Apport des outils de diagnostic moléculaire dans la classification des sarcomes utérins hors léiomyosarcomes

Etude morphologique et moléculaire d'une série de 80 tumeurs du stroma utérin

Dr T. Franceschi, Dr I. Treilleux

Congrès Carrefour Pathologie 2020

Introduction

- Tumeurs stromales utérines (hors léiomyosarcomes) :
  - OMS 2020 : « *Endometrial Stromal Tumors* (EST) *and related tumors* »
    - Nodule du stroma endométrial (ESN)
    - Sarcome du stroma endométrial de bas grade (LG-ESS)
    - Sarcome du stroma endométrial de haut grade (HG-ESS)
    - Sarcome utérins indifférencié (UUS)

Introduction

- Tumeurs stromales utérines (hors léiomyosarcomes) :
  - OMS 2020 : « *Endometrial Stromal Tumors* (EST) *and related tumors* »
    - Nodule du stroma endométrial (ESN)
    - Sarcome du stroma endométrial de bas grade (LG-ESS)
    - Sarcome du stroma endométrial de haut grade (HG-ESS)
    - Sarcome utérins indifférencié (UUS)
  - Tumeurs mésenchymateuses rares

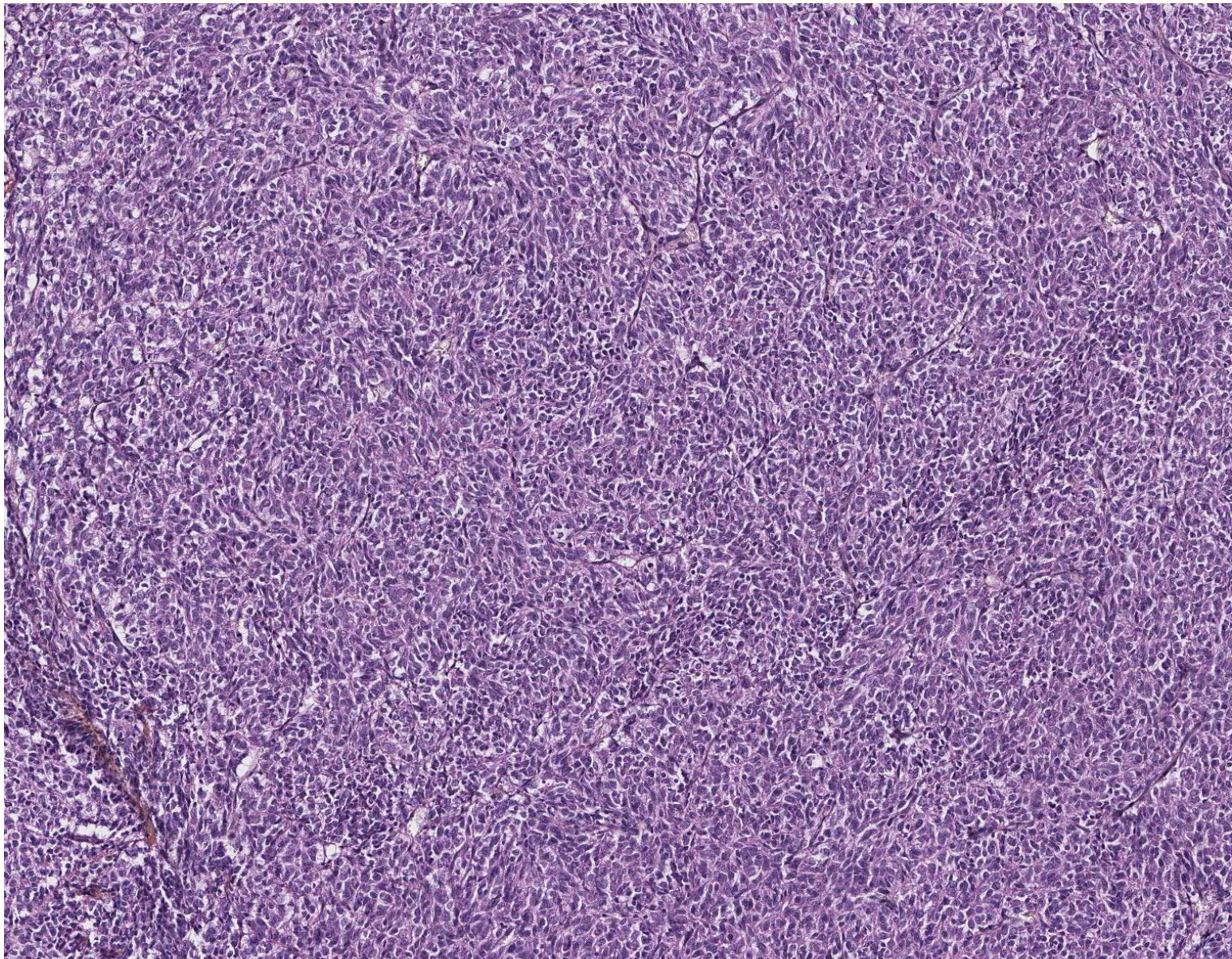
Introduction

- Tumeurs stromales utérines (hors léiomyosarcomes) :
  - OMS 2020 : « *Endometrial Stromal Tumors* (EST) *and related tumors* »
    - Nodule du stroma endométrial (ESN)
    - Sarcome du stroma endométrial de bas grade (LG-ESS)
    - Sarcome du stroma endométrial de haut grade (HG-ESS)
    - Sarcome utérins indifférencié (UUS)
  - Tumeurs mésenchymateuses rares
  - Hétérogène +++
  - Siège : **utérus**, (ovaire, péritoine)

LG-ESS

<u>Morphologie</u> :

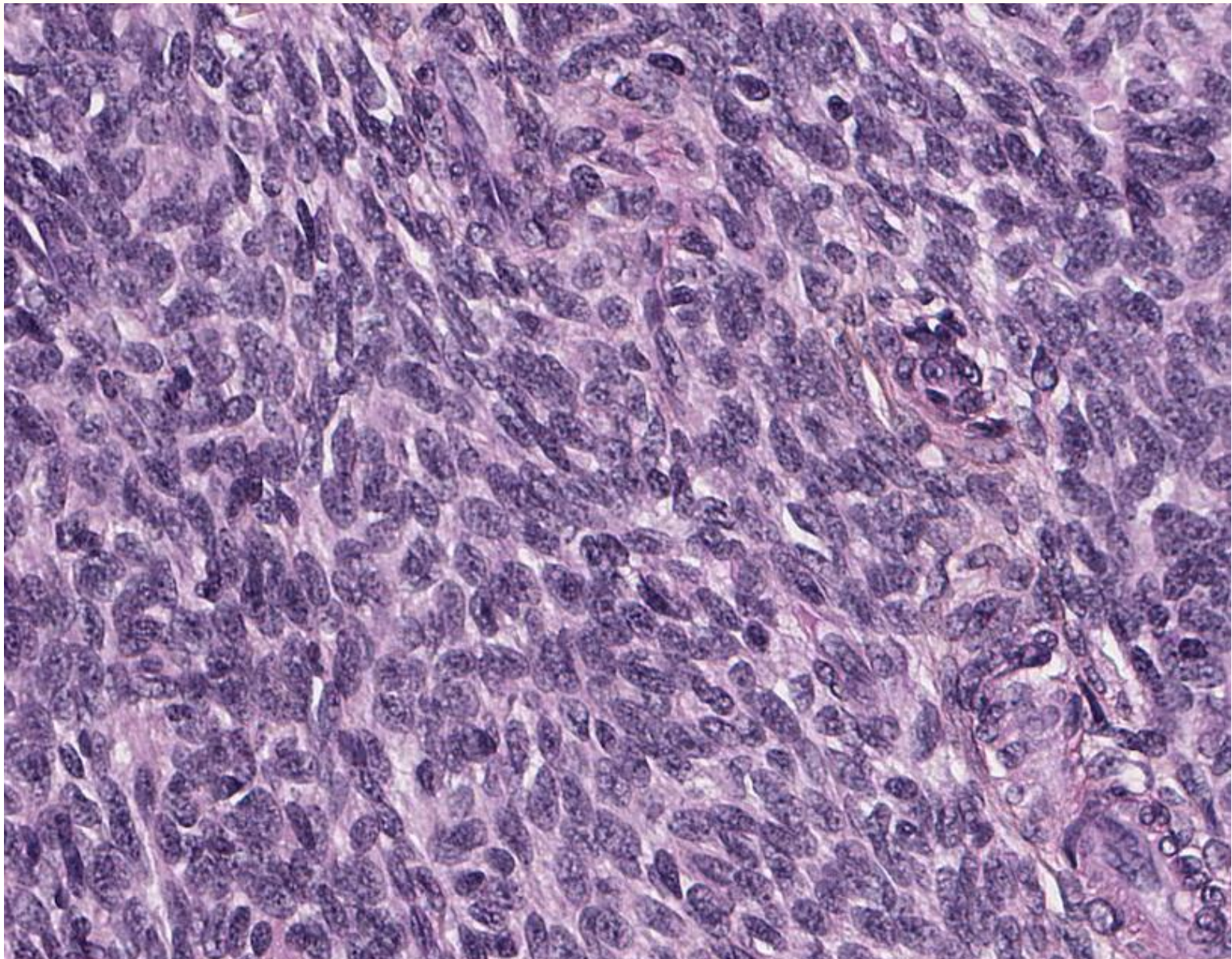
- petites cellules
- stroma endométrial prolifératif



LG-ESS

<u>Morphologie</u> :

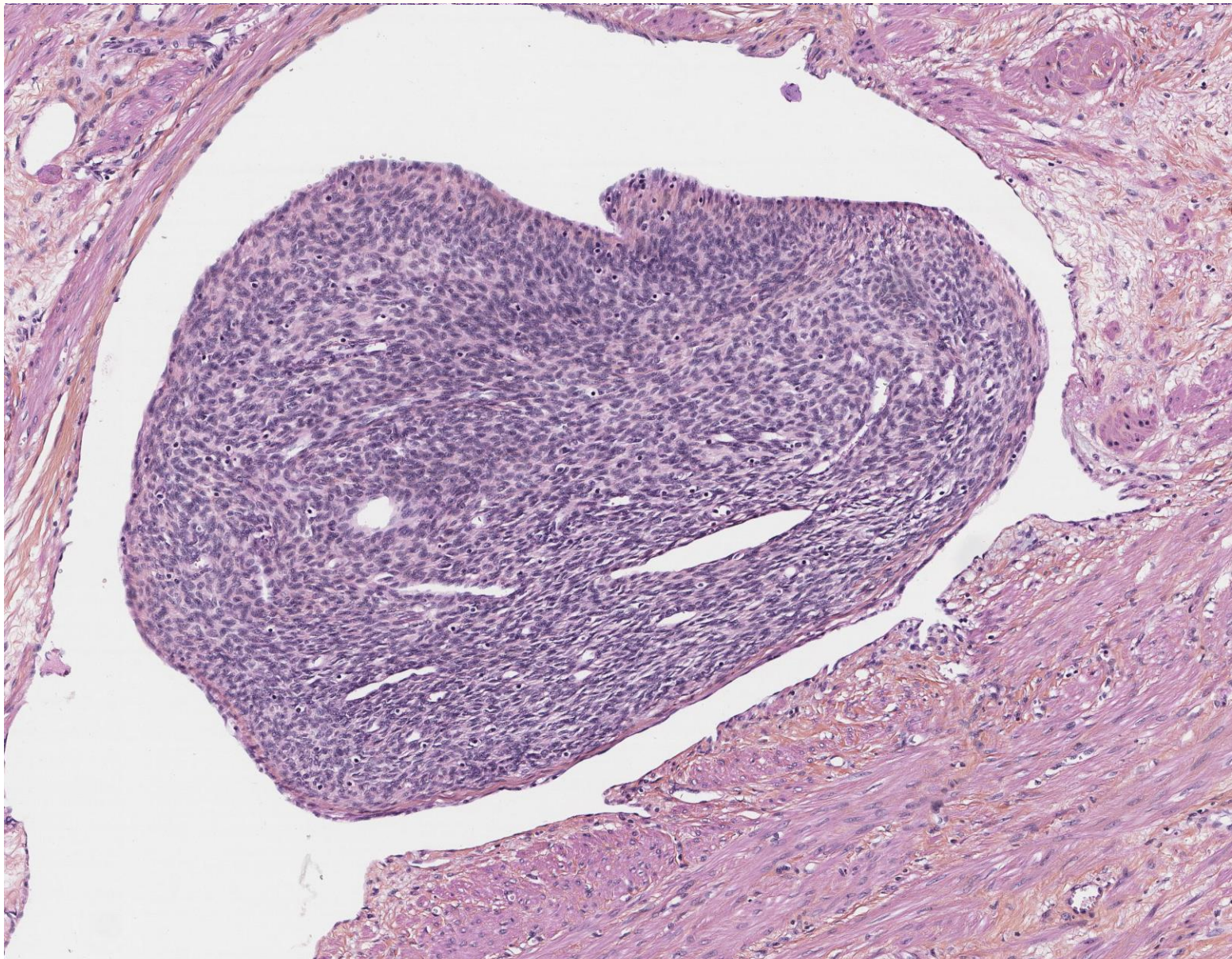
- petites cellules
- stroma endométrial prolifératif
- peu ou pas de nécrose, de mitoses



LG-ESS

<u>Morphologie</u> :

- petites cellules
- stroma endométrial prolifératif
- peu ou pas de nécrose, de mitoses
- emboles vasculaires



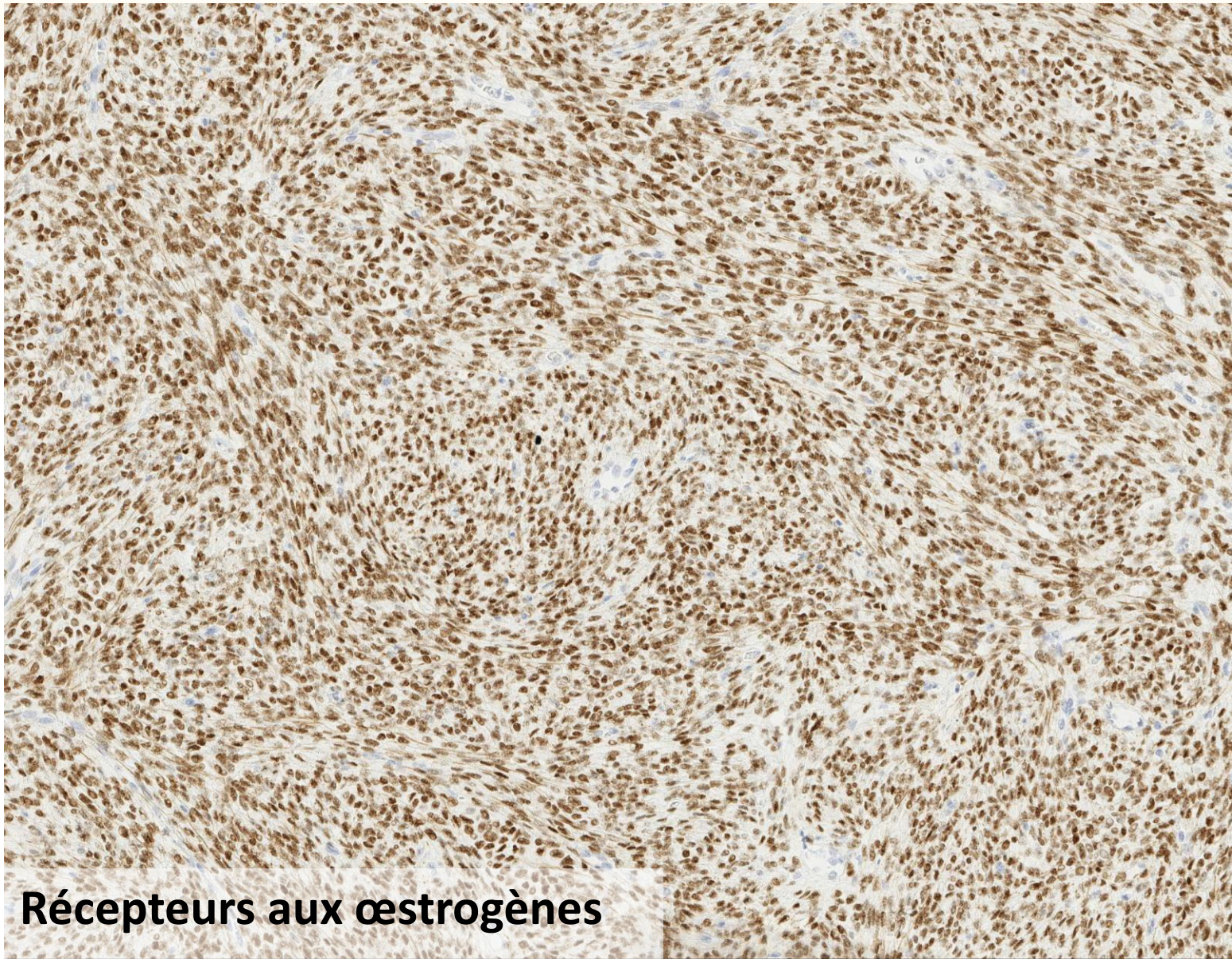
LG-ESS

Morphologie :

- petites cellules
- stroma endométrial prolifératif
- peu ou pas de nécrose, de mitoses
- emboles vasculaires

Immunohistochimie

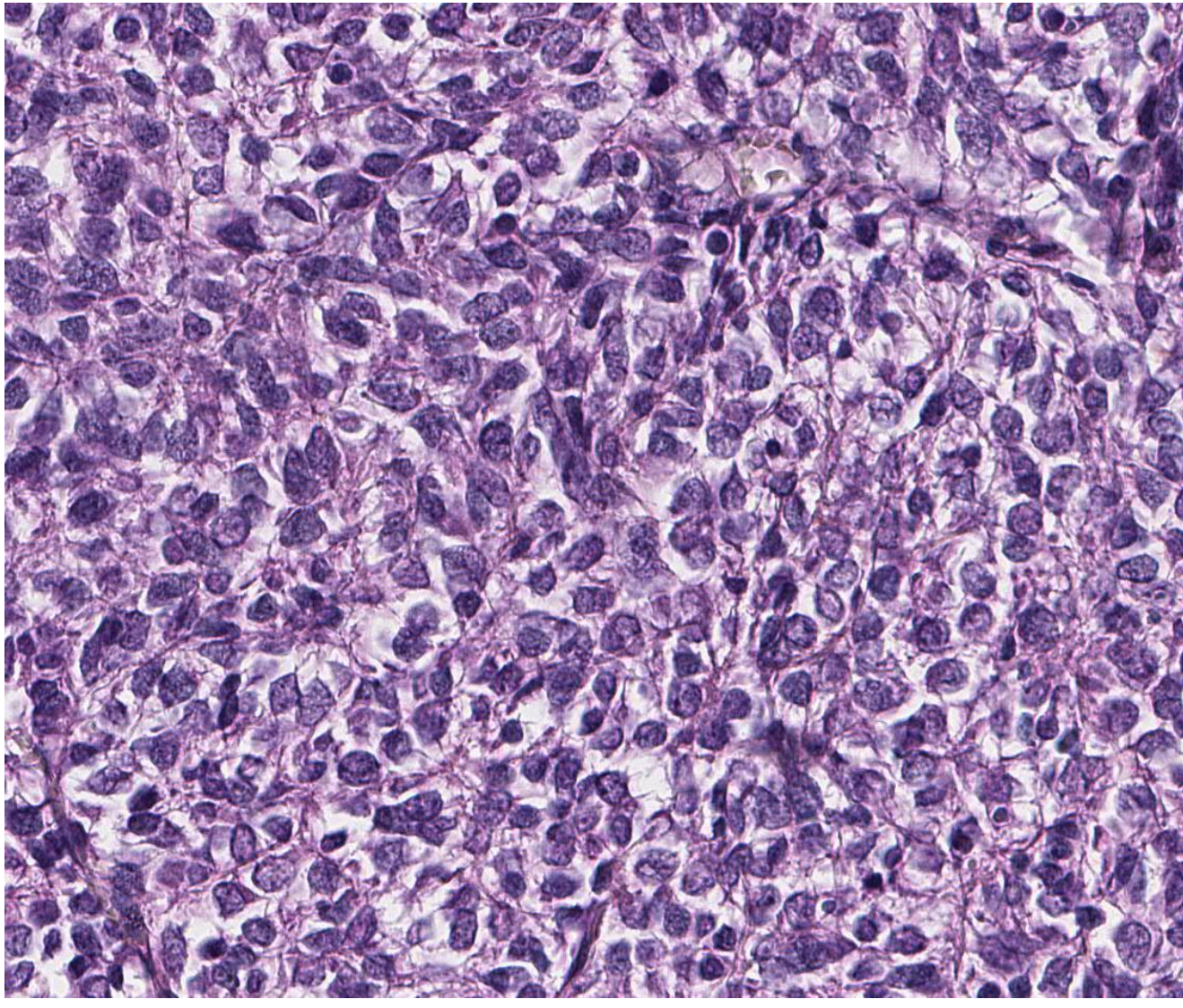
- **Récepteurs aux œstrogènes +**
- **Récepteurs à la progestérone +**
- **CD10 +**



HG-ESS

<u>Morphologie</u> :

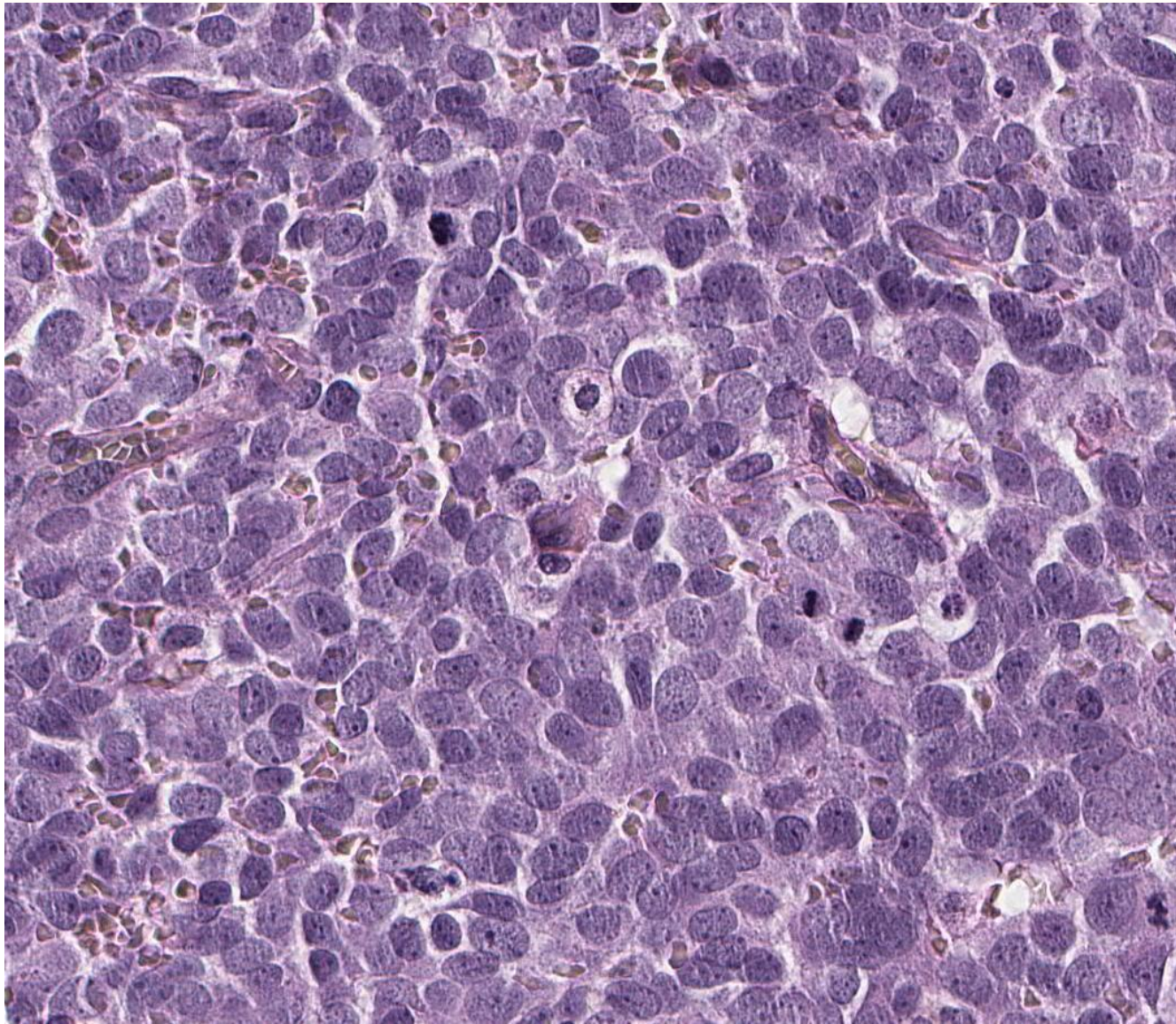
- atypies de haut grade malgré monomorphisme



HG-ESS

<u>Morphologie</u> :

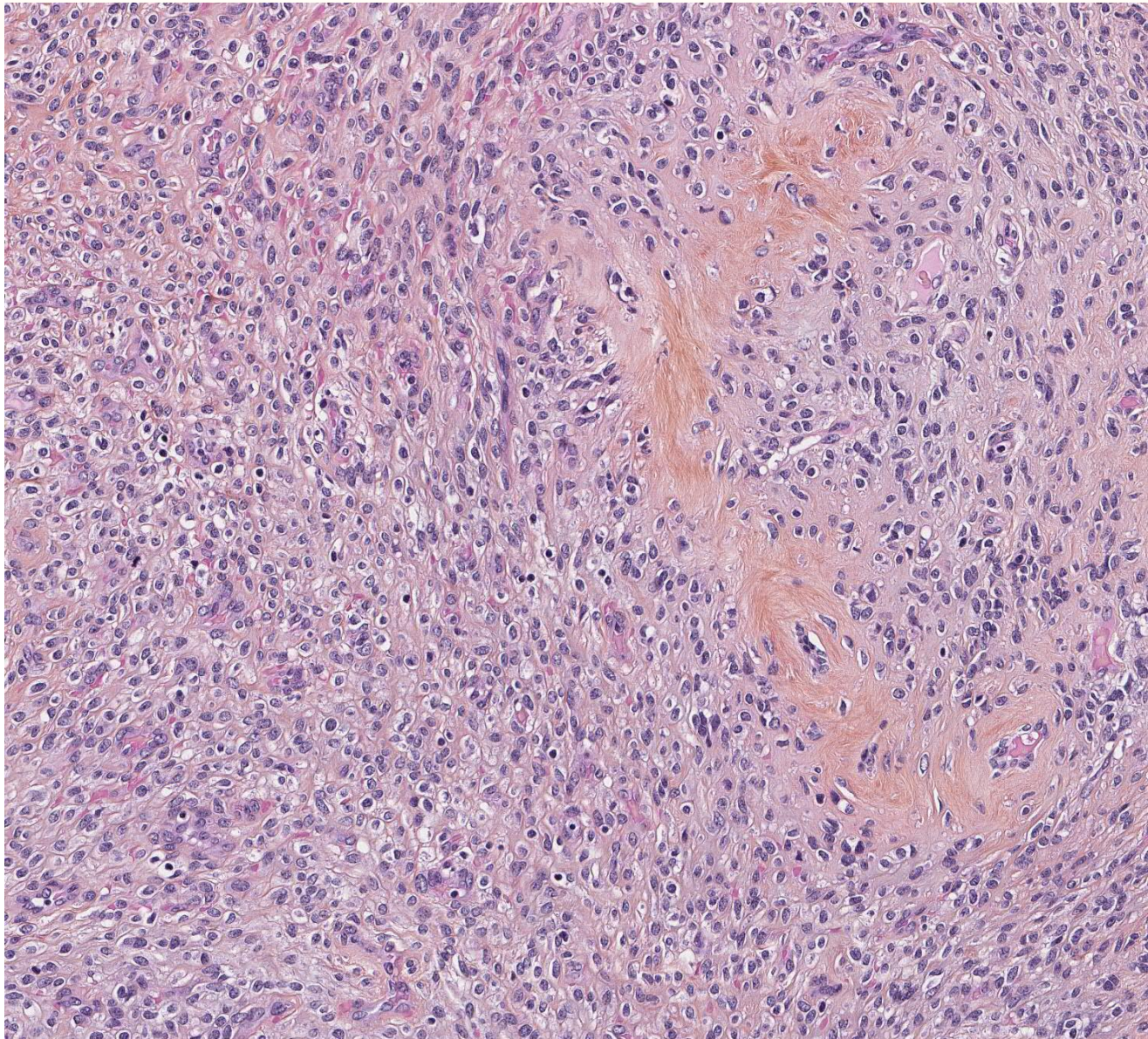
- atypies de haut grade malgré monomorphisme
- nécrose, mitoses (+++)



HG-ESS

<u>Morphologie</u> :

- atypies de haut grade malgré monomorphisme
- nécrose, mitoses (+++)
- Parfois association à un contingent de bas grade



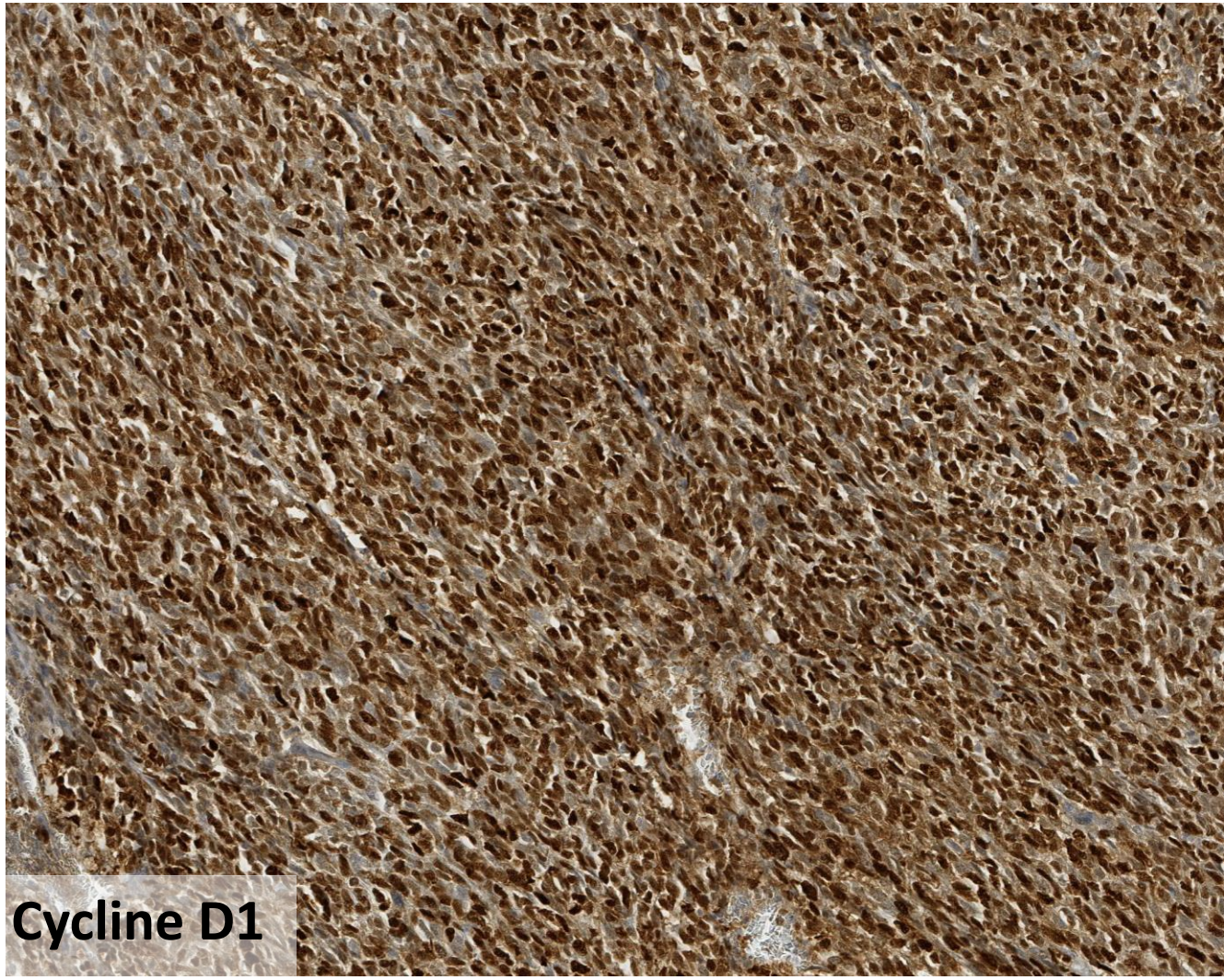
HG-ESS

<u>Morphologie</u> :

- atypies de haut grade malgré monomorphisme
- nécrose, mitoses (+++)
- Parfois association à un contingent de bas grade

<u>Immunohistochimie</u>

- Récepteurs aux œstrogènes -
- Récepteurs à la progestérone -
- CD10 -
- **Cycline D1 +**
- **BCOR +**



Transcrits de fusion et classification

- <u>Classification OMS 2020</u>

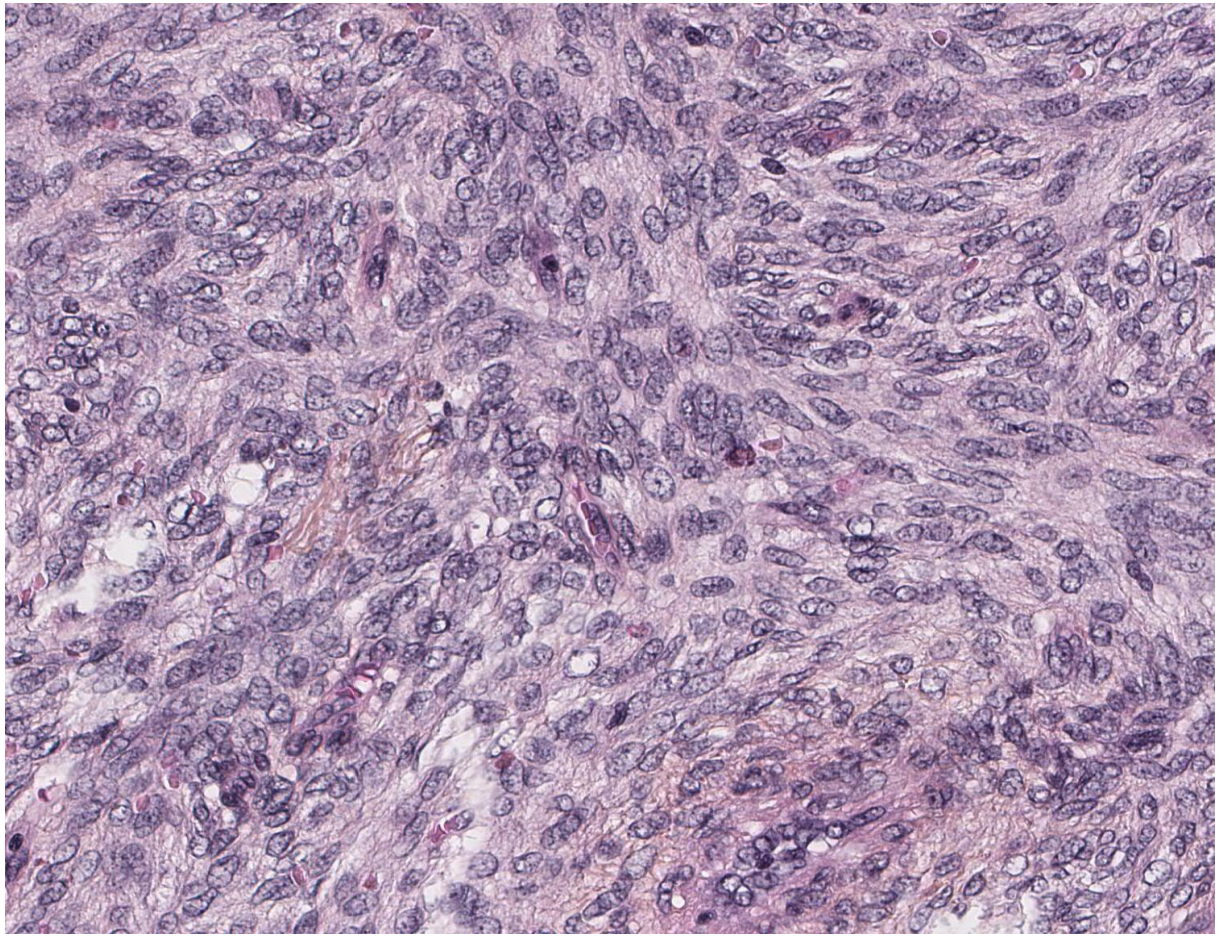
  - Les types de transcrits sont assignés de façon exclusive
    - Aux sarcomes de bas grade (translocation dans 2/3 des cas)
      - JAZF1-SUZ12 +++
      - EPC1-PFH1, MEAF6—PHF1, MBTD1-EZHIP, EPC2-PHF1et EPC1-SUZ12..

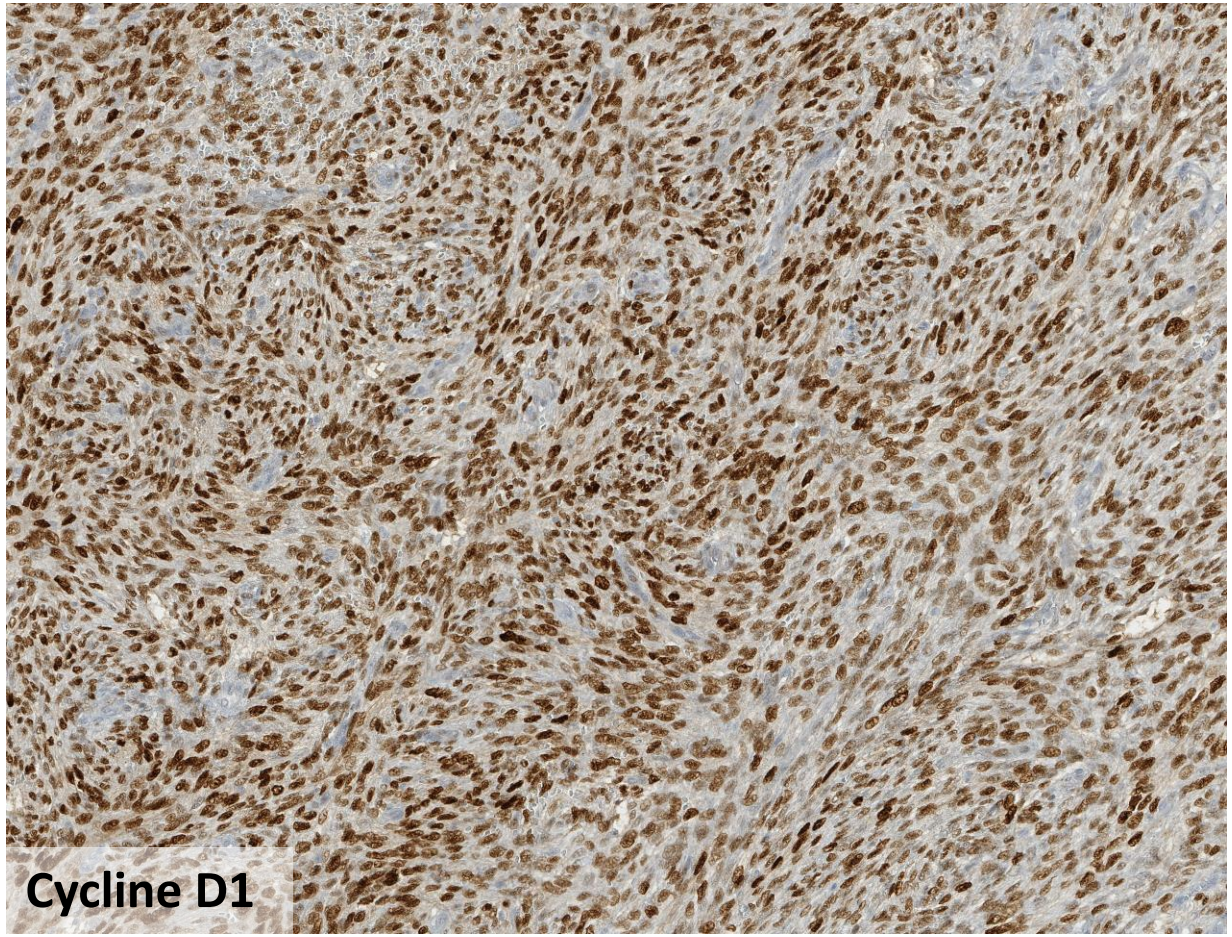
    - Aux sarcomes de haut grade
      - YWHAE et BCOR

    - BRD8-PHF1 : les 2 types de tumeur

Transcrits de fusion et classification

- YWHAE indolent avec morphologie de bas grade





UUS et UTROSCT

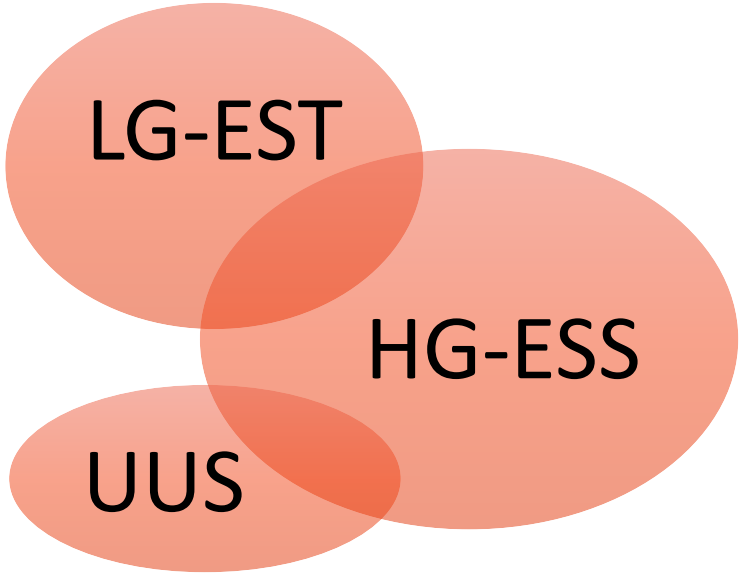
- Sarcomes utérins indifférenciés (UUS)
  - Diagnostic d’exclusion
  - Morphologie indifférenciée
    - Atypies cytonucléaires de haut grade, mitoses +++
  - Une partie de HG-ESS mal classés?
  - Pronostic : péjoratif +++

UUS et UTROSCT

- Sarcomes utérins indifférenciés (UUS)
  - Diagnostic d'exclusion
  - Morphologie indifférenciée
    - Atypies cytonucléaires de haut grade, mitoses +++
  - Une partie de HG-ESS mal classés?
  - Pronostic : péjoratif +++

- UTROSCT (Tumeurs utérines ressemblant à une tumeur des cordons sexuels)
  - Ne sont plus apparentées aux SSE de bas grade dans la classification OMS 2020
  - Morphologie : de type « cordons sexuels » pure
  - Evolution : bénigne ? Affiliation aux ESS ?
  - Biologie moléculaire : translocations (réarrangements de ESR1 ou GREB1 avec NCOA1,2,3..)

Problématique



Matériel & Méthodes

- Etude rétrospective (2006 → 2018) :
  - 80 tumeurs du stroma utérin (dont 3 avec 2 contingents) → 77

Matériel & Méthodes

- Etude rétrospective (2006 → 2018) :
  - 80 tumeurs du stroma utérin (dont 3 avec 2 contingents) → 77
- Relecture : HES & IHC
  - Morphologie

Matériel & Méthodes

- Etude rétrospective (2006 → 2018) :
  - 80 tumeurs du stroma utérin (dont 3 avec 2 contingents) → 77
- Relecture : HES & IHC
  - Morphologie
  - IHC

Matériel & Méthodes

- Etude rétrospective (2006 → 2018) :
  - 80 tumeurs du stroma utérin (dont 3 avec 2 contingents) → 77
- Relecture : HES & IHC
  - Morphologie
  - IHC
- Données cliniques collectées (n=53) incluant l'évolution

Matériel & Méthodes

- Etude rétrospective (2006 → 2018) :
  - 80 tumeurs du stroma utérin (dont 3 avec 2 contingents) → 77
- Relecture : HES & IHC
  - Morphologie
  - IHC
- Données cliniques collectées (n=53) incluant l'évolution
- Analyses moléculaires
  - 75 FISH
  - 42 RNA seq (translocations, mutations, clustering)
  - 7 aCGH

Matériel & Méthodes

- Classifications des tumeurs (n=77)

Matériel & Méthodes

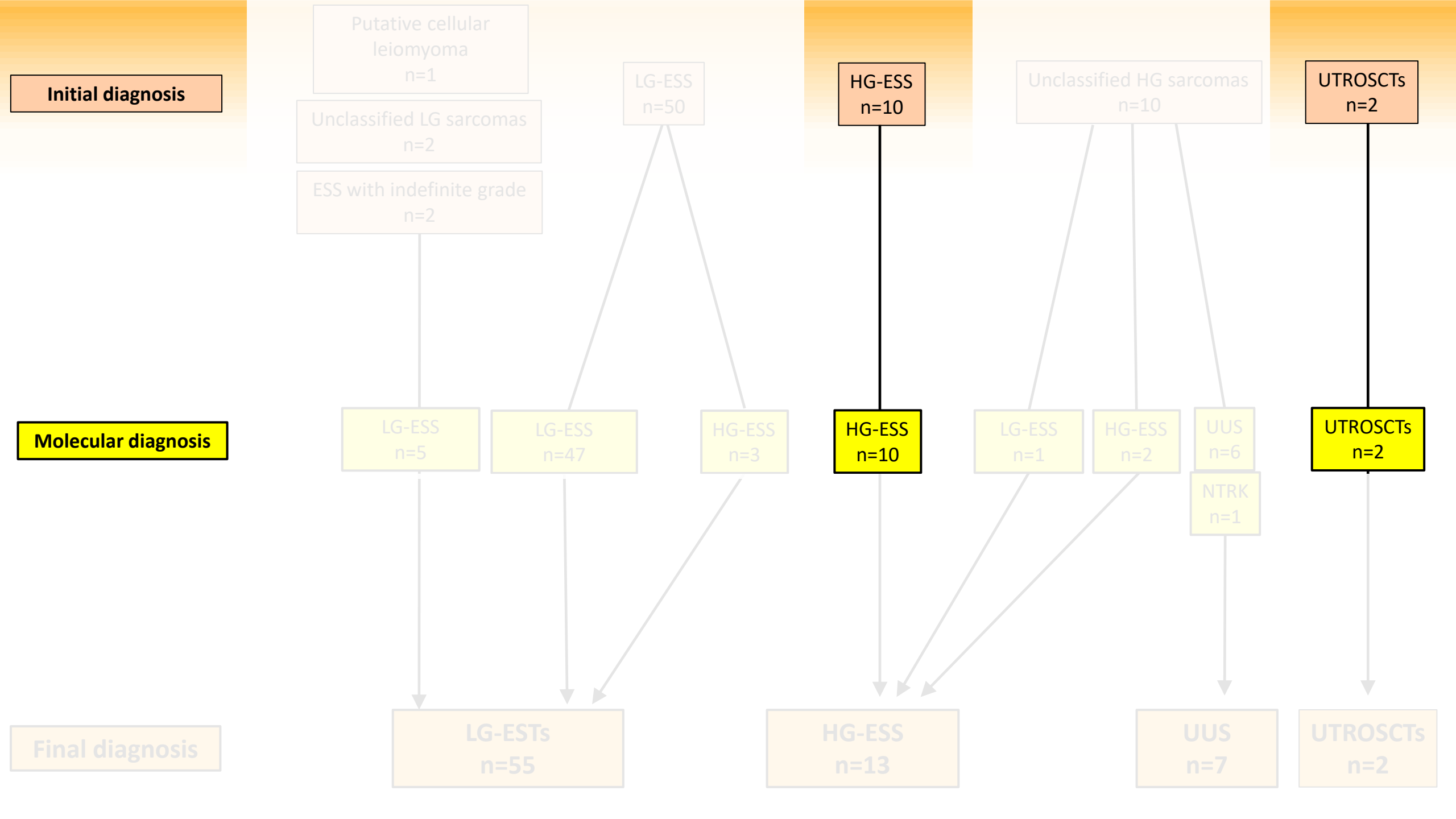
- Classifications des tumeurs (n=77)
  - 1. Classification initiale
    - Données morphologiques et immunohistochimiques

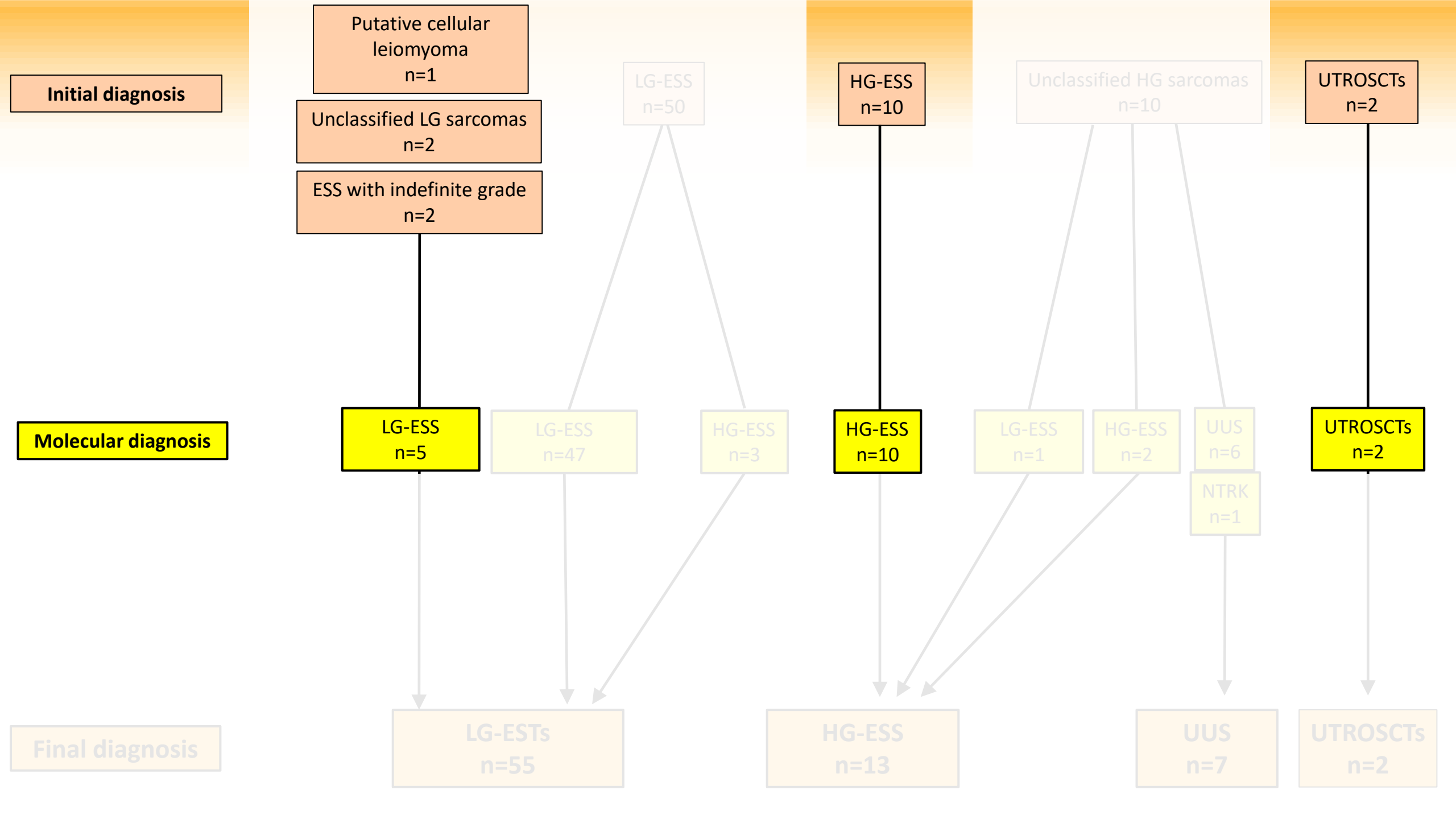
Matériel & Méthodes

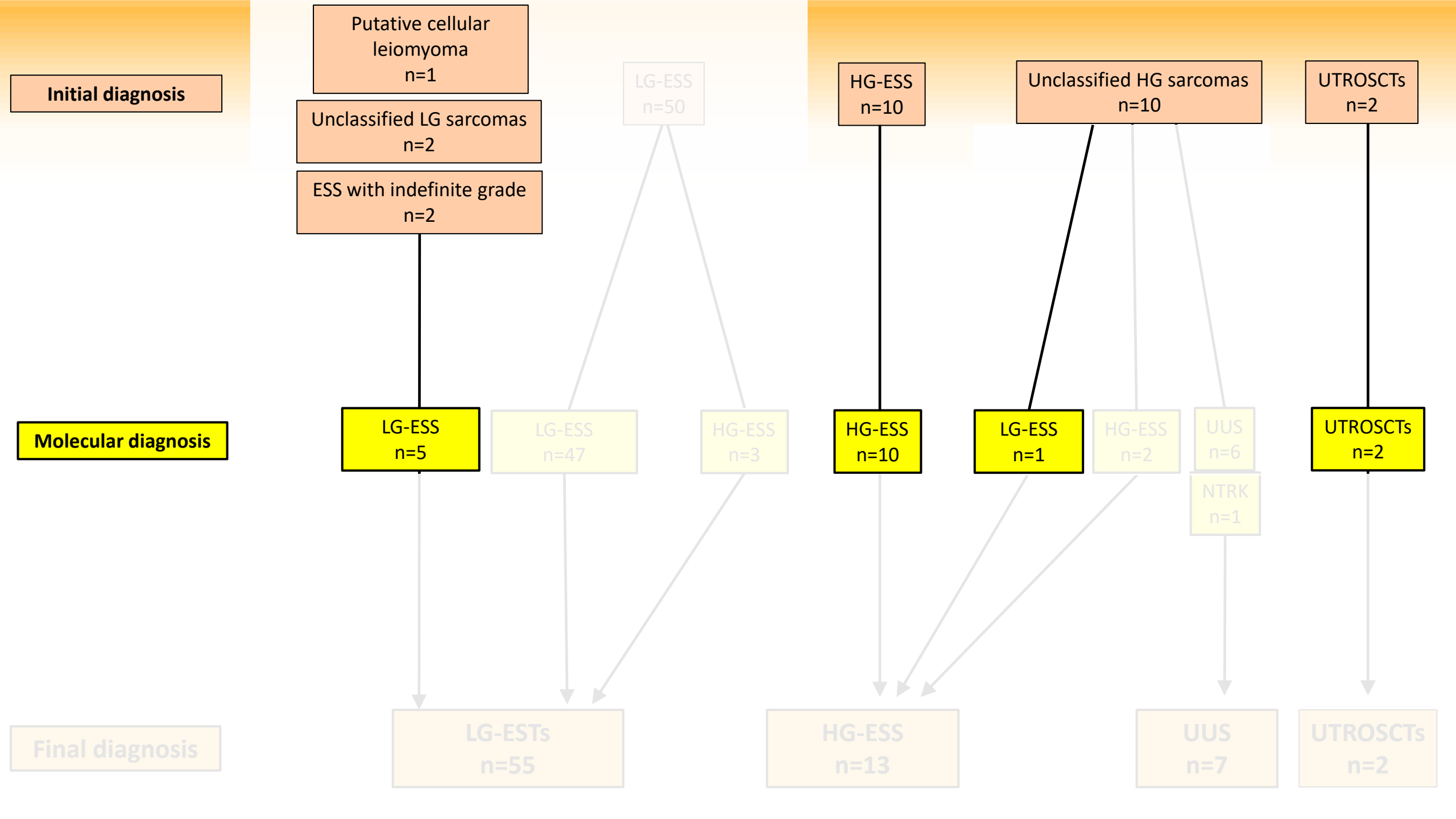
- Classifications des tumeurs (n=77)
  - 1. Classification initiale
    - Données morphologiques et immunohistochimiques
  - 2. Classification moléculaire
    - Résultats FISH et RNAseq et aCGH

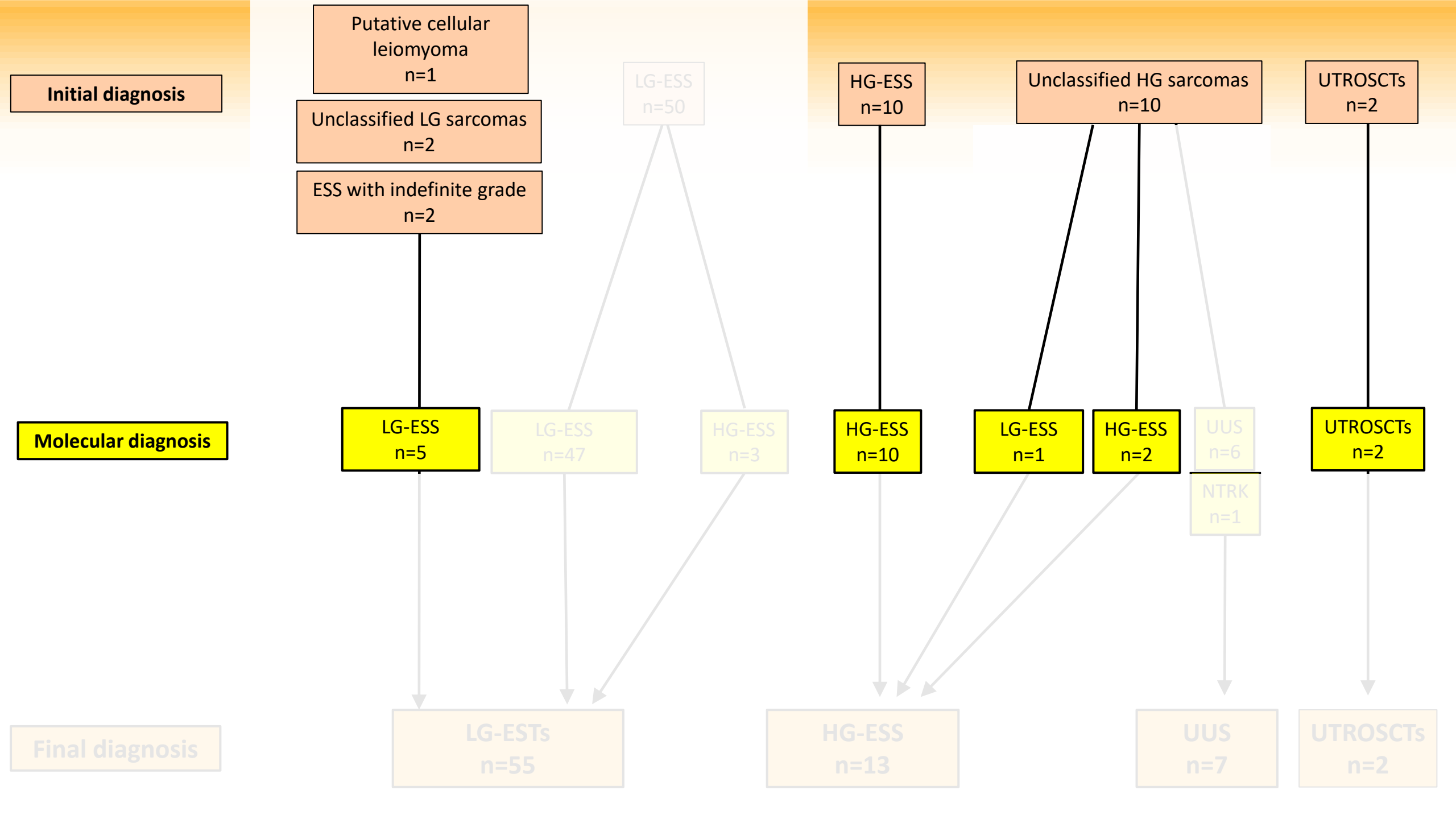
Matériel & Méthodes

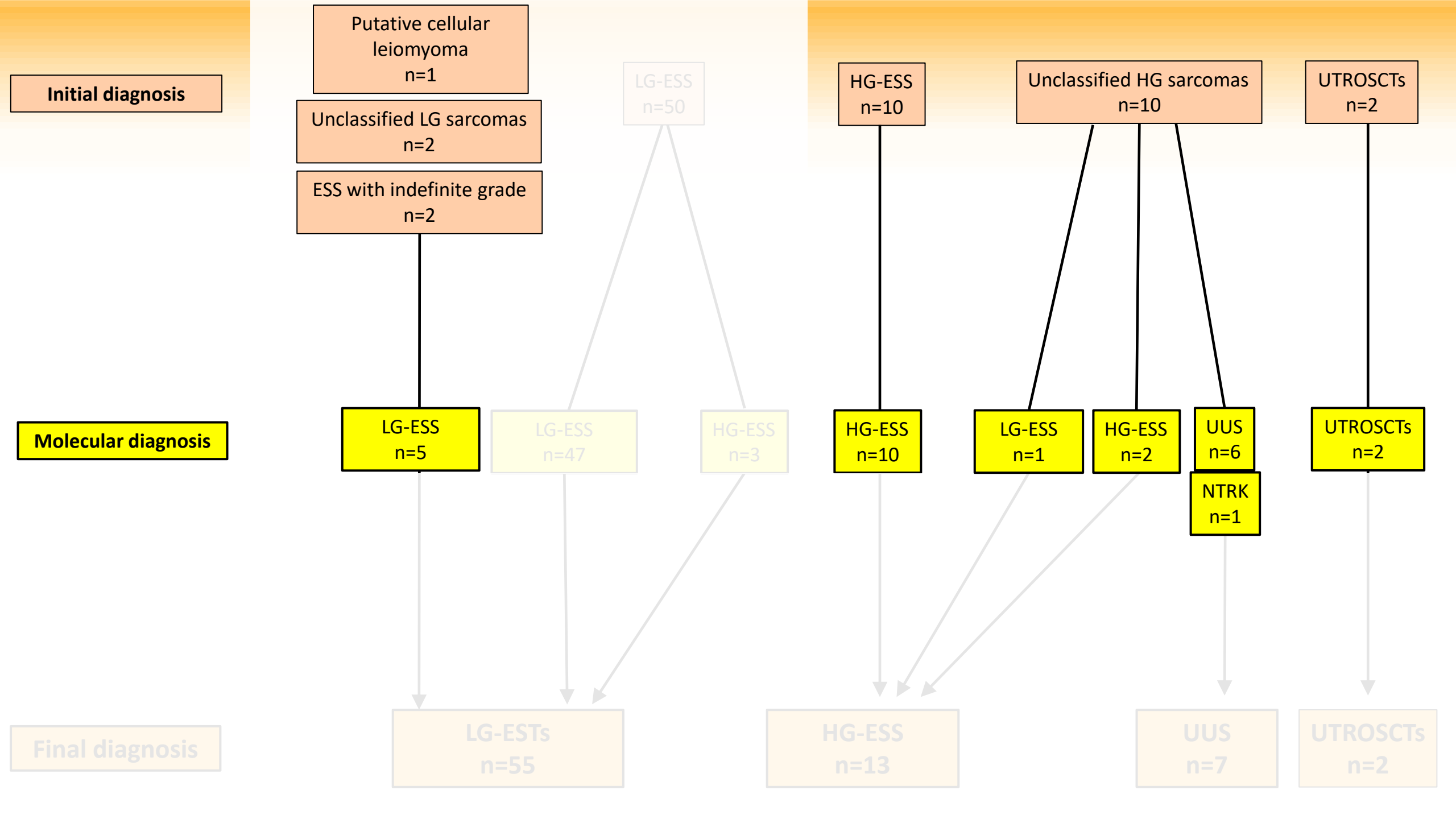
- Classifications des tumeurs (n=77)
  - 1. Classification initiale
    - Données morphologiques et immunohistochimiques
  - 2. Classification moléculaire
    - Résultats FISH et RNAseq et aCGH
  - 3. Classification finale
    - Données évolutives

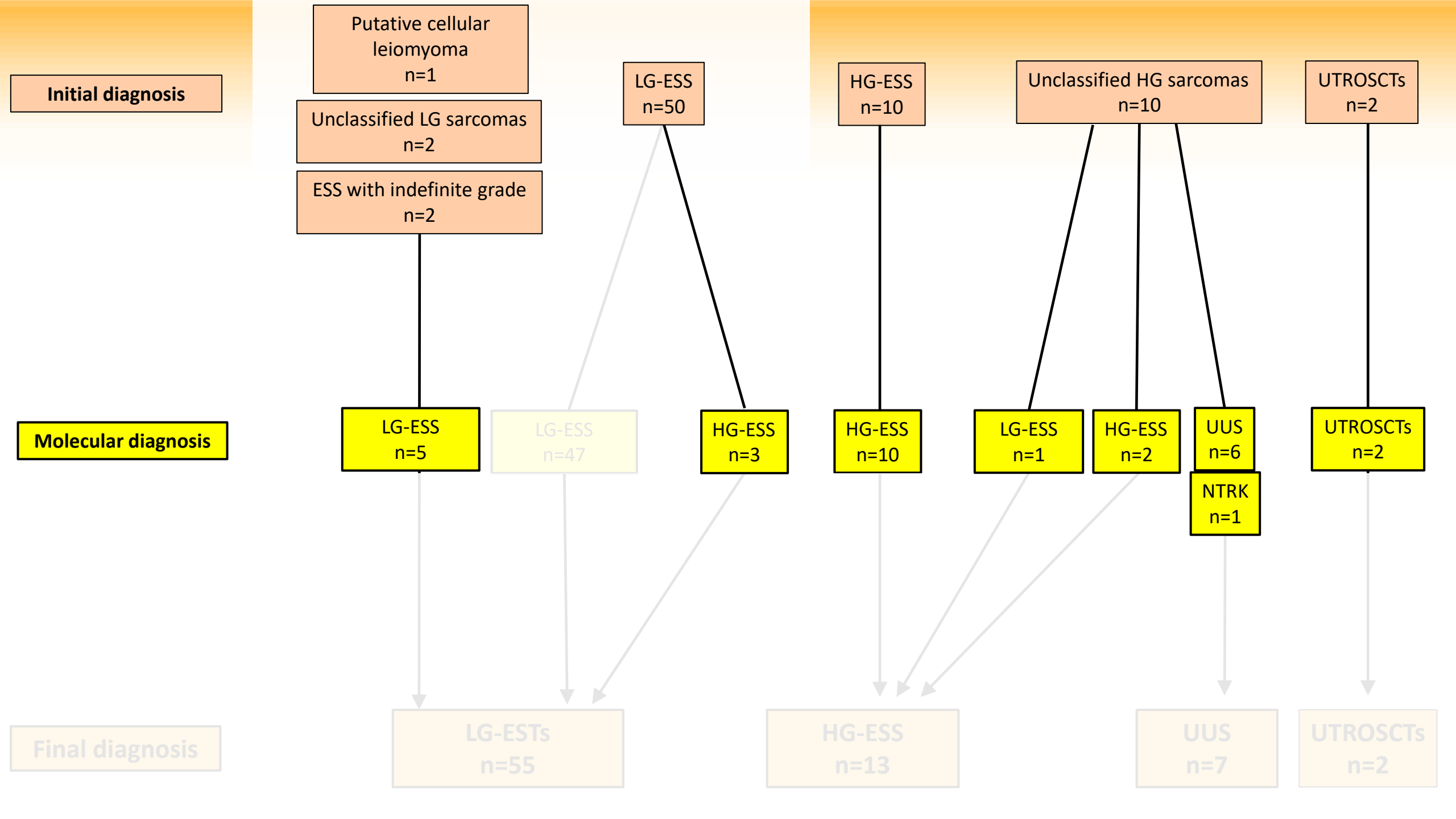

Initial diagnosis
Putative cellular leiomyoma n=1
Unclassified LG sarcomas n=2
ESS with indefinite grade n=2
LG-ESS n=50
HG-ESS n=10
Unclassified HG sarcomas n=10
UTROSCTs n=2
Molecular diagnosis
LG-ESS n=5
LG-ESS n=47
HG-ESS n=3
HG-ESS n=10
LG-ESS n=1
HG-ESS n=2
UUS n=6
NTRK n=1
UTROSCTs n=2
Final diagnosis
LG-ESTs n=55
HG-ESS n=13
UUS n=7
UTROSCTs n=2

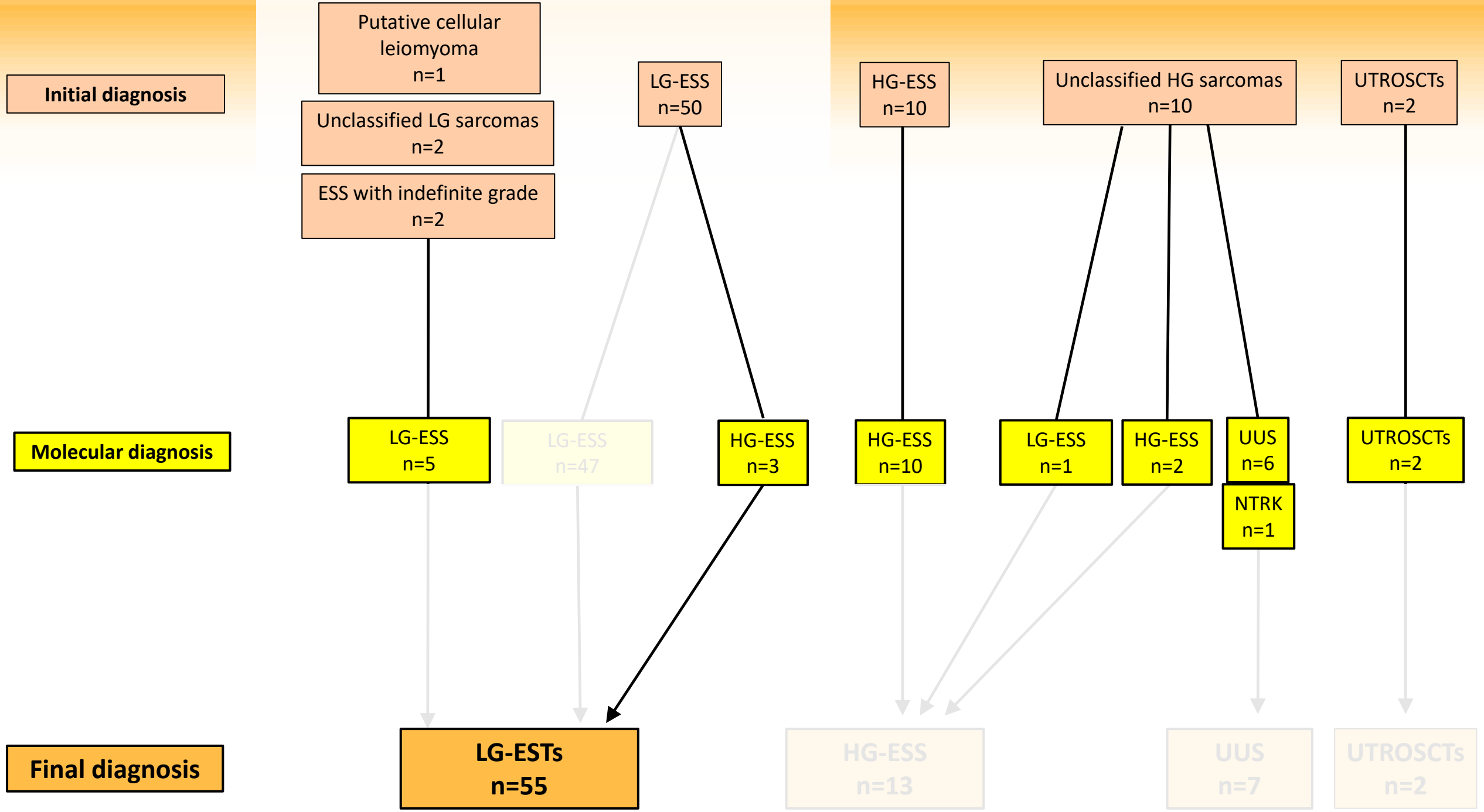

Initial diagnosis
Putative cellular leiomyoma n=1
Unclassified LG sarcomas n=2
ESS with indefinite grade n=2
LG-ESS n=50
HG-ESS n=10
Unclassified HG sarcomas n=10
UTROSCTs n=2
Molecular diagnosis
LG-ESS n=5
LG-ESS n=47
HG-ESS n=3
HG-ESS n=10
LG-ESS n=1
HG-ESS n=2
UUS n=6
NTRK n=1
UTROSCTs n=2
Final diagnosis
LG-ESTs n=55
HG-ESS n=13
UUS n=7
UTROSCTs n=2

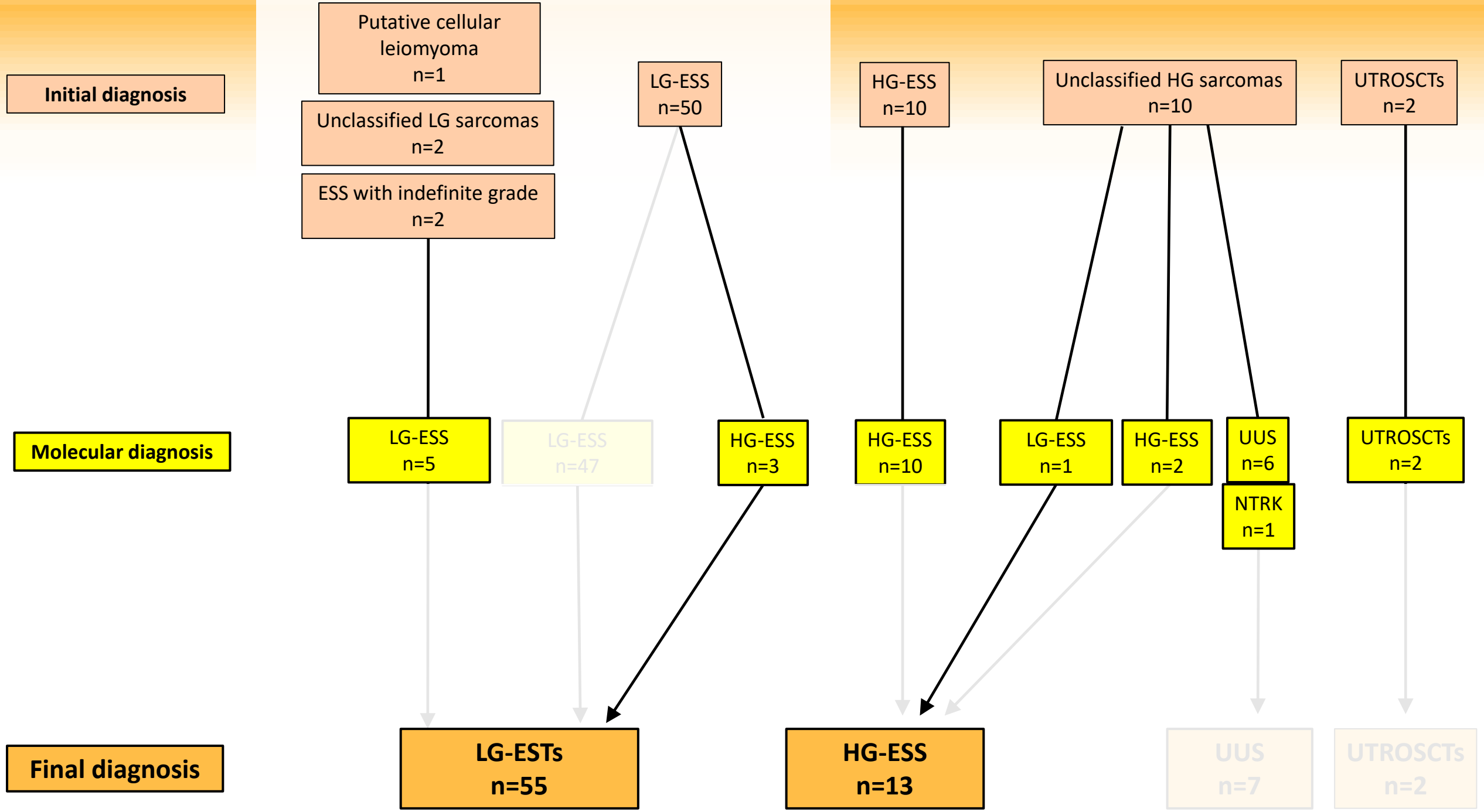

Initial diagnosis
Putative cellular leiomyoma n=1
Unclassified LG sarcomas n=2
ESS with indefinite grade n=2
LG-ESS n=50
HG-ESS n=10
Unclassified HG sarcomas n=10
UTROSCTs n=2
Molecular diagnosis
LG-ESS n=5
LG-ESS n=47
HG-ESS n=3
HG-ESS n=10
LG-ESS n=1
HG-ESS n=2
UUS n=6
NTRK n=1
UTROSCTs n=2
Final diagnosis
LG-ESTs n=55
HG-ESS n=13
UUS n=7
UTROSCTs n=2

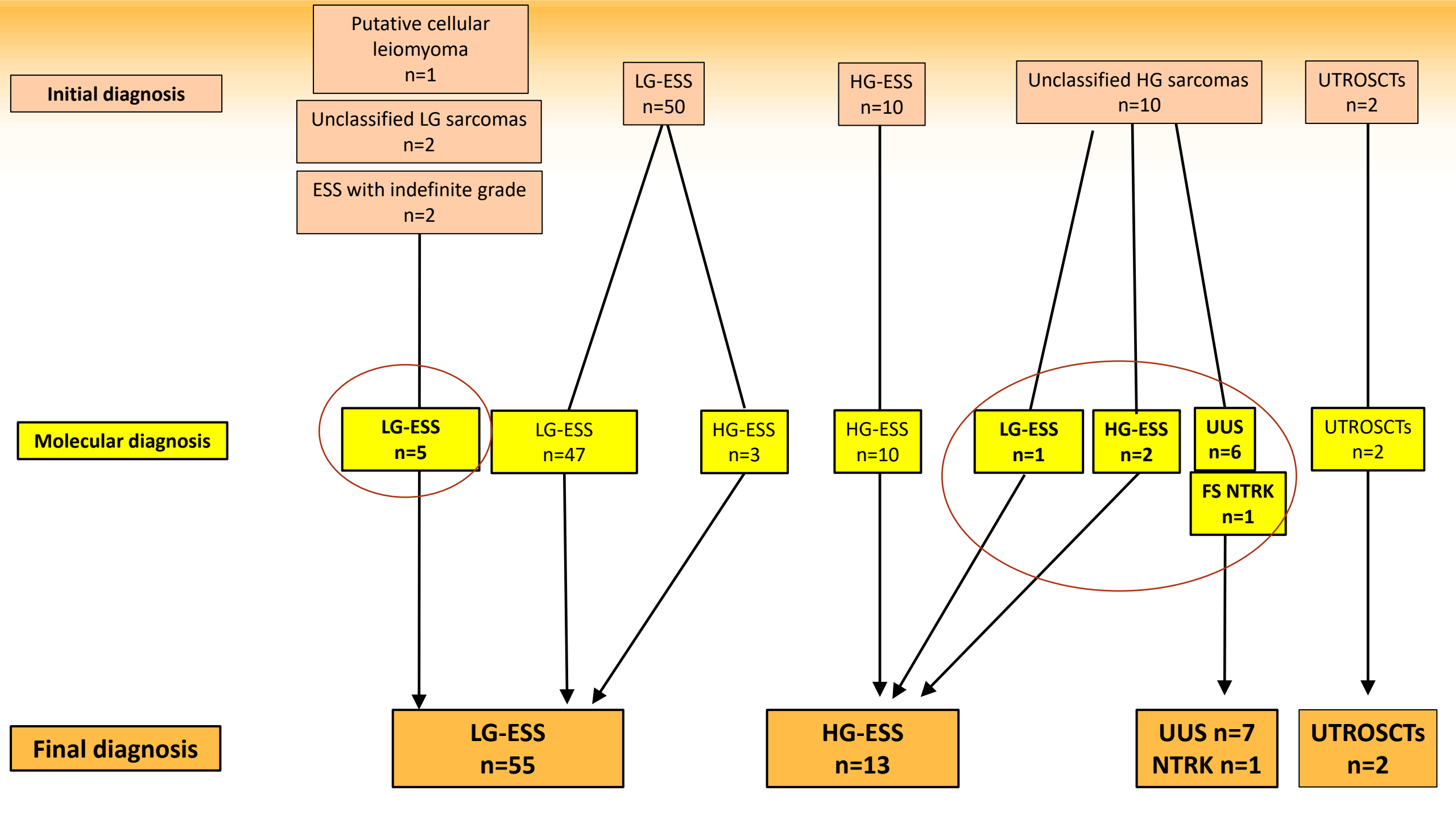

Initial diagnosis
Putative cellular leiomyoma n=1
Unclassified LG sarcomas n=2
ESS with indefinite grade n=2
LG-ESS n=50
HG-ESS n=10
Unclassified HG sarcomas n=10
UTROSCTs n=2
Molecular diagnosis
LG-ESS n=5
LG-ESS n=47
HG-ESS n=3
HG-ESS n=10
LG-ESS n=1
HG-ESS n=2
UUS n=6
NTRK n=1
UTROSCTs n=2
Final diagnosis
LG-ESTs n=55
HG-ESS n=13
UUS n=7
UTROSCTs n=2


Initial diagnosis
Putative cellular leiomyoma n=1
Unclassified LG sarcomas n=2
ESS with indefinite grade n=2
LG-ESS n=50
HG-ESS n=10
Unclassified HG sarcomas n=10
UTROSCTs n=2
Molecular diagnosis
LG-ESS n=5
LG-ESS n=47
HG-ESS n=3
HG-ESS n=10
LG-ESS n=1
HG-ESS n=2
UUS n=6
NTRK n=1
UTROSCTs n=2
Final diagnosis
LG-ESTs n=55
HG-ESS n=13
UUS n=7
UTROSCTs n=2


Initial diagnosis
Putative cellular leiomyoma n=1
Unclassified LG sarcomas n=2
ESS with indefinite grade n=2
LG-ESS n=50
HG-ESS n=10
Unclassified HG sarcomas n=10
UTROSCTs n=2
Molecular diagnosis
LG-ESS n=5
LG-ESS n=47
HG-ESS n=3
HG-ESS n=10
LG-ESS n=1
HG-ESS n=2
UUS n=6
NTRK n=1
UTROSCTs n=2
Final diagnosis
LG-ESTs n=55
HG-ESS n=13
UUS n=7
UTROSCTs n=2


Initial diagnosis
Putative cellular leiomyoma n=1
Unclassified LG sarcomas n=2
ESS with indefinite grade n=2
LG-ESS n=50
HG-ESS n=10
Unclassified HG sarcomas n=10
UTROSCTs n=2
Molecular diagnosis
LG-ESS n=5
LG-ESS n=47
HG-ESS n=3
HG-ESS n=10
LG-ESS n=1
HG-ESS n=2
UUS n=6
NTRK n=1
UTROSCTs n=2
Final diagnosis
LG-ESTs n=55
HG-ESS n=13
UUS n=7
UTROSCTs n=2


Initial diagnosis
Putative cellular leiomyoma n=1
Unclassified LG sarcomas n=2
ESS with indefinite grade n=2
LG-ESS n=50
HG-ESS n=10
Unclassified HG sarcomas n=10
UTROSCTs n=2
Molecular diagnosis
LG-ESS n=5
LG-ESS n=47
HG-ESS n=3
HG-ESS n=10
LG-ESS n=1
HG-ESS n=2
UUS n=6
NTRK n=1
UTROSCTs n=2
Final diagnosis
LG-ESTs n=55
HG-ESS n=13
UUS n=7
UTROSCTs n=2

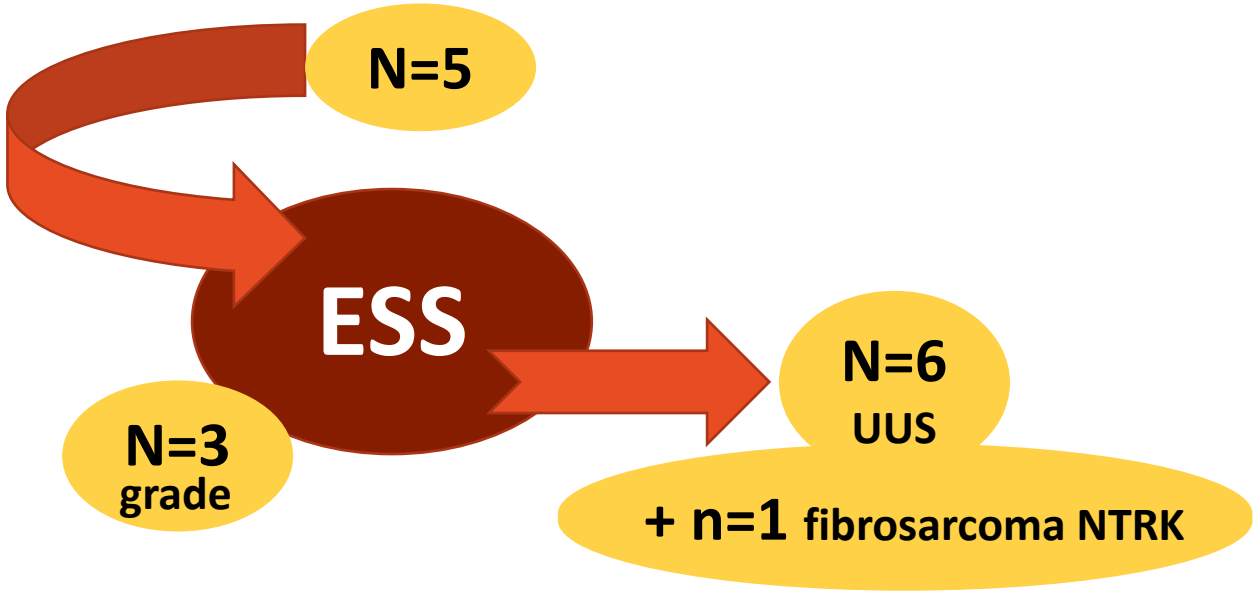

Initial diagnosis
Putative cellular leiomyoma n=1
Unclassified LG sarcomas n=2
ESS with indefinite grade n=2
LG-ESS n=50
HG-ESS n=10
Unclassified HG sarcomas n=10
UTROSCTs n=2
Molecular diagnosis
LG-ESS n=5
LG-ESS n=47
HG-ESS n=3
HG-ESS n=10
LG-ESS n=1
HG-ESS n=2
UUS n=6
FS NTRK n=1
UTROSCTs n=2
Final diagnosis
LG-ESS n=55
HG-ESS n=13
UUS n=7 NTRK n=1
UTROSCTs n=2

Discussion

- Sur 77 tumeurs, 15 (19,5%) reclassées
  - Données moléculaires et cliniques

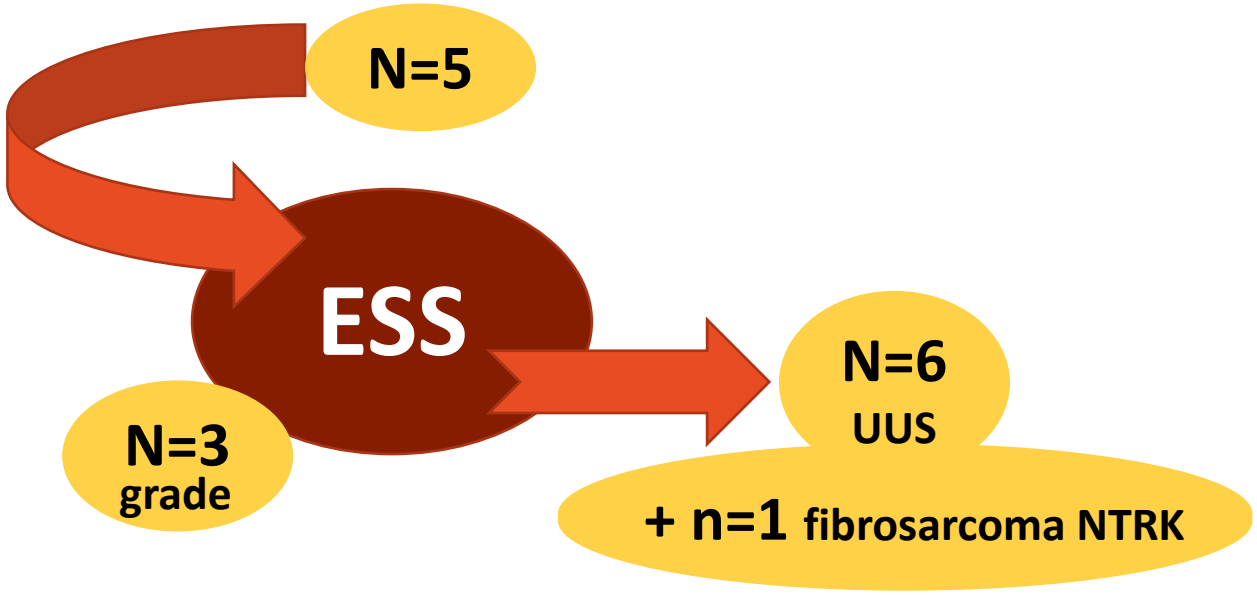
Discussion

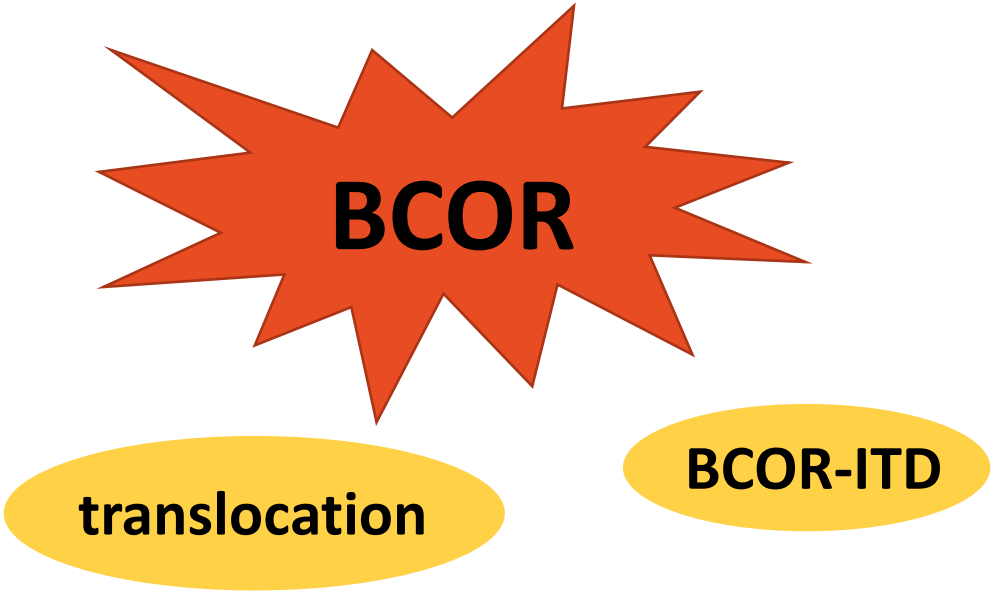
- Sur 77 tumeurs, 15 (19,5%) reclassées
  - Données moléculaires et cliniques



Discussion

- Sur 77 tumeurs, 15 (19,5%) reclassées
  - Données moléculaires et cliniques





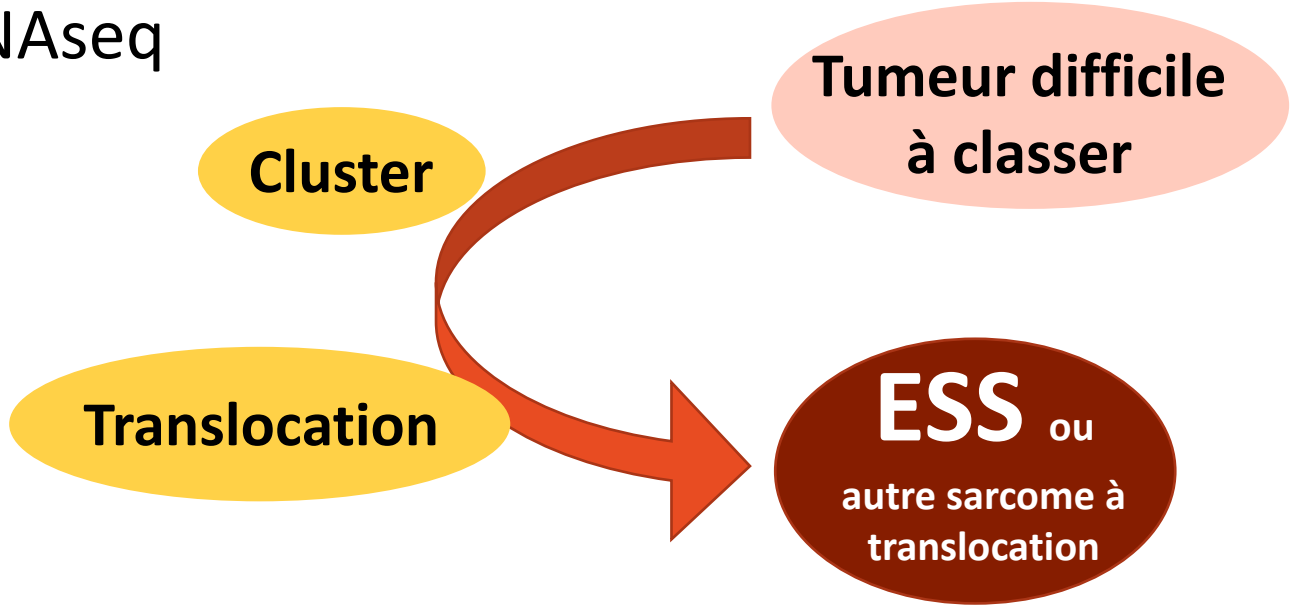
Discussion

- RNAseq >> FISH
    - 1 seul technique → Moins couteux
    - Autres anomalies
        - transcrits inconnus
        - réarrangements cryptiques (BCOR-ITD...)
        - mutations additionnelles

Discussion

- RNAseq >> FISH
  - 1 seul technique → Moins couteux
  - Autres anomalies
    - transcrits inconnus
    - réarrangements cryptiques (BCOR-ITD...)
    - mutations additionnelles

- Apports du RNAseq



Discussion

- Transcrit de fusion ≠ grade de l’ESS !

Discussion

- Transcrit de fusion ≠ grade de l’ESS !

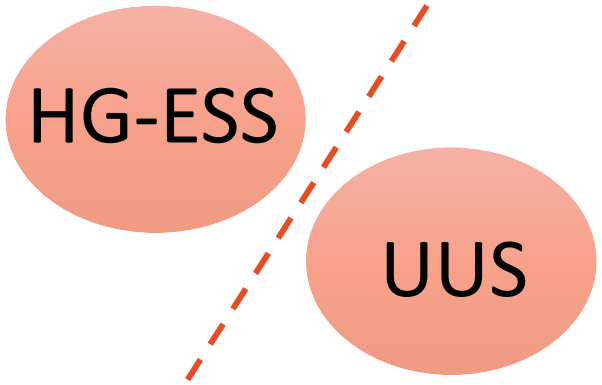
  → Grading : morphologie ± clustering

Discussion

- Transcrit de fusion ≠ grade de l'ESS !

  → Grading : morphologie ± clustering

- UUS ≠ HG-ESS
  - HG-ESS : translocations ± autres anomalies
  - UUS : génomique complexe

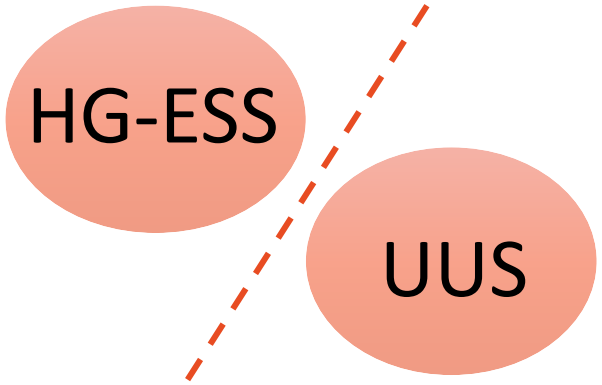


Discussion

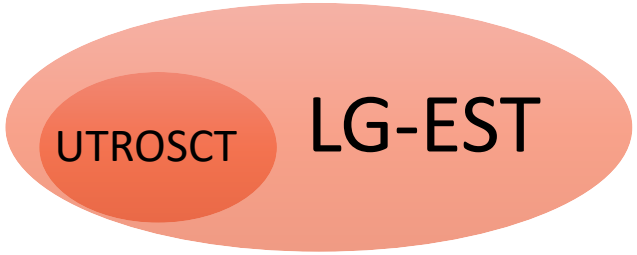
- Transcrit de fusion ≠ grade de l'ESS !

  → Grading : morphologie ± clustering

- UUS ≠ HG-ESS
  - HG-ESS : translocations ± autres anomalies
  - UUS : génomique complexe



- UTROSCT : un LG-ESS ?
  - ESR1-NCOA3 dans 2 LG-ESS
  - Clustering



Perspectives

- ESS : nombreux transcrits non encore identifiés

Perspectives

- ESS : nombreux transcrits non encore identifiés
- Tumeurs agressives : autres évènements génétiques ?

Perspectives

- ESS : nombreux transcrits non encore identifiés
- Tumeurs agressives : autres évènements génétiques ?
- UUS : génomique complexe

Perspectives

- ESS : nombreux transcrits non encore identifiés
- Tumeurs agressives : autres évènements génétiques ?
- UUS : génomique complexe

Perspectives

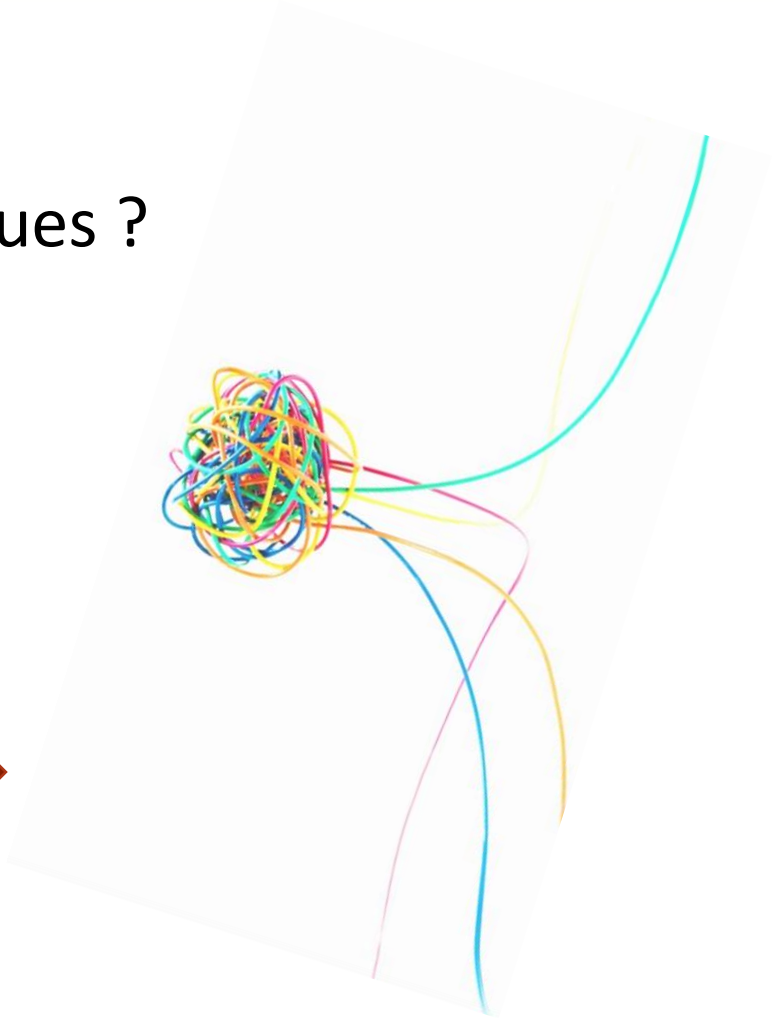
- ESS : nombreux transcrits non encore identifiés
- Tumeurs agressives : autres évènements génétiques ?
- UUS : génomique complexe

RNAseq systématique
± aCGH

transcrits, mutations, anomalies du nombre de copies

Perspectives

- ESS : nombreux transcrits non encore identifiés
- Tumeurs agressives : autres évènements génétiques ?
- UUS : génomique complexe

RNAseq systématique
± aCGH

transcrits, mutations, anomalies du nombre de copies