

Sarcome stromal endométrial de bas grade

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

ESS (ESS-BG)

Incidence et épidémiologie

Incidence

- Les sarcomes utérins représentent 8% de tous les cancers utérins, sous-types courants: Léiomyosarcome utérin (63%) ESS (21%) ..;
- Incidence de ESS -BG: 0,19 pour 100 000 femmes
- La moitié des patientes sont pré ménopausées

Pronostic ESS-BG

- Bons résultats de survie
- Tumeurs indolentes avec un pronostic favorable,
- Stade = facteur pronostique le plus important.
- La plupart des cas (60%) présentent une maladie de stade FIGO I, avec seulement 20% présentant une maladie métastatique de stade IV.
- La morcellation est un facteur de mauvais pronostic

Facteurs de risques:

- L'obésité, le diabète et le jeune âge à la ménarche ont été associés à un risque accru de ESS-BG, les mécanismes moléculaires impliqués restent à élucider;
- Le mécanisme oncogène hypothétique est la régulation transcriptionnelle modifiée par interférence dans le remodelage de la chromatine due à des fusions de gènes [par exemple: t (7; 17) (p15; q21)].



Stade FIGO	n	Survie à 5 ans
I	498	91.7 (±1.3)
II	42	52.8 (±9.9)
III	124	61.5 (±4.8)
IV	167	41.0 (±4.4)

ESS - BG

Diagnostic

Examen Clinique

- Symptômes non spécifiques:
 - saignement utérin.
 - inconfort pelvien ou abdominal
 - dysménorrhée chez les femmes pré ménopausées
 - hypertrophie de l'utérus ou masse ou polype visible à l'examen au spéculum.
- certains cas au diagnostic primaire avec métastases pulmonaires ou localisations extra-utérines (ovaires, bassin, cavité abdominale, vagin ou vulve).

Imagerie

- Difficile de mettre en évidence les différences entre les nodules stromaux (sarcome vs. myome vs. ESS)
- Echo US : Difficile de mettre en évidence les différences entre les nodules stromaux (sarcome vs. myome vs. ES) quand la lésion est limitée au myomètre.
- Examen clé : IRM avec séquences en pondération T2, Diffusion et perfusion qui permet de différencier les myomes atypiques des autres lésions et d'évoquer le Dg de sarcome sans préjuger de son type histologique

Diagnostic

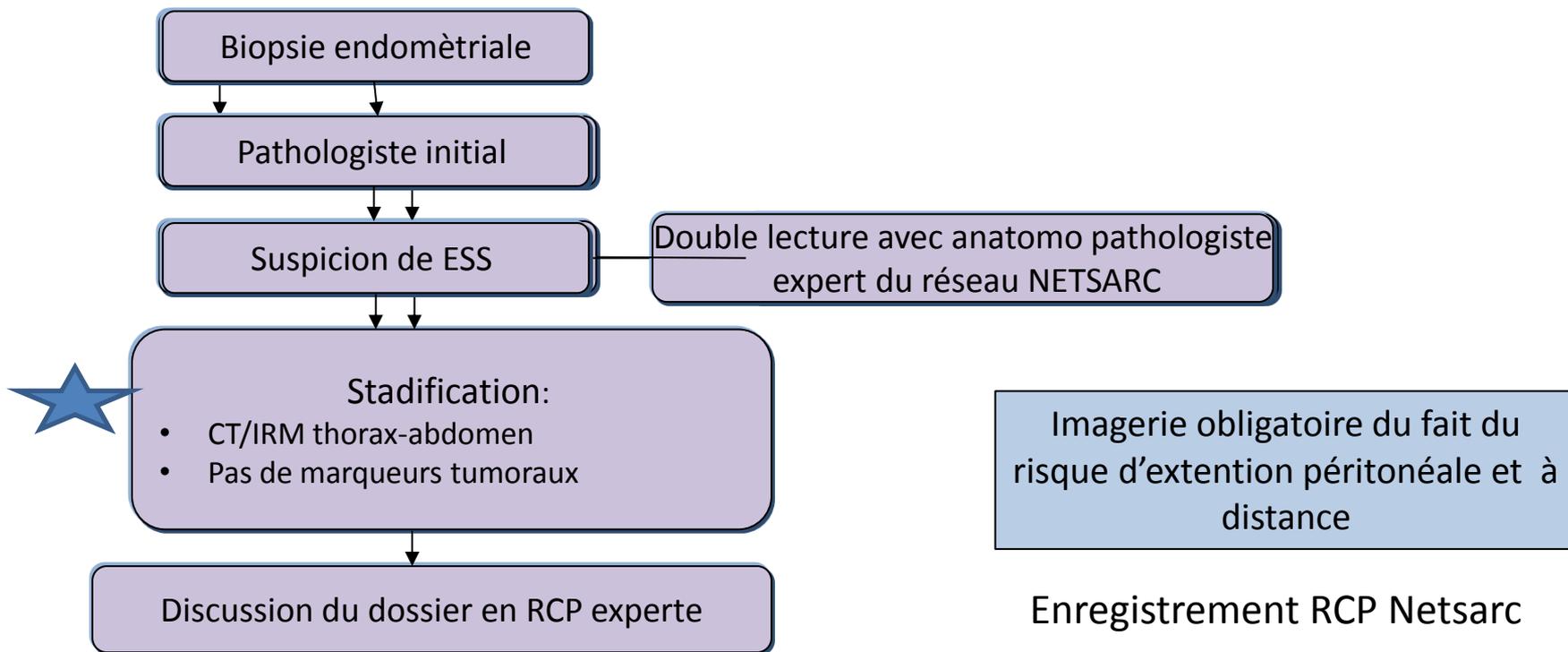
- La biopsie de l'endomètre est rarement diagnostique, même si l'ESS-BG peut être suspecté, le myomètre et l'angio-invasion ne sont pas toujours détectables
 - Diagnostic final au moment de l'hystérectomie nécessaire pour distinguer l'ESS -BG du nodule stromal endométrial bénin (ESN)
 - **L'examen histo pathologique par un expert est la clé**
- d'une bonne gestion de la prise en charge globale

FIGO (2009) et TNM staging system

Stade FIGO		Définition	TNM
I		Tumeur limitée à l'utérus	
	IA	Moins de 5 cm	T1aN0M0
	IB	Plus de 5 cm	T1bN0M0
II		Extension au delà de l'utérus, dans le pelvis	
	IIA	Infiltration des annexes	T2aN0M0
	IIB	Infiltration des autres organes pelviens	T2bN0M0
III		Tumeur envahissant l'abdomen	
	IIIA	Un site	T3aN0M0
	IIIB	Plus d'un site	T3bN0M0
	IIIC	Envahissement des ganglions pelviens et/ou lombo aortiques	T1-T3N1M0
IV	IVA	Tumeur envahissant la vessie et/ou le rectum	T4, any N, M0
	IVB	Métastases à distance	any T, any N, M1

ESS -BG

Diagnostic initial



Tumeur constituée de cellules mimant l'endomètre en phase proliférative

avec
Infiltration du myomètre

et/ou
angio-invasion/emboles

microscopie : typique d'un ESS-BG:

- **Aspect uniforme** :
 - Cellules ovoïdes type-stroma en phase proliférative
 - Atypies discrètes à modérées
 - Activité mitotique faible (en général <10 mitoses/10 champs à fort grossissement)
- **Infiltration du myomètre** : de type perméatif (en doigts de gant)
- **Vascularisation artériolariforme**
- Plusieurs Variants histologiques possibles (de type sex-cord, à cellules bizarres etc)

**NB: Si l'infiltration du myomètre est >3 languettes de 3 mm
le diagnostic retenu sera de ESS-BG avec infiltration limitée (OMS 2020) et non pas tumeur du stroma endométrial avec infiltration limitée (OMS 2014)**



IHC- en général

- + : CD10, IFTM1, RE et RP
- - : Desmine et H- caldesmone (attention à la métaplasie musculaire lisse qui est +)
- Attention : kératines +

Biologie Moléculaire hétérogène

L'absence de fusion n'exclut pas le diagnostic de ESS-BG

- 70% Translocation t(7; 17)(p15;q21) – fusion *JAZF1-SUZ12*;
- Autres fusions :
 - *JAZF1-PHF1*
 - *EPC1-PHF1*
 - *MEAF6-PHF1*
 - *MEAF6-SUZ12*
 - *BRD8-PHF1*
 - *MBTD1-EZH1P (CXorf67)*
 - *MBTD1-PHF1*
 - *EPC2-PHF1*
 - *EPC1-SUZ12*,

Chirurgie en centre expert doit être proposée

Chirurgie initiale

Stade I or II

Stade III*

Stade IV*

HT + SAB

(en 2 temps HT puis AB si patiente jeune)

- Curage ganglionnaire uniquement si malin

HT avec salpingectomie sans ovariectomie dans des cas très sélectionnés (stade 1):

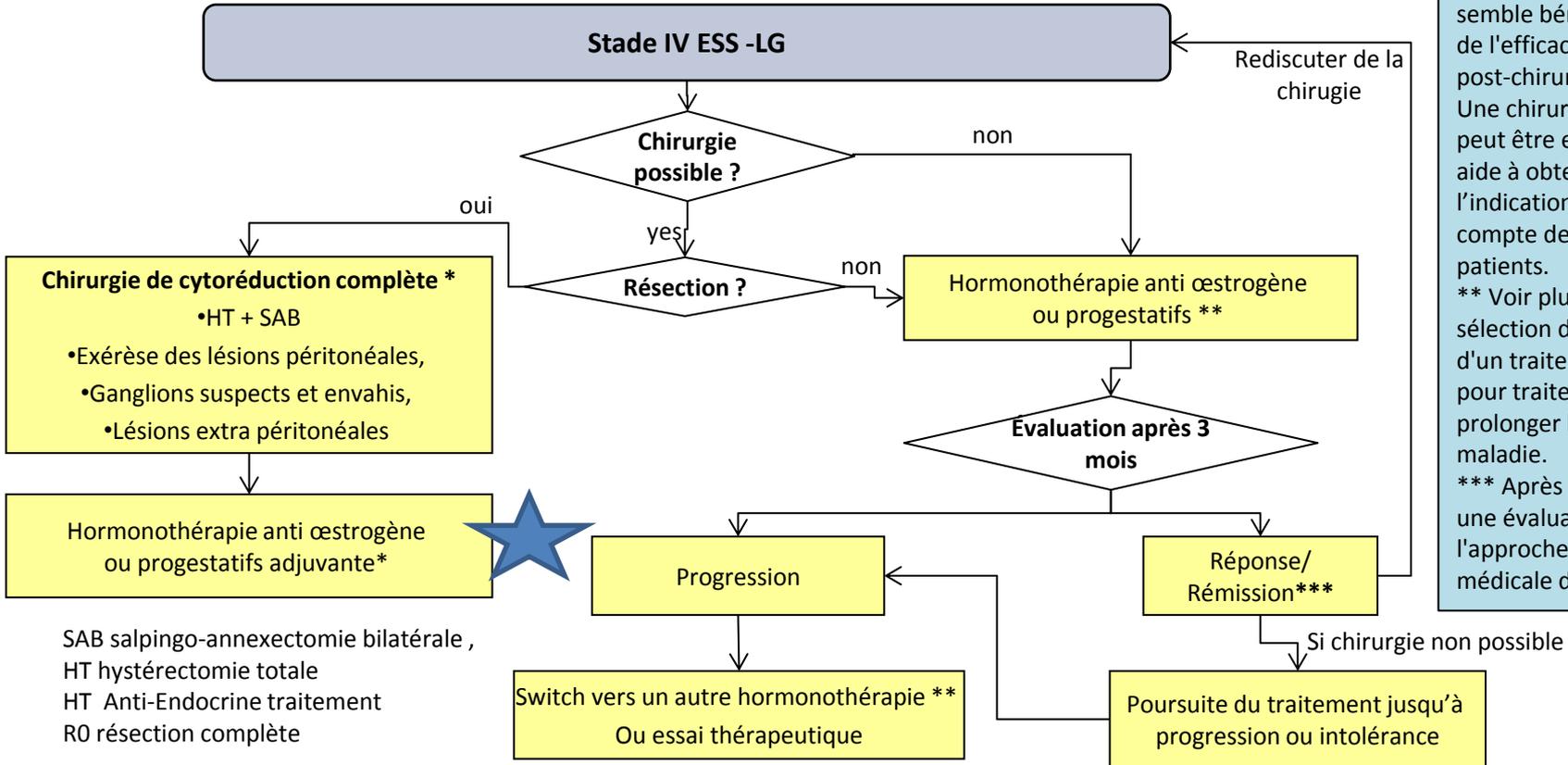
- faible masse tumorale (stade IA, sans morcellation)
 - < 40-45 ans
- Curage ganglionnaire uniquement si malin

HT + SAB + chirurgie de cytoréduction complète

- Exploration de la cavité abdominale
- Curage ganglionnaire uniquement si malin

Algorithme suivant

- CMI si la tumeur de stade I est possible, cependant les tumeurs doivent être retirées en bloc et le morcellement doit être évité
- BSO chez les femmes péri et ménopausées; omettre BO dans certains cas après un information appropriée
- Curage ganglionnaire uniquement dans les cas présentant des signes d'invasion
- La chirurgie préservatrice de la fertilité est une indication expérimentale, (voir plus loin)
- *Pour la maladie avancée (stade III, IV), une évaluation de l'état général avant la chirurgie est conseillée



* Rôle de la cytoréduction, semble bénéfique en raison de l'efficacité du traitement post-chirurgical avec HT. Une chirurgie extra radicale peut être envisagée si elle aide à obtenir R0. Pour l'indication, tenez toujours compte de la morbidité des patients.

** Voir plus loin pour la sélection de l'HT, passer d'un traitement à l'autre pour traiter la progression et prolonger le contrôle de la maladie.

*** Après la réponse HT, une évaluation de l'approche chirurgicale et médicale doit être effectuée

SAB salpingo-annexectomie bilatérale ,
HT hystérectomie totale
HT Anti-Endocrine traitement
R0 résection complète

Traitement hormonal (HT) anti cancéreux en première et deuxième intention

ESS-BG en rechute

De petites séries rétrospectives sont disponibles, des études prospectives sont préconisées
L'HT réduit le risque de récurrence mais manque de preuves de bénéfice pour la SG

- Stade I avec morcellation -II : 2 ans d'adjuvant HT peuvent être envisagés (avis d'expert) 
- Stade III-IV: l'HT peut être envisagée; il n'y a pas de données sur la durée de ce traitement et si une interruption en cas d'effets secondaires peut être envisagée; aucune donnée sur le % de positivité et le taux de réponse 

Choix du traitement:

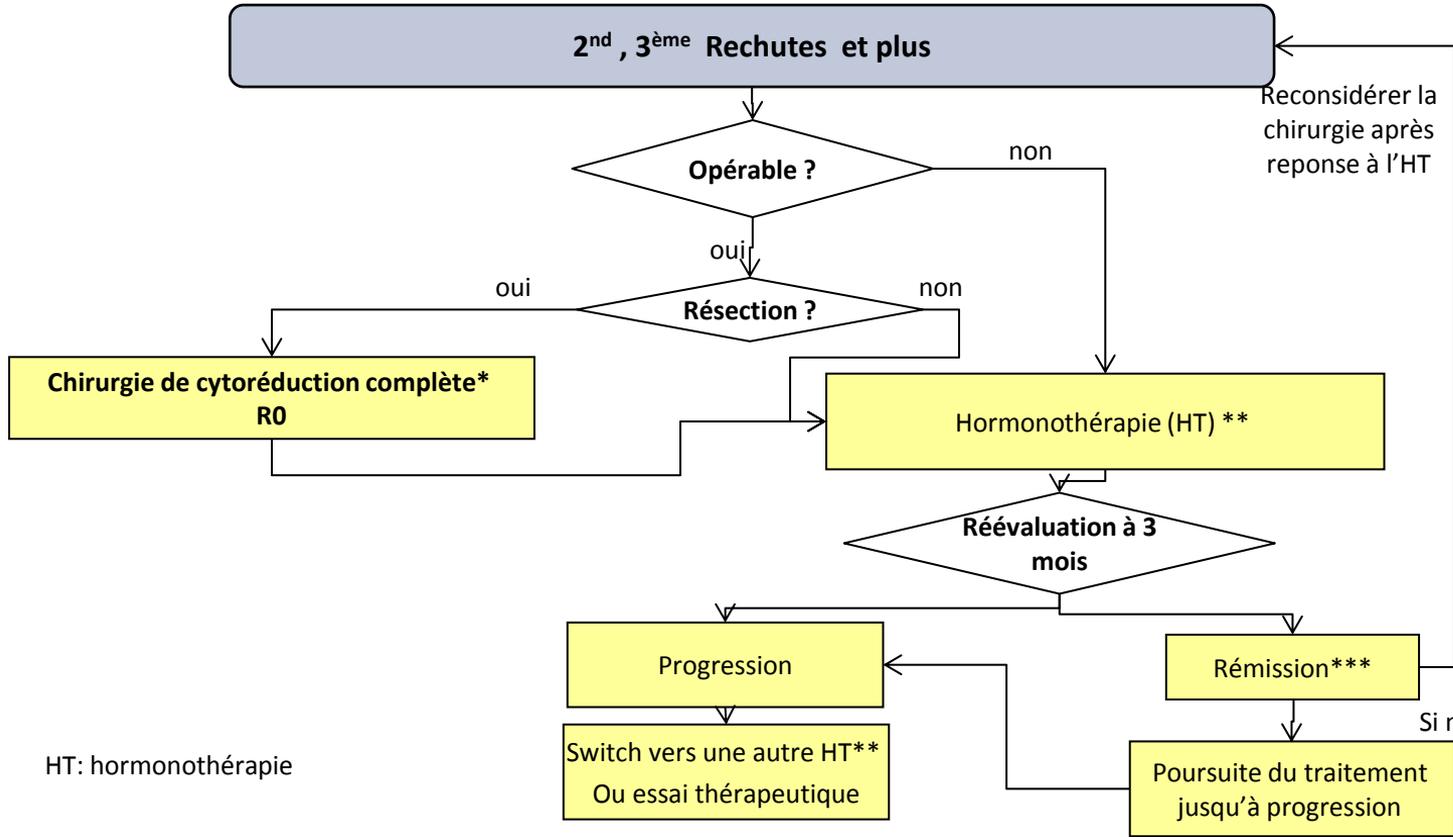
- Progestatifs (acétate de mégestrol, acétate de médroxyprogestérone) : taux de réponse 85%
- Inhibiteurs de l'aromatase (anastrozole, létrozole, exémestane) : taux de réponse 77%
- Le leuprolide et la mifépristone peuvent être envisagés

Tamoxifène contre-indiqué

ESS - BG

Points d'importance de la rechute

- Les rechutes sont fréquentes: des rechutes à distance et tardives jusqu'à 10-30 ans sont décrites
- La chirurgie est le premier choix, lorsqu'elle est faisable, en tenant compte de la morbidité des patients et d'une cytoréduction complète réalisable
- Les ESS -BG récidivant peuvent être traitées par HT uniquement ou par chirurgie suivie d'une HT
- La radiothérapie peut être utile pour le traitement palliatif des rechutes localisées ou douloureuses
- Les schémas de chimiothérapie (des tumeurs de haut grade) peuvent être utilisés dans certains cas après échec de l'HT



*Une résection chirurgicale optimale peut offrir un bénéfice en survie à long terme. Pour l'indication, tenez toujours compte de la morbidité des patients.
** Voir la diapositive spécifique pour la sélection de l'HT
*** Après la réponse à l'HT, une évaluation de l'approche chirurgicale et médicale doit être effectuée

Si non éligible pour chirurgie

Traitement hormonal substitutif et préservation de la fertilité

- L'hormonothérapie substitutive de la ménopause (THS) est relativement contre-indiquée en raison du risque de récurrence de la maladie, à prescrire dans certains cas en fonction de l'impact sur la qualité de vie.
- Pour éviter le besoin de THS, la conservation des ovaires avant l'âge de la ménopause peut être envisagé dans certains cas, sur la base de l'avis d'experts [uniquement pour stade IA sans morcellation; <40-45 ans]. Une sélection approfondie des patients, un consentement éclairé et un suivi sont recommandés. 
- La chirurgie conservatrice de la fertilité est une procédure expérimentale à mener dans le cadre d'essais cliniques.
 - Quelques séries rapportent un contrôle réussi de la maladie et des grossesses, un faible taux de récurrence avec une maladie gérable à la rechute.
 - Appliqué dans les essais cliniques: les jeunes femmes ayant un fort désir de procréer, un stade initial de la maladie avec résection complète de la tumeur et / ou réponse complète au traitement hormonal après la chirurgie. 

ESS - BG

Surveillance

- Aucune donnée n'est disponible, une méthode de suivi raisonnable pourrait être:
 - Histoire et examen physique
 - Tous les 3 à 4 mois pendant les 3 premières années
 - Tous les 6 à 12 mois par la suite
 - Surveillance par imagerie
 - CT thoracique / abdomen / pelvis, tous les ans pendant au moins 5 à 10 ans
 - IRM abdominale / pelvienne et tomodensitométrie thoracique comme alternative
 - TEP / CT peut ajouter des informations en cas de doute
- Un suivi plus étroit et à long terme doit être proposé aux jeunes femmes qui conservent leur fonction hormonale
- Il n'y a pas de données sur l'impact de la préservation des ovaires
- Les rechutes tardives et à distance ne sont pas rares, un long suivi est conseillé

1. Amant F, Coosemans A, Debiec-Rychter M, et al. Clinical management of uterine sarcomas. *Lancet Oncol.* 2009;10:1188Y1198.
2. Toro JR, Travis LB, Wu HJ, et al. Incidence patterns of soft tissue sarcomas, regardless of primary site, in the surveillance, epidemiology and end results program, 1978-2001: an analysis of 26,758 cases. *Int J Cancer.* 2006;119:2922-2930.
3. Abeler VM, Royné O, Thoresen S, et al. Uterine sarcomas in Norway. A histopathological and prognostic survey of a total population from 1970 to 2000 including 419 patients. *Histopathology.* 2009;54:355-364.
4. Prat J. FIGO staging for uterine sarcomas. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;104:177-178.
5. Chan JK, Kawar NM, Shin JY, et al. Endometrial stromal sarcoma: a population-based analysis. *Br J Cancer.* 2008;99:1210-1215.
6. Kennedy MM, Baigrie CF, Manek S. Tamoxifen and the endometrium: review of 102 cases and comparison with HRT-related and non-HRT-related endometrial pathology. *Int J Gynecol Pathol.* 1999;18:130-137.
7. Chang KL, Crabtree GS, Lim-Tan SK, et al. Primary uterine endometrial stromal neoplasms. A clinicopathologic study of 117 cases. *Am J Surg Pathol.* 1990;14:415-438.
8. Zaloudek C, Hendrickson M, Soslow R. Mesenchymal tumors of the uterus. In: Kurman REL, Ronnett B, eds. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract.* New York, NY: Springer; 2011:455-516.
9. Ueda M, Otsuka M, Hatakenaka M, et al. MD imaging findings of uterine endometrial stromal sarcoma: differentiation from endometrial carcinoma. *Eur Radiol.* 2001;11:28-33.
10. Abdel Wahab C, Jannot AS, Bonaffini PA, et al. [Diagnostic Algorithm to Differentiate Benign Atypical Leiomyomas from Malignant Uterine Sarcomas with Diffusion-weighted MRI.](#) *Radiology.* 2020 Nov;297(2):361-371.
11. Nucci MR, Harburger D, Koontz J, et al. Molecular analysis of the JAZF1-JJAZ1 gene fusion by RT-PCR and fluorescence in situ hybridization in endometrial stromal neoplasms. *Am J Surg Pathol.* 2007;31:65-70.
12. Kurihara S, Oda Y, Ohishi Y, et al. Endometrial stromal sarcomas and related high-grade sarcomas: immunohistochemical and molecular genetic study of 31 cases. *Am J Surg Pathol.* 2008;32:1228-1238.
13. Micci F, Panagopoulos I, Bjerkehagen B, et al. Consistent rearrangement of chromosomal band 6p21 with generation of fusion genes JAZF1/PHF1 and EPC1/PHF1 in endometrial stromal sarcoma. *Cancer Res.* 2006;66:107-112.
14. Shah JP, Bryant CS, Kumar S, et al. Lymphadenectomy and ovarian preservation in low-grade endometrial stromal sarcoma. *Obstet Gynecol.* 2008;112:1102-1108.
15. Dos Santos LA, Garg K, Diaz JP, et al. Incidence of lymph node and adnexal metastasis in endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol.* 2011;121:319-322.
16. Amant F, De Knijf A, Van Calster B, et al. Clinical study investigating the role of lymphadenectomy, surgical castration and adjuvant hormonal treatment in endometrial stromal sarcoma. *Br J Cancer.* 2007;97:1194-1199.
17. Gadducci A, Sartori E, Landoni F, et al. Endometrial stromal sarcoma: analysis of treatment failures and survival. *Gynecol Oncol.* 1996;63:247-253.
18. Chu MC, Mor G, Lim C, et al. Low-grade endometrial stromal sarcoma: hormonal aspects. *Gynecol Oncol.* 2003;90:170-176.
19. MC, Mor G, Lim C, et al. Low-grade endometrial stromal sarcoma: hormonal aspects. *Gynecol Oncol.* 2003;90:170-176.

17. Kim WY, Lee JW, Choi CH, et al. Low-grade endometrial stromal sarcoma: a single center's experience with 22 cases. *Int J Gynecol Cancer*. 2008;18:1084-1089.
18. Pink D, Lindner T, Mrozek A, et al. Harmor benefit of hormonal treatment in metastatic low-grade endometrial stromal sarcoma: single center experience with 10 cases and review of the literature. *Gynecol Oncol*. 2006;101:464-469.
19. Leath CA, III, Huh WK, Hyde J Jr., et al. A multi-institutional review of outcomes of endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol*. 2007;105:630-634.
20. Omura GA, Major FJ, Blessing JA, et al. A randomized study of adriamycin with and without dimethyl triazenoimidazole carboxamide in advanced uterine sarcomes. *Cancer*. 1983;22:626-632.
21. Sampath S, Gaffney DK. Role of radiotherapy treatment of uterine sarcoma. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol*. 2011;25:761-772.
22. Cheng X, Yang G, Schmeler KM, et al. Recurrence patterns and prognosis of endometrial stromal sarcoma and the potential of tyrosine kinase-inhibiting therapy. *Gynecol Oncol*. 2001;121:121-327.
23. Ludovisi M, Moro F, Pasciuto T, et al. Imaging in gynecological disease (15): clinical and ultrasound characteristics of uterine sarcoma. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019 Nov;54(5):676-687.
24. Hoang L, Chiang S, Lee CH: Endometrial stromal sarcomas and related neoplasms: new developments and diagnostic considerations. *Pathology* 2018; 50: 162–177.
25. Bai , H., J. Yang, et al. (2014). "Ovary and uterus-sparing procedures for low-grade endometrial stromal sarcoma: a retrospective study of 153 cases." *Gynecol Oncol* 132(3): 654-660.
26. Laurelli, G., F. Falcone, et al. (2015). "Fertility -sparing management of low-grade endometrial stromal sarcoma: analysis of an institutional series and review of the literature." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 195: 61-66.
27. Stewart, L. E., T. L. Beck, et al. (2018). "Impact of oophorectomy and hormone suppression in low grade endometrial stromal sarcoma: A multicenter review." *Gynecol Oncol* 149(2): 297-300.
28. Seagle, B. L., A. Shilpi, et al. (2017). "Low-grade and high-grade endometrial stromal sarcoma: A National Cancer Database study." *Gynecol Oncol* 146(2): 254-262.
29. Nasioudis, D., E. M. Ko, et al. (2019). "Ovarian preservation for low-grade endometrial stromal sarcoma: a systematic review of the literature and meta-analysis." *Int J Gynecol Cancer* 29(1): 126-132.
30. Amant F, Floquet A, Friedlander M, Kristensen G, Mahner S, Nam EJ, Powell MA, Ray-Coquard I, Siddiqui N, Sykes P, Westermann AM, Seddon B. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus review for endometrial stromal sarcoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2014 Nov;24(9 Suppl 3):S67-72.
31. Micci F, Heim S, Panagopoulos I. Molecular pathogenesis and prognostication of "low-grade" and "high-grade" endometrial stromal sarcoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 2021 Mar;60(3):160-167. doi: 10.1002/gcc.22907. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33099834; PMCID: PMC7894482.
32. Zou Y, Turashvili G, Soslow RA, Park KJ, Croce S, McCluggage WG, Stewart CJR, Oda Y, Oliva E, Young RH, Da Cruz Paula A, Dessources K, Ashley CW, Hensley ML, Yip S, Weigelt B, Benayed R, Antonescu CR, Lee CH, Chiang S. High-grade transformation of low-grade endometrial stromal sarcomas lacking YWHAE and BCOR genetic abnormalities. *Mod Pathol*. 2020 Sep;33(9):1861-1870. doi: 10.1038/s41379-020-0535-y. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32317704.
33. Malouf GG, Duclos J, Rey A, et al. Impact of adjuvant treatment modalities on the management of patients with stages I-II endometrial stromal sarcoma. *Ann Oncol*. 2010; 10:2102-6.