

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTÉ DE SANTÉ**

---

ANNÉE 2024

2024 TOU3 1574

**THÈSE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**  
**MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

par

**François POUMEAUD**

le 19 Septembre 2024

**CARACTÉRISATION CLINIQUE ET TUMORALE DES SARCOMES DÉVELOPPÉS**  
**CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS D'UN SYNDROME DE LYNCH :**  
**ÉTUDE NATIONALE « SARCLYNCH »**

Directrice de thèse : Pr Rosine GUIMBAUD

**JURY**

Madame la Professeure Florence DALENC  
Madame la Professeure Rosine GUIMBAUD  
Madame la Professeure Janick SELVES  
Monsieur le Docteur Nadim FARES  
Monsieur le Docteur Frédéric CHIBON  
Monsieur le Docteur Thibaud VALENTIN

Présidente  
Assesseur  
Assesseur  
Assesseur  
Suppléant  
Invité

## FACULTÉ DE SANTÉ

Département de Médecine, Maïeutique et Paramédical Doyen - Directeur: Pr Thomas GEERAERTS

### Tableau du personnel Hospitalo-Universitaire de médecine

2023-2024

#### Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard		
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre		
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel		
Doyen Honoraire	M. SERRANO Elie		
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre		
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel		
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis		
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel		
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis		
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe		
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth		
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis		
Professeur Honoraire	M. ATTAL Michel		
Professeur Honoraire	M. BARRET André		
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe		
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis		
Professeur Honoraire	M. BLANCHER Antoine		
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri		
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis		
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard		
Professeur Honoraire	M. BONNEVILLE Paul		
Professeur Honoraire	M. BOSSAVY Jean-Pierre		
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul		
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck		
Professeur Honoraire Associé	M. BROS Bernard		
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland		
Professeur Honoraire	M. BUJAN Louis		
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe		
Professeur Honoraire	M. CALVAS Patrick		
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude		
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre		
Professeur Honoraire	M. CARON Philippe		
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul		
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel		
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard		
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard		
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard		
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre		
Professeur Honoraire	M. CHIRON Philippe		
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel		
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean		
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel		
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean		
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri		
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel		
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine		
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas		
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric		
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette		
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges		
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline		
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean		
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel		
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.		
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique		
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy		
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean		
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE Jean-Paul		
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel		
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean		
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard		
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard		
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles		
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard		
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques		



**P.U. - P.H.**

**Classe Exceptionnelle et 1ère classe**

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. ACCADBLED Franck (C.E)	Chirurgie Infantile	M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'Urgence
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique	Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie, Santé publique	M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. ARNAL Jean-François (C.E)	Physiologie	M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire	M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E)	Hématologie, transfusion	M. MALAUAUD Bernard (C.E)	Urologie
M. BERRY Antoine (C.E.)	Parasitologie	M. MANSAT Pierre (C.E)	Chirurgie Orthopédique
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique cardiovascul
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. MARQUE Philippe (C.E)	Médecine Physique et Réadaptation
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique	M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MAURY Jean-Philippe (C.E)	Cardiologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra (C.E)	Médecine Vasculaire	M. MAZIERES Julien (C.E)	Pneumologie
M. BUREAU Christophe (C.E.)	Hépat-Gastro-Entérologie	M. MINVILLE Vincent (C.E.)	Anesthésiologie Réanimation
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépat-Gastro-Entérologie	M. MOLINIER Laurent (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique	M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire
Mme CHARPENTIER Sandrine (C.E)	Médecine d'urgence	M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. CHAUFOUR Xavier (C.E.)	Chirurgie Vasculaire	M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. PAYOUX Pierre (C.E)	Biophysique
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. PERON Jean-Marie (C.E)	Hépat-Gastro-Entérologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	Mme PERROT Aurore	Physiologie
M. COURBON Frédéric (C.E)	Biophysique	M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
Mme COURTADE SAIDI Monique (C.E)	Histologie Embryologie	Mme RAUZY Odile (C.E.)	Médecine Interne
M. DAMBRIN Camille	Chir. Thoracique et Cardiovasculaire	M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. RECHER Christian(C.E)	Hématologie
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie	M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. ROUX Franck-Emmanuel (C.E.)	Neurochirurgie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. SAILLER Laurent (C.E)	Médecine Interne
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie	M. SANS Nicolas	Radiologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. FOURCADE Olivier (C.E)	Anesthésiologie	Mme SELVES Janick (C.E)	Anatomie et cytologie pathologiques
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie	M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. GAME Xavier (C.E)	Urologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie, Santé publique	M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
Mme GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel (C.E)	Anatomie Pathologique	M. SOULAT Jean-Marc (C.E)	Médecine du Travail
M. GOURDY Pierre (C.E)	Endocrinologie	M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
M. HUYGHE Eric	Urologie	Mme TREMOLLIÈRES Florence (C.E.)	Biologie du développement
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Anatomie Pathologique
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie	M. VAYSSIÈRE Christophe (C.E)	Gynécologie Obstétrique
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique	M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie

**P.U. Médecine générale**

Mme DUPOUY Julie  
M. OUSTRIC Stéphane (C.E) Mme  
ROUGE-BUGAT Marie-Eve

**P.U. - P.H.**

**2ème classe**

M. ABBO Olivier  
Mme BONGARD Vanina  
M. BOUNES Vincent  
Mme BOURNET Barbara  
Mme CASPER Charlotte  
M. CAVIGNAC Etienne  
M. COGNARD Christophe  
Mme CORRE Jill  
Mme DALENC Florence  
M. DE BONNECAZE Guillaume  
M. DECRAMER Stéphane  
Mme DUPRET-BORIES Agnès  
M. EDOUARD Thomas  
M. FAGUER Stanislas  
Mme FARUCH BILFELD Marie  
M. FRANCHITTO Nicolas  
M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio  
M. GUERBY Paul  
M. GUIBERT Nicolas  
M. GUILLEMINAULT Laurent  
M. HOUZE-CERFON  
M. HERIN Fabrice  
M. LAIREZ Olivier  
M. LEANDRI Roger  
M. LHERMUSIER Thibault  
M. LOPEZ Raphael  
Mme MARTINEZ Alejandra  
M. MARX Mathieu  
M. MEYER Nicolas  
Mme MOKRANE Fatima  
Mme MONTASTIER Emilie  
Mme PASQUET Marlène  
M. PIAU Antoine  
M. PORTIER Guillaume  
M. PUGNET Grégory  
M. REINA Nicolas  
M. RENAUDINEAU Yves  
M. REVET Alexis  
M. ROUMIGUIE Mathieu  
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline  
M. SAVALL Frédéric  
M. SILVA SIFONTES Stein  
M. TACK Ivan  
Mme VAYSSE Charlotte  
Mme VEZZOSI Delphine  
M. YRONDI Antoine  
M. YSEBAERT Loic

Chirurgie infantile  
Epidémiologie, Santé publique  
Médecine d'urgence  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Chirurgie orthopédique et traumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
Cancérologie  
Anatomie  
Pédiatrie  
Oto-rhino-laryngologie  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Radiologie et imagerie médicale  
Addictologie  
Chirurgie Plastique  
Gynécologie-Obstétrique  
Pneumologie  
Pneumologie  
Médecine d'urgence  
Médecine et santé au travail  
Biophysique et médecine nucléaire  
Biologie du dével. et de la reproduction  
Cardiologie  
Anatomie  
Gynécologie  
Oto-rhino-laryngologie  
Dermatologie  
Radiologie et imagerie médicale  
Nutrition  
Pédiatrie  
Médecine interne  
Chirurgie Digestive  
Médecine interne  
Chirurgie orthopédique et traumatologique  
Immunologie  
Pédo-psychiatrie  
Urologie  
Rhumatologie  
Médecine légale  
Réanimation  
Physiologie  
Cancérologie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Hématologie

**Professeurs Associés**

**Professeurs Associés de Médecine Générale**

M. ABITTEBOUL Yves  
M. BIREBENT Jordan  
M. BOYER Pierre Mme  
FREYENS Anne  
Mme IRI-DELAHAYE Motoko  
Mme LATROUS Leila  
M. POUTRAIN Jean-Christophe  
M. STILLMUNKES André

**Professeurs Associés Honoraires**

Mme MALAUAUD Sandra Mme  
PAVY LE TRAON Anne  
M. SIBAUD Vincent Mme  
WOISARD Virginie

**MCU - PH**

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène	M. GASQ David	Physiologie
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie	Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BELLIERES-FABRE Julie	Néphrologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Médecine légale et droit de la santé
Mme BENEVENT Justine	Pharmacologie fondamentale	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	M. HAMDJ Safouane	Pharmacologie
M. BIETH Eric	Génétique	Mme HITZEL Anne	Biophysique
Mme BOST Chloé	Immunologie	M. HOSTALRICH Aurélien	Chirurgie vasculaire
Mme BOUNES Fanny	Anesthésie-Réanimation	M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme BREHIN Camille	Pneumologie	Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. BUSCAIL Etienne	Chirurgie viscérale et digestive	M. KARSENTY Clément	Cardiologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire	M. LAPEBIE François-Xavier	Médecine vasculaire
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie	Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie	Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme MAULAT Charlotte	Chirurgie digestive
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique	Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. CHASSAING Nicolas	Génétique	M. MONTASTRUC François	Pharmacologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire	Mme MOREAU Jessika	Biologie du dév. Et de la reproduction
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques	Mme MOREAU Marion	Physiologie
M. COMONT Thibault	Médecine interne	M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
M. CONGY Nicolas	Immunologie	Mme NOGUEIRA Maria Léonor	Biologie Cellulaire
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme PERICART Sarah	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CUROT Jonathan	Neurologie	M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	Mme PLAISANCIE Julie	Génétique
Mme DE GLISEZINSKY Isabelle	Physiologie	Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale	Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie	Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DELMAS Clément	Cardiologie	Mme RIBES-MAUREL Agnès	Hématologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale	Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie	Mme SALLES Juliette	Psychiatrie adultes/Addictologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail	Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme FABBRI Margherita	Neurologie	Mme TRAMUNT Blandine	Endocrinologie, diabète
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie	Mme VALLET Marion	Physiologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition	M. VERGEZ François	Hématologie
M. GANTET Pierre	Biophysique	Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire

**M.C.U. Médecine générale**

M. BRILLAC Thierry  
M. CHICOULAA Bruno  
M. ESCOURROU EmileMme  
GIMENEZ Laetitia

**Maîtres de Conférence Associés**

**M.C.A. Médecine Générale**

Mme BOURGEOIS Odile Mme  
BOUSSIER NathalieMme  
DURRIEU Florence Mme  
FRANZIN Emilie  
M. GACHIES Hervé  
M. PEREZ Denis  
M. PIPONNIER DavidMme  
PUECH Marielle  
M. SAVIGNAC Florian

## Remerciements

A ma Présidente de Jury et mentor,

### **Madame la Professeure Florence DALENC**

Professeure des Universités - Praticienne Hospitalière

Oncologie médicale - Sénologie

Je tenais à te remercier sincèrement pour ta bienveillance, ta disponibilité (soirs et week-ends compris !) et ton accompagnement tout au long de mon internat. Ta pédagogie, ton sens de l'éthique, ton écoute des patientes, ton investissement sans faille ont été de réels exemples. Merci d'avoir été si inspirante et de m'avoir partagé ta passion pour la sénologie. Je voulais sincèrement te remercier de m'avoir donné ma chance et de me permettre poursuivre la route à tes côtés, c'est un réel honneur pour moi. Merci pour ta confiance, j'espère en être digne.

A ma Directrice de Thèse,

**Madame la Professeure Rosine GUIMBAUD**

Professeure des Universités - Praticienne Hospitalière

Oncologie médicale - Digestive et oncogénétique

Cela a été un honneur pour moi de pouvoir réaliser ce travail de thèse sous votre direction. Merci de m'avoir fait bénéficier de votre expertise et de votre rigueur qui ont grandement contribué à la réalisation de ce travail. Je tenais également à vous remercier de m'avoir donné la chance d'exploiter cette passionnante thématique tant sur le plan clinique que sur le plan translationnel par la suite. Avec toute ma reconnaissance et mon profond respect.

Aux membres de mon jury de thèse,

**Madame la Professeure Janick SELVES**

Professeure des Universités - Praticienne Hospitalière

Anatomo-pathologie

Cela a été un honneur pour moi de pouvoir bénéficier de votre expertise sur ces différents projets au cours des deux dernières années. Merci de m'avoir fait découvrir votre spécialité et en entrevoir sa complexité. Je tenais à vous remercier pour le temps que vous avez pris pour me transmettre une partie de votre savoir et pour votre pédagogie.

**Monsieur le Docteur Nadim FARES**

Praticien Hospitalier – Oncologie digestive

Tu auras été un vrai guide au long de ce travail de thèse, de M2R, mais aussi dans l'internat : merci de tes conseils toujours bienveillants et de ton écoute attentive. Merci pour le temps que tu m'as consacré, y compris quand tu n'en avais pas. Tu as été, dès mon premier semestre, un réel exemple : à la fois excellent clinicien, proche de ses patients tout en étant un chercheur pertinent, qui met constamment la recherche au service des patients. Merci pour ta pédagogie et les réflexions passionnantes de ces deux dernières années. Au plaisir de continuer à collaborer de plus loin sur SarcLynch.

**Monsieur le Docteur Frédéric CHIBON**

Directeur de Recherche – INSERM U1037 Équipe OncoSarc

Merci de m'avoir accueilli au sein de ton équipe, pour ton temps et ta patience, pour tes explications, ton investissement. Ces huit mois ont été un privilège et resteront un souvenir ému dans mon parcours. Je te suis profondément reconnaissant pour la qualité des échanges et réflexions, pour ton souci de la rigueur et de l'exactitude : tu es et resteras une figure d'exemplarité dans mon parcours ! Merci de ne m'avoir jamais tenu rigueur de mes penchants sénologiques. Mais surtout, merci pour ton initiation attentive à la dégustation de

houblon : de Dunkerque à Dublin, Louvain et récemment Saint-Malo !

**Monsieur le Docteur Thibaud VALENTIN**

Praticien Hospitalier – Oncologie sarcomes

Merci Thibaud pour ton accessibilité et ta disponibilité au cours de ce travail de thèse. Merci également pour ce semestre au 2A qui restera l'un des meilleurs de mon internat et c'est en grande partie grâce à toi. Je n'oublierai jamais de peindre sans relâche et JAMAIS je ne céderai à la pleutrerie.

## **A mes collègues au cours de l'internat**

### **Oncologie digestive – CHU Rangueil**

**A toute l'équipe médicale de Rangueil (Corinne, Marion D., Pascale)** merci pour votre accueil et votre bienveillance pour ce premier stage d'internat. Vos conseils et votre accessibilité sont ce qu'on peut espérer de mieux pour débiter !

**Au Dr Marion Jaffrelot**, je n'aurais pas pu espérer meilleure cheffe de clinique que toi en ce début d'internat (confiné) ! Tu as toujours été disponible, aidante, à l'écoute, rassurante et profondément juste. Merci pour tes visites à l'HDS, tes cours, tes conseils médicaux et non médicaux. Tu n'auras pas réussi à nous mettre au sport avec Caro, mais tu m'auras confirmé mon goût pour l'oncologie : encore un grand MERCI !

**A Tic-et-Tac, Murielle, Mélanie, Angélique, Mylène et tout le reste de cette superbe équipe paramédicale**, merci de m'avoir tant appris quand je ne savais (vraiment !) rien faire, pour votre patience et votre bienveillance.

### **Oncologie-Radiothérapie – IUCT Oncopole**

**Au Pr Anne Laprie**, merci de m'avoir fait découvrir la radiothérapie en binôme : tu as changé du tout au tout ma vision remplie de préjugés. Tu es un réel exemple de ce qu'est une oncologue-radiothérapeute : professionnelle, humaine, qui connaît ses patients sur le bout des doigts et pense avant tout à la cohérence du parcours de soin. Merci de m'avoir partagé ton savoir et ton savoir-être. Merci également pour ta bienveillance au-delà du stage.

**Au Dr Anne Ducassou**, j'ai eu la chance de te croiser après ce stage de radiothérapie. A défaut d'avoir eu la chance d'apprendre à tes côtés, j'espère avoir la chance de travailler d'une manière ou d'une autre avec toi par la suite.

**A Mathilde**, une excellente surprise ! Tu es la collègue idéale : toujours prête à aider, toujours à l'écoute et de bon conseil, toujours pertinente de surcroît. Je te souhaite tout le meilleur pour ta nouvelle vie bordelaise.

**A tous les manips radios, spécialement à Samuel**, merci pour votre accueil.

### Oncologie médicale (1A) – IUCT Oncopole

**A Coralie Nieto**, je n'aurais assurément pas fini ce semestre sans tes *cheer-up* hebdomadaires, ton aide répétée et tous ces fou-rires qui m'ont bien remonté le moral ! Merci d'avoir été si soutenante, prévenante, présente, aidante. Ton nouveau service a bien de la chance.

**Au Dr Pierre Girardie**, tu aurais dû être décoré pour toute l'aide (spontanée) que tu nous as apportée avec Ombeline pendant ces six mois. Merci pour ton éthique professionnelle et ton humanité, je ne l'oublierai pas.

**Au Dr Delphine Larrieu**, tu m'auras fait hésiter pour la neuro-onco ! Tu es un exemple de dévotion, de rigueur, de précision et une incroyable clinicienne. Merci pour ces contre-visites nocturnes, ta transmission et la confiance que tu m'as portée. Au plaisir de retravailler avec toi.

**Aux Dr Mourey et Pouessel**, merci pour vos passages réguliers et votre accueil dans la discipline.

**A Nathalie et Isabelle**, merci d'avoir rendu ce semestre beaucoup plus simple et pour votre aide constante.

**A l'équipe complètement déjantée de l'onco 1A : quel dommage qu'il reste si peu de vous ! Quel honneur d'avoir pu apprendre avec et de vous.** **A Eloïse**, aussi pétillante que brillante, aussi drôle que tu as un accent du sud, merci pour ces 6 mois, toutes ces gardes où les patients ont eu de la chance de t'avoir ; **Baby**, la réactivité et le respect des patients comme maître mot, merci pour ta ténacité ; **Bessou**, quel plaisir d'avoir travaillé avec toi, les patients ont de la chance de t'avoir ; **Brunet**, merci pour ta rigueur et ta sympathie, ces 6 mois auront été un très chouette moment ; **Laury**, tu es une excellente infirmière, travailler avec toi était rassurant ; **Margaux et Bébou**, vous m'avez fait redécouvrir la beauté de votre métier, merci de toujours avoir le bien être des patients comme boussole, ne changez pas.

### Unité de soins palliatifs (USP) - Joseph Ducuing

**Au Dr Ingrid Payet**, tu es la rencontre qui m'aura le plus marqué de tout mon internat, sincèrement. Je passerai rapidement sur le côté médical, car il n'y a rien que j'écrirais ici que je ne t'aurais pas déjà dit. Merci d'avoir partagé avec moi tes réflexions, ton sens clinique, ton éthique : et quelle éthique ! Merci de m'avoir pris la main jusqu'à ton chemin de crête.

Merci pour ta curiosité, ton ouverture, ta tolérance, ton esprit-critique. Plus personnellement, merci pour tes traits d'esprits si subtilement amusants, ton accompagnement. Je suis reconnaissant que l'on puisse continuer de se voir.

**Au Dr Cédric Chaissac**, merci d'avoir accepté d'ouvrir ce terrain de stage dans ton unité, j'y aurais tellement appris. Merci pour ta gentillesse, tous nos échanges, ta bienveillance, la douceur de ton approche. Au plaisir de se recroiser.

**Au Dr Mathilde Bouchet**, tu es un exemple de douceur et de soucis du détail auprès des patients, toujours attentionnée et attentive, toujours alignée avec tes convictions.

**A toute l'équipe incroyable humaine de l'USP**, je garderai un souvenir ému de mon passage chez vous, merci de m'avoir si bien accueilli parmi vous. Ma vision des soins palliatifs ne sera plus jamais la même après vous.

### **Oncologie médicale (2A) – IUCT Oncopole**

**A Mme Chevreau**, ce fut un réel honneur et privilège pour moi d'avoir la chance d'apprendre à vos côtés au 1A puis sur votre dernier semestre en oncologie 2A. Merci d'avoir été toujours si juste, d'avoir toujours « lutté contre la médiocrité », d'avoir toujours eu le bien être du patient comme guide. Votre rigueur, votre sens du détail, votre humilité malgré l'excellence de votre parcours inspirent mon plus sincère respect. Je tâcherai de ne jamais oublier de soulever les draps des patients. J'espère que vous vous épanouissez sur vos bancs de fac de philosophie.

**Au Dr Ilfad Blazevic**, merci Ilfad pour ces 6 mois au 2A et pour ta disponibilité permanente, toujours d'humeur égale, de toujours avoir été bienveillant et aidant. Bonne chance pour la suite.

**A Laure Cescatti**, cadre aussi déjantée qu'efficace : quel bulldozer bariolé tu fais ! Avec toi, je ne me serai jamais inquiété de (l'absence) de place, tu avais toujours une solution, toujours au-devant de ce qui n'était pas prévisible. Ces points de 18h me manqueront. Tu as bien mérité ta nouvelle place au sommet. Quelle chance nous avons eu de travailler tous avec toi.

**A cette superbe équipe du 2A : vous êtes le joyau de cet oncopole ! A l'incroyable Doré**, tu m'auras tellement fait rire !! Travailler avec toi ne m'a jamais donné l'impression d'un effort, quelle facilité. Merci d'être toi, ne changes pas. **A Bessot**, quelle perte, quel gâchis de te savoir partie. Ma tristesse est à la hauteur de ce que tu m'auras apporté pendant ces six

mois. Promis, je ne jetterai jamais mes grosses tongues ! **Au fabuleux Guigui**, là encore une immense perte. Mais quel plaisir d'avoir travaillé à tes côtés : tu es un formidable soignant, humain, prévenant, attentionné tout en restant un infirmier hors pair. Merci pour toutes ces soirées à refaire le monde sur la terrasse du 2A et pour ton soutien indéfectible avec Enzo. Au plaisir de continuer à aller boire des coups avec toi. **A Audrey C. et Léa C.**, par risque de redite, je vous fais ce petit mot commun car vous m'avez été indissociablement indispensables pendant ces 6 mois au 2A. Vous avez le respect du patient à cœur et une approche plus holistique du soin qui rend chaque prise en charge si cohérente. Les patient.es ont de la chance de croiser votre route. J'ai eu la chance de pouvoir me former à vos côtés.

**A Luce Domingo**, tu fais partie de ces collègues qui marquent un parcours. Ton investissement auprès des patients et des équipes est admirable. Toujours le mot gentil qui fait avancer, toujours ajustée et pertinente, toujours douce et à l'écoute. Un merci tout particulier pour tes conseils au cours de ce semestre parfois émotionnellement difficile...

**A Emmanuelle et Joyce**, travailleuses de l'ombre sans qui tout serait bien moins facile. J'espère que vous avez conscience de tout ce que vous apportez aux patients, leur famille, aux équipes. J'espère qu'on pourra un jour vous remercier à la hauteur de ce que vous nous apportez au quotidien.

### **Anatomopathologie – IUCT Oncopole/CHU Toulouse**

**Au Dr Philippe Rochaix**, pas vraiment dans le jury mais pourtant si impliqué dans cette recherche ! Merci de m'avoir aussi bien accueilli en anapath, pour le temps que tu as pris pour me faire découvrir cette spécialité si abstraite au premier abord, d'avoir toujours été disponible pour ces centaines de lames MMR ... ! Ton émulation intellectuelle et ta curiosité sans borne ont été une réelle inspiration pour moi. Merci d'avoir été toujours disponible, toujours en ébullition, toujours motivé et partant, profondément gentil et bienveillant. J'espère pouvoir continuer à refaire le monde avec toi autour d'un (ou deux) cafés. Il me reste quelques semaines pour venir ranger cette forteresse de blocs à l'entrée de ton bureau ...

**Au Dr Camille Franchet**, merci de m'avoir fait découvrir la sénologie sous un autre angle et pour tous ces échanges passionnants, tu es un vrai puis de sciences. Merci pour San Antonio : tes encouragements, tes conseils et surtout le match avec Wimby : Go Spears Go !

**Au Pr Anne Gomez-Mascard et au Dr Christophe Bontoux**, merci de m'avoir permis de collaborer avec vous et d'avoir partagé votre expertise sur les sarcomes osseux. Au plaisir de vous recroiser.

**Au Dr Anne-Cécile Brunac**, j'aurais aimé travailler davantage avec toi : merci pour tes conseils éclairés et toutes tes explications.

**A tous mes co-internes d'anapath**, merci pour votre accueil, votre formation, votre aide pendant ces interminables macroscopies et surtout pour votre sympathie : on aura bien rigolé !

**A Tatiana Rabotinskaya, Nadine Argent et toutes les technicien.nes d'anapath**, merci pour l'aide précieuse que vous m'aurez apportée bien au-delà du stage, toujours prêt.es à aider et toujours avec le sourire. Je vous dois beaucoup, merci.

#### Équipe 19 OncoSarc - CRCT

**Aux Dr Pérot et Delespaul, a.k.a les morues**, je vous dois tout ce que j'ai appris lors de ce stage. **Gaëlle**, merci d'avoir pris le temps de m'accompagner, me former, me remontrer 200 fois où était chaque réactif, d'être restée jusqu'à 21h pour sauver mes premières CGH, pour ton temps, ta pédagogie. Que dieu me garde d'avoir dérégulé tes pipettes Affy' ou de ne pas avoir éteint les centris. **Lucile**, punk au grand cœur, quel plaisir d'avoir pu partager ce bureau aux airs d'open space avec toi. Je reste sincèrement admiratif de ta connaissance encyclopédique du sarcome et de la science de manière générale. Merci pour ces discussions passionnantes et passionnées. A quand un prochain arrosoir ? **A toutes les deux, un chaleureux merci** pour votre accompagnement, votre amitié, votre temps, votre aide, vos sens de l'humour douteux (Titres !), vos conseils, vos bitchages.

**A Natacha**, je garderai un souvenir précis de toutes nos conversations dans ta grotte de bio-informaticienne. Merci d'avoir été cette altérité nécessaire à tout médecin et de jamais m'avoir tenu rigueur de mon humour noir. Au plaisir de te revoir, vraiment.

**A Lise, Rémy et Sofia**, je vous souhaite le meilleur pour la suite.

#### A tous les autres

**A Carole Baraduc et Cathy Barthié**, les deux piliers de l'oncologie toulousaine : toujours aidantes et indéfectibles, vous avez tellement facilité mon internat (et celui de tant d'autres

internes ...). Un sincère merci pour votre résilience envers et contre tout, votre aide passée et à venir.

**A Bertille Segier**, merci pour ta rigueur dans l'analyse statistique de ce travail et pour les différentes versions que tu as fournies.

**A toute l'équipe du 3B que j'aurais côtoyée avec plaisir pendant les gardes, spécialement à Arianne, Johanna, Aymerick, Yohann, Charlotte, Angélique, Justine, Manon**, merci pour tout ce que vous m'aurez appris, pour votre accompagnement et bienveillance. Je vous dois une bonne partie de ce que j'ai eu la chance d'apprendre jusqu'ici. Merci, vraiment.

**Norbert Lignon**, merci d'avoir contribué à ce recueil exhaustif et pour votre réactivité.

#### **A mes co-internes d'oncologie**

**Aux plus vieux Juliette, Jacques, Marion, Samy, Benoit, Auranne, Céline, Vincent, Laeticia et Anaïs**, merci pour votre accueil chaleureux dans cette aventure oncologique et votre transmission !

**A Victor et Emily**, je regrette de ne pas avoir eu l'occasion de travailler davantage avec vous. Vos parcours respectifs forcent l'admiration. J'espère avoir un jour votre niveau, sincèrement. Merci pour tous vos conseils bienveillants. Bon courage pour la suite.

**A Gauthier**, chimère radiothérapeutique de Tom Frager et d'OS117, cinéophile n'ayant jamais apprécié à sa juste valeur Titane ou Annette, je n'oublierai jamais ton rire de goëlands ni tes séances de coach en tractions. Je te souhaite le meilleur dans ta nouvelle vie de kiffeur.

**A Charly, Blandine et Ludovic**, on se sera croisés la plupart de mon internat mais quel plaisir d'avoir appris à vous connaître aux différents ASIO et week-ends OncoPlouk ! **Charly**, merci de ton investissement dans la formation des internes tu as réinsufflé un vent nouveau depuis ton clinicat. **Blandine**, merci pour tes conseils et ton recul, je te souhaite de t'épanouir à Ranguéil. **Ludovic**, merci de ne jamais avoir cessé d'exploser les tympans de

l'oncologie Toulousaine avec ton accent sudiste à couper au couteau.

**A Coco**, imitateur officiel de Sarkozy, tu auras été un réel exemple d'intelligence sociale et de mesure tout au long de l'internat. J'ai eu beaucoup de plaisir à travailler en trio (ou en duo je sais plus trop ...) avec toi pendant ce semestre de radiothérapie et comme référent. Je te souhaite beaucoup de bonheur avec ta petite famille (il ne te manque plus que le labrador et le monospace !).

**A Caroline**, la daronne au grand cœur, tu as été au-dessus de toutes attentes, y compris celles de la navette de 20h. Ton écoute est à la hauteur de tes factures Sézanne et tes mots aussi doux que ton camaïeu de pulls ne passant pas à la machine. Merci d'avoir été le plus bel exemple de compagnonnage de mon internat et une baby-sitter hors pair lors de ce premier semestre. A la Gainsbourg de l'oncologie, j'espère que ta saturation post-effort sera un jour aussi haute que la côte que tu avais tant de peine à monter à Rangueil. Si avec un mot comme ça, tu ne quittes pas Raph pour moi, je ne comprends plus rien ...

**A Maëva**, à toi la présidente 2022, la syndicaliste toujours prête pour « tous les monter en l'air ! », la kiffeuse prête à jeter les voiles sur ton bateau en corse, la meilleure organisatrice de week-end qu'ait connue l'Occitanie merci d'avoir rythmé mon internat. Prends le large, mais reviens-nous de temps en temps.

**A Marie**, partenaire hors pair du 2A, à la fois cycliste, bricoleuse (et pas du dimanche !), couturière, peintre, voyage-planneuse tu es un exemple d'équilibre vie pro-vie perso. Ces 6 mois dans notre bureau sans fenêtre auront été incroyablement lumineux grâce à toi, j'aurais beaucoup appris de toi. J'espère être un jour un aussi bon médecin que tu l'es.

**Au tiercé gagnant de radiothérapeutes**, merci pour ce début d'internat commun. **Benjamin**, merci pour ton phlegme et ton humour Gauthier-like (comprendra qui voudra) qui auront rythmé tous mes passages en radiothérapie. **Jeanne**, exemple de précision merci pour ton aide, je pense que je ne serais toujours pas inscrit au M2 sans toi. **Théo**, tu auras tracé l'internat comme un de tes marathons, merci d'ouvrir la voie du DJ pour nous tous restés à

la traîne derrière toi.

**A Célia**, cette première année d'internat n'aurait pu mieux débuter qu'avec toi à mes côtés, merci pour ton soutien constant et ton humour de merde qui ont rendu ces mois de COVID plus légers et agréables à vivre. Que cette parenthèse oncologique te fasse accepter toutes nos demandes de réévaluation (à peine) déguisées. Merci d'être cette amie hors de tout cadre, tu es étincelante, avec toi tout est plus beau.

**A Bombeline**, merci d'avoir mis tous ces patients dans des lits et de ne pas avoir attendu le lendemain. Merci à l'amnésie traumatique de me faire souvenir ce semestre avec toi comme l'un des meilleurs de mon internat. Tu es la rencontre que je souhaite à tout le monde d'avoir une fois dans sa vie. Tu es une de ces rares personnes profondément bonnes et fiables. Merci d'être cette amie infailible, douce, astrale (on peut le dire !). Merci d'avoir rythmé mon internat de ton feuilleton amoureux et automobile et de m'avoir appris qu'on ne pouvait pas confier à Caro la surveillance d'un parking (oui oui, même ça). Que ton karma s'apaise enfin, qu'il laisse tes os restants à l'abri de toute tempête du mauvais œil. Mais surtout : big up aux mimos' !

**A Guigui**, le meilleur (et le plus à jour !) gossipeur de Toulouse. Tu n'es décidément pas né à la bonne époque, tu aurais été un poisson dans l'eau des bassins royaux de Bridgerton. Merci pour toutes ces heures à refaire le monde autour d'un verre ou au détour d'un couloir de l'oncopole (les murs n'ont pas d'oreilles, rassures-moi ?!).

**A Nassima**, heureux de te savoir de retour parmi nous, j'espère avoir l'occasion de plus travailler avec toi par la suite.

**A Jules**, le plus hématologue des onco ! Tant pis pour nous, tant mieux pour eux, ils ont bien de la chance d'avoir récupéré quelqu'un d'aussi sympa et dynamique que toi.

**Aux anciens nouveaux, Romain** tu pourrais être représentant pour colgate, kiffeur parvenu toujours en pleine régalaide, tu as apporté un souffle nouveau au petit groupe d'oncologie,

reste frais ; **Ines** aussi touchante qu'entière, pleine de convictions, merci d'être toujours fidèle à tes valeurs et pour ton humour acidulé que j'aime tant (aurais-je le même ?) ; **Esther** j'espère que vous faites désormais bunker commun avec Célia ; **Léonard** toi qui a eu autant de conquêtes que de gardes en ce début d'internat, bienvenu du bon côté de la force !

**Aux petits nouveaux, Rémy** feu-externe gerso AOP pure souche, je suis heureux qu'on t'ait fait entrevoir la lumière oncologique ; **Arthur** digne fillot de Romain tu as apporté le pep's des arènes dans la ville rose, je te souhaite d'être aussi bon interne que danseur dans tes grands soirs (avant les aléas du direct dont certains sols se souviennent encore, of course) ; **Nikolas** force tranquille à l'humour incisif, hâte d'être à notre prochain battle ; **Charlotte** toujours souriante et partante, bienvenu parmi nous, j'espère que tu es heureuse en ce début d'internat.

**Au quator élargi du M2** ce master 2 n'aurait décidément pas eu la même saveur sans vous. **Clara**, merci d'avoir partagé ton amour des vampires, tes anecdotes toutes plus drôles les unes que les autres, ton expertise nouvellement acquise en bétabloquants mais surtout ces regards de détresse Lacazette-induits, je me serai fait happer dans le vortex de mon ignorance si tu ne m'en avais pas sorti. **Ronan**, ton flegme du grand Est aura fait souffler un air de vin jaune apaisant tant à la fac qu'en stage, pourvu que « notre anapath préféré » soit toujours de retour. **Adèle**, on se sera souvent croisés, tant à Limoges qu'au 1A ou au M2, au plaisir de vraiment travailler avec toi un jour.

### A mes proches

#### A mes amis de fac, Limoges RPZ

**A mon indéfectible comparse, Paulo Robert**, c'est impossible de te rendre suffisamment honneur, ça ne sera jamais à la hauteur de ce que je te dois. Un merci c'est bien trop simple et pourtant ça résume si bien : merci de ton amitié sincère, merci de ton écoute, merci de tout ce que tu m'as fait découvrir, merci de toutes ces conversations passionnantes que je n'ai qu'avec toi. J'ai rarement été aussi admiratif de quelqu'un, j'ai la chance de t'avoir dans ma vie. **Audrey**, merci de le rendre si heureux. Au plaisir de continuer à mieux te connaître.

**A ma Popo**, du primaire à la fin des études, comment ne pas être ému de cette amitié qui continue d'éclorre ? Merci pour ton soutien pendant toutes ces années, d'avoir si souvent compris entre les lignes sans aller au-devant. Je suis si heureux de ce que tu as réussi à construire. **Clément, Marceau**, je vous souhaite d'être une famille heureuse.

**A Clara et Belette**, amies de la première heure, de bancs de fac et de soirées, de Rome et de vacances. Merci d'être toujours partantes pour une « dernière danse » (Kyo, sang de la veine). **Ma Belette**, tu as toujours été un exemple de résilience et d'intégrité. Tu es pétillante, émouvante, apaisante, confiante, présente. J'estime sincèrement notre amitié. **Clara**, avec toi, tout est si léger et authentique à la fois. T'es une boule de kiffance et d'énergie, je dois une partie de mes (seuls) abdos à nos fou-rires, à toi, à Monique, à la cité des Papes. **A vous deux**, ça valait le coup de vous retrouver au cache-cache à Moliets-et-Maaaaaaaaa.

**A Fabrice**, mélange (d)étonnant du gendre idéal et de Black M, je suis heureux d'avoir été « Sur ta Route », même si j'ai eu du mal à sortir de ta boîte à gants lors de ton épisode GTA. Heureusement que tu ne m'as pas écouté quand j'enterrais dans l'œuf ton élopée avec Solène. **Solène**, seule rescapée bobo-gauche-écologiste du groupe, merci pour ces conversations toujours passionnantes avec toi. Promis, maintenant je ne t'embêterai plus avec mes questions de génétique.

**A Emily**, oui oui je vais devoir te marquer un truc gentil ... ce sera sincère ... bien sûr ... vieille meuffe (en or). Je dois te concéder que ton humour est passable et que ta compagnie n'est pas systématiquement déplaisante (heureusement, elle se fait rare). Hâte d'être obligé de te voir lors de mon interCHU. Blague (ou pas) à part, je suis touché que tu puisses être là aujourd'hui et que chaque retrouvaille n'ait jamais un vieux goût de rance.

**A Céline Arnaud**, étoile filante limogeoise-toulosoise-parisienne, j'ai hâte de créer de nouveaux souvenirs avec toi, les derniers étant extra-quali. Tu me manques.

**A Aude**, mère Thérèse réincarnée, tu incarnes l'amour à l'italienne, la douceur des soirées

d'été. Tu es foncièrement et incorruptiblement bonne. J'ai rarement vu quelqu'un d'aussi tourné vers l'autre que toi. Quelle chance de te compter comme amie.

**A Malvina, Simon, Raphaël, Élise, Zélie, Maxou,** à vous qui apportez chacun quelque chose de si particulier à notre groupe, merci pour toutes ces années de fac à vos côtés. A celles passées et à venir. **Malvina,** toujours souriante et attentive, chaque retrouvaille est une bouffée d'air frais ; **Élise et Zélie,** indissociables Tic-et-Tac je vous souhaite le meilleur dans vos nouvelles vies ; **Maxou,** je suis sincèrement heureux que tu t'épanouisses sur tous les plans dans ce Sud qui te va si bien : merci de toujours être là pour animer et pimenter nos soirées ; **Raph et Simon,** à tous nos souvenirs limogeauds et Ibiziens, je suis heureux de vous savoir heureux, restez frais.

**A Partoche,** à toi qui autant d'humour que de mauvaise foi, merci pour ces deux années à partager les premiers rangs d'amphis !

**A Anaël,** tu es de loin la plus stylééééé de mes copines ! Toujours un jeu de société ou une idée dans la caboche, avec toi on ne s'ennuie jamais. Merci pour tous les moments de rire ou de conversations plus sérieuses des dernières années. Promis, je vais essayer de comprendre les règles du spider-ball.

### **A tous les autres**

**Aux amis de cœur et de vacances,** merci ces moments passés ensemble. **Angèle et Augustin,** être avec vous est toujours doux, apaisant, merci pour la sérénité que vous amenez au-delà de vos gaufrettes et spéculoos. **Alice, la moche,** l'exaltée, l'attachante mais surtout l'attachante boule d'énergie, chaque moment avec toi est une bénédiction. Avec toi, chaque moment est beau et simple, lumineux et doux à vivre. Merci d'insuffler la dolce vita dans nos vies. **Matou,** tu es profondément inspirante : gentille, aventureuse, respectueuse, avec une intelligence si subtile et nuancée, merci d'être dans nos vies. Je suis sincèrement admiratif de la cohérence que tu gardes dans ton quotidien. **Baptiste,** meilleur guide culinaire et de bière de tout Toulouse, il faut qu'on trouve un moment pour se voir davantage.

**A Julien**, tu as toute mon admiration et sympathie. Toujours pertinent, informé, imaginatif, intéressé et intéressant : chaque verre au Tapéo (et ailleurs !) est un plaisir. Merci d'être dans nos vies avec Jordan.

**A Juju, MCHA, Nao, Titi, Pipou, Nono, Léa**, merci d'apporter ce grain de malice à notre club ultra-sélect de Little Limoges, merci pour ce que vous m'apportez.

**A la baronne et Maximilien**, j'espère qu'il y aura suffisamment de champagne pour éteindre la soif de la baronne ! A défaut, on sera obligé de refaire une Gaches.

**Aux Dr Agnès Baudvin et Salaverri**, vous avez chacune été un tournant dans mon parcours médical. **Agnès**, vous incarnez la beauté d'une médecine de terrain, proche des gens, merci pour ce stage carte postale dans notre si belle Corrèze, merci de continuer à se voir. **Martine**, merci pour ton accueil médical et culinaire (merci Jacques !!) et pour tout ce que tu m'auras appris.

**A tous celles et ceux que j'aurais injustement oublié.es**, ne prenez pas mon oubli pour du mépris.

### **A ma famille**

**A mes chers cousins Hugo, Ingrid, Chloé, Justine**, merci pour tous ces souvenirs d'enfance ou plus récents. Je suis si heureux de partager de plus en plus de moments avec vous. **Hugo**, merci pour ta présence depuis le primaire, toi qui étais là dans ces moments si difficiles, je n'oublie pas. **Ingrid**, chaque moment avec toi est aussi amusant qu'inspirant : j'admire ton équilibre, tes passions, ton ouverture d'esprit et vers l'autre. **Juju**, tu es le Ying d'un magnifique Yang : solaire et déjantée. Merci d'égayer nos vies. **Chloé**, il faut vraiment qu'on prenne le temps de plus se voir sur Toulouse !!

**A Nathalie et Isabelle**, vous qui êtes présentes et soutenantes depuis tant d'années, merci pour vos oreilles attentives et toute l'aide que vous nous apportez. Vous êtes des exemples

d'amitié.

**Au clan Picot élargi Viejo, Pilou et Quentin**, merci pour tout ce que vous m'avez apporté depuis maintenant presque 15 ans. Merci pour ces moments au coin du feu, ces balades, ces repas à refaire le monde ensemble, votre écoute et vos conseils, votre aide. Vous garderez toujours une place particulière pour moi, quelque soient les circonstances.

**A ma belle-famille qui m'a si bien accueillie**, je n'aurais pu rêver mieux que vous. **A Laurie, la brue**, tu es entière et authentique et ta résilience est à la hauteur de ton éthique. J'admire sincèrement que tu ne fasses jamais de compromis avec tes valeurs. Tu es inarrêtable, insatiablement vivante et attachante, quel plaisir de passer des moments avec toi. **A Marie-Noëlle**, merci de m'avoir accepté dans la famille, d'être toujours prévenante, attentionnée et si bienveillante. Je te dois autant de mercis que tu m'as fait de gâteaux, c'est dire ! **A Patrick**, merci de m'avoir fait sentir partie intégrante de la famille, y compris quand je ne chargeais pas bien la bétonnière ou que je ne savais pas conduire la 2008. **A vous tous**, je vous aime, j'ai beaucoup de chance !

**A Claude et Colette**, comment oublier ces séjours parisiens, à Salency, dans le Sud ou en Italie passés ensemble. Merci pour ces doux moments passés à vos côtés. Merci d'être toujours présents aujourd'hui.

**A Jean-Paul et Monique**, à mes grands-parents de substitution, je vous dois tellement. **Blaireau**, merci d'être constamment fidèle au poste et pour l'ouverture d'esprit que tu m'apportes. Grâce à toi, je déconstruis peu à peu mes dogmes. Merci de me donner accès à tes leçons de vie et pour nos débats passionnés. Après tout, on n'est jamais vraiment libre de s'exprimer qu'avec les gens qu'on aime. **Tata Momo**, majorette à tes heures perdues, toujours de bons conseils et à l'écoute, merci pour ta délicatesse et ton soutien constant. Merci pour ta prévenance pendant toute mon adolescence, quand tu étais la seule à savoir avant l'heure. Merci pour les cabanes sur la terrasse, nos voyages d'été, ton saut d'obstacle les bras chargés de vaisselle, les fou-rires, les gâteaux Titeuf, ton aide passée et présente. Tu n'auras peut-être pas réussi à m'apprendre à faire la roue dans ton salon, mais tu m'auras

appris à faire du tam-tam et de la trompette le dimanche matin, et ça, ça vaut tous les mercis du monde. Je vous aime.

**A mon frère, Pupuce**, partenaire de vie depuis le premier jour, soutenant et présent, aimant et aimé. Tu as toujours été un phare : lumineux, guidant, toujours à la hauteur des enjeux qui ont été les nôtres. Merci d'être ce modèle qui s'ignore. Par toi, tu me donnes à voir une meilleure version de moi-même. Tu es tout ce qu'on peut attendre d'un frère et au-delà : loyal, complice, sincère, désintéressé et généreux, réconciliant. Que ce lien si particulier continue de se tisser, même si je resterai toujours le préféré. Je t'aime. **Mention spéciale à Louloune**, notre reine de Sabah, petite boule de poils qui nous gouverne tous par le bout de la truffe, qui rythme tous nos appels, tous nos week-ends.

**A ma mère à qui je dois tout**, toi qui m'as donné l'horizon de mes ambitions, toi qui m'as accompagné, soutenu de toutes les façons possibles : MERCI. Merci de continuer à être là, à continuer de t'intéresser quotidiennement, à m'envoyer presque tous les jours des articles de veille scientifique pour que je ne loupe rien. Merci pour l'exemple que tu me donnes : de ne jamais lâcher et de me prouver qu'à force de résilience tout est possible. Tu as encore beaucoup de choses à m'apprendre, j'aimerais que ma patience égale ta résilience. Je t'aime.

**A mon père**, merci d'avoir toujours fait de ton mieux, de m'avoir soutenu et de ne jamais avoir abandonné. En dépit des épreuves, je te remercie de faire de nous une famille soudée et heureuse. Merci de t'être toujours entêté à me transmettre ton amour de la nature, du jardin, des champignons : je partage enfin ton amour de l'essentiel. A tous ces moments de bon vivre passés ensemble qui m'apprennent à relativiser : ces quelques gouttes d'insuline valent bien tous ces beaux souvenirs. Je t'aime.

**A mon frère Pierre**, j'aurais aimé partager cette journée avec toi puisqu'après tout, tout part de toi. J'aurais aimé que tu sois à l'épreuve du temps. Tu es la graine de ma vocation. J'espère qu'un jour plus personne n'aura besoin de gens comme moi. Tu me manques.

**A mes grands-parents Jeantou et Lucienne**, vous qui avez bercé mon enfance, j'espère vous avoir rendu fiers. Merci de m'avoir permis de faire des études. Vous me manquez tant.

**A Jordan**, niaiserie in coming. Tu es de loin la partie la plus difficile à écrire, car rien ne saurait être aussi grandiose que ta diva-nescence. Tu m'as tellement soutenu et épaulé que tu pourrais soutenir cette thèse à ma place, merci pour ton aide sans faille. Sans déflorer des vœux à venir, tu m'es devenu indispensable. Il n'y a aucun chemin qui vaille le coup d'être vécu sans toi auprès de moi. J'aime ton intelligence, ton humour, tes nuances, ta gentillesse, ta loyauté, ton respect, ton intégrité. J'ai une chance inestimable de partager mon quotidien avec toi (et vice-versa, obviously). Comment ne pas être envouté par ce camaïeu de « toutes les femmes de ta vie » (comme dirait Kamaro, j'espère que c'est bien de lui) : tu partages la subtile mélancolie de Mylène ou Billy E., tu es méticuleux à en faire pâlir Bree Van De Kamp et pourtant aussi solaire que Gaby Solis ou Britney. Je me souhaite une éternité à manger la pasta con tu.

#### **Aux patients et à leurs proches**

Merci de m'avoir accueilli dans votre intimité et de me rappeler que plus on sait, plus on sait que l'on ne sait rien. Merci de m'avoir formé et de continuer à le faire. J'espère être à la hauteur de votre confiance. A ceux qui auront marqué mon parcours (Enzo, Mme T., Mme U., Mme W et tant d'autres).

## Table des matières

Remerciements .....	7
Liste des Tables, Figures et Annexes .....	28
Liste des abréviations.....	29
<b>PARTIE 1.....</b>	<b>30</b>
<b>Sarcomes et Syndrome de Lynch : état des connaissances en 2024 .....</b>	<b>30</b>
<b>I. Introduction.....</b>	<b>31</b>
<b>II. Syndrome de Lynch et déficience <i>mismatch repair</i> .....</b>	<b>32</b>
A. Système <i>mismatch repair</i> .....	32
1) Fonction canonique du système <i>mismatch repair</i> .....	32
2) Fonctions non-canoniques du système <i>mismatch repair</i> .....	33
B. Syndrome de Lynch .....	33
1) Définition et épidémiologie.....	33
2) Physiopathologie et oncogenèse.....	34
3) Spectre tumoral.....	35
4) Modalités de dépistage et diagnostique .....	36
5) Caractéristiques tumorales et immunes .....	36
6) Implications thérapeutiques .....	37
<b>III. Sarcomes .....</b>	<b>38</b>
A. Définition et épidémiologie.....	38
B. Classification .....	38
1) Principaux histotypes des sarcomes des tissus mous et osseux .....	38
2) Classification génomique.....	39
C. Prise en charge.....	40
D. Imputabilité des syndromes de prédisposition .....	41
<b>IV. Sarcomes et Syndrome de Lynch .....</b>	<b>42</b>
A. Données de la revue de littérature .....	42
1) Méthodologie .....	42
2) Caractéristiques démographiques.....	42
3) Caractéristiques tumorales .....	43
4) Caractéristiques oncogénétiques .....	43
5) Caractéristiques thérapeutiques .....	49
B. Limites et perspectives.....	49

<b>PARTIE 2.....</b>	<b>51</b>
<b>Étude nationale rétrospective « SarcLynch ».....</b>	<b>51</b>
<b>I. Méthodologie .....</b>	<b>52</b>
A. Design de l'étude .....	52
B. Identification des patients .....	52
1) Identification depuis les bases OFely et NetSarc.....	53
2) Identification par centre.....	53
C. Variables recueillies .....	53
D. Analyses statistiques .....	54
<b>II. Résultats.....</b>	<b>55</b>
A. Caractéristiques démographiques .....	55
B. Caractéristiques oncogénétiques.....	58
C. Caractéristiques histologiques .....	58
D. Caractéristiques moléculaires et immunes .....	60
E. Caractéristiques théranostiques .....	61
1) Traitements conventionnels et survie.....	61
2) Efficacité de l'immunothérapie .....	62
<b>III. Discussion.....</b>	<b>66</b>
A. Sarcomes et Syndrome de Lynch : des sous-types rares et pléomorphes !.....	67
B. Des parcours oncologiques atypiques.....	68
C. Gène muté et modulation du risque.....	69
D. Phénotype dMMR : exhaustivité, interprétabilité et imputabilité.....	70
E. Caractérisation du microenvironnement tumoral et moléculaire .....	71
F. Vers un impact théranostique ? .....	72
<b>IV. Conclusion .....</b>	<b>75</b>
<b>Références .....</b>	<b>77</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>89</b>

## Liste des Tables, Figures et Annexes

<b>Tableau 1</b> : Synthèse des essais d'immunothérapies dans les sarcomes des tissus mous.-----	40
<b>Tableau 2</b> : Revue de la littérature des cas de sarcomes développés chez des patients avec Syndrome de Lynch (1994-2022).-----	47
<b>Tableau 3</b> : Sarcomes développés chez des patients avec Syndrome de Lynch traités par immunothérapie dans la littérature.-----	49
<b>Tableau 4</b> : Caractéristiques démographiques de la population.-----	57
<b>Tableau 5</b> : Évaluation du phénotype mismatch repair en IHC et/ou en biologie moléculaire.-----	60
<b>Tableau 6</b> : Charge mutationnelle, statut mismatch repair et expression de PD-L1.-----	61
<b>Tableau 7</b> : Caractéristiques des patients traités par immunothérapie et données d'efficacité.-----	63
<b>Figure 1</b> : Système de réparation des mésappariements de l'ADN (MMR) (d'après Olave et Graham, 2021). <sup>6</sup> -----	33
<b>Figure 2</b> : Spectre tumoral du Syndrome de Lynch (reproduction de Gambini et al., Cancers 2022).---	35
<b>Figure 3</b> : Répartition des histotypes parmi les sarcomes des tissus mous et osseux (Adapté depuis De Pinieux et al, Plos One 2021) <sup>44</sup> .-----	39
<b>Figure 4</b> : Diagramme de flux des inclusions dans l'étude SarcLynch.-----	56
<b>Figure 5</b> : Représentation des différents sous-types histologiques de sarcomes des tissus mous et de leur composante pléomorphe.-----	59
<b>Figure 6</b> : Survie globale des sarcomes des tissus mous selon les sous-groupes.-----	62
<b>Figure 7</b> : Iconographies des réponses objectives sous immunothérapie.-----	64
<b>Figure 8</b> : Swimmer-Plot des parcours évolutifs des patients traités par immunothérapie.-----	65
<b>Annexe 1</b> : Revue de littérature « Special features of sarcomas developed in patients with Lynch syndrome: a systematic review ».-----	89
<b>Annexe 2</b> : Manuscrit étude SarcLynch, soumis à European Journal of Cancer (EJC).-----	97
<b>Annexe 3</b> : Lettre à l'éditeur de l'étude SarcoMMR, soumise à Archives of Pathology & Laboratory Medicine.-----	122
<b>Annexe 4</b> : Mémoire, Master 2 Recherche « Impact de la déficience du système mismatch repair dans les sarcomes développés chez des patients porteurs d'un Syndrome de Lynch. »-----	126

## Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique.

AIM2 : *Absent in melanoma 2*.

AKT : Protéine Kinase B.

ASPS : Sarcomes Alvéolaires des Parties Molles.

ATR : *Ataxia Telangiectasia and RAD3 related*.

$\beta$ 2M : Beta-2-microglobuline.

BAX : *Bcl2-associated-X protein*.

BRAF : *v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1*.

CIN : Instabilité chromosomique.

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité.

CMMRD : *Constitutional Mismatch Repair Deficiency*.

CPS : Score combiné positif.

DDIT3 : *DNA damage-inducible transcript 3*.

dMMR : Déficient mismatch repair.

EPCAM : *Epithelial Cell Adhesion Molecule*.

EWS : *Ewing Sarcoma Breakpoint region 1*.

EXO1 : Exonucléase 1.

FAS : *Fas Cell Surface Death Receptor*.

FLI1 : *Friend Leukemia Integration region 1*.

FNCLCC : Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer.

FOXO1 : *Forkhead Box O1*.

FUS : Ribonucléoprotéine hétérogène P2.

GIST : Tumeur stromale gastro-intestinale.

ICI : Inhibiteurs des Checkpoints Immunitaires.

LMS : Léiomyosarcomes.

LPS : Liposarcomes.

LOH : Perte d'hétérozygotie.

MLH1 : MutLHomolog 1.

MMR : Mismatch repair.

MPNST : Tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques.

MSH2 : MutSHomolog 2.

MSH3 : MutSHomolog 3.

MSH6 : MutSHomolog 6.

NGS : *Next-Generation-Sequencing*.

OS : Survie Globale.

PAX3-7 : *Passenger-X (3-7)*.

PCNA : *Proliferating cell nuclear antigen*.

pCR : Réponse pathologique complete.

PD-L1 : *Programmed death Ligand-1*.

PFS : Survie Sans Progression.

PI3K : *PhosphoInositide 3-Kinase*.

PLSD : *Prospective Lynch Syndrome Database*.

PMS2 : Protéine 2 de ségrégation post-méiotique.

POL $\delta$  : Polymérase delta.

pRMS : Rhabdomyosarcomes pléomorphes.

PTEN : *Phosphatase and TENsin Homolog*.

SGC : Sarcomes à génomique complexe.

SL : Syndrome de Lynch.

SO : Sarcomes osseux.

SSX : *Synovial Sarcoma X*.

STM : Sarcomes des tissus mous.

SYT : Synaptotagmine-1.

RMS : Rhabdomyosarcomes.

TGF-B : *Tumor Growth Factor Beta*.

TILs : Lymphocytes infiltrant la tumeur.

TLS : Structures Lymphoïdes Tertiaires.

TMB : Charge mutationnelle.

TPS : Score de proportion tumorale.

UPS : Sarcome pléomorphe indéterminé.

VGP : Variants germinaux pathogènes.

## **PARTIE 1**

### ***Sarcomes et Syndrome de Lynch : état des connaissances en 2024***

## I. Introduction

Il est désormais admis que le cancer est une maladie de l'ADN (acide désoxyribonucléique). Différents systèmes de réparation de l'ADN interviennent simultanément ou successivement pour assurer la fidélité du génome et ainsi prévenir le risque de cancers. Ces systèmes de réparation sont complémentaires, spécifiques de certaines lésions de l'ADN et interviennent à des étapes distinctes du cycle cellulaire. Le déficit constitutif de chacun des systèmes de réparation de l'ADN est associé à la survenue préférentielle de certains cancers, définissant des « spectres tumoraux » : cancers du sein, de l'ovaire et du pancréas en cas de déficit de la recombinaison homologe ; carcinome basocellulaire ou épidermoïdes en cas de déficit du système d'excision nucléotidique etc. Parmi eux, le système de réparation des mésappariements (MMR) est un système de réparation post-répliatif de l'ADN intervenant – entre autres – dans la détection puis l'excision des mésappariements, insertions et délétions mono ou pluri-nucléotidiques. Sa déficience (dMMR), germinale ou somatique, est associée à la survenue de carcinomes partageant des caractéristiques cliniques, tumorales et génomiques récurrentes et indépendantes du site primitif. Alors que la déficience MMR somatique reste la cause principale de carcinomes dMMR (85% des carcinomes colo-rectaux dMMR<sup>1,2</sup>), l'identification d'une cause héréditaire sous-jacente telle que le Syndrome de Lynch (SL) chez l'adulte est indispensable puisqu'elle permet un dépistage précoce des cancers associés au SL. Aussi, la connaissance la plus complète possible du spectre tumoral associé au SL est un enjeu de prévention secondaire à l'échelle individuelle et familiale et en cas de survenue de cancer, un enjeu de médecine de précision.

La généralisation du dépistage du phénotype dMMR en pan-tumoral, consécutive à l'identification de son caractère prédictif de réponse à l'immunothérapie anti-PD1/PD-L1 dans les tumeurs solides <sup>3</sup>, a permis l'identification de tumeurs rares développées chez des patients avec un SL, au-delà du spectre classique (mésothéliomes, sarcomes, tumeurs germinales etc.) <sup>4</sup>. Pour autant, la réalité de leur association avec le SL n'est pas démontrée et on ne peut exclure qu'il s'agisse « d'incidentalomes tumoraux » sans réelle association au SL. A l'inverse, il est également possible que le SL soit associé à un risque relatif plus élevé de développer certaines tumeurs rares, mais dont les très faibles incidences aient empêché leur identification et donc leur inclusion au sein du spectre tumoral SL.

Dans le cadre de ce travail de thèse, nous nous intéresserons spécifiquement à un groupe de

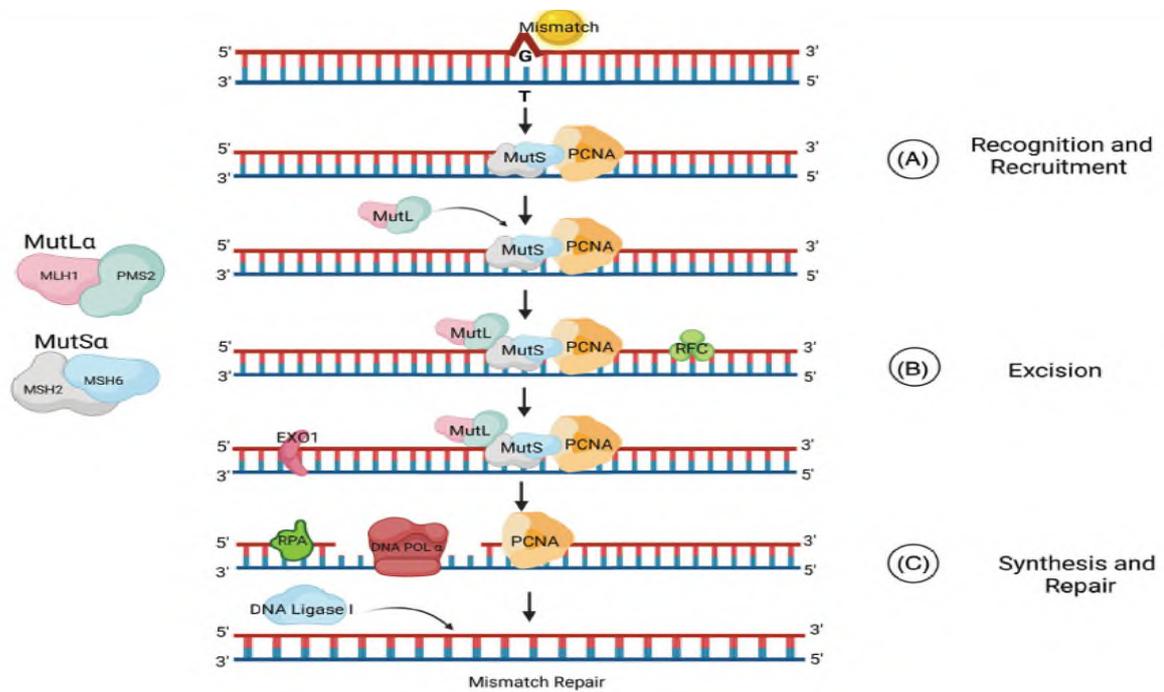
tumeurs mésoenchymateuses rares (sarcomes) récemment rapportées dans un contexte de déficience constitutive du système MMR (SL).

## II. Syndrome de Lynch et déficience *mismatch repair*

### A. Système *mismatch repair*

#### 1) Fonction canonique du système *mismatch repair*

Lors de la réplication de l'ADN par les ADN polymérases  $\alpha$ ,  $\delta$  et  $\epsilon$ , des erreurs de réplication surviennent toutes les  $10^4$  à  $10^5$  paires de bases. Ces mêmes polymérases corrigent la majorité de ces erreurs, mais une erreur toutes les  $10^7$  à  $10^8$  paires de bases persiste après chaque réplication. Ces erreurs sont alors détectées et réparées par le système de réparation des mésappariements (MMR). Le système MMR est un système de réparation **multi-étapes faisant intervenir différents hétérodimères fonctionnels** réparant les mésappariements (mismatches) ou les insertions-délétions (indels) nucléotidiques. La première étape (reconnaissance) est assurée soit par le **complexe multiprotéique MutS $\alpha$**  formé par l'hétérodimérisation de la **protéine MSH2 avec la protéine MSH6**, qui reconnaît les mésappariements ou indels d'une ou deux paires de bases (pb) ; soit par le **complexe MutS $\beta$** , formé par l'hétérodimérisation de **MSH2 et MSH3**, qui reconnaît les indels de 3 à 13 paires de bases (pb)<sup>5</sup>. Une fois l'anomalie reconnue, la fixation covalente du complexe MutS provoque le recrutement du complexe **MutL $\alpha$**  (hétérodimère **MLH1-PMS2**), lui-même recrutant la *proliferating cell nuclear antigen* (PCNA) qui permet l'activation de l'activité endonucléasique de MutL $\alpha$ . En amont du mésappariement, l'exonucléase 1 (EXO1) va dégrader l'ADN dans le sens 5'→3', puis la polymérase delta (POL $\delta$ ) va assurer la resynthèse du brin complémentaire. Enfin, la ligase 1 assure la ligation entre le brin néosynthétisé et la zone de mésappariement préalablement excisée (Figure 1).



**Figure 1 :** Système de réparation des mésappariements de l'ADN (MMR) (d'après Olave et Graham, 2021) <sup>6</sup>.

## 2) Fonctions non-canoniques du système mismatch repair

Au-delà de cette fonction classique, les protéines du système MMR sont également impliquées dans d'autres processus biologiques : l'inhibition de la recombinaison homologue lors de la recombinaison mitotique<sup>7</sup>, l'induction de l'apoptose en réponse aux dommages de l'ADN via une activation de p53 ou p73 et le contrôle de différents points du cycle cellulaire (G1/S et M) <sup>8</sup>. Il semblerait également que la déficience des gènes *hMLH1* et *hMSH2* soient associées à des anomalies mitotiques par duplication du nombre de centrosomes <sup>9</sup> et des dérégulations du point de contrôle mitotique <sup>10</sup> pouvant aboutir à des anomalies chromosomiques.

## B. Syndrome de Lynch

### 1) Définition et épidémiologie

Le Syndrome de Lynch est un syndrome de prédisposition héréditaire de transmission autosomique dominante, causé par une **mutation mono-allélique germinale** de l'un des gènes du système MMR (*hMLH1*, *hMSH2*, *hMSH6*, *hPMS2*) ou une **délétion terminale du gène *EPCAM*** <sup>11</sup>. Sa prévalence dans la population occidentale est estimée à 1/279 individus <sup>12</sup> ce qui ferait du SL le syndrome de prédisposition aux cancers le plus **fréquent** <sup>13</sup>.

Parmi les patients avec un SL ayant développé un cancer, il est estimé qu'entre **30 et 35%**

des SL seraient causés par une mutation de ***hMLH1*** ou de ***hMSH2***, 20-25% de ***hMSH6***, 15% de ***hPMS2*** et 1-3% par des altérations structurales d'***EPCAM*** <sup>14,15</sup>. Cette répartition est différente en population indemne de cancers, puisque les variants germinaux pathogènes (VGP) mono-alléliques des gènes ***hPMS2*** (1/714) et ***hMSH6*** (1/758) sont plus prévalents que ceux des gènes ***hMLH1*** (1/1946) et ***hMSH2*** (1/2841) <sup>12</sup>. Cette discordance entre patients indemnes et atteints de cancers est expliquée par la pénétrance incomplète du SL associée à une variabilité du risque relatif dépendante du gène atteint : les gènes ***hMSH6*** et ***hPMS2*** étant associé à un plus faible risque tumoral <sup>16</sup>. Sa **pénétrance** dépend également d'autres **facteurs intrinsèques** tels que le **sexe**, **l'âge**, le **variant mutationnel** et extrinsèques tels que le mode et lieu de vie <sup>12</sup>.

## 2) Physiopathologie et oncogénèse

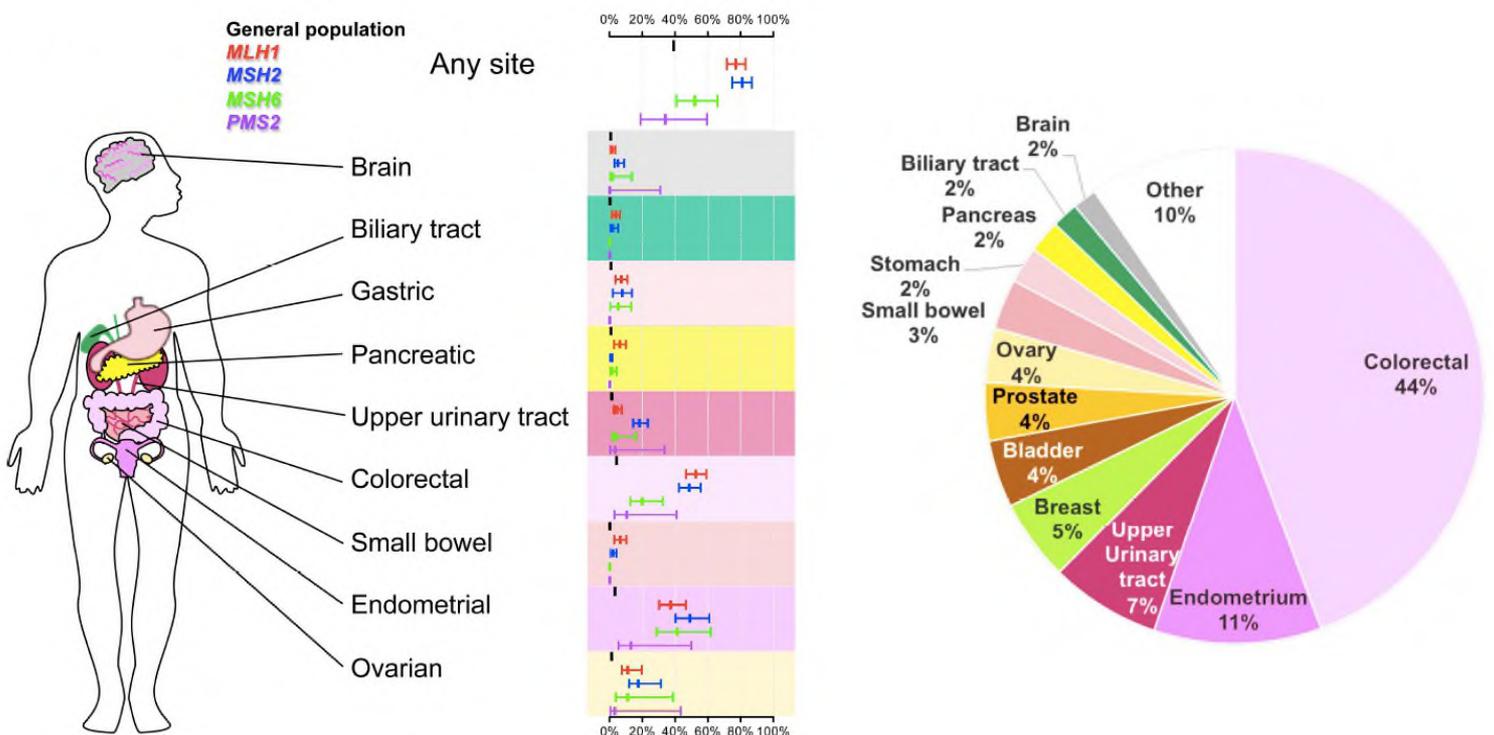
En accord avec la théorie de Knudson <sup>17</sup>, **l'acquisition d'un second événement somatique bi-allélique** sur le **même gène muté en germinale** (mutation, perte d'hétérozygotie LOH ou délétion) est nécessaire à l'acquisition d'une perte de fonction de l'une des protéines MLH1, MSH2, MSH6 ou PMS2, impliquées dans les hétérodimères fonctionnels sus-présentés. Ce phénotype de déficience fonctionnelle du système *mismatch repair* (dMMR) cause une **accumulation de mutations** non-sens, faux-sens ou *frameshift* non correctement réparées dans l'ensemble du génome <sup>18</sup>. Ces mutations ont préférentiellement lieux au niveau des **microsatellites**, qui sont des régions répétées sources d'erreur de réplication par la POL $\delta$  via un phénomène de glissement. Aussi, en cas de déficience fonctionnelle du système MMR, une **instabilité des microsatellites (MSI)** apparaît.

Cette instabilité microsatellitaire est responsable de **mutations dans des régions microsatellitaires codantes de gènes cibles** impliqués dans différentes voies d'oncogénèse, conférant des avantages prolifératifs (***TGFBR1/2***), anti-apoptotiques (***BAX***, ***FAS***, ***Caspase-5***), dérégulation du cycle cellulaire (***PTEN***, ***AIM2***) et de réparation de l'ADN (***MSH6***, ***MSH3***, ***ATR***, ***RAD3***) <sup>19,20</sup>. Le phénotype MSI est également associé à des **modifications épigénétiques** via des modifications des séquences non-codantes des micro-ARN régulant les voies PI3K-AKT, PTEN, TP53 et du TGF- $\beta$  <sup>21,22</sup>. Ces différents mécanismes d'oncogénèse médiés par l'instabilité microsatellitaire sont associés, chez les patients avec un SL, au **développement préférentiel de carcinomes** définissant un spectre tumoral spécifique au SL.

### 3) Spectre tumoral

Le Syndrome de Lynch est associé à une **augmentation du risque relatif de développer certains carcinomes** définissant un spectre tumoral associé au SL. Les carcinomes avec un risque relatif élevé (colo-rectal, endomètre, intestin grêle, voies urinaires supérieures) définissent le **spectre étroit** quand les carcinomes avec un risque plus faible (ovaires, estomac, voies biliaires, glioblastome) définissent le **spectre élargi** <sup>23,24</sup>. Une variation phénotypique du SL appelée Syndrome de Muir-Torre, préférentiellement associé à des mutations du gène *hMSH2*, expose à un risque accru de développer des tumeurs sébacées de type kératoacanthomes <sup>25</sup>. Ce spectre tumoral diffère en cas de mutations bi-alléliques constitutives (définissant le *Constitutionnal Mismatch Repair Deficiency*, CMMRD) et associe préférentiellement, dès l'enfance, des hémopathies, des tumeurs cérébrales (gliomes de haut grade, médulloblastomes), des cancers digestifs et de **rare cas de sarcomes** <sup>26,27</sup>.

Plus récemment, il a été rapporté qu'à l'instar de la pénétrance, le spectre tumoral était lui aussi dépendant de variables intrinsèques telles que l'âge, le sexe et le gène constitutivement atteint <sup>16</sup> (Figure 2).



**Figure 2 :** Spectre tumoral du Syndrome de Lynch (reproduction de Gambini et al., Cancers 2022).

#### 4) Modalités de dépistage et diagnostique

L'indication d'un **dépistage** individuel ou familial du SL peut être proposé par différents acteurs du parcours de soin soit (1) par l'identification tumorale d'un **phénotype dMMR** ou (2) par l'identification **d'antécédents familiaux et/ou personnels** concordants, justifiant un adressage en oncogénétique. Concernant l'identification en tumoral d'un phénotype dMMR, elle peut être évaluée soit en immunohistochimie (IHC) soit en biologie moléculaire par PCR<sup>28</sup>. Le phénotype **dMMR en IHC** (dMMR-IHC) peut être identifié soit par la **perte d'expression en couple de MLH1-PMS2** ou de **MSH2-MSH6**, soit isolée des protéines PMS2 ou MSH6. En biologie moléculaire, l'identification de l'instabilité de trois microsatellites mononucléotidiques cibles sur cinq (BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-24, NR-27 ; panel NCI-Pentaplex) définit le phénotype MSI<sup>29</sup>. Toutefois, les tumeurs avec un phénotype dMMR ne sont pas nécessairement développées dans le cadre d'un SL. La **cause la plus fréquente de déficience du système MMR est sporadique** via un mécanisme épigénétique acquis de méthylation du promoteur de *hMLH1* ou de mutations V600E du gène *BRAF*, ces patients ne sont donc pas adressés en oncogénétique<sup>30</sup>. L'identification d'antécédents oncologiques familiaux et personnels répondant aux **critères modifiés de Béthesda** posent l'indication d'un adressage en oncogénétique<sup>31</sup>.

Le **diagnostic** de SL ne peut être posé qu'en cas d'identification d'un VGP mono-allélique de *hMLH1*, *hMSH2*, *hMSH6*, *hPMS2* ou en cas de délétion de la région terminale du gène *EPCAM* (gène situé directement en amont du promoteur de *hMSH2*, délétion pouvant causer des « *read-through* » entre *EPCAM* et *hMSH2*)<sup>11</sup>. Les patients avec une tumeur dMMR sans identification de VGP d'un des gènes MMR sont considérés « Lynch-like ».

#### 5) Caractéristiques tumorales et immunes

Au-delà d'un spectre tumoral spécifique, les tumeurs développées dans le cadre d'un SL partagent également des caractéristiques cliniques, tumorales et immunes.

**Sur le plan histologique**, ces tumeurs sont de haut volume au diagnostic (T4) avec un enrichissement en formes indifférenciées et nécrotiques<sup>20</sup>. Ce sont des tumeurs dites « chaudes » avec une **forte infiltration lymphocytaire** (TILs)<sup>32</sup> majoritairement en lymphocytes T CD8<sup>+</sup> cytotoxiques<sup>32</sup>. **Sur le plan moléculaire**, le phénotype MSI est associé à une **charge mutationnelle élevée** (TMB-High)<sup>18</sup>, responsable de modifications de la

séquence peptidique et de décalages du cadre de lecture aboutissant à une forte production de néo-peptides et néo-antigènes tumoraux. Ce sont ces **néo-antigènes tumoraux**, spécifiques et récurrents parmi les carcinomes MSI<sup>33,34</sup>, qui favorisent la présentation lymphocytaire par les cellules présentatrices d'antigènes<sup>20</sup>.

Afin d'échapper à la réponse immunitaire induite par la présentation des néo-antigènes, les carcinomes MSI ont développé **plusieurs voies d'immuno-évasion et d'anergie lymphocytaire**. Premièrement, les tumeurs MSI sont associées à une **forte expression tumorale et lymphocytaire de PD-L1**, un checkpoint immunitaire<sup>35</sup>. Deuxièmement, 60% des carcinomes colo-rectaux MSI présentent des mutations du complexe majeur d'histocompatibilité de type I (CMH-I) et 10% présentent des mutations inactivatrices de la  $\beta$ 2-microglobuline ( $\beta$ 2M)<sup>36</sup> qui participent à la présentation antigénique.

Enfin, **sur le plan génomique**, les carcinomes MSI sont **classiquement diploïdes sans instabilité chromosomique** associée (CIN-), à l'inverse des cancers MSS qui sont aneuploïdes et CIN+<sup>37,38</sup>.

#### 6) Implications thérapeutiques

Ces caractéristiques ont des impacts pronostiques et thérapeutiques. Aux stades **localisés**, les cancers colo-rectaux MSI ont - à stade équivalent - un **avantage en survie globale** comparativement aux carcinomes colo-rectaux MSS. Toutefois, les tumeurs MSI présentent une **chimio-résistance notamment au 5-Fluoro-Uracile** avec un pronostic sombre au stade métastatique<sup>38</sup>. L'identification du phénotype dMMR/MSI comme **biomarqueur prédictif de réponse aux inhibiteurs de checkpoints immunitaires (ICI)**<sup>39</sup> a révolutionné le parcours évolutif des patients avec des carcinomes MSI, devenus en dix ans un standard thérapeutique de première ligne dans les cancers dMMR avancés<sup>3</sup>. L'identification d'un néo-épitope spécifique et récurrent parmi les carcinomes MSI a également permis le *design* de vaccins thérapeutiques *off-the-shell*, actuellement en cours d'évaluation en phase I-II<sup>34,40</sup>.

Comme présenté ci-dessus, le Syndrome de Lynch est donc un syndrome de prédisposition jusqu'alors **exclusivement associé au développement de tumeurs épithéliales** (carcinomes). Sa physiopathologie, son spectre tumoral et son impact thérapeutique sont désormais établis. Dans la section suivante nous nous concentrerons spécifiquement sur un groupe de

tumeurs mésoenchymateuses (sarcomes) avant de présenter les données de littérature motivant cet intérêt dans la dernière section de cette première partie.

### III. Sarcomes

#### A. Définition et épidémiologie

Les sarcomes correspondent à un groupe hétérogène de **tumeurs rares**, développées au dépend du **tissu mésoenchymateux**. Avec une incidence estimée à 70,7 cas par million d'habitants, ils représentent seulement 1% des cancers de l'adulte. A ce jour, 150 sous-types de sarcomes sont décrits <sup>41</sup>. Ce chiffre est en constante augmentation suite à la segmentation d'anciennes entités intégrant de nouvelles données de biologie moléculaire, notamment de nouveaux transcrits et partenaires de fusion. Le pronostic dépend de **facteurs intrinsèques** : sous-type histologique, grade de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC), stade au diagnostic ; ou de **facteurs extrinsèques** <sup>42</sup> : développement en territoire irradié, « *whoops surgery* » <sup>43</sup>, qualité de la résection chirurgicale et du morcellement tumoral per-opératoire.

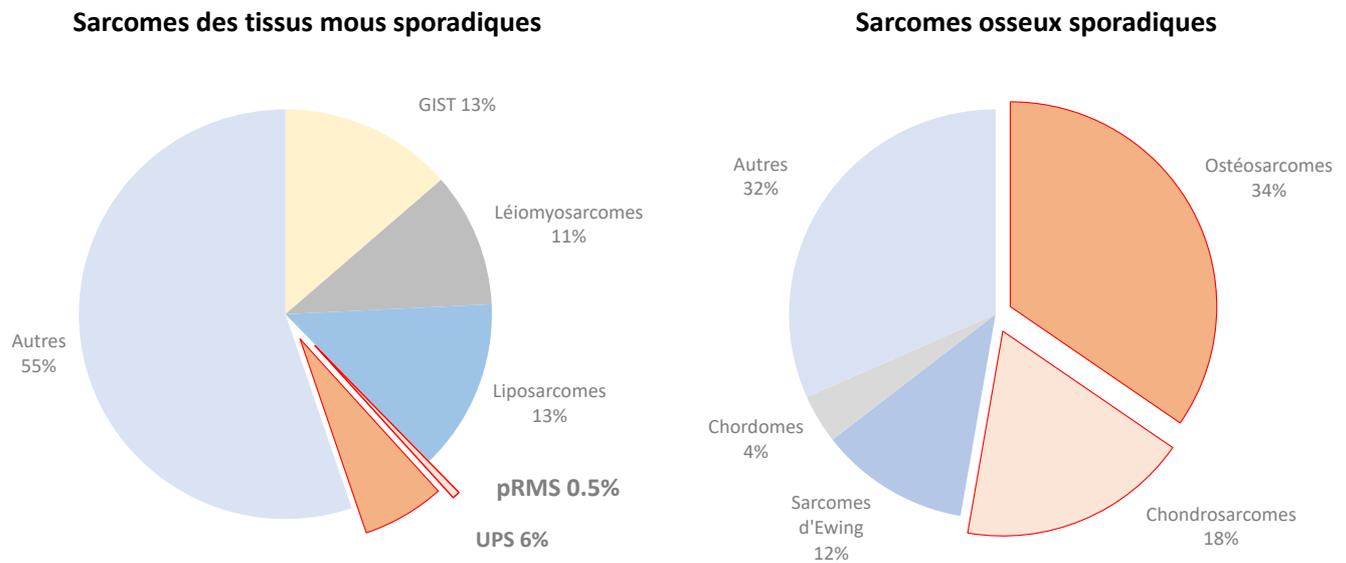
#### B. Classification

Classiquement, les sarcomes sont regroupés en sous-groupes nosologiques selon : leur **tissu de développement** et/ou leur **réarrangements chromosomiques**.

##### 1) Principaux histotypes des sarcomes des tissus mous et osseux

Les sarcomes des tissus mous (STM) représentent 87% des sarcomes contre 13% pour les sarcomes osseux (SO) <sup>44</sup>. Parmi les STM sporadiques, on retrouve par ordre d'incidence les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST, 13%), les liposarcomes (LPS, 13%), les léiomyosarcomes (LMS, 11%) et les sarcomes pléomorphes indifférenciés (UPS, 6%) <sup>44</sup>. Parmi les SO sporadiques, les ostéosarcomes sont les plus fréquents, suivis des chondrosarcomes et des sarcomes d'Ewing <sup>44</sup> (Figure 3). A l'inverse de ces sarcomes « fréquents », d'autres histotypes représentent moins de 0.5% des sarcomes et sont désignés comme étant « ultra-rares » <sup>45</sup>. On y retrouve notamment les rhabdomyosarcomes pléomorphes (pRMS), les rhabdomyosarcomes (RMS) alvéolaires, les RMS embryonnaires, les PEComes, les LPS

pléomorphes, les sarcomes à cellules claires, les chondrosarcomes dédifférenciés et les chordomes.



**Figure 3 :** Répartition des histotypes parmi les sarcomes des tissus mous et osseux (Adapté depuis De Pinieux et al, Plos One 2021) <sup>44</sup>.

## 2) Classification génomique

On distingue parmi les STM et les SO les sarcomes à génomique simple des sarcomes à génomique complexe (SGC). Les **sarcomes à génomique simple** sont des sarcomes définis par une **altération moléculaire spécifique et récurrente** tels que des transcrits de fusions, des mutations ou amplifications spécifiques <sup>46</sup>. On retrouve entre autres les sarcomes d'Ewing (transcrit de fusion EWS-FLI1)<sup>47</sup>, les synoviosarcomes (transcrit de fusion SYT-SSX)<sup>48</sup>, les RMS alvéolaires (transcrit de fusion PAX3-7/FOXO1)<sup>49</sup> ou les LPS myxoïdes (transcrit de fusion FUS/DDIT3).

Les **SGC** présentent des **génomés largement réarrangés** (translocations non récurrentes, pertes et gains chromosomiques ainsi que des réarrangements intrachromosomiques par chromotripsis)<sup>50</sup> et sont définis par **une absence d'altération moléculaire spécifique** et récurrente. Ils affectent préférentiellement les patients âgés et sont de mauvais pronostic <sup>51</sup>. En pratique courante, les nomenclatures « SGC » et « sarcomes pléomorphes » sont utilisées de manière synonyme, bien que des différences existent. Ils incluent classiquement les UPS, les pRMS, les LPS pléomorphes, les LPS dédifférenciés, les myxofibrosarcomes, les tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques (MPNST), les LMS, les ostéosarcomes et les chondrosarcomes dédifférenciés.

### C. Prise en charge

La prise en charge des sarcomes localisés repose sur la chirurgie en marges saines, qui reste le seul traitement curatif. La place des traitements focaux (radiothérapie) et systémique (chimiothérapie) en néoadjuvant ainsi qu'en adjuvant reste débattue. Aussi, une grande **hétérogénéité de pratique existe tant à l'échelle nationale qu'internationale.**

Concernant la maladie métastatique, la prise en charge varie fortement d'un sous-type histologique à l'autre. A l'exception des GIST dont l'altération moléculaire *ckIT* permet un ciblage spécifique par thérapie ciblée<sup>52</sup>, le traitement systémique dépend de l'histotype et repose sur une monothérapie ou un doublet de chimiothérapie<sup>53</sup>. Les lignes de traitements ultérieurs sont non-codifiées et restent dépendantes des pratiques nationales ou locales.

La place de l'immunothérapie dans les sarcomes a récemment évolué. Les sarcomes présentant des structures lymphoïdes tertiaires (TLS)<sup>54</sup>, les angiosarcomes, les sarcomes alvéolaires des parties molles (ASPS)<sup>55</sup> ont été identifiés comme les sous-groupes de sarcomes avec des signaux d'activité des ICI<sup>54,56,57</sup>. **Plusieurs essais cliniques de phase I/II ont testé l'efficacité des ICI avec des résultats décevants**, entre autres l'absence de bénéfice en survie sans progression (PFS) ou en survie globale (OS) (Tableau 1).

**Tableau 1 :** Synthèse des essais d'immunothérapies dans les sarcomes des tissus mous.

	AcSé Pembrolizumab	Tramune	Pembrosarc	NCT03056001	NCT02636275	Alliance	Sarco28
<b>N</b>	97	40	57	30	36	96	86
<b>DCI</b>	Pembrolizumab	Trabectidine- Durvalumab	Pembrolizumab Endoxan	Pembrolizumab Doxorubicine	Pembrolizumab Axitinib	Nivolumab Ipilimumab	Pembrolizumab
<b>Phase</b>	II	Ib	II	II	II	II	II
<b>mORR (%)</b>	6.2	7	2	36.7	25	16	18
<b>mPFS (mois)</b>	2.8	2.3	1.4	5.7	4.7	4.1	4.5
<b>mOS (mois)</b>	19.7	NA	7.1	17	18.7	14.3	12.3
<b>Références</b>	58	59	54	60	61	62	63

*N = effectif ; DCI = molécules ; mORR : taux de réponse objectif médian ; UPS : sarcomes pléomorphes indifférenciés ; LPS : liposarcomes ; LMS : léiomyosarcomes ; mPFS = médiane de survie sans progression ; mOS = médiane de survie globale.*

#### D. Imputabilité des syndromes de prédisposition

Alors que **plus de 95% des sarcomes sont développés de manière sporadique**, plusieurs syndromes de prédisposition associés à un surrisque de développer un sarcome sont décrits. On retrouve notamment le Syndrome de Li-Fraumeni (mutation germinale de *Tp53*), le Rétinoblastome (*RB1*), la Neurofibromatose de type 1 (*NF1*), le Syndrome de Bloom (*BLM*), le Syndrome de Werner (*WRN*) ou le Syndrome de Rothmund-Thompson (*RTS*)<sup>64</sup>. Chacun est associé à une surrisque de développer un/des sous-types spécifiques de sarcomes, avec des pics d'incidence dans l'enfance ou à l'âge adulte.

Alors que les patients atteints de sarcomes ont tous une indication de caractérisation du génome tumoral par *whole genome sequencing*<sup>65</sup>, il n'existe **pas de recommandation indiquant une recherche oncogénétique systématique pour les patients développant un sarcome à l'âge adulte**. Certains syndromes de prédisposition, tels que le Syndrome de Li-Fraumeni, bénéficient de critères spécifiques de dépistage (critères de Chompret) chez l'adulte.

En conséquence, la **majorité des patients ayant développé un sarcome à l'âge adulte ne seront jamais adressés en oncogénétique**. Cette absence d'adressage contraste avec le fait que jusqu'à 14% (N=237/1644, 14.4%) des adultes développant un sarcome réputé sporadique (hors sarcome développé en territoire irradié) ont pourtant des **antécédents personnels multiples de cancers**<sup>66</sup>. Dans cette même étude, le dépistage systématique du statut mutationnel germinale rapporte que 6.6% des patients avaient en réalité un VGP de classe 4 ou 5 non préalablement identifié<sup>66</sup>. Dans une autre étude de la même équipe, il a été identifié que jusqu'à 18% des sarcomes de l'adulte sont développés chez des patients avec des VGP mono-alléliques pathogènes<sup>67</sup>. Il a également été suggéré que jusqu'à 50% des patients développant un sarcome à l'âge adulte ont des variants polygéniques pathogènes<sup>67</sup>. Aussi, il est licite de supposer qu'en l'absence de dépistage, des syndromes de prédisposition autres que ceux classiquement décrits, puissent être impliqués dans la sarcomagenèse mais non diagnostiqués.

Comme expliqué ci-dessus, les sarcomes constituent un groupe de tumeurs mésoenchymateuses, hétérogènes, toujours en cours de classification et dont la rareté limite l'état des connaissances. **L'absence de recommandations nationale ou internationale**

**d'adressage en oncogénétique** avec des efforts principalement concentrés sur les sarcomes pédiatriques **limitent les connaissances actuelles sur la participation de certains syndromes de prédisposition sur la survenue de ces sarcomes de l'adulte**. En l'absence de thérapeutique efficace au stade métastatique, et considérant un pronostic sombre chez les sarcomes pléomorphes de l'adulte, l'identification de biomarqueurs prédictifs de réponse à de nouvelles classes de traitement est l'un des enjeux majeurs dans cette population.

## **IV. Sarcomes et Syndrome de Lynch**

A ce jour, **les sarcomes n'appartiennent pas au spectre tumoral du SL et aucune recherche du SL n'est indiquée à titre systématique chez les patients développant un sarcome**, quelque soit leur âge de survenue. Comme mentionné en Introduction, des cas de sarcomes ont été rapportés chez des patients avec un SL posant la question de leur association à ce syndrome de prédisposition. Ce constat est concordant avec **l'expérience clinique locale des équipes d'oncogénétique et d'oncologie sarcome** qui partagent une patientèle commune de 21 cas de sarcomes développés dans le cadre d'un SL préalablement identifié. Sur la base de cette expérience clinique, et dans le cadre de ce travail de thèse, nous avons constitué la première **revue systématique de littérature qui a fait l'objet d'une publication en 2023** <sup>68</sup> (Annexe 1). Nous proposons ci-après une synthèse des résultats de cette revue.

### A. Données de la revue de littérature

#### 1) Méthodologie

Cette revue de littérature a été réalisée selon les recommandations PRISMA<sup>69</sup> depuis deux bases de données (PubMed et Google Scholar). Ont été inclus tous les cas publiés de sarcomes développés chez des patients avec un SL ou un Syndrome de Muir-Torre avérés. Les patients ayant un CMRRD, un Syndrome Lynch-like ou des carcinosarcomes utérins ont été exclus.

#### 2) Caractéristiques démographiques

Entre 1991 et Juin 2022, 44 *case-reports* et *case-series* ont rapporté 95 cas de patients ayant développé un sarcome dans le cadre d'un SL avéré (Tableau 2). L'âge médian au diagnostic

était de 45 ans (15-80), le sexe ratio était déséquilibré en faveur des hommes (1.3 :1). La localisation des tumeurs primaires était semblable à celle des sarcomes sporadiques avec une majorité de sarcomes des membres (53%).

### 3) Caractéristiques tumorales

La majorité des sarcomes rapportés (93%) étaient des STM. Les STM les plus représentés étaient les **UPS** (12%), suivis des LMS (11%), des RMS (10% dont **50% de pRMS**) et des LPS (10%). Parmi les SO rapportés (N=6), on retrouvait 5 ostéosarcomes et 1 chondrosarcome de sous-type non spécifié. A noter, **12%** (N=12/95) des sous-types correspondaient à des sarcomes classifiés comme « **ultra-rares** » tels que les pRMS, RMS sclérosants, PEComes, sarcomes phyllodes et les LPS pléomorphes <sup>45</sup>.

Le phénotype dMMR a rarement été évalué puisqu'il n'était disponible que pour 39% des patients en IHC, 32% en biologie moléculaire avec une évaluation conjointe dans seulement 23% des cas. La **majorité des sarcomes évalués présentaient un phénotype dMMR-IHC** (81%), **MSI** (77%) avec des profils discordants entre les deux techniques pour 3 cas (2 dMMR-IHC/MSS et 1 pMMR-IHC/MSI).

### 4) Caractéristiques oncogénétiques

Concernant les antécédents oncologiques familiaux, **97% avaient une histoire familiale de cancers colo-rectaux**. Concernant les antécédents personnels, à l'exception de leur sarcome, 83% des patients avaient également développé un cancer colo-rectal. La majorité (**57%**) des patients étaient porteurs d'un **VGP du gène hMSH2**, 30% de *hMLH1*, 7% de *hMSH6*, 5% de *hPMS2* et 1% avec une délétion terminale du gène *EPCAM*.

Type	Date	N	Age	Genre	Catégorie	Sous-type	Localisation	Syndrome	IHC	Gène	VGP	PCR	Références
Case report	2000	1	45	F	STM	UPS *	Membres	Lynch	MSH2 <sup>α</sup>	<i>MSH2</i>	G429X	MSI	70
	2002	1	19	F	STM	LMS	Tronc	Lynch	ND	ND	ND	ND	71
	2003	1	23	F	STM	pRMS	Membres	Lynch	MSH2 <sup>α</sup>	<i>MSH2</i>	ND	MSI	72
		1	66	F		UPS *	ND	Lynch	ND		Délétion exon3-8	ND	73
		1	25	M	SO	Ostéosarcome	ND	Lynch	ND		Site d'épissage exon 4	ND	
	2006	1	40	M	STM	BD-LPS *	Membres	Lynch	MSH2 <sup>α</sup>	<i>MSH2</i>	Délétion codon 677 exon 13	ND	74
	2007	1	45	F	STM	LMS	Digestif	Lynch	MLH1	<i>MLH1</i>	ND	MSI	75
	2009	1	36	M	STM	LMS	Membres	Lynch	MLH1	<i>MLH1</i>	Faux-sens exon 2 c.200G>A ; p.Gly67Glu	MSI	76
		1	30	M		LMS	Membres	Lynch	ND	<i>MLH1</i>	Faux-sens exon 2 c.200G>A ; p.Gly67Glu	MSI	77
	2010	1	56	M	STM	UPS *	ND	Lynch	ND	ND	Exon 1 c.112A>C ;	ND	78
		1	40	M		Non spécifié	ND	Lynch	ND	<i>MLH1</i>	p.Asn38His	ND	
	2011	1	39	M	STM	UPS *	Tête et cou	Lynch	MSH2 <sup>α</sup>	<i>MSH2</i>	Codon stop c.2038C>T (exon 5)	MSI	79
		1	43				Membres	Lynch	MSH2 <sup>α</sup>		Codon stop c.2038C>T (exon 5)		
		1	50	Membres		Lynch	ND	Site d'épissage c.942+3A>T (exon 5)					
		1	51	M		Non spécifié	ND	Lynch	MSH2	<i>EPCAM</i>	Délétion terminale exons 8 et 9	ND	11
		1	39	F		Sarcome à cellule fusiforme	ND	Lynch	pMMR	<i>MSH2</i>	Faux-sens exon 6 c.1046C>T ; p.Pro349Leu	ND	80
1		54	M	Angiosarcome		Tronc	Lynch	ND	ND	ND	ND	81	

2012	1	43	M	STM	UPS *	Membres	Lynch	ND	ND	ND	ND	82
	1	54	F	STM	Fibrosarcome épithélioïde sclérosant	Tronc	Lynch	pMMR	<i>MLH1</i>	ND	ND	83
	1	43	M	STM	LMS	Membres	Lynch	MSH2 + MSH6	<i>MSH2</i>	Large délétion Exons 1 à 16	MSS	84
2013	1	58	M	STM	UPS *	Rétropéritoine	Muir-Torre	MSH2 <sup>α</sup>	<i>MSH2</i>	ND	MSI	85
	1	74	M	STM	LPS pléomorphe	Membres	Lynch	MSH2 + MSH6	<i>MSH2</i>	ND	ND	86
	1	71	F	STM	Sarcome intimal	Tronc	Lynch	ND	ND	ND	ND	87
2014	1	71	F	STM	Non spécifié	Membres	Lynch	MSH2 <sup>α</sup>	<i>MSH2</i>	R621X	ND	88
2015	1	37	F	STM	LMS	Tronc	Lynch	MSH2 + MSH6	<i>MSH2</i>	exon 4 c.649_650dupA	ND	89
	1	39	M	STM	LMS	Membres	Lynch	ND	<i>MLH1</i>	c.2195_2198dupAACA	ND	
	1	42	M	SO	Ostéosarcome **	Membres	Lynch	ND	<i>MLH1</i>	c.2195_2198dupAACA	ND	
2016	1	52	F	STM	RMS non-spécifié	Tronc	Lynch	ND	ND	ND	ND	90
2017	1	41	F	STM	Carcinosarcome Ovarien	Rétropéritoine	Lynch	MSH6	MSH6	c.931_935delAAAAG p.Lys311Glufs*	MSI	91
2018	1	80	F	STM	Sarcome à cellules fusiformes **	ND	Lynch	pMMR	<i>MLH1</i>	ND	MSS	92
2019	1	31	M	STM	Angiosarcome	Tronc	Lynch	<i>MLH1</i>	<i>MLH1</i>	ND	ND	93
	1	43	F	STM	Sarcome phyllode	Tronc	Lynch	MSH6	<i>MSH6</i>	ND	MSS	94
	1	67	F	STM	Tumeur fibroblastique réticulée	Membres	Lynch	MLH1 + PMS2	<i>MLH1</i>	c.2246 T>C ; p.Leu749Pro	ND	95
	1	55	F	STM	RMS sclérosant	Tronc	Lynch	ND	ND	ND	ND	96
2020	1	65	M	STM	Fibroxsanthome atypique	Digestive	Muir-Torre	ND	ND	ND	ND	97
	1	33	F	STM	UPS *	Membres	Lynch			Délétion (exon7)	ND	98
	1	40	M	STM	Sarcome synovial intra- muqueux	Digestive	Lynch	ND	<i>MSH2</i>	Délétion (exon7)	MSS	

	1	19	M	STM	pRMS	Membres	Lynch	MLH1 + PMS2	<i>MLH1</i>	c.1863_1864insT ; p. Leu622Serfs*10	MSI	99	
	1	40	M	STM	LPS pléomorphe	Membres	Lynch	MSH2 + MSH6	<i>MSH2</i>	Délétion (exons 9-10)	MSI	100	
	1	55	M	STM	pRMS	Membres	Lynch	MSH2 + MSH6	<i>MSH2</i>	p.Cys69Tyr	ND	101	
2021	1	42			LMS	Membres	Lynch	MLH1 + PMS2	<i>MLH1</i>	p.Val7Argfs18	MSI		
	1	73	M	STM	Myxofibrosarcome	Tronc	Muir-Torre	MLH1	<i>MLH1</i>	c.1233_1254dup22 ; p.Ile412CysfsTer5	MSI	102	
	1	52	F	STM	PECome	Rétropéritoine	Lynch	ND	<i>MLH1</i>	ND	ND	103	
2022	1	29	M	STM	pRMS	Tronc	Lynch	MSH2	<i>MSH2</i>	c.1741delA ; (p.I581Lfs*9)	MSI	104	
<b>Prospective Cohort</b>	1	71	ND	STM	ND	ND	Lynch	ND	<i>MSH2</i>	c.1216C>T ; p.Arg406*	MSI	4	
	1	32	ND	STM	ND	ND	Lynch	ND	<i>MSH2</i>	c.229_230delAG ; p.Ser77Cysfs*4	MSI		
	1	ND	ND	STM	ND	ND	Lynch	ND	<i>PMS2</i>	Délétion (exons 8-9)	MSS		
	1	ND	ND	STM	ND	ND	Lynch	ND	<i>MSH2</i>	c.942+3A>T	MSS		
	2021	8	ND	ND	ND	Non spécifié	ND	Lynch	ND	<i>MSH2</i>	ND	ND	105
		3	ND	ND	ND	Non spécifié	ND	Lynch	ND	<i>MLH1</i>	ND	ND	
		2	ND	ND	ND	Non spécifié	ND	Lynch	ND	<i>PMS2</i>	ND	ND	
		1	ND	ND	ND	Non spécifié	ND	Lynch	ND	<i>MSH6</i>	ND	ND	
<b>Retrospective Cohort</b>	2008	4	ND	ND	STM	Non spécifié	ND	Lynch	ND	<i>MSH2</i>	c.1986delG ; p.Met663CysfsX22	ND	106
		4	NA	ND	STM	Non spécifié	ND	Lynch	ND	<i>MLH1</i>	ND	ND	
	2009	1	27	F	STM	Non spécifié	Membres	Lynch	ND	<i>MSH2</i>	c.145_148delGACG	ND	107
		1	38	M		LPS	Membres	Lynch	MSH2 + MSH6		c.942+3A>T	ND	
		1	24	F		Non spécifié	Tête et cou	Lynch	ND		c.942+3A>T	ND	
		1	32	M		Gliosarcome	Tête et cou	Lynch	MSH2 + MSH6		c.1696_1697AA>G	ND	
1	55	M	LPS	Membres	Lynch	MSH2 + MSH6	c.1-?_366 ? ?del	ND					

	1	45	M		Non spécifié	Rétropéritoine	Lynch	ND		c.1204A>T	ND	
	1	66	F		LPS	Membres	Lynch	ND		c.1732 ? ? _c.2268del	ND	
	1	74	M		LMS	Pelvis	Lynch	ND	<i>MLH1</i>	c.3514_3515insA	ND	
	1	50	M		Tumeur fibreuse solitaire	Tronc	Lynch	pMMR		c.3850_3851insATTA	ND	
	1	28	M		Chondrosarcome **	Membres	Lynch	pMMR		c.1204A>T	ND	
	1	15	F	SO	Ostéosarcome **	Membres	Lynch	ND	<i>MLH1</i>	c.1276C>T	ND	
2014	1	NA	F	STM	Non spécifié	ND	Lynch	pMMR	<i>PMS2</i>	c.989-1G>T	MSI	108
2019	1	36	M	STM	pRMS	Membres	Lynch	ND	<i>MSH2</i>	c.Y678*	MSI	109
	1	40	F	SO	Ostéosarcome **	ND	Muir-Torre			c.1661+1G>A-LP		
	1	51	M	STM	Non spécifié	ND	Muir-Torre			c.1444A>T p.Arg482Ter-P		
2020	1	18	F	STM	LPS	ND	Lynch	MSH2 + MSH6	<i>MSH2</i>	c.2152C>T; p.Gln718Ter-P	MSI	110
	1	20	F	SO	Ostéosarcome **	ND	Lynch			c.2152C>T; p.Gln718Ter-P		
	1	64	F	STM	LPS myxoïde	ND	Lynch	pMMR	<i>MLH1</i>	Délétion (exons 17-19)	MSS	
	1	41	ND	STM	UPS	ND	Lynch	ND	<i>MSH2</i>	ND	ND	
	1	61	ND	STM	UPS *	ND	Lynch	ND	<i>MSH2</i>	ND	ND	
	1	65	ND	STM	Angiosarcome	ND	Lynch	ND	<i>MSH2</i>	ND	ND	
	1	23	ND	STM	RMS non-spécifié	ND	Lynch	ND	<i>MSH2</i>	ND	ND	
2022	1	50	ND	STM	Sarcome à cellules fusiformes	ND	Lynch	ND	<i>MSH2</i>	ND	ND	
	1	62	ND	STM	Myxofibrosarcome	ND	Lynch	ND	<i>MSH2</i>	ND	ND	
	1	50	ND	STM	Sarcome à cellules fusiformes	ND	Lynch	ND	MSH6	ND	ND	

**Tableau 2 :** Revue de la littérature des cas de sarcomes développés chez des patients avec Syndrome de Lynch (1994-2022).

*ND: non disponible ; RMS = rhabdomyosarcomes ; LPS = liposarcomes ; LMS = léiomyosarcomes ; pRMS = rhabdomyosarcomes pléomorphes ; UPS = sarcome pléomorphe indifférencié.*

*\* cas reclassifiés selon l'actualisation de la WHO 2020.*

*\*\* absence de sous-catégorisation anatomopathologique.*

*<sup>α</sup> absence d'évaluation de la protéine MSH6 en IHC.*

### 5) Caractéristiques théranostiques

Lors de la publication de cette revue de littérature, seul un sarcome développé chez un patient avec SL ayant bénéficié d'un traitement par ICI avait été rapporté. Il s'agissait d'un patient de 19 ans avec un SL connu par mutation du gène *hMLH1*, suivi pour un pRMS métastatique réfractaire aux traitements standards <sup>99</sup>. Après deux mois de nivolumab monothérapie, il a présenté une réponse complète (RC) maintenue pendant un an. Depuis, trois autres cas de sarcomes avec SL traités par immunothérapie ont été publiés (Tableau 3). Denu et al., ont rapporté lors d'une session Poster (CTOS) 3 cas de sarcomes développés chez des patients Lynch traités par immunothérapie : 1 pRMS MSI en RC sous pembrolizumab, 1 RMS non-spécifié en réponse partielle (RP) sous nivolumab-ipilimumab et 1 LMS résistant primaire sous pembrolizumab sans caractérisation du phénotype MMR <sup>112</sup>.

**Tableau 3 :** Sarcomes développés chez des patients avec Syndrome de Lynch traités par immunothérapie dans la littérature.

Sous-type	Gène	IHC	Biologie moléculaire	TMB (Mut/Mb)	TPS	DCI	MR	PFS (mois)	Référence
pRMS	<i>MLH1</i>	dMMR	MSS	5.6	60%	Nivolumab	RC	12	<sup>99</sup>
pRMS	<i>MSH2</i>	ND	MSI	ND	ND	Pembrolizumab	RC	24	
RMS (Non-spécifié)	<i>MSH2</i>	dMMR	ND	ND	ND	Nivolumab Ipilimumab	RP	31	<sup>112</sup>
LMS	<i>PMS2</i>	ND	ND	ND	ND	Pembrolizumab	PD	4	
Sarcome intimal	<i>MLH1</i>	ND	MSI	14.5	<1%	Pembrolizumab	RC	14	
UPS	<i>MSH6</i>	ND	MSI	99.5	20%	Pembrolizumab	RP	11	<sup>113</sup>
UPS	<i>PMS2</i>	ND	MSS	10.1	5%	Nivolumab	RP	2 *	

\* Toujours en cours de traitement lors de la publication ; TMB = charge mutationnelle ; PFS : survie sans progression ; IHC = immunohistochimie ; pRMS = rhabdomyosarcomes pléomorphes ; dMMR = déficient mismatch repair ; MSS = microsatellite stable ; MSI = microsatellite instable ; RC = réponse complète ; UPS = sarcome pléomorphe indifférencié ; RP = réponse partielle ; MR = Meilleure réponse objective ; PD = progression.

### B. Limites et perspectives

Les données de cette revue de littérature sont les seules données de synthèse à ce jour décrivant les caractéristiques de sarcomes développés chez des patients avec un SL. Plusieurs biais sont à prendre en compte dans l'analyse de ces résultats. Premièrement, le faible effectif de patients inclus limite l'extrapolabilité de ces données. Deuxièmement, ces

données sont soumises à des biais de sélection, de publication, de mémorisation et sont donc une représentation partielle des données de vie réelle.

La plupart des cas publiés sont anciens et les méthodes d'évaluation du phénotype MMR, notamment en IHC, ne sont pas représentatives des méthodes d'évaluation actuelles. On notera ainsi que plusieurs cas de sarcomes développés chez des patients avec un SL lié à une mutation du gène *hMSH2* n'ont évalué que la perte de MSH2 et de MLH1 en IHC, sans évaluer le statut de MSH6 et PMS2<sup>70,72,79,85,88</sup>. Aussi, les profils atypiques (perte isolée de MSH2) décrits dans ces *case-reports* ne peuvent être interprétés comme tels. La représentativité non anecdotique de sous-types considérés comme des sarcomes « ultra-rares » peut être la conséquence d'un biais de publication. De même, des patients traités par immunothérapie mais sans réponse objective ou sans amélioration significative de la PFS sont à même de ne pas avoir été rapportés. Enfin, les critères de sélection lors de la sélection des cas a pu aboutir à une sous-représentation des cas réellement rapportés dans la littérature. A l'inverse, **9 cas de sarcomes** avec un phénotype **pMMR-IHC et/ou pMMR** (pMMR-IHC/MSS) ont été inclus dans cette revue alors qu'ils correspondent à des **phénocopies**, dont **l'imputabilité du SL dans l'oncogenèse est incertaine**.

Les données de littérature présentées ci-dessus dénotent un intérêt croissant envers les sarcomes développés chez des patients avec un SL, avec un nombre croissant de cas rapportés sur les dix dernières années. La présence de **sarcomes ultra-rares**, d'une **majorité de patients avec une atteinte du gène *hMSH2***, d'une **majorité de sarcomes dMMR** ainsi qu'une **possible efficacité de l'immunothérapie** dans ces tumeurs au pronostic défavorable sont des caractéristiques pertinentes, restant à valider. Toutefois, **aucune de ces données n'a jamais été vérifiée dans des cohortes de vie réelle** et la centaine de cas rapportés ne saurait en aucun cas constituer une estimation de la prévalence de ces « sarcomes – Lynch ». Cette absence de caractérisation a motivé la constitution par notre équipe de la **première cohorte nationale, rétrospective** de sarcomes développés dans le cadre d'un SL (**étude SarLynch**) dont les résultats sont présentés dans la partie suivante.

## **PARTIE 2**

### ***Étude nationale rétrospective « SarcLynch »***

Sur la base des résultats de la revue de littérature sus-présentée, nous avons établi une étude nationale rétrospective (SarLynch) dont **l'objectif principal** était **d'évaluer les caractéristiques cliniques et tumorales, en vie réelle, des sarcomes développés chez des patients avec un SL avéré en France**. L'étude SarLynch est présentée ci-après. Le manuscrit associé à cette étude est disponible en Annexe 2.

## I. Méthodologie

### A. Design de l'étude

SarLynch est une étude nationale, rétrospective et multicentrique dont l'objectif principal est de décrire les caractéristiques cliniques et tumorales des patients ayant un Syndrome de Lynch ayant développé un sarcome. Les patients étaient inclus sans restriction d'âge s'ils remplissaient les deux critères suivants :

1. **Syndrome de Lynch prouvé à l'échelle individuelle** avec identification d'un variant germinal pathogène dans l'un des gènes MMR ou ; **Syndrome de Lynch fortement probable** définit comme un patient appartenant à une **famille Lynch connue** ayant développé à l'échelle **individuelle un sarcome avec un phénotype dMMR-IHC et/ou MSI**.
2. Avoir développé un **sarcome dont le diagnostic était avéré** après relecture en centre expert.

Les patients dont le diagnostic de sarcome ou la réalité du Syndrome de Lynch ne pouvaient être confirmés ont été exclus de l'analyse. Cette étude non interventionnelle n'impliquant pas la personne humaine a été menée en accord avec la méthodologie française de référence **MR-004 et déclarée selon l'identifiant suivant : Rn-IPH 2022-110**. Le recueil de l'absence d'opposition a été recueilli pour chacun des patients en accord avec la déclaration d'Helsinki.

### B. Identification des patients

Les patients incluables ont été identifiés depuis deux bases de données de réseaux nationaux français : le **Groupe Génétique et Cancer (GGC)** et le **Groupe Sarcome Français (GSF)**. Pour les patients ayant développé plusieurs sarcomes, seul le premier sarcome a été

considéré.

#### 1) Identification depuis les bases OFely et NetSarc

**OFely** est une base de données clinico-biologiques supportée par le GGC, multicentrique (45 centres), française, recensant 1522 familles de patient avec un SL, dont 7687 patients avaient développé une tumeur entre 1995 et 2018 <sup>114</sup>. Les antécédents personnels et familiaux de cancers sont disponibles pour chacun des patients. La variable « autre cancer » a permis d'identifier des patients ayant développé des sarcomes. **NetSarc** est la base de données clinico-biologiques du GSF, supportée par l'Institut National du Cancer (INCa), multicentrique (42 centres), française, recensant de manière prospective 85881 patients ayant développé 86994 sarcomes depuis 2010 <sup>115</sup>. La variable « autre maladie génétique » a permis d'identifier des patients avec un SL.

Les **données pseudonymisées pour chaque patient ont été extraites depuis chacune des deux bases de données**. Une **identification des doublons** entre les bases OFely et NetSarc a été réalisée depuis les initiales, mois et année de naissance, histotype et centre d'inclusion. Une **seconde identification des doublons** entre chaque centre a également été réalisée afin d'éliminer les patients ayant été suivis par différents centres.

#### 2) Identification par centre

En parallèle de cette identification depuis les bases de données nationales, chaque centre a été sollicité afin d'identifier localement des patients incluables, non identifiés dans les deux bases de données OFely et NetSarc. Une troisième identification des doublons a été réalisée selon les mêmes modalités. Tout patient nouvellement diagnostiqué pendant la période de recueil (2022-2024) a été inclus après vérification des critères d'inclusions et d'exclusions.

### C. Variables recueillies

Pour chaque patient ont été recueillies des variables cliniques, anatomopathologiques, moléculaires tumorales et d'oncogénétiques, décrites ci-après :

- **Données cliniques** : initiales du nom et du prénom (pseudonymisation), sexe, date de naissance tronquée et âge au diagnostic, statut métastatique et date d'apparition (métachrone ou synchrone), localisations métastatiques, date de la prise en charge

chirurgicale, qualité de la résection (R0 à R2), traitements adjuvants et néo-adjuvants, traitement par immunothérapie (durée, qualité de réponse, date d'initiation et d'arrêt, statut IP-OMS à l'introduction et progression, DCI des molécules utilisées, pseudo-progression), localisation du primitif tumoral, antécédent de radiothérapie au site du primitif, date des dernières nouvelles et statut à cette date (décès ou non, et contrôle oncologique si vivant).

- **Données anatomo-pathologiques** : catégorie de sarcomes (tissus mous ou osseux), sous-type histologique et relecture en centre expert NetSarc, grade selon la classification FNCLCC, expression du PD-L1 par les cellules tumorales (score TPS) et/ou des cellules immunitaires (score CPS).
- **Données moléculaires tumorales** : évaluation de l'expression des protéines MLH1, MSH2, MSH6 ou PMS2 en immunohistochimie ; évaluation de l'instabilité microsatellitaire en PCR selon un panel NCI-Pentaplex ; réalisation d'un panel NGS et évaluation de la charge tumorale ; présence d'un transcrite de fusion au diagnostic.
- **Données oncogénétiques** : antécédents oncologiques personnels et familiaux, identification du Syndrome de Lynch chez le patient et/ou un apparenté, gène muté, variant germlinal pathogène identifié, variation phénotypique (Syndrome de Muir-Torre), antécédent personnel ou familial de sarcomes, sarcome comme premier événement tumoral, exploration germinale selon un autre panel (HBOC ou autres).

#### D. Analyses statistiques

Les inclusions ont été réalisées de manière centralisée sur la base sécurisée Access hébergée par l'IUCT-Oncopole. Des inclusions ont également été réalisées à distance via la plateforme sécurisée REDCap mise à disposition par le CHU de Toulouse, puis retranscrites sur la base Access. La base de données a été exportée pour analyse le 12 Avril 2024. Les données extraites ont été analysées selon leur nature :

- Les variables quantitatives ont été exprimées sous la forme d'une médiane avec son amplitude,
- Les variables qualitatives ont été exprimées sous la forme de nombres et de pourcentages.

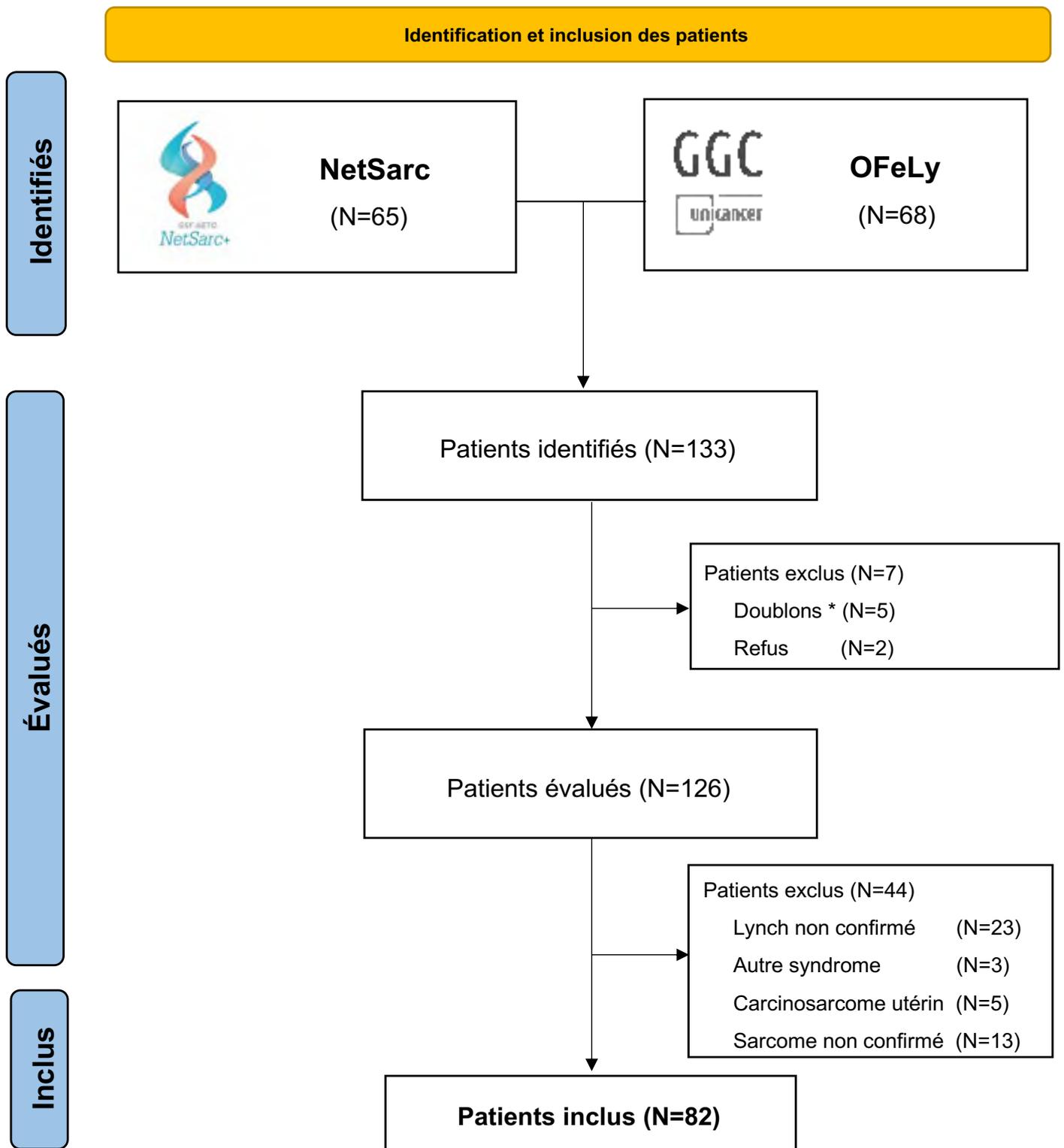
Le nombre de données manquantes pour chacune des variables a été précisé. Les taux de survie globale ont été calculés depuis le diagnostic et estimés selon la méthode Kaplan-Meier avec un intervalle de confiance de 95% (95% CI). Les analyses statistiques ont été conduites sur le logiciel STATA (version 18).

## II. Résultats

Entre 1991 et Avril 2024, **133 patients ont été identifiés depuis 23 centres** : 65 depuis la base NetSarc et 68 depuis la base OFeLy. Cinq patients suivis dans plusieurs centres (doublons) ont été exclus et 2 patients se sont opposés à l'inclusion dans l'étude. Des 126 patients incluables, 44 ont été finalement exclus : 23 en l'absence de confirmation du SL, 3 porteurs d'un autre syndrome de prédisposition, 5 ayant un diagnostic de carcinosarcome utérin et 13 en l'absence de confirmation du diagnostic de sarcome (Figure 4). Au total, **82 patients ont été inclus dans l'étude SarLynch**. Vingt patients (N=20/82, **24%**) ont été **inclus à Toulouse** (centre principal), 5 centres ont inclus 5 patients ou plus et le nombre moyen de patients inclus par centre était de 3 (1-8).

### A. Caractéristiques démographiques

L'âge médian au diagnostic du sarcome était de 52 ans (11-85 ans). Le sexe ratio était équilibré 1.1 (43 hommes pour 39 femmes). Au diagnostic, 73% (N=55/75, ND=7) avaient un sarcome localisé. Parmi les 20 patients métastatiques, 9 (N=9/20, 45%) étaient d'emblée métastatiques. La **majorité des sarcomes étaient développés au dépend des membres** (N=53/80, 66% ND=2), 14% du tronc (N=11/80), 10% de l'abdomen (N=8/80) et 5% depuis la tête-et-le cou ou le rétropéritoine (Tableau 4). **Deux sarcomes étaient développés en territoire irradié** : 1 LMS de la veine cave inférieure développé dans le champ d'irradiation d'un carcinosarcome utérin et 1 ostéosarcome développé dans la zone irradiée d'un synoviosarcome. **Deux autres patients ont développé plusieurs sarcomes** : 1 patient ayant développé un UPS à distance d'un ancien LPS bien différencié et un second patient ayant développé 2 UPS localisés métachrones.



**Figure 4 :** Diagramme de flux des inclusions dans l'étude SarcLynch.

**Tableau 4** : Caractéristiques démographiques de la population.

Caractéristiques	Total (N=82)
<b>Genre, n (%)</b>	
Homme	43 (52.4)
Femme	39 (47.6)
<b>Age au diagnostic du sarcome (années)</b>	
Médiane (étendue)	52 (11-85)
ND	1
<b>Syndrome identifié, n (%)</b>	
Syndrome de Lynch confirmé	76 (93)
Syndrome de Lynch fortement probable	6 (7)
<b>Gènes mutés ou altérés en germinal, n (%)</b>	
<i>hMLH1</i>	31 (38)
<i>hMSH2</i>	32 (40)
<i>hMSH6</i>	14 (17)
<i>hPMS2</i>	3 (4)
<i>EPCAM</i>	1 (1)
ND	1
<b>Antécédent personnel de cancer</b>	
Oui, n (%)	54 (71)
Cancer colo-rectal, n (%)	39 (72)
Nombre de cancers hors sarcome, médiane (étendue)	1 (0-4)
Non, n (%)	22 (29)
ND, n	6
<b>Catégorie de sarcome, n (%)</b>	
Sarcome des tissus mous (STM)	67 (82)
Sarcome osseux (SO)	15 (18)
<b>Grade FNCLCC, n (%)</b>	
Grade 1	7 (10)
Grade 2	24 (33)
Grade 3	41 (57)
ND	10
<b>Localisation du sarcome, n (%)</b>	
Membres	53 (66)
Tronc	11 (14)
Abdomen	8 (10)
Rétropéritoine	4 (5)
Tête et cou	4 (5)
ND	2
<b>Phénotype mismatch repair, n (%)</b>	
dMMR (IHC ou PCR)	34 (77)
pMMR	10 (23)
ND	38
<b>Sarcomes spontanés, n (%)</b>	
Oui	76 (93)
Non	6 (7)
Développés en zone irradiée, n	2
Développés en zone traumatique, n	4
<b>Métastatiques, n (%)</b>	
Non	55 (73)
Oui	20 (27)
Métachrone	11 (55)
Synchrone	9 (45)
ND	7

ND = non disponible ; dMMR = déficient mismatch repair ; pMMR = proficient mismatch repair.

## B. Caractéristiques oncogénétiques

Soixante-seize patients (N=76/82, 93%) avaient un SL prouvé avec identification à l'échelle individuelle d'un VGP d'un gène *MMR*. Six patients (N=6/82, 7%) appartenaient à une **famille avec un SL connu et ont développé un sarcome dMMR-IHC avec perte protéique concordante au gène muté dans la famille**. Cinquante-quatre patients (N=54/76, ND=6, 71%) avaient un antécédent personnel de cancer dont **72%** (N=39/54) avaient un antécédent de **cancer colo-rectal** et 29 (54%) d'un autre cancer du spectre classique du SL. Seize (N=16/76, **21%**) avaient un **antécédent personnel de cancer en dehors du spectre classique** du SL parmi lesquels des cancers du sein, des tumeurs germinales non séminomateuses testiculaires, des cancers prostatiques, de vessie, de pancréas. Six patients (N=6/76, **8%**) **n'ont présenté que des cancers en dehors du spectre du SL**. Deux patientes ont présenté pour seuls antécédents personnels des cancers du sein et de l'ovaire avec un panel HBOC négatif. Vingt-deux patients (**29%**) ne présentaient **aucun critère personnel ou familiaux de SL**.

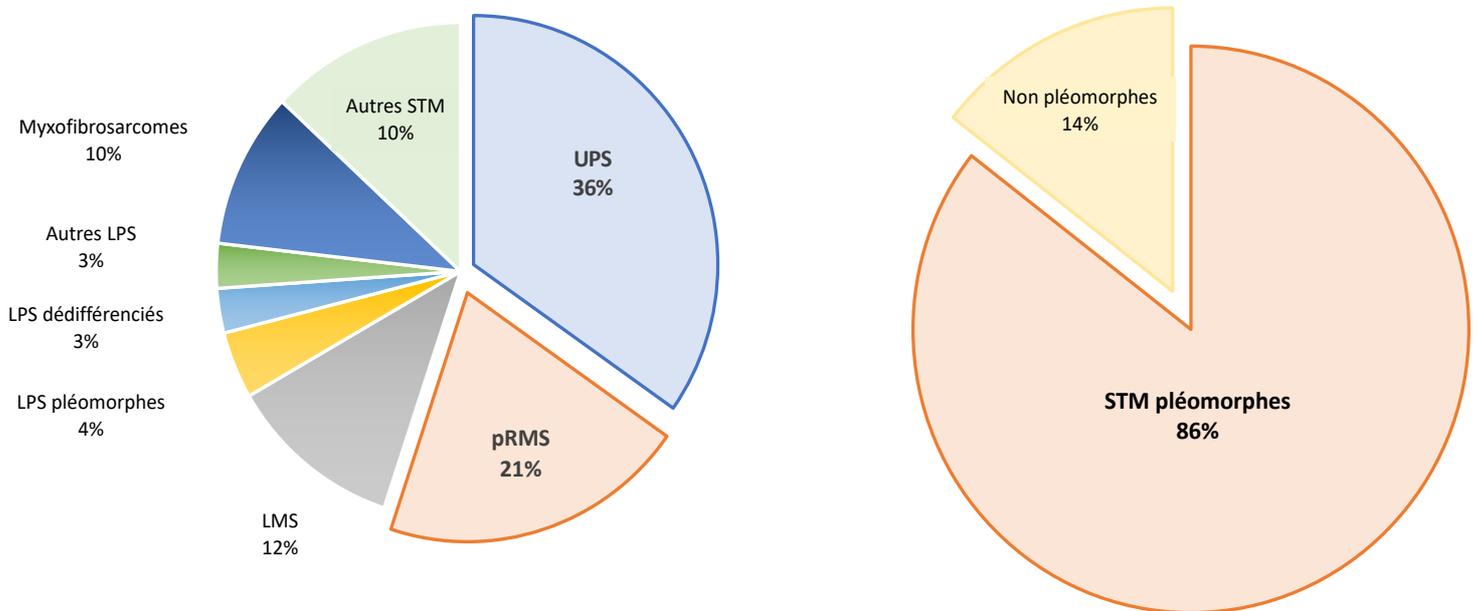
L'identification du gène muté à l'échelle individuelle ou familiale était disponible pour 81 patients, parmi lesquels 32 (**40%**) avaient un VGP du gène *hMSH2*, 31 (38%) du gène *hMLH1*, 14 (17%) du gène *hMSH6*, 3 (4%) du gène *hPMS2* et 1 (1%) avec une délétion terminale du gène *EPCAM*.

Le **sarcome était le premier événement tumoral chez 33 patients, soit 40% des patients** chez qui nous disposions de l'information sur les antécédents personnels oncologiques. Six patients (N=6/45, ND=37, 13%) avaient des antécédents familiaux de sarcomes, dont 2 familles avec un même sous-type histologique (2 LPS et 2 UPS). Ces six patients étaient porteurs VGP des gènes *hMLH1*, *hMSH2* et *hMSH6* en proportion égale (N=2). **Aucun VGP commun n'a été identifié parmi les familles présentant plusieurs sarcomes** ni entre les patients ayant présenté plusieurs sarcomes spontanés.

## C. Caractéristiques histologiques

Soixante-sept patients (N=67/82, 82%) ont développé un STM et 15 (18%) un SO. Parmi les 67 STM, les sous-types histologiques les **plus fréquents étaient les UPS** (N=24, 36%) suivi des **pRMS** (N=14, **21%**), des LMS (N=8, 12%), des LPS (N=7, 10% dont 3 LPS pléomorphes, 2 LPS différenciés, 1 LPS bien différencié et 1 LPS myxoïde), des myxofibrosarcomes (N=7, 10%).

Parmi les 7 autres STM on retrouve : 1 PECome, 1 sarcome à cellules claires, 1 MPNST, 1 RMS alvéolaire, 1 RMS embryonnaire, 1 sarcome endométrial de haut grade et 1 synovialosarcome. Cinquante-neuf (N=58/67, **86%**) des STM sont des **STM pléomorphes** (Figure 5).



**Figure 5 :** Représentation des différents sous-types histologiques de sarcomes des tissus mous et de leur composante pléomorphe.

*STM = sarcomes des tissus mous ; LPS = Liposarcomes ; LMS = Léiomyosarcomes ; pRMS = rhabdomyosarcomes pléomorphes ; UPS = sarcomes pléomorphes indifférenciés.*

Concernant les 15 SO, 6 (40%) correspondaient à des chondrosarcomes (4 différenciés et 2 conventionnels), 5 (33%) à des ostéosarcomes (4 conventionnels et 1 ostéoblastique), 2 (13%) à des chordomes, 1 à un sarcome d'Ewing (avec un transcrite de fusion EWS : FLI1) et 1 tumeur à cellule géante. Parmi les SO, **86% correspondent à des sarcomes pléomorphes**. Quatre (N=4/82, 5%) sarcomes à génomique simple sont rapportés : 1 sarcome d'Ewing, 1 synovialosarcome, 1 RMS alvéolaire et 1 LPS myxoïde. **Aucune GIST n'a été rapportée**. Sept (N=7/82, 9%) sarcomes sont des sarcomes non-à-translocation sans être pléomorphes.

Indépendamment de la classification en STM ou SO, 26 (N=26/82, **31.7%**) sarcomes correspondaient à des **sarcomes classifiés « ultra-rares »**<sup>45</sup> : 14 pRMS, 4 chondrosarcomes différenciés, 3 LPS pléomorphes, 2 chordomes, 1 PECome, 1 RMS alvéolaire, 1 RMS embryonnaire.

#### D. Caractéristiques moléculaires et immunes

Le phénotype dMMR a été évalué par au moins une technique chez 44 sarcomes : soit en immunohistochimie (IHC, N=44/82, 54%), en biologie moléculaire (PCR avec panel NCI-Pentaplex, N=31/82, 38%) ou bien par les deux techniques (N=31, 38%). Trente-trois (N=33/44, **75%**) des sarcomes évalués en IHC présentaient un phénotype **dMMR-IHC** et 11 sarcomes (25%) étaient pMMR-IHC. Parmi les 33 sarcomes dMMR-IHC, 32 (97%) présentaient une perte d'expression de la protéine concordante avec le gène muté en germinal. En biologie moléculaire, 14 (N=14/31, 45%) étaient MSI et **17 (55%) MSS** (dont 2 MSI-Low). Parmi les 31 tumeurs ayant bénéficié d'une double évaluation, 21 (N=21/31, 68%) avaient des phénotypes concordants (13 dMMR-IHC/MSI et 8 pMMR-IHC/MSS) alors que **10 (32%)** avaient un **phénotype discordant (9 dMMR-IHC/MSS et 1 pMMR-IHC/MSI)**. Parmi les 44 patients ayant bénéficié d'une évaluation du phénotype MMR par au moins une technique (IHC ou PCR), 34 (**77%**) présentaient un **phénotype de déficience MMR** et 10 (23%) ne présentaient pas de déficience MMR (Tableau 5).

**Tableau 5 :** Évaluation du phénotype *mismatch repair* en IHC et/ou en biologie moléculaire.

		Biologie moléculaire			
		MSI	MSS	ND	Total
IHC	dMMR-IHC	13	<b>9</b>	11	33
	pMMR-IHC	<b>1</b>	8	2	11
	ND	0	0	38	38
	Total	14	17	51	82

*IHC = immunohistochimie ; dMMR-IHC = Déficient Mismatch Repair en IHC (perte d'expression d'au moins une protéine en IHC: MLH1, PMS2, MSH2 or MSH6); pMMR-IHC = Proficient Mismatch Repair en IHC (expression des 4 protéines MMR); MSI = Microsatellite Instable en PCR selon panel NCI-Pentaplex; MSS = Microsatellite Stable.*

L'expression du Programmed death Ligand-1 (PD-L1) par les cellules tumorales (score de proportion tumorale, TPS) était nulle dans 6 des 7 tumeurs évaluées (N=6/7). Le score combiné positif (CPS) a été évalué pour 5 sarcomes et était supérieur à 10 dans 3 cas (N=3/5). La TMB a été évaluée par *Next-Generation-Sequencing* (NGS) pour 7 sarcomes : la TMB médiane est de 12 mut/Mb (6-16 mut/Mb) et 3 sarcomes ont une TMB > 10 mut/Mb (Tableau 6).

**Tableau 6** : Charge mutationnelle, statut mismatch repair et expression de PD-L1.

Genre	Age	Sous-type histologique	ICI	Phénotype MMR	TPS	CPS	TMB
Homme	34	UPS	Non	dMMR-IHC/MSI	0	0	ND
Femme	33	pRMS	Non	dMMR-IHC/MSI	ND	ND	7
Femme	41	UPS	Non	dMMR-IHC/ND	0	100	ND
Homme	86	UPS	Non	dMMR-IHC/ND	0	0	ND
Femme	57	LPS pléomorphe	Non	dMMR-IHC/MSS	ND	ND	15
Homme	50	PECome	Oui	dMMR-IHC/MSI	0	ND	15
Femme	43	pRMS	Oui	pMMR-IHC/MSI	ND	ND	16
Femme	79	Léiomyosarcome	Non	dMMR-IHC/MSS	0	30	ND
Homme	81	UPS	Non	ND/ND	ND	50	ND
Homme	41	Chondrosarcome	Oui	dMMR-IHC/MSI	ND	ND	9
Homme	19	pRMS	Oui	dMMR-IHC/MSS	60	ND	6
Homme	69	UPS	Oui	dMMR-IHC/ND	ND	ND	6

*UPS = sarcome pléomorphe indifférencié ; pRMS = rhabdomyosarcome pléomorphe ; ICI = Inhibiteurs des Checkpoint Immunitaires ; TPS: Score de proportion tumorale; CPS: Score combiné positif; TMB: Charge mutationnelle; ND: Non disponible ; LPS = Liposarcomes.*

## E. Caractéristiques théranostiques

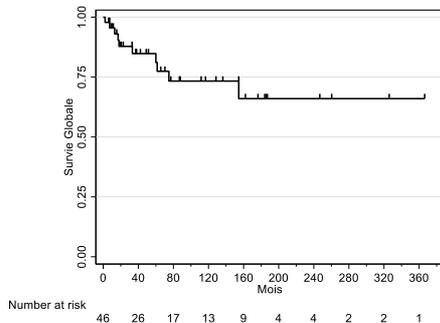
### 1) Traitements conventionnels et survie

Parmi les STM localisés au diagnostic (N=55), 11 (20%) ont présenté une évolutivité métastatique métachrone. Les analyses de survie présentées ci-après ont été réalisées sur les 67 patients dont les données étaient disponibles. Le **suivi médian était de 86 mois** (95%CI, 54.1-127.7). Lors de la censure des données, 17 patients (N=17/67, 25%) étaient décédés : 14 de la progression de leur sarcome et 3 d'autres causes.

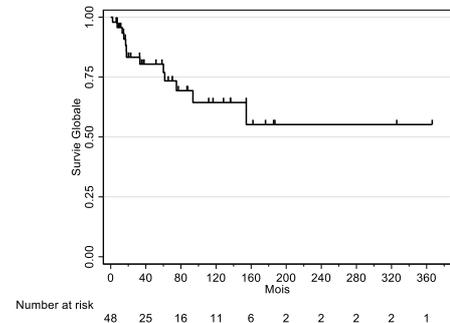
La **médiane de survie globale n'était pas atteinte ni pour les patients avec un sarcome localisé au diagnostic (N=46, ND=9), ni pour les patients avec un sarcome en évolutivité synchrone (N=8, ND=1)**. Les taux de survie global estimés à 3 ans étaient de 85% (95%CI, 69.0-92.9%) pour les sarcomes localisés et 60% (95%CI, 19.6-85.2%) pour les sarcomes métastatiques synchrones, respectivement (Figure 6). Pour les 11 pRMS et 21 UPS évaluables, la médiane d'OS n'était pas atteinte et les taux de survie estimés à 3 ans étaient respectivement de 81% (95%CI, 42.4-94.9%) et de 78% (95%CI, 50.7-91.0%).

**Aucune analyse de survie n'a été conduite pour les SO compte tenu du faible effectif et de l'hétérogénéité de ce sous-groupe.** Aucune analyse n'a été conduite en fonction des protocoles de chimiothérapies ni des lignes de traitements reçus, considérant l'hétérogénéité de pratiques inter-centres.

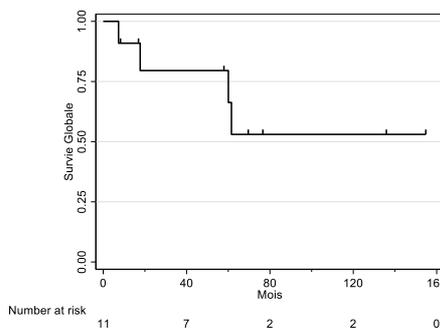
**A. Survie globale des STM localisés au diagnostic**



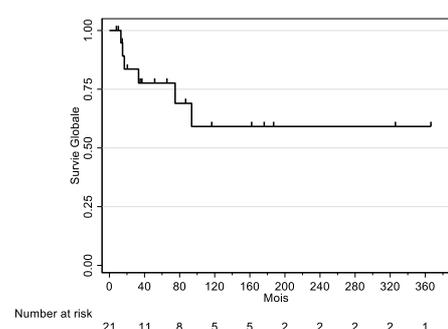
**B. Survie globale des STM pléomorphes.**



**C. Survie globale des rhabdomyosarcomes pléomorphes.**



**D. Survie globale des sarcomes pléomorphes indifférenciés.**



**Figure 6 :** Survie globale des sarcomes des tissus mous selon les sous-groupes.

*STM = sarcomes des tissus mous.*

## 2) Efficacité de l'immunothérapie

**Huit patients** (N=8/82, 10%) ont eu une **immunothérapie par ICI hors essai**. Lors de l'administration, 6 patients étaient métastatiques avec des maladies lourdement pré-traitées, 1 patiente avait une maladie avec évolutivité loco-régionale et 1 patient un sarcome localisé nouvellement diagnostiqué (Tableau 7).

Le **taux de réponse objective était de 50%** avec **3 réponses complètes** et 1 réponse partielle et le **taux de contrôle tumoral était de 75%** considérant les **2 cas de maladie stable**. La médiane de durée de traitement était de 12 mois (1-28 mois) et la **durée médiane de réponse était de 10.7 mois (6-20)** chez les patients répondeurs. Parmi les 3 sarcomes en réponse complète, tous présentaient un phénotype dMMR avec l'une des deux techniques

(IHC ou biologie moléculaire) et la charge mutationnelle était supérieure à 5 mut/Mb (Figure 7). Deux patients avec un sarcome dMMR ont présenté une progression dès la première évaluation (progression primaire). Une suspicion de pseudo-progression sous immunothérapie a motivé la poursuite de l'immunothérapie chez le patient N°7.

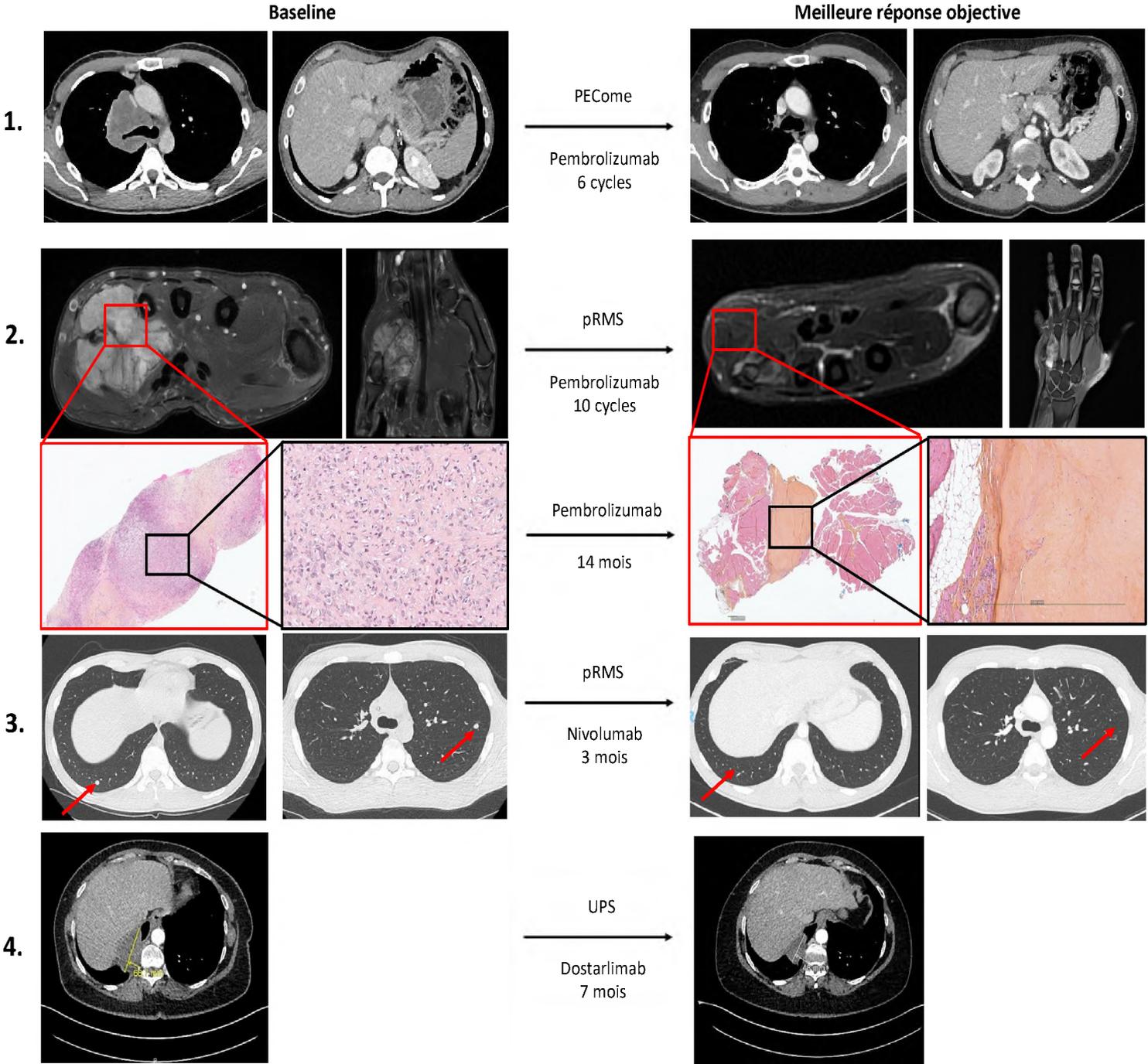
**Tableau 7 :** Caractéristiques des patients traités par immunothérapie et données d'efficacité.

Patient	Genre	Age	Histologie	Stade	Biomarqueurs	DCI	MOR	DOT (mois)
1	Homme	50	PECome	M+	dMMR-IHC/MSI TMB 15 Mut/Mb	Pembrolizumab	RC	23
2	Femme	43	pRMS	LA	pMMR-IHC/MSI TMB 16 Mut/Mb	Pembrolizumab	RC	17
3	Homme	19	pRMS	M+	dMMR-IHC/MSS TMB 5.6 Mut/Mb PD-L1 60%	Nivolumab Pazopanib	RC	28
4	Femme	57	UPS	M+	ND/ND	Dostarlimab	RP	13
5	Femme	51	Chordome	M+	pMMR-IHC/MSS	Pembrolizumab	Stable	12
6	Homme	54	Chondrosarcome	M+	dMMR-IHC/MSS	Durvalumab Tremelimumab	Stable	14
7	Homme	69	UPS	Localisé	dMMR-IHC TMB 6 Mut/Mb	Pembrolizumab Trabectidine	PD	1
8	Homme	41	Chondrosarcome	M+	dMMR-IHC/MSI TMB 9 Mut/Mb	Pembrolizumab	PD	3

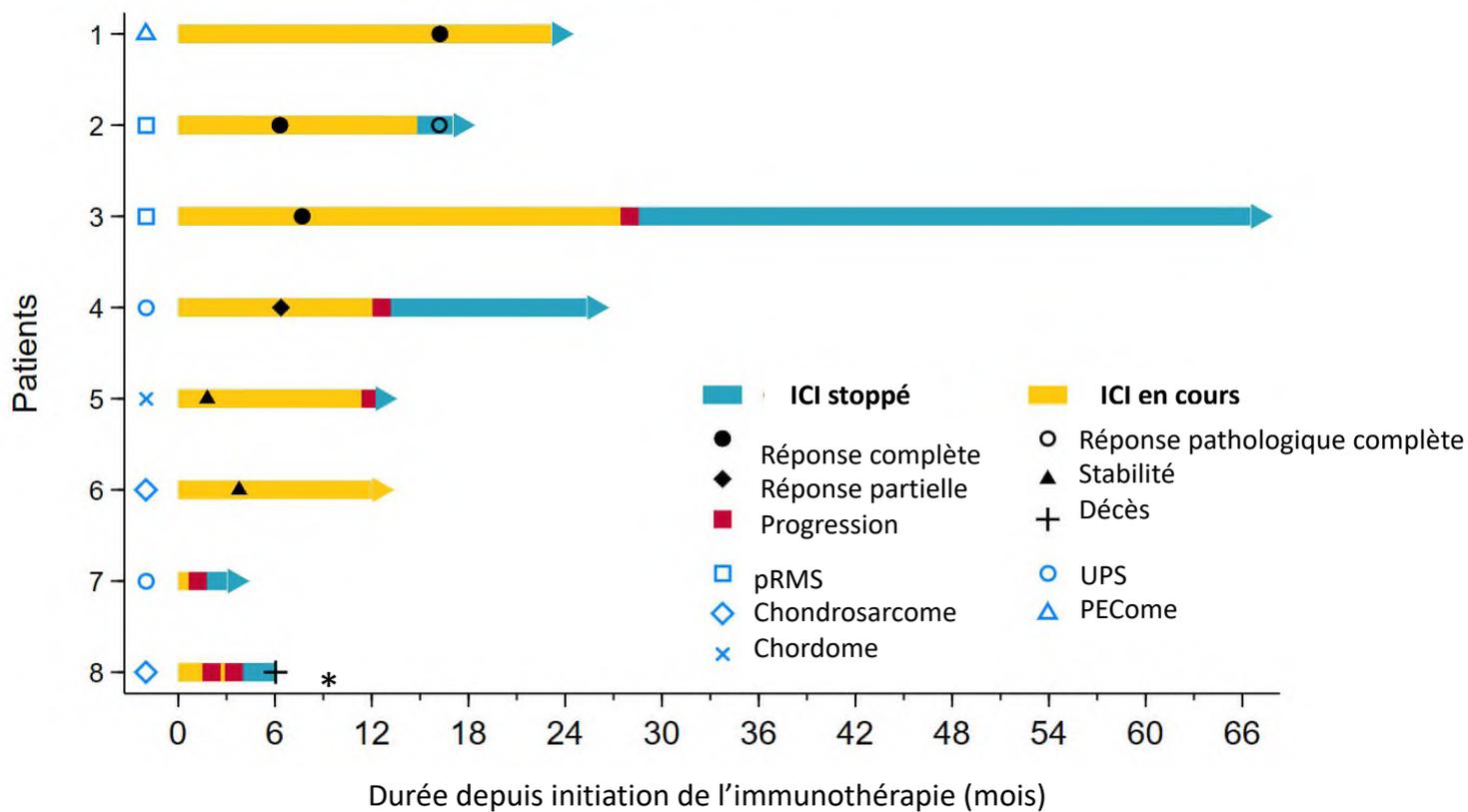
*MOR = Meilleure réponse objective ; DOT = Durée de traitement ; dMMR = Deficient Mismatch Repair ; pMMR = Proficient Mismatch Repair ; MSI = MicroSatellite Instable ; MSS = MicroSatellite Stable ; TMB = Charge mutationnelle ; RC = réponse complète ; RP = réponse partielle ; PD = progression ; pRMS = rhabdomyosarcome pléomorphe ; UPS = sarcome pléomorphe indifférencié ; ND = non disponible ; LA = localement avancé.*

La progression a été confirmée lors de la seconde réévaluation. Le **bénéfice clinique a été observé chez des patients avec des maladies évoluées** et/ou chez des patients altérés, comme c'est le cas du patient N°1, suivi pour un PECome métastatique chimio-réfractaire, qui a présenté une **réponse iconographique complète sous immunothérapie avec un statut IP-OMS4 à l'initiation**. Ce patient est maintenant à 2 ans de réponse, dont 11 mois de RC,

avec une réponse maintenue à l'arrêt du traitement (4 mois, jusqu'à censure des données). La patiente N°2, suivie pour un pRMS localement évolué de la main gauche chimio- et radio-résistant, a bénéficié d'un traitement **néoadjuvant par pembrolizumab** permettant une **réponse iconographique et pathologique complète (pCR)** ainsi qu'une désescalade du geste chirurgical (amputation du 5<sup>ème</sup> rayon de la main vs amputation de la main gauche prévue initialement) (Figure 8).



**Figure 7 :** Iconographies des réponses objectives sous immunothérapie.



**Figure 8 :** Swimmer-Plot des parcours évolutifs des patients traités par immunothérapie.

ICI = immunothérapie ; UPS = sarcome pléomorphe indifférencié ; pMRS = rhabdomyosarcome pléomorphe ; \* Suspicion de pseudo-progression lors de la première iconographie.

### III. Discussion

A notre connaissance, l'étude SarLynch présente la **première cohorte nationale** – et la seule rapportée – s'intéressant spécifiquement aux sarcomes développés dans le cadre d'un Syndrome de Lynch. Dans le contexte d'un SL, nous rapportons un **enrichissement inhabituellement important en pRMS (21% contre moins de 0.5% des sarcomes sporadiques)**, déjà retrouvé dans les données de littérature. Avec un **taux de réponse objectif de 50%** dans des sarcomes multi-traités et pléomorphes, **l'immunothérapie** semble être une **option thérapeutique cliniquement pertinente**, qui devra être confirmée dans des essais cliniques prospectifs et randomisés.

Les sarcomes développés chez les patients avec un SL sont **développés plus précocement** (médiane à 52 ans) que les sarcomes pléomorphes sporadiques qui intéressent préférentiellement les sujets âgés<sup>116</sup>. Cette observation est cohérente avec l'hypothèse d'une imputabilité du SL dans la survenue des sarcomes rapportés. Le contexte de SL ne semble **pas avoir d'impact sur la topographie d'incidence des sarcomes**, puisqu'on retrouve comme pour les sarcomes sporadiques, une majorité de sarcomes des membres. Avec seulement deux sarcomes développés en territoire irradié, sous réserve du faible effectif et considérant les données disponibles<sup>117</sup>, il ne semble pas que le SL soit associé à un risque accru de développer des sarcomes en territoire irradié. Ce résultat devra être validé dans des séries observationnelles prospectives.

Vingt-quatre pourcent des patients étaient inclus depuis Toulouse, centre initiateur de cette recherche. L'attention particulière portée à ces patients depuis une quinzaine d'année a permis un référencement le plus exhaustif possible à l'échelle locale. Il est peu probable que certains centres ayant un recrutement en patients sarcome plus conséquent que notre centre aient jusqu'à trois fois moins de patients avec un Syndrome de Lynch. Aussi, on peut supposer que la **méthodologie de recensement des patients au sein des autres centres n'ait permis qu'une identification partielle des cas**. Cette disparité a pu aboutir à une sous-estimation du nombre de patients ayant développé un sarcome dans le contexte de SL à l'échelle nationale.

## A. Sarcomes et Syndrome de Lynch : des sous-types rares et pléomorphes !

Comparativement aux sarcomes sporadiques (Figure 3), il existe une **différence de distribution des sous-types histologiques dans le contexte de SL** (Figure 5). Les UPS correspondent au premier sous-type de STM rapportés dans le contexte de SL (36%) alors qu'ils représentent seulement 6% des STM sporadiques <sup>44</sup>. Ces données sont concordantes avec la série monocentrique américaine de 30 « sarcomes – Lynch » de Denu *et al.*, <sup>112</sup> qui rapporte les UPS comme premier sous-type (N=12/30, 40%) dans le contexte de SL. Bien que les UPS soient le premier sous-type rapporté dans notre revue de littérature (12%), il semble que son **enrichissement soit plus important en vie réelle** : 36% dans notre série et 40% dans la série américaine. Avec seulement 16 STM rapportés et sans détail des sous-types histologiques dans la cohorte prospective nord-européenne (Prospective Lynch Syndrome Database, PLSD), aucune comparaison indirecte ne peut être réalisée pour le sous-groupe des STM <sup>105</sup>.

Nous rapportons également un **enrichissement inhabituel en pRMS dans le contexte de SL à raison de 21% des STM**, quand ce sous-type de sarcome « **ultra-rare** » concerne moins de 0.5% des sarcomes sporadiques de l'adulte. Ce résultat, déjà retrouvé dans la revue de littérature, est confirmé dans cette série de vie réelle et tend à être encore plus important. Dans la série américaine, deux rhabdomyosarcomes avec VGP de *hMHS2* étaient rapportés (N=2/30, 6.7%) : 1 pRMS et 1 RMS sans précision du sous-type alvéolaire, embryonnaire, sclérosant ou pléomorphe <sup>112</sup>. Les caractéristiques tumorales et génomiques de ce sous-groupe de sarcomes restant mal connues, **aucune donnée n'étaye cet enrichissement dans le contexte de Lynch**. A notre connaissance, aucun syndrome de prédisposition n'est associé à la survenue préférentielle de pRMS.

Au total, 31.6% de notre cohorte – et 14.6% (N=12/82) hors pRMS – est composée de sous-types considérés comme « ultra-rares ». A notre connaissance, nous sommes **la seule série à rapporter cet enrichissement**.

A l'inverse, **aucun cas de GIST** n'a été rapporté dans notre série malgré une période d'évaluation de plus de 30 ans, alors qu'il s'agit du **sarcome le plus fréquent en population générale**. Cette absence de GIST dans le contexte de SL était également rapportée dans notre revue de littérature <sup>68</sup>. Deux cas ont été rapportés depuis chez deux patients avec un SL causé par une VGP de *hMSH2* <sup>118</sup>, comprenant 1 GIST duodénale pMMR-IHC/MSS dont

l'imputabilité au SL est peu probable au vu du phénotype et 1 GIST iléale pMMR-IHC et MSI en biologie moléculaire selon un panel non standard de 8 microsatellites (EasyPGX). De même, avec **seulement 5% de sarcomes à génomique simple** dans notre série, contre 50% hors contexte de Lynch <sup>116</sup>, et une très grande majorité de sarcomes pléomorphes (86%), il semblerait que les **sarcomes à génomique complexe soit plus fréquents chez les patients avec un Syndrome de Lynch**. Ce résultat est également retrouvé dans la cohorte américaine de Denu *et al.*<sup>112</sup>, où 90% des sarcomes (N=27/30, 90%) correspondaient à des sarcomes pléomorphes (seulement 2 sarcomes d'Ewing et 1 synoviosarcome).

A ce jour et à notre connaissance, il n'existe aucune donnée ni rationnel scientifique pouvant expliquer cette sur-représentation de sarcomes pléomorphes/à génétique complexe dans le contexte d'un Syndrome de Lynch.

## B. Des parcours oncologiques atypiques

Les patients ayant développé un sarcome dans le contexte de leur Syndrome de Lynch ont pour la majorité (71%) développé un autre cancer. Dans 72% des cas, il s'agissait d'un cancer colo-rectal. En revanche, dans **40% des cas le premier événement tumoral n'était pas un carcinome du spectre classique du SL, mais un sarcome**. Cette entrée dans la maladie oncologique, dans la majorité des cas, ne pose pas d'indication d'adressage en oncogénétique, pouvant **aboutir à un défaut de dépistage du SL en routine**. Considérant un biais de sélection dans notre étude, puisque tous les patients avaient un SL identifié à l'échelle individuelle ou familiale, on peut supposer que cette proportion puisse être plus importante en vie réelle avec des familles non dépistées. De plus, en cas de premier événement tumoral avec un sarcome agressif, tel qu'un sarcome pléomorphe, il est possible que des patients ayant un SL non identifié décèdent avant de développer un cancer du spectre, aboutissant à un défaut diagnostic.

Vingt-deux patients (29%) ne présentaient aucun critère personnel ou familiaux de SL et n'auraient pas bénéficié d'un dépistage du SL selon les critères de Bethesda. Dans la série australienne de Ballinger *et al.* <sup>66</sup> ayant caractérisé le profil mutationnel germlinal de 1644 sarcomes réputés sporadiques, 9 SL ont été découverts chez des patients ne répondant pas aux critères d'Amsterdam alors que 4 familles répondaient aux critères du Syndrome de Li-Fraumeni. **De même, dans notre série, 6 patients (N=6/82, 7%) ont présenté plusieurs**

**cancers sans qu'aucun n'appartienne au spectre étroit ou élargi du SL.** Deux patientes avaient des histoires oncologiques orientant davantage sur une déficience germinale de la recombinaison homologue (antécédents personnels de cancers du sein et de l'ovaire) et 1 famille présentait des antécédents familiaux de cancers du sein et de l'ovaire sur plusieurs générations avec un panel HBOC négatif.

Ces observations **questionnent la pertinence des critères de dépistage actuels** à la lumière des nouveaux cas « hors spectre » nouvellement identifiés, dont la pénétrance et le phénotype tumoral est peut-être distinct des patients développant un spectre tumoral « classique ». La question d'un adressage en oncogénétique sur des critères d'âge d'incidence, de nombre d'antécédents oncologiques personnels et familiaux – indépendamment d'un spectre tumoral établi – avec l'utilisation d'un panel élargi, peut apparaître comme une piste cliniquement pertinente à évaluer.

Concernant les autres antécédents hors spectres rapportés, 9 patientes (N=9/82, 11%) ont présenté un antécédent personnel de cancer du sein. La fréquence de ce cancer en population générale et l'absence de caractérisation du phénotype MMR de ces tumeurs chez ces patients Lynch empêche toute interprétation d'imputabilité.

### C. Gène muté et modulation du risque

La **majorité des sarcomes** étaient développés chez des patients avec une **mutation du gène *hMSH2* (40%)**. Cette observation était également retrouvée dans notre revue de littérature (57% des patients) <sup>68</sup>, la cohorte américaine (N=15/30, 50%) <sup>112</sup> et la cohorte prospective internationale PLSD (N=15/30, 50%) <sup>105</sup>. Comme rappelé en Partie 1 le spectre tumoral ainsi que le risque cumulé de cancers est fonction du gène atteint. Les patients avec une déficience du gène *hMSH2* sont les plus à risque de développer des cancers multi-organes notamment extra-coliques ainsi que des cancers prostatiques, ne faisant pas partie du spectre classique étendu du SL <sup>120</sup>. A l'inverse, seulement 3 patients (4%) étaient porteurs d'un VGP de *hPMS2*. Aussi, nous pouvons émettre l'hypothèse que les patients ayant un **VGP de *hMSH2* aient une pénétrance favorisant la survenue de sarcomes, comparativement aux patients avec un VGP de *hPMS2***. Cette hypothèse devra être confirmée par des études prospectives de plus grande envergure. Dans l'attente, il semble prudent d'apporter un **suivi particulier lors de la surveillance des patients avec des VGP de *hMSH2* et de *hMLH1*** en cas

d'apparition de lésions atypiques (musculaires, rétropéritonéales etc.) afin de ne pas méconnaître un sarcome métachrone.

#### D. Phénotype dMMR : exhaustivité, interprétabilité et imputabilité

L'évaluation du phénotype MMR a été réalisée chez seulement 54% des patients, malgré l'identification d'un SL à l'échelle individuelle dans 93% des patients. Cette absence d'évaluation est expliquée par l'absence de recommandation actuelle d'évaluation du phénotype MMR dans les sarcomes et l'absence d'association connue entre sarcomes et SL. **Lorsque le phénotype MMR a été évalué**, la majorité des sarcomes présentaient un phénotype **dMMR en IHC (75%)**. Les résultats étaient **discordants dans 32% des cas**, avec une majorité de sarcomes **dMMR-IHC mais MSS en biologie moléculaire** selon le panel NCI-Pentaplex (Gold Standard). Sans donnée dans cette population spécifique, plusieurs hypothèses peuvent être avancées.

Premièrement, on peut **supposer que ces sarcomes n'aient effectivement pas d'instabilité microsatellitaire** et que le phénotype dMMR retrouvé en IHC soit la conséquence de perte des régions chromosomiques portant les locus des gènes MMR perdus en IHC. Dans cette hypothèse, le phénotype dMMR-IHC serait donc une **conséquence « passager »** d'une **instabilité chromosomique**, dont on sait qu'elle caractérise les sarcomes pléomorphes<sup>50,51</sup>. Si c'est hypothèse est exacte, on peut s'attendre à des profils de perte d'expression en IHC discordants avec le gène muté en germinal. Un seul cas correspond à cette hypothèse dans notre série.

On peut également émettre l'hypothèse que ce **phénotype MSS soit un résultat faux-négatif**. En effet, le **panel actuellement utilisé** en biologie moléculaire (NCI-Pentaplex) a été initialement validé dans des **tumeurs colo-rectales**<sup>121</sup> et sa **sensibilité est moins importante pour les carcinomes non-colorectaux**<sup>122,123</sup>. Ce panel évalue seulement des microsatellites mononucléotidiques. Nous ne disposons actuellement d'aucune donnée sur le type d'instabilité microsatellitaire dans les tumeurs non-épithéliales, tant sur le plan quantitatif (nombre de microsatellites représentatifs d'une instabilité) que qualitatif (type de microsatellites, hétérogénéité spatiale et/ou temporelle, variabilité induite par les séquences thérapeutiques etc.). D'autres méthodes d'évaluation du phénotype MMR tels que des panels NGS ciblés (MSI-Sensor<sup>124</sup> ou MSI-Care<sup>125</sup>) prenant en compte un nombre

plus importants de microsatellites avec des tailles différentes, sont actuellement en cours de validation pour répondre à ces questions.

**L'imputabilité du SL dans l'oncogénèse des sarcomes** peut être fortement suspectée lorsqu'il existe en IHC la **perte d'expression de la protéine correspondant au gène muté** en germinal, a fortiori si concordant avec un phénotype MSI en biologie moléculaire. Cette configuration correspondait à **77%** (N=32/44) des **cas évalués dans la série SarLynch**. Pour les cas présentant un phénotype **pMMR-IHC** sans évaluation en biologie moléculaire ou bien **pMMR** (N=10, 23%) on ne peut exclure qu'il s'agisse de sarcomes développés chez des patients Lynch mais **sans imputabilité du syndrome de prédisposition dans l'oncogénèse (phénocopies)**. L'absence d'évaluation du phénotype MMR dans 46% de la cohorte reste donc une faiblesse majeure de notre étude et limite l'analyse d'imputabilité pour ces cas. A noter que l'évaluation du phénotype MMR a été réalisée pour 50% des pRMS (N=7/14) et tous étaient dMMR avec au moins une technique, ce qui tend à confirmer l'imputabilité du SL dans leur survenue.

#### E. Caractérisation du microenvironnement tumoral et moléculaire

Les carcinomes dMMR exprimant fortement le PD-L1 et son expression étant prédictive de réponse aux ICI, sa caractérisation dans cette population de sarcomes est pertinente. Malheureusement, avec seulement 7 tumeurs ayant eu la caractérisation de ce paramètre, aucune analyse statistique ne peut être réalisée à l'échelle de la cohorte.

De même, seulement 7 tumeurs ont eu une évaluation de la TMB. Ceci étant, la TMB est faible (< 10 Mut/Mb) dans la majorité des sarcomes évalués (N=4/7) et la TMB reste peu élevée (maximale à 16 Mut/Mb) chez ceux avec une TMB > 10 Mut/Mb. Deux séries ont caractérisé d'une part la TMB et l'expression de PD-L1<sup>109</sup> ou d'autre part l'expression de PD-L1 et l'infiltrat immun<sup>101</sup> dans des séries de sarcomes dMMR.

Dans la première, Doyle *et al.*, rapportent un score CPS moyen à 16 (0-50) et une TMB médiane des sarcomes dMMR (16 Mut/Mb) significativement supérieure à celle des sarcomes pMMR (4.6,  $p < 0.001$ ). **Néanmoins, la TMB des sarcomes dMMR reste significativement inférieure à celle des carcinomes dMMR (16 vs 28,  $p < 0.006$ )<sup>109</sup>**. Dans la seconde série, Lam *et al.*, rapportent un score CPS moyen de 51 (5-90) et une moyenne de 41 Lymphocytes T/champ. Bien qu'informatives, **ces deux séries mélangent deux**

**populations distinctes que sont les sarcomes développés chez des patients avec un SL (2 pRMS *hMSH2* et 1 LMS *hMLH1* en tout dans les deux séries) et les sarcomes dMMR sporadiques.** Aussi, à l'heure actuelle, notre étude est celle rapportant la plus large caractérisation de la TMB et du statut PD-L1 dans les sarcomes avec un SL avéré.

**L'absence de caractérisation du micro-environnement tumoral est une faiblesse de notre étude.** Il aurait été pertinent de pouvoir quantifier l'infiltrat lymphocytaire, de qualifier les sous-types présents (lymphocytes T CD4+ et CD8+) mais également d'évaluer la présence de TLS, compte tenu de leur rôle pronostique et prédictif.

#### F. Vers un impact théranostique ?

L'utilisation hors recommandation et hors essai clinique d'ICI dans cette population de sarcomes agressifs, réfractaires et lourdement prétraités, a permis un taux de réponse objective de 50% dont 3 RC et 1 pCR. **Ces résultats contrastent avec l'absence d'efficacité de l'immunothérapie en population sarcomes, hors ASPS, angiosarcomes et sarcomes avec TLS** (Tableau 3). Compte tenu du faible effectif de patients traités par ICI dans notre série (N=8), **il n'est pas possible de conclure que certains sous-types de sarcomes seraient plus à même de répondre aux ICI que d'autres.** Le faible effectif empêche toute corrélation de la réponse avec les marqueurs histologiques et moléculaires évalués (TMB, PD-L1, phénotype dMMR-IHC et/ou MSI).

Dans la littérature, **les pRMS et les UPS font partie des sous-types avec les ORR et PFS les plus importants lorsque traités par immunothérapie** <sup>58,59,62,63,126,127</sup>. L'absence de caractérisation du phénotype MMR dans ces essais pour ces sous-types histologiques ne nous permet pas de savoir si des patients avec un SL non-diagnostiqués étaient retrouvés parmi les répondeurs de ces essais. Bien que soumis à un biais de publication, on notera que **tous les pRMS avec un SL, traités par immunothérapie, qui ont été rapportés étaient en RC sous monothérapie, de même que les pRMS rapportés dans notre série.**

La première cause de résistance aux ICI dans les cancers colo-rectaux MSI est une erreur de caractérisation du phénotype MMR <sup>128</sup>. Malgré sa pertinence, et du fait de la nature rétrospective de notre étude, aucune relecture et/ou re-caractérisation du phénotype MMR des deux sarcomes résistants primaires sous ICI n'a été réalisée.

Enfin, comme pour les cancers colo-rectaux dMMR localisés, il semble que les patients avec

un SL ayant développé un STM localisé au diagnostic sont de bon pronostic, avec une survie médiane globale non atteinte après un suivi médian de 86 mois (95%CI, 41.6-135.5). Ce constat est partagé par Denu et al. <sup>112</sup>, chez qui ni la médiane de survie globale ni de survie sans progression n'étaient atteintes après un suivi médian de 10 ans. Ces données restent à valider dans des cohortes prospectives de plus grands effectifs en stratifiant sur le type de STM, le grade FNCLCC et la qualité de la résection chirurgicale.

Notre étude a plusieurs forces et faiblesses. Nous rapportons la **cohorte la plus conséquente sur ce sous-groupe rare de sarcomes**. L'effectif limité (82 patients) est un effectif cliniquement pertinent en population sarcome, compte-tenu de la rareté de ces tumeurs, a fortiori lorsqu'on considère que 30% de notre série comporte des sous-types considérés « ultra-rares ». Le niveau de preuve des études rétrospectives reste limité. Néanmoins, en considérant la rareté du SL et des sarcomes de l'adulte, un **recueil rétrospectif sans limite temporelle d'inclusion** apparaît comme le modèle d'étude le plus adapté – dans un premier temps – pour augmenter les **probabilités de recrutement**. Il est probable qu'une **cohorte prospective n'ait pas pu rassembler un nombre de cas équivalent à celui de notre série rétrospective à moins d'un suivi très prolongé**. Nos résultats permettent dès aujourd'hui d'envisager de nouvelles cohortes d'évaluation du phénotype MMR dans certains sous-types histologiques (pRMS et UPS) ou d'initier un observatoire de l'efficacité de l'immunothérapie en vie réelle pour les patients ayant développé un sarcome dans le contexte d'un SL.

Néanmoins, notre étude comporte plusieurs faiblesses. Avec 82 patients inclus sur 20 ans, et considérant l'absence de données démographiques ayant évalué l'incidence spécifique des sarcomes développés dans le cadre d'un SL, la portée de nos résultats reste limitée et hypothétique en routine. Les incidences respectives du SL et des sarcomes en population générale, a fortiori pour les pRMS étant un sarcome classé comme « ultra-rare », doivent faire considérer nos résultats comme s'intéressant à une population de « **raretés oncologiques** ». Néanmoins, l'absence d'exhaustivité du recueil (certains centres français non inclus, absence d'identification de tous les patients de chaque centre) peut participer à sous-estimer la réelle prévalence de ces patients en vie réelle. L'absence de données recueillies pour certains paramètres clinico-biologiques rend la série hétérogène et empêche toute analyse statistique sur ces paramètres. **Le faible nombre de patients traités par**

**immunothérapie limite nos conclusions sur cette donnée malgré son impact théranostique.**

Ce premier travail a permis d'identifier d'autres **questions pour approfondir** le lien entre sarcomes et Syndrome de Lynch :

- Alors que les UPS et les pRMS sont enrichis dans le contexte de SL, **combien de SL non diagnostiqués y a-t-il parmi les UPS et pRMS** vus en routine ?
- Les sarcomes développés dans le cadre d'un SL correspondent-ils à une **réelle entité clinico-biologique** ?
- Quelle est **l'instabilité génomique prédominante** (MSI ou CIN) dans les sarcomes pléomorphes développés chez ces patients Lynch ?
- Les discordances entre IHC et biologie moléculaire **sont-elles réellement des faux négatifs liés à un défaut de sensibilité du panel étudié** ?
- Si les sarcomes sont réellement associés au SL, pourquoi **seulement une minorité de patients avec un SL développeraient ces sarcomes** et pourquoi des sous-types préférentiels (UPS et pRMS) ?
- Dans quelle mesure les **caractéristiques histologiques, moléculaires et génomiques des carcinomes dMMR s'appliquent-elles aux sarcomes** développés chez des patients avec un Syndrome de Lynch ?

Une partie de ces questions sont **adressées dans deux études ancillaires** que nous avons menées à la suite des résultats obtenus par ce travail réalisé dans le cadre de cette thèse de médecine et dont les **résultats** sont présentés en **Annexe 3** et **Annexe 4**.

## IV. Conclusion

Grâce à la collaboration du Groupe Génétique et Cancer du Groupe Sarcome Français, nous avons constitué la **première série clinique nationale** s'intéressant aux patients ayant développé un sarcome dans le contexte d'un Syndrome de Lynch. Avec 82 patients inclus, il s'agit de la **série la plus conséquente jamais rapportée**.

Cette cohorte de vie réelle a permis d'identifier que les sarcomes développés chez les patients ayant un Syndrome de Lynch sont à la **majorité (86%) des sarcomes pléomorphes**. Certains sous-types de sarcomes pléomorphes, tels que les **UPS** et les **prMS**, étaient **fortement enrichis dans le contexte de Syndrome de Lynch**, contrairement aux sarcomes développés de manière sporadique. **Plus de 30%** des sarcomes inclus correspondaient à des sarcomes considérés « **ultra-rares** ».

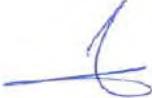
Avec un **taux de réponse objective de 50% dont 3 réponses complètes**, nos résultats suggèrent que **l'immunothérapie puisse être une option thérapeutique** cliniquement pertinente dans ce sous-groupe de patients. Ces données d'efficacité devront être **confirmées** dans des **études prospectives randomisées**.

Nous avons constaté que 77% des sarcomes évalués par au moins une technique, **présentaient un phénotype dMMR**. **L'imputabilité du Syndrome de Lynch dans la sarcomagenèse est ainsi fortement suspectée** dans la majorité des cas ayant bénéficié de cette évaluation. On ne peut cependant exclure que certains sarcomes présentant un phénotype pMMR constituent des **incidentalomes tumoraux** chez des patients avec un Syndrome de Lynch, sans en partager les caractéristiques cliniques, tumorales ou moléculaires. Considérant 32% de discordance entre immunohistochimie et biologie moléculaire, il apparaît nécessaire de tester puis de valider de nouvelles méthodes d'évaluation du statut MMR dans cette population.

Nous avons également montré que les patients développant un **sarcome dans le contexte d'un Syndrome de Lynch ont des parcours oncologiques atypiques**, pouvant mettre à défaut les critères de dépistage actuellement utilisés. En présence **d'antécédent personnels et/ou familiaux concordants, l'adressage en oncogénétique ne doit pas être retardé si le premier événement tumoral est un sarcome**. Ces patients peuvent également présenter des histoires familiales et/ou personnelles répondant à d'autres syndromes de prédisposition héréditaires.

Dans l'attente d'études prospectives, nos résultats amènent à **reconsidérer le spectre tumoral du Syndrome de Lynch et à inclure les sarcomes**, a fortiori **pléomorphes**, les **UPS** et les **pRMS**, comme **pouvant faire partie du spectre étendu du Syndrome de Lynch**. L'analyse du microenvironnement tumoral, du profil mutationnel ainsi que des réarrangements génomiques de ces tumeurs est **indispensable avant de considérer** ces sarcomes comme une nouvelle **entité clinico-biologique**.

**PR. F. DALENC - ONCOLOGIE MEDICALE**  
**INSTITUT CLAUDIUS REGAUD**  
1 avenue Irène Joliot-Curie  
IUCT-Oncopôle  
31059 TOULOUSE CEDEX 9  
RPPS 10101096088 - Finess 31 078 2347  
Tél. 05 31 15 51 22 - Fax 05 31 15 51 13

  
Toulouse le 16/08/2024.

Vu et permis d'imprimer,  
À Toulouse, le 22/08/2024

Le Président de l'Université Toulouse III Paul Sabatier  
Faculté de Santé  
Par délégation  
Le Doyen - Directeur  
Du Département Médecine, Maïeutique, et Paramédical  
Professeur Thomas GEERAERTS





## Références

1. Sinicrope FA, Rego RL, Halling KC, et al. Prognostic Impact of Microsatellite Instability and DNA Ploidy in Human Colon Carcinoma Patients. *Gastroenterology*. 2006;131(3):729-737. doi:10.1053/j.gastro.2006.06.005
2. Lefol C, Sohier E, Baudet C, et al. Acquired somatic MMR deficiency is a major cause of MSI tumor in patients suspected for “Lynch-like syndrome” including young patients. *Eur J Hum Genet*. 2021;29(3):482-488. doi:10.1038/s41431-020-00778-6
3. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair–Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*. 2020;38(1):1-10. doi:10.1200/JCO.19.02105
4. Latham A, Srinivasan P, Kemel Y, et al. Microsatellite Instability Is Associated With the Presence of Lynch Syndrome Pan-Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(4):286-295. doi:10.1200/JCO.18.00283
5. van Oers JMM, Edwards Y, Chahwan R, et al. The MutS $\beta$  complex is a modulator of p53-driven tumorigenesis through its functions in both DNA double-strand break repair and mismatch repair. *Oncogene*. 2014;33(30):3939-3946. doi:10.1038/onc.2013.365
6. Olave MC, Graham RP. Mismatch repair deficiency: The what, how and why it is important. *Genes Chromosomes Cancer*. 2022;61(6):314-321. doi:10.1002/gcc.23015
7. Spies M, Fishel R. Mismatch Repair during Homologous and Homeologous Recombination. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2015;7(3):a022657. doi:10.1101/cshperspect.a022657
8. Li GM. Mechanisms and functions of DNA mismatch repair. *Cell Res*. 2008;18(1):85-98. doi:10.1038/cr.2007.115
9. Campbell MR, Wang Y, Andrew SE, Liu Y. Msh2 deficiency leads to chromosomal abnormalities, centrosome amplification, and telomere capping defect. *Oncogene*. 2006;25(17):2531-2536. doi:10.1038/sj.onc.1209277
10. Pussila M, Laiho A, Törönen P, et al. Mitotic abnormalities precede microsatellite instability in lynch syndrome-associated colorectal tumourigenesis. *eBioMedicine*. 2024;103. doi:10.1016/j.ebiom.2024.105111
11. Rumilla K, Schowalter KV, Lindor NM, et al. Frequency of Deletions of EPCAM (TACSTD1) in MSH2-Associated Lynch Syndrome Cases. *The Journal of Molecular*

*Diagnostics*. 2011;13(1):93-99. doi:10.1016/j.jmoldx.2010.11.011

12. Win AK, Jenkins MA, Dowty JG, et al. Prevalence and Penetrance of Major Genes and Polygenes for Colorectal Cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2017;26(3):404-412. doi:10.1158/1055-9965.EPI-16-0693
13. Peltomäki P, Nyström M, Mecklin JP, Seppälä TT. Lynch Syndrome Genetics and Clinical Implications. *Gastroenterology*. 2023;164(5):783-799. doi:10.1053/j.gastro.2022.08.058
14. International Mismatch Repair Consortium. Variation in the risk of colorectal cancer in families with Lynch syndrome: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2021;22(7):1014-1022. doi:10.1016/S1470-2045(21)00189-3
15. Dominguez-Valentin M, Haupt S, Seppälä TT, et al. Mortality by age, gene and gender in carriers of pathogenic mismatch repair gene variants receiving surveillance for early cancer diagnosis and treatment: a report from the prospective Lynch syndrome database. *eClinicalMedicine*. 2023;58. doi:10.1016/j.eclinm.2023.101909
16. Gambini D, Ferrero S, Kuhn E. Lynch Syndrome: From Carcinogenesis to Prevention Interventions. *Cancers*. 2022;14(17):4102. doi:10.3390/cancers14174102
17. Knudson AG. Mutation and Cancer: Statistical Study of Retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1971;68(4):820-823.
18. Evrard C, Tachon G, Randrian V, Karayan-Tapon L, Tougeron D. Microsatellite Instability: Diagnosis, Heterogeneity, Discordance, and Clinical Impact in Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)*. 2019;11(10):1567. doi:10.3390/cancers11101567
19. Han S, Chok AY, Peh DYY, et al. The distinct clinical trajectory, metastatic sites, and immunobiology of microsatellite-instability-high cancers. *Front Genet*. 2022;13:933475. doi:10.3389/fgene.2022.933475
20. Randrian V, Evrard C, Tougeron D. Microsatellite Instability in Colorectal Cancers: Carcinogenesis, Neo-Antigens, Immuno-Resistance and Emerging Therapies. *Cancers*. 2021;13(12):3063. doi:10.3390/cancers13123063
21. Slattery ML, Herrick JS, Mullany LE, et al. Colorectal tumor molecular phenotype and miRNA: expression profiles and prognosis. *Mod Pathol*. 2016;29(8):915-927. doi:10.1038/modpathol.2016.73
22. Lanza G, Ferracin M, Gafà R, et al. mRNA/microRNA gene expression profile in microsatellite unstable colorectal cancer. *Mol Cancer*. 2007;6:54. doi:10.1186/1476-4598-6-54

23. Watson P, Riley B. The Tumor Spectrum in the Lynch Syndrome. *Familial Cancer*. 2005;4(3):245-248. doi:10.1007/s10689-004-7994-z
24. Koornstra JJ, Mourits MJ, Sijmons RH, Leliveld AM, Hollema H, Kleibeuker JH. Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. *The Lancet Oncology*. 2009;10(4):400-408. doi:10.1016/S1470-2045(09)70041-5
25. Le S, Ansari U, Mumtaz A, et al. Lynch Syndrome and Muir-Torre Syndrome: An update and review on the genetics, epidemiology, and management of two related disorders. *Dermatol Online J*. 2017;23(11):13030/qt8sg5w98j.
26. Aronson M, Colas C, Shuen A, et al. Diagnostic criteria for constitutional mismatch repair deficiency (CMMRD): recommendations from the international consensus working group. *J Med Genet*. 2022;59(4):318-327. doi:10.1136/jmedgenet-2020-107627
27. Buecher B, Le Mentec M, Doz F, et al. Syndrome CMMRD (défiance constitutionnelle des gènes MMR) : bases génétiques et aspects cliniques. *Bulletin du Cancer*. 2019;106(2):162-172. doi:10.1016/j.bulcan.2018.10.008
28. Evaluation du statut MMR tumoral - synthèse, INCA 2021. Accessed March 8, 2023. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Evaluation-du-statut-MMR-tumoral-synthese-2021>
29. Suraweera N, Duval A, Reperant M, et al. Evaluation of tumor microsatellite instability using five quasimonomorphic mononucleotide repeats and pentaplex PCR. *Gastroenterology*. 2002;123(6):1804-1811. doi:10.1053/gast.2002.37070
30. Parsons MT, Buchanan DD, Thompson B, Young JP, Spurdle AB. Correlation of tumour BRAF mutations and MLH1 methylation with germline mismatch repair (MMR) gene mutation status: a literature review assessing utility of tumour features for MMR variant classification. *J Med Genet*. 2012;49(3):151-157. doi:10.1136/jmedgenet-2011-100714
31. Seppälä TT, Latchford A, Negoï I, et al. European guidelines from the EHTG and ESCP for Lynch syndrome: an updated third edition of the Mallorca guidelines based on gene and gender. *Br J Surg*. 2021;108(5):484-498. doi:10.1002/bjs.11902
32. Smyrk TC, Watson P, Kaul K, Lynch HT. Tumor-infiltrating lymphocytes are a marker for microsatellite instability in colorectal carcinoma. *Cancer*. 2001;91(12):2417-2422.
33. Schwitalle Y, Kloor M, Eiermann S, et al. Immune response against frameshift-induced neopeptides in HNPCC patients and healthy HNPCC mutation carriers. *Gastroenterology*. 2008;134(4):988-997. doi:10.1053/j.gastro.2008.01.015
34. Kloor M, Reuschenbach M, Pauligk C, et al. A Frameshift Peptide Neoantigen-Based

Vaccine for Mismatch Repair-Deficient Cancers: A Phase I/IIa Clinical Trial. *Clinical Cancer Research*. 2020;26(17):4503-4510. doi:10.1158/1078-0432.CCR-19-3517

35. Kim ST, Klempner SJ, Park SH, et al. Correlating programmed death ligand 1 (PD-L1) expression, mismatch repair deficiency, and outcomes across tumor types: implications for immunotherapy. *Oncotarget*. 2017;8(44):77415-77423. doi:10.18632/oncotarget.20492
36. Grasso CS, Giannakis M, Wells DK, et al. Genetic Mechanisms of Immune Evasion in Colorectal Cancer. *Cancer Discov*. 2018;8(6):730-749. doi:10.1158/2159-8290.CD-17-1327
37. Trautmann K, Terdiman JP, French AJ, et al. Chromosomal instability in microsatellite-unstable and stable colon cancer. *Clin Cancer Res*. 2006;12(21):6379-6385. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-1248
38. Sun BL. Current Microsatellite Instability Testing in Management of Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2021;20(1):e12-e20. doi:10.1016/j.clcc.2020.08.001
39. O’Neil BH, Wallmark JM, Lorente D, et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced colorectal carcinoma. *PLoS One*. 2017;12(12):e0189848. doi:10.1371/journal.pone.0189848
40. Sei S, Ahadova A, Keskin DB, et al. Lynch syndrome cancer vaccines: A roadmap for the development of precision immunoprevention strategies. *Front Oncol*. 2023;13:1147590. doi:10.3389/fonc.2023.1147590
41. Sbaraglia M, Bellan E, Dei Tos AP. The 2020 WHO Classification of Soft Tissue Tumours: news and perspectives. *Pathologica*. 2020;113(2):70-84. doi:10.32074/1591-951X-213
42. Pisters PW, Pollock RE. Staging and prognostic factors in soft tissue sarcoma. *Semin Radiat Oncol*. 1999;9(4):307-314. doi:10.1016/s1053-4296(99)80025-3
43. Grignol VP, Lopez-Aguilar AG. The Implications of an Unplanned Sarcoma Excision (the “Whoops” Operation). *Surg Clin North Am*. 2022;102(4):529-538. doi:10.1016/j.suc.2022.04.002
44. de Pinieux G, Karanian M, Le Loarer F, et al. Nationwide incidence of sarcomas and connective tissue tumors of intermediate malignancy over four years using an expert pathology review network. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246958. doi:10.1371/journal.pone.0246958
45. Stacchiotti S, Frezza AM, Blay JY, et al. Ultra-Rare Sarcomas: A Consensus Paper From the Connective Tissue Oncology Society Community of Experts on the Incidence Threshold and the List of Entities. *Cancer*. 2021;127(16):2934-2942. doi:10.1002/cncr.33618

46. Vibert J, Watson S. The Molecular Biology of Soft Tissue Sarcomas: Current Knowledge and Future Perspectives. *Cancers (Basel)*. 2022;14(10):2548. doi:10.3390/cancers14102548
47. de Alava E, Kawai A, Healey JH, et al. EWS-FLI1 fusion transcript structure is an independent determinant of prognosis in Ewing's sarcoma. *JCO*. 1998;16(4):1248-1255. doi:10.1200/JCO.1998.16.4.1248
48. Mezzelani A, Mariani L, Tamborini E, et al. SYT-SSX fusion genes and prognosis in synovial sarcoma. *Br J Cancer*. 2001;85(10):1535-1539. doi:10.1054/bjoc.2001.2088
49. Moulin-Ribbens A, Pierron G, Minard-Colin V, et al. Détection et valeur pronostique de la maladie minime médullaire et sanguine au diagnostic des rhabdomyosarcomes alvéolaires : étude rétrospective de la société française de lutte contre les cancers et des leucémies de l'enfant et de l'adolescent (SFCE). *Revue d'Oncologie Hématologie Pédiatrique*. 2013;1(3):120-129. doi:10.1016/j.oncohp.2013.09.004
50. Steele CD, Tarabichi M, Oukrif D, et al. Undifferentiated Sarcomas Develop through Distinct Evolutionary Pathways. *Cancer Cell*. 2019;35(3):441-456.e8. doi:10.1016/j.ccell.2019.02.002
51. Carvalho SD, Pissaloux D, Crombé A, Coindre JM, Le Loarer F. Pleomorphic Sarcomas: The State of the Art. *Surgical Pathology Clinics*. 2019;12(1):63-105. doi:10.1016/j.path.2018.10.004
52. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. Adjuvant Imatinib for High-Risk GI Stromal Tumor: Analysis of a Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(3):244-250. doi:10.1200/JCO.2015.62.9170
53. Gronchi A, Miah AB, Tos APD, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN–GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology*. 2021;32(11):1348-1365. doi:10.1016/j.annonc.2021.07.006
54. Italiano A, Bessedé A, Pulido M, et al. Pembrolizumab in soft-tissue sarcomas with tertiary lymphoid structures: a phase 2 PEMBROSARC trial cohort. *Nat Med*. 2022;28(6):1199-1206. doi:10.1038/s41591-022-01821-3
55. Naqash AR, O'Sullivan Coyne GH, Moore N, et al. Phase II study of atezolizumab in advanced alveolar soft part sarcoma (ASPS). *JCO*. 2021;39(15\_suppl):11519-11519. doi:10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.11519
56. Ravi V, Subramaniam A, Zheng J, et al. Clinical activity of checkpoint inhibitors in angiosarcoma: A retrospective cohort study. *Cancer*. 2022;128(18):3383-3391.

doi:10.1002/cncr.34370

57. Hindi N, Razak A, Rosebaum E, et al. Efficacy of immune checkpoint inhibitors in alveolar soft-part sarcoma: results from a retrospective worldwide registry. *ESMO Open*. 2023;8(6):102045. doi:10.1016/j.esmoop.2023.102045
58. Blay JY, Chevret S, Le Cesne A, et al. Pembrolizumab in patients with rare and ultra-rare sarcomas (AcSé Pembrolizumab): analysis of a subgroup from a non-randomised, open-label, phase 2, basket trial. *Lancet Oncol*. 2023;24(8):892-902. doi:10.1016/S1470-2045(23)00282-6
59. Toulmonde M, Brahmi M, Giraud A, et al. Trabectedin plus Durvalumab in Patients with Advanced Pretreated Soft Tissue Sarcoma and Ovarian Carcinoma (TRAMUNE): An Open-Label, Multicenter Phase Ib Study. *Clin Cancer Res*. 2022;28(9):1765-1772. doi:10.1158/1078-0432.CCR-21-2258
60. Livingston MB, Jagosky MH, Robinson MM, et al. Phase II Study of Pembrolizumab in Combination with Doxorubicin in Metastatic and Unresectable Soft-Tissue Sarcoma. *Clin Cancer Res*. 2021;27(23):6424-6431. doi:10.1158/1078-0432.CCR-21-2001
61. Wilky BA, Trucco MM, Subhawong TK, et al. Axitinib plus pembrolizumab in patients with advanced sarcomas including alveolar soft-part sarcoma: a single-centre, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2019;20(6):837-848. doi:10.1016/S1470-2045(19)30153-6
62. D'Angelo SP, Mahoney MR, Van Tine BA, et al. A non-comparative multi-center randomized phase II study of nivolumab +/- ipilimumab for patients with metastatic sarcoma (Alliance A091401). *Lancet Oncol*. 2018;19(3):416-426. doi:10.1016/S1470-2045(18)30006-8
63. Tawbi HA, Burgess M, Bolejack V, et al. Pembrolizumab in Advanced Soft Tissue and Bone Sarcomas: Results of SARC028, A Multicentre, Single arm, Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(11):1493. doi:10.1016/S1470-2045(17)30624-1
64. Farid M, Ngeow J. Sarcomas Associated With Genetic Cancer Predisposition Syndromes: A Review. *Oncologist*. 2016;21(8):1002-1013. doi:10.1634/theoncologist.2016-0079
65. Cancers rares. PFMG 2025. Accessed July 22, 2024. <https://pfm2025.aviesan.fr/professionnels/preindications-et-mise-en-place/cancers-rares/>
66. Ballinger ML, Pattnaik S, Mundra PA, et al. Heritable defects in telomere and mitotic function selectively predispose to sarcomas. *Science*. 2023;379(6629):253-260.

doi:10.1126/science.abj4784

67. Ballinger ML, Goode DL, Ray-Coquard I, et al. Monogenic and polygenic determinants of sarcoma risk: an international genetic study. *Lancet Oncol*. 2016;17(9):1261-1271. doi:10.1016/S1470-2045(16)30147-4
68. Poumeaud F, Valentin T, Vande Perre P, et al. Special features of sarcomas developed in patients with Lynch syndrome: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. Published online June 8, 2023:104055. doi:10.1016/j.critrevonc.2023.104055
69. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71
70. Sijmons R, Hofstra R, Hollema H, et al. Inclusion of malignant fibrous histiocytoma in the tumour spectrum associated with hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Genes Chromosomes Cancer*. 2000;29(4):353-355. doi:10.1002/1098-2264(2000)9999:9999<::aid-gcc1042>3.0.co;2-t
71. Medina Arana V, Barrios del Pino Y, García-Castro C, González-Aguilera JJ, Fernández-Peralta A, González Hermoso F. Highly aggressive leiomyosarcoma associated with Lynch II syndrome: increasing the range of extracolonic cancers related with hereditary non-polyposis colonic cancer. *Ann Oncol*. 2002;13(5):807-808. doi:10.1093/annonc/mdf163
72. den Bakker MA, Seynaeve C, Kliffen M, Dinjens WNM. Microsatellite instability in a pleomorphic rhabdomyosarcoma in a patient with hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Histopathology*. 2003;43(3):297-299. doi:10.1046/j.1365-2559.2003.01681.x
73. Lynch HT, Deters CA, Hogg D, Lynch JF, Kinarsky Y, Gatalica Z. Familial sarcoma: challenging pedigrees. *Cancer*. 2003;98(9):1947-1957. doi:10.1002/cncr.11743
74. Hirata K, Kanemitsu S, Nakayama Y, et al. A novel germline mutation of MSH2 in a hereditary nonpolyposis colorectal cancer patient with liposarcoma. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(1):193-196. doi:10.1111/j.1572-0241.2005.00308.x
75. Sánchez-Romero A, Pérez-Vicente F, Arroyo-Sebastián A, Calpena-Rico R. [Anal leiomyosarcoma associated to Lynch syndrome]. *Med Clin (Barc)*. 2007;128(13):518-519. doi:10.1016/s0025-7753(07)72642-8
76. Yu VP, Novelli M, Payne SJ, et al. Unusual presentation of Lynch Syndrome. *Hered Cancer Clin Pract*. 2009;7(1):12. doi:10.1186/1897-4287-7-12
77. Clyne M, Offman J, Shanley S, et al. The G67E mutation in hMLH1 is associated with an unusual presentation of Lynch syndrome. *Br J Cancer*. 2009;100(2):376-380. doi:10.1038/sj.bjc.6604860

78. van Riel E, Ausems MG, Hogervorst FB, et al. A novel pathogenic MLH1 missense mutation, c.112A > C, p.Asn38His, in six families with Lynch syndrome. *Hereditary Cancer in Clinical Practice*. 2010;8(1):7. doi:10.1186/1897-4287-8-7
79. Brieger A, Engels K, Schaefer D, et al. Malignant fibrous histiocytoma is a rare Lynch syndrome-associated tumor in two German families. *Fam Cancer*. 2011;10(3):591-595. doi:10.1007/s10689-011-9455-9
80. Lindor NM, Petersen GM, Spurdle AB, Thompson B, Goldgar DE, Thibodeau SN. Pancreatic cancer and a novel MSH2 germline alteration. *Pancreas*. 2011;40(7):1138-1140. doi:10.1097/MPA.0b013e318220c217
81. Mitra ES, Iagaru AH, Leung AN. Case 166: Metastatic Left Pulmonary Artery Sarcoma. *Radiology*. 2011;258(2):645-648. doi:10.1148/radiol.10082169
82. Huang XY, Huang ZL, Huang J, Wang ZG, Zheng Q. A case of multiple primary malignancies and investigation of family history. *Oncol Lett*. 2012;4(5):931-934. doi:10.3892/ol.2012.885
83. Leisibach P, Weder W, Soltermann A, Jungraithmayr W. Primary sclerosing epithelioid fibrosarcoma of the lung in a patient with Lynch syndrome. *Lung*. 2012;190(6):691-695. doi:10.1007/s00408-012-9401-0
84. Urso E, Agostini M, Pucciarelli S, et al. Soft tissue sarcoma and the hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome: formulation of an hypothesis. *Mol Biol Rep*. 2012;39(10):9307-9310. doi:10.1007/s11033-012-1729-2
85. Lee N, Luthra R, Lopez-Terrada D, Wang WL, Lazar AJ. Retroperitoneal undifferentiated pleomorphic sarcoma having microsatellite instability associated with Muir-Torre syndrome: case report and review of literature. *J Cutan Pathol*. 2013;40(8):730-733. doi:10.1111/cup.12172
86. Yozu M, Symmans P, Dray M, et al. Muir-Torre syndrome-associated pleomorphic liposarcoma arising in a previous radiation field. *Virchows Arch*. 2013;462(3):355-360. doi:10.1007/s00428-012-1369-x
87. Mariscalco G. Intimal Sarcoma of the Pulmonary Artery in a Patient with Lynch Syndrome. *Angiology: Open Access*. 2013;01. doi:10.4172/2329-9495.1000113
88. Leo QJN, Bolger D. Sarcoma: An Unusual Tumor in a Patient with Lynch Syndrome. *Hawaii J Med Public Health*. 2014;73(9 Suppl 1):49.
89. Schiavi A, Lavigne J, Turcotte R, et al. Using a family history questionnaire to identify adult patients with increased genetic risk for sarcoma. *Curr Oncol*. 2015;22(5):317-

325. doi:10.3747/co.22.2588

90. Wong E, Oh LJ, Nahar K, Lee A, Clarke S. Primary Pericardial Sarcoma with Right Atrial Invasion and Multiple Bilateral Pulmonary Metastases in a Patient with Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. *Case Rep Oncol Med.* 2016;2016:6208029. doi:10.1155/2016/6208029
91. Carnevali IW, Cimetti L, Sahnane N, et al. Two Cases of Carcinosarcomas of the Ovary Involved in Hereditary Cancer Syndromes. *Int J Gynecol Pathol.* 2017;36(1):64-70. doi:10.1097/PGP.0000000000000290
92. Saita C, Yamaguchi T, Horiguchi SI, et al. Tumor development in Japanese patients with Lynch syndrome. *PLoS One.* 2018;13(4):e0195572. doi:10.1371/journal.pone.0195572
93. Björkman P, Kantonen I, Blomqvist C, Venermo M, Albäck A. En bloc resection of visceral aorta and right kidney due to aortic sarcoma using temporary extracorporeal bypass grafting. *J Vasc Surg Cases Innov Tech.* 2019;5(4):589-592. doi:10.1016/j.jvscit.2019.08.002
94. Kazmi S, Wagner S, Heintzelman R, Corbman M. Malignant phyllodes tumor in Lynch syndrome: a case report. *J Med Case Rep.* 2019;13(1):216. doi:10.1186/s13256-019-2138-0
95. Lopez LV, Marker DF, Bailey N, et al. Soft Tissue Fibroblastic Reticular Cell Tumor With Whole-Exome Sequencing Findings: An Unexpected Presentation of Lynch Syndrome. *AJSP: Reviews & Reports.* 2019;24(6):288-291. doi:10.1097/PCR.0000000000000337
96. Bryer E, Hartner L. The Heart of the Matter: A Unique Convergence of Cardiac Neoplasm, Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer, and Spindle Cell Sarcoma. *European Medical Journal.* 2019;4(2):73-82.
97. Kang J, Long E. Metastatic pleomorphic dermal sarcoma to small bowel – A case report. *Pathology.* 2020;52:S77. doi:10.1016/j.pathol.2020.01.254
98. Shigematsu Y, Yamashita K, Takamatsu M, et al. Primary intramucosal synovial sarcoma of the sigmoid colon in a patient with a germline mutation in the MSH2 gene: A case report. *Pathol Int.* 2020;70(12):1015-1019. doi:10.1111/pin.13020
99. Tlemsani C, Leroy K, Gimenez-Roqueplo AP, et al. Chemoresistant pleomorphic rhabdomyosarcoma: whole exome sequencing reveals underlying cancer predisposition and therapeutic options. *J Med Genet.* 2020;57(2):104-108. doi:10.1136/jmedgenet-2018-105594
100. Kedar I, Walsh L, Levi GR, et al. A novel founder MSH2 deletion in Ethiopian Jews is mainly associated with early-onset colorectal cancer. *Fam Cancer.* Published online April 10, 2021. doi:nilb

101. Lam SW, Kostine M, de Miranda NFCC, et al. Mismatch repair deficiency is rare in bone and soft tissue tumors. *Histopathology*. Published online April 7, 2021. doi:10.1111/his.14377
102. Nakagawa M, Kobayashi E, Yamada M, et al. Myxofibrosarcoma harboring an MLH1 pathogenic germline variant associated with Muir-Torre syndrome: a case report. *Hered Cancer Clin Pract*. 2021;19(1):34. doi:10.1186/s13053-021-00192-z
103. Camps V, Maertens V, Michiels M, Plasschaert H, Ceulemans R. Perirenal perivascular epithelioid cell tumor (PEComa). *Acta Chirurgica Belgica*. 2021;0(0):1-4. doi:10.1080/00015458.2021.1887554
104. Tomida A, Chiyonobu T, Tokuda S, et al. Pleomorphic rhabdomyosarcoma in a young adult harboring a novel germline MSH2 variant. *Hum Genome Var*. 2022;9(1):1-4. doi:10.1038/s41439-022-00185-x
105. Dominguez-Valentin M, Sampson JR, Møller P, Seppälä TT. Analysis in the Prospective Lynch Syndrome Database identifies sarcoma as part of the Lynch syndrome tumor spectrum. *International Journal of Cancer*. 2021;148(2):512-513. doi:10.1002/ijc.33214
106. Geary J, Sasieni P, Houlston R, et al. Gene-related cancer spectrum in families with hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC). *Fam Cancer*. 2008;7(2):163-172. doi:10.1007/s10689-007-9164-6
107. Nilbert M, Therkildsen C, Nissen A, Akerman M, Bernstein I. Sarcomas associated with hereditary nonpolyposis colorectal cancer: broad anatomical and morphological spectrum. *Fam Cancer*. 2009;8(3):209-213. doi:10.1007/s10689-008-9230-8
108. Grindedal EM, Aarset H, Bjørnevoll I, et al. The Norwegian PMS2 founder mutation c.989-1G>T shows high penetrance of microsatellite instable cancers with normal immunohistochemistry. *Hereditary Cancer in Clinical Practice*. 2014;12(1):12. doi:10.1186/1897-4287-12-12
109. Doyle LA, Nowak JA, Nathenson MJ, et al. Characteristics of mismatch repair deficiency in sarcomas. *Mod Pathol*. 2019;32(7):977-987. doi:10.1038/s41379-019-0202-3
110. de Angelis de Carvalho N, Niituma BN, Kozak VN, et al. Clinical and Molecular Assessment of Patients with Lynch Syndrome and Sarcomas Underpinning the Association with MSH2 Germline Pathogenic Variants. *Cancers (Basel)*. 2020;12(7):E1848. doi:10.3390/cancers12071848
111. Wilbur HC, Cobain EF, Wiesner GL, Davis EJ, Chugh R. Multicenter retrospective

- study of clinical genetic testing in patients with sarcoma. *JCO*. 2022;40(16\_suppl):10511-10511. doi:10.1200/JCO.2022.40.16\_suppl.10511
112. Denu RA. Personalized multidisciplinary management of sarcomas in patients with Lynch Syndrome. Presented at: November 2, 2023.
113. Shehata MS, Lofftus SY, Park JY, et al. Sarcoma in patients with Lynch syndrome and response to immunotherapy. *Journal of Surgical Oncology*. 2024;129(4):820-826. doi:10.1002/jso.27567
114. Abstracts of the 4th meeting of the European Hereditary Tumour Group, Barcelona, Spain, October 17–19th, 2019. *Familial Cancer*. 2020;19(1):77-121. doi:10.1007/s10689-019-00150-8
115. Blay JY, Soibinet P, Penel N, et al. Improved survival using specialized multidisciplinary board in sarcoma patients. *Ann Oncol*. 2017;28(11):2852-2859. doi:10.1093/annonc/mdx484
116. Guillou L, Aurias A. Soft tissue sarcomas with complex genomic profiles. *Virchows Arch*. 2010;456(2):201-217. doi:10.1007/s00428-009-0853-4
117. Sun M, Moquet J, Ellender M, et al. Potential risks associated with the use of ionizing radiation for imaging and treatment of colorectal cancer in Lynch syndrome patients. *Fam Cancer*. 2023;22(1):61-70. doi:10.1007/s10689-022-00299-9
118. Gasperoni S, Messerini L, Castiglione F, et al. MSI analysis in patients with GIST with lynch syndrome. *JCO*. 2023;41(16\_suppl):e23510-e23510. doi:10.1200/JCO.2023.41.16\_suppl.e23510
119. Maraqa B, Al-Ashhab M, Zughaiier H, et al. Mismatch repair protein deficiency in triple-negative breast carcinomas. *J Int Med Res*. 2024;52(6):3000605241259747. doi:10.1177/03000605241259747
120. Møller P. The Prospective Lynch Syndrome Database: background, design, main results and complete MySQL code. *Hered Cancer Clin Pract*. 2022;20:37. doi:10.1186/s13053-022-00243-z
121. Wang Y, Shi C, Eisenberg R, Vnencak-Jones CL. Differences in Microsatellite Instability Profiles between Endometrioid and Colorectal Cancers: A Potential Cause for False-Negative Results? *J Mol Diagn*. 2017;19(1):57-64. doi:10.1016/j.jmoldx.2016.07.008
122. Jaffrelot M, Farés N, Brunac AC, et al. An unusual phenotype occurs in 15% of mismatch repair-deficient tumors and is associated with non-colorectal cancers and genetic syndromes. *Mod Pathol*. 2022;35(3):427-437. doi:10.1038/s41379-021-00918-3

123. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(4):261-268. doi:10.1093/jnci/djh034
124. Niu B, Ye K, Zhang Q, et al. MSIsensor: microsatellite instability detection using paired tumor-normal sequence data. *Bioinformatics.* 2014;30(7):1015-1016. doi:10.1093/bioinformatics/btt755
125. Ratovomanana T, Cohen R, Svrcek M, et al. Performance of Next-Generation Sequencing for the Detection of Microsatellite Instability in Colorectal Cancer With Deficient DNA Mismatch Repair. *Gastroenterology.* 2021;161(3):814-826.e7. doi:10.1053/j.gastro.2021.05.007
126. Toulmonde M, Penel N, Adam J, et al. Use of PD-1 Targeting, Macrophage Infiltration, and IDO Pathway Activation in Sarcomas: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(1):93-97. doi:10.1001/jamaoncol.2017.1617
127. Le Cesne A, Marec-Berard P, Blay JY, et al. Programmed cell death 1 (PD-1) targeting in patients with advanced osteosarcomas: results from the PEMBROSARC study. *Eur J Cancer.* 2019;119:151-157. doi:10.1016/j.ejca.2019.07.018
128. Cohen R, Hain E, Buhard O, et al. Association of Primary Resistance to Immune Checkpoint Inhibitors in Metastatic Colorectal Cancer With Misdiagnosis of Microsatellite Instability or Mismatch Repair Deficiency Status. *JAMA Oncol.* 2019;5(4):551-555. doi:10.1001/jamaoncol.2018.4942

# Annexes

## Annexe 1 : Revue de littérature « Special features of sarcomas developed in patients with Lynch syndrome: a systematic review ».

Critical Reviews in Oncology / Hematology 188 (2023) 104055

Contents lists available at ScienceDirect

Critical Reviews in Oncology / Hematology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/critrevonc](http://www.elsevier.com/locate/critrevonc)



### Special features of sarcomas developed in patients with Lynch syndrome: A systematic review

François Poumeaud<sup>a,b</sup>, Thibaud Valentin<sup>b,c</sup>, Pierre Vande Perre<sup>d</sup>, Marion Jaffrelot<sup>a,d</sup>,  
Delphine Bonnet<sup>d,e</sup>, Frédéric Chibon<sup>c</sup>, Christine Chevreau<sup>b</sup>, Janick Selves<sup>c,f</sup>,  
Rosine Guimbaud<sup>a,c,d</sup>, Nadim Fares<sup>a,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Digestive Oncology, University Hospital of Toulouse (UCT Rangueil Larrey), France

<sup>b</sup> Department of Oncology, Toulouse Cancer Center (UCT – Oncopole), France

<sup>c</sup> OncoSarc, INSERM U1037, Toulouse Cancer Research Center (CRCT), France

<sup>d</sup> Department of Oncogenetic, Toulouse Cancer Center (UCT – Oncopole), France

<sup>e</sup> Department of Internal medicine and Immunology, University Hospital of Toulouse (UCT Rangueil Larrey), France

<sup>f</sup> Department of Pathology, University Hospital of Toulouse (UCT, Oncopole), France

#### ARTICLE INFO

**Keywords:**  
Sarcomas  
Lynch syndrome  
Rhabdomyosarcoma  
MSH2

#### ABSTRACT

Lynch syndrome (LS) is a genetic predisposition leading to colorectal and non-colorectal tumors such as endometrial, upper urinary tract, small intestine, ovarian, gastric, biliary duct cancers and glioblastoma. Though not classically associated with LS, growing literature suggests that sarcomas might develop in patients with LS. This systematic review of literature identified 44 studies (N = 95) of LS patients who developed sarcomas. It seems that most sarcomas developed in patients with a germline mutation of *MSH2* (57 %) exhibit a dMMR (81 %) or MSI (77 %) phenotype, as in other LS-tumors. Although undifferentiated pleomorphic sarcoma (UPS), leiomyosarcoma, and liposarcoma remain the most represented histologic subtype, a higher proportion of rhabdomyosarcoma (10 %, especially pleomorphic rhabdomyosarcoma) is reported. Further studies are required to better characterize this sub-population.

#### 1. Introduction

Lynch syndrome (LS), or hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC), is a highly penetrant, autosomal, dominant, hereditary predisposition to cancer caused by a pathogenic germline variant in one of the genes implicated in the mismatch repair system (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) or germline structural abnormality in *EPCAM* (leading to *MSH2* methylation) (Tamura et al., 2019). Classically, LS-associated tumors are dichotomized into narrow spectrum (colorectal cancers, endometrial cancers, upper urinary tract cancers and small intestine cancers) and broader spectrum (ovarian tumors, gastric tumors, biliary duct tumors, glioblastoma and cutaneous tumors). This risk seems to differ depending on the affected MMR gene and gender (Domínguez-Valentin et al., 2020; Gambini et al., 2022; Ryan et al., 2017) as summarized in Table 1. Some LS patients (9.2 %) present a phenotypic variant associated with the development of specific cutaneous malignancies (sebaceous tumors and keratoacanthomas) referred to as

Muir-Torre syndrome (South et al., 2008). Apart from location and clinical presentation, tumors developed in LS patients present special features. A second MMR defect (mutation or LOH) is classically acquired and inactivates the second allele of the relevant MMR gene (2nd hit). This protein inactivation leads, in tumors associated with LS, to a somatic immunohistochemical (IHC) loss of expression of a single MMR protein, or of a pair of two MMR proteins (usually hMSH2-hMSH6 or hPMS2-hMLH1 proteins), called deficient MMR IHC profile (d-MMR). As a complement to IHC, molecular findings of tumors developed in patients with Lynch syndrome may also identify a high microsatellite instability (MSI-H profile). First proven for d-MMR/MSI colorectal cancers, this special phenotype is known to be predictive of response to immune checkpoint inhibitors (ICI) (Ganesh et al., 2019). In contrast, some tumors may have proficient mismatch repair (pMMR) and microsatellite stable (MSS) phenotypes. It should be noted that some tumors may exhibit atypical profile (isolated loss of hPMS2 or hMSH6; dMMR/MSS tumor; pMMR/MSI tumor) (Jaffrelot et al., 2022).

\* Correspondence to: Centre Hospitalier Universitaire de Rangueil, 1 Avenue du Pr. Jean Poulhes, 31509 Toulouse, France.  
E-mail address: [fares.n@chu-toulouse.fr](mailto:fares.n@chu-toulouse.fr) (N. Fares).

<https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2023.104055>

Received 1 February 2023; Received in revised form 1 June 2023; Accepted 6 June 2023

Available online 8 June 2023

1040-8428/© 2023 Published by Elsevier B.V.

Generalization of dMMR/MSI screening and Latham’s work reporting that the dMMR phenotype is predictive of LS in pan cancer types (Latham et al., 2019) have allowed us to identify Lynch patients from cancers classically non-associated with Lynch syndrome, such as breast cancers (Sajjadi et al., 2021; Sheehan et al., 2020) and sarcomas (Dominguez-Valentin et al., 2021; Kaczmar et al., 2015; Medina Arana et al., 2002; Nilbert et al., 2009; Urso et al., 2012). To date, sarcoma does not belong to either the narrow or broad spectrum of LS, conversely to other rare genetic predisposition such as Type I neurofibromatosis (*NF1* gene), congenital retinoblastoma (*RBI* gene), Li-Fraumeni syndrome (*TP53* gene) – among others – often associated with specific histological subtypes.

Although some sarcomas have been reported to develop in a few patients with Lynch syndrome, published as case reports and small retrospective cohorts, data are lacking to describe this population. The present study aims to perform a systematic review of literature including case reports, prospective and retrospective cohorts on clinical and biological data on sarcomas developed in patients with Lynch syndrome.

**2. Methods**

We performed a systematic review of literature according to the Preferred Reporting Items for Systematic Review or Meta-Analysis (PRISMA) (Page et al., 2021). The primary outcome review was to identify histological and genomic parameters from incident sarcomas in patients with Lynch syndrome.

**2.1. Data sources and searches**

Two databases (PubMed and Google Scholar) were screened, without age or language restriction, from database inception to June 2022. Briefly, the sequence of research was based on Mesh Terms relative to sarcomas, Lynch syndrome or syndromic variations or hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC). The complete research criteria are reported in Appendix 1. Articles were selected after a three-step selection: Title selection followed by an abstract reading and a final selection on full-text reading. Finally, we included studies with extractable data on sarcomas developed in patients with confirmed Lynch syndrome.

**2.2. Eligibility criteria**

Studies were considered eligible if they were non-interventional studies (case reports, retrospective and prospective cohorts), with confirmed sarcoma developing in Lynch syndrome or Muir-Torre phenotypic variant. Patients with other genetic disease, such as

Constitutional Mismatch Repair Deficiency Syndrome (CMMR-D), were not included.

Lynch syndrome was defined either by the mention of a personal pathogenic germline heterozygous mutation in an MMR gene (*MLH1*, *PMS2*, *MSH2*, *MSH6* or *EPCAM*) or by “a personal history of Lynch syndrome or Muir-Torre or CMMR-D or Hereditary Non-Polyposis Colorectal cancer (HNPCC)”. Patients with sarcomas associated with the MSI or d-MMR profile, in the absence of a proven germline mutation in MMR genes, BRAF mutation or MLH1 hypermethylation (also known as Lynch-like syndrome (Martínez-Roca et al., 2022)), were not included. No restriction was implemented based on age, language, or previous history of irradiation.

Mention of sarcoma was deemed sufficient to be included. Uterine carcinosarcomas were not included because clonal origin favors carcinoma component with secondary sarcoma de-differentiation (Matsuo et al., 2018) and is no longer part of the World Health Organization 2020 (WHO 2020) classification (Wardelmann and Hartmann, 2021) of soft tissue and bone tumors.

**2.3. Data extraction**

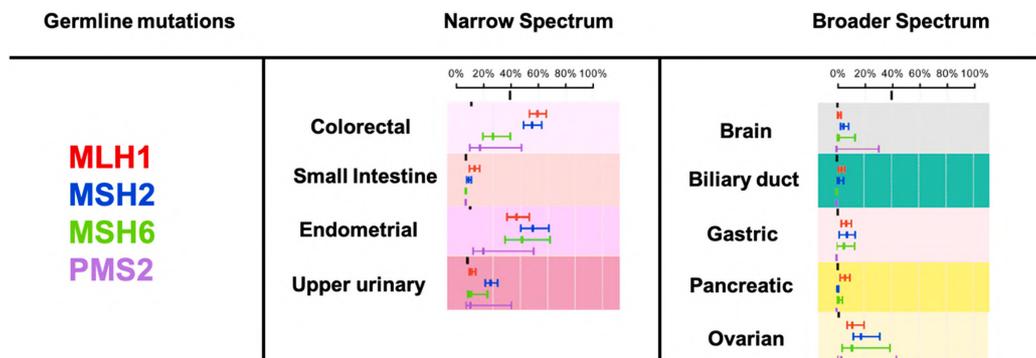
Data was extracted from each article when available: article type, publication date, number of patients with confirmed sarcoma, age, sex, sarcoma category (bone or soft-tissue sarcoma), precise histology, location, tumoral expression of MMR proteins assessed by IHC, personal germline mutation in an MMR gene, American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) variants category (Richards et al., 2015), genetic predisposition (Lynch syndrome or syndromic variations), biomolecular MSS or MSI profile and history of irradiation. No contact to authors of congress presentations or posters was necessary.

**3. Results**

**3.1. Articles and patient identification**

The multi-database research identified 252 articles on Pubmed and 288 articles on Google Scholar. 17 additional references were identified from each article’s quotations and a late 2022 congress presentation was screened in June 2022 before data extraction and analysis. Screening for trial registration found no positive result. After manual research of duplicates, we excluded 307 articles. Among the 251 remaining articles, 153 were excluded on Title Selection. For all 98 selected articles, an abstract search was performed and excluded 45 articles. Thus, from the initial research, 53 articles met the inclusion criteria and were fully read. After a final search, 9 were excluded (3 for non-confirmable Lynch

**Table 1**  
Cancer spectrum associated with Lynch Syndrome and adapted-incidence according to germline mutation (reproduced from Gambini et al.).



syndrome, 1 Lynch-like syndrome, 1 CMMR-D Syndrome and 4 because of uterine carcinosarcoma and histiocytic sarcoma) (see Flowchart, Fig. 1). Finally, 44 articles remained which allowed us to identify 95 patients in the literature from 1991 to June 2022 (see Supplementary data), the demographic, histologic and genetic information of which is synthesized in Table 2.

### 3.2. Demographic

Ninety-five patients with Lynch syndrome fulfilled the inclusion criteria with a median age of 45 yo (15–80). Of the 62 patients with available information, 35 were men and 27 were women (1.3:1 sex ratio - man-woman). Information concerning location was available for 49 patients, in whom 26 tumors developed in extremities (53%), 12 in the trunk (24%), 8 in the abdomen (16%) (4 retroperitoneum, 3 in digestive organs and 1 in the pelvis), and 3 in head and neck (6%). Two rhabdomyosarcomas developed in atypical locations (intracardiac and pericardiac) (Bryer and Hartner, 2019; Wong et al., 2016).

### 3.3. Histological

75 tumors were soft tissue sarcomas (STS), (93%) versus 6 bone sarcoma (7%). Sarcoma histotypes (either soft tissue sarcoma STS or bone sarcoma) were available for 81 patients. Concerning the 75 reported (STS), the most represented sub-type is undifferentiated pleomorphic sarcoma (UPS) with 10 patients (12%), followed by 9 leiomyosarcomas (11%), 8 rhabdomyosarcomas (10%), including 5 pleomorphic rhabdomyosarcomas, 2 non-specified rhabdomyosarcomas and 1 spindle cell/sclerosing rhabdomyosarcoma) and 8 liposarcomas (10%), 4 non-specified, 2 pleomorphic, 1 well-differentiated, and 1 myxoid liposarcomas). Seven (9%) STSs were reported without precise anatomopathology, which were classified as “non-specified sarcomas”. Among reported sarcomas, rare entities were reported as vascular sarcomas (N = 5 of which 3 angiosarcomas, 1 intimal sarcoma and 1 malignant hemangiopericytoma), 1 PEComa and 1 phyllode sarcoma. Among the 6 primary bone sarcomas, 5 were osteosarcomas (83%) and 1 was a chondrosarcoma.

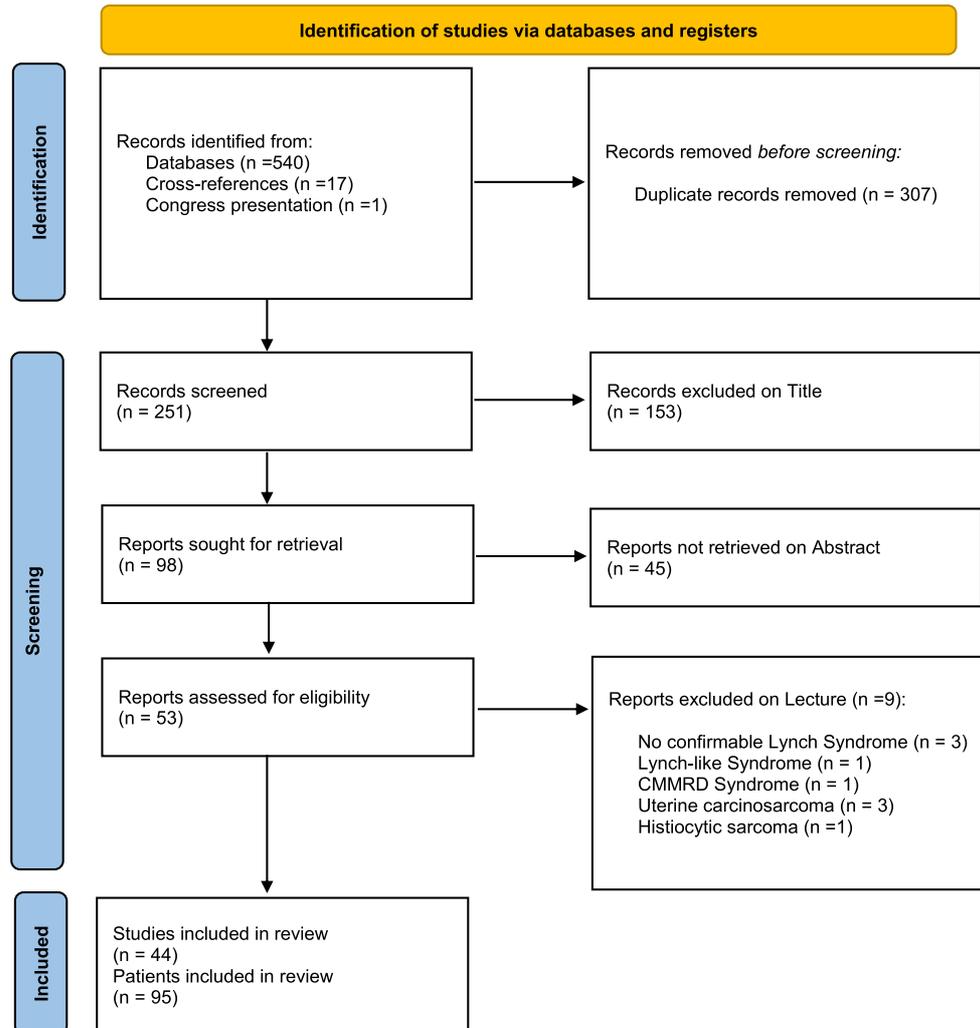


Fig. 1. Flowchart of selected and excluded studies.

**Table 2**  
Patient characteristics.

		Total (n = 95)	
		No.	%
<b>Demographics</b>			
Sex	Male	35	56
	Female	27	44
	Unknown	33	
Median age (extremes)	45 (15–80)		
<b>Sarcoma characteristics</b>			
Localization	Extremities	26	53
	Trunk	12	24
	Abdomen	8	16
	Head and neck	3	6
	Unknown	46	
Sub-type	Soft Tissue Sarcoma	75	93
	Bone sarcoma	6	7
	Unknown	14	
Histology	Non-specified STS	12	13
	UPS	10	12
	Leiomyosarcoma	9	11
	Liposarcoma	8	10
	Rhabdomyosarcoma	8	10
	Osteosarcoma	5	6
	Angiosarcoma	3	4
	Other *	14	15
	Unknown	26	
<b>Genetic predisposition</b>			
Syndrome	Lynch Syndrome	89	94
	Muir-Torre	6	6
Germline mutation	MSH2	50	57
	MLH1	26	30
	MSH6	6	7
	PMS2	4	5
	EPCAM	1	1
	Unknown	8	

NK: Not Known\*2 myxofibrosarcoma, 1 gliosarcoma, 1 chondrosarcoma, 1 malignant hemangiopericytoma, 1 intramucosal synovial sarcoma, 1 primary sclerosing epithelioid fibrosarcoma, 1 intimal sarcoma, 1 ovarian carcinosarcoma, 1 cystosarcoma phyllodes, 1 fibroblastic reticular tumor cell, 1 atypical fibroxanthoma, 1 PEComa and 1 pleomorphic sarcoma.

### 3.4. Personal and familial oncologic history

At the exception of sarcomas, information about personal history of cancer was available for 64 % of patients (n = 61), of whom 66 % (n = 40) had developed a cancer. Among them, 98 % (n = 39) had developed an associated-LS cancer, 83 % (n = 33) had developed a colorectal cancer, 68 % (n = 27) had developed a unique cancer (21 colorectal cancers, 2 skin tumors, 1 bladder cancer, 1 ovarian cancer, 1 male breast cancer and 1 endometrial cancer). Among patients who developed multiple cancers (n = 13), 92 % (n = 12) had developed a colorectal cancer. Cancers who do not belong either to narrow or broader spectrum were reported: 4 pancreatic cancers, 3 bladder cancers, 2 prostatic cancers, 2 male breast cancers, 1 kidney cancer and 1 leukemia.

Concerning familial history of cancer, information was available for 40 % of patients (n = 38), of whom 98 % (n = 37) had a positive familial history which fulfilled Amsterdam I and/or II criteria. Among them, 100 % had multiple relatives affected with LS-associated cancers and 97 % (N = 36) of these cancers were colorectal cancers. As for personal history, cancers out of the classical spectrum of LS were reported in familial history: bladder, female and male breast, prostatic, pancreatic and kidney cancers.

Finally, among patients with information available for either personal or familial history (n = 61), 85 % (n = 52) had at least a personal or familial history of cancers.

### 3.5. Germline mutation results

Information about deficient MMR genes (*MLH1*, *MSH2*, *PMS2*, *MSH6* genes or 3' deletion of *EPCAM* gene) was available for 87 patients (67 STS, 6 Bone Sarcoma and 14 Not Known), including a precise nomenclature of the mutation in 46 patients (53 %). In the reported cases with available data on germline mutations, 50 (57 %) of the sarcomas (47 STM and 3 bone sarcomas) developed in patients with a *MSH2* germline mutation. Moreover, the other genes (*MLH1*, *MSH6* and *PMS2*) were involved respectively in 26 (30 %), 6 (7 %) and 4 (5 %) of the patients. One case with a germline mutation in *EPCAM* was reported (Rumilla et al., 2011). Focusing on STSs with available mutational information (N = 67), 40 STSs developed in patients with a *MSH2* germline mutation (60 %). In cases of bone sarcoma, 3 patients carried a *MLH1* mutation and 3 a *MSH2* mutation.

### 3.6. Somatic MMR and MSS/MSI phenotype

Information on somatic loss of expression of MMR proteins was available for 39 % of patients (N = 37), of which 81 % (N = 30) exhibited a dMMR phenotype. Evaluation of microsatellite stability was rarely reported in most of the case reports, with data available for 30 patients (32 %), of which 77 % (N = 23) were MSI and 23 % (N = 7) were MSS. In patients with both types of information (N = 22), 82 % (N = 18) had a concordant profile and 18 % (N = 4) had an atypical profile (2 dMMR tumors with MSS profile in molecular biology, 1 MSI tumor with pMMR profile in IHC and 1 isolated loss of hMSH6), as summarized in Table 3.

### 3.7. Theragnostic issue

Data concerning therapeutic strategy and/or outcome was available in 23 of the reported patients (26 %). Among them, 18 benefited from surgery: 7 were treated exclusively with surgery and 11 were treated with a combination of surgery and radiotherapy and/or chemotherapy in neo-adjuvant or adjuvant settings. Data concerning survival (either overall survival or disease-free survival) was available for 15 patients. The median follow-up was 17 months (ranging from 1 to 60 months). Among STSs, 5 died of disease evolution during follow-up while 10 were reported to be alive at the end of follow-up (ranging from 6 to 51 months): 7 without local or metastatic recurrence, 1 with local recurrence (Huang et al., 2012) and 2 with metachronous metastatic evolution. Data concerning chemo and/or radio-sensibility was often incomplete or not monitored.

Among recent reported studies, one case report mentioned data about the efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICI) in one patient of this specific subgroup (Tlemsani et al., 2020). This study reports a metastatic, MSI-H pleomorphic rhabdomyosarcoma with intermediate mutational tumoral burden (5.6 mutations per megabase) and 60 % PD-L1 expression by tumor cells, treated with nivolumab (anti-PD-1 monoclonal antibody). The patient achieved complete response after 2

**Table 3**  
Summary of mismatch repair proteins expression (IHC) and microsatellite stability phenotypes.

		Microsatellite phenotype		
		MSI-H (n = 23)	MSS (n = 7)	NA
MMR protein expression	dMMR (n = 30)	17*	2*	11
	pMMR (n = 7)	1*	2	4
	NA	5	3	

\* Atypical profiles between mismatch repair protein expression in IHC and microsatellite stability assessed by pentaplex PCR: 1 isolated loss of MSH6, 1 pMMR/MSI-H and 2 dMMR/MSS tumors.

**Table 2**  
Patient characteristics.

		Total (n = 95)	
		No.	%
<b>Demographics</b>			
Sex	Male	35	56
	Female	27	44
	Unknown	33	
Median age (extremes)	45 (15-80)		
<b>Sarcoma characteristics</b>			
Localization	Extremities	26	53
	Trunk	12	24
	Abdomen	8	16
	Head and neck	3	6
	Unknown	46	
Sub-type	Soft Tissue Sarcoma	75	93
	Bone sarcoma	6	7
	Unknown	14	
Histology	Non-specified STS	12	13
	UPS	10	12
	Leiomyosarcoma	9	11
	Liposarcoma	8	10
	Rhabdomyosarcoma	8	10
	Osteosarcoma	5	6
	Angiosarcoma	3	4
	Other *	14	15
	Unknown	26	
	<b>Genetic predisposition</b>		
Syndrome	Lynch Syndrome	89	94
	Muir-Torres	6	6
Germline mutation	MSH2	50	57
	MLH1	26	30
	MSH6	6	7
	PMS2	4	5
	EPCAM	1	1
	Unknown	8	

NK: Not Known\*2 myxofibrosarcoma, 1 gliosarcoma, 1 chondrosarcoma, 1 malignant hemangiopericytoma, 1 intramucosal synovial sarcoma, 1 primary sclerosing epithelioid fibrosarcoma, 1 intimal sarcoma, 1 ovarian carcinosarcoma, 1 cystosarcoma phyllodes, 1 fibroblastic reticular tumor cell, 1 atypical fibroxanthoma, 1 PEComa and 1 pleomorphic sarcoma.

### 3.4. Personal and familial oncologic history

At the exception of sarcomas, information about personal history of cancer was available for 64 % of patients (n = 61), of whom 66 % (n = 40) had developed a cancer. Among them, 98 % (n = 39) had developed an associated-LS cancer, 83 % (n = 33) had developed a colorectal cancer, 68 % (n = 27) had developed a unique cancer (21 colorectal cancers, 2 skin tumors, 1 bladder cancer, 1 ovarian cancer, 1 male breast cancer and 1 endometrial cancer). Among patients who developed multiple cancers (n = 13), 92 % (n = 12) had developed a colorectal cancer. Cancers who do not belong either to narrow or broader spectrum were reported: 4 pancreatic cancers, 3 bladder cancers, 2 prostatic cancers, 2 male breast cancers, 1 kidney cancer and 1 leukemia.

Concerning familial history of cancer, information was available for 40 % of patients (n = 38), of whom 98 % (n = 37) had a positive familial history which fulfilled Amsterdam I and/or II criteria. Among them, 100 % had multiple relatives affected with LS-associated cancers and 97 % (N = 36) of these cancers were colorectal cancers. As for personal history, cancers out of the classical spectrum of LS were reported in familial history: bladder, female and male breast, prostatic, pancreatic and kidney cancers.

Finally, among patients with information available for either personal or familial history (n = 61), 85 % (n = 52) had at least a personal or familial history of cancers.

### 3.5. Germline mutation results

Information about deficient MMR genes (*MLH1*, *MSH2*, *PMS2*, *MSH6* genes or 3' deletion of *EPCAM* gene) was available for 87 patients (67 STS, 6 Bone Sarcoma and 14 Not Known), including a precise nomenclature of the mutation in 46 patients (53 %). In the reported cases with available data on germline mutations, 50 (57 %) of the sarcomas (47 STM and 3 bone sarcomas) developed in patients with a *MSH2* germline mutation. Moreover, the other genes (*MLH1*, *MSH6* and *PMS2*) were involved respectively in 26 (30 %), 6 (7 %) and 4 (5 %) of the patients. One case with a germline mutation in *EPCAM* was reported (Rumilla et al., 2011). Focusing on STSs with available mutational information (N = 67), 40 STSs developed in patients with a *MSH2* germline mutation (60 %). In cases of bone sarcoma, 3 patients carried a *MLH1* mutation and 3 a *MSH2* mutation.

### 3.6. Somatic MMR and MSS/MSI phenotype

Information on somatic loss of expression of MMR proteins was available for 39 % of patients (N = 37), of which 81 % (N = 30) exhibited a dMMR phenotype. Evaluation of microsatellite stability was rarely reported in most of the case reports, with data available for 30 patients (32 %), of which 77 % (N = 23) were MSI and 23 % (N = 7) were MSS. In patients with both types of information (N = 22), 82 % (N = 18) had a concordant profile and 18 % (N = 4) had an atypical profile (2 dMMR tumors with MSS profile in molecular biology, 1 MSI tumor with pMMR profile in IHC and 1 isolated loss of hMSH6), as summarized in Table 3.

### 3.7. Theragnostic issue

Data concerning therapeutic strategy and/or outcome was available in 23 of the reported patients (26 %). Among them, 18 benefited from surgery: 7 were treated exclusively with surgery and 11 were treated with a combination of surgery and radiotherapy and/or chemotherapy in neo-adjuvant or adjuvant settings. Data concerning survival (either overall survival or disease-free survival) was available for 15 patients. The median follow-up was 17 months (ranging from 1 to 60 months). Among STSs, 5 died of disease evolution during follow-up while 10 were reported to be alive at the end of follow-up (ranging from 6 to 51 months): 7 without local or metastatic recurrence, 1 with local recurrence (Huang et al., 2012) and 2 with metachronous metastatic evolution. Data concerning chemo and/or radio-sensitivity was often incomplete or not monitored.

Among recent reported studies, one case report mentioned data about the efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICI) in one patient of this specific subgroup (Tlemsani et al., 2020). This study reports a metastatic, MSI-H pleomorphic rhabdomyosarcoma with intermediate mutational tumoral burden (5.6 mutations per megabase) and 60 % PD-L1 expression by tumor cells, treated with nivolumab (anti-PD-1 monoclonal antibody). The patient achieved complete response after 2

**Table 3**  
Summary of mismatch repair proteins expression (IHC) and microsatellite stability phenotypes.

		Microsatellite phenotype		
		MSI-H (n = 23)	MSS (n = 7)	NA
MMR protein expression	dMMR (n = 30)	17*	2*	11
	pMMR (n = 7)	1*	2	4
	NA	5	3	

\* Atypical profiles between mismatch repair protein expression in IHC and microsatellite stability assessed by pentaplex PCR: 1 isolated loss of MSH6, 1 pMMR/MSI-H and 2 dMMR/MSS tumors.

descriptive statement and not a statistical assessment of the incidence of sarcoma in Lynch syndrome. Fourth, the accuracy of sarcoma histopathology requires proofreading in expert sarcoma centers and such information was not available for most patients. Recently, the World Health Organization (WHO) classification for sarcomas has been revised (Wardelmann and Hartmann, 2021). According to this new classification, five cases classified as malignant fibrous histiocytoma have been relabeled as undifferentiated pleomorphic sarcoma (UPS) (Soft-Tissue Tumors – ClinicalKey, (n.d)). Finally, the quality of extracted oncogenetic data is heterogeneous. Most case reports do not mention – or only partially mention – precise data concerning involved mutations in *MMR* genes, with data available for 51 patients (see Table 1). In addition, no information was reported regarding genetic testing for possible sarcoma predispositions (especially *TP53* gene). Indeed, only six cases specifically mention variant pathogenicity according to ACMG classification (Richards et al., 2015).

## 5. Conclusion

Although sarcomas are not yet part of the LS spectrum, a growing body of literature suggests a possible relationship between Lynch syndrome and sarcomagenesis. This first systematic review highlights interesting and original features of these tumors, since most sarcomas developed in LS develop in patients with a germline mutation of *MSH2* (57%), include a higher proportion of rhabdomyosarcomas (10%) and – as in most LS associated tumors – exhibit a dMMR (81%) or MSI (77%) phenotype. These exploratory results may encourage the medical oncologist to search for dMMR/MSI phenotype in sarcomas, especially in cases of pleomorphic rhabdomyosarcoma occurring in a young patient; and oncogeneticists to be alerted in case of suspicious soft tissue tumor in *MSH2* mutation carriers. Further prospective and larger cohorts are required to assess the reality of the association of Lynch syndrome and evaluate prognostic and predictive markers.

## Author contribution

**Francois Poumeaud:** Conceptualization, Investigation, Writing – original draft. **Valentin Thibaud:** Conceptualization, Writing – review & editing, Supervision. **Pierre Vande Perre:** Writing – review & editing. **Jaffrelot Marion:** Writing – review & editing. **Bonnet Delphine:** Writing – review & editing. **Frederic Chibon:** Writing – review & editing. **Christine Chevreau:** Writing – review & editing. **Selves Janick:** Conceptualization, Writing – review & editing. **Guimbaud Rosine:** Conceptualization, Writing – review & editing, Supervision. **Nadim Fares:** Conceptualization, Writing – review & editing, Supervision, Project administration.

## Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

## Acknowledgment

None.

## Appendix A. Supporting information

Supplementary data associated with this article can be found in the online version at doi:10.1016/j.critrevonc.2023.104055.

## References

- Alldinger, I., Schaefer, K.L., Goedde, D., Ottaviano, L., Dirksen, U., Ranft, A., Juergens, H., Gabbert, H.E., Knoefel, W.T., Poremba, C., 2007. Microsatellite

instability in Ewing tumor is not associated with loss of mismatch repair protein expression. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 133, 749–759. <https://doi.org/10.1007/s00432-007-0220-2>.

- Ballinger, M.L., Goode, D.L., Ray-Coquard, I., James, P.A., Mitchell, G., Niedermayr, E., Puri, A., Schiffman, J.D., Dite, G.S., Cipponi, A., Maki, R.G., Brohl, A.S., Myklebost, O., Stratford, E.W., Lorenz, S., Ahn, S.-M., Ahn, J.-H., Kim, J.E., Shanley, S., Beshay, V., Randall, R.L., Judson, I., Seddon, B., Campbell, I.G., Young, M.-A., Sarin, R., Blay, J.-Y., O'Donoghue, S.I., Thomas, D.M., International Sarcoma Kindred Study, 2016. Monogenic and polygenic determinants of sarcoma risk: an international genetic study. *Lancet Oncol.* 17, 1261–1271. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30147-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30147-4).
- Boland, C.R., Thibodeau, S.N., Hamilton, S.R., Sidransky, D., Eshleman, J.R., Burt, R.W., Meltzer, S.J., Rodriguez-Bigas, M.A., Fodde, R., Ranzani, G.N., Srivastava, S., 1998. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 58, 5248–5257.
- Bouguenouch, L., Samri, I., Belhassan, K., Sayel, H., Abbassi, M., Bennis, S., Benajah, D. A., Ibrahim, A., Amarti, A., Ouldin, K., 2016. Syndrome de Lynch: à propos d'un cas et revue de la littérature. *Pan Afr. Med. J.* 24, 142. <https://doi.org/10.11604/pamj.2016.24.142.4398>.
- Bryer, E., Hartner, L., 2019. The heart of the matter: a unique convergence of cardiac neoplasm, hereditary nonpolyposis colorectal cancer, and spindle cell sarcoma. *Eur. Med. J.* 4, 73–82.
- de Angelis de Carvalho, N., Niitsuma, B.N., Kozak, V.N., Costa, F.D., de Macedo, M.P., Kupper, B.E.C., Silva, M.L.G., Forniga, M.N., Volc, S.M., Aguiar Junior, S., Palmero, E.L., Casali-da-Rocha, J.C., Carraro, D.M., Torrezan, G.T., 2020. Clinical and molecular assessment of patients with lynch syndrome and sarcomas underpinning the association with *MSH2* germline pathogenic variants. *Cancers* 12, E1848. <https://doi.org/10.3390/cancers12071848>.
- Dominguez-Valentin, M., Sampson, J.R., Møller, P., Seppälä, T.T., 2021. Analysis in the Prospective Lynch Syndrome Database identifies sarcoma as part of the Lynch syndrome tumor spectrum. *Int. J. Cancer* 148, 512–513. <https://doi.org/10.1002/ijc.33214>.
- Dominguez-Valentin, M., Sampson, J.R., Seppälä, T.T., ten Broeke, S.W., Plazzer, J.-P., Nakken, S., Engel, C., Aretz, S., Jenkins, M.A., Sunde, L., Bernstein, I., Capella, G., Balaguer, F., Thomas, H., Evans, D.G., Burn, J., Greenblatt, M., Hovig, E., de Vos tot Nederveen Cappel, W.H., Sijmons, R.H., Bertario, L., Tibiletti, M.G., Cavestro, G.M., Lindblom, A., Della Valle, A., Lopez-Köstner, F., Gluck, N., Katz, L.H., Heinimann, K., Vaccaro, C.A., Büttner, R., Görgens, H., Holinski-Feder, E., Morak, M., Holzapfel, S., Hüebner, R., Knebel Doberitz, M. von, Loeffler, M., Rahner, N., Schackert, H.K., Steinke-Lange, V., Schmiegel, W., Vangala, D., Pylvänäinen, K., Renkonen-Sinisalo, L., Hopper, J.L., Win, A.K., Haile, R.W., Lindor, N.M., Gallinger, S., Le Marchand, L., Newcomb, P.A., Figueiredo, J.C., Thibodeau, S.N., Wadt, K., Therkildsen, C., Okkels, H., Ketabi, Z., Moreira, L., Sánchez, A., Serra-Burriel, M., Pineda, M., Navarro, M., Blanco, I., Green, K., Lalloo, F., Crosbie, E.J., Hill, J., Denton, O.G., Frayling, I.M., Rodland, E.A., Vasen, H., Mints, M., Neffa, F., Esperon, P., Alvarez, K., Kariv, R., Rosner, G., Piner, T.A., Gonzalez, M.L., Kalfayan, P., Tjandra, D., Winship, I.M., Macrae, F., Möslin, G., Mecklin, J.-P., Nielsen, M., Møller, P., 2020. Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Genet. Med.* 22, 15–25. <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0596-9>.
- Doyle, L.A., Nowak, J.A., Nathanson, M.J., Thornton, K., Wagner, A.J., Johnson, J.M., Albrayak, A., George, S., Sholl, L.M., 2019. Characteristics of mismatch repair deficiency in sarcomas. *Mod. Pathol. Off. J. U. S. Can. Acad. Pathol. Inc.* 32, 977–987. <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0202-3>.
- Espenschied, C.R., LaDuca, H., Li, S., McFarland, R., Gau, C.-L., Hampel, H., 2017. Multigene panel testing provides a new perspective on lynch syndrome. *J. Clin. Oncol.* 35, 2568–2575. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.9260>.
- Gambini, D., Ferrero, S., Kuhn, E., 2022. Lynch syndrome: from carcinogenesis to prevention interventions. *Cancers* 14, 4102. <https://doi.org/10.3390/cancers14174102>.
- Ganesh, K., Stadler, Z.K., Cercek, A., Mendelsohn, R.B., Shia, J., Segal, N.H., Diaz, L.A., 2019. Immunotherapy in colorectal cancer: rationale, challenges and potential. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 16, 361–375. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0126-x>.
- Honoré, C., Méus, P., Stoekle, E., Bonvalot, S., 2015. Soft tissue sarcoma in France in 2015: epidemiology, classification and organization of clinical care. *J. Visc. Surg.* 152, 223–230. <https://doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2015.05.001>.
- Huang, X.-Y., Huang, Z.-L., Huang, J., Wang, Z.-G., Zheng, Q., 2012. A case of multiple primary malignancies and investigation of family history. *Oncol. Lett.* 4, 931–934. <https://doi.org/10.3892/ol.2012.885>.
- Jaffrelot, M., Farès, N., Brunac, A.C., Laurenty, A.P., Danjoux, M., Grand, D., Icher, S., Meilleroux, J., Mery, E., Buscail, E., Maulat, C., Toulas, C., Vande Perre, P., Chipoulet, E., Bonnet, D., Staub, A., Guimbaud, R., Selves, J., 2022. An unusual phenotype occurs in 15% of mismatch repair-deficient tumors and is associated with non-colorectal cancers and genetic syndromes. *Mod. Pathol. Off. J. U. S. Can. Acad. Pathol. Inc.* 35, 427–437. <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00918-3>.
- Kaczmar, J.M., Everett, J., Ruth, K., Stoffel, E.M., Stoll, J., Kupfer, S., Hampel, H., Stadler, Z.K., Gaddam, P., Rybak, C., Slavina, T.P., Terdiman, J.P., Blanco, A., Hall, M. J., 2015. Sarcoma: a Lynch syndrome (LS)-associated malignancy? *J. Clin. Oncol.* 33. [https://doi.org/10.1200/jco.2015.33.15\\_suppl.1516](https://doi.org/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.1516), 1516–1516.
- Kedar, I., Walsh, L., Levi, G.R., Lieberman, S., Shtaya, A.A., Nathan, S.N., Lagovsky, I., Tomashov-Matar, R., Goldenberg, M., Basel-Salmon, L., Katz, L., Alleme, O., Peretz, T.Y., Hubert, A., Rothstein, D., Castellvi-Bel, S., Walsh, T., King, M.C.,

- Pritchard, C.C., Levi, Z., Half, E., Laish, I., Goldberg, Y., 2021. A novel founder MSH2 deletion in Ethiopian Jews is mainly associated with early-onset colorectal cancer. *Fam. Cancer*.
- Lam, S.W., Kostine, M., de Miranda, N.F.C.C., Schöffski, P., Lee, C.-J., Morreau, H., Bovée, J.V.M.G., 2021. Mismatch repair deficiency is rare in bone and soft tissue tumors. *Histopathology*. <https://doi.org/10.1111/his.14377>.
- Latham, A., Srinivasan, P., Kemel, Y., Shia, J., Bandlamudi, C., Mandelker, D., Middha, S., Hechtman, J., Zehir, A., Dubard-Gault, M., Tran, C., Stewart, C., Sheehan, M., Penson, A., Delair, D., Yaeger, R., Vijai, J., Mukherjee, S., Galle, J., Dickson, M.A., Janjigian, Y., O'Reilly, E.M., Segal, N., Saltz, L.B., Reidy-Lagunes, D., Varghese, A.M., Bajorin, D., Carlo, M.I., Cadoo, K., Walsh, M.F., Weiser, M., Aguilar, J.G., Klimstra, D.S., Diaz, L.A., Baselga, J., Zhang, L., Ladanyi, M., Hyman, D.M., Solit, D.B., Robson, M.E., Taylor, B.S., Offit, K., Berger, M.F., Stadler, Z.K., 2019. Microsatellite Instability Is Associated with the Presence of Lynch Syndrome Pan-cancer. *J. Clin. Oncol.* 37, 286–295. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00283>.
- Luchini, C., Bibeau, F., Ligtenberg, M.J.L., Singh, N., Nottegar, A., Bosse, T., Miller, R., Riaz, N., Douillard, J.-Y., Andre, F., Scarpa, A., 2019. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann. Oncol.* 30, 1232–1243. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz116>.
- Marcus, L., Fashoyin-Aje, L.A., Donoghue, M., Yuan, M., Rodriguez, L., Gallagher, P.S., Philip, R., Ghosli, S., Theoret, M.R., Beaver, J.A., Pazdur, R., Lemery, S.J., 2021. FDA Approval Summary: pembrolizumab for the treatment of tumor mutational burden-high solid tumors. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 27, 4685–4689. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR.21-0327>.
- Marcus, L., Lemery, S.J., Keegan, P., Pazdur, R., 2019. FDA Approval Summary: pembrolizumab for the Treatment of Microsatellite Instability-High Solid Tumors. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 25, 3753–3758. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR.18-4070>.
- Martin, S.S., Hurt, W.G., Hedges, L.K., Butler, M.G., Schwartz, H.S., 1998. Microsatellite instability in sarcomas. *Ann. Surg. Oncol.* 5, 356–360. <https://doi.org/10.1007/BF02303500>.
- Martínez-Roca, A., Giner-Calabuig, M., Murcia, O., Castillejo, A., Soto, J.L., García-Heredia, A., Jover, R., 2022. Lynch-like syndrome: potential mechanisms and management. *Cancers* 14, 1115. <https://doi.org/10.3390/cancers14051115>.
- Matsuo, K., Ross, M.S., Machida, H., Blake, E.A., Roman, L.D., 2018. Trends of uterine carcinosarcoma in the United States. *J. Gynecol. Oncol.* 29, e22. <https://doi.org/10.3802/jgo.2018.29.e22>.
- Medina Arana, V., del Pino, Barrios, García-Castro, Y., González-Aguilera, C., Fernández-Peralta, J.J., González Hermoso, F. A., 2002. Highly aggressive leiomyosarcoma associated with Lynch II syndrome: increasing the range of extracolonic cancers related with hereditary non-polyposis colonic cancer. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 13, 807–808. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdf163>.
- Nakagawa, M., Kobayashi, E., Yamada, M., Watanabe, T., Hirata, M., Tanabe, N., Ushima, M., Sakamoto, H., Sato, C., Mori, T., Yoshida, A., Yoshida, T., Sugano, K., Kawai, A., 2021. Myxofibrosarcoma harboring an MLH1 pathogenic germline variant associated with Muir-Torres syndrome: a case report. *Hered. Cancer Clin. Pract.* 19, 34. <https://doi.org/10.1186/s13053-021-00192-z>.
- Nilbert, M., Therikildsen, C., Nissen, A., Akerman, M., Bernstein, I., 2009. Sarcomas associated with hereditary nonpolyposis colorectal cancer: broad anatomical and morphological spectrum. *Fam. Cancer* 8, 209–213. <https://doi.org/10.1007/s10689-008-9230-8>.
- Ohali, A., Avigad, S., Cohen, I.J., Meller, I., Kollender, Y., Issakov, J., Goshen, Y., Yaniv, I., Zaizov, R., 2004. High frequency of genomic instability in Ewing family of tumors. *Cancer Genet. Cytogenet.* 150, 50–56. <https://doi.org/10.1016/j.cancergencyto.2003.08.014>.
- Page, M.J., McKenzie, J.E., Bossuyt, P.M., Boutron, I., Hoffmann, T.C., Mulrow, C.D., Shamseer, L., Tetzlaff, J.M., Akl, E.A., Brennan, S.E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J.M., Hróbjartsson, A., Lalu, M.M., Li, T., Loder, E.W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L.A., Stewart, L.A., Thomas, J., Tricco, A.C., Welch, V.A., Whiting, P., Moher, D., 2021. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
- Pinioux, G., de Karanian, M., Loarer, F.L., Guellec, S.L., Chabaud, S., Terrier, P., Bouvier, C., Battistella, M., Neuville, A., Robin, Y.-M., Emile, J.-F., Moreau, A., Larousserie, F., Leroux, A., Stock, N., Lae, M., Collin, F., Weinbreck, N., Aubert, S., Mishellany, F., Charon-Barra, C., Croce, S., Doucet, L., Quintin-Rouet, I., Chateau, M.-C., Bazille, C., Valo, I., Chetaille, B., Ortonne, N., Brouchet, A., Roचाix, P., Demuret, A., Ghnassia, J.-P., Mescam, L., Macagno, N., Birtwisle-Peyrottes, I., Delfour, C., Angot, E., Pommepuy, I., Ranchere, D., Chemin-Airiau, C., Jean-Denis, M., Fayet, Y., Courrèges, J.-B., Mesli, N., Berchoud, J., Toulmonde, M., Italiano, A., Cesne, A.L., Penel, N., Ducimetiere, F., Gouin, F., Coindre, J.-M., Blay, J.-Y., Networks, on behalf of the N. and F.S.G.-G. d'Etude des T.O. (GSF-G.), 2021. Nationwide incidence of sarcomas and connective tissue tumors of intermediate malignancy over four years using an expert pathology review network. *PLoS One* 16, e0246958. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246958>.
- Richards, S., Aziz, N., Bale, S., Bick, D., Das, S., Gastier-Foster, J., Grody, W.W., Hegde, M., Lyon, E., Spector, E., Voelkerding, K., Reh, H.L., 2015. Standards and Guidelines for the Interpretation of Sequence Variants: a Joint Consensus Recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet. Med. Off. J. Am. Coll. Med. Genet.* 17, 405–424. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>.
- Rumilla, K., Schowalter, K.V., Lindor, N.M., Thomas, B.C., Mensink, K.A., Gallinger, S., Holter, S., Newcomb, P.A., Potter, J.D., Jenkins, M.A., Hopper, J.L., Long, T.I., Weisenberger, D.J., Haile, R.W., Casey, G., Laird, P.W., Le Marchand, L., Thibodeau, S.N., 2011. Frequency of deletions of EPCAM (TACSTD1) in MSH2-associated lynch syndrome cases. *J. Mol. Diagn.* 13, 93–99. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2010.11.011>.
- Ryan, N.A.J., Morris, J., Green, K., Lalloo, F., Woodward, E.R., Hill, J., Crosbie, E.J., Evans, D.G., 2017. Association of mismatch repair mutation with age at cancer onset in lynch syndrome: implications for stratified surveillance strategies. *JAMA Oncol.* 3, 1702–1706. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0619>.
- Sajjadi, E., Venetis, K., Piciotti, R., Invernizzi, M., Guerini-Rocco, E., Haricharan, S., Fusco, N., 2021. Mismatch repair-deficient hormone receptor-positive breast cancers: Biology and pathological characterization. *Cancer Cell Int* 21, 266. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-01976-y>.
- Sheehan, M., Heald, B., Yanda, C., Kelly, E.D., Grobmyer, S., Eng, C., Kalady, M., Pederson, H., 2020. Investigating the link between lynch syndrome and breast cancer. *Eur. J. Breast Health* 16, 106–109. <https://doi.org/10.5152/ejbh.2020.5198>.
- Shigematsu, Y., Yamashita, K., Takamatsu, M., Tanizawa, T., Togashi, Y., Nakajima, T., Chino, A., Kawachi, H., Takeuchi, K., 2020. Primary intramucosal synovial sarcoma of the sigmoid colon in a patient with a germline mutation in the MSH2 gene: a case report. *Pathol. Int.* 70, 1015–1019. <https://doi.org/10.1111/pin.13020>.
- Shinozaki-Ushiku, A., Kunita, A., Iwasaki, A., Kato, M., Yamazawa, S., Abe, H., Ushiku, T., 2022. Microsatellite instability profiles of gastrointestinal cancers: comparison between non-colorectal and colorectal origin. *Histopathology*. <https://doi.org/10.1111/his.14830>.
- Soft-Tissue Tumors - ClinicalKey [WWW Document], n.d. URL <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780323672177000286> (Accessed 4 April 2022).
- South, C.D., Hampel, H., Comeras, I., Westman, J.A., Frankel, W.L., de la Chapelle, A., 2008. The frequency of Muir-Torres syndrome among lynch syndrome families. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 100, 277–281. <https://doi.org/10.1093/jnci/djm291>.
- Svrcek, M., Lascols, O., Cohen, R., Collura, A., Jonchère, V., Fléjou, J.-F., Buhard, O., Duval, A., 2019. MSI/MMR-deficient tumor diagnosis: which standard for screening and for diagnosis? Diagnostic modalities for the colon and other sites: differences between tumors. *Bull. Cancer* 106, 119–128. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.12.008>.
- Tamura, K., Kaneda, M., Futagawa, M., Takeshita, M., Kim, S., Nakama, M., Kawashita, N., Tatsumi-Miyajima, J., 2019. Genetic and genomic basis of the mismatch repair system involved in Lynch syndrome. *Int. J. Clin. Oncol.* 24, 999–1011. <https://doi.org/10.1007/s10147-019-01494-y>.
- Taubert, H.W., Bartel, F., Kappler, M., Schuster, K., Meye, A., Lautenschläger, C., Thamm-Mücke, B., Bache, M., Schmidt, H., Holzhausen, H.-J., Würfl, P., 2003. Reduced expression of hMSH2 protein is correlated to poor survival for soft tissue sarcoma patients. *Cancer* 97, 2273–2278. <https://doi.org/10.1002/cncr.11326>.
- Tlemsani, C., Leroy, K., Gimenez-Roqueplo, A.-P., Mansuet-Lupo, A., Pasmant, E., Larousserie, F., Boudou-Rouquette, P., Vidaud, M., Cadranet, J., Blons, H., Goldwasser, F., Laurent-Puig, P., 2020. Chemoresistant pleomorphic rhabdomyosarcoma: whole exome sequencing reveals underlying cancer predisposition and therapeutic options. *J. Med. Genet.* 57, 104–108. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2018-105594>.
- Tomida, A., Chiyonobu, T., Tokuda, S., Miyachi, M., Murashima, K., Hirata, M., Nakagawa, M., Iehara, T., Kuroda, J., Takayama, K., 2022. Pleomorphic rhabdomyosarcoma in a young adult harboring a novel germline MSH2 variant. *Hum. Genome Var.* 9, 1–4. <https://doi.org/10.1038/s41439-022-00185-x>.
- Urso, E., Agostini, M., Pucciarelli, S., Bedin, C., D'angelo, E., Mescoli, C., Viel, A., Maretto, I., Mammì, I., Nitti, D., 2012. Soft tissue sarcoma and the hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome: formulation of an hypothesis. *Mol. Biol. Rep.* 39, 9307–9310. <https://doi.org/10.1007/s11033-012-1729-2>.
- Wardelmann, E., Hartmann, W., 2021. New in the current WHO classification (2020) for soft tissue sarcomas. *Pathol* 42, 281–293. <https://doi.org/10.1007/s00292-021-00935-8>.
- Wong, E., Oh, L.J., Nahar, K., Lee, A., Clarke, S., 2016. Primary pericardial sarcoma with right atrial invasion and multiple bilateral pulmonary metastases in a patient with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Case Rep. Oncol. Med.* 2016, 6208029. <https://doi.org/10.1155/2016/6208029>.
- Yozu, M., Symmans, P., Dray, M., Griffin, J., Han, C., Ng, D., Parry, S., Wong, K., 2013. Muir-Torres syndrome-associated pleomorphic liposarcoma arising in a previous radiation field. *Virchows Arch. Int. J. Pathol.* 462, 355–360. <https://doi.org/10.1007/s00428-012-1369-x>.
- Yurgelun, M.B., Kulke, M.H., Fuchs, C.S., Allen, B.A., Uno, H., Hornick, J.L., Ukaegbu, C. I., Brais, L.K., McNamara, P.G., Mayer, R.J., Schrag, D., Meyerhardt, J.A., Ng, K., Kidd, J., Singh, N., Hartman, A.-R., Wenstrup, R.J., Syngal, S., 2017. Cancer Susceptibility Gene Mutations in Individuals With Colorectal Cancer. *J. Clin. Oncol.* 35, 1086–1095. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.0012>.

**Dr Jaffrelot Marion (MD)** is Medical Oncologist in University Hospital of Toulouse in the particular field of digestive oncology and also in cancer center in Toulouse as oncogeneticist. Her field of expertise is in digestive oncology, oncogenetics and in particular diagnosis and follow up of patients with Lynch syndrome.

**Dr Bonnet Delphine (MD)** is Gastroenterologist working in University Hospital in Toulouse. She is also oncogeneticist in Toulouse Cancer Center (IUCT-Oncopole). She is the medical head of regional medical network GENEPY following patients with genetic predisposition to GI cancers especially patients with Lynch Syndrome.

**Dr Frederic Chibon (PhD)** heads the ONCOSARC team at in Toulouse Cancer Research Center (CRCT) in Toulouse. His team studies the chromosomal mechanisms involved in oncogenesis, particularly in pleomorphic sarcomas. They have developed the CINSARC prognostic marker based on measuring the expression of genes involved in chromosome biogenesis and the control of mitosis. This marker is currently undergoing prospective clinical evaluation. His team is now seeking to understand the determinants of this expression

**Pr Selves Janick (MD-PhD)** is Pathologist in the Department of Pathology of Toulouse university hospital with an expertise in GI pathology. She heads the molecular platform

where are performed NGS analysis of the tumors. Her research topics are identification of biomarkers of GI cancers, genetic instability, Lynch syndrome identification and microsatellite instability in cancers. She has recently led the French guidelines for MSI testing in tumors

**Dr Christine Chevreau (MD)** is Medical Oncologist dedicated to patients with soft tissue and bone sarcoma. Member of French Sarcoma Group and GROUPOS subgroup

**Pr Guimbaud Rosine (MD-PhD)** is a Professor of Medical Oncology in University Hospital of Toulouse. Her fields of expertise are digestive oncology and oncogenetics. She is the head of the Oncogenetics Unit of Toulouse (IUCT-Oncopole) and the Digestive Medical Oncology Department of the Toulouse University Hospital (IUCT Rangueil Larrey).

**Dr Fares Nadim (MD-PhD)** is Digestive Oncologist and Gastroenterologist working in the Digestive Medical Oncology Department of the Toulouse University Hospital (IUCT Rangueil Larrey). He is member of team ONCOSARC in Toulouse Cancer Research Center (CRCT) working on GI and sarcoma carcinogenesis. He is Investigator (PI and Sub-investigator) in early phase unit for GI cancers in Toulouse Cancer Center (IUCT-Oncopole).

## **Annexe 2 : Manuscrit étude SarLynch, soumis à European Journal of Cancer (EJC).**

### **Sarcomas Developed in Patients with Lynch Syndrome are Enriched in Pleomorphic Soft-Tissue Sarcomas and Are Sensitive to Immunotherapy.**

**Authors:** F. Poumeaud <sup>(1) (2) (3)</sup>, T. Valentin <sup>(1) (3)</sup>, N. Fares <sup>(2) (3)</sup>, B. Segier <sup>(4)</sup>, S. Watson <sup>(5)</sup>, B. Verret <sup>(6)</sup>, C. Tlemsani <sup>(7)</sup>, N. Penel <sup>(8)</sup>, S. Lejeune <sup>(9)</sup>, N. Firmin <sup>(10)</sup>, A. Sabouret <sup>(5)</sup>, J-C. Thery <sup>(11)</sup>, S. Bonvalot <sup>(4)</sup>, E. Cottereau <sup>(12)</sup>, E. Cauchin <sup>(13)</sup>, A. Lancon <sup>(14)</sup>, S. Nambot <sup>(14)</sup>, H. Zattara <sup>(15)</sup>, M. Coudert <sup>(13)</sup>, E. Fourme <sup>(4)</sup>, C. Nogues <sup>(16)</sup>, D. Tougeron <sup>(17)</sup>, F. Prieur <sup>(18)</sup>, M-A. Collonge-Rame <sup>(19)</sup>, C. Denis <sup>(20)</sup>, P. Laurent-Puig <sup>(6)</sup>, S. Chieze-Valero <sup>(21)</sup>, H. Dreyfus <sup>(22)</sup>, M. Jaffrelot <sup>(2) (23)</sup>, P. Rochaix <sup>(3) (24)</sup>, A. Gomez-Mascard <sup>(3) (24)</sup>, P. Rochefort <sup>(25) (26)</sup>, S. Campoy <sup>(25) (26)</sup>, F. Chibon <sup>(3) (24)</sup>, C. Lasset <sup>(25) (26)</sup>, J. Selves <sup>(3) (24)</sup>, R. Guimbaud <sup>(2) (3) (23) (26)</sup>.

#### **Affiliations:**

*1. Department of medical oncology, Oncopole Claudius Regaud, Toulouse, France; 2. Department of digestive medical oncology, University Hospital of Toulouse, Toulouse, France; 3. Cancer Research Center of Toulouse, Toulouse, France; 4. Biostatistics & Health Data Science Unit, Oncopole Claudius Regaud IUCT-O, Toulouse, France; 5. Department of medical oncology, Institut Curie, Paris, France; 6. Department of medical oncology, Institut Gustave Roussy, Villejuif, Paris; 7. Department of medical oncology, APHP, Paris, France; 8. Department of medical oncology, Centre Oscar Lambret, Lille, France; 9. Department of oncogenetic, University Hospital of Lille, Lille, France. 10. Department of medical oncology, Institut du Cancer de Montpellier, Montpellier, France; 11. Department of medical oncology, Centre Henri Becquerel, Rouen, France; 12. Department of oncogenetics, University Hospital of Tours, Tours, France; 13. Department of medical oncology, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Angers, France; 14. Department of oncogenetic, Centre Georges François Leclerc, Dijon, France; 15. Department of oncogenetic, University Hospital of Marseille, Marseille, France; 16. Department of oncogenetic, Institut Paoli Calmettes, Marseille, France; 17. Department of medical oncology, University Hospital of Poitiers, Poitiers, France; 18. Department of oncogenetic, University Hospital of Saint Etienne, Saint Etienne, France; 19. Department of oncogenetic, University Hospital of Besancon, Besancon, France; 20. Department of oncogenetic, University Hospital of Strasbourg, Strasbourg, France; 21. Department of oncogenetic, Hospital Center of Niort, Niort, France; 22. Department of medical oncology, Institut Sainte Catherine, Avignon, France; 23. Department of oncogenetic, Oncopole Claudius Regaud, Toulouse, France; 24. Department of pathology, University Hospital of Toulouse, Toulouse, France; 25. Department of oncogenetic, Centre Léon Bérard, Lyon, France; 26. Groupe Génétique et Cancer, Unicancer, France.*

#### **Corresponding Author:**

Prof. Rosine Guimbaud  
Department of Digestive Oncology,  
Toulouse University Hospital,  
1, Av. du Professeur Jean Poulhès,  
31400 Toulouse.  
Tel.: 05.61.32.21.42  
Email: [guimbaud.r@chu-toulouse.fr](mailto:guimbaud.r@chu-toulouse.fr)

## **Abstract**

**Background:** Sarcomas do not belong to the spectrum of cancers classically associated with Lynch Syndrome (LS). Recently a growing literature has reported sarcomas in patients with LS. Clinical and tumour characteristics of these patients remain unknown.

**Patients and Methods:** We set up the first national retrospective study, Sarclynch, describing the pathological and clinical characteristics of sarcomas developed in patients with LS. Patients were identified from two national networks and included from 23 centres in France.

**Results:** Eighty-two patients participated in the SarcLynch study. Sarcoma was the first neoplastic event in 33 patients (40%), 22 (29%) had no previous personal or familial criteria for Lynch Syndrome and 6 (13%) possessed a family history of sarcomas. Sixty-seven (82%) tumours developed from the soft-tissue and 15 (18%) from the bone. Among soft-tissue sarcomas (STS), 59 (88%) showed a pleomorphic component, with undifferentiated pleomorphic sarcoma (UPS) (N=24, 36%) and pleomorphic rhabdomyosarcoma (pRMS) (N=14, 21%) being the most represented subtypes. Thirty-two patients (40%) were carriers of *MSH2* germline pathogenic variants. Forty-two patients underwent a tumour mismatch repair assessment by immunohistochemistry of whom 76% were of deficient mismatch repair (dMMR-IHC) status while 30 were evaluated using the PCR method where 43% were microsatellite instable (MSI). Eight patients received immune checkpoint inhibitors, among whom 4 (50%) and 6 (75%) exhibited an objective response or disease stability respectively. One patient experienced pathological complete response. Duration of response to immune checkpoint inhibitors ranged from 6 to 20 months.

**Conclusions:** SarcLynch, largest multicentric series to date describing sarcomas developed in patients with LS, revealed an enrichment in patients with pleomorphic sarcomas – especially UPS and pRMS. This finding strongly supports screening for d-MMR phenotype in these rare histotypes both for oncogenetic screening and therapeutic interest. Considering an objective response rate of 50%, access to immunotherapy should be considered in these tumours.

**Keywords:** Pleomorphic rhabdomyosarcomas, deficient mismatch repair, microsatellite instability, Lynch Syndrome, *MSH2*, immune checkpoint inhibitors.

## Introduction

Lynch Syndrome (LS) is a rare cancer genetic predisposition caused by a constitutive deficiency in the mismatch repair (MMR) system, consecutive to inherited monoallelic loss-of-function of one MMR gene including *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* or *EPCAM*<sup>1</sup>. This deficit in the mismatch repair (dMMR) system preferentially affects repeated sequences such as microsatellites and leads to microsatellite instability (MSI). Consequently, due to a constitutional mutation of one MMR gene, tumours developed within the context of LS present a deficiency in mismatch repair function (dMMR/MSI tumour phenotype) through the acquisition of a second hit on the MMR gene. However, MMR deficiency in tumours can occur outside LS by somatic inactivation of MMR genes, mostly hypermethylation of the *MLH1* promoter. Whatever its mechanism, the dMMR phenotype is currently a well identified predictive factor of response for immune checkpoint inhibitors (ICI) in many tumours<sup>2,3</sup>. For this reason, its evaluation as a biomarker for therapeutic purposes is recommended in many tumour types, especially in digestive cancers. In addition, determination of MMR phenotype is mandatory in colorectal, small bowel, gastric and endometrial tumors both in a theragnostic perspective and to screen for LS. Patients with LS are at high risk of developing colorectal as well as endometrial cancers and less frequently, small-bowel, biliary tract and upper urinary tract cancers. However, tumour risk and cancer spectrum seem to differ among LS patients and it is likely that this population might also be at higher risk of other cancers<sup>4</sup>. Recent agnostic indication of ICI for advanced dMMR/MSI solid tumours<sup>5</sup> and subsequent screening of dMMR phenotype in a large panel of solid tumours has enabled LS diagnosis in tumours classically excluded from the LS-spectrum<sup>6</sup>. Among these tumours, 785 unselected soft-tissue sarcomas (STS) were included and revealed 45 sarcomas with a MSI phenotype (5.7%) with only two patients with Lynch Syndrome<sup>6</sup>. Consistently, whole genome germline sequencing in 1644 unselected patients with all-type of sarcomas revealed only 9 probands (0.5%) as carriers of a germline pathogenic variant (GPV) in *MMR* genes<sup>7</sup>. On the opposite, multiple case of sarcomas occurring within LS have been described<sup>8</sup>. Our recent review of literature reported 95 patients with LS who developed a sarcoma, of which 5% had developed pleomorphic rhabdomyosarcomas (pRMS)<sup>8</sup>, a rare STS histotypes usually responsible for 0.5% of adult sporadic STS<sup>9</sup>. The majority of patients (57%) exhibited a GPV in *MSH2* gene, when *MSH2* is known to account for 24% of all LS<sup>10</sup>. In light of the poor knowledge on this specific emerging subgroup of patients with

sarcomas, we conducted the first national series to date – SarcLynch – aimed at describing the clinical and tumour characteristics in this newly identified population.

## **Patients and Methods**

### Study Design

SarcLynch is a national, retrospective and multicentre series aimed to describe the clinical and tumour characteristics of sarcomas developed in patients with LS. Patients included had 1) a proven LS (with a MMR constitutional pathogenic variant identified) or a “highly plausible LS” defined as being a member of a LS-confirmed family and having a personal history of another malignancy belonging to the LS spectrum with a dMMR/MSI phenotype and 2) a histologically confirmed diagnosis of sarcoma. Eligible patients were included independently of age at sarcoma diagnosis and date of diagnosis. Patients with unconfirmed diagnosis of sarcoma were excluded. This study was led in respect of the French reference methodology MR-004 and was registered under the following declaration number: Rn-IPH 2022-110. All included patients provided a non-opposition agreement according the Declaration of Helsinki.

### Patients

Patients were identified through two distinct networks from 1982 to 2023: NetSarc and OFeLy. NetSarc is the French Sarcoma Group Network including French patients diagnosed with a sarcoma<sup>11</sup>. Patients who developed sarcomas and were recorded as being affected by “another genetic disease” were screened. OFeLy is a French national network supported by the Genetic and Cancer Group (GGC, Unicancer) which is a French Oncogeneticists Network referencing most French patients and families with LS<sup>12</sup>. Patients with LS and past medical history of sarcoma were identified through this database. Anonymised patients were then cross-checked by date of birth, gender, treatment centre and histological subtype. Identified or suspected duplicates were included only once.

### Recorded Data

For each patient, personal and familial oncological history, clinical, pathological and molecular data concerning sarcomas and other neoplasia were recorded from networks. Oncogenetic and precise germline pathogenic variant was collected when available. Sarcoma diagnosis was

confirmed or initially diagnosed in a French Expert Centre (RRePS network). Therapeutic sequence, including radiation, chemotherapies, targeted therapies or immune checkpoint inhibitors (ICI) and outcomes were recorded.

#### Statistical Analysis

The database was exported on 12 April 2024. Quantitative variables were summarised by the median and range (minimum-maximum) and qualitative variables with number and percentages. The number of missing data was presented for each type of variable. Overall survival rates were calculated from diagnosis and estimated by the Kaplan-Meier method with 95% confidence interval (CI). First event definition was death from any cause. Statistical analyses were conducted using STATA software version 18.

### **Results**

#### Baseline Characteristics

One hundred and thirty-three patients were identified from 23 French centres. Twenty-four percent of patients were included from Toulouse University Hospital Center which initiated this series, five centers included 5 patients or more and the mean number of patients included by these centres was 3 (1-8). From this total, 51 were excluded: 5 duplicates, 18 uncertain diagnoses, 26 for absence of confirmed LS and 2 due to absence of consent (Supplementary Figure S1). Eighty-two patients, of whom 3 who developed two sarcomas, were included in the study. Median age at sarcoma diagnosis was 52 years (11-85 y.o), with a sex ratio of 1.1 (43 men and 39 women). Seventy-three percent ( $N=55/75$ ,  $NA=7$ ) had a localised disease at the time of diagnosis. Among metastatic patients ( $N=20$ ), 9 (45%) were metastatic at diagnosis. The most frequent primary tumours sites are depicted in Table 1. Two tumors arose in irradiated fields.

#### Oncological History and Genetics

Seventy-six patients (93%) had a proven LS with a GPV identified and 6 (7%) presented a highly-plausible LS. Seventy-one percent ( $N=54/76$ ,  $UK=6$ ) possessed a personal history of cancer, among whom 39 (72%) had a colorectal cancer and 29 (54%) with another LS-associated cancer. Twenty-two patients (29%) had no personal or familial criteria for Lynch Syndrome.

Information on GPV was available for 81 patients, of whom 32 (40%) concerned *MSH2*, 31 (38%) *MLH1*, 14 (17%) *MSH6*, 3 (4%) *PMS2* and 1 (1%) *EPCAM* genes.

Sarcoma was the first neoplastic event in 33 patients (N=33/82, 40%) with data available for personal past oncological history. Three patients developed multiple sarcomas in the absence of familial history of sarcoma: one with an osteosarcoma in an irradiated field of a prior synovial sarcoma, another developed a liposarcoma then an UPS while another developed two distinct metachronous localised UPS. Thirteen percent (N=6/45, UK=37) had a familial history of sarcoma: 2 patients with *MLH1*, 2 patients with *MSH2* and 2 patients with *MSH6* mutations. No recurrent GPV was identified in patients with family history of sarcomas nor for the three patients with personal history of multiple sarcomas.

#### Pathological Information

For patients who developed multiple sarcomas (N=3), only the first sarcoma was considered in the analysis. Sixty-seven (82%) patients had a STS and 15 (18%) had a bone sarcoma (BS). Among the 67 STS, the most frequent histotypes were UPS (N=24, 36%), pleomorphic rhabdomyosarcoma (N=14, 21%), leiomyosarcoma (N=8, 12%), liposarcoma (N=7, 10%, including 3 pleomorphic, 2 dedifferentiated, 1 well-differentiated and 1 myxoid), myxofibrosarcomas (N=7, 10%) and other rare subtypes of STS (N=7, 10% including 1 PEComa, 1 alveolar rhabdomyosarcoma and 1 synovial sarcoma) (Figure 1). In total, fifty-nine (88%) STS were pleomorphic soft tissue sarcoma subtypes (PSTS). Regarding BS, 6 cases (40%) were identified as chondrosarcoma (4 dedifferentiated and 2 conventional), 5 (33%) were represented by osteosarcoma (4 conventional and 1 osteoblastic), 2 (13%) were confirmed chordoma while 1 case (7%) constituted Ewing sarcoma and 1 (7%) giant-tumour cell. In the whole series three tumours were fusion-driven sarcomas (1 synovial sarcoma, 1 Ewing sarcoma and 1 alveolar rhabdomyosarcoma) and no GIST was reported.

#### Biomarkers and Immune Scoring

Tumour MMR phenotype was assessed either by Immunohistochemistry (IHC) (N=42), molecular biology (N=30) or both (N=30). Thirty-two of the IHC-evaluated patients (76%) were confirmed as dMMR-IHC and 10 (24%) were proficient mismatch repair (pMMR-IHC). With molecular biology testing (Pentaplex-PCR, N=30), 13 (43%) tumours were MSI and 17 (57%) were microsatellite stable (MSS, including 2 MSI-Low). Thirty tumours benefitted from the two

techniques: 19 tumours (63%) displayed concordant results (12 dMMR-IHC/MSI and 7 pMMR-IHC/MSS) while 11 (37%) demonstrated discordant results (10 dMMR-IHC/MSS and 1 pMMR-IHC/MSI) (Table 2). PD-L1 tumour proportion score (TPS) was evaluated in 6 patients and was negative in all cases but one. PD-L1 combined positive score (CPS) was available for 5 patients and was higher than 10 for 3 of them. Tumour mutational burden (TMB) was assessed by next generation sequencing (NGS) in 7 patients, with a median TMB of 12 mutations/megabase (6-16 mut/Mb) and three tumours with TMB higher than 10 mut/Mb (Supplementary Table S1 S2, S3).

#### Clinical Outcome

Among the localised tumours at diagnosis ( $N=55$ ), 11 (20%) presented a metastatic recurrence. Survival analyses were carried out on 67 patients for whom data were available with a median follow-up of 86 months (95%CI, 54.1-127.7). At the time of analysis, 17 patients were deceased (25%): 14 due to sarcoma progression and 3 for other causes. The median overall survival (OS) in the whole population was not reached. Median OS was neither achieved in localised STS ( $N=46$ ) nor metastatic STS ( $N=8$ ) at diagnosis while estimated OS rates at 3 years were 85% (95%CI, 69.0-92.9%) and 60% (95%CI, 19.6-85.2%) respectively (Supplementary Figure S2). For patients with pRMS ( $N=11$ ) and UPS ( $N=21$ ), the median OS rate was not attained either and estimated OS rates at 3 years were 81% (95%CI, 42.4-94.9%) and 78% (95%CI, 50.7-91.0%) respectively.

#### Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors

Eight patients (10%) were administered immune checkpoint inhibitors (ICI): six patients with heavily pre-treated metastatic disease, one with refractory locally advanced disease and one with newly diagnosed localised disease (Table 3 and Figures 2 and 3). The objective response rate (ORR) was 50% (3 complete response and 1 partial response) and disease control was 75% (3 complete response, 1 partial response and 2 stable disease). For responder patients, duration of response at time of analysis varied from 6 to 20 months. Median duration of ICI was 12 months (1-28 months) and one patient was still receiving ICI at the time of analysis. Among the 3 cases with complete response, all were dMMR with at least one technique (IHC or molecular biology) and had a TMB > 5.6 mut/Mb. Notably, the patient with a metastatic PEComa (Patient 1 in Table 3) was ECOG 4 upon the introduction of pembrolizumab and

experienced chemotherapy-refractory disease but is now at two years of treatment, including 11 months of CR and has maintained CR four months after discontinuing pembrolizumab. The patient with a locally advanced pRMS (Patient 2 in Table 3), whose initial recommendation for hand amputation was later refined following a 14-month regimen of pembrolizumab as guided by an objective radiological response, only ultimately required the amputation of the last finger. Subsequent examination of the specimen revealed a complete pathological response (pCR). Three sarcomas had partial response or stable disease. Two sarcomas presented progressive disease despite a dMMR phenotype (one dMMR-IHC and one dMMR-IHC/MSI) and a slightly elevated TMB value (> 5 mut/Mb).

## Discussion

To the best of our knowledge, we report upon the largest series describing sarcomas developed in the context of LS, with 85 tumours observed in 82 patients. The vast majority of sarcomas were STS, largely (88%) represented by PSTS. The proportion of pRMS (21% of STS) is high, considering pRMS are an ultra-rare sarcoma occurring in less than 0.5% of sporadic sarcomas<sup>9</sup>. This enrichment in pRMS, already reported in the literature review carried out by our team, is confirmed and tends to be even more significant in this real-life series. Further molecular characterization of pRMS in LS patients is required to decipher it. Notably, no GIST was reported in our cohort and only a minority of patients developed a fusion-driven sarcoma (N=3).

Our results are consistent with an American cohort (N=30)<sup>13</sup> which described UPS as the first subtype of STS (40%) in LS patients. Only two rhabdomyosarcomas were recorded without detail about the sub-type (alveolar, embryonal, pleomorphic etc.). This could be explained by the limited size of this series and the evolution of histological classifications. In this study, 3 patients received ICI, of whom 2 presented an objective response. However, our results diverge from the second series reported to date. This concerns a subgroup analysis of the Prospective Lynch Syndrome Database (PLSD) which identified 30 sarcomas occurring in patients with LS<sup>14</sup>. With 15 cases of osteosarcoma and 15 STS, authors concluded that osteosarcomas were more frequent in patients with LS compared to the general population but did not specify which type of STS occurred. This discrepancy might be explained by the low number of bone sarcomas in our cohort, the small proportion of STS in their cohort or a

possible recruitment bias in both cohorts. Further prospective and larger cohorts will be needed.

Concerning the germline pathogenic variants, results mirror those from the two series available to date. Both the American<sup>13</sup> and PLSD<sup>14</sup> cohorts reported a majority of patients who were carriers of a *MSH2* GPV at 50% and 57% respectively. This result is consistent with the fact that patients with germline *MSH2* mutation are the most exposed to develop extra-colonic cancers<sup>15</sup>.

In the SarcLynch study, we describe sarcomas as the first neoplastic event in 40% of patients. As sarcomas do not belong to the Lynch tumour spectrum, this presentation might not allow us to clearly suspect such a syndrome and to refer the patient on to oncogeneticists. Indeed, most patients did not fulfill revised Amsterdam nor Bethesda criteria at the time of diagnosis. In the same way, none of the 9 “Lynch-sarcomas” in the Ballinger study<sup>7</sup> satisfied these criteria either while 4 met the criteria for Li-Fraumeni syndrome. Patients with LS who develop a sarcoma might have specific oncological histories.

In the literature, tumour MMR deficiency (MSI or immunohistochemistry extinction of MMR proteins) is an infrequent phenotype accounting for 1% to 5.7% of sarcomas<sup>6,16,17</sup>. However, the histotypes with the highest proportion of MMR deficiency in Doyle and Lam’s studies were pRMS (33-100%) and undifferentiated sarcomas (0-10%), which are also the most prevalent subtypes in the SarcLynch study. These results suggest that a certain amount of dMMR undifferentiated sarcomas and pRMS (with or without LS) are currently undiagnosed in routine practice. In our series, we describe 30% of the unusual phenotypes between IHC and PCR whereas such discordant phenotypes represent only 2% of colorectal cancers<sup>18,19</sup>. This may be related to the panel of microsatellites used which was initially validated in colorectal and endometrial cancers, conferring a lower sensitivity of Pentaplex-PCR in extra-colonic tumours<sup>20,19,21</sup>. Indeed, for the 9 tumours with discordance, 8 were dMMR-IHC but MSS with Pentaplex-PCR. We hypothesise that Pentaplex-PCR may lack sensitivity in sarcomas. dMMR phenotype may have distinct biological impacts on epithelial cells as opposed to mesenchymal cells and could partially be explained by haploinsufficiency. Assessment with new techniques such as NGS, currently under investigation, may represent an adequate option<sup>22</sup>.

The imputability of LS in the sarcomagenesis can be strongly suspected in cases where the tumour presents a loss of expression of the MMR protein corresponding to the constitutionally mutated MMR gene. This situation is representative for the large majority of patients in SarcLynch who benefitted from MMR-IHC analysis ( $N=31/32$ ). On the other hand, for cases with a clearly pMMR tumour phenotype, the association with Lynch syndrome remains difficult to establish. These could be sporadic sarcomas with no link to LS (which developed independently of a second tumoural hit in the MMR gene) or sarcomas related to LS but with a technical defect for detecting MMR, considering that 6 out of the 9 patients who developed a pMMR sarcoma had also contracted another cancer from the LS spectrum. Moreover, at least 33 cases of sarcoma in our study could be considered as being associated with the syndrome, bringing up the question of whether sarcoma belongs on the LS tumour spectrum. This retrospective series, biased by the inclusion of patients selected due to the presence of sarcoma, can only raise this question which remains entire.

Off-label use of ICI in heavily pre-treated, refractory and aggressive subtypes of sarcomas in our series showed clinically impacting results, with 50% objective response rate (ORR) including 3 CR while unselected sporadic sarcomas showed poor response to ICI, with disparity across histological subtypes<sup>23-25</sup>. In cases of locally advanced disease where mutilating surgery is planned and a complete radiological response is observed, the question arises regarding the possibility of abstaining from surgery altogether. Furthermore, the optimal duration of neoadjuvant ICI remains undefined. Considering the limited number of patients ( $N=8$ ), we cannot conclude that certain subtypes of sarcomas would be better responders to ICI compared to another. In this setting, the predictive value of biomarkers such as CPS, TMB, tumour infiltrating lymphocytes (TILs) and tertiary lymphoid structures (TLS) needs to be further characterised. However, in colorectal cancer, the first cause of resistance to ICI was a false diagnosis of MMR deficiency<sup>26</sup>. This emphasises the importance of correctly assessing MMR deficiency in sarcomas. Interestingly, it is important to notice that dMMR phenotype was never ascertained in the main clinical trials investigating the efficacy of ICI in sarcomas<sup>23,25,27-30</sup>. As for dMMR localised colorectal tumours, it seems that LS patients who developed STS which was localised at the time of diagnosis share a better prognosis, with a median overall survival not reached after a median follow-up of 86 months (95%CI, 41.6-135.5). Clinical

outcome was only detailed in the Denu et al. study<sup>13</sup> in which neither median OS nor PFS were reached after 10 years of follow-up.

Our study has some limitations. Considering the low number of patients included, further prospective and larger assessments of LS in patients with “sporadic” sarcomas should be realised. Due to its retrospective design, several biomarkers classically assessed in routine for carcinomas associated with LS (such as dMMR phenotype, TPS/CPS score or TMB) were not evaluated for these sarcomas. As a consequence, these informations are heterogenous in SarcLynch. Finally, a substantial number of “Lynch-sarcomas” might be lacking in SarcLynch. Indeed, 24% of the patients were included from a single university centre, suggesting that “Lynch-sarcomas” might be underdiagnosed elsewhere, given the absence of dMMR/MSI screening in the guidelines.

### **Conclusion**

SarcLynch is the most extensive series to date describing sarcomas which have developed in patients with LS. Its finding illustrates large numbers of UPS, a high representation of pRMS, a majority of LS involving *MSH2* GPV and, finally, a significant clinical benefit of immune checkpoint inhibitors in this selected population with an ORR of 50% and long-lasting responses. The reality of the association between pRMS and LS will need to be confirmed in larger prospective or penetrance studies.

LS screening for patients with all kind of sarcomas cannot be recommended yet. However, our study suggests that MMR testing by immunohistochemistry would rather be interesting in pleomorphic soft-tissue sarcomas, especially in UPS and pRMS, both for therapeutic and oncogenetic purposes.

## Tables and Figures

**Table 1:** Patients and Tumours Characteristics.

Characteristics	Total (N=82)
<b>Gender, n (%)</b>	
Male	43 (52.4)
Female	39 (47.6)
<b>Age at sarcoma diagnosis (year)</b>	
Median (range)	52 (11-85)
UK	1
<b>Genetic predisposition, n (%)</b>	
Confirmed Lynch Syndrome	76 (93)
Highly-plausible Lynch Syndrome	6 (7)
<b>Germline pathogenic variants, n (%)</b>	
<i>MLH1</i>	31 (38)
<i>MSH2</i>	32 (40)
<i>MSH6</i>	14 (17)
<i>PMS2</i>	3 (4)
<i>EPCAM</i>	1 (1)
UK	1
<b>Personal cancer history</b>	
Yes, n (%)	54 (71)
Colorectal cancer, n (%)	39 (72)
Number of non-sarcoma cancers, median (range)	1 (0-4)
No, n (%)	22 (29)
UK, n	6
<b>Tumor diagnosis, n (%)</b>	
Soft-Tissue Sarcoma	67 (82)
Bone Sarcoma	15 (18)
<b>FNCLCC grade, n (%)</b>	
Grade 1	7 (10)
Grade 2	24 (33)
Grade 3	41 (57)
UK	10
<b>Sarcoma primary site, n (%)</b>	
Members	53 (66)
Trunk	11 (14)
Abdomen	8 (10)

Retroperitoneum	4 (5)
Head and neck	4 (5)
UK	2
MMR phenotype, n (%)	
dMMR (IHC or PCR)	33 (79)
pMMR	9 (21)
UK	40
Induced sarcomas, n (%)	
No	76 (93)
Yes	6 (7)
Irradiation field, n	2
Traumatic region, n	4
Metastatic disease, n (%)	
No	55 (73)
Yes	20 (27)
Metachronous	11 (55)
Synchronous	9 (45)
UK	7

*UK: Unknown; dMMR: Deficient MisMatch Repair; pMMR: Proficient MisMatch Repair; IHC: ImmunoHistoChemistry; PCR: Polymerase Chain Reaction.*

**Table 2:** MMR Phenotype Assessment by Immunohistochemistry and Pentaplex PCR.

		MMR status by Pentaplex-PCR		
		MSI	MSS	Total
IHC	dMMR-IHC	12	10	22
	pMMR-IHC	1	7	8
	Total	13	17	30

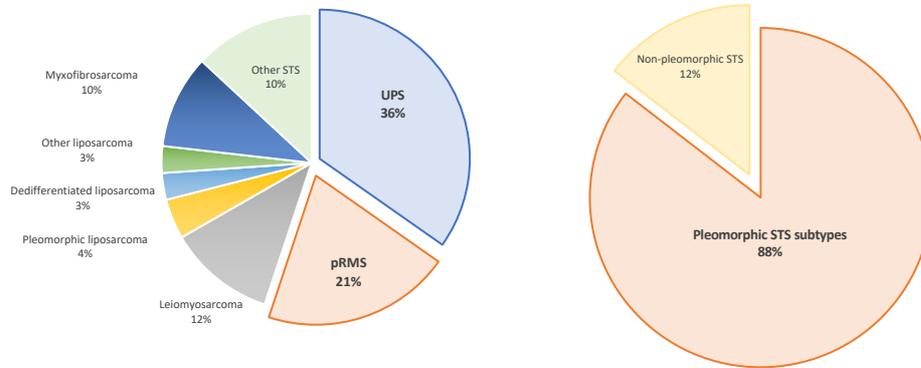
IHC = ImmunoHistoChemistry; dMMR-IHC = Deficient Mismatch Repair by IHC (loss of expression of at least one of the four MMR proteins: MLH1, PMS2, MSH2 or MSH6); pMMR-IHC = Proficient Mismatch Repair by IHC (expression of all 4 MMR proteins); MSI = Microsatellite Instable by Pentaplex-PCR; MSS = Microsatellite Stable by Pentaplex-PCR.

**Table 3:** Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors (ICI) and Clinical Outcomes.

Patient	Gender	Age	Diagnosis	Stage	Biomarkers	ICI	BOR	DOT (mo)
1	M	50	PEComa	Metastatic	dMMR TMB 15 Mut/Mb	Pembrolizumab	CR	23
2	W	43	pRMS	Locally Advanced	pMMR-IHC/MSI TMB 16 Mut/Mb	Pembrolizumab	CR	17
3	M	19	pRMS	Metastatic	dMMR-IHC/MSS TMB 5.6 Mut/Mb PD-L1 60%	Nivolumab Pazopanib	CR	28
4	W	57	UPS	Metastatic	NA	Dostarlimab	PR	13
5	W	51	Chordoma	Metastatic	pMMR	Pembrolizumab	SD	12
6	M	54	Chondrosarcoma	Metastatic	dMMR-IHC/MSS	Durvalumab Tremelimumab	SD	12 *
7	M	69	UPS	Localised	dMMR-IHC TMB 6 Mut/Mb	Pembrolizumab Trabectedin	PD	1
8	M	41	Chondrosarcoma	Metastatic	dMMR TMB 9 Mut/Mb	Pembrolizumab	PD	3

ICI = Immune Checkpoint Inhibitor ; BOR = Best Overall Response ; DOT = Duration Of Treatment ; M = Male ; W = Woman ; dMMR = Deficient Mismatch Repair ; pMMR = Proficient Mismatch Repair ; MSI = MicroSatellite Instable ; MSS = MicroSatellite Stable ; TMB = Tumor Mutational Burden ; CR = Complete Response ; PR = Partial Response ; SD = Stable Disease ; PD = Progressive Disease ; pRMS = Pleomorphic Rhabdomyosarcoma ; UPS = Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma.

\* Ongoing ICI treatment.



**Figure 1:** Repartition of Soft-Tissue Sarcoma Histological Subtypes and Pleomorphic Classification.

*UPS: Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma; pRMS: Pleomorphic Rhabdomyosarcoma; STS: Soft-Tissue Sarcoma.*

*Other subtypes: 1 PEComa, 1 Clear Cell Sarcoma, 1 Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumour (MPNST), 1 Alveolar Rhabdomyosarcoma, 1 Embryonal Rhabdomyosarcoma, 1 High-grade Endometrial Stromal Sarcoma and 1 Synovialosarcoma.*

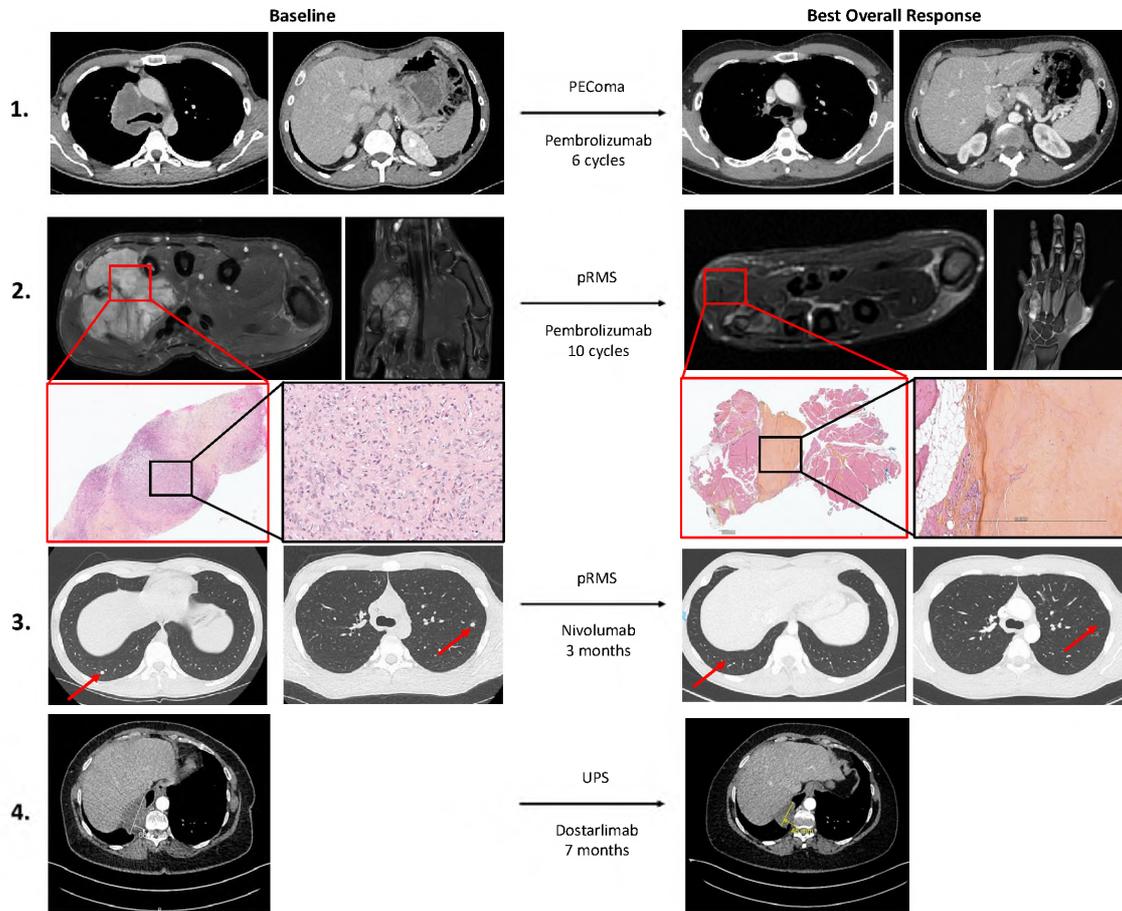
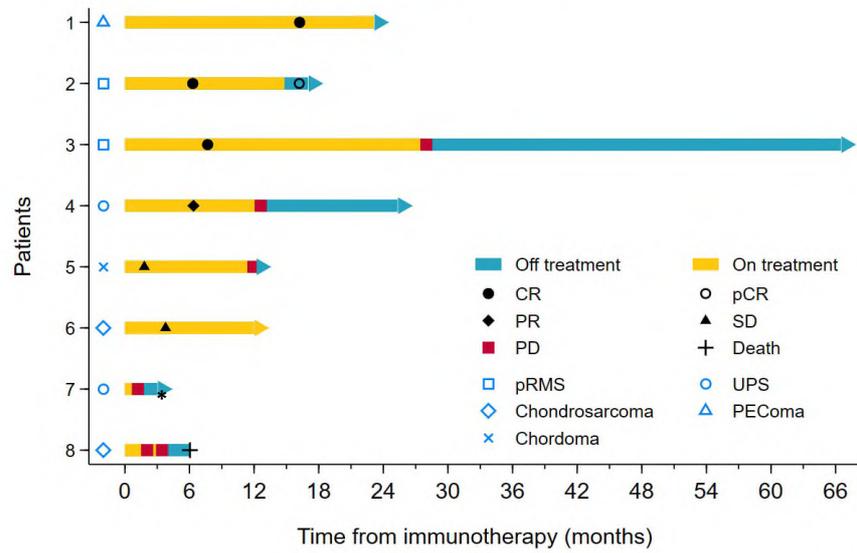


Figure 2: Case Series and Representative Iconographies of Responder patients.



**Figure 3:** Swimmer-Plot of Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors.

*\* This patient had progressed on the first iconography but continued treatment considering initial clinical benefit. Immune checkpoint inhibitor was stopped at the second iconographic progression.*

### **Acknowledgments**

This study was supported by Toulouse University Hospital. Multicentre inclusions were realised on the REDCap database, provided by Toulouse University Hospital.

We would like to highlight the essential help provided the French Genetic and Cancer Group and the French Sarcoma Group.

We also thank the Clinical Research Associates in each collaborating centre, especially Melinda Teyssier, Coralie Rubeck, Audrey Lenain, Lea Patay and Julie Mestre whose work has been crucial to the execution of this work.

We thank all the Oncogenetic Assistants, including Mr Norbert Lignon in Toulouse, who was a real asset to our project.

### **Funding**

None declared.

### **Disclosure**

The Authors have declared no conflicts of interest.

### **Declaration of Generative AI and AI-Assisted Technologies in the Writing Process**

The Authors have declared no use of AI in scientific writing.

## References

1. Tamura K, Kaneda M, Futagawa M, Takeshita M, Kim S, Nakama M, et al. Genetic and genomic basis of the mismatch repair system involved in Lynch syndrome. *Int J Clin Oncol*. September 2019;24(9):999–1011.
2. Kavun A, Veselovsky E, Lebedeva A, Belova E, Kuznetsova O, Yakushina V, et al. Microsatellite Instability: A Review of Molecular Epidemiology and Implications for Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Cancers (Basel)*. April 13, 2023;15(8):2288.
3. Vikas P, Messersmith H, Compton C, Sholl L, Broaddus RR, Davis A, et al. Mismatch Repair and Microsatellite Instability Testing for Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Endorsement of College of American Pathologists Guideline. *J Clin Oncol*. April 1, 2023;41(10):1943–1948.
4. Valle L. Lynch Syndrome: A Single Hereditary Cancer Syndrome or Multiple Syndromes Defined by Different Mismatch Repair Genes? *Gastroenterology*. July 2023;165(1):20–23.
5. Marcus L, Lemery SJ, Keegan P, Pazdur R. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Microsatellite Instability-High Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. July 1, 2019;25(13):3753–3758.
6. Latham A, Srinivasan P, Kemel Y, Shia J, Bandlamudi C, Mandelker D, et al. Microsatellite Instability Is Associated With the Presence of Lynch Syndrome Pan-Cancer. *J Clin Oncol*. February 1, 2019;37(4):286–295.
7. Ballinger ML, Pattnaik S, Mundra PA, Zaheed M, Rath E, Priestley P, et al. Heritable defects in telomere and mitotic function selectively predispose to sarcomas. *Science*. January 20, 2023;379(6629):253–260.
8. Poumeaud F, Thibaud V, Pierre VP, Marion J, Delphine B, Frederic C, et al. Special features of sarcomas developed in patients with Lynch syndrome: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. June 8, 2023;104055.
9. Stacchiotti S, Frezza AM, Blay J-Y, Baldini EH, Bonvalot S, Bovée JVMG, et al. Ultra-Rare Sarcomas: A Consensus Paper From the Connective Tissue Oncology Society Community of Experts on the Incidence Threshold and the List of Entities. *Cancer*. August 15, 2021;127(16):2934–2942.
10. Espenschied CR, LaDuca H, Li S, McFarland R, Gau C-L, Hampel H. Multigene Panel Testing Provides a New Perspective on Lynch Syndrome. *J Clin Oncol*. August 1, 2017;35(22):2568–2575.
11. NetSarc-ResOs - Réseaux de référence Clinique [Internet]. [cited February 5, 2024]. Available at: <https://netsarc.sarcomabcb.org/>
12. Abstracts of the 4th meeting of the European Hereditary Tumour Group, Barcelona, Spain, October 17–19th, 2019. *Familial Cancer*. January 1, 2020;19(1):77–121.
13. Denu RA. Personalized multidisciplinary management of sarcomas in patients with Lynch Syndrome. 2023 Nov 2.
14. Dominguez-Valentin M, Sampson JR, Møller P, Seppälä TT. Analysis in the Prospective Lynch Syndrome Database identifies sarcoma as part of the Lynch syndrome tumor spectrum. *International Journal of Cancer*. 2021;148(2):512–513.
15. Gambini D, Ferrero S, Kuhn E. Lynch Syndrome: From Carcinogenesis to Prevention Interventions. *Cancers*. January 2022;14(17):4102.
16. Lam SW, Kostine M, de Miranda NFCC, Schöffski P, Lee C-J, Morreau H, et al. Mismatch repair deficiency is rare in bone and soft tissue tumors. *Histopathology*. April 7, 2021;

17. Doyle LA, Nowak JA, Nathenson MJ, Thornton K, Wagner AJ, Johnson JM, et al. Characteristics of mismatch repair deficiency in sarcomas. *Mod Pathol*. July 2019;32(7):977–987.
18. Loughrey MB, McGrath J, Coleman HG, Bankhead P, Maxwell P, McGready C, et al. Identifying mismatch repair-deficient colon cancer: near-perfect concordance between immunohistochemistry and microsatellite instability testing in a large, population-based series. *Histopathology*. February 2021;78(3):401–413.
19. Jaffrelot M, Farés N, Brunac AC, Laurenty AP, Danjoux M, Grand D, et al. An unusual phenotype occurs in 15% of mismatch repair-deficient tumors and is associated with non-colorectal cancers and genetic syndromes. *Mod Pathol*. March 2022;35(3):427–437.
20. Wang Y, Shi C, Eisenberg R, Vnencak-Jones CL. Differences in Microsatellite Instability Profiles between Endometrioid and Colorectal Cancers: A Potential Cause for False-Negative Results? *J Mol Diagn*. January 2017;19(1):57–64.
21. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Rüschoff J, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst*. February 18, 2004;96(4):261–268.
22. Ratovomanana T, Cohen R, Svrcek M, Renaud F, Cervera P, Siret A, et al. Performance of Next-Generation Sequencing for the Detection of Microsatellite Instability in Colorectal Cancer With Deficient DNA Mismatch Repair. *Gastroenterology*. September 2021;161(3):814–826.e7.
23. D’Angelo SP, Mahoney MR, Van Tine BA, Atkins J, Milhem MM, Jahagirdar BN, et al. A non-comparative multi-center randomized phase II study of nivolumab +/- ipilimumab for patients with metastatic sarcoma (Alliance A091401). *Lancet Oncol*. March 2018;19(3):416–426.
24. Monga V, Skubitz KM, Maliske S, Mott SL, Dietz H, Hirbe AC, et al. A Retrospective Analysis of the Efficacy of Immunotherapy in Metastatic Soft-Tissue Sarcomas. *Cancers (Basel)*. July 11, 2020;12(7):1873.
25. Tawbi HA, Burgess M, Bolejack V, Tine BAV, Schuetze SM, Hu J, et al. Pembrolizumab in Advanced Soft Tissue and Bone Sarcomas: Results of SARC028, A Multicentre, Single arm, Phase 2 Trial. *The Lancet Oncology*. November 2017;18(11):1493.
26. Cohen R, Hain E, Buhard O, Guilloux A, Bardier A, Kaci R, et al. Association of Primary Resistance to Immune Checkpoint Inhibitors in Metastatic Colorectal Cancer With Misdiagnosis of Microsatellite Instability or Mismatch Repair Deficiency Status. *JAMA Oncol*. April 1, 2019;5(4):551–555.
27. Toulmonde M, Penel N, Adam J, Chevreau C, Blay J-Y, Le Cesne A, et al. Use of PD-1 Targeting, Macrophage Infiltration, and IDO Pathway Activation in Sarcomas: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol*. January 1, 2018;4(1):93–97.
28. Toulmonde M, Brahmi M, Giraud A, Chakiba C, Bessedé A, Kind M, et al. Trabectedin plus Durvalumab in Patients with Advanced Pretreated Soft Tissue Sarcoma and Ovarian Carcinoma (TRAMUNE): An Open-Label, Multicenter Phase Ib Study. *Clin Cancer Res*. May 2, 2022;28(9):1765–1772.
29. Le Cesne A, Marec-Berard P, Blay J-Y, Gaspar N, Bertucci F, Penel N, et al. Programmed cell death 1 (PD-1) targeting in patients with advanced osteosarcomas: results from the PEMBROSARC study. *Eur J Cancer*. September 2019;119:151–157.
30. Blay J-Y, Chevret S, Le Cesne A, Brahmi M, Penel N, Cousin S, et al. Pembrolizumab in patients with rare and ultra-rare sarcomas (AcSé Pembrolizumab): analysis of a subgroup from a non-randomised, open-label, phase 2, basket trial. *Lancet Oncol*. August

**Supplementary**

**Supplementary Table S1:** PD-L1 Expression (Immunohistochemistry) and Tumor Mutational Burden (TMB).

Sex	Age	Subtype	ICI	Tumour Phenotype	TPS	CPS	TMB
Man	34	UPS	No	dMMR	0	0	UK
Woman	33	pRMS	No	dMMR	UK	UK	7
Woman	41	UPS	No	dMMR-IHC	0	100	UK
Man	86	UPS	No	dMMR-IHC	0	0	UK
Woman	57	Pleomorphic Liposarcoma	No	dMMR-IHC/MSS	UK	UK	15
Man	50	PEComa	Yes	dMMR	0	UK	15
Woman	43	pRMS	Yes	pMMR-IHC/MSI	UK	UK	16
Woman	79	Leiomyosarcoma	No	dMMR-IHC	0	30	UK
Man	81	UPS	No	NA	UK	50	UK
Man	41	Chondrosarcoma	Yes	dMMR	UK	UK	9
Man	19	pRMS	Yes	dMMR-IHC/MSS	60	UK	6
Man	69	UPS	Yes	dMMR-IHC	UK	UK	6

*UPS = Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma ; pRMS = Pleomorphic Rhabdomyosarcoma ; ICI = Immune Checkpoint Inhibitors; TPS: Tumor Proportion Score; CPS: Combined Proportion Score; TMB: Tumor Mutational Burden; UK: Unknown.*

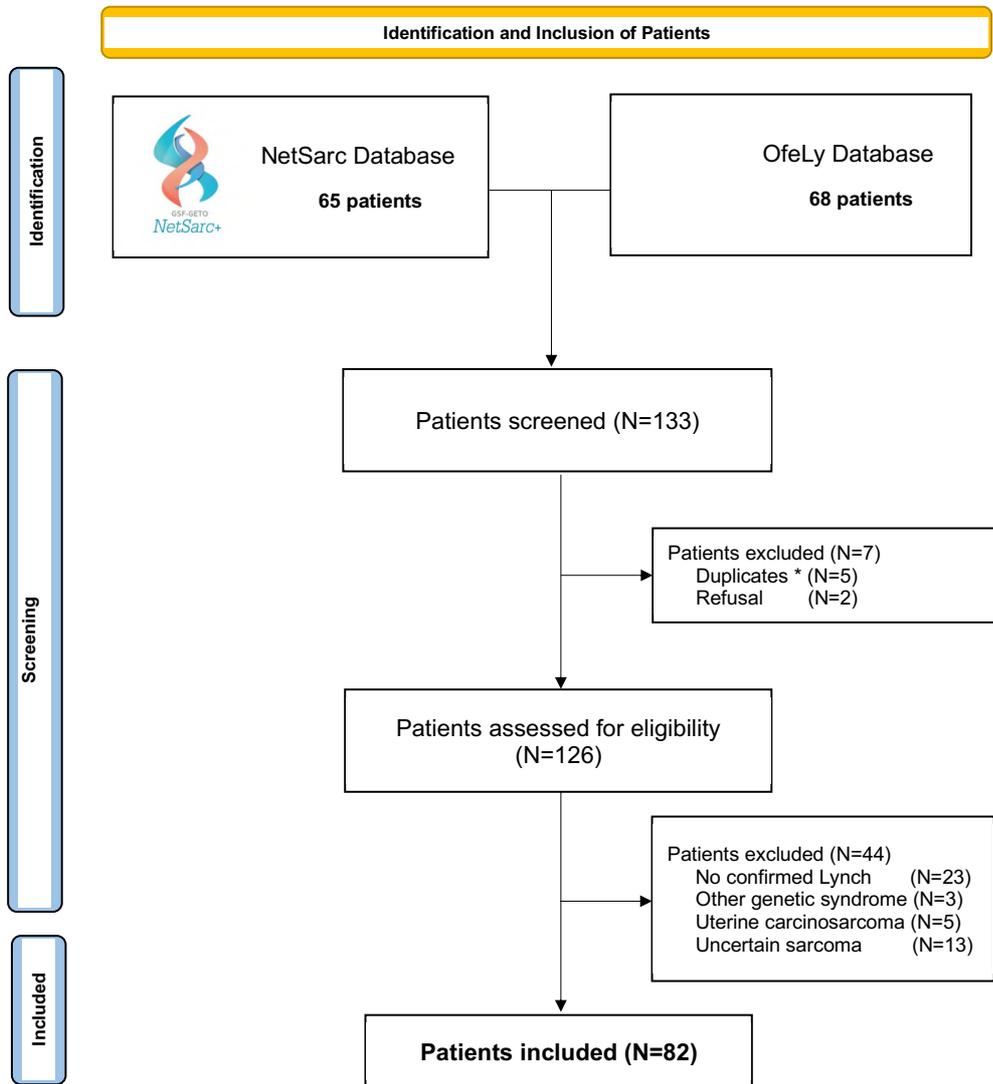
**Supplementary Table S2: MMR Phenotype in Immunohistochemistry or Molecular Biology.**

<b>Histological Subtype</b>	<b>Gene</b>	<b>IHC</b>	<b>PCR</b>
Well-Differentiated Liposarcoma	MSH2	pMMR	UK
UPS	MSH2	dMMR	MSI
UPS	MSH2	dMMR	UK
pRMS	MSH2	dMMR	UK
Chondrosarcoma	MLH1	dMMR	MSS
UPS	MSH2	dMMR	MSI
UPS	MLH1	dMMR	MSI
UPS	MSH2	dMMR	UK
pRMS	MSH2	dMMR	MSI
UPS	MLH1	dMMR	UK
UPS	MSH6	dMMR	UK
Pleomorphic Liposarcoma	MSH6	dMMR	MSS
Chordoma	MSH2	pMMR	MSS
UPS	MLH1	pMMR	MSS
PEComa	MLH1	dMMR	MSI
pRMS	MSH2	pMMR	MSI
UPS	MSH2	dMMR	MSS
Leiomyosarcoma	MSH6	dMMR	MSS
Chondrosarcoma	MSH6	dMMR	MSI
pRMS	MLH1	dMMR	MSS
MPNST	MSH2	dMMR	MSI
pRMS	MSH2	dMMR	MSS
Leiomyosarcoma	MLH1	dMMR	UK
UPS	MSH2	dMMR	MSS
pRMS	MSH6	dMMR	MSI
Leiomyosarcoma	MSH6	UK	MSI
Leiomyosarcoma	MLH1	dMMR	MSI
Dedifferentiated Chondrosarcoma	MSH2	UK	MSI

pRMS	MLH1	dMMR	MSI
Dedifferentiated Chondrosarcoma	MSH2	pMMR	MSS
Ewing sarcoma	PMS2	pMMR	MSS
UPS	MSH2	dMMR	MSS
UPS	MSH2	dMMR	UK
Dedifferentiated Liposarcoma	MLH1	pMMR	MSS
Chordoma	EPCAM	pMMR	UK
Myxofibrosarcoma	MLH1	dMMR	UK
UPS	MSH6	pMMR	MSS
Pleomorphic Liposarcoma	MSH2	dMMR	UK
Dedifferentiated Liposarcoma	MSH2	dMMR	MSI
UPS	MLH1	pMMR	MSS
Myxofibrosarcoma	MLH1	dMMR	MSI
UPS	MSH2	dMMR	UK

Supplementary Table S3: MMR Phenotype with IHC and PCR.

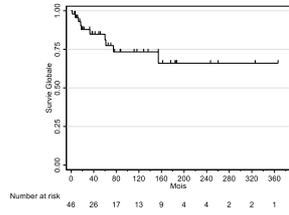
		MMR status by Pentaplex-PCR			
		MSI	MSS	NA	Total
IHC	dMMR-IHC	12	<b>10</b>	10	32
	pMMR-IHC	<b>1</b>	7	2	10
	NA	0	0	40	40
	Total	13	17	52	82



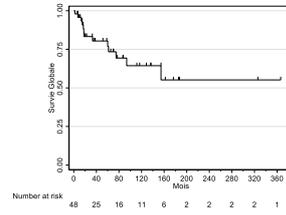
Supplementary Figure S1: Flowchart of Patient Inclusions and Exclusions.

\* Duplicates: Patients identified multiple times in networks and/or followed by different centers.

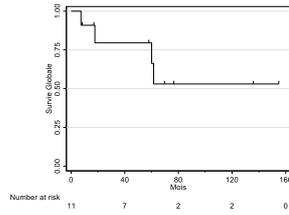
**A. Overall Survival for soft-tissue sarcomas localized at diagnosis.**



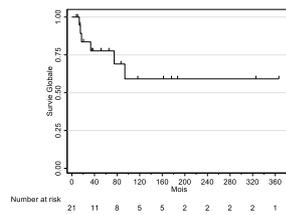
**B. Overall Survival for pleomorphic soft-tissue sarcomas subtypes.**



**C. Overall Survival for pleomorphic rhabdomyosarcomas (pRMS).**



**D. Overall Survival for undifferentiated pleomorphic sarcomas (UPS).**



**Supplementary Figure S2: Overall Survival for Soft-Tissue Sarcomas (STS) According to Subgroups.**

**Annexe 3** : Lettre à l'éditeur de l'étude SarcoMMR, soumise à Archives of Pathology & Laboratory Medicine.

**High prevalence of deficient mismatch repair phenotype (dMMR) in pleomorphic rhabdomyosarcomas and undifferentiated pleomorphic sarcomas.**

Authors: F. Poumeaud <sup>1,2</sup>, I. Darcial <sup>1</sup>, T. Valentin <sup>1,2</sup>, N. Fares <sup>2,3</sup>, R. Guimbaud <sup>2,3,4</sup>, F. Chibon <sup>2,6</sup>, L. Delespaul <sup>2</sup>, G. Pérot <sup>2</sup>, C. Bontoux <sup>2,5</sup>, A. Gomez-Mascard <sup>2,5</sup>, J. Selves <sup>2,5</sup>, P. Rochaix <sup>2,6</sup>.

Affiliations:

- 1) Department of medical oncology, Oncopole Claudius Regaud, Toulouse, France.
- 2) OncoSarc INSERM U1037 Research Team, CRCT, Toulouse, France.
- 3) Department of digestive oncology, Toulouse University Hospital, Toulouse, France.
- 4) Department of oncogenetic, Oncopole Claudius Regaud, Toulouse, France.
- 5) Department of pathology, Toulouse University Hospital, Toulouse, France.
- 6) Department of pathology, Oncopole Claudius Regaud, Toulouse, France.

Declaration of interest: none.

Corresponding author:

Dr François Poumeaud (MD)

Oncopole Claudius Régaud

1 Av. Irène Joliot Curie

31100 Toulouse.

Mail : [poumeaud.francois@iuct-oncopole.fr](mailto:poumeaud.francois@iuct-oncopole.fr)

Mismatch repair (MMR) phenotype is rarely assessed in sarcomas, a tumour type mainly characterized by translocations/mutations or chromosomal instability rather than microsatellite instability (MSI) and yet not associated with Lynch Syndrome (LS). Assessment of the MMR phenotype using different techniques (immunohistochemistry (IHC), PCR or next-generation sequencing (NGS)), independently of histological subgroups, have reported that from 1% (IHC)<sup>1</sup> to 2.3-5.7% (NGS)<sup>2,3</sup> of sarcomas are dMMR. A growing literature reports that sarcoma with a pleomorphic component, particularly pleomorphic rhabdomyosarcomas (pRMS) and undifferentiated pleomorphic sarcomas (UPS), can occur in patients with LS<sup>4</sup>, suggesting that these specific subtypes of pleomorphic sarcomas can be enriched in dMMR tumours compared to other soft-tissue sarcomas (STS).

To address this hypothesis, we investigated the dMMR phenotype by IHC in a composite retrospective series of 174 pleomorphic STS composed of consecutive UPS, pRMS and dedifferentiated liposarcomas (DD-LPS) diagnosed in our institution for the last five years and of leiomyosarcomas from the French collection. This composite series was divided into two sub-groups: (1) sarcomas suspected to be enriched in patients with LS (40 UPS et 9 pRMS) and (2) sarcomas whom proportion in the literature does not differ between LS and the sporadic context (22 dedifferentiated liposarcomas (DD-LPS) and 103 leiomyosarcomas (LMS)). All dMMR-IHC cases underwent a second reading by an expert pathologist. An independent, blinded medical record assessment to assess LS status was performed for all cases, independently of the MMR evaluation.

Sixteen percent (N=8/49) of sarcomas in the UPS and pRMS group were dMMR-IHC (UPS N=6/40, 15% and pRMS N=2/9, 22%), compared with 1.6% of other pleomorphic sarcomas (DD-LPS N=0/22, 0% and LMS N=2/103, 1.9%). Blinded medical record assessment identified 4 patients with LS among the 174 sarcomas examined, all identified with a dMMR phenotype by IHC. Six supplementary sarcomas were dMMR-IHC, one patient was alive and was referred to oncogeneticists. No germline pathogenic variant was identified, confirming the diagnosis of Lynch-like Syndrome for this patient. Whole germline genome sequencing realized for the 103 LMS identified no germline pathogenic variants in *MMR* genes. Lynch status could not be confirmed for the three remaining patients (deceased).

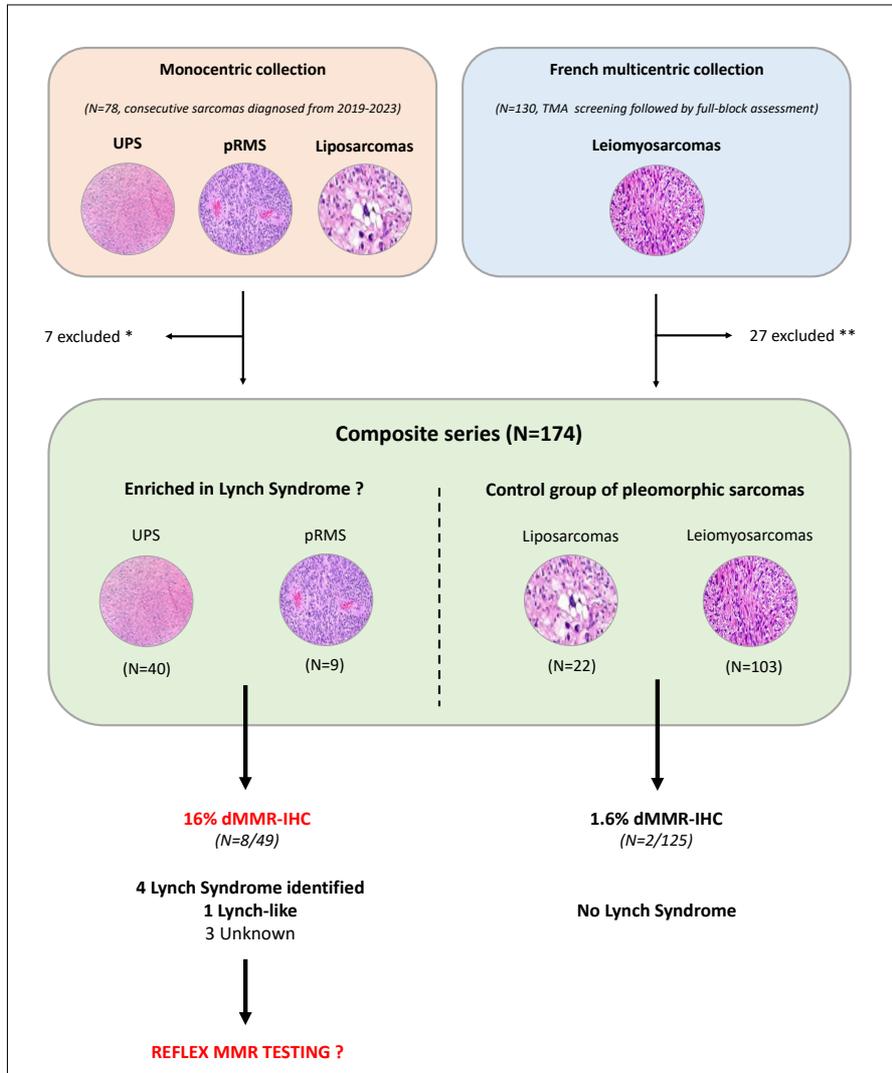
Our results highlight that up to 16% of UPS and pRMS have an undiagnosed dMMR phenotype, despite a potential major theragnostic impact as dMMR phenotype is predictive for response to immunotherapy<sup>5</sup>. Consistently with our hypothesis, DD-LPS and LMS were rarely dMMR-IHC (1.6%) as compared to UPS and pRMS whom occurrence is likely to be more frequent in the context of LS. Our results are consistent with Doyle et al.'s sub-groups results reporting dMMR phenotype in 10% of UPS (N=4/40), 1.5% of LMS (N=1/65) and 0% of DD-LPS and partially differ with Lam et al.'s results who identified no dMMR UPS (N=0/29) nor DD-LPS (N=0/104) and 5% dMMR LMS (N=4/88). The limited number of pRMS in Doyle (N=1) and Lam's (N=3) studies prevents any comparison for this ultra-rare subtype of sarcomas.

These results highlight that evaluation of MMR phenotype using immunohistochemistry should be included in daily routine for pleomorphic rhabdomyosarcomas and UPS.

## References

1. Lam SW, Kostine M, de Miranda NFCC, et al. Mismatch repair deficiency is rare in bone and soft tissue tumors. *Histopathology*. Published online April 7, 2021. doi:10.1111/his.14377
2. Doyle LA, Nowak JA, Nathenson MJ, et al. Characteristics of mismatch repair deficiency in sarcomas. *Mod Pathol*. 2019;32(7):977-987. doi:10.1038/s41379-019-0202-3
3. Latham A, Srinivasan P, Kemel Y, et al. Microsatellite Instability Is Associated With the Presence of Lynch Syndrome Pan-Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(4):286-295. doi:10.1200/JCO.18.00283
4. Poumeaud F, Thibaud V, Pierre VP, et al. Special features of sarcomas developed in patients with Lynch syndrome: a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. Published online June 8, 2023:104055. doi:10.1016/j.critrevonc.2023.104055
5. Marabelle A, Le DT, Ascierio PA, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*. 2020;38(1):1-10. doi:10.1200/JCO.19.02105

**Figure**



**Figure 1:** Mismatch repair deficiency is frequent in pRMS and UPS.

IHC = immunohistochemistry; dMMR-IHC = deficient mismatch repair; pRMS = pleomorphic rhabdomyosarcomas; UPS = undifferentiated pleomorphic sarcomas; TMA= Tissue Micro Array.

\* Lack of tumoral material on evaluated samples ; \*\* Missing FFPE samples to confirm results obtained on TMA screening.

**Annexe 4** : Mémoire, Master 2 Recherche « Impact de la déficience du système mismatch repair dans les sarcomes développés chez des patients porteurs d'un Syndrome de Lynch. »



**Mémoire Master 2 – Cancérologie Fondamentale et Clinique (CFC)**

**Impact de la déficience du système *mismatch repair* dans les sarcomes développés chez des patients porteurs d'un Syndrome de Lynch**

Encadrants : Dr Nadim Farès – Dr Gaëlle Pérot

Équipe 19 « ONCOSARC – Oncogenèse des Sarcomes »  
Centre de Recherches en Cancérologie de Toulouse

François Poumeaud – Université Toulouse III Paul Sabatier

## RESUME

**Contexte :** Les sarcomes développés dans le cadre d'un Syndrome de Lynch (SL) sont essentiellement des sarcomes à génomique complexe. Leurs caractéristiques cliniques ont été décrites dans la série nationale SarcLynch, sans que leurs spécificités histologiques, moléculaires et génomiques ne soient connues. **Objectifs :** Nous souhaitons caractériser le profil génomique des sarcomes avec SL et les comparer à des sarcomes à génomique complexe sporadiques. **Résultats :** Nous avons caractérisé le profil génomique de 17 sarcomes en *CGH Array*, dont 15 développés chez des patients avec SL et 2 sarcomes sporadiques. L'ensemble des sarcomes analysés présentent des pertes ou gains chromosomiques, signant un phénotype d'instabilité chromosomique (CIN+). Tous les sarcomes avec instabilité microsatellitaire (N=7/7, MSI) sont également CIN+. La majorité des sarcomes avec SL sont diploïdes (N=9/15) et 53% présentent une perte d'hétérozygotie pluri-chromosomique sans altération du nombre de copies (isodisomie étendue). Ce phénotype n'est pas retrouvé dans les sarcomes sporadiques de notre cohorte et dans seulement 1,5% (N=2/130) des léiomyosarcomes sporadiques d'une cohorte contrôle (ICGC). **Conclusion :** Les sarcomes avec SL associent un phénotype d'instabilité microsatellitaire et chromosomique, sont majoritairement diploïdes et présentent dans la majorité des cas un phénotype d'isodisomie étendue. Nous émettons l'hypothèse que ce phénotype soit la conséquence d'une duplication de la mutation mono-allélique germinale de ces patients.

## ABSTRACT

**Background:** Sarcomas developed in patients with Lynch Syndrome (LS) are essentially pleomorphic sarcomas. While their clinical characteristics have been described in the national SarcLynch cohort, their histological, molecular and genomic specificities remain unexplored. **Objectives:** To characterize the genomic profiles of sarcomas developed in LS and compare with sporadic pleomorphic sarcomas. **Results:** We've analyzed the genomic profile of 17 sarcomas with a CGH Array technic, including 15 sarcomas developed in patients with LS and 2 sporadic pleomorphic sarcomas. All sarcomas were chromosomal instable, defined by the presence of chromosomal gains or losses. All sarcomas with microsatellite instability (N=7/7, MSI) were also with chromosomal instability. The majority of SL sarcomas were diploid (N=9/15) and 53% had copy neutral loss of heterozygoty affecting several chromosomes (extended isodisomy). This phenotype did not affect the 2 sporadic sarcomas from our cohort and only 1.5% (N=2/130) of sporadic leiomyosarcomas from a control cohort (ICGC). **Conclusion:** Sarcomas developed in LS associate microsatellite and chromosomal instability, are mainly diploid. Most of them have an extended isodisomy phenotype. We suppose this phenotype would be caused by the duplication of the germinal mono-allelic mutations identified in these patients.

## **Sommaire**

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>3</b>
Syndrome de Lynch et système de réparation des mésappariements (MMR) .....	3
Sarcomes et Syndrome de Lynch : une expertise Toulousaine .....	5
Sarcomes sporadiques.....	5
Caractérisation clinique des sarcomes avec déficience MMR .....	6
Sarcomes et Syndrome de Lynch : une caractérisation biologique nécessaire.....	7
Objectifs de recherche.....	7
<b>MATERIEL ET METHODES</b> .....	<b>7</b>
Cohortes utilisées .....	7
Extraction des acides nucléiques.....	8
Hybridation génomique comparative ( <i>CGH Array</i> ).....	8
Culture cellulaire.....	9
Étalement chromosomique .....	9
Immunohistochimie des protéines mismatch repair (MMR-IHC).....	10
Contrôle du statut mutationnel de MSH2 et MLH1 par PCR ciblée .....	10
Analyse des données de CGH-Array et de séquençage .....	11
<b>RESULTATS</b> .....	<b>11</b>
Extraction des acides nucléiques et réalisation des <i>CGH Array</i> .....	11
Analyse des profils CGH.....	12
Cohorte contrôle ICGC.....	17
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>17</b>
Analyse des résultats .....	17
Hypothèses d’oncogenèse des sarcomes avec SL avec phénotype d’isodisomie .....	18
Perspectives et poursuite des expérimentations.....	20
Limites .....	21
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>22</b>
<b>RÉFÉRENCES</b> .....	<b>22</b>
<b>ANNEXE</b> .....	<b>24</b>
<b>TABLEAUX</b> .....	<b>25</b>
<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>26</b>

## Introduction

### Syndrome de Lynch et système de réparation des mésappariements (MMR)

#### a) Syndrome de Lynch et modalités diagnostiques

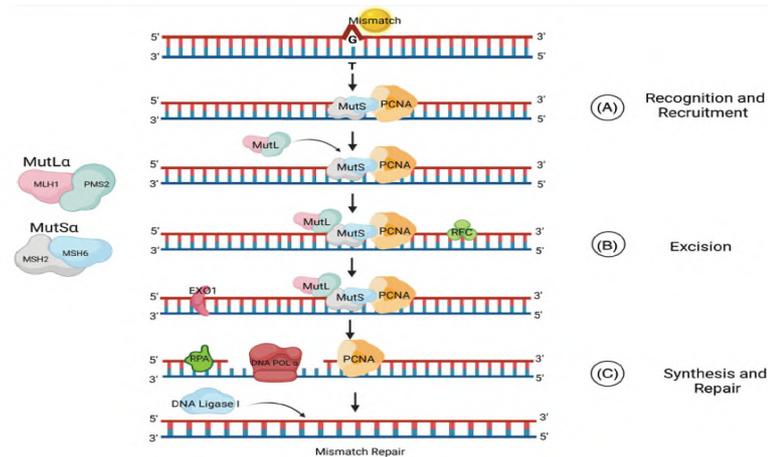
Le Syndrome de Lynch (SL) est un syndrome de prédisposition héréditaire de transmission autosomique dominante causé par une déficience constitutive d'une des protéines (MLH1, PMS2, MSH2 ou MSH6) du système de réparation des mésappariements (MMR). Il est associé au développement exclusif de carcinomes, qui sont classés en fonction de leur incidence en spectre étroit (colo-rectal, endomètre) ou élargi (estomac, voies biliaires, voies urinaires excrétrices, glioblastome) et est responsable de 3% des cancers colo-rectaux.

Le **dépistage** du SL est réalisé par l'identification en tumoral d'une déficience du système MMR (dMMR), soit en immunohistochimie (IHC) soit en biologie moléculaire par PCR. Le phénotype dMMR en IHC (dMMR-IHC) peut être identifié soit par la perte d'expression en couple de MLH1-PMS2 ou de MSH2-MSH6 soit isolée des protéines PMS2 ou MSH6. En biologie moléculaire, l'identification de l'instabilité de trois microsatellites mononucléotidiques cibles sur cinq (BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-24, NR-27 ; panel NCI-Pentaplex) définit le phénotype d'instabilité microsatellitaire (MSI) (Suraweera et al. 2002). Toutefois, les tumeurs avec un phénotype dMMR ne sont pas nécessairement développées dans le cadre d'un SL. La cause la plus fréquente de déficience du système MMR est sporadique via un mécanisme épigénétique acquis de méthylation du promoteur de *MLH1* (Parsons et al. 2012). Ainsi, le **diagnostic** de SL ne peut être posé qu'en cas d'identification d'un variant pathogène germlinal mono-allélique de *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* ou en cas de délétion de la région terminale du gène *EPCAM* (gène situé directement en amont du promoteur de *MSH2*, délétion pouvant causer des « *read-through* » entre *EPCAM* et *MSH2*) (Rumilla et al. 2011).

#### b) Système de réparation des mésappariements

Le système MMR est un système de réparation multi-étapes faisant intervenir différents hétérodimères fonctionnels réparant les mésappariements (mismatches) ou les insertions-délétions (indels) nucléotidiques. La première étape (reconnaissance) est assurée soit par le complexe multiprotéique MutS $\alpha$  formé par l'hétérodimérisation de la protéine MSH2 avec la protéine MSH6, qui reconnaît les mésappariements ou indels d'une ou deux paires de bases (pb) ; soit par le complexe MutS $\beta$ , formé par l'hétérodimérisation de MSH2 et MSH3, qui reconnaît les indels de 3 à 13 paires de bases (pb) (van Oers et al. 2014). Une fois l'anomalie reconnue, la fixation covalente du complexe MutS provoque le recrutement du complexe MutL $\alpha$  (hétérodimère MLH1-PMS2), lui-même recrutant la *proliferating cell nuclear antigen* (PCNA) qui permet l'activation de l'activité endonucléasique de

MutL $\alpha$ . En amont du mésappariement, l'exonucléase 1 (EXO1) va dégrader l'ADN dans le sens 5' → 3', puis la POL $\delta$  va assurer la resynthèse du brin complémentaire. Enfin, la ligase 1 va assurer la ligation entre le brin néosynthétisé et la zone de mésappariement préalablement excisée (Figure 1).



**Figure 1 :** Système de réparation des mésappariements de l'ADN (MMR) (d'après Olave et Graham, 2021).

Au-delà de cette fonction classique, les protéines du système MMR sont également impliquées dans d'autres processus biologiques : l'inhibition de la recombinaisons homologues lors de la recombinaison mitotique (Spies and Fishel 2015), l'induction de l'apoptose en réponse aux dommages de l'ADN via une activation de p53 ou p73 et le contrôle de différents points du cycle cellulaire (G1/S et M) (Li 2008).

#### c) Physiopathologie de la déficience MMR

En cas de phénotype dMMR, il existe alors une accumulation de mutations non-sens, faux-sens ou *frameshift* non correctement réparées dans l'ensemble du génome. Les microsatellites sont des régions répétées sources d'erreur de réplication par la POL $\delta$  via un phénomène de glissement. En cas de déficience du système MMR, une instabilité des microsatellites (MSI) apparaît. Les mutations non réparées sont une source potentielle de néo-peptides. Aussi, les tumeurs dMMR sont associées à une charge mutationnelle élevée (TMB-High), responsable d'une augmentation de potentiels néo-épitopes (Randrian, Evrard, and Tougeron 2021). Afin d'échapper à la réponse immunitaire induite par la présentation des néo-antigènes, les carcinomes dMMR expriment fortement des checkpoints immunitaires, tels que PD-L1. Ainsi, les tumeurs dMMR, indépendamment du niveau d'expression de

PD-L1, sont sensibles aux inhibiteurs des checkpoints immunitaires (ICI), devenus en dix ans un standard thérapeutique de première ligne dans les cancers dMMR avancés (Marabelle et al. 2020).

Les carcinomes dMMR partagent certaines caractéristiques cliniques, tumorales et génomiques. Sur le plan histologique, ils sont de grand volume (T4) au diagnostic avec un enrichissement en forme indifférenciées et nécrotiques. Ce sont des tumeurs dites « chaudes » avec un fort infiltrat immunitaire (TILs) (Randrian, Evrard, and Tougeron 2021). Sur le plan génomique, les cancers colorectaux MSI sont classiquement diploïdes sans instabilité chromosomique (CIN-), à l'inverse des cancers colorectaux pMMR/MSS qui sont aneuploïdes et CIN+.

### **Sarcomes et Syndrome de Lynch : une expertise Toulousaine**

Comme indiqué précédemment, le spectre tumoral du SL comprend exclusivement des carcinomes. Toutefois, notre expérience clinique au sein de l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse (IUCT) est sensiblement différente, puisque 21 patients avec SL ont également développé un sarcome entre 1994 et 2023. Des données de littérature ont également rapporté des cas de sarcomes chez des patients avec SL. La recherche de variants pathogènes germinaux dans une cohorte de 1644 sarcomes réputés sporadiques a ainsi identifié 11 sarcomes développés dans le cadre d'un SL (0,6%) (Ballinger et al. 2023). Notre équipe a publié la première revue systématique de la littérature sur le sujet en 2023 (Poumeaud et al. 2023). Au total, 95 sarcomes développés chez des patients avec SL ont été rapportés, avec un **enrichissement en sarcomes à génomique complexe, dont une majorité de sarcomes pléomorphes indifférenciés (UPS) et de rhabdomyosarcomes pléomorphes (pRMS)**.

### **Sarcomes sporadiques**

#### a) Épidémiologie

Les sarcomes correspondent à un groupe hétérogène de tumeurs rares, développées au dépend du tissu mésenchymateux, avec une incidence estimée à 70,7 cas par million d'habitants. Plus de 175 sous-types histologiques sont décrits à ce jour (de Pinieux et al. 2021). Les sarcomes peuvent être regroupés en sous-groupes nosologiques selon leur tissu de développement (tissus mous ou osseux) ou bien de leurs réarrangements génomiques. Les données de littérature indiquent que les sarcomes développés chez les patients avec un SL sont majoritairement des sarcomes pléomorphes à génomique complexe.

#### b) Sarcomes pléomorphes à génomique complexe

Les sarcomes à génomique complexe (SGC) représentent plus de 50% des sarcomes (Vibert and Watson 2022). Ils présentent des génomes largement réarrangés (translocations non récurrentes, pertes et gains chromosomiques ainsi que des réarrangements intrachromosomiques par chromotripsis (Steele

et al. 2019)) et sont définis par une absence d'altération moléculaire spécifique et récurrente. Ils affectent préférentiellement les patients âgés et sont de mauvais pronostic (Carvalho et al. 2019). Ils sont définis par opposition aux sarcomes à génomique simple qui présentent des altérations moléculaires spécifiques : transcrits de fusions, mutations ou amplifications spécifiques (Vibert and Watson 2022). Les sous-types histologiques de SGC incluent classiquement les UPS, les pRMS, les liposarcomes pléomorphes, les liposarcomes dédifférenciés, les myxofibrosarcomes, les tumeurs des gaines nerveuses périphériques (MPNST), les léiomyosarcomes (LMS) et les chondrosarcomes dédifférenciés. **Entre 67 et 85% des SGC sont aneuploïdes suite à un doublement du génome et présentent quasi systématiquement des altérations des gènes TP53, RBI, PTEN ou ATRX** (Carvalho et al. 2019). Enfin, sur le plan thérapeutique, les SGC sont des tumeurs radio- et chimio-résistantes. A l'exception des angiosarcomes, de rares cas d'UPS ou de sarcomes des tissus mous (STM) avec des structures lymphoïdes tertiaires (TLS), les SGC sont immunorésistants (Italiano et al. 2022).

#### **Caractérisation clinique des sarcomes avec déficience MMR**

Alors que les caractéristiques, d'une part des carcinomes dMMR/MSI et d'autre part des sarcomes sporadiques, sont connues, aucune caractérisation clinique des sarcomes développés dans le cadre d'un SL n'a jamais été rapportée. **Cette absence de caractérisation a motivé la constitution par notre équipe de la première cohorte nationale, rétrospective de sarcomes développés dans le cadre d'un SL (SarcLynch).**

SarcLynch est une série nationale, rétrospective et multicentrique qui a recensé en France 82 patients ayant développé un sarcome avec SL entre 1982 et 2023 (Poumeaud 2024). Quatre-vingt-deux pourcents étaient des STM dont 86% des sarcomes pléomorphes à génomique complexe. Les UPS (N=24, 36%) et les pRMS (N=14, 21%) étaient les sous-types histologiques principaux. **L'enrichissement en pRMS (21% vs moins de 0,5% des sarcomes sporadiques) est concordant avec les données de la revue de la littérature.** Chez les patients qui ont reçu un traitement par ICI, on note un taux de réponse objective de 50% dont trois réponses complètes dans des tumeurs multi-traitées, chimio- et radio-résistantes. Ces résultats suggèrent une efficacité de l'immunothérapie dans ce sous-groupe de sarcomes, qui reste à valider dans des études prospectives.

Les SGC étant enrichis dans la littérature et dans la cohorte **SarcLynch**, nous avons constitué une seconde série, monocentrique et rétrospective (**SarcoMMR**) dépistant le phénotype MMR-IHC dans certains sous-types de STM pléomorphes. Onze pourcents (N=8/71), exclusivement des UPS et des pRMS, étaient dMMR-IHC dont 4 avaient un SL connu. Ces résultats suggèrent qu'un nombre

et al. 2019)) et sont définis par une absence d'altération moléculaire spécifique et récurrente. Ils affectent préférentiellement les patients âgés et sont de mauvais pronostic (Carvalho et al. 2019). Ils sont définis par opposition aux sarcomes à génomique simple qui présentent des altérations moléculaires spécifiques : transcrits de fusions, mutations ou amplifications spécifiques (Vibert and Watson 2022). Les sous-types histologiques de SGC incluent classiquement les UPS, les pRMS, les liposarcomes pléomorphes, les liposarcomes dédifférenciés, les myxofibrosarcomes, les tumeurs des gaines nerveuses périphériques (MPNST), les léiomyosarcomes (LMS) et les chondrosarcomes dédifférenciés. **Entre 67 et 85% des SGC sont aneuploïdes suite à un doublement du génome et présentent quasi systématiquement des altérations des gènes TP53, RBI, PTEN ou ATRX** (Carvalho et al. 2019). Enfin, sur le plan thérapeutique, les SGC sont des tumeurs radio- et chimio-résistantes. A l'exception des angiosarcomes, de rares cas d'UPS ou de sarcomes des tissus mous (STM) avec des structures lymphoïdes tertiaires (TLS), les SGC sont immunorésistants (Italiano et al. 2022).

#### **Caractérisation clinique des sarcomes avec déficience MMR**

Alors que les caractéristiques, d'une part des carcinomes dMMR/MSI et d'autre part des sarcomes sporadiques, sont connues, aucune caractérisation clinique des sarcomes développés dans le cadre d'un SL n'a jamais été rapportée. **Cette absence de caractérisation a motivé la constitution par notre équipe de la première cohorte nationale, rétrospective de sarcomes développés dans le cadre d'un SL (SarcLynch).**

SarcLynch est une série nationale, rétrospective et multicentrique qui a recensé en France 82 patients ayant développé un sarcome avec SL entre 1982 et 2023 (Poumeaud 2024). Quatre-vingt-deux pourcents étaient des STM dont 86% des sarcomes pléomorphes à génomique complexe. Les UPS (N=24, 36%) et les pRMS (N=14, 21%) étaient les sous-types histologiques principaux. **L'enrichissement en pRMS (21% vs moins de 0,5% des sarcomes sporadiques) est concordant avec les données de la revue de la littérature.** Chez les patients qui ont reçu un traitement par ICI, on note un taux de réponse objective de 50% dont trois réponses complètes dans des tumeurs multi-traitées, chimio- et radio-résistantes. Ces résultats suggèrent une efficacité de l'immunothérapie dans ce sous-groupe de sarcomes, qui reste à valider dans des études prospectives.

Les SGC étant enrichis dans la littérature et dans la cohorte **SarcLynch**, nous avons constitué une seconde série, monocentrique et rétrospective (**SarcoMMR**) dépistant le phénotype MMR-IHC dans certains sous-types de STM pléomorphes. Onze pourcents (N=8/71), exclusivement des UPS et des pRMS, étaient dMMR-IHC dont 4 avaient un SL connu. Ces résultats suggèrent qu'un nombre

cliniquement significatif d'UPS et de pRMS dMMR-IHC sont actuellement non diagnostiqués en routine.

### **Sarcomes et Syndrome de Lynch : une caractérisation biologique nécessaire**

Au-delà des caractéristiques cliniques spécifiques, les caractéristiques histopathologiques et génomiques de ces sarcomes n'ont à ce jour pas été décrites. Sur le plan histologique, aucune caractérisation de biomarqueurs prédictifs de réponse aux ICI n'a été rapportée, notamment la présence ou l'absence de TLS, le taux de TILs, ni leur phénotypage. Sur le plan génomique, aucune donnée n'a été rapportée sur l'instabilité chromosomique de ces sarcomes, pour la plupart MSI. Or, ces deux formes d'instabilité sont décrites comme mutuellement exclusives. Enfin, alors que les carcinomes dMMR sont classiquement diploïdes (alors que les carcinomes MSS sont aneuploïdes), aucune caractérisation de la ploïdie de sarcomes développés chez les patients Lynch n'a été rapportée.

### **Objectifs de recherche**

Au cours de mon travail de Master 2, nous avons tenté de répondre aux différentes questions posées par les données cliniques particulières de ces deux cohortes. Ainsi nos objectifs identifiés étaient de :

- (1) Caractériser le profil génomique et l'instabilité chromosomique de ces sarcomes développés dans un contexte de SL via la réalisation de *CGH Array* et une quantification du nombre de réarrangements chromosomiques selon le calcul d'un *genomic index*,
- (2) Caractériser la ploïdie dans une lignée primaire provenant d'un UPS de phénotype dMMR-IHC (lignée OC148 P30, E22),
- (3) Caractériser le profil d'instabilité microsatellitaire selon le gold standard (PCR-Pentaplex) puis selon une méthode de NGS ciblé (Panel MSI-Care),
- (4) Caractériser le profil transcriptomique des sarcomes avec SL par *RNA-Sequencing* et les comparer à une série de sarcomes dMMR-IHC sporadiques,
- (5) Réaliser une quantification des TILs et des TLS en IHC et une qualification phénotypique des TILs retrouvés.

## **Matériel et Méthodes**

### **Cohortes utilisées**

Cette étude a été réalisée à partir de deux cohortes.

- 1) La cohorte biologique **SarcLynch-GI** composée de 18 échantillons tumoraux issus de patients inclus dans la cohorte clinique **SarcLynch** et de 4 patients de la cohorte clinique rétrospective

**SarcoMMR.** Les échantillons tumoraux pouvaient être des prélèvements cryoconservés ou des échantillons fixés et conservés en paraffine (blocs FFPE). Les échantillons tumoraux pré-thérapeutiques ont été utilisés si disponibles en quantité et qualité suffisants. Pour chaque échantillon, la caractérisation du phénotype MMR en immunohistochimie (IHC), le statut d'instabilité microsatellitaire en biologie moléculaire selon un panel NCI-Pentaplex et la cellularité tumorale ont été réalisés dans le service d'anatomopathologie de l'IUCT-Oncopole par le Pr Selves.

- 2) La cohorte **ICGC** incluant 130 léiomyosarcomes sporadiques, mise au point et caractérisée préalablement par l'équipe du Dr Chibon, (*Whole Genome sequencing* germlinal et tumoral, *RNA-Sequencing* et *Tissue MicroArray* (TMA)).

L'ensemble des patients a donné son consentement éclairé en accord avec la déclaration d'Helsinki.

### **Extraction des acides nucléiques**

#### a) Pour les prélèvements FFPE

Les ADN pour chacun des cas FFPE avait été préalablement extraits à visée diagnostique puis cryoconservés. Ils ont été mis à disposition par le laboratoire d'anatomopathologie de l'IUCT-Oncopole (Pr Selves). Le dosage des ADN mis à disposition, ainsi que de leur dilution a été réalisée par fluorométrie (Qubit 4, Invitrogen) selon le protocole du fabricant.

#### b) Pour les prélèvements cryoconservés et la lignée OC148

Les prélèvements cryoconservés ont été découpés manuellement pour obtenir 50 mg de tumeur, puis lysés dans un tampon de lyse 2X (tris 100mM pH 7,5 ; EDTA 100 mM pH8 ; NaCl 20 mM et SDS 2%) dilué au ½ par du PBS1X et en présence de protéinase K (300 µg/mL, Thermo Fisher Scientific) sur la nuit à 56°C. La lyse cellulaire de la lignée OC148 a été réalisée de la même manière à partir d'un culot cellulaire. Les ADN génomiques ont ensuite été extraits par la méthode au phénol, chloroforme et alcool isoamylique (Invitrogen) après une étape de RNase (100 µg/mL, 1h à 37°C, Qiagen), précipités avec 2 volumes d'éthanol absolu froid et repris dans du tampon Tris EDTA (low EDTA). Ils ont ensuite été qualifiés sur le CLARIOstar Plus (BMG Labtech).

### **Hybridation génomique comparative (CGH Array)**

#### a) CytoScan™ HD

L'analyse *CGH Array* pour les échantillons cryoconservés et pour la lignée OC148 a été réalisée à partir de 250 ng d'ADN génomique avec le kit CytoScan™ HD Array Kit (Thermo Fisher Scientific) selon les recommandations du fournisseur. L'hybridation finale a été réalisée sur des puces à ADN

CytoScan™ HD permettant l'analyse de 750000 sondes SNP et 1,9 millions de sondes non-polymorphes. L'analyse a été conduite sur le logiciel Chromosome Analysis Suite (ChAS v4.5.0.34).

b) OncoScan™ CNV

L'analyse *CGH Array* pour les échantillons FFPE a été réalisée à partir de 80 ng d'ADN génomique avec le kit OncoScan™ CNV FFPE Assay Bundle (Thermo Fisher Scientific) selon les recommandations du fabricant. Cette technique utilise des sondes d'inversions moléculaires (MIP) avec deux séquences d'homologie de 20 pb permettant une analyse des fragments avec une taille minimale de 40 pb. L'hybridation finale a été réalisée sur des puces à ADN OncoScan™ CNV permettant l'identification de 220.000 SNP. L'analyse a été conduite sur le logiciel Chromosome Analysis Suite (ChAS v4.5.0.34).

**Culture cellulaire**

Nous avons utilisé une lignée primaire (OC148, E22), précédemment établie dans l'équipe depuis une biopsie pré-thérapeutique à l'état frais d'un UPS dMMR-IHC, sporadique. Elle a été cultivée dans du DMEM GlutaMAX® (Gibco) avec 10 % de sérum de veau fœtal (Biotech) et 1 % de pénicilline /streptomycine (Gibco) à 37°C sous atmosphère humide (90 %) en présence de 5 % de CO<sub>2</sub>.

**Étalement chromosomique**

L'étalement chromosomique de la lignée OC148 a été réalisé après blocage en métaphase des cellules à l'aide de 10µg/mL de colchicine (KaryoMAX colcemid, Gibco) ajoutés au milieu de culture à 37°C sur la nuit. Les cellules ont ensuite été récoltées puis un choc hypotonique a été réalisé à l'aide de KCl 75 mM pendant 17 minutes à 37°C. Une préfixation à l'aide d'une solution de Carnoy froide (méthanol-acide acétique 3 : 1) a ensuite été réalisée puis la suspension a été centrifugée 10 min à 200g. Sur vortex doux, 10 mL de solution de Carnoy froide ont été ajoutés au goutte-à-goutte sur la solution cellulaire, qui a ensuite été centrifugée 10 min à 200g à 4°C. Le culot est re-suspendu à nouveau dans 10mL de solution de Carnoy à 4°C pendant 12 heures. Le lendemain, quatre lavages à la solution de Carnoy ont été réalisés. Au-dessus d'un bain marie à 70°C, une goutte du culot cellulaire fixé a été déposée sur des lames en verre puis laissée sécher. Les lames ont ensuite été montées à l'aide de VECTASHIELD-DAPI (Vector laboratories). La lecture des lames a été réalisée du-microscope Cell Observer (Zeiss) au 60X. Le nombre de chromosomes a été compté sur 37 métaphases.

### **Immunohistochimie des protéines mismatch repair (MMR-IHC)**

L'étude immunohistochimique a été réalisée sur des coupes de 4 µm d'épaisseur à partir de Tissue Micro-Array ou de blocs FFPE. Les lames ont été traitées dans le laboratoire d'anatomopathologie de l'IUCT-Oncopole sur automates (BenchMark Uktra (Ventana), Bond III (Leica), BondRX (Leica), Autostainlink 48 (Dako) selon les recommandations des fournisseurs) avec les anticorps suivants : anti-MLH1 (clone ES05, Agilent, pré-dilué), anti-PMS2 (clone EP51, Agilent, pré-dilué), anti-MSH2 (clone FE11, Agilent, pré-dilué), anti-MSH6 (clone EP49, Agilent, pré-dilué). Une tumeur était considérée pMMR-IHC en cas de maintien d'expression des 4 protéines (MLH1, PMS2, MSH2 et MSH6) ou dMMR-IHC en cas de perte complète de l'expression nucléaire d'une ou deux protéines. Toutes les lames ont été relues avec un premier pathologiste expert. En cas de phénotype dMMR-IHC, une double relecture par un second pathologiste expert a été réalisée.

### **Contrôle du statut mutationnel de MSH2 et MLH1 par PCR ciblée**

Les ADN des cas analysés ont été dilués à 50 ng/µL avec contrôle de la concentration au CLARIOstar Plus (BMG Labtech). Pour chaque cas, des amorces forward et reverse ont été définies à l'aide du logiciel Primer3web (v4.1.0) de manière à détecter la mutation identifiée en germlinal. Les solutions d'amorces ont ensuite été diluées à 10 µM dans de l'eau Nuclease Free. Pour chaque cas, une solution (mix PCR) contenant 2,5 µL de Tampon 10X (1X final), 1,5 µL de MgCl<sub>2</sub>, 1 µL de dNTP (2,5 mM chaque), 1 µL de la solution de primers diluée (10µM chaque) et 0,2 µL de Taq Polymerase (10 unités, ADN polymérase AmpliTaq Gold™, Life Technologies) ont été ajoutés à 1µL d'ADN tumoral ou à 1µL d'eau Nuclease Free. La réaction de PCR a été réalisée sur un Thermocycleur (Applied Biosystem) selon le programme Touchdown-60 (12 min à 95°C ; 2 cycles à 60°C, suivis de 2 cycles à 59°C, 2 cycles à 58°C, 3 cycles à 57°C, 3 cycles à 56°C, 4 cycles à 55°C, 4 cycles à 54°C, 5 cycles à 53°C et enfin 10 cycles à 52°C avec pour chaque cycle 30 sec à 94°C de dénaturation et 1 min à 72°C d'élongation ; 20 min à 72°C). A l'issue de la réaction de PCR, 10 µL de chaque produit de PCR ont été ajoutés à 2 µL de TRACKIT loading Buffer (Invitrogen) puis déposés sur un gel d'agarose 2% en TAE 1X (Euromedex) en présence de SYBR® Safe DNA gel stain (Invitrogen). Après 45 min de migration à 100V, une photo du gel a été réalisée au ChemiDoc ADN Imaging System (Bio-Rad). Le restant des solutions de PCR a ensuite été envoyé à un prestataire externe (Genoscreen) pour séquençage Sanger avec purification.

### **Analyse des données de *CGH-Array* et de séquençage**

L'estimation de la ploïdie a été réalisée en intégrant l'état d'hétérozygotie, le nombre de copies et les niveaux de pertes. Pour chaque cas, le nombre de copies, le statut d'hétérozygotie et la présence de cassures a été analysées aux locus des gènes *MLH1*, *PMS2*, *MSH2*, *MSH6*, *PTEN*, *RBI*, *TP53*, *ATRX* sur le logiciel ChAS. La recherche de variants pathogènes tumoraux ou constitutifs des gènes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* sur les données de *Whole Genome Sequencing* des sarcomes de la cohorte ICGC a été réalisée à l'aide du logiciel IGV (v2.11.3). Les polymorphismes détectés ont ensuite été croisés par position avec la base de données InSIGHT DNA Variant Database. Le score d'index génomique (GI) a été calculé comme suit  $GI=A^2/C$  où A correspond au nombre total d'altérations et C au nombre de chromosomes affectés par ces altérations. Le cut-off de 10 a été choisi en accord aux données de littérature (Lartigue et al. 2015).

### **Résultats**

Nous présentons ici les résultats obtenus sur les **22 premiers sarcomes à génomique complexe de la tumorothèque SarcLynch-GI**, comprenant 18 sarcomes avec SL de la cohorte clinique **SarcLynch** et 4 sarcomes sporadiques de la cohorte **SarcoMMR** (Tableau 1).

### **Extraction des acides nucléiques et réalisation des *CGH Array***

Des aliquots d'ADN ont été mis à disposition par le laboratoire d'anatomopathologie de l'IUCT-Oncopole pour les **16 tumeurs conservées en bloc de paraffine (FFPE)**. Nous avons réalisé l'extraction d'ADN pour les **6 échantillons cryoconservés**. La caractérisation génomique de ces tumeurs a été réalisée par *CGH Array* sur puces OncoScan CNV™ pour les cas FFPE et CytoScan HD™ pour les cas cryoconservés. Aucun échec de technique n'est survenu. Deux profils CGH ne présentaient aucun réarrangement et aucune cellule tumorale n'a été retrouvée sur le contrôle Hématoxyline Eosine (HE) de ces échantillons (E11 et E19). Le statut d'hétérozygotie n'était pas interprétable pour un échantillon (E18). Ces trois échantillons ont été jugés trop contaminés en cellules normales et retirés de l'analyse. **Dix-neuf échantillons sont donc inclus dans l'analyse, correspondant à 17 sarcomes : 15 sarcomes avec SL et 2 sarcomes sporadiques (Tableau 1).**

Pour deux sarcomes, deux échantillons tumoraux par sarcome ont été analysés : 1 chordome avec SL (E14 sur biopsie pré-thérapeutique pauci-cellulaire et E15 sur pièce opératoire) et 1 UPS sporadique (E21 sur pièce opératoire avec 20% de cellules tumorales et E20 sur lignée primaire issue d'une biopsie pré-thérapeutique) avec des profils concordants.

### Analyse des profils *CGH Array*

#### a) Caractérisation des réarrangements chromosomiques :

Afin de caractériser le profil d'instabilité génomique de ces sarcomes, nous avons analysé la présence et le nombre de réarrangements chromosomiques. Tous les sarcomes présentent des gains et des pertes chromosomiques multiples et sont réarrangés avec un phénotype d'instabilité chromosomique (CIN+).

**La totalité des sarcomes de phénotype MSI ont donc également un phénotype CIN+** (Figures 2 et 3). Afin de comparer le degré d'instabilité chromosomique entre sarcomes MSI et MSS, nous avons quantifié le phénotype CIN par le calcul du *genomic index* (GI). Le GI moyen était de 162 dans l'ensemble des cas analysés, de 88 (14-204) pour les sarcomes MSI (N=7) et de 70 (25-210) pour les sarcomes MSS (N=7). Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée ( $p=0.7104$ , test Mann-Whitney).

**Concernant les 15 sarcomes avec SL**, aucun réarrangement récurrent n'a été identifié. Trois présentent une perte chromosomique comprenant le locus du gène *MMR* muté constitutivement (N=2/9 *MSH2* et N=1/2 *MSH6*). Concernant les gènes impliqués dans la sarcomagenèse, 40% (N=6/15) présentent des réarrangements de *RBI* ou d'*ATRX* et 27% (N=4/15) des cas présentent des réarrangements de *PTEN* ou de *TP53*. Huit sarcomes (53%) ne présentent aucune variation du nombre de copies au locus du gène *MMR* muté en germlinal (**E2 à E9**). Huit (53%) ne présentent aucune variation du nombre de copies pour les gènes *RBI* et *TP53* et sont diploïdes.

**Concernant les 2 sarcomes sporadiques**, E20 présente une perte des protéines MSH2-MSH6 en IHC et le profil CGH identifie une cassure concordante au locus du gène *MSH2* avec une perte du bras court du chromosome 2p (Chr2p) contenant le locus de *MSH6*. E22 présente une perte des protéines MLH1-PMS2 en IHC et le profil CGH retrouve une perte concordante du Chr3p contenant le locus du gène *MLH1*. E20 présente une perte de *TP53* et d'*ATRX* et E22 présente une perte de *PTEN*, *RBI* et *TP53*.

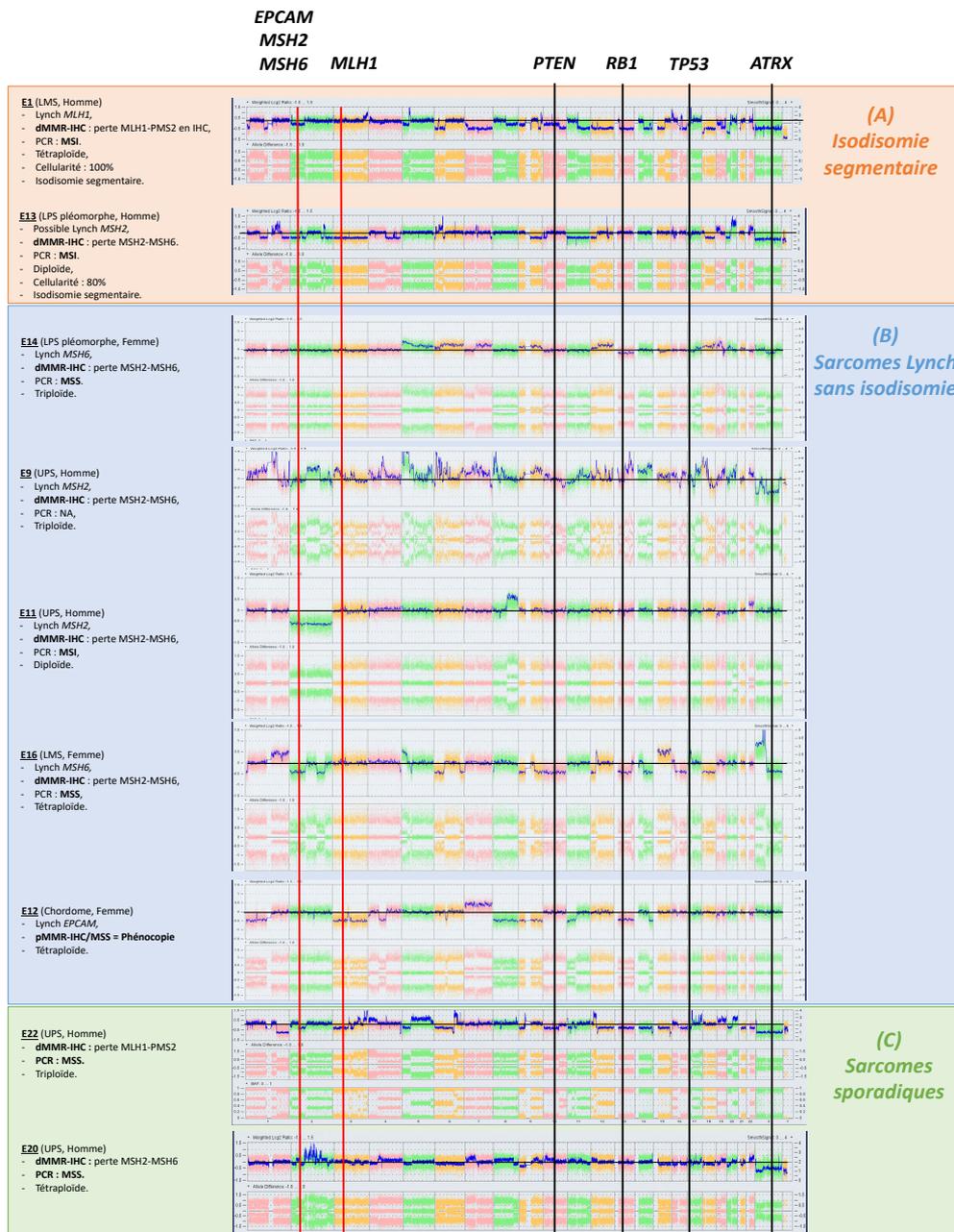
#### b) Caractérisation de la ploïdie :

Afin de tester l'hypothèse que les sarcomes MSI sont préférentiellement diploïdes nous avons caractérisé la ploïdie pour chaque échantillon. Neuf sarcomes sont diploïdes et sont développés chez des patients avec SL (N=9/15, 60%). Les sarcomes MSI sont significativement plus diploïdes (N=6/7, 86%) que les sarcomes MSS (N=2/7, 29%) ( $p=0,037$ , Test du  $\chi^2$ ), avec un enrichissement en tumeurs diploïdes dans les sarcomes MSI. Les deux sarcomes sporadiques sont aneuploïdes.

Afin de confirmer la ploïdie estimée de l'échantillon sporadique E22 (lignée cellulaire OC148 P30) un étalement chromosomique de cette lignée a été réalisé. Une évolution sous-clonale de la lignée a pu être identifiée avec des contingents diploïdes, triploïdes ou tétraploïdes (Figure 4). Ainsi, 37 mitoses ont été comptabilisées avec une médiane de 54 chromosomes par noyaux, correspondant à une lignée

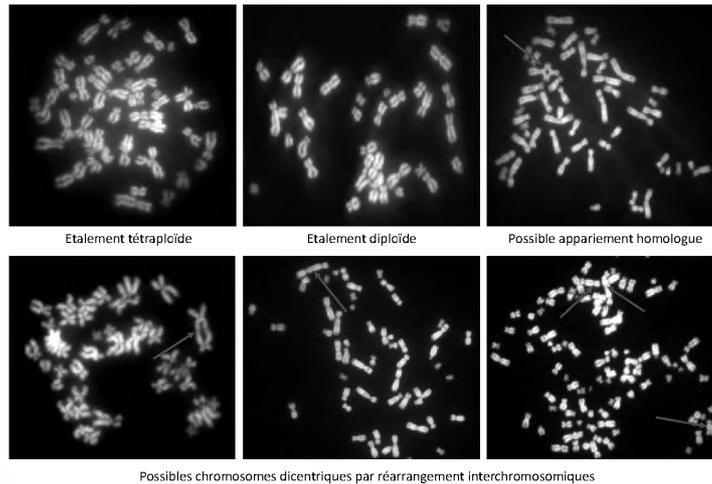


**Figure 2 :** Profils CGH des sarcomes avec phénotype d'isodiploïdie étendue.



**Figure 3 :** Profils CGH des sarcomes (A) Lynch avec isodisomie segmentaire ; (B) Lynch sans isodisomie et (C) sporadiques.

triploïde avec pertes. Ce résultat est concordant avec les pertes retrouvées sur le profil CGH et l'estimation de la ploïdie à travers cette technique. L'étalement a également permis d'identifier des structures compatibles avec des réarrangements interchromosomiques (non identifiables sur CGH), avec de possibles chromosomes dicentriques, acrocentriques longs ou bien un appariement homologue (Figure 4).



**Figure 4 :** Étalement chromosomique de la lignée OC148 à passage 31 (E22).

c) Caractérisation de l'hétérozygotie :

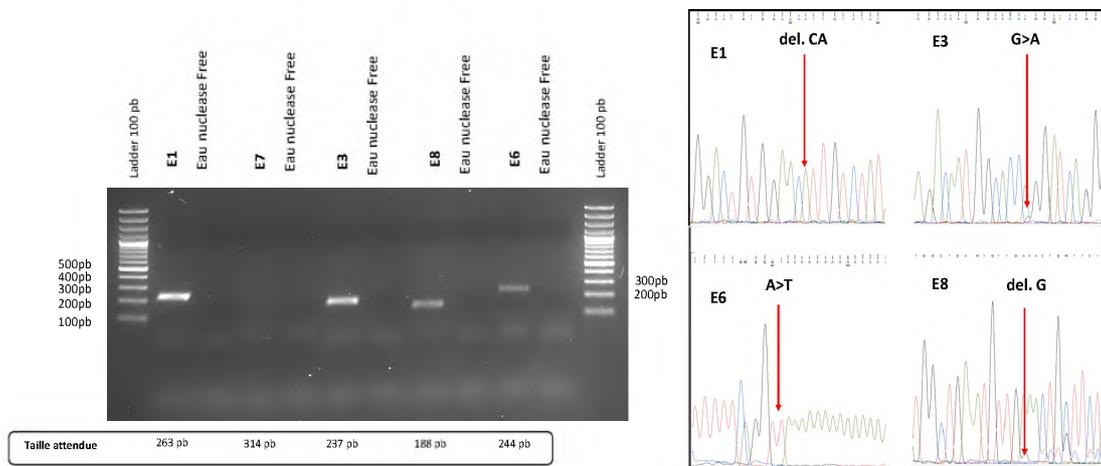
Afin d'interpréter l'état d'hétérozygotie pour des gènes d'intérêt, la différence allélique et la fréquence allélique B (BAF) ont été analysées pour chacun des cas. Dix cas présentaient une perte d'hétérozygotie sans variation du nombre de copies, correspondant à un phénotype d'isodisomie. Huit de ces cas présentaient une isodisomie de la totalité de plusieurs chromosomes, que nous définirons comme un phénotype d'isodisomie « étendue » (E2 à E9). Les deux autres sarcomes (E1 et E13) présentaient une isodisomie concernant uniquement un segment chromosomique, que nous définirons comme un phénotype d'isodisomie « segmentaire ». La totalité des cas isodisomiques étaient des sarcomes avec SL et le phénotype d'isodisomie étendue était retrouvé dans 53% des sarcomes avec SL (N=8/15).

**Concernant les sarcomes avec SL et phénotype d'isodisomie étendue**, dans la totalité des cas le chromosome comprenant le gène *MMR* muté en germinal est isodisomique et est donc à l'état homozygote (Chr2p pour *MSH2* ou Chr3p pour *MLH1*). L'échantillon E4 présente une mutation *framesh.ft* pathogène de l'exon 4 de *TP53* (Leu93Valfs\*55) à l'état homozygote signant la déficience de *TP53* dans ce sarcome. La totalité de ces sarcomes sont également homozygotes pour les gènes

*PTEN*, *RBI* et *TP53*. Le statut mutationnel pour ces gènes pour chacun des cas sera défini en *RNA-Sequencing*. Quatre-vingt-huit pourcents (N=7/8) des sarcomes avec un phénotype d'isodisomie étendue sont diploïdes.

**Concernant les sarcomes avec SL et phénotype d'isodisomie segmentaire**, l'échantillon E1 est développé chez un patient avec un variant germinale pathogène de *MLH1* et présente une isodisomie segmentaire unique du Chr3p (comprenant le locus de *MLH1*). L'échantillon E13 présente une isodisomie segmentaire unique du Chr17p (comprenant le locus de *TP53*) et ne présentait pas d'isodisomie du Chr2p (comprenant le locus de *MSH2*).

Nous avons émis l'hypothèse que l'isodisomie soit la conséquence d'un mécanisme de duplication de la mutation mono-allélique germinale de chaque patient, afin d'acquérir une seconde mutation pathogène qui correspondrait au « 2<sup>ème</sup> hit » selon le modèle de Knudson. Afin de confirmer cette hypothèse, et connaissant la mutation identifiée en germinale pour chaque patient, nous avons réalisé une PCR avec un séquençage Sanger au niveau de la région génomique contenant la mutation connue pour chaque patient chez qui nous disposions d'ADN (Figure 5 et amorces en Tableau 2). Un échec de technique est survenu pour un échantillon (E7), son statut mutationnel ne sera pas connu (plus d'ADN disponible). Pour les quatre autres sarcomes, la PCR a permis d'identifier la mutation connue en germinale à l'état homozygote. Ce résultat vient étayer l'hypothèse d'une duplication de la mutation mono-allélique germinale selon notre modèle.



**Figure 5 :** PCR avec séquençage Sanger sur les mutations germinales connues pour 5 cas isodisomiques.

### **Cohorte contrôle ICGC**

Afin de savoir si le phénotype d'isodisomie étendue décrit précédemment était spécifique des sarcomes avec SL, nous avons analysé les profils génomiques obtenus à partir de *Whole genome sequencing* d'une cohorte contrôle (ICGC) comprenant 130 léiomyosarcomes sporadiques préalablement caractérisés par l'équipe. Nous avons identifié 2 léiomyosarcomes (LMS9T et LMS49T) avec un phénotype d'isodisomie étendue (N=2/130, 1.5%). Le LMS9T était de phénotype pMMR-IHC sur TMA et le LMS49T était non interprétable en IHC sur TMA, sans confirmation possible sur bloc FFPE (bloc non disponible au laboratoire). L'analyse des variants ponctuels pour les gènes *MLH1*, *EPCAM*, *MSH2*, *MSH6* et *PMS2* n'a pas identifié de variant pathogène de classe 4 ou 5 dans le génome constitutionnel ni tumoral de ces patients, confirmant l'absence de SL pour ces deux sarcomes. Le dépistage du phénotype MMR en IHC sur TMA (N=103) puis confirmé sur bloc FFPE (N=55) a identifié 2 léiomyosarcomes dMMR-IHC (LMS56T et LMS85T1). Aucun variant germlinal pathogène dans le génome germlinal n'a été retrouvé, en faveur du caractère sporadique de ces deux sarcomes. L'analyse du profil génomique de ces deux sarcomes dMMR-IHC n'a pas permis d'identifier le phénotype d'isodisomie étendue ni segmentaire.

### **Discussion**

Dans le cadre de mon travail de Master 2, nous avons caractérisé le profil génomique de **17 sarcomes dont 15 issus de patients porteurs d'un Syndrome de Lynch**. Cette analyse a permis d'identifier 3 points clés : (1) ces sarcomes présentaient une instabilité chromosomique comparable aux sarcomes sporadiques, (2) une majorité de sarcomes à génomique complexe sont diploïdes chez les patients avec SL, (3) 53% des sarcomes avec SL présentaient un phénotype d'isodisomie étendue.

### **Analyse des résultats**

Contrairement aux carcinomes dMMR/MSI, l'ensemble des sarcomes avec SL présentaient une instabilité chromosomique comparable à celles des sarcomes à génomique complexe sporadiques. Ces résultats remettent en question le « dogme » selon lequel ces deux formes d'instabilité génomique seraient mutuellement exclusives. Une majorité de sarcomes avec SL sont diploïdes, contrairement aux sarcomes à génomique complexe sporadiques dont l'aneuploïdie est un événement majeur de l'oncogenèse. Cela suppose une voie d'oncogenèse distincte pour les sarcomes développés chez des patients avec SL.

Les réarrangements des gènes *RBI* et *TP53* sont classiquement retrouvés dans 75% des sarcomes à génomique complexe sporadiques. Dans 53% des sarcomes avec SL, aucune perte ni gain n'a été retrouvé pour ces gènes. De plus, ces sarcomes étaient tous diploïdes. D'autres translocations

équilibrées de ces gènes sont possibles mais non identifiables avec la technique utilisée de *CGH Array*. Dans le contexte de SL, on peut émettre l'hypothèse que ces gènes soient altérés suite à des événements mutationnels. D'autres analyses, telles que les données transcriptomiques issues du *RNA-Sequencing* actuellement en cours, pourront participer à tester cette hypothèse.

Cinquante-trois pourcents des sarcomes avec SL présentaient un phénotype d'isodisomie étendue, phénotype non retrouvé dans les 2 sarcomes dMMR-IHC sporadiques analysés et seulement 1.5% des sarcomes sporadiques de la cohorte contrôle ICGC utilisée dans notre travail. Sans que l'on puisse parler de spécificité de ce phénotype, il semble exister un fort enrichissement dans les sarcomes avec SL, dans la limite des cas analysés. Peu de littérature est disponible concernant ce phénotype dans les carcinomes MSI : il est admis que ces carcinomes sont peu réarrangés et d'équipes ont analysé les pertes et gains chromosomiques en parallèle de la perte d'hétérozygotie. Dans une cohorte de 38 carcinomes MSI (22 développés dans le cadre d'un Lynch et 16 sporadiques), Puijibroek et al ont rapporté 41% (N=9/22) d'isodisomie parmi les carcinomes Lynch contre seulement 2 cas parmi les sporadiques (N=2/16, 10%) (van Puijibroek et al. 2008). Dans tous les cas avec SL, il s'agissait d'une isodisomie segmentaire comprenant la région du gène connu muté chez les patients, suggérant là-aussi un mécanisme d'acquisition par duplication de la mutation mono-allélique retrouvée en germlinal. En revanche, il n'a pas été rapporté d'isodisomie étendue comme dans les cas des sarcomes étudiés dans le cadre de ce projet.

### **Hypothèses d'oncogénèse des sarcomes avec SL avec phénotype d'isodisomie**

Sur la base des données de littérature, nous proposons ci-après deux hypothèses pouvant expliquer la présence de ces phénotypes dans les sarcomes Lynch.

#### a) Hypothèse d'oncogénèse des sarcomes avec isodisomie segmentaire

Des échanges de séquences d'ADN par *crossing-over* entre chromatides sœurs ou entre chromatides homologues peuvent survenir en interphase ou lors de la mitose, définissant le phénomène de recombinaison mitotique. La recombinaison mitotique par échanges entre chromatides homologues est médiée par le système de recombinaison homologue (RH) et aboutit à une conversion génique. Ces événements de conversion génique peuvent survenir de manière spontanée ou suite à la réparation d'une cassure double-brins selon le mode de résolution des jonctions de Holiday (LaFave and Sekelsky 2009). Après mitose, une cellule fille peut donc obtenir deux copies d'un même segment chromosomique et donc être isodisomique pour cette région du génome (isodisomie segmentaire). Physiologiquement, le système MMR inhibe ces phénomènes de *crossing-over* entre chromosomes homologues car source de mésappariements. Chez la levure, il a été montré que la déficience MMR

était associée à une diminution de l'inhibition de la RH mitotique, comparativement à un modèle pMMR (Chen and Jinks-Robertson 1999). **Nous pouvons émettre l'hypothèse que la diminution d'inhibition de la recombinaison mitotique en cas de déficience MMR favorise les événements de conversion génique et donc d'isodisomie segmentaire** (Figure S1).

b) Hypothèses d'oncogenèse des sarcomes avec isodisomie étendue

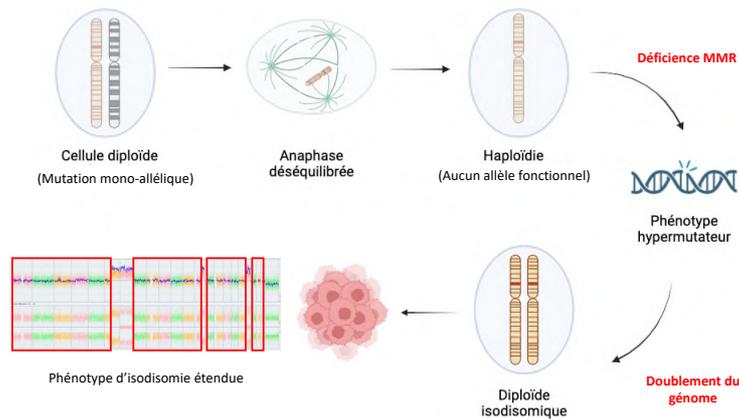
Par opposition à l'isodisomie segmentaire, dans le cas d'une isodisomie étendue, il existe une perte d'hétérozygotie de chromosomes entiers, qui ne peut être expliquée par des phénomènes de recombinaison mitotique. Nous émettons l'hypothèse que ce phénotype soit la conséquence d'une anomalie mitotique.

Pussila *et al.* ont récemment rapporté que la présence d'une mutation mono-allélique du gène *MLH1* dans de la muqueuse colique saine chez des patients avec SL indemnes de cancers, était associée à une dérégulation du point de contrôle mitotique responsable d'une désorganisation du fuseau mitotique et des chromosomes lors de la mitose (Pussila et al. 2024). Dans ce modèle, la comparaison entre muqueuse colique saine (mutation *MMR* mono-allélique) et cancer colo-rectal (mutation *MMR* bi-allélique) a permis de montrer que les **anomalies mitotiques étaient des événements précoces de l'oncogenèse, précédant l'instabilité microsatellitaire** (Pussila et al. 2024). Ces résultats indiquent que la présence d'une seule mutation mono-allélique dans le gène *MLH1* est suffisante pour déréguler le cycle mitotique et donner un phénotype d'instabilité chromosomique. Dans un modèle de fibroblastes murins avec perte de *MSH2*, Campbell *et al.* rapportent une augmentation du nombre de centrosomes, un défaut d'organisation du fuseau mitotique, source de ségrégations anormales et d'instabilité chromosomique (Campbell et al. 2006). **Ces deux modèles rapportent des altérations mitotiques sources d'aneuploïdie**. Or, dans 86% des sarcomes avec isodisomie étendue que nous avons rapportés, le génome est diploïde et non aneuploïde.

L'étude majeure de Steele *et al.* s'intéressant aux différentes voies d'oncogenèse dans un modèle de sarcomes pléomorphes à génomique complexe, rapporte 10% (N=7/76) des cas avec un phénotype isodisomique sans que le caractère segmentaire ou étendu ne soit rapporté (Steele et al. 2019). Dans son modèle, l'oncogenèse des sarcomes isodisomiques **inclut une étape précoce et unique de mauvaise ségrégation aboutissant à un génome majoritairement haploïde**, suivie d'une étape d'acquisition de mutations somatiques, puis d'un doublement tardif du génome aboutissant à un génome majoritairement diploïde. **Ce passage par une étape d'haploïdie suivie tardivement d'un doublement du génome est concordante avec la diploïdie majoritairement retrouvée dans nos sarcomes avec phénotype d'isodisomie étendue**. Dans cette étude, il est intéressant de noter que 43% (N=3/7) des cas isodisomiques étaient porteurs d'une mutation somatique d'un gène *MMR* (2 *MSH2*

et 1 *MSH6*) et 60% (N=3/5) des sarcomes avec mutation d'un gène *MMR* présentaient un phénotype d'isodisomie.

Sur la base de ces modèles d'oncogenèse, respectivement dans des modèles Lynch et dans un modèle de sarcomes à génomique complexe, nous émettons l'hypothèse que l'oncogenèse des sarcomes avec SL avec phénotype d'isodisomie étendue puisse suivre les étapes suivantes (Figure 6) :



**Figure 6 :** Oncogenèse proposée des sarcomes Lynch isodisomiques :

- Haploinsuffisance *MLH1* causant une désorganisation du fuseau mitotique, centrosomes surnuméraires et perte des points de contrôle mitotique,
- Survenue d'une mitose déséquilibrée en anaphase,
- Passage par une étape de génome haploïde avec déficience du système MMR en la présence d'un seul allèle porteur d'une mutation délétère,
- Acquisition du phénotype d'instabilité microsatellitaire et mutations secondaires des gènes *TP53*, *RBI*,
- Doublement du génome tardif et retour à un génome majoritairement diploïde et phénotype isodisomique.

Notre hypothèse est concordante avec les résultats des PCR ciblées sur ADN tumoral des patients avec ce phénotype d'isodisomie étendue, chez qui on retrouve à l'état homozygote la mutation connue en germinale, confirmant une étape de duplication de la mutation mono-allélique constitutive. Ces résultats seront consolidés par l'analyse en *RNA-Sequencing*.

### Perspectives et poursuite des expérimentations

#### a) Profil transcriptomique (*RNA-Sequencing*)

Nous avons réalisé la caractérisation du profil transcriptomique de 4 échantillons congelés : 2 sarcomes sporadiques et 2 sarcomes avec SL. L'analyse est en cours. Nous prévoyons tout d'abord de comparer l'expression différentielle entre les sarcomes avec SL et les sarcomes sporadiques, puis de réaliser une analyse de « *gene set enrichment* » (GSEA) afin d'identifier des voies de signalisation enrichies dans chacune des populations. Nous chercherons notamment une expression différentielle dans les voies de

ségrégation chromosomique et du point de contrôle mitotique. Nous souhaitons également rechercher la présence de mutations des gènes clés de la sarcomagenèse par comparaison au transcriptome de référence.

b) Étude de l'instabilité microsatellitaire en NGS (MSI-Care)

Sept sarcomes analysés sont de phénotype MSS en biologie moléculaire (panel NCI-Pentaplex) et dMMR en IHC, soit une discordance de 35% contre 15% des cancers colo-rectaux (Jaffrelot et al. 2022). Nous faisons l'hypothèse que le panel NCI-Pentaplex, initialement validé dans les cancers colo-rectaux, manque de sensibilité dans les tumeurs mésenchymateuses. Pour répondre à cette hypothèse nous collaborons avec l'équipe INSERM du Pr Duval afin d'évaluer ces sarcomes selon le panel NGS MSI-Care (Ratovomanana et al. 2021). Les analyses des cas envoyés sont actuellement en cours et les résultats sont attendus courant du mois de Juillet 2024.

c) Analyse de la séquence temporelle mutationnelle (*Timing*)

Nous avons proposé un modèle d'oncogenèse pour les sarcomes avec isodisomie étendue, basé sur les données récentes de littérature décrites d'une part dans les sarcomes à génomique complexe, et d'autre part dans les carcinomes de patients avec SL. Ce modèle reste spéculatif. Une stratégie pour tester cette hypothèse serait de réaliser une analyse de *timing* mutationnel (Jolly and Loo 2018). Cette analyse bio-informatique permet de « dater » un événement mutationnel par rapport à un autre permettant une estimation de la séquence temporelle d'acquisition de chaque événement tumoral. A ce titre, nous prévoyons d'entamer une collaboration avec l'équipe du Dr Van Loo qui a mis au point cette technique.

### **Limites**

Notre étude présente plusieurs limites. Premièrement, le faible effectif de la cohorte ne permet pas une généralisation de nos résultats et le faible nombre de sarcomes sporadiques analysés à ce jour rend difficile la comparaison entre nos deux groupes. Ce point sera amélioré car plusieurs cas sporadiques et Lynch sont en cours d'extraction d'acides nucléiques et vont venir élargir la cohorte. Deuxièmement, nous n'avons analysé qu'un seul échantillon tumoral de pRMS, qui est l'une des histologies particulièrement enrichies dans la cohorte clinique SarcLynch. La rareté de ce sous-type de tumeurs à l'échelle nationale et l'épuisement des échantillons tumoraux existants limitent ces analyses. Troisièmement, la technique utilisée (*CGH Array*) ne permet pas l'analyse des réarrangements inter (translocations) ou intra-chromosomiques équilibrés, qui sont des étapes importantes dans la sarcomagenèse sporadique. Cette limite pourra être levée par la réalisation des analyses prévues de *Whole Genome Sequencing*.

## Conclusion

Nous rapportons pour la première fois que les sarcomes développés dans le contexte d'un Syndrome de Lynch associent une instabilité microsatellitaire et chromosomique, comparablement aux sarcomes sporadiques. De plus, ils présentent certaines spécificités avec une majorité de sarcomes pléomorphes à génomique complexe diploïdes et un enrichissement fort (53%) en tumeurs avec un phénotype d'isodisomie étendue. Nous émettons l'hypothèse que ce phénotype soit la conséquence d'anomalies mitotiques dans un contexte de déficience du système *mismatch repair*. Nous proposons un modèle d'oncogenèse pouvant expliquer ce phénotype, incluant une étape de duplication de la mutation mono-allélique connue en germinale. Les analyses transcriptomiques sont en cours pour étayer notre hypothèse.

## Références

- Ballinger, Mandy L., Swetansu Pattnaik, Piyushkumar A. Mundra, Milita Zaheed, Emma Rath, Peter Priestley, Jonathan Baber, et al. 2023. "Heritable Defects in Telomere and Mitotic Function Selectively Predispose to Sarcomas." *Science (New York, N.Y.)* 379 (6629): 253–60. <https://doi.org/10.1126/science.abj4784>.
- Campbell, M. R., Y. Wang, S. E. Andrew, and Y. Liu. 2006. "Msh2 Deficiency Leads to Chromosomal Abnormalities, Centrosome Amplification, and Telomere Capping Defect." *Oncogene* 25 (17): 2531–36. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209277>.
- Carvalho, Sofia Daniela, Daniel Pissaloux, Amandine Crombé, Jean-Michel Coindre, and François Le Loarer. 2019. "Pleomorphic Sarcomas: The State of the Art." *Surgical Pathology Clinics, Soft Tissue Pathology*, 12 (1): 63–105. <https://doi.org/10.1016/j.path.2018.10.004>.
- Chen, W., and S. Jinks-Robertson. 1999. "The Role of the Mismatch Repair Machinery in Regulating Mitotic and Meiotic Recombination between Diverged Sequences in Yeast." *Genetics* 151 (4): 1299–1313. <https://doi.org/10.1093/genetics/151.4.1299>.
- Italiano, A., A. Bessede, M. Pulido, E. Bompas, S. Piperno-Neumann, C. Chevreau, N. Penel, et al. 2022. "Pembrolizumab in Soft-Tissue Sarcomas with Tertiary Lymphoid Structures: A Phase 2 PEMBROSARC Trial Cohort." *Nature Medicine* 28 (6): 1199–1206. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01821-3>.
- Jaffrelo, Marion, Nadim Farés, Anne Cécile Brunac, Anne Pascale Laurenty, Marie Danjoux, David Grand, Samira Icher, et al. 2022. "An Unusual Phenotype Occurs in 15% of Mismatch Repair-Deficient Tumors and Is Associated with Non-Colorectal Cancers and Genetic Syndromes." *Modern Pathology: An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 35 (3): 427–37. <https://doi.org/10.1038/s41379-021-00918-3>.
- Jolly, Clemency, and Peter Loo. 2018. "Timing Somatic Events in the Evolution of Cancer." *Genome Biology* 19 (July). <https://doi.org/10.1186/s13059-018-1476-3>.
- LaFave, Matthew C., and Jeff Sekelsky. 2009. "Mitotic Recombination: Why? When? How? Where?" *PLoS Genetics* 5 (3): e1000411. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000411>.
- Lartigue, Lydia, Agnès Neuville, Pauline Lagarde, Céline Brulard, Piotr Rutkowski, Paolo Dei Tos, Eva Wardelmann, et al. 2015. "Genomic Index Predicts Clinical Outcome of Intermediate-Risk Gastrointestinal

- Stromal Tumours, Providing a New Inclusion Criterion for Imatinib Adjuvant Therapy.” *European Journal of Cancer* 51 (1): 75–83. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.10.014>.
- Li, Guo-Min. 2008. “Mechanisms and Functions of DNA Mismatch Repair.” *Cell Research* 18 (1): 85–98. <https://doi.org/10.1038/cr.2007.115>.
- Marabelle, Aurelien, Dung T. Le, Paolo A. Ascierto, Anna Maria Di Giacomo, Ana De Jesus-Acosta, Jean-Pierre Delord, Ravit Geva, et al. 2020. “Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair–Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study.” *Journal of Clinical Oncology* 38 (1): 1–10. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02105>.
- Oers, J. M. M. van, Y. Edwards, R. Chahwan, W. Zhang, C. Smith, X. Pechuan, S. Schatzlein, et al. 2014. “The MutS $\beta$  Complex Is a Modulator of P53-Driven Tumorigenesis through Its Functions in Both DNA Double-Strand Break Repair and Mismatch Repair.” *Oncogene* 33 (30): 3939–46. <https://doi.org/10.1038/onc.2013.365>.
- Parsons, Michael T., Daniel D. Buchanan, Bryony Thompson, Joanne P. Young, and Amanda B. Spurdle. 2012. “Correlation of Tumour BRAF Mutations and MLH1 Methylation with Germline Mismatch Repair (MMR) Gene Mutation Status: A Literature Review Assessing Utility of Tumour Features for MMR Variant Classification.” *Journal of Medical Genetics* 49 (3): 151–57. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2011-100714>.
- Pinieux, Gonzague de, Marie Karanian, Francois Le Loarer, Sophie Le Guellec, Sylvie Chabaud, Philippe Terrier, Corinne Bouvier, et al. 2021. “Nationwide Incidence of Sarcomas and Connective Tissue Tumors of Intermediate Malignancy over Four Years Using an Expert Pathology Review Network.” *PloS One* 16 (2): e0246958. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246958>.
- Poumeaud, François. 2024. “Pleomorphic Rhabdomyosarcomas as a New Entity Associated with Lynch Syndrome: Results of the French SarcLynch Study.,” To be submitted 2024.
- Poumeaud, François, Valentin Thibaud, Vande Perre Pierre, Jaffrelot Marion, Bonnet Delphine, Chibon Frederic, Chevreau Christine, Selves Janick, Guimbaud Rosine, and Fares Nadim. 2023. “Special Features of Sarcomas Developed in Patients with Lynch Syndrome: A Systematic Review.” *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, June, 104055. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2023.104055>.
- Puijtenbroek, Marjo van, Anneke Middeldorp, Carli M. J. Tops, Ronald van Eijk, Heleen M. van der Klift, Hans F. A. Vasen, Juul Th. Wijnen, et al. 2008. “Genome-Wide Copy Neutral LOH Is Infrequent in Familial and Sporadic Microsatellite Unstable Carcinomas.” *Familial Cancer* 7 (4): 319–30. <https://doi.org/10.1007/s10689-008-9194-8>.
- Pussila, Marjaana, Aleksu Laiho, Petri Törönen, Pauliina Björkbacka, Sonja Nykänen, Kirsi Pylvänäinen, Liisa Holm, et al. 2024. “Mitotic Abnormalities Precede Microsatellite Instability in Lynch Syndrome-Associated Colorectal Tumorigenesis.” *EBioMedicine* 103 (May). <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.105111>.
- Randrian, Violaine, Camille Evrard, and David Tougeron. 2021. “Microsatellite Instability in Colorectal Cancers: Carcinogenesis, Neo-Antigens, Immuno-Resistance and Emerging Therapies.” *Cancers* 13 (12): 3063. <https://doi.org/10.3390/cancers13123063>.
- Ratovomanana, Toky, Romain Cohen, Magali Svrcek, Florence Renaud, Pascale Cervera, Aurélie Siret, Quentin Letourneur, et al. 2021. “Performance of Next-Generation Sequencing for the Detection of Microsatellite Instability in Colorectal Cancer With Deficient DNA Mismatch Repair.” *Gastroenterology* 161 (3): 814-826.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.05.007>.
- Rumilla, Kandelaria, Karen V. Schowalter, Noralane M. Lindor, Brittany C. Thomas, Kara A. Mensink, Steven

Gallinger, Spring Holter, et al. 2011. "Frequency of Deletions of EPCAM (TACSTD1) in MSH2-Associated Lynch Syndrome Cases." *The Journal of Molecular Diagnostics* 13 (1): 93–99. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2010.11.011>.

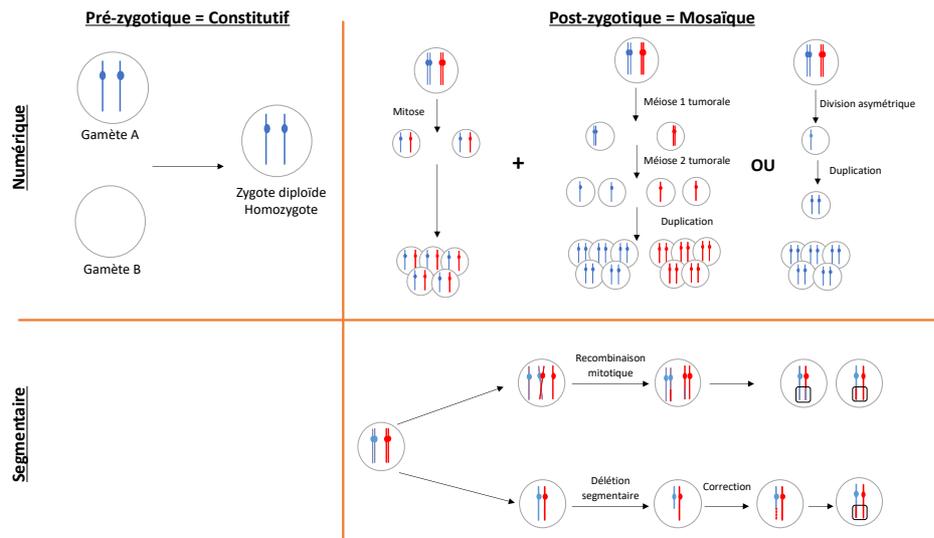
Spies, Maria, and Richard Fishel. 2015. "Mismatch Repair during Homologous and Homeologous Recombination." *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 7 (3): a022657. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022657>.

Steele, Christopher D., Maxime Tarabichi, Dahmane Oukrif, Amy P. Webster, Hongtao Ye, Matthew Fittall, Patrick Lombard, et al. 2019. "Undifferentiated Sarcomas Develop through Distinct Evolutionary Pathways." *Cancer Cell* 35 (3): 441–456.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2019.02.002>.

Suraweera, Nirosha, Alex Duval, Maryline Reperant, Christelle Vaury, Daniela Furlan, Karen Leroy, Raquel Seruca, Barry Iacopetta, and Richard Hamelin. 2002. "Evaluation of Tumor Microsatellite Instability Using Five Quasimonomorphic Mononucleotide Repeats and Pentaplex PCR." *Gastroenterology* 123 (6): 1804–11. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.37070>.

Vibert, Julien, and Sarah Watson. 2022. "The Molecular Biology of Soft Tissue Sarcomas: Current Knowledge and Future Perspectives." *Cancers* 14 (10): 2548. <https://doi.org/10.3390/cancers14102548>.

Annexe



**Figure S1 :** Mécanismes proposés pouvant aboutir à un phénotype d’isodisomie étendue (numérique) ou segmentaire.

## **CARACTÉRISATION CLINIQUE ET TUMORALE DES SARCOMES DÉVELOPPÉS CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS D'UN SYNDROME DE LYNCH : ÉTUDE NATIONALE « SARCLYNCH »**

---

### **RESUME EN FRANÇAIS :**

**Contexte :** L'identification de sarcomes chez des patients avec un Syndrome de Lynch (SL) questionne leur appartenance au sein du spectre tumoral du SL.

**Méthodologie :** Les patients ayant développé un sarcome dans le cadre d'un SL ont été identifiés entre 1991 et 2024 via deux bases de réseaux nationaux français (OFeLy et NetSarc). Les patients n'ayant pas un SL ou un diagnostic de sarcome avérés en centre expert ont été exclus.

**Résultats :** 82 patients ont été inclus depuis 23 centres français. Il existe un enrichissement en sarcomes pléomorphes (86%), notamment en sarcomes pléomorphes indifférenciés (UPS, 36%) et en rhabdomyosarcomes pléomorphes (pRMS, 21%). La majorité des patients (40%) avaient un variant germinale pathogène du gène *hMSH2*. Le phénotype MMR a été caractérisé pour 54% des cas : 77% des sarcomes sont dMMR-IHC ou MSI avec 32% de discordance entre immunohistochimie et biologie moléculaire. Le sarcome était le premier événement tumoral dans 40% des cas. L'immunothérapie a permis une réponse objective dans 50% des cas, dont 3 cas de réponses complètes.

**Conclusion :** Les UPS et les pRMS sont enrichis dans le contexte de Lynch, faisant reconsidérer leur inclusion dans le spectre étendu du SL. L'immunothérapie semble être une option thérapeutique pertinente pour ces patients. Des études prospectives sont nécessaires pour confirmer son utilité en pratique.

---

**TITLE:** Clinical and tumoral characteristics of sarcomas developed in patients with Lynch Syndrome: results of the French "SarcLynch" study.

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE :** Médecine spécialisée clinique

---

**MOTS-CLÉS :** Sarcomes, Syndrome de Lynch, Instabilité micro-satellitaire, Déficience mismatch repair, Rhabdomyosarcomes pléomorphes, *hMSH2*, Immunothérapie.

---

**INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de Santé de Toulouse  
37 Allées Jules Guesde  
31000 Toulouse

---

Directrice de thèse : Pr Rosine GUIMBAUD