

Sarcomes Utérins Du Stroma De Haut Grade Et Sarcomes Indifférenciés

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

Agenda

1. Incidence et épidémiologie
2. Diagnostic et pathologie/ biologie moléculaire
3. Stadification et facteurs pronostiques
4. Prise en charge des stades I-II
5. Prise en charge des stades III-IVA/IVB/rechutes
6. Surveillance
7. Unmet medical needs

SSHG et SI

Incidence et épidémiologie

• Incidence

- Environ 1% des cancers utérins
- Les moins fréquents des sarcomes utérins
- Incidence: 0.5 pour 100,000 femmes
- Incidence la plus élevée chez les femmes > 55 years

• Très mauvais pronostic

- Risque élevé de récurrence. Survie globale médiane : 19,9 m

Caractéristiques De la maladie	N	SG* (mois)
< 5 cm	197	82,6
5-10	402	62,0
≥ 10	320	42,2
N -	571	70,9
N +	141	38,3
Unknown	620	41,6
Meta	207	21,7
Non Meta	602	47,3
Unknown	574	44,3

SEER database 1988~2003 High-grade + USS n = 1383

*SG « censurée » : temps de survie moyen jusqu'à une date donnée

- Parmi les tumeurs stromales endométriales dans la classification OMS 2020:

Classification Histologique OMS 2020

Tumeurs mésenchymateuses du corps utérin

1. Tumeurs du stroma endométrial:

1. Nodule du stroma endométrial
2. Sarcome du stroma endométrial de bas grade
- 3. Sarcome du stroma endométrial de haut grade**
- 4. Sarcome indifférentié utérin**

2. Tumeurs du muscle utérin

3. Tumeurs mésenchymateuses diverses

- Signature moléculaire pour une partie d'entre eux
- Pas de facteur de risque connu

SSHG et SI utérins

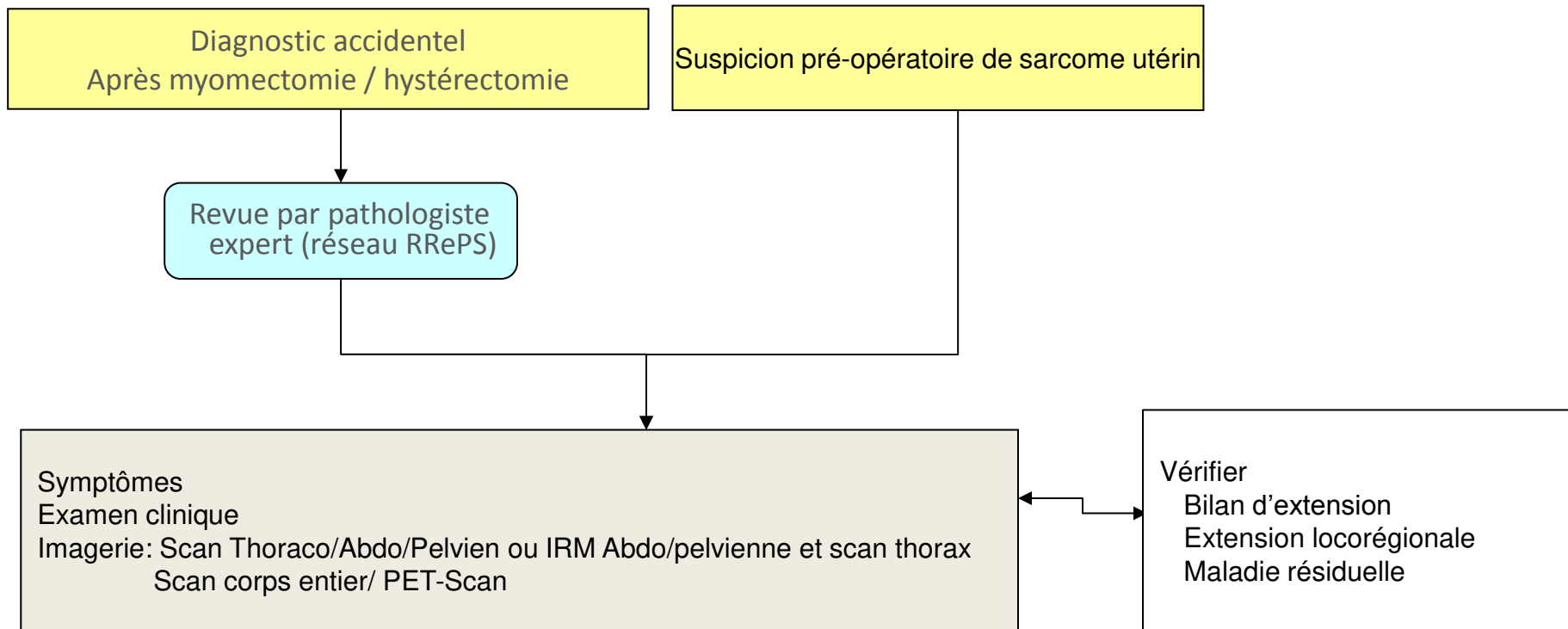
Diagnostic

- Pas de symptômes spécifiques
 - Saignement vaginal anormal ou pertes
 - Masse abdominale/Pelvienne
- Intramural ou polypoïde avec limites infiltrantes
- Métastases ganglionnaires communes
- Pas de marqueurs
- **Imageries: Diagnostic : Eviter chirurgie R1 ou R2**
 - ✓ 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 Diff et perfusion pour éliminer suspicion (fibromes oedémateux, ou kystisés) et évoquer fibromes cellulaires

- Diagnostic accidentel
 - Après myomectomie ou hystérectomie pour pathologie bénigne présumée
 - Biopsie endométriale (moins fréquent)
 - Biopsie de métastases
- >65% de stades avancés
- Revue par pathologiste expert (réseau RRePS)
- Analyse moléculaire

SSHG et SI utérins

Bilan initial



SSE haut grade : Signature moléculaire

Tumeurs malignes dérivant du stroma endométrial

Fusion *YWHAE-NUTM2A*

Morphologie

- Cellules rondes
- noyaux avec atypie de haut grade
- Infiltration dissociant le myomètre ou destructive
- Il peut s'associer une composante de ESS BG
- Nécrose+
- Angio-invasions +

Immunohistochimie

- Cycline D1 et BCOR ++++
- p53 wild type
- CD10, RE et RP –
- CD10, RE et RP + si bas grade associé

Anomalies de *BCOR*

Fusions de *BCOR*

Duplication interne en tandem de *BCOR*

Morphologie

- Faisceaux de cellules fusiformes/ovoïdes, rondes
- Matrice myxoïde
- Infiltration en doigt de gants et expansive
- Mitoses variables >10/10 CFG
- Nécrose +
- Angio-invasions +

Immunohistochimie

- BCOR DIT : CD10+ F, desmine -/+ F, Cycline D1 et BCOR +++
- BCOR fusion : CD 10++, RE/RP +, Cycline D1 + (BCOR + dans 50%)
- P53 wt

Classification Histologique OMS 2020

Tumeurs mésenchymateuses du corps utérin

1. Tumeurs du stroma endométrial et

1. Nodule du stroma endométrial
2. Sarcome du stroma endometrial de bas grade
- 3. Sarcome du stroma endométrial de haut grade**
4. Sarcome indifférentié utérin

2. Tumeurs du muscle utérin

3. Tumeurs mésenchymateuses diverses

Sarcomes indifférentiés utérins : SI

Pathologie et Biologie Moléculaire

- Tumeur sans ligne de différenciation identifiée
- Origine indéterminée : aussi bien de l'endomètre, que du myomètre
- Diagnostic d'exclusion
- Volumineuses tumeurs (>9 cm)

Morphologie

- Groupe hétérogène:
 - monomorphe à cellules fusiformes (associé à une translocation pas encore connue)
 - Pléomorphe (à génomique complexe)
- Nécrose +++
- Mitoses +++
- Angioinvasion ++

Immunohistochimie :

- En général p53 muté
- Pas de phénotype musculaire lisse
- Variable expression de CD10 et Cycline D1
- RE et RP anecdotiques

Classification Histologique OMS 2020

Tumeurs mésenchymateuses du corps utérin

1. Tumeurs du stroma endométrial et
 1. Nodule du stroma endométrial
 2. Sarcome du stroma endometrial de bas grade
 3. Sarcome du stroma endometrial de haut grade
 4. **Sarcome indifférentié utérin**
2. Tumeurs du muscle utérin
3. Tumeurs mésenchymateuses diverses

Profil moléculaire :

- Sarcomes à génomique complexe
- Les sarcomes SMARC déficients sont traités dans un chapitre à part
- Les sarcomes à translocations (NTRK, COL1A1) sont traités dans un chapitre à part

SSHG et SI utérins

Stadification et facteurs pronostiques

FIGO (2018)		
Stage I	T1 N0 M0	Tumeur localisée à l'utérus
Stage IA	T1a N0 M0	Tumeur ≤ 5 cm de + grand axe
Stage IB	T1b N0 M0	Tumeur > 5 cm
Stage II	T2 N0 M0	Tumeur étendue au delà de l'utérus limitée au pelvis
Stage IIIA	T3a N0 M0	Tumeur infiltrant les tissus abdominaux sur in 1 site
Stage IIIB	T3b N0 M0	Tumeur infiltrant les tissus abdominaux sur > 1 site
Stage IIIC	T1 – 3 N1 M0	Métastases ganglionnaires régionales
Stage IVA	T4 tous N M0	Tumeur qui envahit la vessie ou le rectum
Stage IVB	Tous T tous N M1	Métastases à distance (à l'exclusion des annexes, en dehors du pelvis ou de l'abdomen)

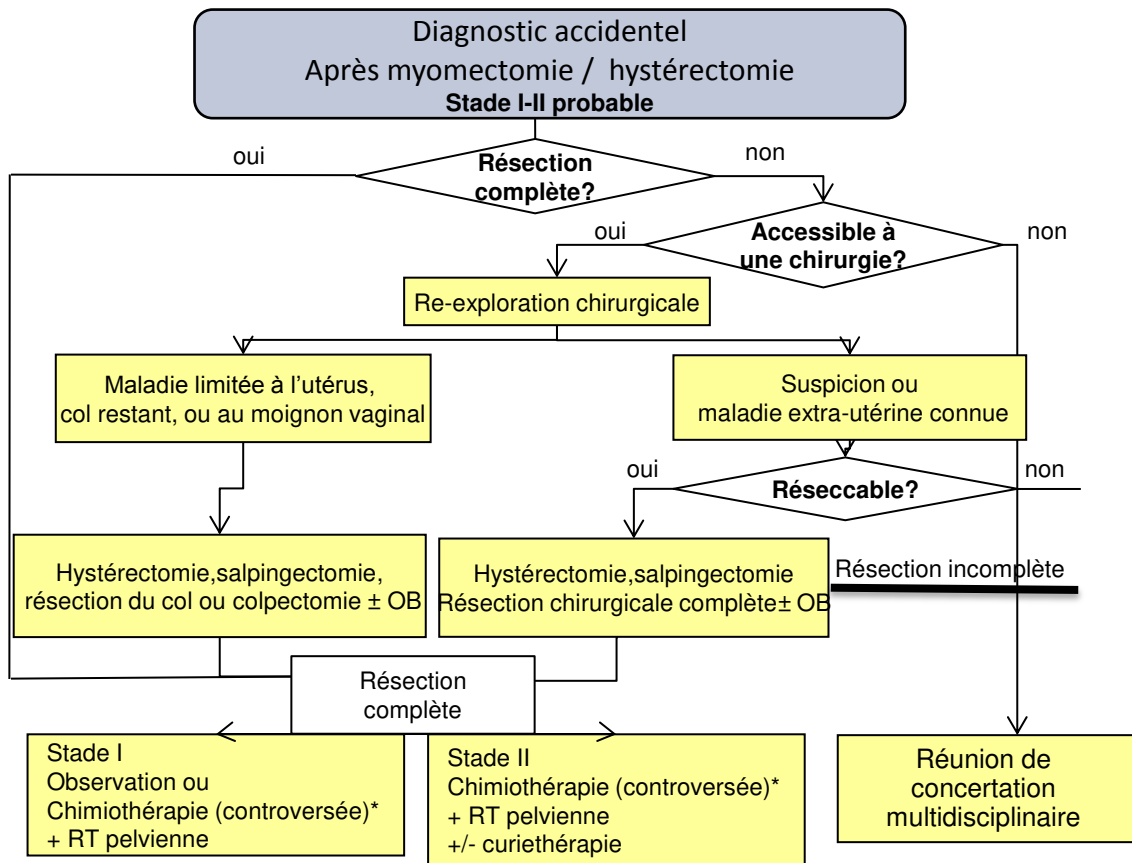
- **Stadification FIGO**
- **Facteurs Pronostiques** (attention, data provenant de petites séries)
 - Stade
 - Taille tumorale
 - Age
 - Morcellation de la tumeur
 - Index mitotique
 - Expression RH (protecteur)
 - Métastases ganglionnaires ou à distance*
 - Absence de lymphadénectomie*
 - Marges chirurgicales positives*
 - Maladie résiduelle

AJCC / TNM system now includes N0(i+) category for isolated tumor cells (ITCs)
pN0(i+): ITCs in regional lymph node(s) ≤ 0.2 mm

* Etudes qui combinent les SS de haut grade et les s indifférenciés utérins

SSHG Utérins

Prise en charge des stades I-II



Chirurgie dans un centre de référence
Le dossier doit être discuté dans une réunion de concertation multidisciplinaire

- Hystérectomie avec salpingectomie bilatérale
- La tumeur doit être enlevée *en bloc*; **Eviter la morcellation!**
- ovariectomie bilatérale chez les femmes en péri- & post-ménopause
- Discussion ovariectomie bilat chez les ptes non ménopausées avec une tumeur RH +
- Curage ganglionnaire doit être discuté (19,8% N+ dans la SEER data base).
Le curage ganglionnaire systématique est controversé, une suspicion d'atteinte ganglionnaire pendant la chirurgie doit induire une exérèse per-opératoire. (Seagle et al. prognostic; Manfei et al. Meta-anal IJGc)
- RT et CT en adjuvant peut être discutée après une chirurgie complète de maladie de stade I, II (SEER data base), en particulier si morcellation

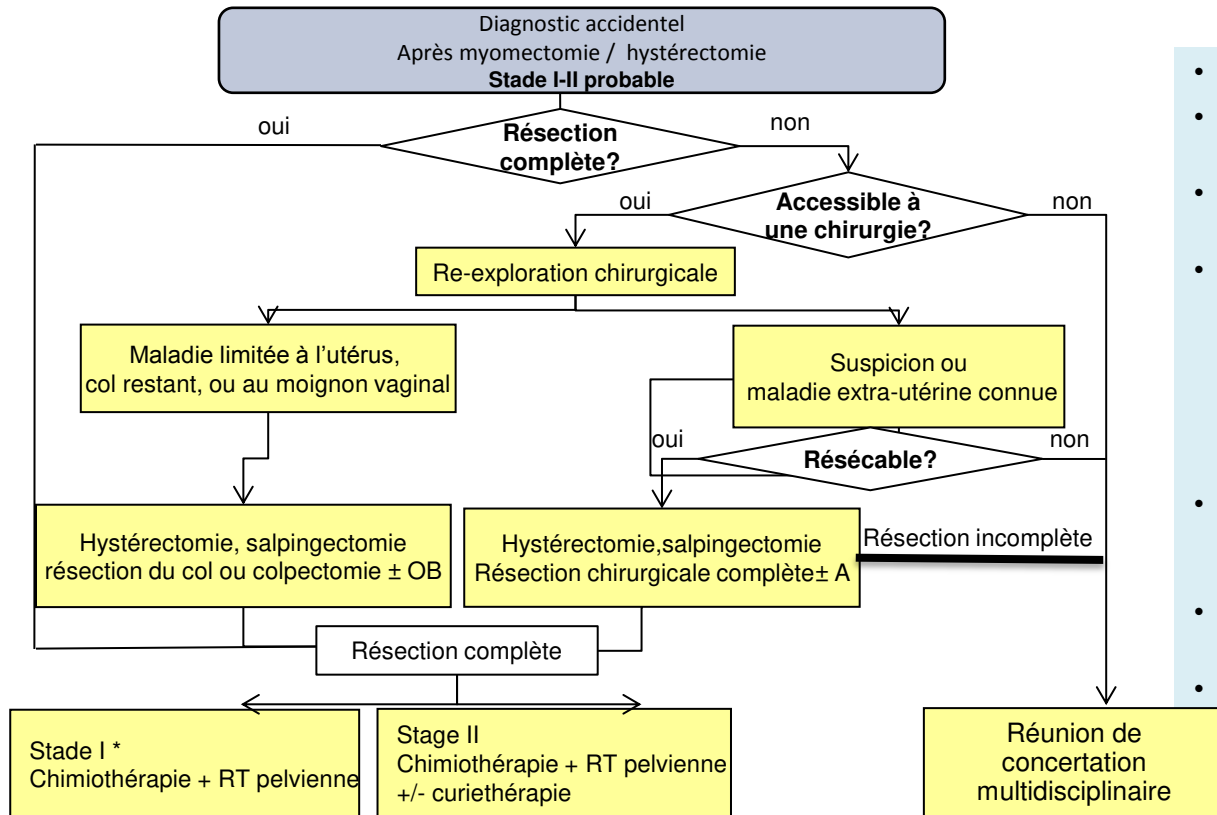
*** Protocole de référence:**

- A base de Doxorubicine

SI utérins

Prise en charge des stades I-II

Chirurgie dans un centre de référence
Le dossier doit être discuté dans une réunion de concertation multidisciplinaire



- Hystérectomie avec salpingectomie bilatérale
- La tumeur doit être enlevée *en bloc*; **Eviter la morcellation!**
- ovariectomie bilatérale chez les femmes en péri- & post-ménopause
- Curage ganglionnaire doit être discuté (19,8% N+ dans la SEER data base).
Le curage ganglionnaire systématique est controversé, une suspicion d'atteinte ganglionnaire pendant la chirurgie doit induire une exérèse per-opératoire. (Seagle et al. prognostic; Manfei et al. Meta-anal IJGC)
- RT et CT en adjuvant * peut être recommandé après une chirurgie complète de maladie de stades I, II
- Avis au cas par cas en RCP (pas de reco) pour S, SMARCA4 déficient et transloc NTRK
- * Observation option en cas de stade I.

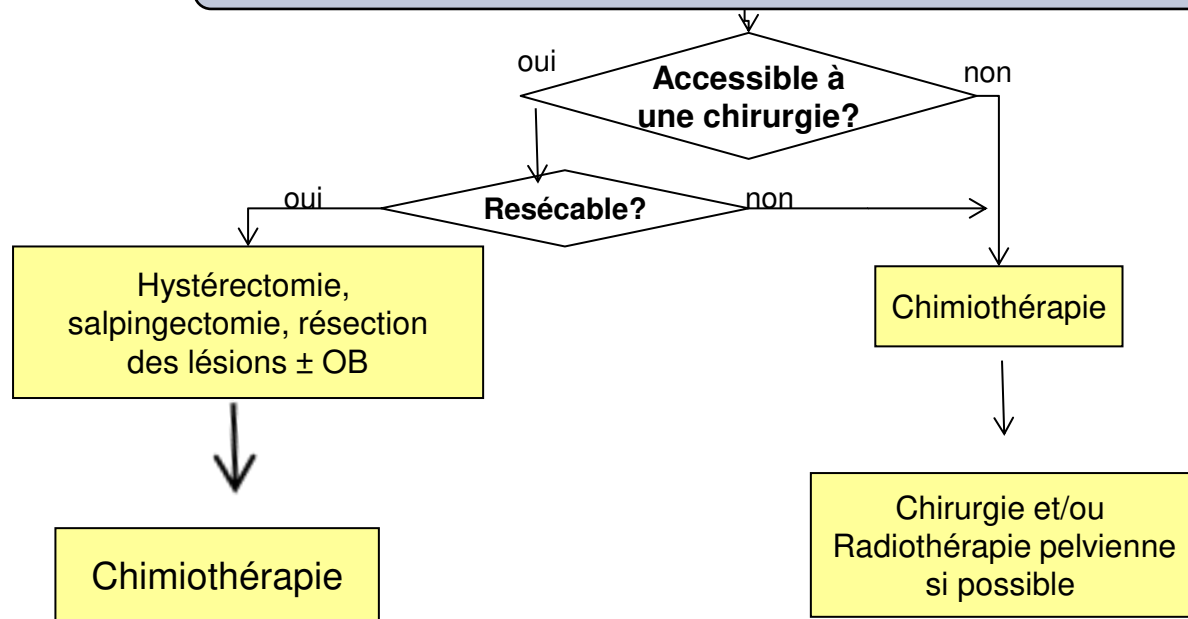
*** Protocole de référence:**

- A base de Doxorubicine

SSHG et SI utérins

Prise en charge des stades III-IVA

**Tumeur infiltrant les tissus abdominaux, la vessie, et/ou le rectum
Mais sans métastase à distance**



**Chirurgie dans un centre de
référence**
**Le dossier doit être discuté
dans une réunion de
concertation multidisciplinaire**

- La chirurgie de résection optimale pourrait augmenter les chances de survie prolongée
- Chirurgie ganglionnaire en cas d'atteinte ganglionnaire palpable
- Traitements locaux doivent être envisagés pour les métastases uniques ou en cas d'oligométastase

*** Protocole de référence:**

- A base de Doxorubicine

SSHG et SI utérins

Prise en charge des stades IVB

Maladie métastatique

oui non
Accessible à une chirurgie?

oui non
Résécable?

Hystérectomie, salpingectomie
Résection chirurgicale complète ± OB
± métastastomie

Chimiothérapie*
± palliative EBRT**

Chirurgie dans un centre de référence

Le dossier doit être discuté dans une réunion de concertation multidisciplinaire

- La chirurgie de résection optimale pourrait augmenter les chances de survie prolongée (avant ou après la chimiothérapie)
- Ablation therapy doit être envisagée pour les métastases uniques ou en cas d'oligométastase
- Métastectomie (pulmonaire en particulier) à si faisable

* Protocole de référence:

- A base de Doxorubicine

** Radiothérapie palliative

Pour contrôler des douleurs osseuses ou des symptômes thoraciques ou abdominaux
En urgence pour compression médullaire

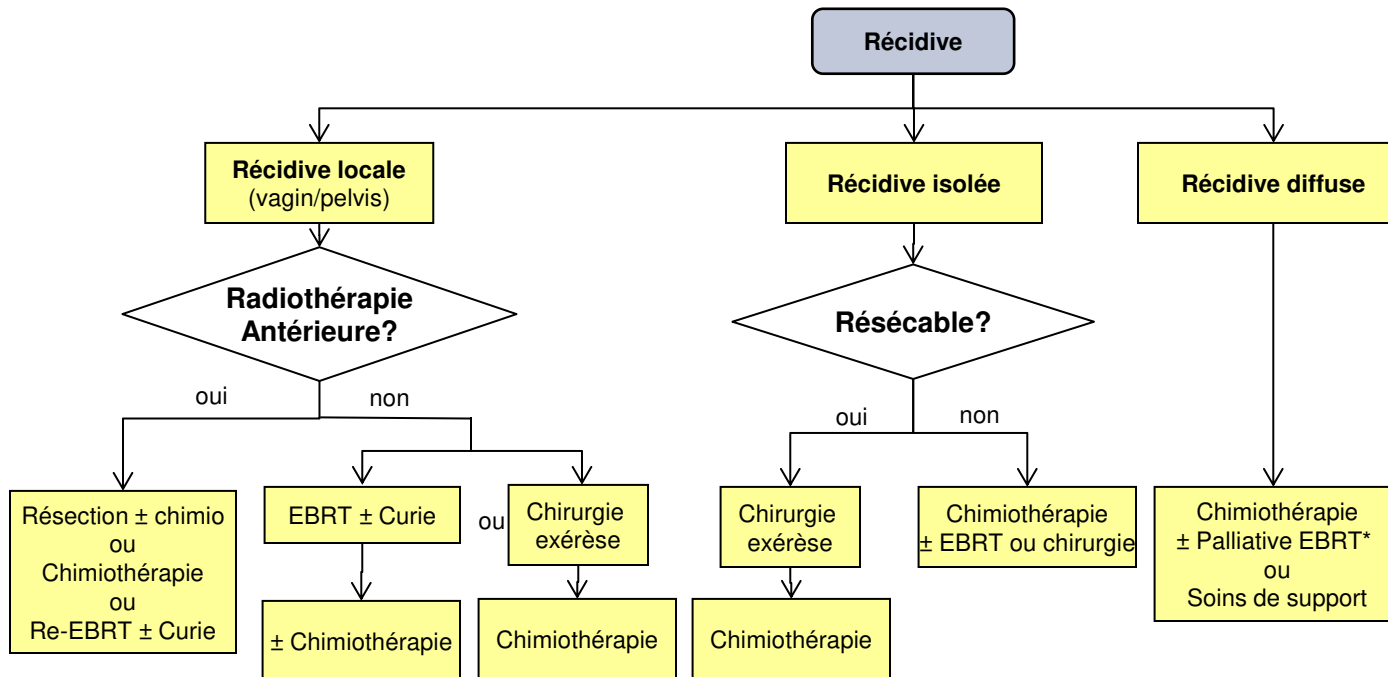
Essai EORTC 62113 (cabozantinib après réponse à une CT à base de doxorubicine)

Essai EREMIS GSF (regorafenib ou placebo après réponse à une CT à base de doxorubicine)

Essai MULTISARC GSF si tissu frais ou congelé

SSHG et SI utérins

Prise en charge de la récurrence



Chirurgie dans un centre de référence

Le dossier doit être discuté dans une réunion de concertation multidisciplinaire

- La chirurgie de résection optimale pourrait augmenter les chances de survie prolongée
- Métastectomie (pulmonaire en particulier) à si faisable
- Proposer essai thérapeutique si possible

Protocole de première ligne

Chimio à base de doxorubicine

Deuxième ligne et plus

- ✓ Pazopanib
- ✓ Trabectedin
- ✓ Dacarbazine
- ✓ Temozolomide

** Radiothérapie palliative

Pour contrôler des douleurs osseuses ou des symptômes thoraciques ou abdominaux
En urgence pour compression médullaire

Essai EORTC 62113 (cabozantinib après réponse à une CT à base de doxorubicine)

Essai EREMIS GSF (regorafenib ou placebo après réponse à une CT à base de doxorubicine)

SSHG et SI utérins

Traitement systémique

- **Privilégier l'inclusion dans un essai thérapeutique**
- **Première ligne:**
 - Doxorubicine
 - Association à privilégier : Doxorubicin + ifosfamide*
+/- platine (SI)
- **Deuxième ligne+**
 - Gemcitabine – docetaxel
 - Gemcitabine
 - Dacarbazine-Gemcitabine
 - Dacarbazine
 - Temozolomide
 - Pazopanib
 - Trabectedin
- **Envisager un profil moléculaire**
 - Essai MultiSARC si tissu frais ou congelé : profil M pour 2^{ème} ligne
 - MSI-high / High TMB: IO
 - Fusion NTRK : larotrectinib, entrectinib
 - SMARCA4 déficient: IO

*Combination better PFS and ORR in soft-tissue sarcoma, but no OS benefit.
Judson I, Lancet Oncol. 2014;15:415-423

SSHG et SI utérins

Surveillance

- Interrogatoire et examen clinique
 - Tous les 3 mois pour les 2-3 premières années → Tous les 6~12 mois après
- Surveillance par imagerie
 - Scanner TAP, tous les 3-6 mois les 3 premières années , puis tous les ans pendant 5 ans
 - IRM abdomino-pelvienne et scan thoracique en alternance
 - PET/CT corps entier

SSHG et SI utérins

Références

Tavassoli FA, Devilee P., WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs
WHO Classification of Tumours, 4th Edition, Volume 6

Seagle BL, Shilpi A, Buchanan S et al. Low-grade and high-grade endometrial stromal sarcoma: A National Cancer Database study: A National Cancer Database study. *Gynecol Oncol* 2017; 146 :254–262

Cotzia P and al, *Am J Surg Pathol*. Undifferentiated Uterine Sarcomas Represent Underrecognized High-Grade Endometrial Stromal Sarcomas, 2019; 43(5): 662–669.

Brendan C. Dickson, Beyond Smooth Muscle- Other Mesenchymal Neoplasms of the Uterus *Surgical Pathology* 12 (2019) 107–137.

David L. Kolin , Fei Dong, Michele Baltay, et al. SMARCA4-deficient undifferentiated uterine sarcoma (malignant rhabdoid tumor of the uterus): a clinicopathologic entity distinct from undifferentiated carcinoma, *Modern Pathology* (2018) 31:1442–1456

Lin DI, Allen JM, Hecht J. SMARCA4 inactivation defines a subset of undifferentiated uterine sarcomas with rhabdoid and small cell features and germline mutation association. *Modern Pathology* (2019) 32:1675–1687.

Chiang S, Lee CH, Stewart CJR. BCOR is a robust diagnostic immunohistochemical marker of genetically diverse high-grade endometrial stromal sarcoma, including tumors exhibiting variant morphology, *Mod Pathol*. 2017 September ; 30(9): 1251–1261.

Pautier P, Nam EJ, Provencher D, et al, Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus review for high-grade undifferentiated sarcomas of the uterus,

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.

Tanner et al, High grade undifferentiated uterine sarcoma: surgery, treatment and survival outcomes. *Gynecol Oncol* 2012; 127(1): 27–31.

Meurer et al, Localized high grade endometrial stromal sarcoma and localized undifferentiated uterine sarcoma: a retrospective series of the French sarcoma group. *Int J Gynecol Cancer* 2019; 29(4):691–698.

Pautier P, Floquet A, Gladiéff 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.

Van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, Kim DW, Bui-Nguyen B, Casali PG, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;379:1879–86.

Desara, IME, P.B. Ottavanger, C. Bensonb, Systemic treatment in adult uterine sarcomas, *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018 ;122:10–20

Gabriel G Malouf , Catherine Lhommé, Pierre Duvillard, et al. Prognostic factors and outcome of undifferentiated endometrial sarcoma treated by multimodal therapy , *Int J Gynaecol Obstet* . 2013;122(1):57–61

Marie Meurer, A Floquet, I Ray-Coquard, et al. Localized high grade endometrial stromal sarcoma and localized undifferentiated uterine sarcoma: a retrospective series of the French Sarcoma Group, *International Journal of Gynecologic Cancer*, 2019 **29**: 691–698.

Binzer-Panchal A, Hardell E, Viklund B, et al. Integrated Molecular Analysis of Undifferentiated Uterine Sarcomas Reveals Clinically Relevant Molecular Subtypes. *Clin Cancer Res*. 2019;25(7):2155–2165. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-2792

Connor YD, Miao D, Lin DI, et al. Germline mutations of SMARCA4 in small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type and in SMARCA4-deficient undifferentiated uterine sarcoma: Clinical features of a single family and comparison of large cohorts. *Gynecol Oncol*. 2020;157(1):106–114. doi:10.1016/j.ygyno.2019.10.031

Hardell E, Josefson S, Ghaderi M, et al. Validation of a Mitotic Index Cutoff as a Prognostic Marker in Undifferentiated Uterine Sarcomas. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(9):1231–1237. doi:10.1097/PAS.0000000000000894

Kolin DL, Quick CM, Dong F, et al. SMARCA4-deficient Uterine Sarcoma and Undifferentiated Endometrial Carcinoma Are Distinct Clinicopathologic Entities. *Am J Surg Pathol*. 2020;44(2):263–270. doi:10.1097/PAS.0000000000001375

Seagle BL, Shilpi A, Buchanan S, Goodman C, Shahabi S. Low-grade and high-grade endometrial stromal sarcoma: A National Cancer Database study. *Gynecol Oncol*. 2017;146(2):254–262. doi:10.1016/j.ygyno.2017.05.036

Brooks et al, Surveillance, epidemiology, and end results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989–1999.