

Léiomyosarcomes utérins

F Duffaud, S Croce, F Guyon, C Llacer,
I Ray-Coquard, P Meeus, C Genestie, F Guyon,
C Llacer, S Taieb, P Pautier

LMS utérins: incidence et épidémiologie

Incidence

- Tumeur rare (1% des cancers utérins)
- 25-35% des tumeurs mésoenchymateuses malignes de l'utérus
- 35-40% de l'ensemble des LMS
- 0.1 à 0.3% des "léiomyomes opérés"
- Incidence : 0.2% (40 ans) 1.7% (70 ans)

Pronostic médiocre

- Récidive métastatique 50-70%
- Estimation taux de survie à 5 ans selon stade FIGO : 76% pour stades I; 60% pour stades II; 45% pour stades III , 29% stades IV
- Médiane survie métastatique : 10-12 mois, médiane de PFS : 5-8 mois

Cause exacte inconnue

Facteurs de risque

- Antécédent d'irradiation pelvienne antérieure
- Age, tamoxifène
- Facteurs génétiques :
 - ✓ Rétinoblastome héréditaire
 - ✓ Syndrome Li Fraumeni (mutation gene *p53*)

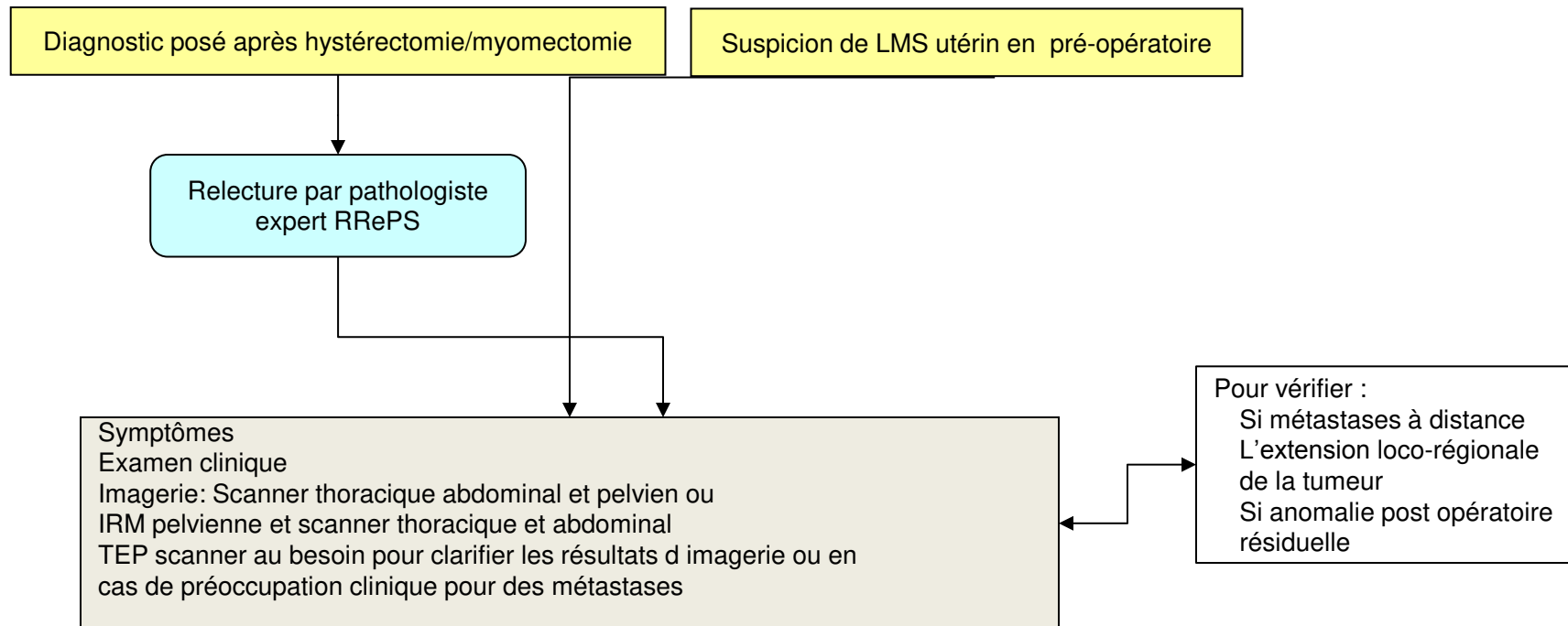
Léiomyosarcome Utérins

Diagnostic

- Pas de symptômes spécifiques
 - Saignement vaginal anormal /écoulement vaginal anormal
 - Douleur/pesanteur pelvienne
- Pas de marqueur tumoral
- Imageries: a visée **diagnostic** : **Eviter chirurgie R1 ou R2**
 - ✓ Comment différencier un léiomyome d'un LMS?
 - IRM pelvienne semble meilleure /plus sensible que scanner ou écho pelvienne
 - ✓ IRM dès qu'une chirurgie partielle de l'utérus pour fibrome est envisagée
 - ✓ Contrainte technique de l'IRM : 3 plans T2, Diffusion, perfusion et aires ganglionnaires jusque VRG (18-20 mn)
 - ✓ Suspecter sarcome si lésion hyper signal T2 , puis séquences Diffusion et perfusion pour éliminer suspicion (fibromes oedémateux, ou kystisés) et évoquer fibromes cellulaires
- Le diagnostic est le plus souvent fait *à postériori* sur pièce opératoire / découverte le plus souvent fortuite
 - Après une myomectomie ou hystérectomie pour une lésion utérine présumée bénigne
 - Biopsie de l'endomètre peut être utile mais moins sensible que pour les carcinomes de l'endomètre
 - Biopsie à l'aiguille d'une lésion utérine est généralement non recommandée, elle peut être réalisée en cas de lésions métastatiques
- > 50% sont diagnostiqués à un stade précoce
- Relecture par un pathologiste "expert" des sarcomes (RRePS) est indispensable

Léiomyosarcomes Utérins

Prise en charge initiale



LMS utérins: Classification FIGO 2009

Stade	Définition
I	Tumeur limitée à l'utérus
IA	≤ 5 cm
IB	> à 5 cm
II	Extension extra utérine, intra pelvienne
IIA	Atteinte annexielle
IIB	Atteinte autre tissu pelvien
III	Atteinte abdominale
IIIA	1 site
IIIB	> 1 site
IIIC	Atteinte ganglionnaire pelvienne ou LA
IV	Envahissement vessie et/ou rectum et/ou méta
IVA	Envahissement de la vessie et/ou du rectum
IVB	Métastases à distance (y compris les ganglions extra-abdominaux)

- **Stade**
→ le facteur pronostique le plus important
- **Morcellation tumorale**
 - Augmente le risque de rechute et le taux de mortalité
- **Index Mitotique**
- **Age**
 - Femmes prémenopausées, meilleure survie

Critères diagnostiques : morphologiques

LMS fusiforme :

Au moins **2 des 3 critères** morphologiques

- Atypie
- Nécrose tumorale
- Mitoses : **$\geq 4 / \text{mm}^2$** (≥ 10 mitoses/10 champs, diamètre de champs 0,55 mm²)

LMS épithélioïde :

1 ou plus des critères morphologiques :

- Atypie
- Nécrose tumorale
- Mitoses : **$\geq 1,6 / \text{mm}^2$** (≥ 4 mitoses/10 champs, diamètre de champs 0,55 mm²)

LMS myxoïde :

1 ou plus des critères morphologiques :

- Atypie
- Nécrose tumorale
- Mitoses : **$> 0,4 / \text{mm}^2$** (> 1 mitoses/10 champs, diamètre de champs 0,55 mm²)
- **Bords infiltrants/bords irréguliers/mauvaise limitation**

Immunohistochimie : pas diagnostique (entre bénin et malin)

- Confirme la différenciation musculaire lisse (actine, desmine, Hcaldesmon, transgeline). Expression variable (faible pour les variantes épithélioïde et myxoïde)
- EMA et kératines peuvent être + (surtout LMS épithélioïdes)
- p53 expression aberrante (profil muté)
- Possibilité d'expression de RE et RP

Classification OMS 2020

Tumeurs mésenchymateuses du corps de l'utérus

Tumeurs musculaires lisses

- léiomyome
- léiomyomatose intravasculaire
- STUMP (tumeur musculaire lisse à potentiel de malignité incertain)
- Léiomyome métastasant
- **Léiomyosarcome**
 - **Fusiforme (conventionnel- LMS tout court)**
 - **Épithélioïde**
 - **Myxoïde**

Tumeurs du stroma endométrial

- Nodule du stroma endométrial
- Sarcome du stroma endométrial de bas grade
- Sarcome du stroma endométrial de haut grade
- Sarcome utérin indifférencié

Tumeurs mésenchymateuses diverses

- UTROSCT (tumeurs utérines ressemblants aux tumeurs ovariennes sex-cord)
- PECome (Tumeur à cellules épithélioïdes peri-vasculaires)
- Tumeur myofibroblastique inflammatoire

Autres tumeurs mésenchymateuses utérines

Léiomyosarcomes utérins

- Sarcomes à génomique complexe
- Pas d'événement driver récurrent

Principales altérations génomiques :

- *TP53 (94% inactivation biallélique - 49% mutation)*
- *RB1 (92% inactivation biallélique - 27% mutation)*
- *ATRX (24% mutation)*
- *MED12 (20% mutation)*

Mécanismes alternatifs

- Co délétion homozygote 1p-19q (*CDKN2C-CIC*)

Williams E et al JCO 2020, Chibon F et al Curr Opinion Oncol 2019, Comprehensive and Integrated Genomic Characterization of Adult Soft Tissue Sarcomas, TCGA, Cell 2017

Signature Pronostique CINSARC

C1 groupe à bas risque

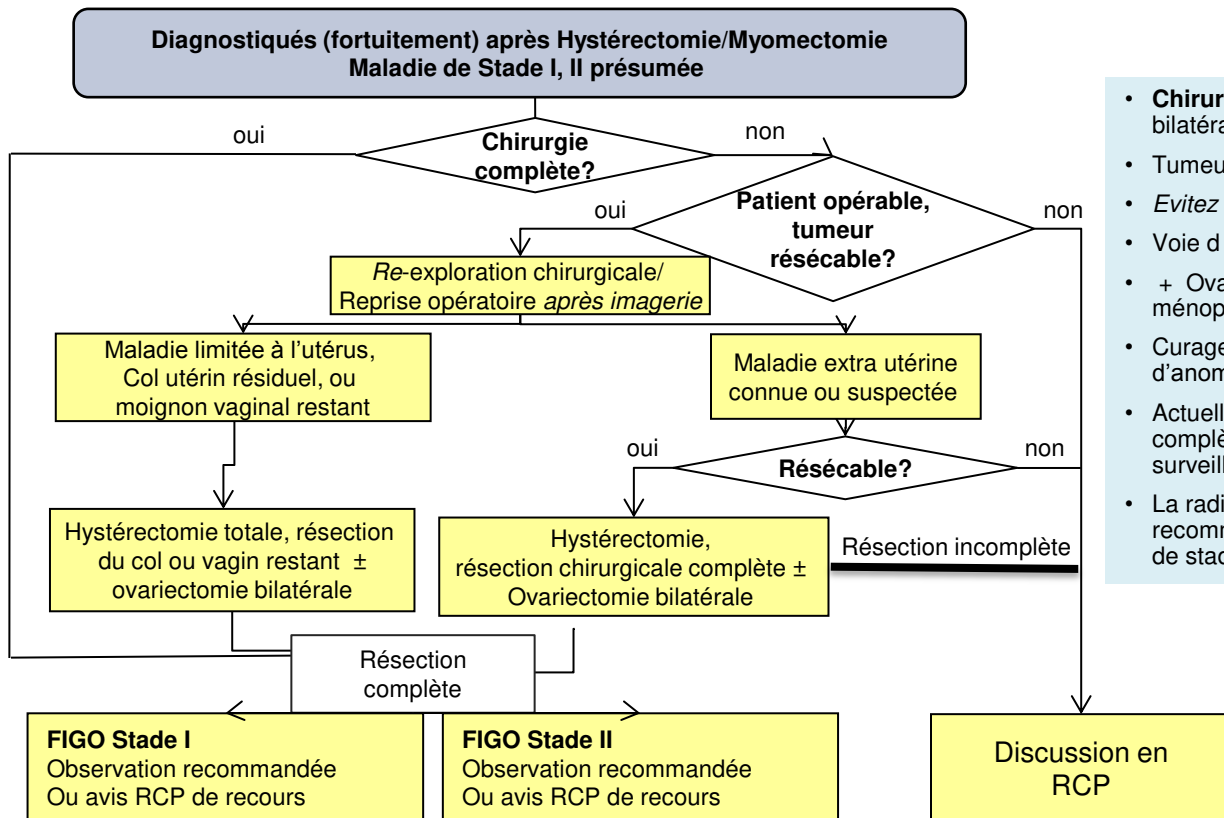
C2 groupe à haut risque

*Croce S, Chibon Gene Chromosome and cancer
2021*

*Croce S et al Clin Cancer Research 2020
Chibon et al Gene Chromosome and Cancer
2019*

Léiomyosarcomes utérins

Traitement des stades FIGO I-II; diagnostic fortuit



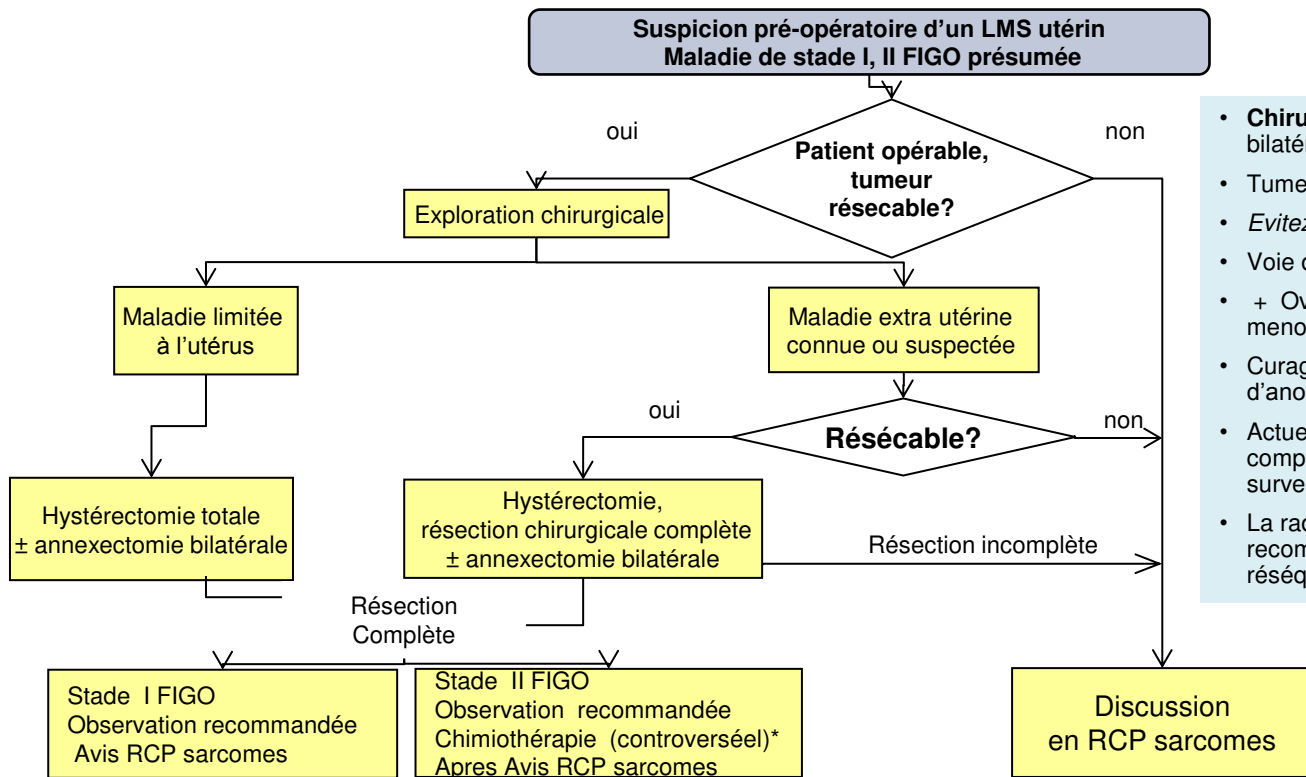
- **Chirurgie** : hystérectomie totale avec salpingectomie bilatérale
- Tumeur doit être enlevée *en bloc*
- *Evitez la morcellation !*
- Voie d'abord préférentielle: laparotomie
- + Ovariectomie bilatérale chez femmes en peri- & post-ménopause
- Curage ganglionnaire : seulement en cas de preuve d'anomalie ganglionnaire
- Actuellement le traitement standard après la résection complète, en bloc, d'un LMS confiné à l'utérus est la surveillance
- La radiothérapie adjuvante post opératoire n'est pas recommandée pour les LMS utérins complètement réséqués de stades I,II

* Protocole de chimiothérapie *

- Doxorubicine *préférentiellement*
- Ou doxorubicine + Dacarbazine
- Ou Doxorubicine + Ifosfamide

Léiomyosarcomes Utérins

Traitement des stades FIGO I-II; suspicion pré-op



- **Chirurgie** : hystérectomie totale, avec salpingectomie bilatérale
- Tumeur doit être enlevée *en bloc*
- *Évitez la morcellation!*
- Voie d'abord préférentielle = laparotomie
- + Ovariectomie bilatérale chez femmes en peri- & post-menopause
- Curage ganglionnaire : seulement en cas de preuve d'anomalie ganglionnaire
- Actuellement le traitement standard après la résection complète, en bloc, d'un LMS confiné à l'utérus est la surveillance
- La radiothérapie adjuvante post opératoire n'est pas recommandée pour les LMS utérins complètement réséqués de stades I,II

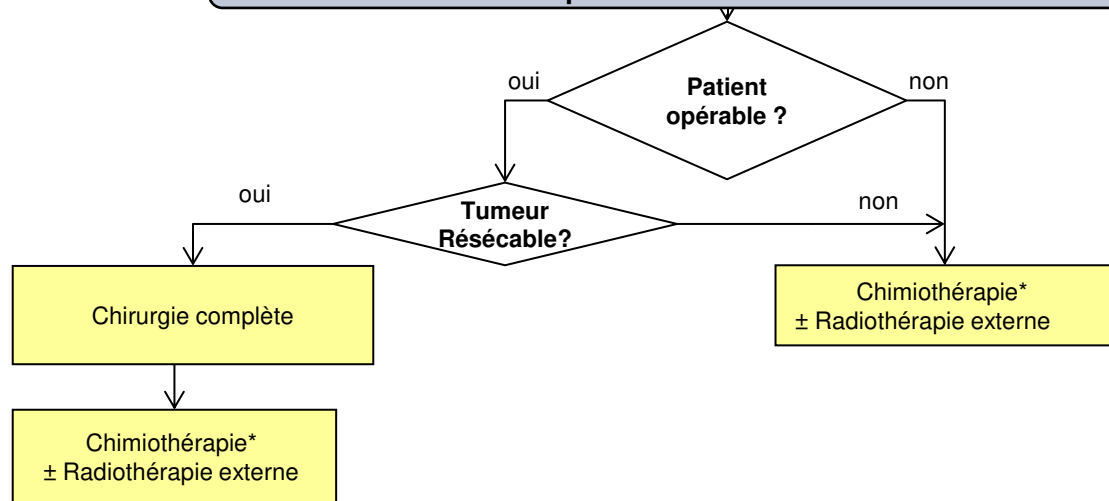
* Protocole de chimiothérapie*

- Doxorubicine *préférentiellement*
- Ou doxorubicine + dacarbazine
- Ou Doxorubicine + Ifosfamide

Léiomyosarcomes Utérins

Traitement des stades FIGO III-IVA

**La Tumeur envahit les tissus abdominaux, la vessie et/ou le rectum
Mais pas de métastases à distance**



- Une résection chirurgicale optimale peut permettre une opportunité de survie à long terme
- Curage ganglionnaire; seulement en cas de preuve d'atteinte ganglionnaire
- En cas de métastase isolée ou de maladie oligo métastatique le traitement de la /des métastases peut être envisagé
- Radiothérapie externe : doit être individualisée et basée sur analyse minutieuse des résultats histologiques de la pièce opératoire: **morcellation, infiltration du col ou des paramètres ou atteinte de la séreuse utérine.**

* Protocole de chimiothérapie *

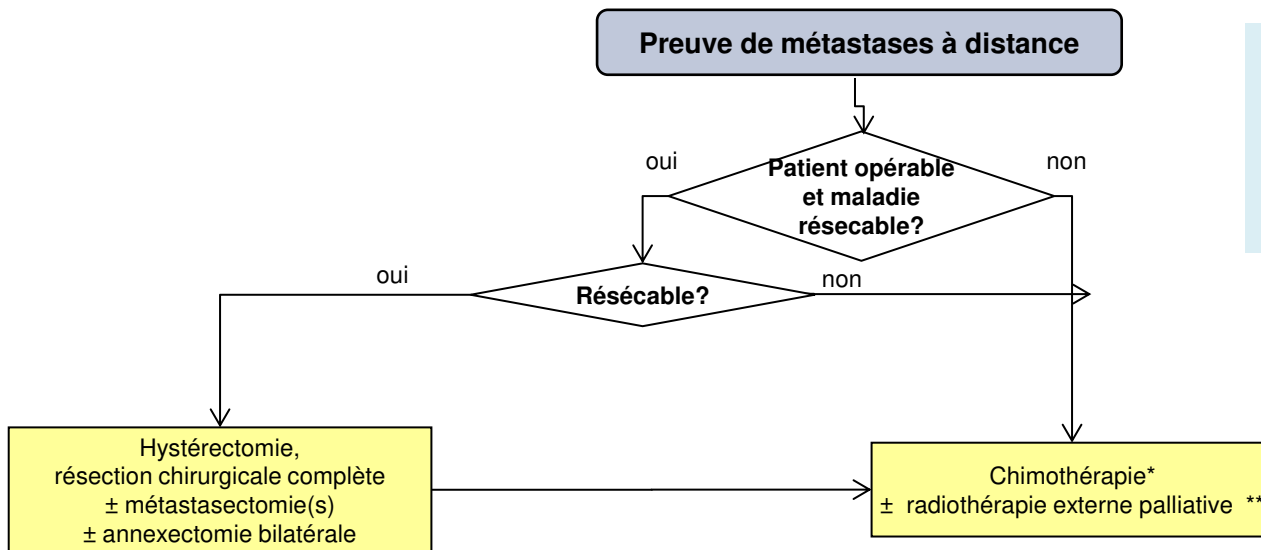
- Doxorubicine *préférentiellement*
- Ou doxorubicine + Dacarbazine
- Ou Doxorubicine + Ifosfamide

*Hormonothérapie
IA, progestatifs

En cas de LMS ER+ et/ou PR+: option : traitement de maintenance par hormonothérapie

Léiomyosarcomes utérins

Traitement des stades FIGO IVB



- Une résection chirurgicale optimale peut permettre une opportunité de survie à long terme
- Curage ganglionnaire; seulement en cas de preuve d'atteinte ganglionnaire
- En cas de métastase isolée ou de maladie oligo métastatique le traitement local de la /des métastases peut être envisagé

* Protocole de chimiothérapie *

- Doxorubicine *préférentiellement*
- Ou doxorubicine + Dacarbazine
- Autres options après doxorubicine; Gemcitabine, Trabectedin, Pazopanib, Dacarbazine, Temozolomide

En cas de LMS ER+ et/ou PR+: option : traitement de maintenance par hormonothérapie

**** Radiothérapie palliative; pour traiter/contrôler les symptômes**

Léiomyosarcomes Utérins

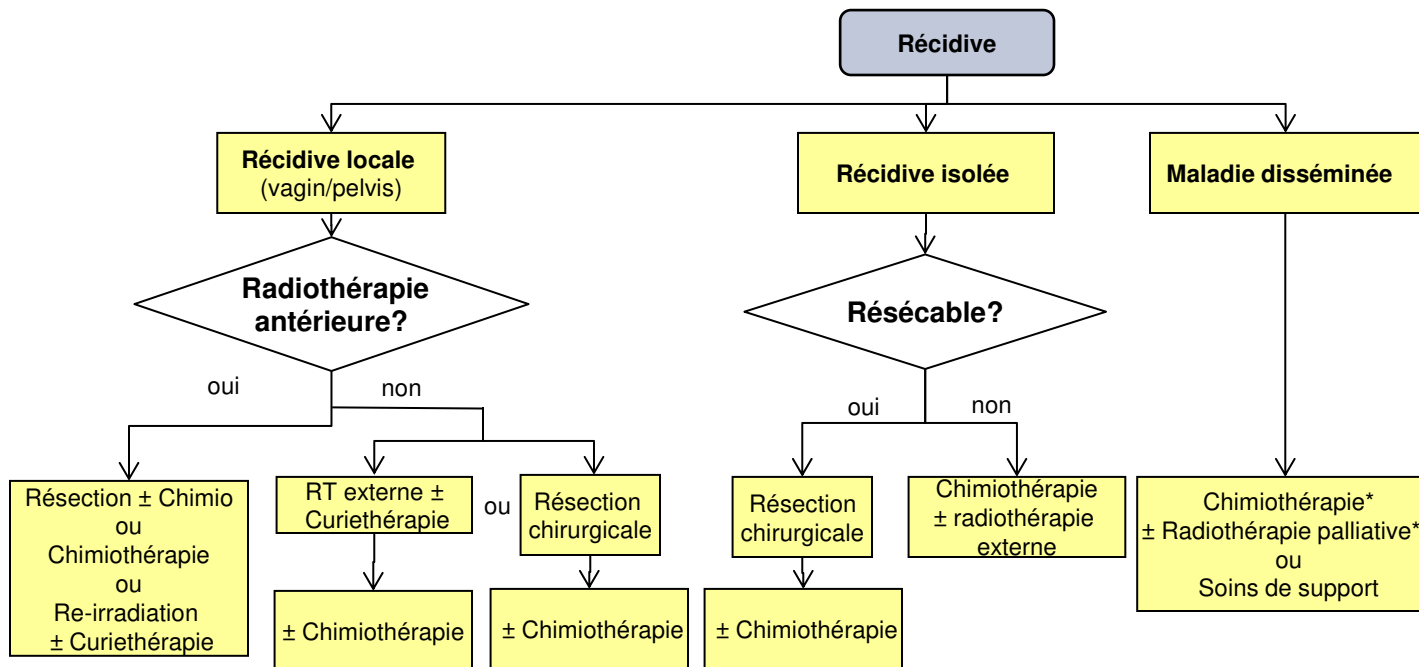
Surveillance

- Examen clinique
 - Chaque 3~4 mois pendant les 2 à 3 premières années → puis tous les 6~12 mois ensuite
- Imagerie de surveillance
 - Scanner thoracique abdominal et pelvien, *tous les 3 à 6 mois* pendant les 3 premières années, puis tous les 6 à 12 mois pendant 2 ans
 - L'alternative peut être IRM abdominale / pelvienne et scanner thoracique
 - PET/CT au besoin pour clarifier les résultats ou en cas de préoccupation clinique pour des métastases

Léiomyosarcomes Utérins

Traitement des récides

- Une résection chirurgicale optimale peut permettre une opportunité de survie à long terme
- En cas de maladie oligo métastatique le traitement de la /des métastases peut être envisagé
- En cas de maladie poly métastatique /disséminée : privilégiez inclusion dans essai clinique



Chimiothérapie de 1ère ligne (préférentiellement)

Doxorubicin
Doxorubicin + dacarbazine

Chimiothérapie de 2e ligne et au delà

Gemcitabine seule
Gemcitabine +/- Dacarbazine
Gemcitabine +/- Docetaxel
Pazopanib
Trabectedin
Dacarbazine
Temozolomide

**** Radiothérapie palliative; pour traiter/contrôler les symptômes**

En cas de LMS ER+ et/ou PR+: option : traitement de maintenance par hormonothérapie

LMS références

- Seagle BL, Sobecki-Rausch J, et al. Prognosis and treatment of uterine leiomyosarcoma: A National Cancer Database study. *Gynecol Oncol* 2017; 146 :254–262
- Kapp DS, Shin JY, Chan JK. Prognostic factors and survival in 1396 patients with uterine leiomyosarcomas: emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy. *Cancer*. 2008;112:820-30.
- Cui RR, Wright JD, Hou JY. Uterine leiomyosarcoma: a review of recent advances in molecular biology, clinical management and outcome. *BJOG*. 2017;1241028-37.
- Giuntoli RL 2nd, Metzinger DS, et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol*. 2003;89:460-9.
- Seagle BL, Sobecki-Rausch J, Strohl AE, et al. Prognosis and treatment of uterine leiomyosarcoma: A National Cancer Database study. *Gynecol Oncol*. 2017;145:61-70.
- Bogani G, Cliby WA, Aletti GD. Impact of morcellation on survival outcomes of patients with unexpected uterine leiomyosarcoma: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2015;137(1):167-72.
- Raspagliesi F, Maltese G, Bogani G, et al. Morcellation worsens survival outcomes in patients with undiagnosed uterine leiomyosarcomas: A retrospective MITO group study. *Gynecol Oncol*. 2017;144(1):90-5.
- Kapp DS, Shin JY, Chan JK. Prognostic factors and survival in 1396 patients with uterine leiomyosarcomas: emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy. *Cancer*. 2008;112:820-30.
- Leitao MM, Jr., Zivanovic O, Chi DS, et al Surgical cytoreduction in patients with metastatic uterine leiomyosarcoma at the time of initial diagnosis. *Gynecol Oncol*. 2012;125:409-13.
- Zivanovic O, Leitao MM, Iasonos A, et al. Stage-specific outcomes of patients with uterine leiomyosarcoma: a comparison of the international Federation of gynecology and obstetrics and american joint committee on cancer staging systems. *J Clin Oncol*. 2009;27:2066-72.
- Reed NS, Mangioni C, Malmstrom H, et al. Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). *Eur J Cancer*. 2008;44:808-18.
- Hensley M.L et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) Consensus Review for Uterine and Ovarian Leiomyosarcomas. *Int J Gynecol Cancer*.2014;24(S3):S61-S66.
- Ricci S, Giuntoli RL, 2nd, Eisenhauer E, Lopez MA, Krill L, Tanner EJ, 3rd, et al. Does adjuvant chemotherapy improve survival for women with early-stage uterine leiomyosarcoma? *Gynecol Oncol*. 2013;131:629-33.
- Pautier P, Floquet A, Gladieff L, et al. A randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and cisplatin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with localized uterine sarcomas (SARCGYN study). A study of the French Sarcoma Group. *Ann Oncol*. 2013;24:1099-104.
- Hensley ML, Wathen JK, Maki R et al. Adjuvant therapy for high-grade, uterus-limited leiomyosarcoma: results of a phase 2 trial (SARC 005). *Cancer*. 2013;119:1555-61.
- Hensley ML, Enserro D, Hatcher H, et al. Adjuvant Gemcitabine Plus Docetaxel Followed by Doxorubicin Versus Observation for High-Grade Uterine Leiomyosarcoma: A Phase III NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2018;JCO1800454.
- Leitao MM, Brennan MF, Hensley , et al. Surgical resection of pulmonary and extrapulmonary recurrences of uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol*. 2002;87:287-94.
- Giuntoli RL 2nd, Garrett-Mayer E, Bristow RE, Gostout BS. Secondary cytoreduction in the management of recurrent uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol*. 2007;106:82-8.
- Look KY, Sandler A, Blessing JA, Lucci JA, 3rd, Rose PG. Phase II trial of gemcitabine as second-line chemotherapy of uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group (GOG) Study. *Gynecol Oncol*. 2004;92:644-7.
- Hensley ML, Blessing JA, Mannel R, Rose PG. Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as first-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II trial. *Gynecol Oncol*. 2008;109:329-34.
- Maki RG, Wathen JK, Patel SR, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002 [corrected]. *J Clin Oncol* 2007;25:2755-63.
- van der Graaf WT, Blay JY, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;379:1879-86.
- George S, Feng Y, Manola J, et al. Phase 2 trial of aromatase inhibition with letrozole in patients with uterine leiomyosarcomas expressing estrogen and/or progesterone receptors. *Cancer*. 2014;120:738-43.
- Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. *Lancet*. 2016;388:488-97.