires