

STRATEGIE DIAGNOSTIQUE DES SARCOMES DES TISSUS MOUS DE L'ENFANT ET ADOLESCENT

Diagnostic strategy in paediatrics soft tissue sarcomas

Charlotte Collignon^{1*}, Hervé J. Brisse², Lauriane Lemelle¹, Liesbeth Cardoen², Arnaud Gauthier³, Gaëlle Pierron⁴, Aphaia Roussel⁵, Benoit Dumont¹, Aurélia Alimi¹, Camille Cordero¹, Lucie Rouffiange¹, Daniel Orbach¹

1. Centre intégré de soins et de recherche en oncologie de l'enfant, adolescent et jeune adulte (SIREDO), université PSL, Institut Curie, 26 rue d'Ulm, 75005 Paris, France ;
2. Institut Curie, département d'imagerie, 26 rue d'Ulm, 75005 Paris, France ;
3. Département de médecine diagnostique et théranautique, Institut Curie, 26 rue d'Ulm, 75005 Paris, France ;
4. Unité de génétique somatique, Institut Curie, 26 rue d'Ulm, 75005 ;
5. Service d'immuno-hématologie Hopital Robert Debré, 48 boulevard Sérurier, 75019 Paris.

* **Auteur correspondant** : Charlotte Collignon

Centre intégré de soins et de recherche en oncologie de l'enfant, adolescent et jeune adulte (SIREDO), université PSL, Institut Curie, 26 rue d'Ulm, 75005 Paris, France

e-mail : charlotte.collignon@aphp.fr

Résumé

Les sarcomes des tissus mous de l'enfant et de l'adolescent sont des maladies rares, représentant 6 à 7 % des tumeurs à cet âge. Ils se développent le plus souvent de manière sporadique (90 % des cas) et plus rarement dans le cadre d'une maladie génétique constitutionnelle sous-jacente (10 %). Environ la moitié de ces sarcomes sont des rhabdomyosarcomes, le reste représentant un groupe très varié d'histologies aux caractéristiques bio-pathologiques et au pronostic très variables. La présentation clinique est classiquement un syndrome de masse qui peut être difficile à distinguer des nombreuses autres étiologies plus fréquentes de masses des tissus mous de l'enfant (malformative, infectieuse, tumorale bénigne ou pseudo-tumorale). Les prises en charge inadaptées au diagnostic impactent fortement le pronostic des jeunes patients atteints de sarcomes des parties molles. L'objectif des examens d'imagerie adaptés (échographie et IRM en premier lieu) est d'identifier des arguments fiables en faveur d'une lésion maligne. Cependant leur valeur prédictive restant imparfaite, il reste souvent nécessaire de compléter systématiquement ces investigations par l'analyse histologique d'une biopsie réalisée par voie percutanée écho guidée et parfois par voie chirurgicale. Ce travail fait une mise au point sur la stratégie diagnostique optimale et l'apport des tests moléculaires, devant une masse des tissus mous survenant à l'âge pédiatrique.

Mots-clés : Sarcomes des parties molles ; recommandations de prise en charge ; diagnostic; Pédiatrie ; adolescents

Summary

Soft tissue sarcomas in children are rare tumor, representing around 6 to 7 % of children cancer. They spread mostly sporadically (90 %) and therefore are rarely associated to an underlying constitutional genetic disease (10 %). About half of those sarcomas are rhabdomyosarcomas and the others are a very heterogenous histologic group with various bio-pathologies and prognosis. Clinical presentation is mainly a soft tissue lump often difficult to distinguish from more frequent benign causes (malformative, infectious, benign, or pseudotumor). Inappropriate initial diagnosis work-up has a strong impact on soft tissue sarcomas' prognosis. Adapted complementary investigations (first ultrasound and MRI) are important to compile arguments for a malign origin and to indicate a biopsy. However, predictive value of imaging exams still remains imperfect, and histological analysis by percutaneous image-guided biopsy and sometimes by surgical biopsy are often necessary. Authors realize an update on optimal diagnostic pathway including molecular tests in presence of a soft tissue mass in a child.

Key words: Soft part sarcomas; Pediatric cancer; diagnostic guidelines

Introduction

Les sarcomes sont des tumeurs malignes rares développées aux dépens des tissus mous et pouvant donc concerner l'ensemble des différentes parties du corps. Ce groupe rassemble de nombreux sous-types histologiques. Cette variété est à l'origine des difficultés de leur prise en charge. La présentation clinique

variée, les diversités histologiques, l'hétérogénéité du risque évolutif font de leur diagnostic et de leur traitement, un des domaines les plus difficiles de la pathologie et de l'oncologie. Leur traitement initial est dépendant du sous-type histologique, allant de la polychimiothérapie associée à un traitement local appuyé à une surveillance simple. Leur prise en charge nécessite donc d'être réalisée par des équipes spécialisées.

Les sarcomes des tissus mous de l'enfant représentent 6 à 7 % de l'ensemble des cancers de l'enfant avant l'âge de 18 ans répartis entre les rhabdomyosarcomes (RMS ; 55 % des cas) et les autres sarcomes des tissus mous (NRSTS, *Non Rhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcoma* ; 45 %) (1). La prévalence en France est de 9,6 patients par million par an chez les enfants et 13,7 chez les adolescents (2,3) et leur incidence est estimée à environ 112 cas par an avant l'âge de 15 ans (4). Du fait de cette rareté, ces diagnostics sont souvent difficiles à évoquer d'emblée et les délais avant le diagnostic sont souvent longs venant obérer le pronostic des jeunes patients (5). Les auteurs font le point sur la stratégie diagnostique optimale devant une masse des parties molles survenant à l'âge pédiatrique.

Oncogénèse

On estime que 90 % des sarcomes des tissus mous de l'enfant se développent de façon sporadique. Cependant des prédispositions génétiques peuvent favoriser leur survenue (6-11). L'intérêt de bien connaître ces syndromes rares est de proposer une surveillance régulière des familles afin de proposer un dépistage secondaire le plus précoce possible. Parmi celles-ci, les plus fréquentes sont :

- Le syndrome Li-Fraumeni lié à un variant pathogène de *TP53* à risque de NRSTS ou de RMS de sous type histologique anaplasique (12).
- La neurofibromatose de type I liée à un variant pathogène de *NF1* qui favorise principalement à la survenue de tumeurs des gaines nerveuses périphériques, bénignes ou malignes (MPNST) (13).
- Le syndrome *DICER 1* associé principalement aux RMS embryonnaires thoraciques, du col de l'utérus, pelviens et aux sarcomes anaplasiques rénaux (14).
- Le syndrome de Wiedemann-Beckwith associé à une fréquence plus élevée de RMS.
- L'existence d'un variant pathogène constitutionnel du gène *RBI*, associée à la survenue de sarcomes des tissus mous et plus particulièrement de type fibrosarcomes et sarcomes non définis en territoire irradié (15).
- L'existence d'un variant pathogène du gène *SMARCB1* avec un risque majoré de tumeurs rhabdoïdes (16).

- La polypose familiale adénomateuse liée à un variant pathogène du gène *APC*, associée à un sur risque de développer une fibromatose desmoïde, notamment abdominale (17).

Un antécédent de radiothérapie avec un sur-risque de différents NRSTS en zone irradiée secondaire à l'effet mutagène iatrogénique, notamment en cas de variant pathogène germlinal de *RBI*.

Beaucoup plus rarement, les sarcomes des parties molles peuvent survenir dans le cadre du :

- Syndrome de Carney-Stratakis lié à un variant pathogène des gènes *SDHA/B/C/D*, associé aux tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST).
- Syndrome de Lynch avec des cas de sarcomes des tissus mous (10).
- Léiomyomatose lié à un variant pathogène du gène de la fumarate hydratase (*FH*) associé à la survenue de léiomyosarcomes utérins.
- Syndrome de Birt Hogg Dubbé secondaire à un variant pathogène de *FLCN*, associé aux léiomyosarcomes cutanés et aux dermatofibrosarcomes.
- Syndrome de Gorlin : lié à un variant pathogène de *PTCH1*, associé à la survenue de fibrosarcomes ovariens et de rhabdomyosarcomes (18).
- Déficients en hélicase *RecQ* (syndromes de Werner, de Bloom et de Rothmund-Thomson) liés à une instabilité chromosomique et associée à un excès de sarcomes des tissus mous.
- Sclérose Tubéreuse de Bourneville liée à un variant pathogène des gènes *TSC 1 ou 2*, associée au développement de tumeurs péri-vasculaires à l'âge adulte
- Déficit immunitaire combiné sévère en adénosine désaminase avec un sur risque de dermatofibrosarcome protuberans.
- et co-Infection virale à HHV6 chez les patients atteints du virus HIV avec un risque de sarcome de Kaposi.

Ces différents syndromes associés au développement de sarcomes à l'âge pédiatrique conduisent de plus en plus à proposer aux familles une consultation d'information génétique soit systématiquement en cas de sarcome, soit en cas de signes orientant vers une maladie génétique sous-jacente. Ces derniers peuvent être liés à l'enfant (tumeur survenant en période néonatale, anomalie clinique malformative associée, toxicité inhabituelle de la chimiothérapie), à la tumeur (caractère multifocal, tumeurs multiples successives ou simultanées, second cancer, caractéristique histologique inhabituelle, identification d'un variant génétique tumoral prédisposant susceptible d'être présent au niveau germlinal) ou familiaux (antécédent de cancers avant l'âge de 45 ans chez un apparenté de degré 1, 2 ou 3 ; famille consanguine ; présence de lésions bénignes évocatrices comme des neurofibromes, des goitres thyroïdiens ou des méningiomes).

Diagnostic histologique et biologie moléculaire

La classification des sarcomes des parties molles repose sur un ensemble composite qui prend en compte principalement trois facteurs : l'analyse descriptive histologique complète rapportée selon les termes de la dernière classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de 2013, actualisée en 2020, en s'appuyant sur les données des analyses moléculaires complémentaires ; l'analyse du risque métastatique évaluée par le grade histologique de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) ; l'évaluation de l'extension tumorale par le stade TNM de l'*American Joint Cancer Committee* (AJCC) et de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) (19).

Les sarcomes des tissus mous peuvent être analysés en deux grands groupes bio-pathologiques selon la physiopathologie initiale (20). Le premier groupe « tumeurs à génétique simple » est lié à un réarrangement chromosomique associé à un sous-type histologique particulier, responsable d'un variant pathogène unique d'un gène ou d'une translocation chromosomique modifiant des protéines impliquées dans l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs ou agissant comme facteurs activateurs de la transcription (« *driver* » de l'oncogénèse). Le second groupe tumeurs dites « à génétique complexe » est lié à des anomalies chromosomiques plus nombreuses et moins systématisées, pouvant être secondaires à une réparation anormale de l'ADN ou à une susceptibilité plus grande aux cassures chromosomiques. Les principaux sarcomes associés à leurs caractéristiques biologiques sont indiqués dans le Tableau 1.

Selon les différentes altérations génétiques à mettre en évidence, différentes techniques sont utilisées : pour les mutations ponctuelles, les translocations spécifiques et les réarrangements de grande taille, on utilise la QMPSF, la MLPA, la CGH-array, les PCR, le séquençage Sanger ou le génotypage ; pour les anomalies chromosomiques de nombre ou de structure, la méthode de référence est la FISH ; pour un profil génomique ou transcriptomique global, la méthode de référence est le NGS.

Afin d'orienter les diagnostics, de nouveaux marqueurs immuno-histochimiques d'altérations moléculaires somatiques ont récemment été développés, permettant de mettre en évidence des sur ou sous expressions de la protéine native : *ALK*, *CTNNB1*, *BCOR*, *ETV4*, *MYC*, *RBI*, *SDHB*, *SMARCB1*, *Cycline B3* (21). En complément, des analyses moléculaires doivent être réalisées le plus souvent sur le tissu tumoral obtenu à partir de biopsies ou après exérèse (22). Les sondes de FISH disponibles pour aider au diagnostic des sarcomes de l'enfant sont multiples. Citons par exemple *SS18* pour les synoviosarcomes, *FOXO1* pour les rhabdomyosarcomes alvéolaires, *FUS* pour les liposarcomes myxoïdes et les sarcomes fibromyxoïdes de bas grade, *EWSR1* pour les tumeurs d'Ewing, les sarcomes à cellules claires et les chondrosarcomes myxoïdes et bien d'autres. Toutefois, ces analyses ne permettent pas toujours de

connaître le gène partenaire. Ces données doivent être intégrées au contexte clinique, histologique et immunohistochimique. Les analyses en biologie moléculaire complémentaires peuvent de plus mettre en évidence des variants pathogènes activateurs par séquençage d'ADN, des mutations activatrices *hot spot* dans des oncogènes majeurs (*cKIT* pour les GIST, β -*caténine* pour les tumeurs desmoïdes), des variants pathogènes perte de fonction par séquençage d'ADN (*INI* pour les tumeurs rhabdoïdes) ou des profils génomiques en CGH (*Comparative Genomic Hybridization*), afin d'identifier des amplifications focales (MDM2, CDK4, MYC...) des délétions homozygotes (SMARCB1, NF1..) ou d'estimer la complexité génomique (23).

Les analyses moléculaires sont de plus en plus utilisées pour mieux caractériser les sarcomes, notamment par l'extension de l'utilisation des nouvelles techniques de séquençage (NGS). Ces dernières ont plusieurs objectifs : le premier est de confirmer un diagnostic histologique par la mise en évidence d'une anomalie moléculaire le plus souvent pathognomonique (exemple, la présence d'un transcrite de type EWSR1-FLI 1 dans une tumeur d'Ewing), le deuxième est d'aider les pathologistes à poser un diagnostic en cas de tumeur très indifférenciée ou un prélèvement de petite taille (exemple, mise en évidence d'une mutation de SMARCB1 dans une tumeur rhabdoïde), enfin ces tests permettent d'identifier de nouvelles altérations moléculaires non encore décrites dans certains sarcomes encore inclassés afin de mieux définir les caractéristiques de ces derniers (24). Par exemple, le séquençage de l'ARN ou de l'ADN a récemment permis d'identifier des réarrangements du gène *YWHAE* et des duplications en tandem du gène *BCOR* dans certains sarcomes indifférenciés à cellules rondes (25). Une étude portant sur 32 sarcomes indifférenciés a montré la présence, pour 80 % d'entre eux, de fusions oncogénétiques, dont certains auraient indiqué une prise en charge thérapeutique différente si elles avaient été identifiées dès le diagnostic (26). Les analyses de biologie moléculaire sont aujourd'hui indispensables au diagnostic de la majorité des sarcomes de l'enfant, comme elles le sont chez l'adulte, pour permettre de donner un diagnostic précis. Par exemple elles permettent d'aider au diagnostic, devant une « tumeur indifférenciée à petites cellules rondes bleues » de l'enfant, un rhabdomyosarcome, d'une tumeur desmoplastique à petites cellules rondes, d'une tumeur de type PNET/Ewing et même d'autres pathologies non sarcomateuses (lymphome, neuroblastome...) (27). De plus, les analyses par séquençage d'ARN permettent d'identifier de nouveaux sous-groupes au pronostic différent même dans des tumeurs porteuses un transcrite commun et présentant des caractéristiques cliniques similaires (24). Par exemple, au sein des sarcomes avec fusion de *CIC*, la fusion avec *NUTM1* comme partenaire pourrait s'avérer de moins bon pronostic que la fusion avec *DUX4* (28). Les analyses moléculaires permettent aussi, dans certaines situations, d'affiner le pronostic. Par exemple dans les rhabdomyosarcomes alvéolaires, la translocation portant sur *PAX7* est de meilleur pronostic que celle impliquant *PAX3* (29). Pour les rhabdomyosarcomes infantiles à cellules fusiformes, l'analyse de clusters d'expression de gènes par

séquençage ARN, en comparaison avec l'expression dans les rhabdomyosarcomes de tout âge a permis d'identifier des sous-groupes de pronostic différent, pouvant encourager à redéfinir l'arsenal thérapeutique pour les sous-groupes de meilleur pronostic (30). Elles ont enfin parfois un intérêt thérapeutique, en identifiant un variant pathogène à l'origine d'une activité tyrosine kinase tumorale anormale, qui permet d'envisager une thérapie ciblée dirigée contre cette anomalie (par exemple variant pathogène du gène *ETV6-NTRK3* du fibrosarcome infantile et larotrectinib ; transcrit de fusion *ALK* des tumeurs myofibroblastiques inflammatoires et crizotinib). Elles peuvent enfin permettre un diagnostic pré-natal en cas de syndrome de prédisposition, notamment aux tumeurs rhabdoïdes.

Diagnostic clinique

La localisation de la lésion primitive varie selon l'âge. Chez l'enfant, les localisations primitives les plus fréquentes sont celles de la « tête et le cou » (40 % des RMS) ; suivis des membres (40 à 50 % des NRSTS) puis du tronc, (40 à 50 % des NRSTS). Chez l'adolescent et l'adulte, les localisations prédominantes sont les membres (50 à 60 %), suivis du tronc (30 à 35 %) puis de la tête et du cou (10 à 15 %) (6) (31).

Leur distribution histologique varie aussi en fonction de l'âge. Chez l'enfant, les rhabdomyosarcomes (RMS) sont les plus fréquents. Chez l'adolescent, c'est le groupe de tumeurs associées sous l'acronyme *NRSTS* qui prédominent : synoviosarcomes puis tumeurs malignes des gaines des nerfs périphériques (MPNST), tumeurs desmoplastiques à petites cellules rondes et les PNET/Ewing des parties molles.

Sur le plan clinique, ces tumeurs ont trois principaux modes de révélation. L'existence d'un « syndrome de masse » visible ou palpable lors d'un examen clinique est le signe révélateur principal. Une compression des organes de voisinage et des signes cliniques associés à la présence de métastases ou à une altération de l'état général peuvent aussi être révélateurs de ces maladies (5,14). Environ 15 % des RMS et 10 % des NRSTS se présentent avec des métastases associées au moment du diagnostic.

La masse peut être plus ou moins associée à des signes cliniques orientant vers son origine tumorale mais peut aussi se présenter comme une simple masse palpable dépourvue de ces caractéristiques, d'où la complexité à les distinguer des masses d'étiologie bénigne en l'absence d'examen complémentaire (Figure 1) (6). La douleur, l'œdème et les symptômes neurologiques associés (paresthésie, déficit neurologique) peuvent être présents si les structures vasculo-nerveuses sont comprimées ou envahies. Cependant, l'absence de douleur n'est pas un signe synonyme de bénignité. Les masses d'étiologies bénignes et malignes présentent donc de nombreuses similitudes cliniques. Toutefois,

deux caractéristiques importantes permettent de suspecter une tumeur maligne, même si celles-ci ne sont pas totalement spécifiques: la taille importante et la profondeur de la lésion (32).

Le nourrisson présente des particularités cliniques spécifiques. Les sarcomes des tissus mous du nourrisson représentent 8 % des STM (sarcome des tissus mous). Les histologies les plus fréquentes à cet âge sont les tumeurs rhabdoïdes, les fibrosarcomes infantiles, les rhabdomyosarcomes et les sarcomes indifférenciés. Les fibrosarcomes infantiles représentent la majorité des sarcomes de l'enfant de moins de 1 an et peuvent survenir dès la naissance ou en anténatal. Ils évoluent de façon rapide, sont situés principalement sur les extrémités et restent difficilement diagnostiqués, du fait de leur rareté. Certaines formes peuvent être traitées par chirurgie conservatrice associée ou non à une chimiothérapie péri-opératoire. À l'inverse, les tumeurs rhabdoïdes sont des tumeurs très agressives nécessitant un traitement plus intense avec de la chimiothérapie conventionnelle voire haute dose. La répartition entre lésion bénigne et maligne en cas de masse palpable n'est pas clairement connue chez l'enfant. On considère généralement que moins de 5-10 % des masses des parties molles pédiatriques sont malignes, même s'il n'existe pas d'étude épidémiologique fiable. Chez l'adulte, on estime qu'il y a environ un sarcome des tissus mous sur 100 lésions se présentant par une masse palpable des tissus mous (33). Cliniquement, il est donc nécessaire d'évaluer la vitesse de croissance de la masse, l'état cutané local, la douleur, la présence d'adénopathies et les variations de la masse selon la position. Cette hétérogénéité et la rareté de ces tumeurs sont à l'origine d'un délai diagnostique souvent important estimé en moyenne de 1 à 2 mois depuis le début des symptômes dans les expériences européennes les plus récentes (34-36). En raison de ce délai important et du risque d'errance diagnostique, chez l'adulte comme en pédiatrie, le parcours diagnostique des sarcomes des tissus mous de l'adulte cherche à être optimisé selon les recommandations internationales de l'ESMO (*European Society for Medical Oncology*) dont la dernière édition date de 2018 (37). De nombreuses études ont montré l'impact favorable d'une prise en charge précoce dans un réseau spécialisé pour les sarcomes de l'adulte (38-40). Ces études révèlent que les patients adressés en centre expert avant tout geste local (biopsie/exérèse) ont une prise en charge diagnostique plus conforme aux recommandations internationales avec un impact favorable sur le pronostic des patients adultes (38,41). De même, en pédiatrie, une étude originale en Île de France récente portant sur 127 patients présentant un sarcome localisé des tissus mous (tous grades confondus) analysant la conformité du parcours diagnostique aux recommandations internationales, a montré que seuls 40 % des patients avaient un parcours diagnostique optimal. Le respect des recommandations internationales était associé à un meilleur pronostic notamment pour les tumeurs de grande taille et en cas de tumeurs malignes (42).

Stratégie diagnostique devant une masse des parties molles

S'il n'existe pas de référentiel spécifique validé de stratégie diagnostique des masses des tissus mous chez l'enfant, quelques études ont toutefois cherché à définir la démarche la plus adaptée à cet âge (42,43). L'examen clinique permet parfois de guider la prise en charge initiale ; en cas de peau anormale en regard de la lésion, il convient d'adresser en première intention à un dermatologue. Si la peau est normale, le premier examen à réaliser est une échographie de la lésion avec analyse doppler. Cet examen peut parfois suffire pour porter un diagnostic définitif, notamment dans les formes typiques d'hémangiome infantile, de malformation vasculaire, de kyste synovial ou de collections d'origine infectieuse ou post-traumatique. En cas de masse solide compatible avec un sarcome, le degré de vascularisation, l'existence d'une nécrose centro-lésionnelle et la présence d'adénomégalies dans les territoires de drainage lymphatique sont des éléments orientant vers la malignité. L'échographie est généralement suffisante pour l'évaluation locale des tumeurs intra-scrotales. Pour les lésions des membres, des ceintures ou paravertébrales, les radiographies standards complémentaires sont indispensables. Elles permettent tout d'abord de confirmer que la masse des tissus mous n'est pas liée à l'extension d'une tumeur d'origine osseuse. Elle peut également permettre de mettre en évidence de la graisse intra-lésionnelle, élément de forte orientation vers la bénignité chez l'enfant, des calcifications pouvant avoir valeur diagnostique (myosite ossifiante, phlébolithes des malformations veineuses) ou des signes indirects de malformation artério-veineuse (hypertrophie osseuse) (43). Le scanner peut, dans certains cas, permettre de mieux mettre en évidence la présence de calcifications lorsqu'elles ne sont pas clairement visibles en radiographie standard. La présence de calcifications ne constitue pas un critère de bénignité, certaines tumeurs malignes peuvent en contenir (synoviosarcomes, sarcomes nécrotiques de haut grade), tumeurs rhabdoïdes. Si l'échographie-doppler et les radiographies ne permettent pas de porter formellement un diagnostic de lésion bénigne, il est alors nécessaire de compléter l'analyse par une IRM, examen de référence du fait de son excellent contraste tissulaire et de son caractère non irradiant. Les séquences IRM doivent comprendre au minimum des pondérations T1, T2 et T1 avec saturation de graisse après injection de Gadolinium (43,44). L'injection de Gadolinium doit être systématique pour confirmer le caractère tissulaire (notamment pour les lésions myxoïdes pseudo-liquidiennes), pour évaluer la vascularisation et pour préciser l'extension locorégionale. Des séquences complémentaires sont réalisables : séquences avec saturation de graisse (en T2, pour améliorer le contraste, ou en T1 si la lésion comporte un hypersignal spontané pour différencier les contingents graisseux et hémorragiques), séquences T2* (recherche de dépôts d'hemosidérine), séquences de diffusion (évaluation de la cellularité), séquences T1 avec injection dynamique pour évaluer la cinétique de vascularisation. Les critères orientant vers la malignité sont la taille (supérieure à cinq centimètres), l'absence d'hyposignal en séquence T2, un signal hétérogène en T1, une prise de contraste périphérique et centripète, la présence de

nécrose, une néovascularisation anarchique, l'extension à l'os ou aux tissus de voisinage, ainsi que la présence d'adénopathies dans les territoires de drainage (43). Néanmoins, aucun de ces critères n'est totalement spécifique et les hypothèses diagnostiques reposent toujours sur un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques et épidémiologiques. Si l'approche radiologique est indispensable, sa valeur prédictive reste imparfaite. La valeur prédictive négative de l'IRM pour le diagnostic de malignité a été estimée chez l'adulte à 98 %, mais sa valeur prédictive positive uniquement à 60 % avec une sensibilité de 85 % (45). L'IRM peut en effet être trompeuse. Par exemple, une prise de contraste périphérique peut être observée dans des lésions bénignes comme les myofibromatoses ; de même, les tumeurs desmoïdes, tumeurs à malignité intermédiaire, peuvent envahir les tissus adjacents et orienter à tort vers un sarcome agressif. De même, une hypervascularisation n'est pas synonyme d'hémangiome, certaines tumeurs peuvent l'être également comme les fibrosarcomes infantiles ou les sarcomes alvéolaires des parties molles. Par conséquent, en dehors de quelques situations où l'imagerie permet d'affirmer un diagnostic de lésion bénigne, le diagnostic définitif repose généralement sur l'histologie, complétée au besoin d'analyses immuno-histochimiques et biologie moléculaire. L'avis radiologique spécialisé associé aux examens complémentaires a pour but de répondre à la question suivante : quelles lésions ne doivent pas être biopsiées car elles sont cliniquement et radiologiquement caractéristiques (lipoblastome, myosite ossifiante, malformation vasculaire, hémangiome immature, pilomatricome, neurofibrome) ? Toutes les autres situations nécessitent d'être discutées en milieu spécialisé pour décider de la meilleure stratégie diagnostique complémentaire : soit une surveillance simple en cas d'aspect clinico-biologique évocateur de lésion bénigne ; soit pratiquer une biopsie première dans tous les autres cas (5,42,43). En l'absence de biopsie, la surveillance clinique doit s'assurer d'une évolution classique, compatible avec la lésion bénigne évoquée.

La stratégie de prélèvements tissulaires à visée diagnostique est définie après discussion entre oncologues, radiologues, chirurgiens et pathologistes. La biopsie peut être réalisée le plus souvent possible par un radiologue interventionnel habitué à ce geste (biopsie percutanée à l'aiguille guidée par imagerie) ou par un chirurgien (biopsie chirurgicale). Selon l'âge de l'enfant et la localisation de la masse, elle sera réalisée sous anesthésie locale ou générale. Dans cette indication de masse des parties molles, les biopsies à l'aiguille guidées par l'imagerie (échographie ou scanner) ont fait la preuve de leur grande sensibilité et spécificité diagnostique (46-48). Ces biopsies doivent être réalisées par des radiologues entraînés, idéalement après discussion en amont avec le chirurgien qui serait amené secondairement à faire l'exérèse de la lésion, avec une approche coaxiale et mono-compartimentale pour éviter toute dissémination tumorale et ainsi réduire l'importance du geste local ultérieur. Une fois prélevées, échantillons tumoraux doivent être mis dans un milieu de culture, sans fixation et acheminés dans le département de pathologie dans les 2 heures qui suivent la biopsie. Ensuite une partie des prélèvements

sera fixée en formol pour le diagnostic histologique. Le reste sera cryopréservé pour les éventuelles analyses de biologie moléculaire. Afin de pouvoir réaliser le diagnostic et toutes les techniques nécessaires (morphologie, immuno-histochimie, biologie moléculaire, *biobanking*), il est nécessaire d'obtenir un minimum de 6 carottes de 15 mm.

Les exérèses d'emblée sans diagnostic précis (i.e. sans biopsie préalable, et parfois même sans imagerie) sont à proscrire. En effet, certaines lésions ne doivent pas être opérées, comme les tumeurs desmoïdes ou les hémangiomes ; d'autres tumeurs nécessitent un traitement par chimiothérapie en première ligne du fait de leur très grande chimiosensibilité afin de proposer une résection la plus complète possible et la plus conservatrice possible. Si une exérèse chirurgicale première est nécessaire, le type de résection (conservatrice au ras de la lésion dans les lésions bénignes ou de bas grade ou plus au large avec marges de résection en cas de sarcome de haut grade) dépend du diagnostic histologique. En cas d'exérèse chirurgicale première sans imagerie préalable, il est par ailleurs difficile d'évaluer le résidu tumoral macroscopique sur l'imagerie post-opératoire, notamment en raison des artéfacts liés à cette opération. De plus, on ne peut pas évaluer l'étendue initiale précise en vue de décider d'une indication de radiothérapie par exemple, ni la sensibilité de la tumeur aux traitements. Ceci peut conduire à devoir sur-traiter ces patients (43).

Conclusion

Le diagnostic des masses de l'enfant repose donc sur des examens adaptés et nécessite un parcours diagnostique rigoureux. Si les étiologies à cet âge sont essentiellement bénignes et facilement identifiables par imagerie, il reste cependant nécessaire d'avoir une approche clinique rigoureuse permettant d'en avoir la certitude. En cas de doute diagnostique, un prélèvement biopsique doit être réalisé, idéalement de façon mini-invasive, après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire. Les avancées récentes de la biologie moléculaire et les améliorations de l'accessibilité de ces tests moléculaires permettent de préciser le diagnostic de tous ces sarcomes, notamment celles encore aujourd'hui difficilement caractérisables par l'examen pathologique seul. S'il s'agit finalement d'un sarcome du fait des spécificités inhérentes à ces tumeurs à l'âge pédiatrique, une prise en charge d'emblée en centre de référence permet d'améliorer la qualité des techniques diagnostiques et d'améliorer le pronostic des patients.

Bibliographie

1. Pappo AS, Parham DM, Rao BN, Lobe TE. Soft tissue sarcomas in children. *Semin Surg Oncol.* 1999;16(2):121-43.
2. Desandes E, Lacour B, Belot A. Cancer incidence and survival in adolescents and young adults in France, 2000-2008. *Pediatr Hematol Oncol.* 2013;30(4):291-306.
3. Lacour B, Guyot-Goubin A, Guissou S, Bellec S, Désandes E, Clavel J. Incidence of childhood cancer in France: National Children Cancer Registries, 2000-2004. *Eur J Cancer Prev.* 2010;19(3):173-81.
4. Les cancers en France, Les Données, INCa, édition 2015. 2016;
5. Papillard-Maréchal S, Brisse HJ, Pannier S, Ilharreborde B, Philippe-Chomette P, Irtan S, et al. Pseudotumoral soft tissue masses in children and adolescents. *Arch Pediatr.* 2015;22(1):14-23.
6. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Childhood Soft Tissue Sarcoma Treatment (PDQ®): Health Professional Version. PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. 2002 [cité 18 févr 2019]; Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65923/>
7. Pizzo S. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 7th ed. 7th revised edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilking;
8. Herzog CE, Stewart JM, Blakely ML. Pediatric soft tissue sarcomas. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003;12(2):419-47.
9. Chan SH, Lim WK, Ishak NDB, Li S-T, Goh WL, Tan GS, et al. Germline Mutations in Cancer Predisposition Genes are Frequent in Sporadic Sarcomas. *Sci Rep.* 2017;7(1):10660.
10. Farid M, Ngeow J. Sarcomas Associated With Genetic Cancer Predisposition Syndromes: A Review. *Oncologist.* 2016;21(8):1002-13.
11. Zhang J, Walsh MF, Wu G, Edmonson MN, Gruber TA, Easton J, et al. Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2015;373(24):2336-46.
12. Malkin D, Li FP, Strong LC, Fraumeni JF, Nelson CE, Kim DH, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science.* 1990;250(4985):1233-8.
13. van Noesel MM, Orbach D, Brennan B, Kelsey A, Zanetti I, de Salvo GL, et al. Outcome and prognostic factors in pediatric malignant peripheral nerve sheath tumors: An analysis of the European Pediatric Soft Tissue Sarcoma Group (EpSSG) NRSTS-2005 prospective study. *Pediatric Blood & Cancer.* 2019;66(10):e27833.
14. Réguerre Y, Golmard L, Brisse HJ, Oliver Petit I, Savagner F, Boudjemaa S, et al. Syndrome associé aux variants pathogènes constitutionnels de DICER1 : Où en sommes-nous en 2019 ? *Bulletin du Cancer.* 2019;106(12):1177-89.
15. Chaussade A, Millot G, Wells C, Brisse H, Laé M, Savignoni A, et al. Correlation between RB1 germline mutations and second primary malignancies in hereditary retinoblastoma patients treated with external beam radiotherapy. *European Journal of Medical Genetics.* 2019;62(3):217-23.

16. Nemes K, Bens S, Bourdeaut F, Hasselblatt M, Kool M, Johann P, et al. Rhabdoid Tumor Predisposition Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., éditeurs. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 28 déc 2019]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK469816/>
17. Orbach D, Brennan B, Bisogno G, Van Noesel M, Minard-Colin V, Daragjati J, et al. The EpSSG NRSTS 2005 treatment protocol for desmoid-type fibromatosis in children: an international prospective case series. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017;1(4):284-92.
18. Kerbrat A, Beaufriere A, Neiva-Vaz C, Galmiche L, Belhous K, Orbach D, et al. Rhabdomyosarcoma and rhabdomyoma associated with nevoid basal cell carcinoma syndrome: Local treatment strategy. *Pediatric Dermatology*. 2018;35(4):e245-7.
19. Fletcher CDM. The evolving classification of soft tissue tumours - an update based on the new 2013 WHO classification. *Histopathology*. 2014;64(1):2-11.
20. Spunt SL, Skapek SX, Coffin CM. Pediatric nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas. *Oncologist*. 2008;13(6):668-78.
21. Hornick JL. Limited biopsies of soft tissue tumors: the contemporary role of immunohistochemistry and molecular diagnostics. *Mod Pathol*. 2019;
22. Layfield LJ. Soft tissue tumor diagnosis: A three prong approach utilizing pattern analysis, immunocytochemistry, and molecular diagnostics. *Diagnostic Cytopathology* [Internet]. 2019 [cité 28 déc 2019]; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/dc.24355>
23. Neuville A, Coindre J-M, Chibon F. Molecular biology for sarcoma: useful or necessary? *Ann Pathol*. 2015;35(1):107-13.
24. Watson S, Perrin V, Guillemot D, Reynaud S, Coindre J-M, Karanian M, et al. Transcriptomic definition of molecular subgroups of small round cell sarcomas. *J Pathol*. 2018;245(1):29-40.
25. Antonescu CR, Kao Y-C, Xu B, Fujisawa Y, Chung C, Fletcher CDM, et al. Undifferentiated round cell sarcoma with BCOR internal tandem duplications (ITD) or YWHAE fusions: a clinicopathologic and molecular study. *Modern Pathology* [Internet]. 2020 [cité 23 mai 2020]; Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41379-020-0557-5>
26. Laetsch TW, Roy A, Xu L, Black JO, Coffin CM, Chi Y-Y, et al. Undifferentiated Sarcomas in Children Harbor Clinically Relevant Oncogenic Fusions and Gene Copy-Number Alterations: A Report from the Children's Oncology Group. *Clinical Cancer Research*. 2018;24(16):3888-97.
27. Philippe-Chomette P, Kabbara N, Andre N, Pierron G, Coulomb A, Laurence V, et al. Desmoplastic small round cell tumors with EWS-WT1 fusion transcript in children and young adults. *Pediatric Blood & Cancer*. 2012;58(6):891-7.
28. Le Loarer F, Pissaloux D, Watson S, Godfraind C, Galmiche-Rolland L, Silva K, et al. Clinicopathologic Features of CIC-NUTM1 Sarcomas, a New Molecular Variant of the Family of CIC-Fused Sarcomas: The American Journal of Surgical Pathology. 2019;43(2):268-76.
29. Arndt CAS. Risk Stratification of Rhabdomyosarcoma: A Moving Target. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2013;33:415-9.

30. Butel T, Karanian M, Pierron G, Orbach D, Ranchere D, Cozic N, et al. Integrative clinical and biopathology analyses to understand the clinical heterogeneity of infantile rhabdomyosarcoma: A report from the French MMT committee. *Cancer Medicine*. 2020;9(8):2698-709.
31. Gaspar N, Desandes E, Orbach D, Marec-Berard P, Redini F, Brugieres L, et al. Évolution de la prise en charge des sarcomes de l'enfant et de l'adolescent. *Oncologie*. 2016;18(4):216-29.
32. Kurth W, Gillet P. Lumps and bumps. Diagnosis and management of soft-tissue tumors. *Rev Med Liege*. 2006;61(11):763-70.
33. Grimer R, Parry M, James S. Inadvertent excision of malignant soft tissue tumours. *EFORT Open Rev*. 2019;4(6):321-9.
34. Haimi MM, Nahum MP, Arush MWB. Delay in diagnosis of children with cancer : a retrospective study of 315 children. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2004;21(1):37-48.
35. Tatencloux S, Mosseri V, Papillard-Maréchal S, Mesples B, Pellegrino B, Belloy M, et al. Care pathways before diagnosis in children and adolescents with malignancies. *Bull Cancer*. 2017;104(2):128-38.
36. Ferrari A, Miceli R, Casanova M, Meazza C, Favini F, Luksch R, et al. The symptom interval in children and adolescents with soft tissue sarcomas. *Cancer*. 2010;116(1):177-83.
37. Casali PG, Abecassis N, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Bonvalot S, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(Supplement_4):51-67.
38. Ray-Coquard I, Montesco MC, Coindre JM, Dei Tos AP, Lurkin A, Ranchère-Vince D, et al. Sarcoma: concordance between initial diagnosis and centralized expert review in a population-based study within three European regions. *Ann Oncol*. 2012;23(9):2442-9.
39. Blay J-Y, Soibinet P, Penel N, Bompas E, Duffaud F, Stoeckle E, et al. Improved survival using specialized multidisciplinary board in sarcoma patients. *Ann Oncol*. 2017;28(11):2852-9.
40. Blay J-Y, Honoré C, Stoeckle E, Meeus P, Jafari M, Gouin F, et al. Surgery in reference centers improves survival of sarcoma patients: a nationwide study. *Ann Oncol*. 2019;
41. Derbel O, Heudel PE, Cropet C, Meeus P, Vaz G, Biron P, et al. Survival impact of centralization and clinical guidelines for soft tissue sarcoma (A prospective and exhaustive population-based cohort). *PLoS ONE*. 2017;12(2):e0158406.
42. Collignon C, Carton M, Brisse HJ, Pannier S, Gauthier A, Sarnacki S, et al. Soft tissue sarcoma in children, adolescents and young adults: Outcomes according to compliance with international initial care guidelines. *European Journal of Surgical Oncology [Internet]*. 2019 [cité 28 déc 2019]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0748798319314672>
43. Brisse H, Orbach D, Klijanienko J, Fréneaux P, Neuenschwander S. Imaging and diagnostic strategy of soft tissue tumors in children. *Eur Radiol*. 2006;16(5):1147-64.
44. Brisse HJ, Orbach D, Klijanienko J. Soft tissue tumours: imaging strategy. *Pediatr Radiol*. 2010;40(6):1019-28.

45. Gielen JLMA, De Schepper AM, Vanhoenacker F. Accuracy of MRI in characterization of soft tissue tumors and tumor-like lesions. A prospective study in 548 patients. *Eur Radiol.* déc 2004;14(12):2320-30.
46. Heslin MJ, Lewis JJ, Woodruff JM, Brennan MF. Core needle biopsy for diagnosis of extremity soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol.* 1997;4(5):425-31.
47. Kubo T, Furuta T, Johan MP, Sakuda T, Ochi M, Adachi N. A meta-analysis supports core needle biopsy by radiologists for better histological diagnosis in soft tissue and bone sarcomas. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(29):e11567.
48. Strauss DC, Qureshi YA, Hayes AJ, Thway K, Fisher C, Thomas JM. The role of core needle biopsy in the diagnosis of suspected soft tissue tumours. *J Surg Oncol.* 2010;102(5):523-9.



Figure 1 : Aspects cliniques de quelques sarcomes des parties molles survenant à l'âge pédiatrique

Abréviations : MPNST, tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques ; NF1, Neurofibromatose de type 1 ; eRMS, rhabdomyosarcome embryonnaire

Tableau 1 : Anomalies cytogénétiques et moléculaires des principaux sarcomes des tissus mous survenant à l'âge pédiatrique ou à l'adolescence (7) (13) (14)

Diagnostic histologique	Anomalie cytogénétique	Principaux gènes impliqués	Implication
« Tumeurs à génétique simple »			
Rhabdomyosarcome alvéolaire	t(2 ; 13) t(1 ; 13) t(2 ; X) t(2 ; 2)	<i>FKHR</i> (chromosome 13) <i>PAX3</i> (chromosome 2) <i>PAX 7</i> (chromosome 1) <i>NOOAI</i>	Diagnostic (≈ 100%) Pronostic
Tumeur desmoplastiques à petites cellules rondes	t(11 ; 22) t(21 ; 22)	<i>EWSR1</i> <i>WT1</i>	Diagnostic (≈ 100%)
Sarcome à cellules claires	t(12 ; 22) t(2 ; 22)	<i>EWSR1</i> <i>ATF1</i> <i>CREB1</i>	Diagnostic
Tumeur rhabdoïde	Inactivation de <i>SMARCB1</i>	<i>SMARCB1</i> <i>SMARCA4</i>	Diagnostic (95%)
Synoviosarcome	t(X ; 18) t(X ; 20)	<i>SYT</i> (chromosome 18) <i>SSX1</i> ou <i>SSX2</i> (chromosome X) Index génomique	Diagnostic (90%) Théranostique
Fibrosarcome infantile	t(12 ; 15) Trisomie 8, 11, 17, 21	<i>ETV6</i> (chromosome 12) <i>NTRK3</i> (chromosome 15)	Diagnostic (≈ 100%) Théranostique
Dermatofibrosarcome Protuberans	t(17 ; 22)	<i>PDGF β</i> (chromosome 17) <i>COL1A1</i>	Diagnostic (69%)
Liposarcome	t(12 ; 16)	<i>FUS</i> (chromosome 16) <i>CHOP</i> (chromosome 12)	Diagnostic
Sarcome alvéolaire des parties molles	t(x ; 17)	<i>ASPCR</i> <i>TFE3</i>	Diagnostic (≈ 100%) Théranostique
Tumeur myofibroblastique inflammatoire	t(1 ; 2) t(2 ; 19) t(2 ; 17) t(2 ; 2) t(2 ; 11)	<i>ALK, ROS, NTRK</i> <i>TPM3, TPM4, CLTC,</i> <i>RANBP2, CARS</i>	Diagnostic (90%) Théranostique
Tumeur périphérique des gaines nerveuses	17q11.2, perte ou réarrangement 10p, 11q, 17q	<i>NF1</i>	Diagnostic
Ewing/PNET	t(11 ; 22) t(21 ; 22) t(7 ; 22) t(17 ; 22) t(2 ; 22) t(1 ; 22) t(4 ; 22) t(16 ; 21)	<i>EWSR1</i> <i>FLI1</i> <i>ERG</i> <i>ETV1</i> <i>ETV4</i>	Diagnostic (≈ 100%)

		<i>FEV</i> <i>FUS</i>	
Tumeurs desmoïdes	3q21	<i>CTNNB1</i> (chromosome 3)	Diagnostic (73%)

« Tumeurs à génétique complexe »

Histiocytome fibreux malin	Anomalies complexes		
Léiomyosarcome	Anomalies complexes, délétion 1p		