



Actualité : imagerie des sarcomes utérins et place de la microbiopsie percutanée

Dr Jérémie SMADJA

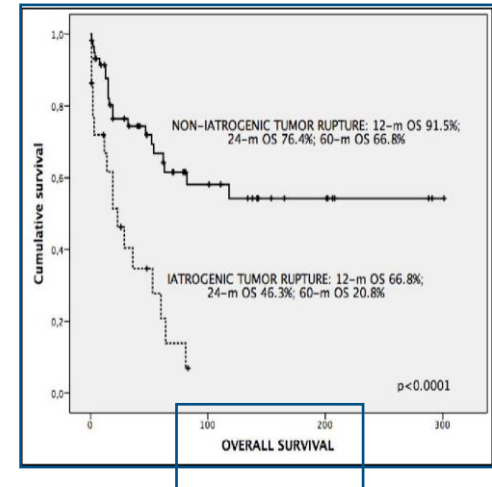
Radiologue

Hôpital TENON (Paris, APHP)

GHP AP-HARTMANN (Neuilly sur Seine)

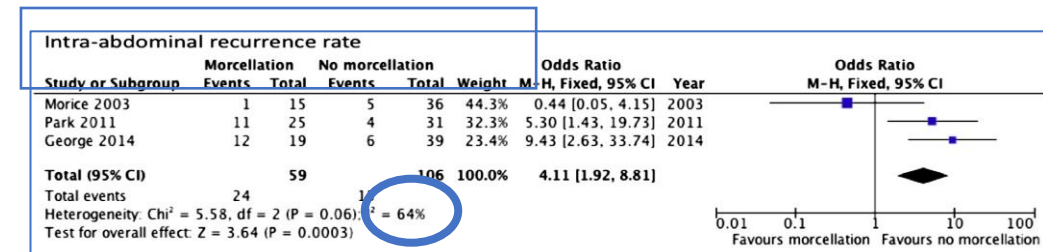
Enjeu : impact de la chirurgie initiale

- **Léiomyosarcome utérin** : tumeur maligne rare, agressive
 - 5-7% des tumeurs malignes utérines
- **Léiomyome utérin** : tumeur bénigne fréquente
 - > 70% après 50 ans



Survie sans récidence à 5 ans : 14% vs. 71,3%
Benito et al., Int J Gynecol Cancer 2020

	Léiomyosarcome	Léiomyome
Hystérectomie (en bloc)	Traitement curatif potentiel	Sur traitement Infertilité
Morcellement ou myomectomie	Sarcomatose péritonéale Décès	OK

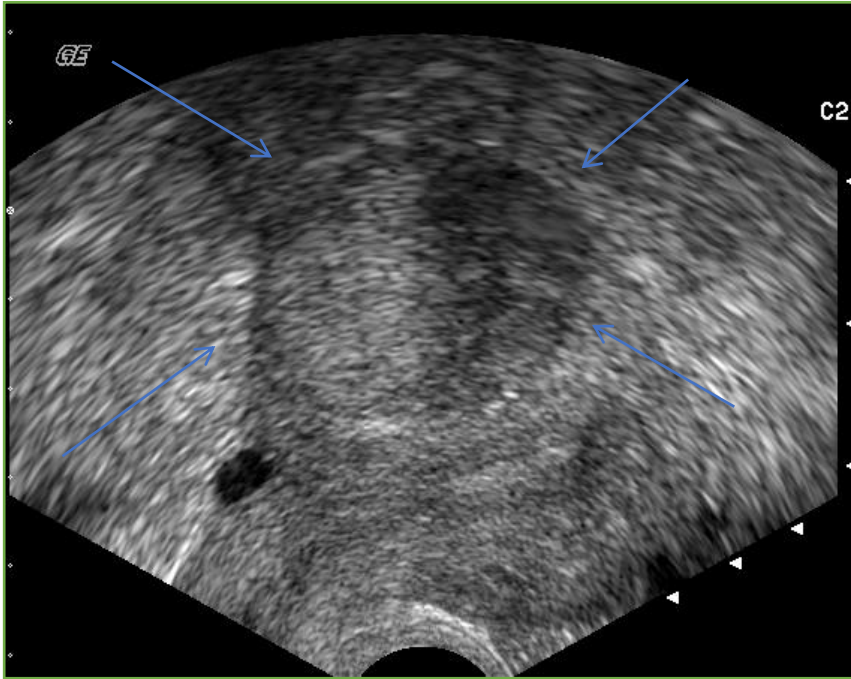


64% de sarcomatose induite
Bogani et al., méta-analyse Gyn Oncology 2014

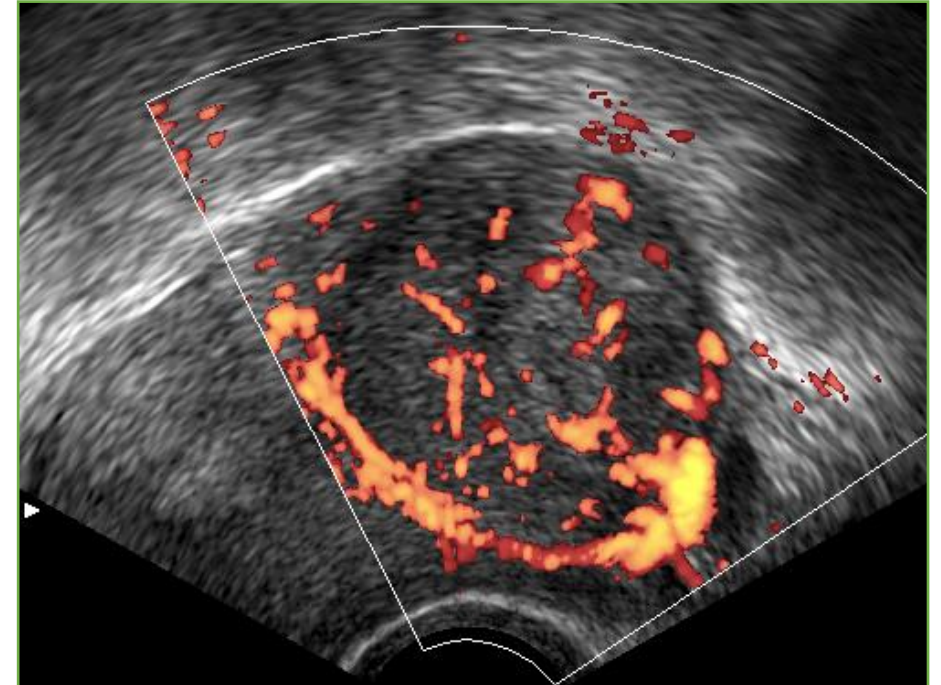
Modalités d'imagerie

- Échographie pelvienne avec doppler
 - Examen de 1ère intention
 - Sus pubienne et endo-cavitaire
- Confirme origine utérine et myométriale présumée de la masse et ses rapports anatomiques
- Élimine tumeurs endométriales ou annexielles

Echographie - léiomyome



Masse myométriale ronde, homogène hypoéchogène, de contours circonscrits



Vascularisation fréquente avec encorbellement périphérique

Echographie - léiomyosarcome



Des léiomyomes bénins remaniés ont exactement le même aspect échographique que des LMS



Masse hétérogène remaniée avec plages liquidiennes de nécrose

Doppler : flux intra tumoral plus fréquent dans les LMS, mais non spécifique

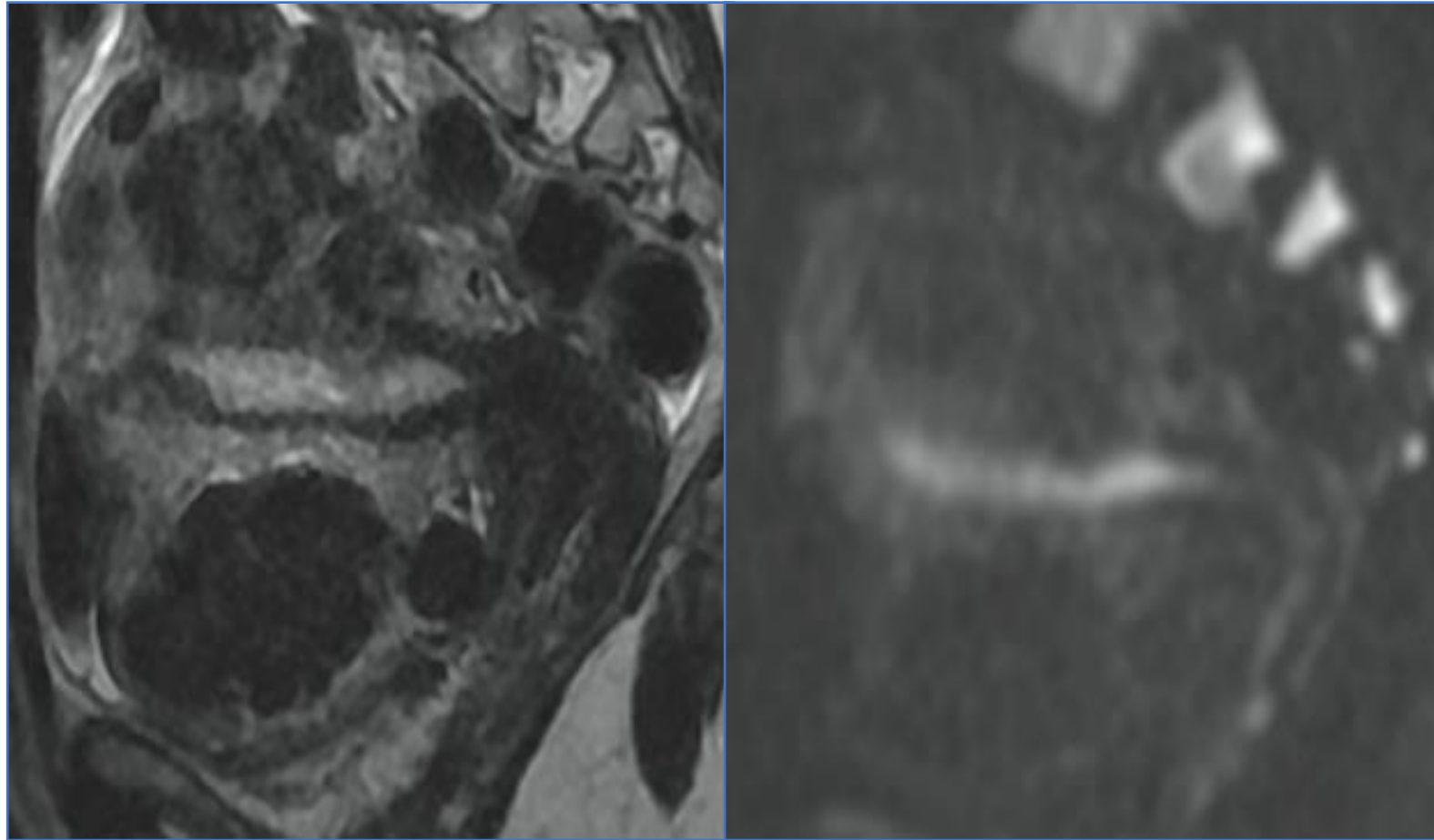
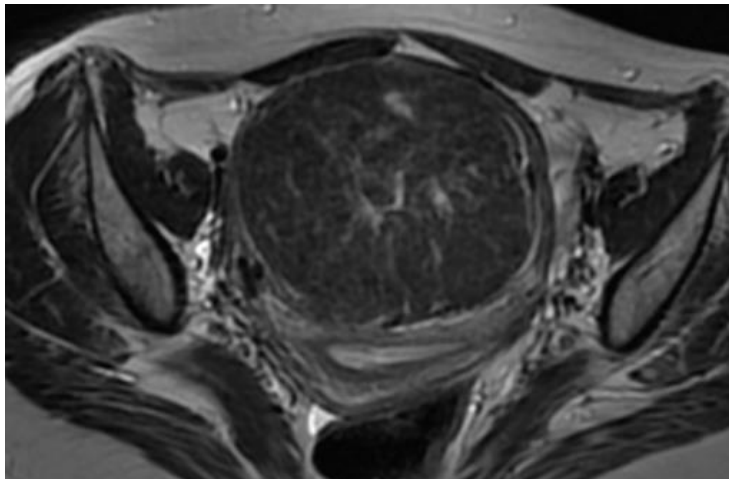
Gold standard : IRM pelvienne

- Examen de référence pour caractérisation tissulaire
- Protocole standardisé
 - Séquences T2 (2 plans), T1 avec et sans saturation de graisse
 - Diffusion en l'absence d'hyposignal T2
 - Injection optionnelle, perfusion non discriminante

Kubik-Huch RA et al. European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Guidelines: MR Imaging of Leiomyomas. European Radiology. 2018 Aug;28(8):3125–37.

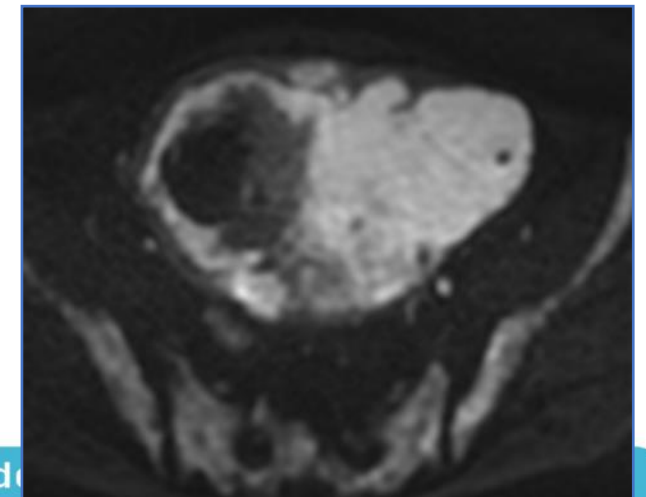
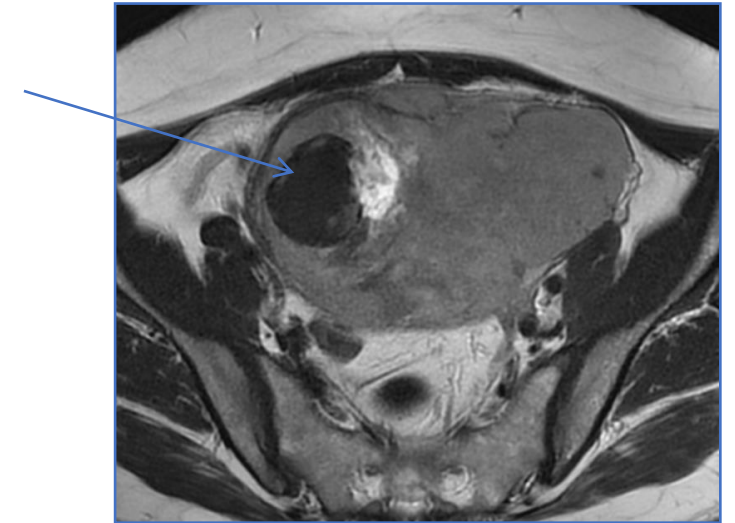
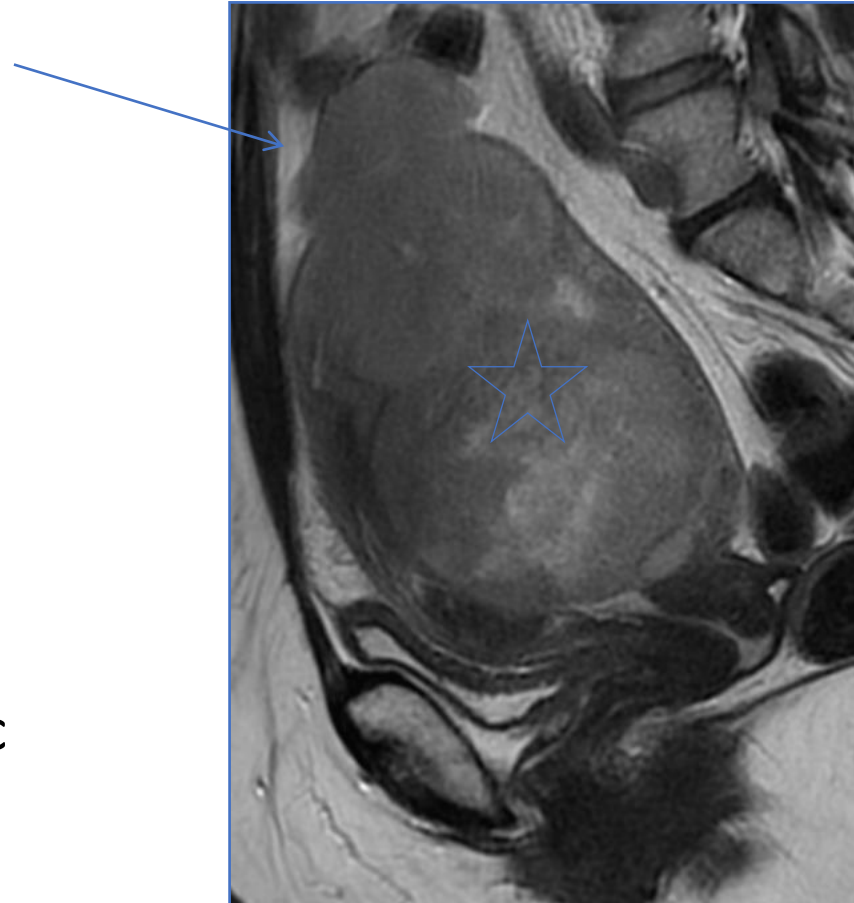
IRM – léiomyome bénin

- Masse myométriale ronde circonscrite
- Unique ou multiple
- Homogène
- Franc hyposignal T2 et hyposignal diffusion



IRM – léiomyosarcome

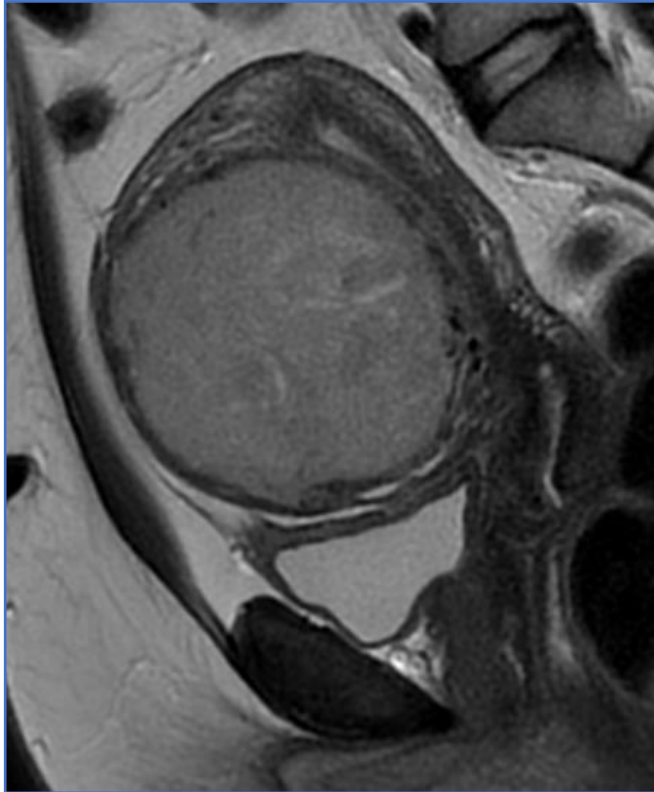
- Large > 10 cm
- Croissance rapide
- Unique > multiple
- Hétérogène
- T2 intermédiaire, flow voids
- Nécrose
- Hémorragie
- Invasif : contours irréguliers / lobulés
- Hypersignal diffusion avec baisse ADC (seuil $< 1,2$ puis $0.905 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$)



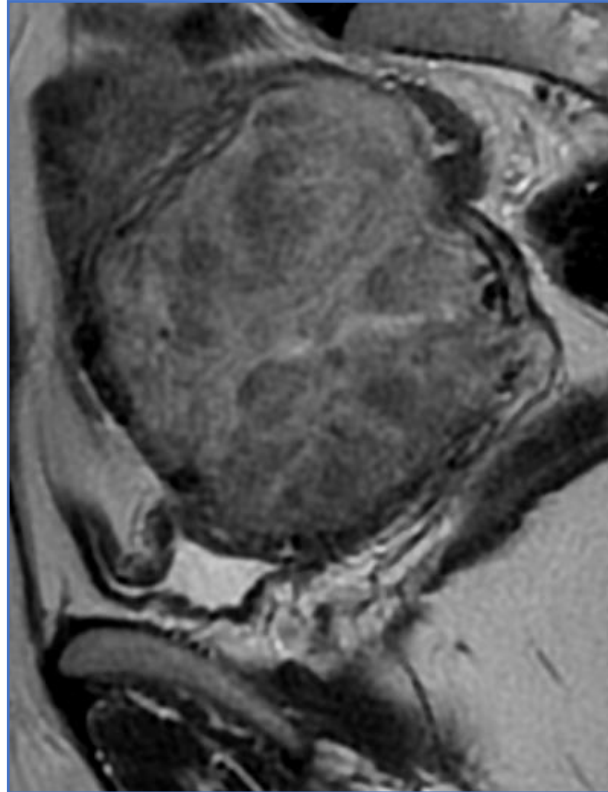
Attitude post IRM

- Si tous les signes chez une patiente ménopausée symptomatique : hystérectomie en bloc d'emblée
- Problème(s) :
 - Rarement tous les signes IRM
 - Patiente avec désir de grossesse : risque d'hystérectomie inutile
 - Patiente sans désir de grossesse : se priver de traitements mini-invasifs

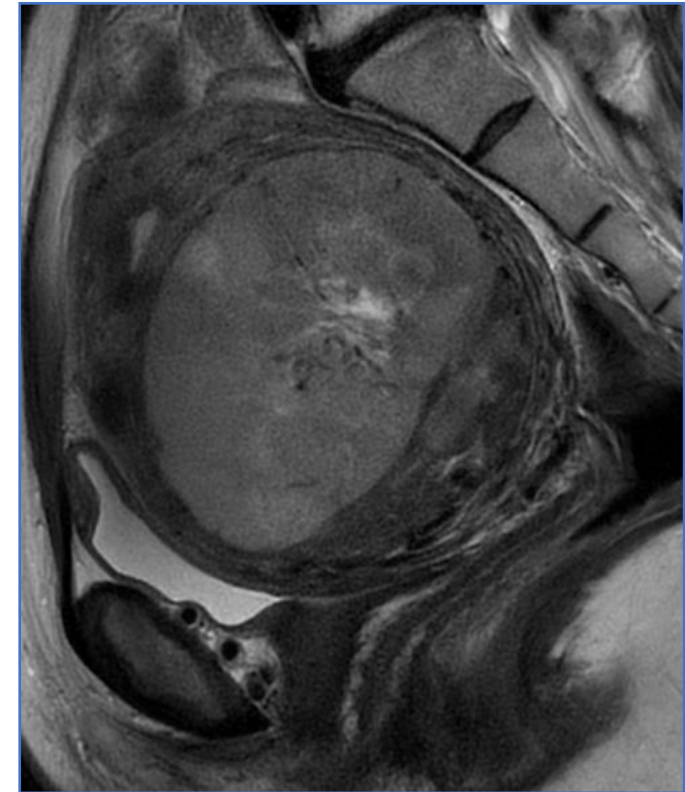
Signal T2 intermédiaire



Léiomyome

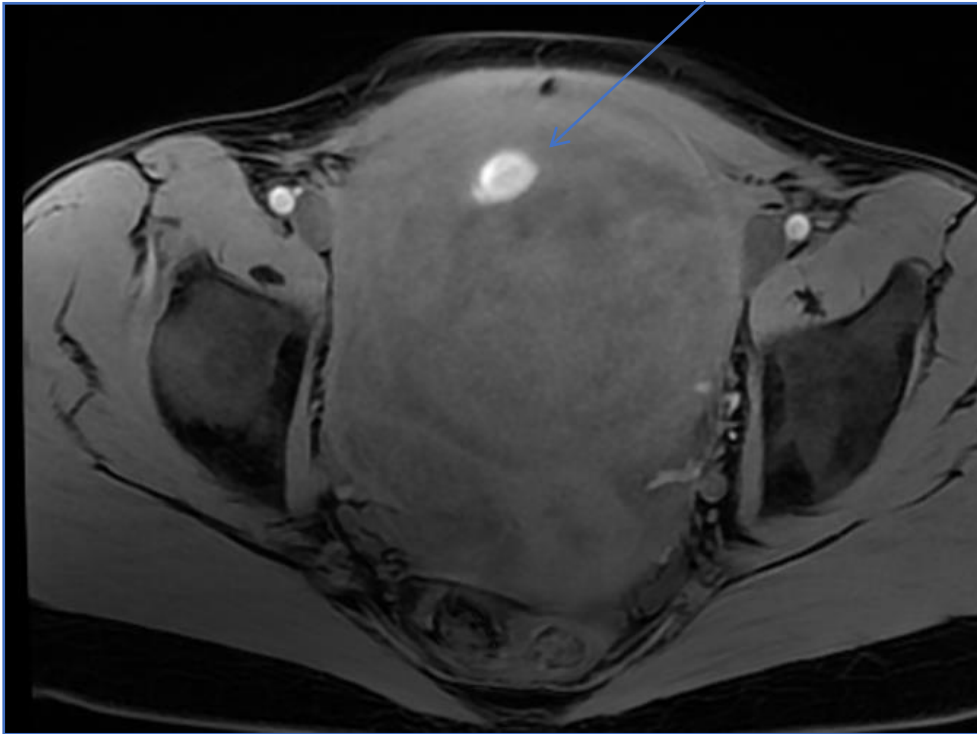


STUMP



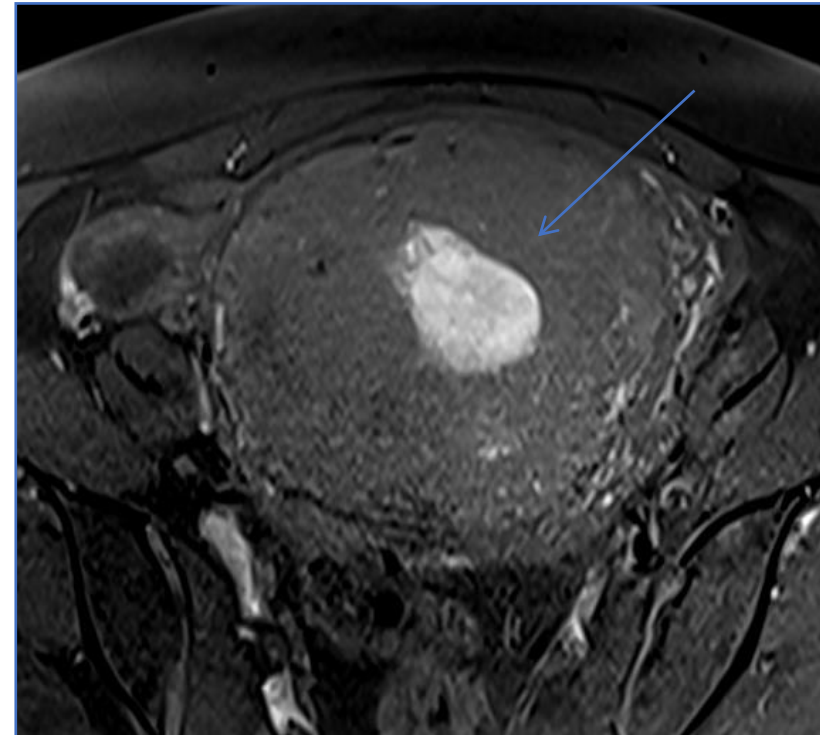
Léiomyosarcome

Hémorragie intra-tumorale (T1)



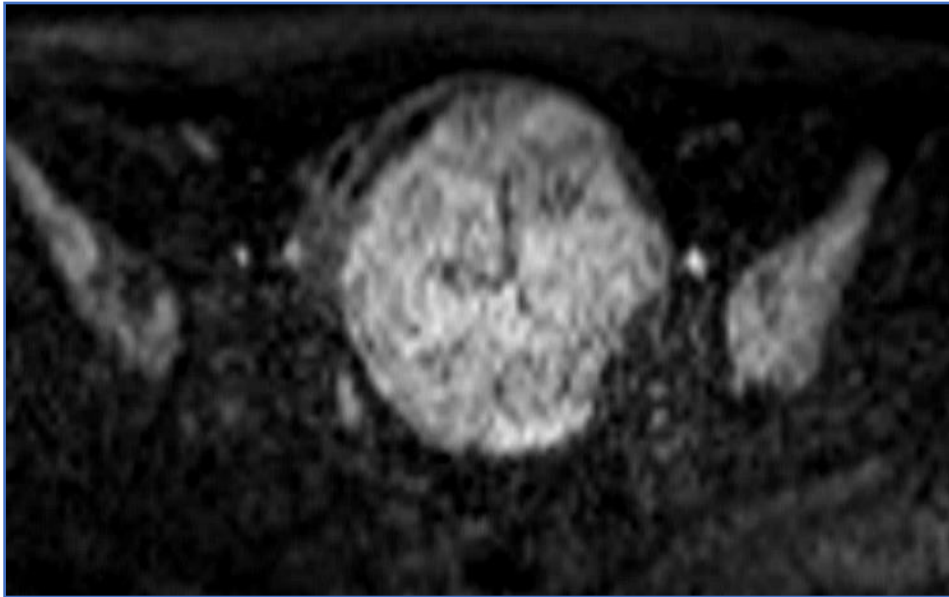
11

Léiomyome



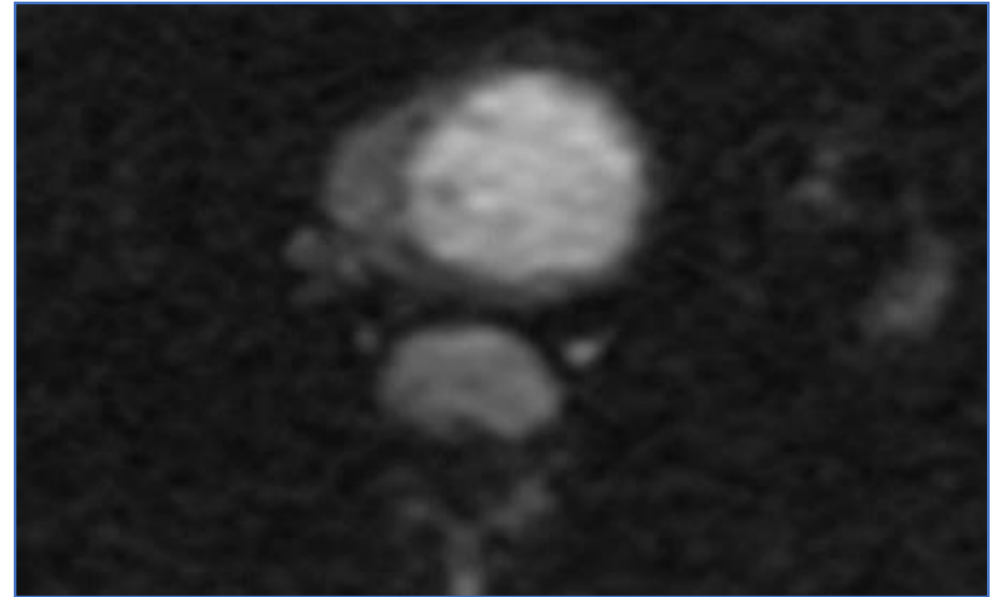
Léiomyosarcome

Hypersignal diffusion avec baisse de l'ADC



ADC $0.840 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$

Léiomyome



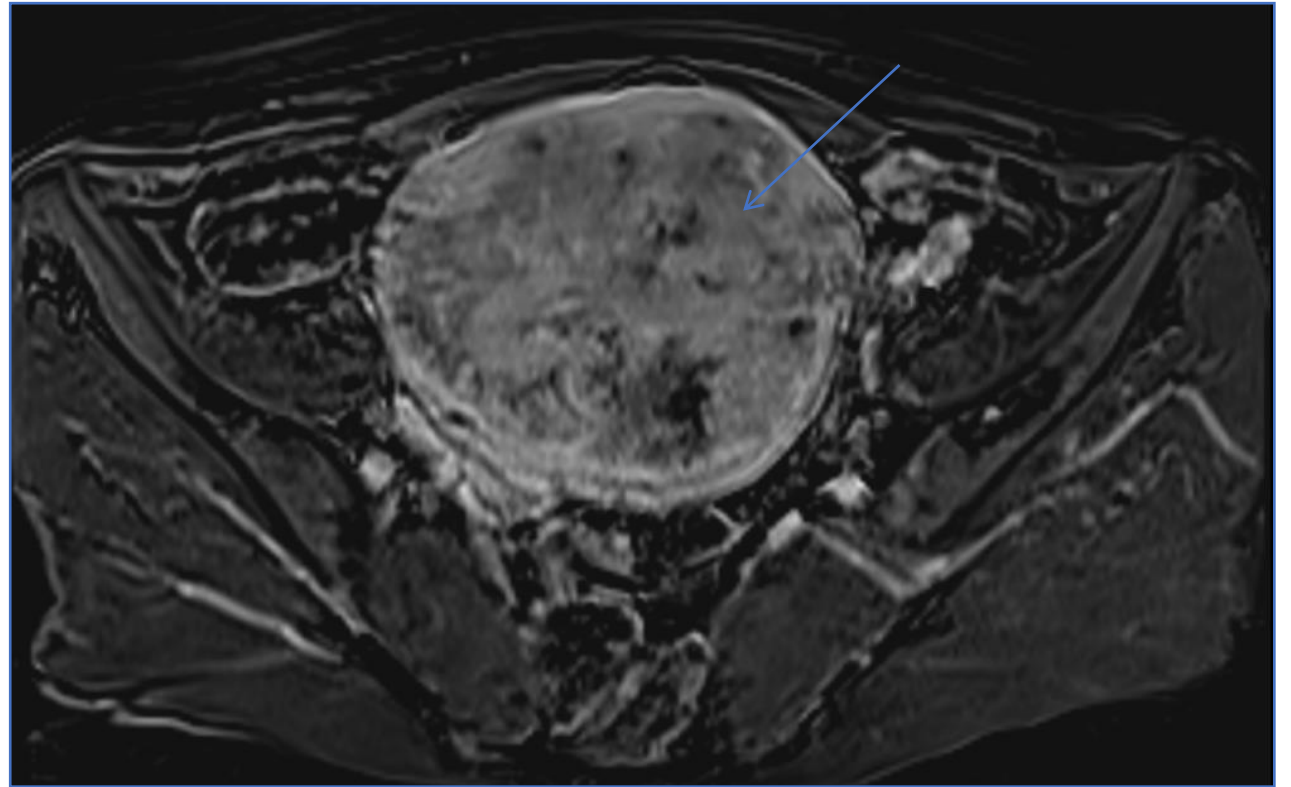
ADC $0.960 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$

Léiomyosarcome

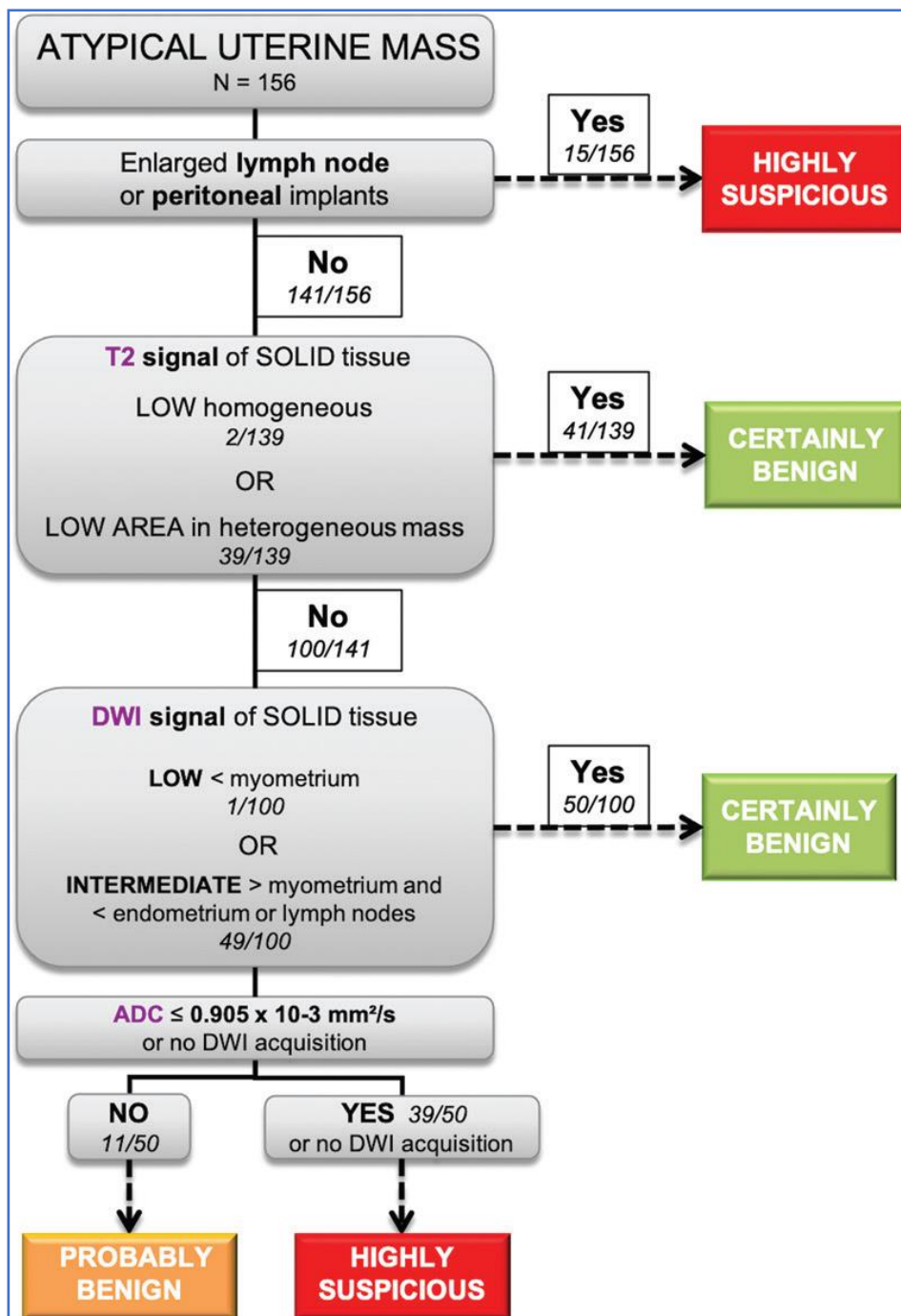
Rehaussement hétérogène



Léiomyome



Léiomyosarcome



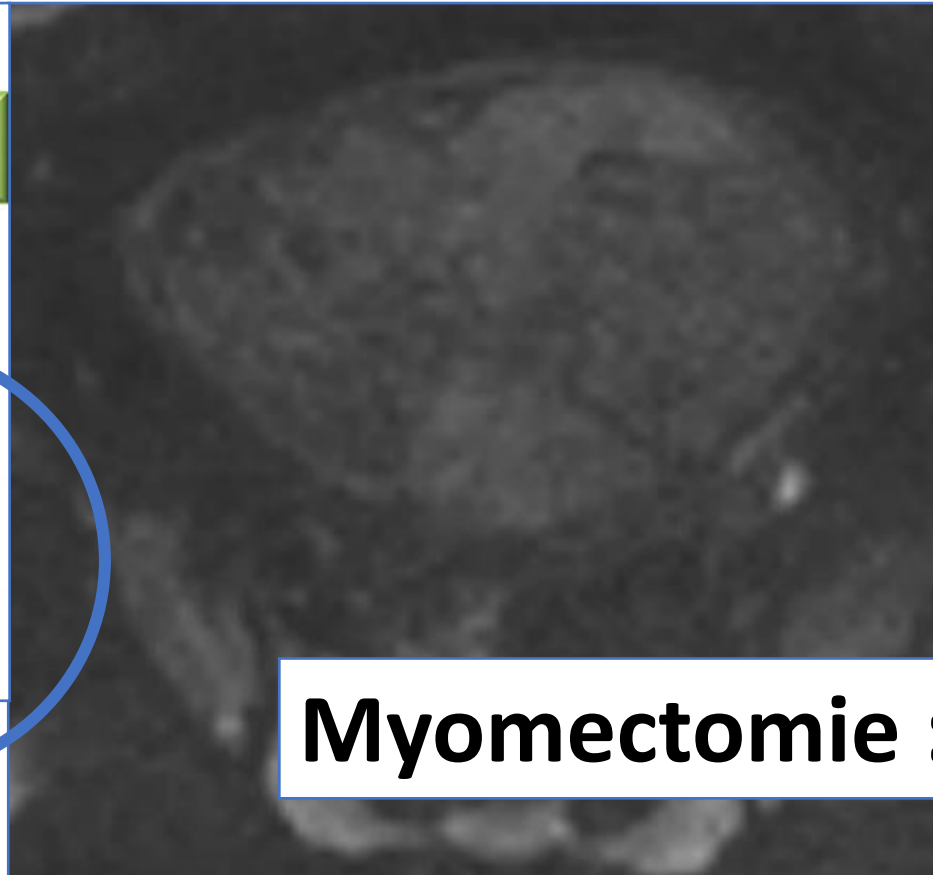
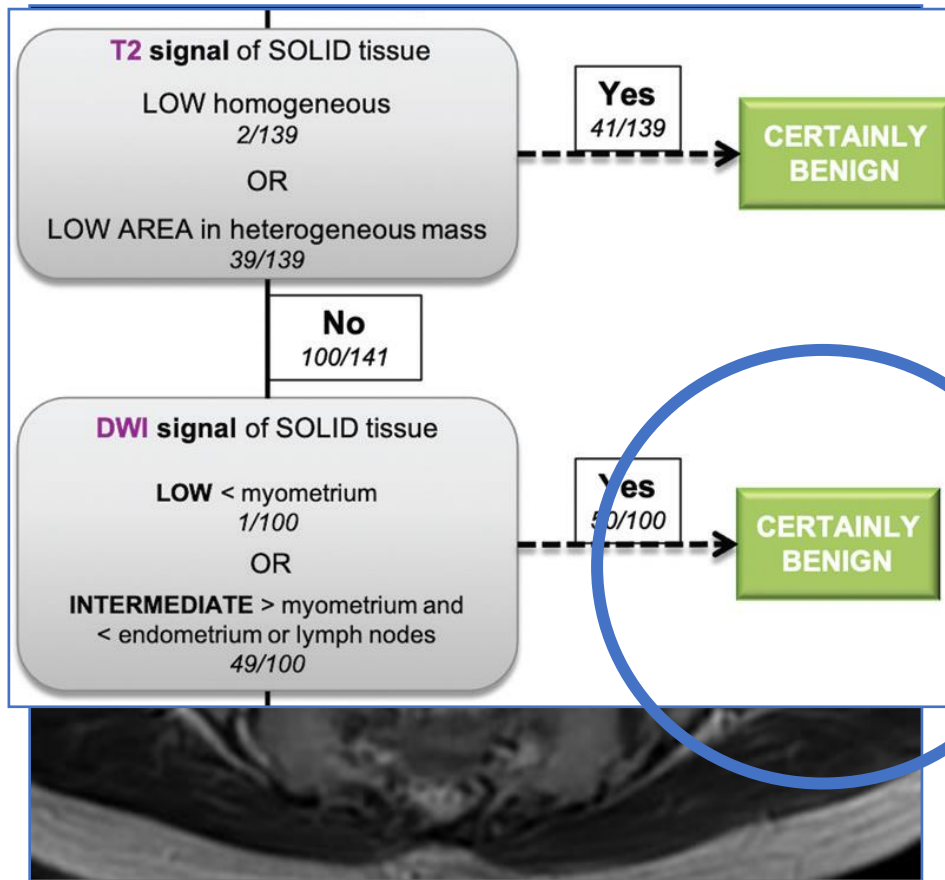
Comment s'en sortir ?

1. Maladie extra-utérine
2. Signal T2
3. Diffusion
4. ADC

Abdel Wahab C et al. Diagnostic Algorithm to Differentiate Benign Atypical Leiomyomas from Malignant Uterine Sarcomas with Diffusion-weighted MRI. Radiology. 2020 Nov;297(2):361–71.

Exemples

38 ans, bilan d'un fibrome

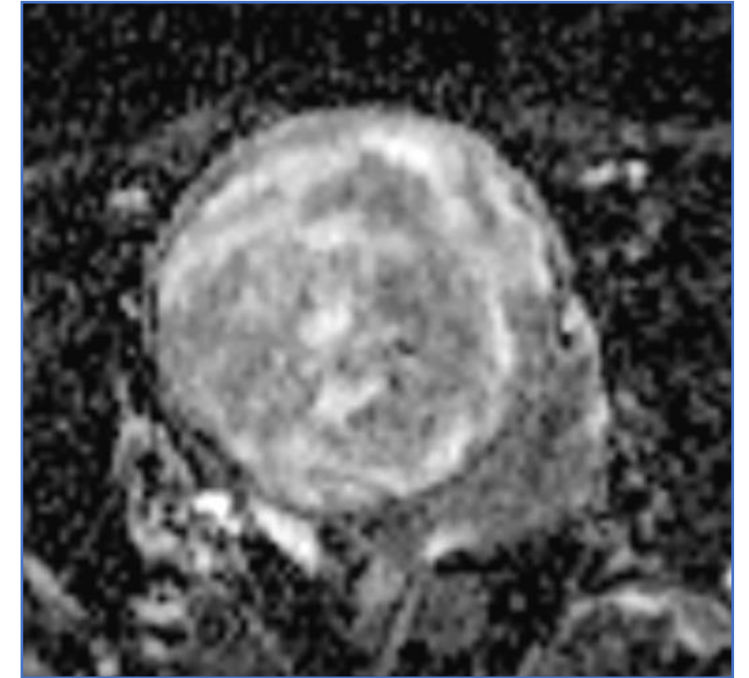
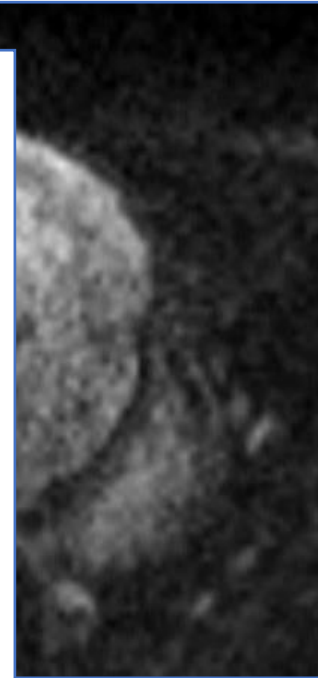
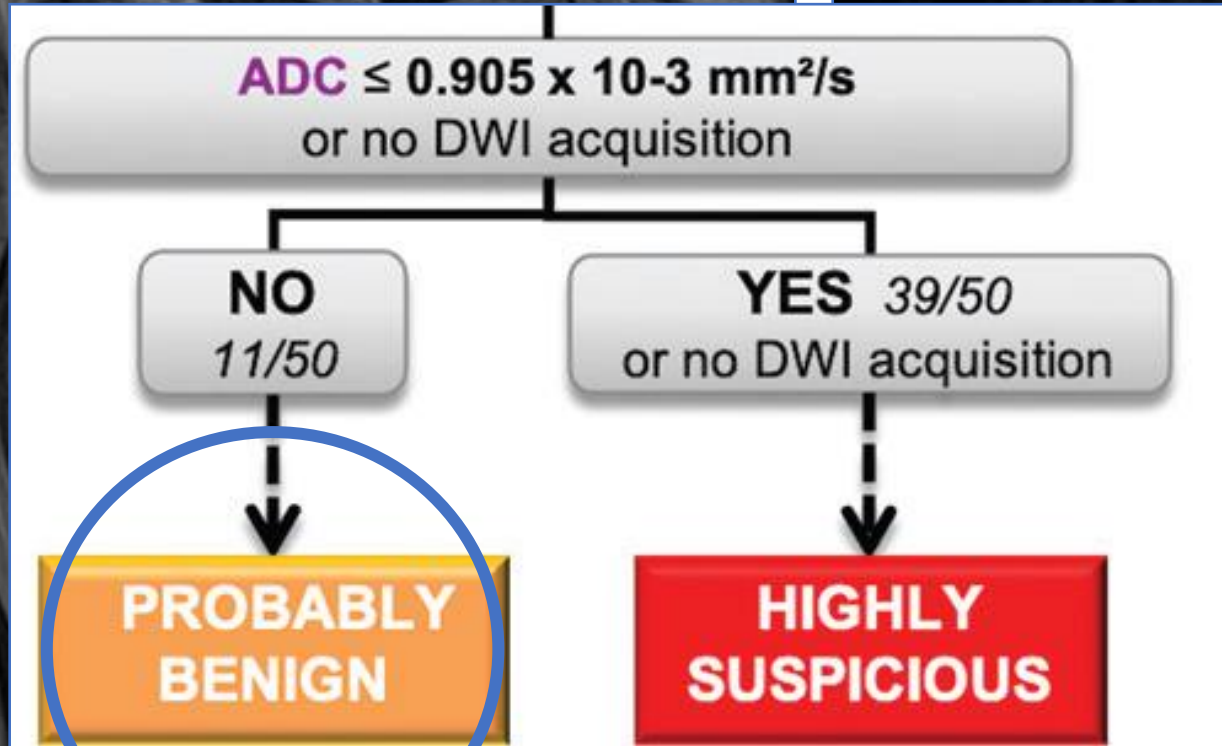


Myomectomie : léiomyome

T2 intermédiaire

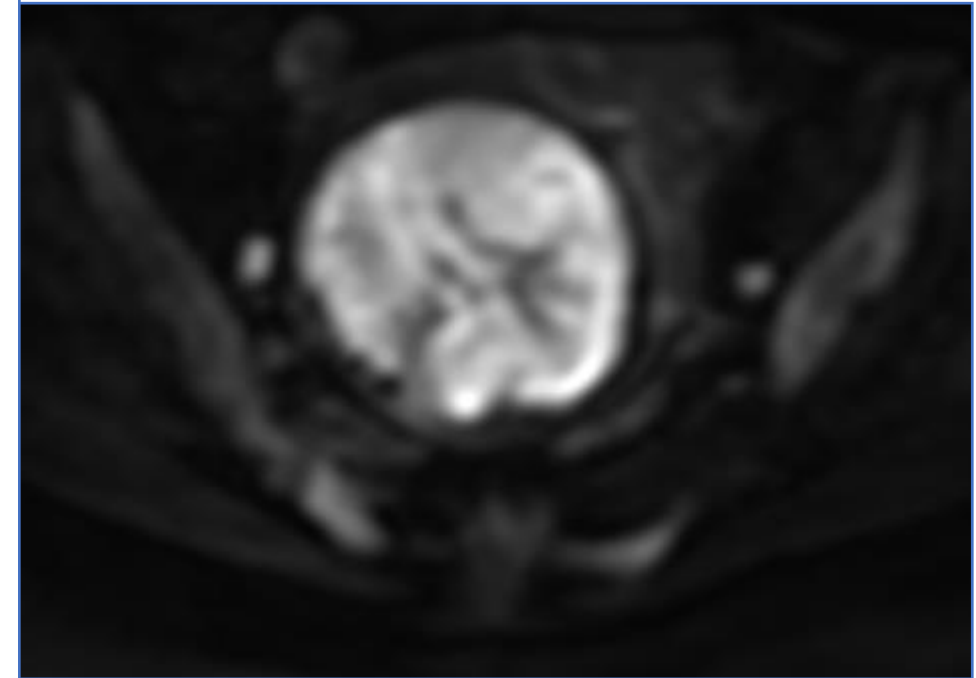
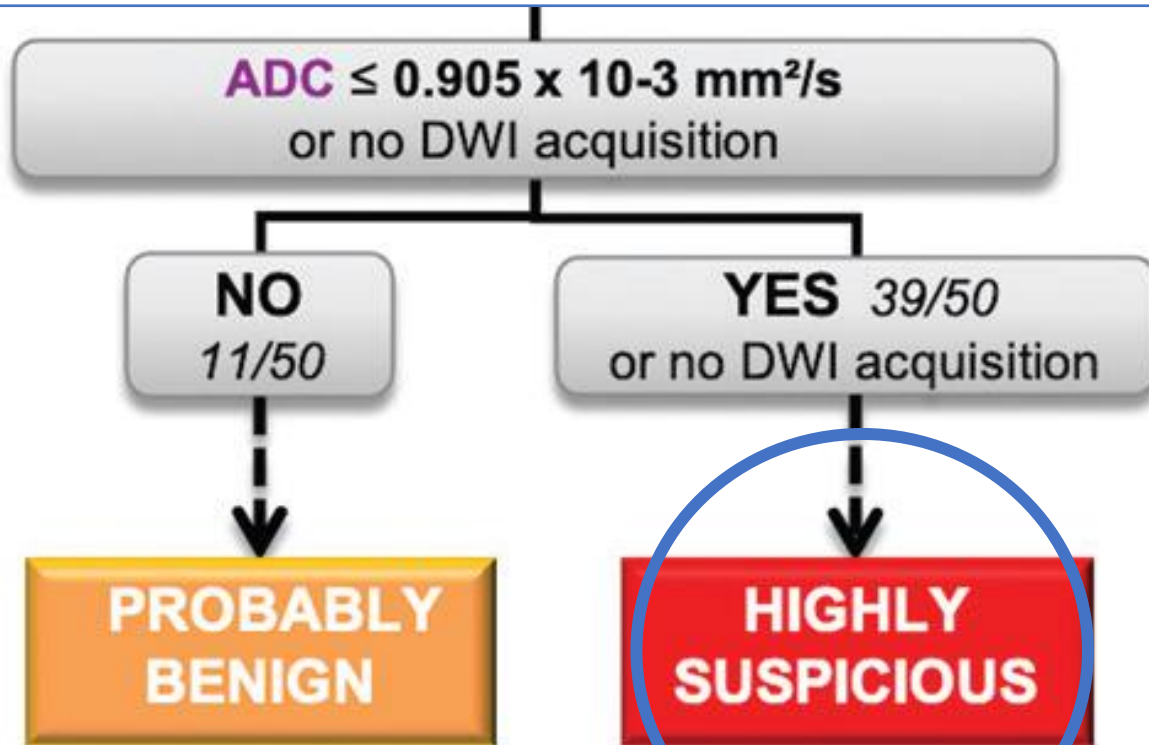
Hyposignal diffusion

40 ans, bilan d'un fibrome



ADC : 1.4 x 10⁻³mm²/sec

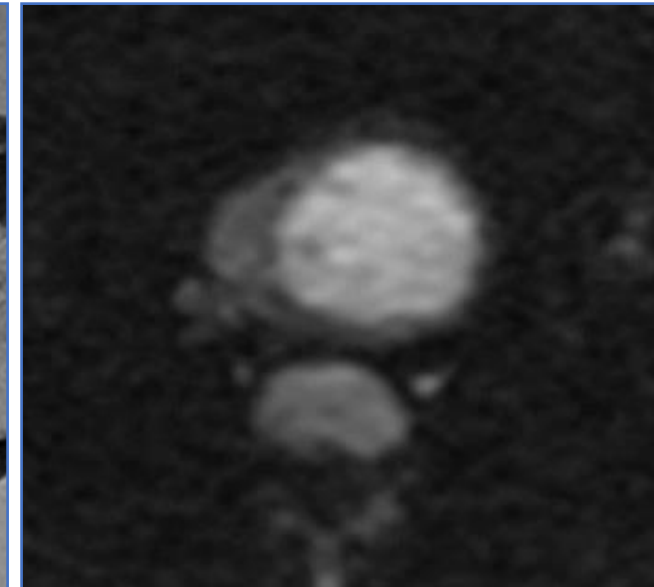
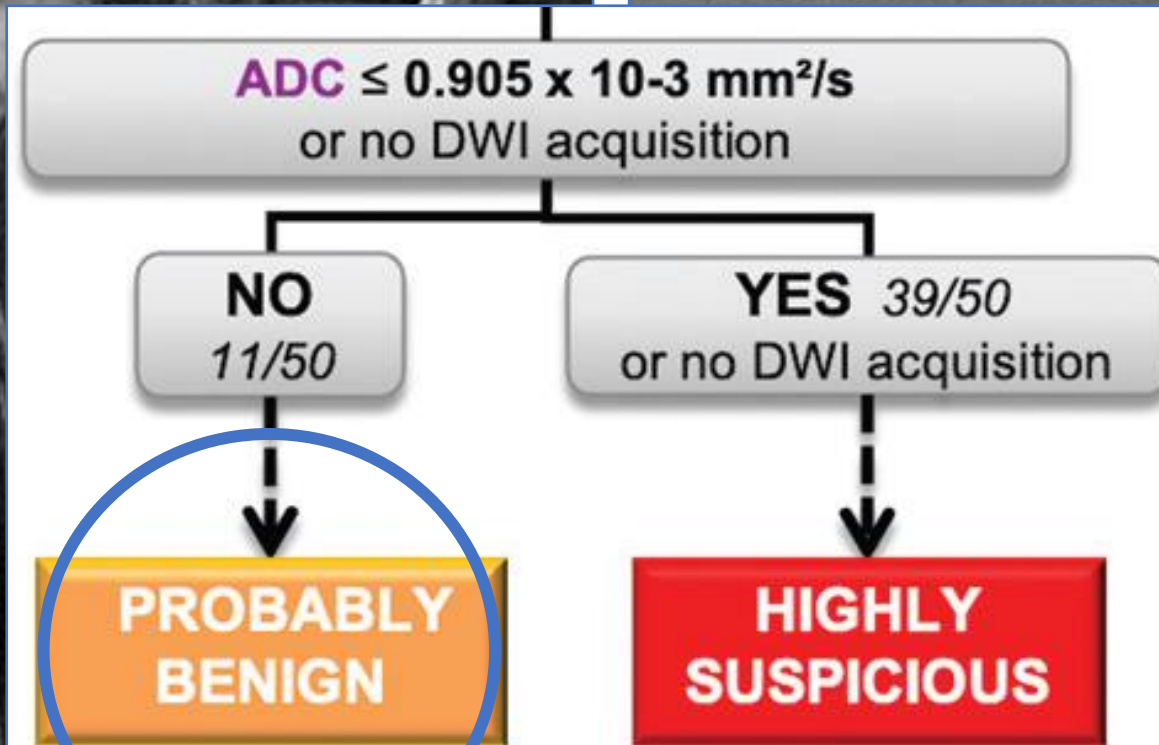
52 ans, métrorragies



ADC : $0.8 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$

Hystérectomie totale d'emblée : léiomyosarcome

42 ans, désir de grossesse



ADC $0.964 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$

Myomectomie : léiomyosarcome (IG 48)
Hystérectomie : reliquat 10mm

55 ans, métrorragies

ADC $\leq 0.905 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$
or no DWI acquisition

NO
11/50

**PROBABLY
BENIGN**

YES 39/50
or no DWI acquisition

**HIGHLY
SUSPICIOUS**

ADC : $0.645 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$

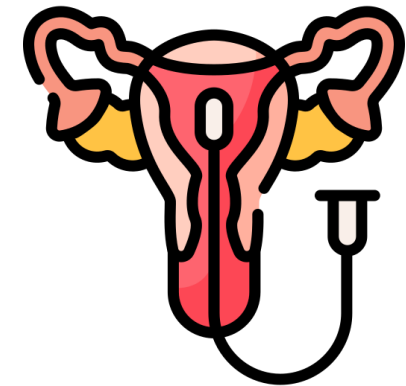
Hystérectomie totale d'emblée : léiomyome bénin

Au total

- Rôle +++ de l'IRM pour alerter en préopératoire
- **PAS DE SIGNE PATHOGNOMONIQUE**
 - Hyposignal T2/diffusion = bénin
 - Signal T2 intermédiaire sans hypersignal diffusion = bénin
- Rester prudent le reste du temps
- **Diagnostic histologique pré opératoire +++**

Place des microbiopsies percutanées

- Peu de possibilités pour obtenir un diagnostic histologique préopératoire
- Ne pas faire de biopsie chirurgicale (ESMO)
 - Essaimage péritonéal
 - Extemporane pas fiable
- Faible rentabilité des biopsies d'endomètre
 - Tumeurs épithéliales
 - Atteinte muqueuse



Caractérisation histologique des tumeurs musculaires lisses (TML)

- Diagnostic histologique basé sur les **critères de Stanford** : atypies, mitoses, nécroses (*Bell et al., Am J Surg Pathol 1994*)
 - Léiomyome (LM)
 - Tumeur musculaire lisse à potentiel de malignité incertain (STUMP)
 - Léiomyosarcome (LMS)
- **Difficultés** de l'analyse morphologique
 - Pièce opératoire : interprétation de la nécrose même si expert – 20% de variabilité inter observateurs (*Lim et al., Am J Surg Pathol 2013*)
 - Quid des STUMPs ? Prise en charge initiale ? Risque de récurrence ? Quel suivi ?
- Développement croissant des analyses de **biologie moléculaire** : CGH-array, RNA-seq...

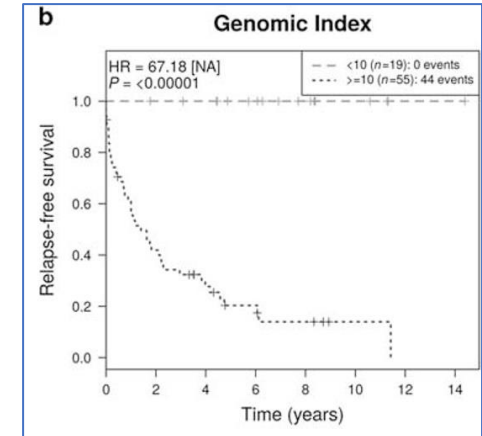
Caractérisation moléculaire des TML

- **Complexité du génome associée à l'évolution clinique** (*S. Croce, F. Chibon et al., Modern Pathology 2015, 2018*)
- **Calcul de l'Index Génomique**
 - STUMP : cut-off à 10 prédictif du risque de récive
 - Profil simple (IG bas) : évolution clinique similaire aux LM
 - Profil complexe (IG élevé) : évolution clinique similaire aux LMS
- **Mutations associées aux LMS : TP53, RB1, PTEN, ATRX** (*Abeshouse et al., Cell 2018; Astolfi et al., Cancers 2020*)
- **Mutations associées aux LM : FH, MED12, HMGA2**

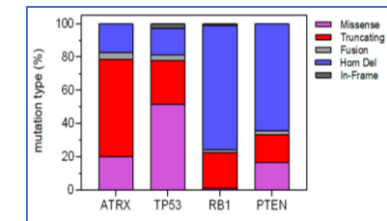
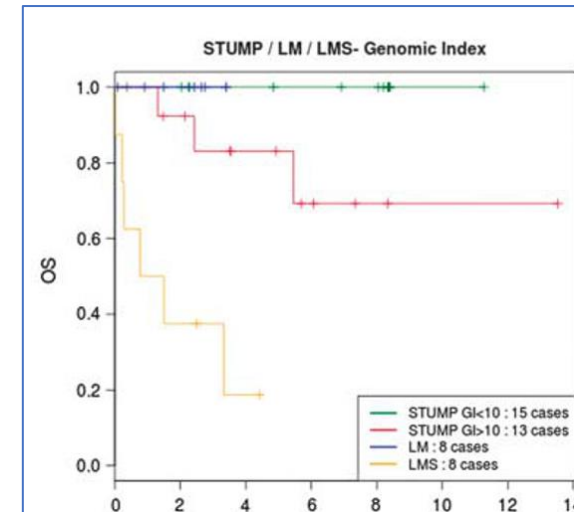
$$\text{Index Génomique} = A^2 / C$$

A = nombre d'altérations (gains ou pertes segmentaires)

C = nombre de chromosomes impliqués



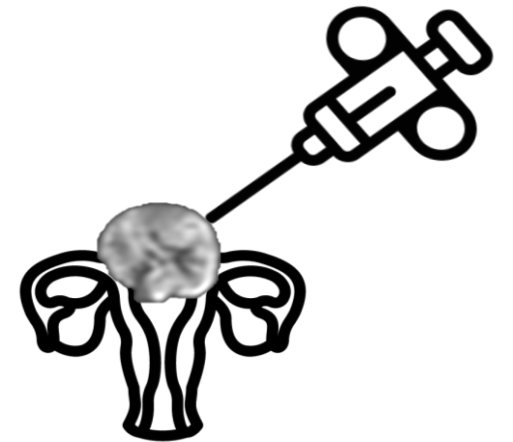
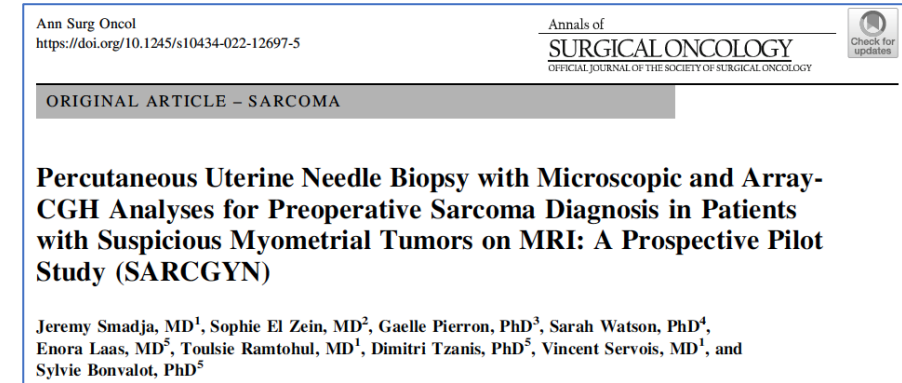
(*S. Croce et al., Modern Pathology 2015*)



Astolfi et al., Cancers 2020

Essai Sarcgyn - méthodes

- Cohorte prospective monocentrique (Institut Curie, Paris)
- Patientes avec IRM suspecte de LMS et indication théorique d'hystérectomie totale d'emblée
- RCP : Microbiopsie percutanée préopératoire
- **Aiguilles coaxiales 16G, au moins 4 prélèvements pour analyses morphologiques et génomiques**
- Sous anesthésie locale en ambulatoire
- Guidage : échographie transpariétale ou scanner
- **Objectif I : comparer les performances diagnostiques de la biopsie avec et sans CGH-array au gold standard (PO ou suivi)**

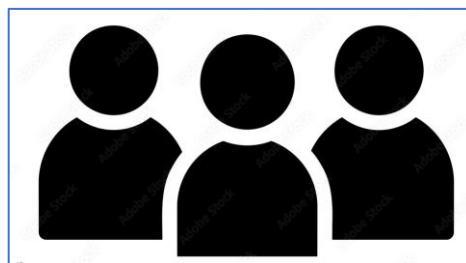


Méthodes – analyses puis décision chirurgicale

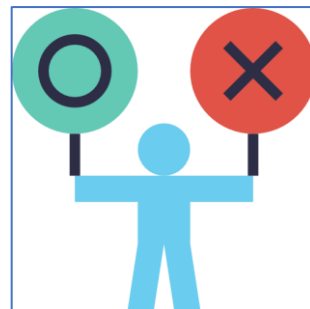
Bénin + IG < 15-30
STUMP + IG ≤ 15



Chirurgie potentiellement
conservatrice ou surveillance



RCP



Toute tumeur maligne
(morphologie)
STUMP avec IG > 15
Profil moléculaire de LMS :
- IG > 30
- Anomalies des gènes
suppresseurs associés aux LMS



Hystérectomie totale en bloc avec
collerette de vagin

Résultats

2016-2022

N=34 dont 15 avec désir de grossesse
Age : 41 ans (12-62), taille: 114mm (50-250)

Sarcomes : N=11 (34%)

Tumeurs non-sarcomateuses : N=23 (66%)

Hystérectomie totale
d'emblée
N=7 (64%)

Hystérectomie
totale
N= 8

Myomectomie
N=8

Surveillance
N=7 (30%)

- LMS / STUMP IG>15 N=4
- RMS N=1
- SSE N=1
- AS N = 1

Chimiothérapie (M+ sur bilan
d'extension) N=4

LM N=7
TMFI N=1

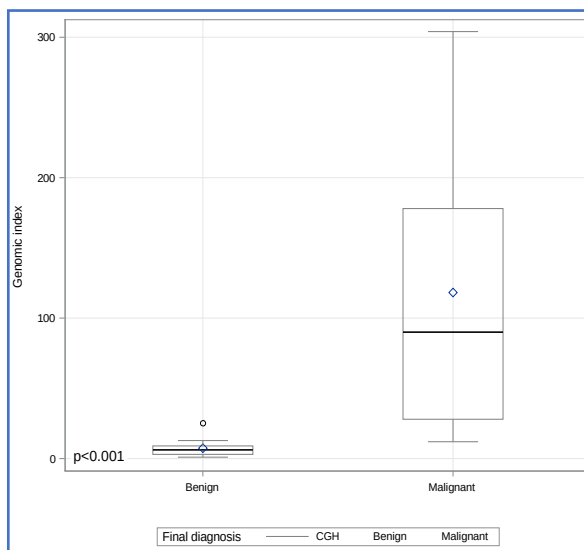
LM N=8

Absence de malignité : 100%
Suivi médian : 12 mois (IQR 6-37)

terregional de cancérologie gynécologique

Pas de dissémination sur trajet de biopsie
Pas de complication

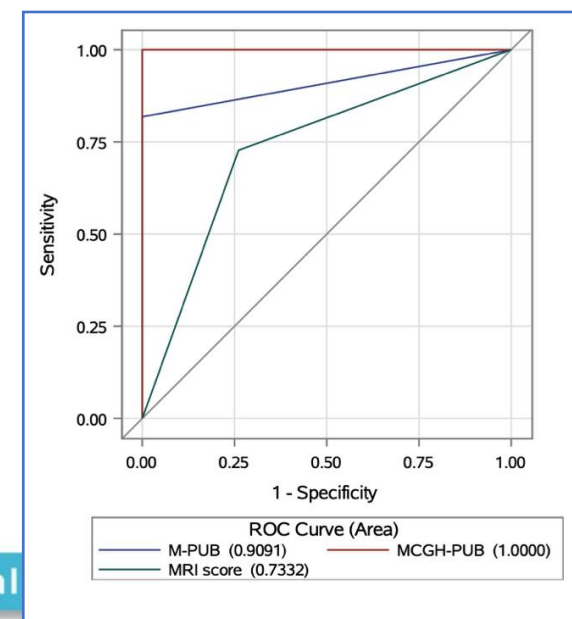
Résultats (2)



**IG élevé associé à la
malignité
5,5 vs 118 ($p < 0,001$)**

Variables	Accuracy	Sensitivity	Specificity	PPV	PNV
Biopsy	92	94.1 (82.9-100)	87.5 (64.6-100)	94.1 (82.9-100)	87.5 (64.6-100)
Biopsy + array-CGH	100	100	100	100	100
MRI score	72	81.3 (62.1-100)	55.6 (23.1-88.0)	76.5 (56.3-96.6)	62.5 (29.0-96.1)

Biopsie avec CGH > IRM ($p < 0,002$)

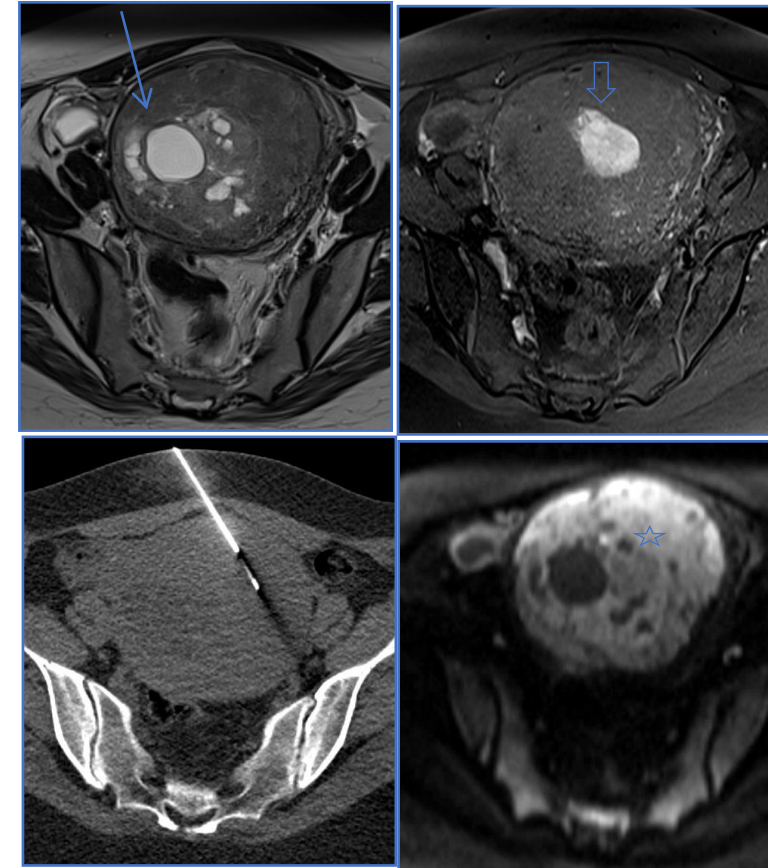


Exemples

30 ans, G0, désir de grossesse
ADC : $0,88.10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

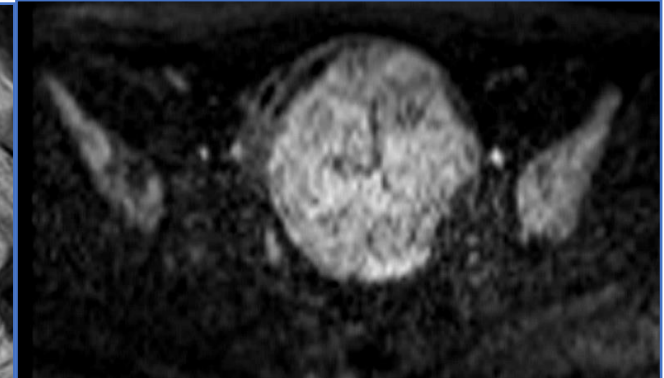
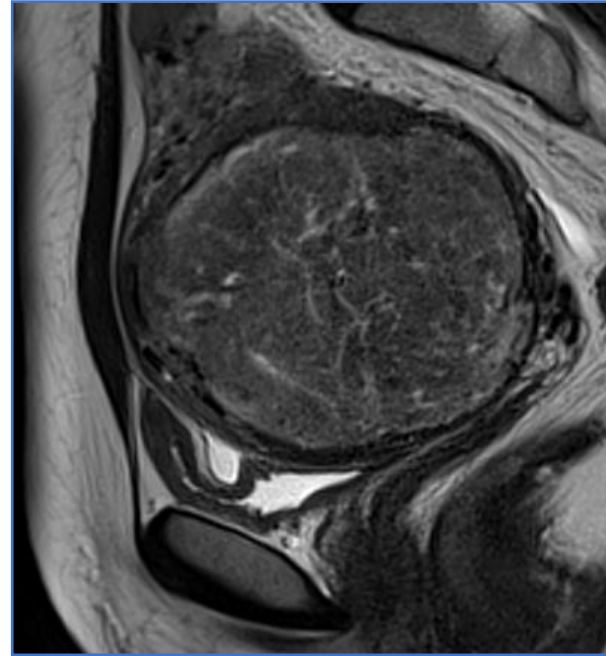
Morphologie : suspecte de LMS
CGH-array : IG : 90 avec perte totale du
chromosome 10 contenant PTEN

**RCP : hystérectomie totale en bloc :
léiomyosarcome épithélioïde
Absence de récurrence à 5 ans**



33 ans, G0, bilan de fertilité RCP hors centre : hystérectomie

Morphologie : léiomyome cellulaire
CGH-array : IG 5 avec perte segmentaire
1q (contenant FH)

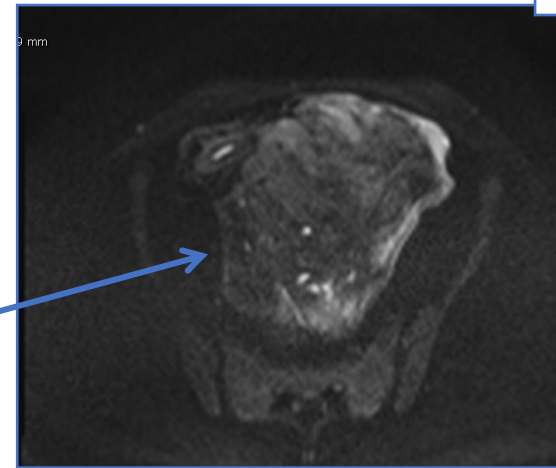
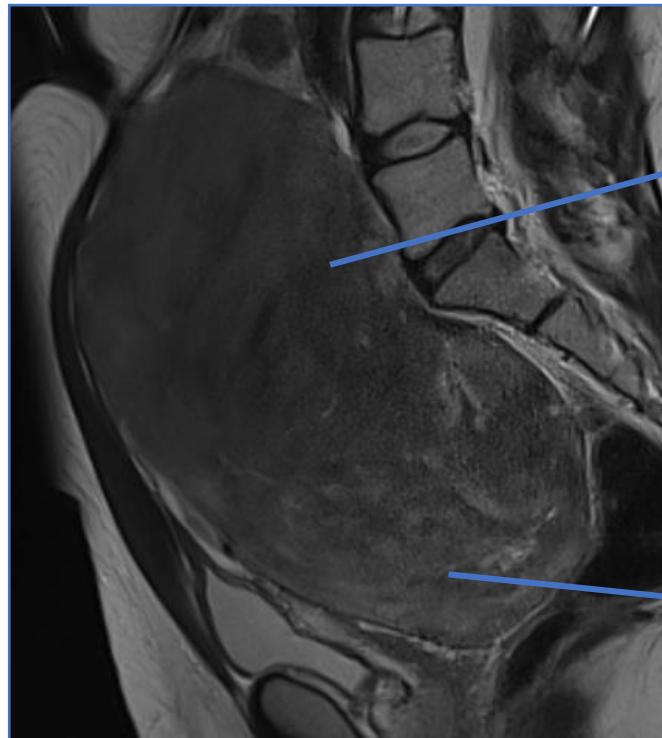
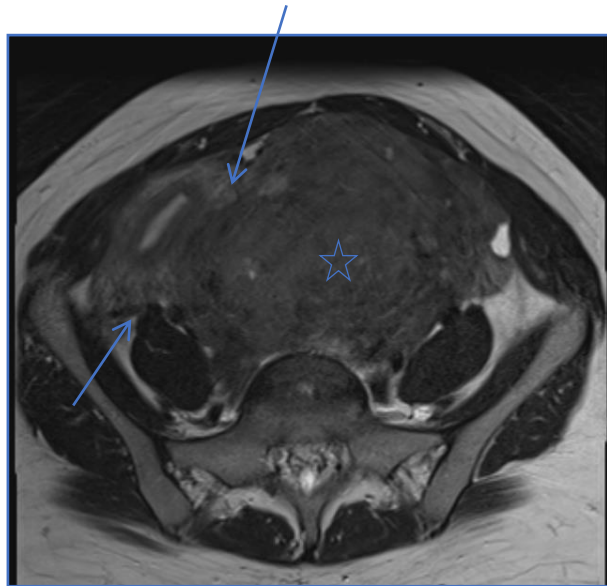


ADC : $0.842 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$

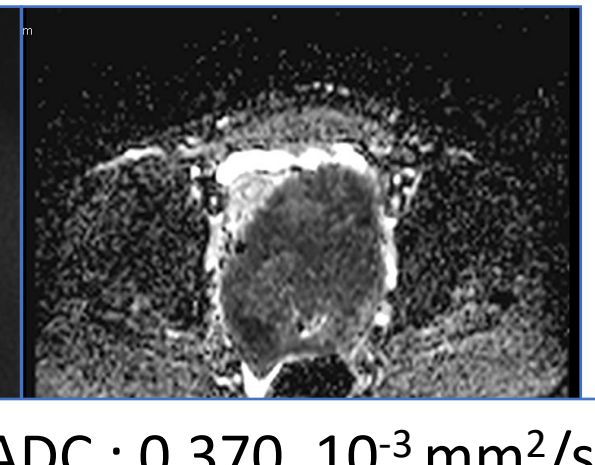
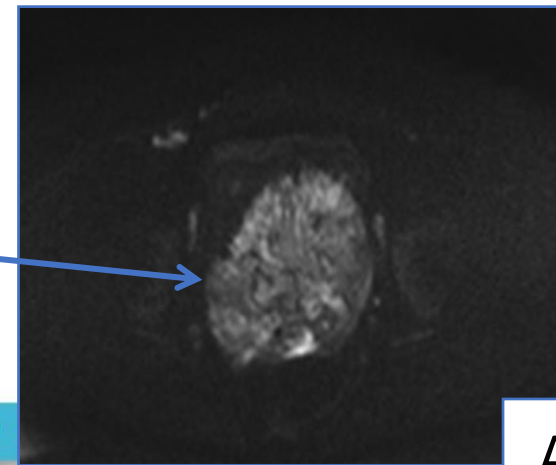
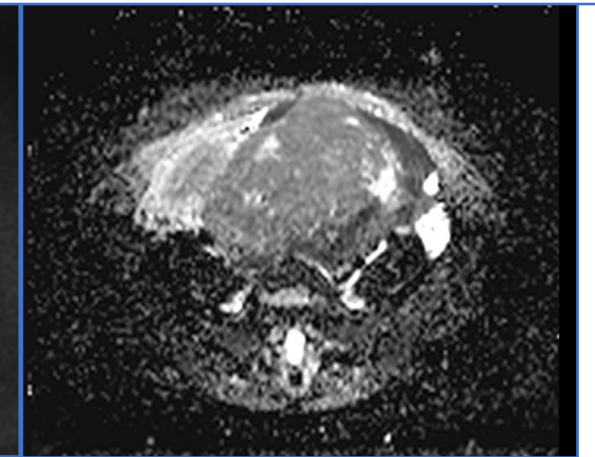


Myomectomie : léiomyome bénin FH-déficient

35 ans, G0, désir de grossesse, caractérisation d'un myome



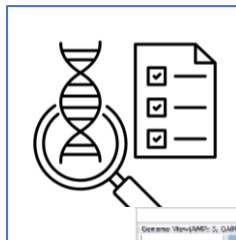
ADC : $0.950 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$



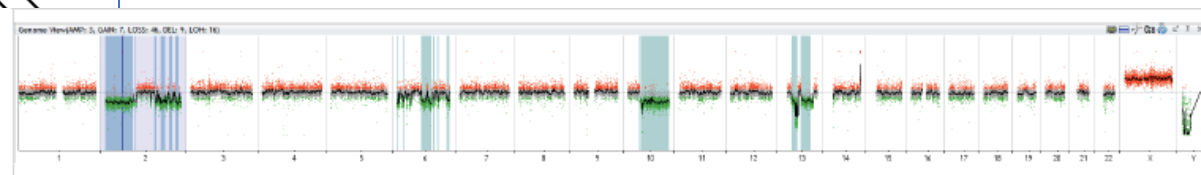
ADC : $0.370 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

Analyse morphologique

- Prolifération tumorale à cellules épithélioïdes
- Atypies cytonucléaires modérées à sévères
- Rares mitoses (1/10 champs à fort grossissement)
- Pas de nécrose
- **Aspect en faveur d'une STUMP**



Analyse génomique



Nombre de points de cassures : NA
Chromosomes sous représentés : NA
Pertes segmentaires : chr 2 complexe (>15 breakpoints) ; chr 6 complexe (>15 breakpoints) ; 10q ; 13q(33,70-51,89Mb) ; 13q(62,19-103,02Mb)
Délétions homozygotes : 13q(43,33-44,61Mb) ; 13q(49,05-49,67Mb) du gène RB1 ; 13q(50,89-51,67Mb)
LOH : NA
Isodisomies : NA
Chromosomes sur représentés : NA
Gains segmentaires : NA
Amplicons : NA

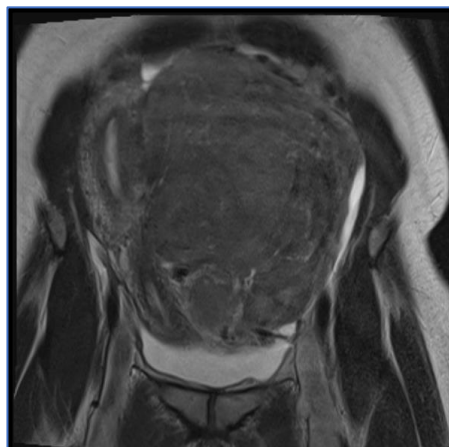
Conclusion :

Profil génomique dynamique et de qualité intermédiaire.
Présence d'une délétion homozygote focale du gène RB1.

Validé le

Profil moléculaire malin :

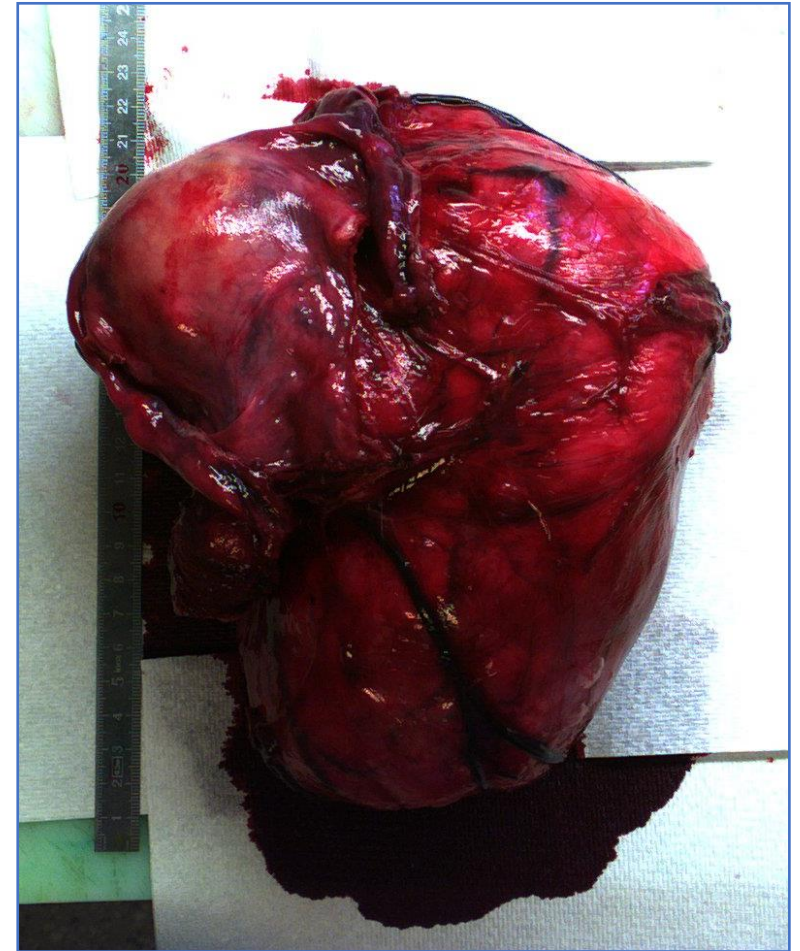
- IG = 225 ($30^2/4$)
- anomalie sur RB1



RCP : hystérectomie totale en bloc

Hystérectomie totale

- Masse développée dans la sous-séreuse utérine
- Alternance de secteurs avec :
 - Prolifération de fibres musculaires lisses sans atypie, nécrose, mitose
 - Atypies légères à modérées, noyaux irréguliers, mitoses peu nombreuses (sauf un secteur 8/10 champs à fort grossissement), pas de nécrose
- Au total : STUMP ou LMS
- **Profil moléculaire très remanié (Rb1) en faveur du diagnostic de léiomyosarcome épithélioïde (RRePs)**
- **Absence de récurrence à 2 ans**

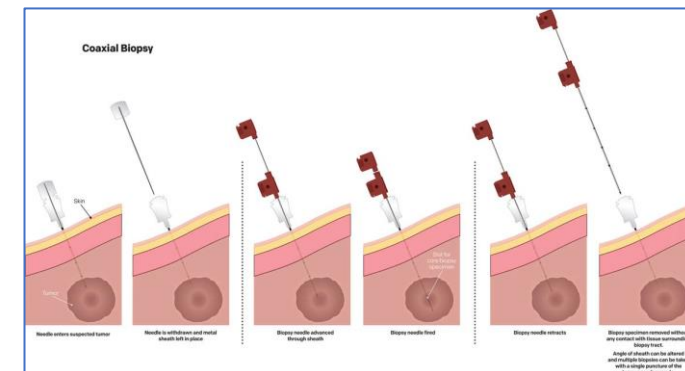
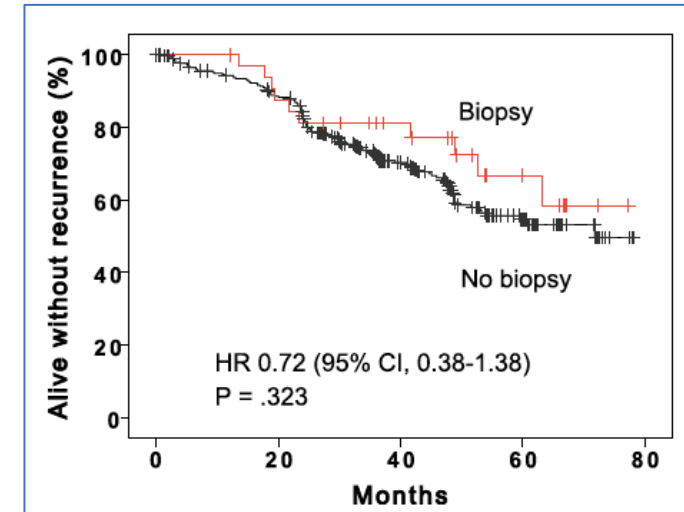


Discussion : apport de la biologie moléculaire

- **Sarcgyn : 4 patientes avec diagnostic + péjoratif :**
 - 2 STUMPs avec profil moléculaire malin = LMS
 - 1 LM avec IG 16,7 (+ ATRX) : STUMP
 - 1 LM à activité mitotique élevée et profil moléculaire malin (IG 128) = LMS
- **Limites de l'analyse morphologique :**
 - Diagnostic difficile même pour pathologistes experts
 - Hétérogénéité tumorale des TML utérines – biais d'échantillonnage
 - Ciblage des zones non nécrotiques à la biopsie

Discussion : dissémination sur le trajet de biopsie

- **Aucun cas rapporté pour les masses utérines**
- **0,37%** dans une large méta-analyse – tous sarcomes confondus (*Berger-Richardson et al., Cancer 2016*)
- **2% (5 cas)** sur une série de 495 biopsies de sarcomes rétropéritonéaux (pas de coaxiale, voie abdominale) (*Van Houdt et al., Eur J Surg Oncol 2017*)
- **Exemple des GISTs intra-péritonéales** : « *non rupture procedure* » (*Nishida et al., ASO 2019*) et sans impact sur le taux de récurrence locale ni sur la survie (*Eriksson et al., EJC 2016*)
- **Coaxiale +++**



Conclusion

- Fiabilité et sécurité de l'approche **percutanée** (essai Sarcgyn)
 - Dissémination sur le trajet de biopsie < 1%
 - Risque de sarcomatose induite : 64%
- **Rôle +++** des analyses moléculaires CGH-array, RNA-seq, CINSARC...
- MAIS : toujours à interpréter **en combinaison** avec la morphologie
- **Rôle +++** des RCP en centres experts
- Objectif : proposer une chirurgie personnalisée adaptée en un temps

Merci pour votre attention

jeremy.smadja@aphp.fr