Rhabdomyosarcome infantile à cellules fusiformes avec réarrangement de *VGLL2*: une tumeur pas si indolente.

Joanna Cyrta*, Arnaud Gauthier*, Marie Karanian, Andre F. Vieira, Liesbeth Cardoen, Nina Jehanno, Mégane Bouvet, Corinne Bouvier, Mina Komuta, François Le Loarer, Daniel Orbach, Angélique Rome, Véronique Minard-Colin, Bénédicte Brichard, Claire Pluchart, Stéphanie Pannier, Hervé Brisse, Philippe Petit, Camille Benoist, Birgit Geoerger, Anne Vincent-Salomon, Paul Fréneaux# et Gaëlle Pierron#.



Institut Curie, Paris ; Centre Léon Bérard, Lyon ; Hôpital La Timone, Marseille ; CU Saint-Luc, Bruxelles ; CHU de Reims ; Institut Gustave Roussy, Villejuif ; Institut Bergognié, Bordeaux ; Hôpital Necker, Paris

Rhabdomyosarcomes à cellules fusiformes

WHO Classification of Soft Tissue and Bone Tumors

WHO 2013

WHO 2020

SKELETAL MUSCLE TUMOURS		Skelet
Benign Rhabdomyoma		<i>Benign</i> 8900/0 8903/0
Adult type	8904/0	8904/0
Fetal type	8903/0	8905/0
Genital type	8905/0	<i>Malignai</i> 8910/3
Malignant		8910/3
Embryonal rhabdomyosarcoma		8920/3
(including botryoid, anaplastic)	8910/3	8901/3
Alveolar rhabdomyosarcoma		8912/3
(including solid, anaplastic)	8920/3	
Pleomorphic rhabdomyosarcoma	8901/3	
Spindle cell/sclerosing rhabdomyosarcoma	8912/3	

Skeletal muscle tumours

	2000/0	Dhahdamuama NOC	
	8900/0	Rhabdomyoma NOS	
	8903/0	Fetal rhabdomyoma	
	8904/0	Adult rhabdomyoma	
	8905/0	Genital rhabdomyoma	
	Malignant		
	8910/3	Embryonal rhabdomyosarcoma NOS	
	8910/3	Embryonal rhabdomyosarcoma, pleomorphic	
	8920/3	Alveolar rhabdomyosarcoma	
_	8901/3	Pleomorphic rhabdomyosarcoma NOS	
	8912/3	Spindle cell rhabdomyosarcoma	٦
		 Congenital spindle cell rhabdomyosarcoma with 	
		VGLL2/NCOA2/CITED2 rearrangements	
		 MYOD1-mutant spindle cell / sclerosing 	
		rhabdomyosarcoma	
		 Intraosseous spindle cell rhabdomyosarcoma (with 	
		TECRONICO A 2 rearrangements)	
		TFCP2/NCOA2 rearrangements)	ل

Rhabdomyosarcomes à cellules fusiformes

RMS à cellules fusiformes	Age au diagnostic	Sites	Histomorphologie	Pronostic
RMS congénitaux avec réarrangement de VGLL2/NCOA2/CITED2	Congénital ou première année	Tissus mous	Sclérosant et à cellules fusiformes	Bon (sarcome de bas grade)
RMS avec mutations de <i>MYOD1</i>	Tout âge	Tissus mous	Sclérosant et à cellules fusiformes	Mauvais (sarcome de haut grade)
RMS avec réarrangement de <i>TFCP</i> 2	Surtout jeunes adultes	Os, surtout cranio-facial	Epithélioïde et/ou à cellules fusiformes	Mauvais (sarcome de haut grade)

D'après :

Leiner, J. and F. Le Loarer, *The current landscape of rhabdomyosarcomas: an update.* Virchows Arch, 2020.

Rhabdomyosarcomes infantiles/congénitaux avec réarrangement de *VGLL2* et/ou *NCOA2*

Recurrent NCOA2 Gene Rearrangements in Congenital/Infantile Spindle Cell Rhabdomyosarcoma

Juan Miguel Mosquera, ^{1*} Andrea Sboner, ^{1,2} Lei Zhang, ³ Naoki Kitabayashi, ¹ Chun-Liang Chen, ³ Yun Shao Sung, ³ Leonard H. Wexler, ⁴ Michael P. LaQuaglia, ⁵ Morris Edelman, ⁶ Chandrika Sreekantaiah, ⁷ Mark A. Rubin, ¹ and Cristina R. Antonescu^{3*}

GENES, CHROMOSOMES & CANCER 52:538-550 (2013)

A Molecular Study of Pediatric Spindle and Sclerosing Rhabdomyosarcoma: Identification of Novel and Recurrent *VGLL2*-Related Fusions in Infantile Cases

Rita Alaggio¹, Lei Zhang², Yun-Shao Sung², Shih-Chiang Huang², Chun-Liang Chen², Gianni Bisogno³, Angelica Zin⁴, Narasimhan P Agaram², Michael P. LaQuaglia⁵, Leonard H. Wexler⁶, and Cristina R Antonescu²

Am J Surg Pathol. 2016 February; 40(2): 224–235.

Rhabdomyosarcomes infantiles/congénitaux avec réarrangement de *VGLL2* et/ou *NCOA2*

- Entité rare
- Congénitaux ou première année
- Tissus mous du cou, tronc, ou membres
- Filles = garçons
- Transcrits de fusion récurrents (co-activateurs transcriptionnels) :
 - en 5': le plus souvent VGLL2, parfois TEAD1 ou SRF
 - en 3' : *NCOA2* ou *CITED2*
- Réputés « de bon pronostic » : sur 19 cas publiés, aucun cas d'évolution métastatique et aucun décès

	Prise en charge	Sexe	DDN	Age au diag.	Site	Diagnostic initial	Fusion	Evolution clinique
Patient 1	Institut Curie, Paris	M	2012	0	Epaule	Fibromatose	VGLL2- NCOA2	 Non résecable Methotrexate-Vinblastine ; réponse -25% Progression locale à 2 ans Plusieurs lignes de chimio Métastases multiples (ganglions, poumons) Décès à 5 ans
Patient 2	Institut Curie, Paris CH Saint-Luc, Bruxelles	F	2011	0	Bras	Fibrosarcome infantile	VGLL2- NCOA2	 Non résecable Vincristine-D-Actinomycine ; stabilité Progression locale à 8 ans et métastases multiples (os, ganglions, poumons)
Patient 3	Institut Gustave Roussy, Villejuif American Hospital/CHU de Reims	F	2017	12 mois	Dorsal		VGLL2- CITED2	 Non résecable IVA 9 cycles; initialement réponse complète Progression locale à 2 ans ; chimio Métastases pulmonaires multiples Décès à 3 ans
Patient 4	La Timone, Marseille	F	2015	0	Lombaire	Fibromatose	VGLL2- NCOA2	 Non résecable Methotrexate-Vinblastine ; stabilité Chirurgie R2 à 10 mois Métastase surrénalienne unique à 4 ans IVA + chirurgie (primitif et mét) + RT Actuellement RC

	Prise en charge	Sexe	DDN	Age au diag.	Site	Diagnostic initial	Fusion	Evolution clinique
Patient 1	Institut Curie, Paris	M	2012	0	Epaule	Fibromatose	VGLL2- NCOA2	 Non résecable Methotrexate-Vinblastine ; réponse -25% Progression locale à 2 ans Plusieurs lignes de chimio Métastases multiples (ganglions, poumons) Décès à 5 ans
Patient 2	Institut Curie, Paris CH Saint-Luc, Bruxelles	F	2011	0	Bras	Fibrosarcome infantile	VGLL2- NCOA2	 Non résecable Vincristine-D-Actinomycine ; stabilité Progression locale à 8 ans et métastases multiples (os, ganglions, poumons)
Patient 3	Institut Gustave Roussy, Villejuif American Hospital/CHU de Reims	F	2017	12 mois	Dorsal		VGLL2- CITED2	 Non résecable IVA 9 cycles; initialement réponse complète Progression locale à 2 ans ; chimio Métastases pulmonaires multiples Décès à 3 ans
Patient 4	La Timone, Marseille	F	2015	0	Lombaire	Fibromatose	VGLL2- NCOA2	 Non résecable Methotrexate-Vinblastine ; stabilité Chirurgie R2 à 10 mois Métastase surrénalienne unique à 4 ans IVA + chirurgie (primitif et mét) + RT Actuellement RC

	Prise en charge	Sexe	DDN	Age au diag.	Site	Diagnostic initial	Fusion	Evolution clinique
Patient 1	Institut Curie, Paris	M	2012	0	Epaule	Fibromatose	VGLL2- NCOA2	 Non résecable Methotrexate-Vinblastine ; réponse -25% Progression locale à 2 ans Plusieurs lignes de chimio Métastases multiples (ganglions, poumons) Décès à 5 ans
Patient 2	Institut Curie, Paris CH Saint-Luc, Bruxelles	F	2011	0	Bras	Fibrosarcome infantile	VGLL2- NCOA2	 Non résecable Vincristine-D-Actinomycine ; stabilité Progression locale à 8 ans et métastases multiples (os, ganglions, poumons)
Patient 3	Institut Gustave Roussy, Villejuif American Hospital/CHU de Reims	F	2017	12 mois	Dorsal		VGLL2- CITED2	 Non résecable IVA 9 cycles; initialement réponse complète Progression locale à 2 ans ; chimio Métastases pulmonaires multiples Décès à 3 ans
Patient 4	La Timone, Marseille	F	2015	0	Lombaire	Fibromatose	VGLL2- NCOA2	 Non résecable Methotrexate-Vinblastine ; stabilité Chirurgie R2 à 10 mois Métastase surrénalienne unique à 4 ans IVA + chirurgie (primitif et mét) + RT Actuellement RC

	Prise en charge	Sexe	DDN	Age au diag.	Site	Diagnostic initial	Fusion	Evolution clinique	
Patient 1	Institut Curie, Paris	M	2012	0	Epaule	Fibromatose	VGLL2- NCOA2	 Non résecable Methotrexate-Vinblastine ; réponse -25% Progression locale à 2 ans Plusieurs lignes de chimio Métastases multiples (ganglions, poumons) Décès à 5 ans 	
Patient 2	Institut Curie, Paris CH Saint-Luc, Bruxelles	F	2011	0	Bras	Fibrosarcome infantile	VGLL2- NCOA2	 Non résecable Vincristine-D-Actinomycine ; stabilité Progression locale à 8 ans et métastases multiples (os, ganglions, poumons) 	
Patient 3	Institut Gustave Roussy, Villejuif American Hospital/CHU de Reims	F	2017	12 mois	Dorsal		VGLL2- CITED2	 Non résecable IVA 9 cycles; initialement réponse complète Progression locale à 2 ans ; chimio Métastases pulmonaires multiples Décès à 3 ans 	
Patient 4	La Timone, Marseille	F	2015	0	Lombaire	Fibromatose	VGLL2- NCOA2	 Non résecable Methotrexate-Vinblastine ; stabilité Chirurgie R2 à 10 mois Métastase surrénalienne unique à 4 ans IVA + chirurgie (primitif et mét) + RT Actuellement RC 	

	Prise en charge	Sexe	DDN	Age au diag.	Site	Diagnostic initial	Fusion	Evolution clinique
Patient 1	Institut Curie, Paris	M	2012	0	Epaule	Fibromatose	VGLL2- NCOA2	 Non résecable Methotrexate-Vinblastine ; réponse -25% Progression locale à 2 ans Plusieurs lignes de chimio Métastases multiples (ganglions, poumons) Décès à 5 ans
Patient 2	Institut Curie, Paris CH Saint-Luc, Bruxelles	F	2011	0	Bras	Fibrosarcome infantile	VGLL2- NCOA2	 Non résecable Vincristine-D-Actinomycine ; stabilité Progression locale à 8 ans et métastases multiples (os, ganglions, poumons)
Patient 3	Institut Gustave Roussy, Villejuif American Hospital/CHU de Reims	F	2017	12 mois	Dorsal		VGLL2- CITED2	 Non résecable IVA 9 cycles; initialement réponse complète Progression locale à 2 ans ; chimio Métastases pulmonaires multiples Décès à 3 ans
Patient 4	La Timone, Marseille	F	2015	0	Lombaire	Fibromatose	VGLL2- NCOA2	 Non résecable Methotrexate-Vinblastine ; stabilité Chirurgie R2 à 10 mois Métastase surrénalienne unique à 4 ans IVA + chirurgie (primitif et mét) + RT Actuellement RC

	Prise en charge	Sexe	DDN	Age au diag.	Site	Diagnostic initial	Fusion	Evolution clinique
Patient 1	Institut Curie, Paris	M	2012	0	Epaule	Fibromatose	VGLL2- NCOA2	 Non résecable Methotrexate-Vinblastine ; réponse -25% Progression locale à 2 ans Plusieurs lignes de chimio Métastases multiples (ganglions, poumons) Décès à 5 ans
Patient 2	Institut Curie, Paris CH Saint-Luc, Bruxelles	F	2011	0	Bras	Fibrosarcome infantile	VGLL2- NCOA2	 Non résecable Vincristine-D-Actinomycine ; stabilité Progression locale à 8 ans et métastases multiples (os, ganglions, poumons)
Patient 3	Institut Gustave Roussy, Villejuif American Hospital/CHU de Reims	F	2017	12 mois	Dorsal		VGLL2- CITED2	 Non résecable IVA 9 cycles; initialement réponse complète Progression locale à 2 ans ; chimio Métastases pulmonaires multiples Décès à 3 ans
Patient 4	La Timone, Marseille	F	2015	0	Lombaire	Fibromatose	VGLL2- NCOA2	 Non résecable Methotrexate-Vinblastine ; stabilité Chirurgie R2 à 10 mois Métastase surrénalienne unique à 4 ans IVA + chirurgie (primitif et mét) + RT Actuellement RC

	Prise en charge	Sexe	DDN	Age au diag.	Site	Diagnostic initial	Fusion	Evolution clinique
Patient 1	Institut Curie, Paris	M	2012	0	Epaule	Fibromatose	VGLL2- NCOA2	 Non résecable Methotrexate-Vinblastine ; réponse -25% Progression locale à 2 ans Plusieurs lignes de chimio Métastases multiples (ganglions, poumons) Décès à 5 ans
Patient 2	Institut Curie, Paris CH Saint-Luc, Bruxelles	F	2011	0	Bras	Fibrosarcome infantile	VGLL2- NCOA2	 Non résecable Vincristine-D-Actinomycine ; stabilité Progression locale à 8 ans et métastases multiples (os, ganglions, poumons)
Patient 3	Institut Gustave Roussy, Villejuif American Hospital/CHU de Reims	F	2017	12 mois	Dorsal		VGLL2- CITED2	 Non résecable IVA 9 cycles; initialement réponse complète Progression locale à 2 ans ; chimio Métastases pulmonaires multiples Décès à 3 ans
Patient 4	La Timone, Marseille	F	2015	0	Lombaire	Fibromatose	VGLL2- NCOA2	 Non résecable Methotrexate-Vinblastine ; stabilité Chirurgie R2 à 10 mois Métastase surrénalienne unique à 4 ans IVA + chirurgie (primitif et mét) + RT Actuellement RC

	Prise en charge	Sexe	DDN	Age au diag.	Site	Diagnostic initial	Fusion	Evolution clinique
Patient 1	Institut Curie, Paris	M	2012	0	Epaule	Fibromatose	VGLL2- NCOA2	 Non résecable Methotrexate-Vinblastine ; réponse -25% Progression locale à 2 ans Plusieurs lignes de chimio Métastases multiples (ganglions, poumons) Décès à 5 ans
Patient 2	Institut Curie, Paris CH Saint-Luc, Bruxelles	F	2011	0	Bras	Fibrosarcome infantile	VGLL2- NCOA2	 Non résecable Vincristine-D-Actinomycine ; stabilité Progression locale à 8 ans et métastases multiples (os, ganglions, poumons)
Patient 3	Institut Gustave Roussy, Villejuif American Hospital/CHU de Reims	F	2017	12 mois	Dorsal		VGLL2- CITED2	 Non résecable IVA 9 cycles; initialement réponse complète Progression locale à 2 ans ; chimio Métastases pulmonaires multiples Décès à 3 ans
Patient 4	La Timone, Marseille	F	2015	0	Lombaire	Fibromatose	VGLL2- NCOA2	 Non résecable Methotrexate-Vinblastine ; stabilité Chirurgie R2 à 10 mois Métastase surrénalienne unique à 4 ans IVA + chirurgie (primitif et mét) + RT Actuellement RC

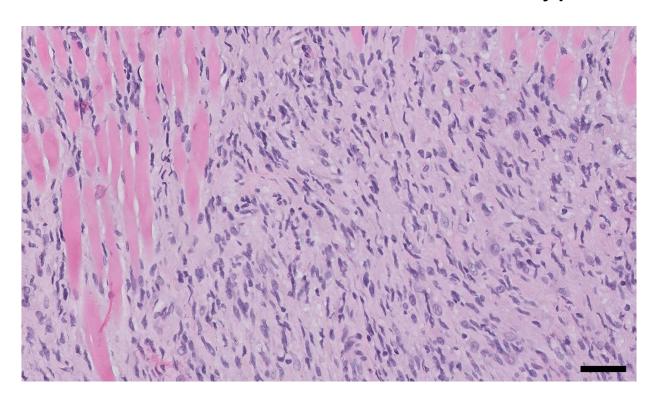
	Prise en charge	Sexe	DDN	Age au diag.	Site	Diagnostic initial	Fusion	Evolution clinique
Patient 1	Institut Curie, Paris	M	2012	0	Epaule	Fibromatose	VGLL2- NCOA2	 Non résecable Methotrexate-Vinblastine ; réponse -25% Progression locale à 2 ans Plusieurs lignes de chimio Métastases multiples (ganglions, poumons) Décès à 5 ans
Patient 2	Institut Curie, Paris CH Saint-Luc, Bruxelles	F	2011	0	Bras	Fibrosarcome infantile	VGLL2- NCOA2	 Non résecable Vincristine-D-Actinomycine ; stabilité Progression locale à 8 ans et métastases multiples (os, ganglions, poumons)
Patient 3	Institut Gustave Roussy, Villejuif American Hospital/CHU de Reims	F	2017	12 mois	Dorsal		VGLL2- CITED2	 Non résecable IVA 9 cycles; initialement réponse complète Progression locale à 2 ans ; chimio Métastases pulmonaires multiples Décès à 3 ans
Patient 4	La Timone, Marseille	F	2015	0	Lombaire	Fibromatose	VGLL2- NCOA2	 Non résecable Methotrexate-Vinblastine ; stabilité Chirurgie R2 à 10 mois Métastase surrénalienne unique à 4 ans IVA + chirurgie (primitif et mét) + RT Actuellement RC

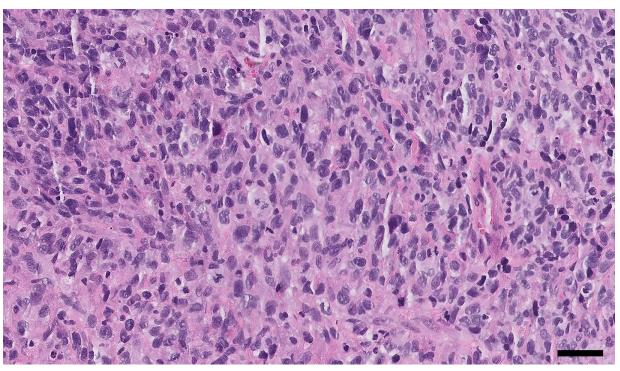
	Prise en charge	Sexe	DDN	Age au diag.	Site	Diagnostic initial	Fusion	Evolution clinique
Patient 1	Institut Curie, Paris	M	2012	0	Epaule	Fibromatose	VGLL2- NCOA2	 Non résecable Methotrexate-Vinblastine ; réponse -25% Progression locale à 2 ans Plusieurs lignes de chimio Métastases multiples (ganglions, poumons) Décès à 5 ans
Patient 2	Institut Curie, Paris CH Saint-Luc, Bruxelles	F	2011	0	Bras	Fibrosarcome infantile	VGLL2- NCOA2	 Non résecable Vincristine-D-Actinomycine ; stabilité Progression locale à 8 ans et métastases multiples (os, ganglions, poumons)
Patient 3	Institut Gustave Roussy, Villejuif American Hospital/CHU de Reims	F	2017	12 mois	Dorsal		VGLL2- CITED2	 Non résecable IVA 9 cycles; initialement réponse complète Progression locale à 2 ans ; chimio Métastases pulmonaires multiples Décès à 3 ans
Patient 4	La Timone, Marseille	F	2015	0	Lombaire	Fibromatose	VGLL2- NCOA2	 Non résecable Methotrexate-Vinblastine ; stabilité Chirurgie R2 à 10 mois Métastase surrénalienne unique à 4 ans IVA + chirurgie (primitif et mét) + RT Actuellement RC

	Prise en charge	Sexe	DDN	Age au diag.	Site	Diagnostic initial	Fusion	Evolution clinique
Patient 1	Institut Curie, Paris	M	2012	0	Epaule	Fibromatose	VGLL2- NCOA2	 Non résecable Methotrexate-Vinblastine ; réponse -25% Progression locale à 2 ans Plusieurs lignes de chimio Métastases multiples (ganglions, poumons) Décès à 5 ans
Patient 2	Institut Curie, Paris CH Saint-Luc, Bruxelles	F	2011	0	Bras	Fibrosarcome infantile	VGLL2- NCOA2	 Non résecable Vincristine-D-Actinomycine ; stabilité Progression locale à 8 ans et métastases multiples (os, ganglions, poumons)
Patient 3	Institut Gustave Roussy, Villejuif American Hospital/CHU de Reims	F	2017	12 mois	Dorsal		VGLL2- CITED2	 Non résecable IVA 9 cycles; initialement réponse complète Progression locale à 2 ans ; chimio Métastases pulmonaires multiples Décès à 3 ans
Patient 4	La Timone, Marseille	F	2015	0	Lombaire	Fibromatose	VGLL2- NCOA2	 Non résecable Methotrexate-Vinblastine ; stabilité Chirurgie R2 à 10 mois Métastase surrénalienne unique à 4 ans IVA + chirurgie (primitif et mét) + RT Actuellement RC

Données histopathologiques (1) - morphologie

Deux types de morphologie :

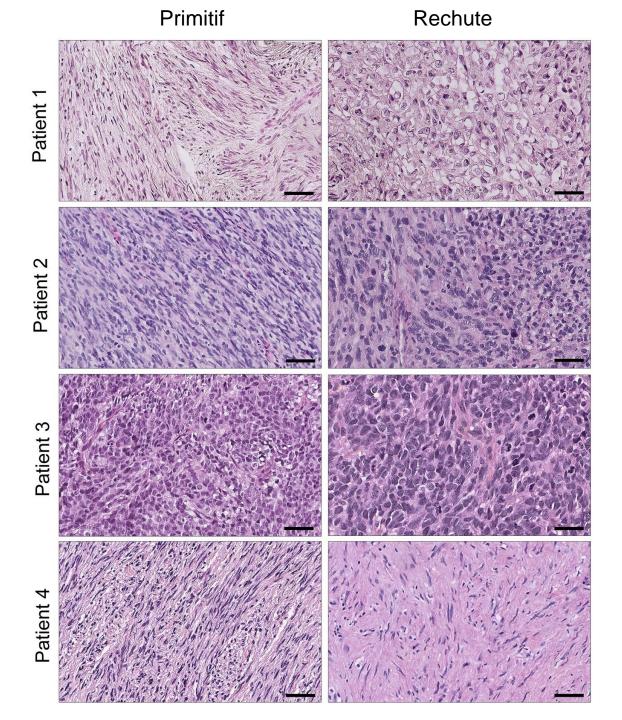




Morphologie de bas grade

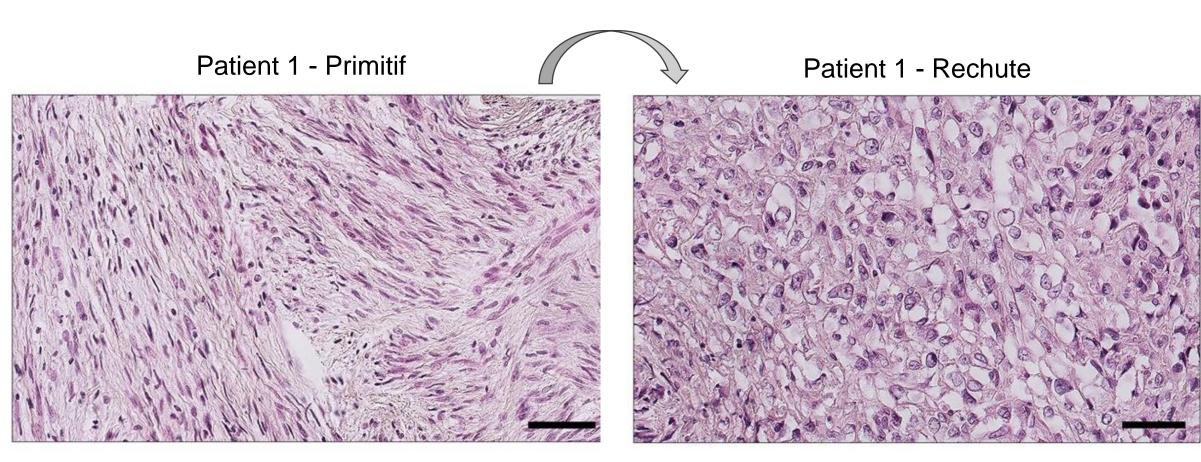
Morphologie de haut grade

déjà note dans : Allagio et al., *Am J Surg Path,* 2016 Watson et al., *J Pathol,* 2018



	Primitif	Rechute	
Patient 1	Bas grade	Haut grade	
Patient 2	Bas grade	Haut grade	
Patient 3	Haut grade	Haut grade	
Patient 4	Bas grade	Bas grade	

Possibilité d'une transformation de haut grade des RMS infantiles avec rearrangement de *VGLL2*



Morphologie de bas grade

Morphologie de haut grade

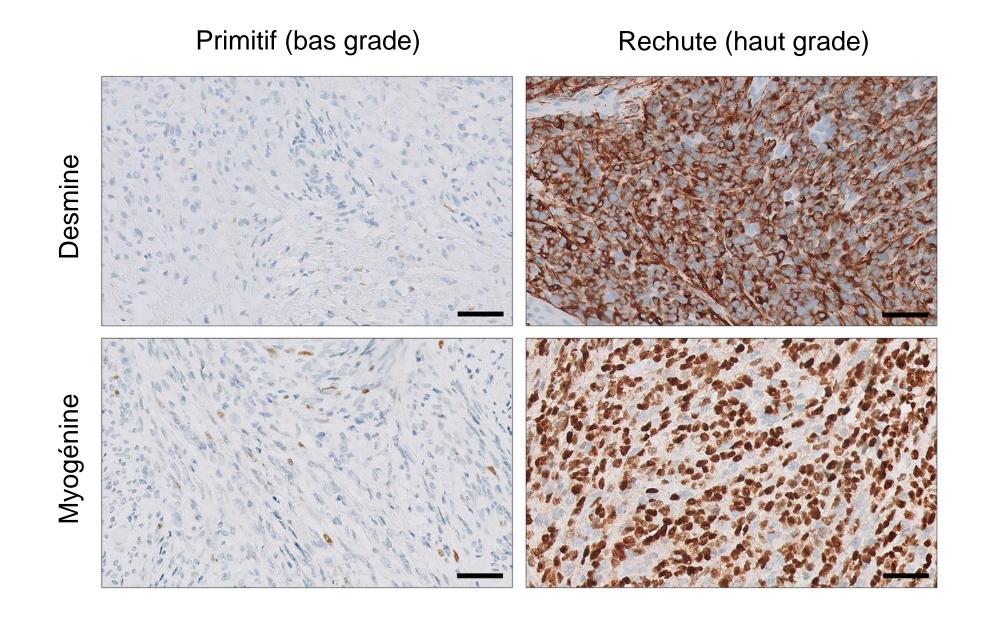
Données histopathologiques (2) - IHC

	Patient 1		Patient 2		Pati	ent 3	Patient 4	
Marqueur IHC	Primitif	Rechute	Primitif	Rechute	Primitif	Rechute	Primitif	Métastase
	Bas grade	Haut grade	Bas grade	Haut grade	Haut grade	Haut grade	Bas grade	Bas grade
Desmine	-	++	+	+++	+++	+++	-	++
Myogénine	+/-	+	++	+++	+++	+++	+	++
MyoD1	+	+	NA	NA	+++	+++	NA	++
Ki67	15-20%	70%	20%	NA	NA	NA	20%	NA
SMA	-	-	+	+++	NA	NA	NA	++
h-caldesmone	-	-	NA	NA	NA	NA	NA	-
S100	-	-	-	-	NA	NA	-	-
CD34	-	-	-	-	NA	NA	NA	NA
Pankératine	-	-	-	-	NA	NA	NA	NA

Données histopathologiques (2) - IHC

	Patie	ent 1	Patient 2		Patient 3		Patient 4	
Marqueur IHC	Primitif	Rechute	Primitif	Rechute	Primitif	Rechute	Primitif	Métastase
	Bas grade	Haut grade	Bas grade	Haut grade	Haut grade	Haut grade	Bas grade	Bas grade
Desmine	-	++	+	+++	+++	+++	-	++
Myogénine	+/-	+	++	+++	+++	+++	+	++
MyoD1	+	+	NA	NA	+++	+++	NA	++
Ki67	15-20%	70%	20%	NA	NA	NA	20%	NA
SMA	-	-	+	+++	NA	NA	NA	++
h-caldesmone	-	-	NA	NA	NA	NA	NA	-
S100	-	-	-	-	NA	NA	-	-
CD34	-	-	-	-	NA	NA	NA	NA
Pankératine	-	-	-	-	NA	NA	NA	NA

Patient 2



Données moléculaires

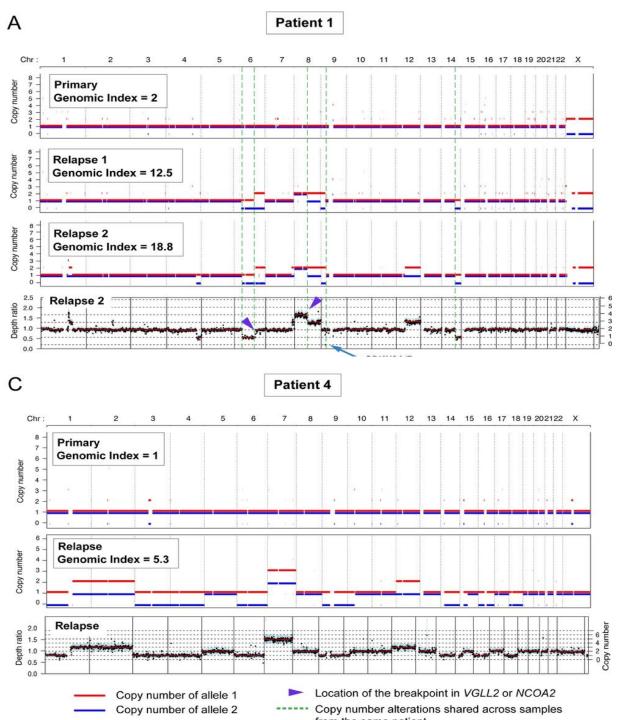
Patient	Echantillon	WES	RNA-seq	
	Primitif	Cette étude	Watson et al. 2018	
Patient 1	Rechute 1	Cette étude	Watson et al. 2018	
	Rechute 2	MAPPYACTS	MAPPYACTS	
Detient 0	Primitif	Cette étude	Watson et al. 2018	
Patient 2	Rechute	Cette étude	Cette étude	
Dationt 0	Primitif	-	-	
Patient 3	Rechute	-	-	
Deticat 4	Primitif	Cette étude	Diagnostic	
Patient 4	Rechute	MAPPYACTS	MAPPYACTS	

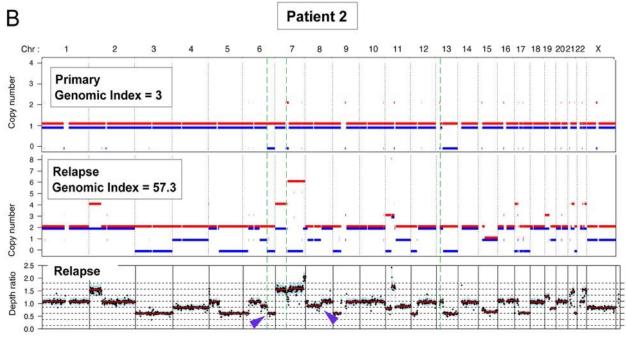
Résultats du WES (1) : index génomique et charge mutationnelle

Patient	Echantillon	Histomorphologie	Genomic Index (GI)	Tumor Mutation Burden (TMB) (variants/Mb)	Cellularité tumorale
Patient 1	Primitif	Bas grade	2	0.61	70%
Patient 1	Rechute 1	Haut grade	12.5	0.82	65%
Patient 1	Rechute 2	Haut grade	18.8	0.71	80%
Patient 2	Primitif	Bas grade	3	0.24	35%
Patient 2	Rechute	Haut grade	57.3	0.59	80%
Patient 4	Primitif	Bas grade	1	0.31	30%
Patient 4	Rechute	Bas grade	5.3	0.51	35%

Résultats du WES (1) : index génomique et charge mutationnelle

Patient	Echantillon	Histomorphologie	Genomic Index (GI)	Tumor Mutation Burden (TMB) (variants/Mb)	Cellularité tumorale
Patient 1	Primitif	Bas grade	2	0.61	70%
Patient 1	Rechute 1	Haut grade	12.5	0.82	65%
Patient 1	Rechute 2	Haut grade	18.8	0.71	80%
Patient 2	Primitif	Bas grade	3	0.24	35%
Patient 2	Rechute	Haut grade	57.3	0.59	80%
Patient 4	Primitif	Bas grade	1	0.31	30%
Patient 4	Rechute	Bas grade	5.3	0.51	35%





- Augmentation de l'instabilité génomique à la rechute
- Filiation entre échantillons primitifs et à la rechute

Résultats du WES (1) : index génomique et charge mutationnelle

Patient	Echantillon	Histomorphologie	Genomic Index (GI)	Tumor Mutation Burden (TMB) (variants/Mb)	Cellularité tumorale
Patient 1	Primitif	Bas grade	2	0.61	70%
Patient 1	Rechute 1	Haut grade	12.5	0.82	65%
Patient 1	Rechute 2	Haut grade	18.8	0.71	80%
Patient 2	Primitif	Bas grade	3	0.24	35%
Patient 2	Rechute	Haut grade	57.3	0.59	80%
Patient 4	Primitif	Bas grade	1	0.31	30%
Patient 4	Rechute	Bas grade	5.3	0.51	35%
	!	!			

Résultats du WES (2) : variants et CNA

	PATIENT 1										
Gène	Cancer gene?	Altération	Effet	Primitif	Rechute 1	Rechute 2					
CDKN2A/B	yes	deletion	N/A	-	-	homozygote					
FGFR4	yes	p.Asn535Asp	incertain	-	-	hétérozygote					
SETD2	yes	Gln36*	pathogène	-	hétérozygote	hétérozygote					
SDHA	yes	p.Leu649*fs	pathogène	-	hétérozygote	-					
SMC1B	no	Gln485*	pathogène	-	-	hétérozygote					

	PATIENT 2									
Gène	Cancer gene?	Altération	Effet	Primitif	Rechute					
TP53	yes	p.Gly245Ser	pathogène	-	homozygote					
CTNNA1	yes	p.Leu131Trp	incertain	-	homozygote					
FBXW10	yes	deletion	N/A	-	homozygote					
SH3PXD2B	no	p.Asp711Alafs	pathogène	-	hétérozygote					
NF1	yes	p.Arg2637Gln	incertain	heterozygous	homozygote					

	PATIENT 4								
Gène	Cancer gene?	Altération	Effet	Primitif	Rechute				
RANBP2	yes	c.3609insT	pathogène	-	hétérozygote				

Résultats du WES (2) : variants et CNA

PATIENT 1								
Gène	Cancer gene?	Altération	Effet	Primitif	Rechute 1	Rechute 2		
CDKN2A/B	yes	deletion	N/A	-	-	homozygote		
FGFR4	yes	p.Asn535Asp	incertain	-	-	hétérozygote		
SETD2	yes	Gln36*	pathogène	-	hétérozygote	hétérozygote		
SDHA	yes	p.Leu649*fs	pathogène	-	hétérozygote	-		
SMC1B	no	Gln485*	pathogène	-	-	hétérozygote		

PATIENT 2							
Gène	Cancer gene?	Altération	Effet	Primitif	Rechute		
TP53	yes	p.Gly245Ser	pathogène	-	homozygote		
CTNNA1	yes	p.Leu131Trp	incertain	-	homozygote		
FBXW10	yes	deletion	N/A	-	homozygote		
SH3PXD2B	no	p.Asp711Alafs	pathogène	-	hétérozygote		
NF1	yes	p.Arg2637Gln	incertain	heterozygous	homozygote		

	PATIENT 4						
Gène Cancer gene? Altération		Effet	Primitif	Rechute			
RANBP2	yes	c.3609insT	pathogène	-	hétérozygote		

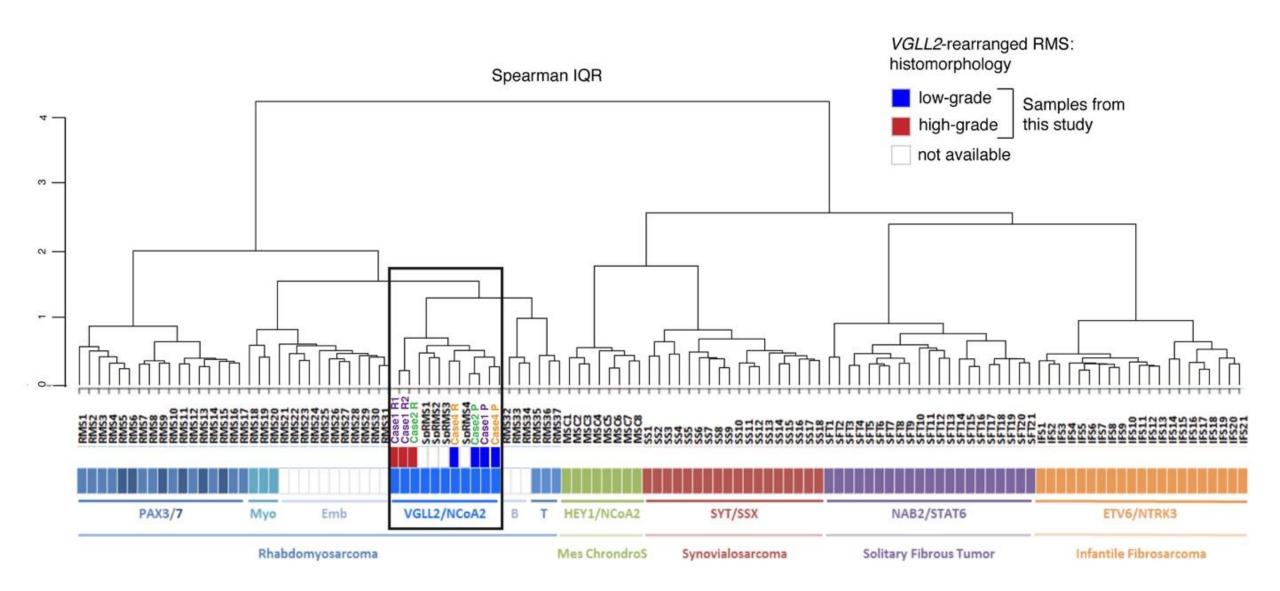
Résultats du WES (2) : variants et CNA

PATIENT 1								
Gène	Cancer gene?	Altération	Effet	Primitif	Rechute 1	Rechute 2		
CDKN2A/B	yes	deletion	N/A	-	-	homozygote		
FGFR4	yes	p.Asn535Asp	incertain	-	-	hétérozygote		
SETD2	yes	Gln36*	pathogène	-	hétérozygote	hétérozygote		
SDHA	yes	p.Leu649*fs	pathogène	-	hétérozygote	-		
SMC1B	no	Gln485*	pathogène	-	-	hétérozygote		

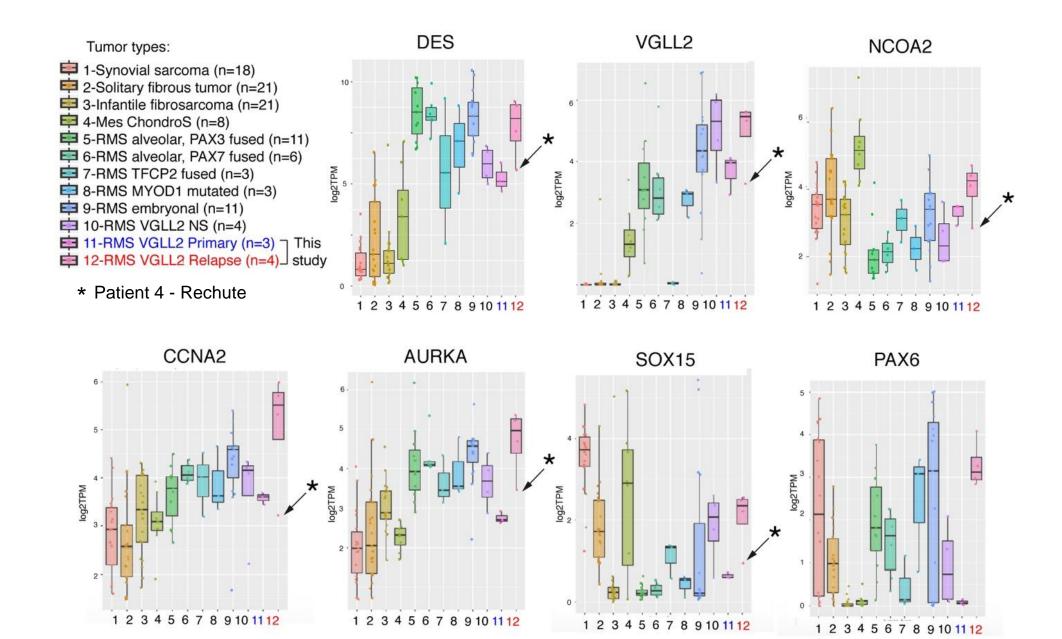
PATIENT 2						
Gène	Cancer gene?	Altération	Effet	Primitif	Rechute	
TP53	yes	p.Gly245Ser	pathogène	-	homozygote	
CTNNA1	yes	p.Leu131Trp	incertain	-	homozygote	
FBXW10	yes	deletion	N/A	-	homozygote	
SH3PXD2B	no	p.Asp711Alafs	pathogène	-	hétérozygote	
NF1	yes	p.Arg2637Gln	incertain	heterozygous	homozygote	

	PATIENT 4							
Gène Cancer Altération		Effet	Primitif	Rechute				
RANBP2	yes	c.3609insT	pathogène	-	hétérozygote			

Résultats du RNA-seq (1) : cluster hiérarchique non supervisé



Résultats du RNA-seq (3) : niveaux d'expression des gènes



Conclusions

Les rhabdomyosarcomes infantiles avec réarrangement de *VGLL2* peuvent avoir une évolution agressive

Implications diagnostiques

Implications thérapeutiques

Conclusions

Les rhabdomyosarcomes infantiles avec réarrangement de *VGLL2* peuvent avoir une évolution agressive

Implications diagnostiques

- Ne pas méconnaître le diagnostic, surtout pour les formes de bas grade « fibromatosis-like »
- L'IHC peut être « décevante »
 (MyoD1 = marqueur le plus sensible?)
- L'importance des analyses moléculaires
- Existence de formes de haut grade

Implications thérapeutiques

Conclusions

Les rhabdomyosarcomes infantiles avec réarrangement de *VGLL2* peuvent avoir une évolution agressive

Implications diagnostiques

- Ne pas méconnaître le diagnostic, surtout pour les formes de bas grade « fibromatosis-like »
- L'IHC peut être « décevante »
 (MyoD1 = marqueur le plus sensible?)
- L'importance des analyses moléculaires
- Existence de formes de haut grade

Implications thérapeutiques

- Exérèse complète
- Chimiothérapie adaptée (type RMS)

Remerciements

Institut Curie, Paris

Arnaud Gauthier

Gaëlle Pierron

Paul Fréneaux

Anne Vincent-Salomon

Liesbeth Cardoen

Hervé Brisse

Nina Jehanno

Daniel Orbach

Andre F. Vieira

Camille Benoist

Mégane Bouvet

Centre Léon Bérard, Lyon

Marie Karanian

Hôpital La Timone, Marseille

Corinne Bouvier

Angélique Rome

Philippe Petit

CU Saint-Luc, Bruxelles

Mina Komuta

Bénédicte Brichard

CHU de Reims

Claire Pluchart

Institut Gustave Roussy, Villejuif

Véronique Minard-Colin

Birgit Geoerger

<u>Institut Bergognié, Bordeaux</u>

François Le Loarer

Hôpital Necker

Stéphanie Pannier

Etude MAPPYACTS

Merci pour votre attention!

Références

- Mosquera, J.M., et al., Recurrent NCOA2 gene rearrangements in congenital/infantile spindle cell rhabdomyosarcoma. Genes Chromosomes Cancer, 2013.
- Alaggio, R., et al., A Molecular Study of Pediatric Spindle and Sclerosing Rhabdomyosarcoma: Identification of Novel and Recurrent VGLL2-related Fusions in Infantile Cases. Am J Surg Pathol, 2016.
- Watson, S., et al., *Transcriptomic definition of molecular subgroups of small round cell sarcomas*. J Pathol, 2018.
- Leiner, J. and F. Le Loarer, *The current landscape of rhabdomyosarcomas: an update.* Virchows Arch, 2020.