SARCOMES PRIMITIFS DU SEIN

Dr BONNET BENSIMON,
Assistante-Spécialiste, CMS Saint Louis
Dr MIQUEL,
Anatomopathologiste, Saint Louis

Sarcome

Définition : Tumeur mésenchymateuse maligne non épithéliale

Idem sarcome des tissus mous

C'est un diagnostic d'élimination !

Rechercher une composante épithéliale:

- T.phyllode de grade III : composante épithéliale bénigne.
- Carcinome métaplasique : composante épithéliale maligne morphologique ou présence de marqueurs épithéliaux avec panel immunohistochimique large

Epidémiologie

- < 1% (≈ 0,1%) des cancers du sein
- < 5% des sarcomes
- < 50 cas pour 10M de femmes

RARE

Types histologiques dans le sein

- Angiosarcomes primitifs (< 0,04% sarcomes) ou radio-induits
- Dermatofibrosarcome (possible transformation en fibrosarcome)

- *plus rares*
- Sarcome indifférenciés
- Myxofibrosarcome, Liposarcome, Léiomyosarcome dont certains radio-induits ect….

Tumeurs Phyllodes

- **Prolifération mixte épithéliale et conjonctive avec un déséquilibre au profit de la composante conjonctive.**

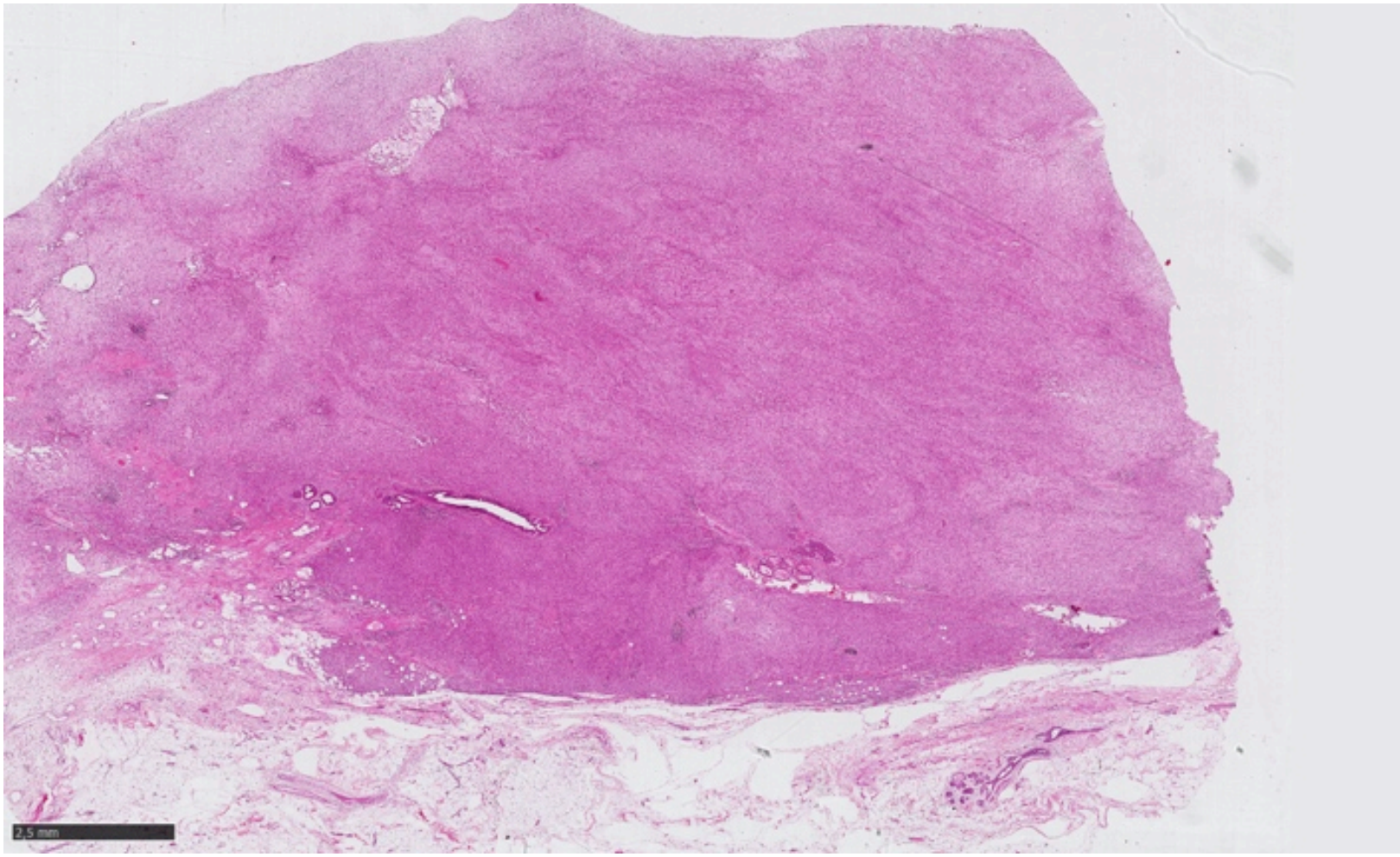
- Groupe hétérogène de **pronostic variable avec 3 grades** :

  - T. Phyllode de grade 1 ou bénigne/adénofibrome
  - T. Phyllode de grade 2 ou intermédiaire (grade II)
  - T. Phyllode de grade 3 ou maligne (grade III)

- Critères du grading basés sur l'**aspect de la composante conjonctive** et les **limites de la lésion**

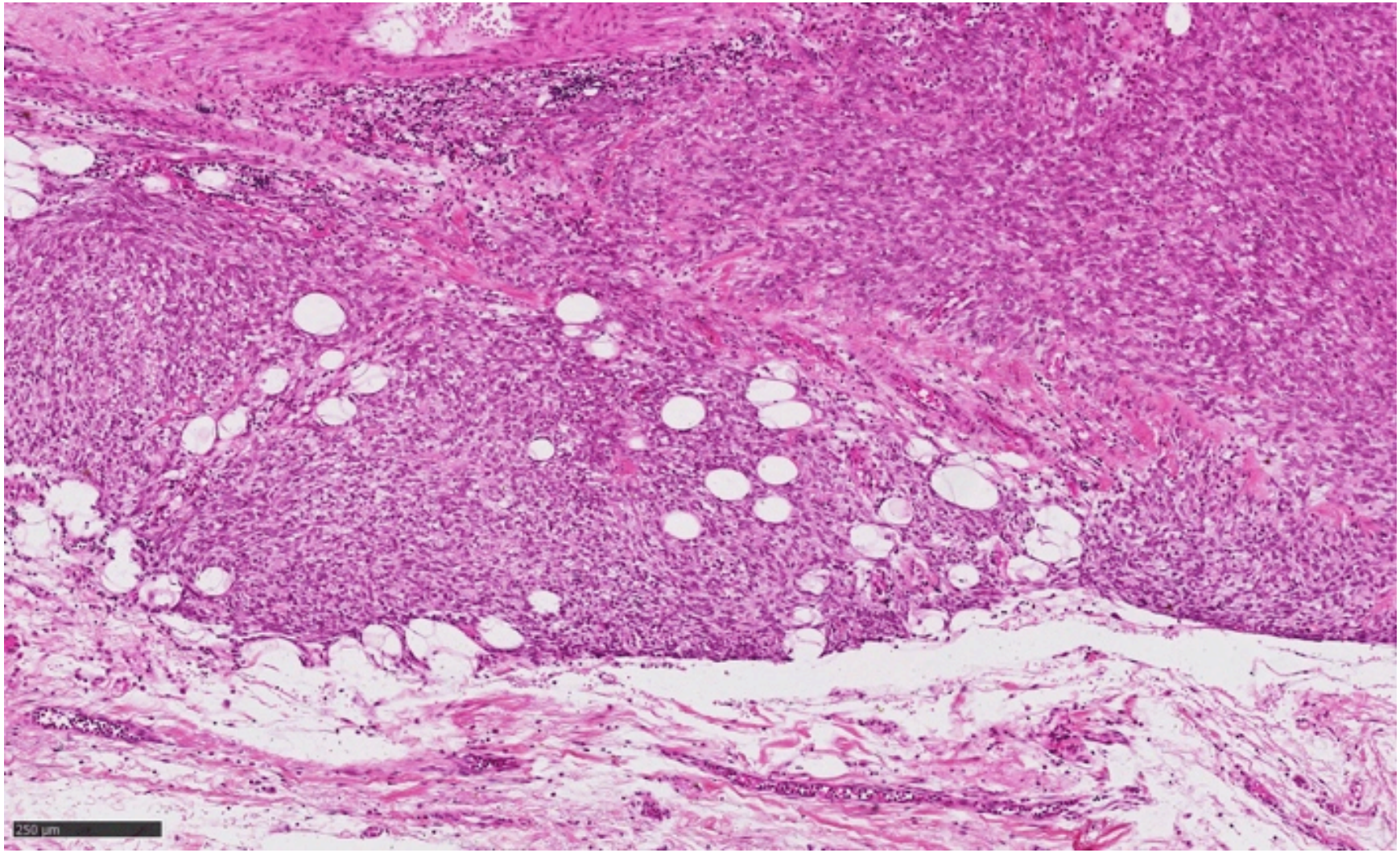
- **Prévoir échantillonnage large car hétérogénéité tumorale**

Tumeur phyllode de grade III

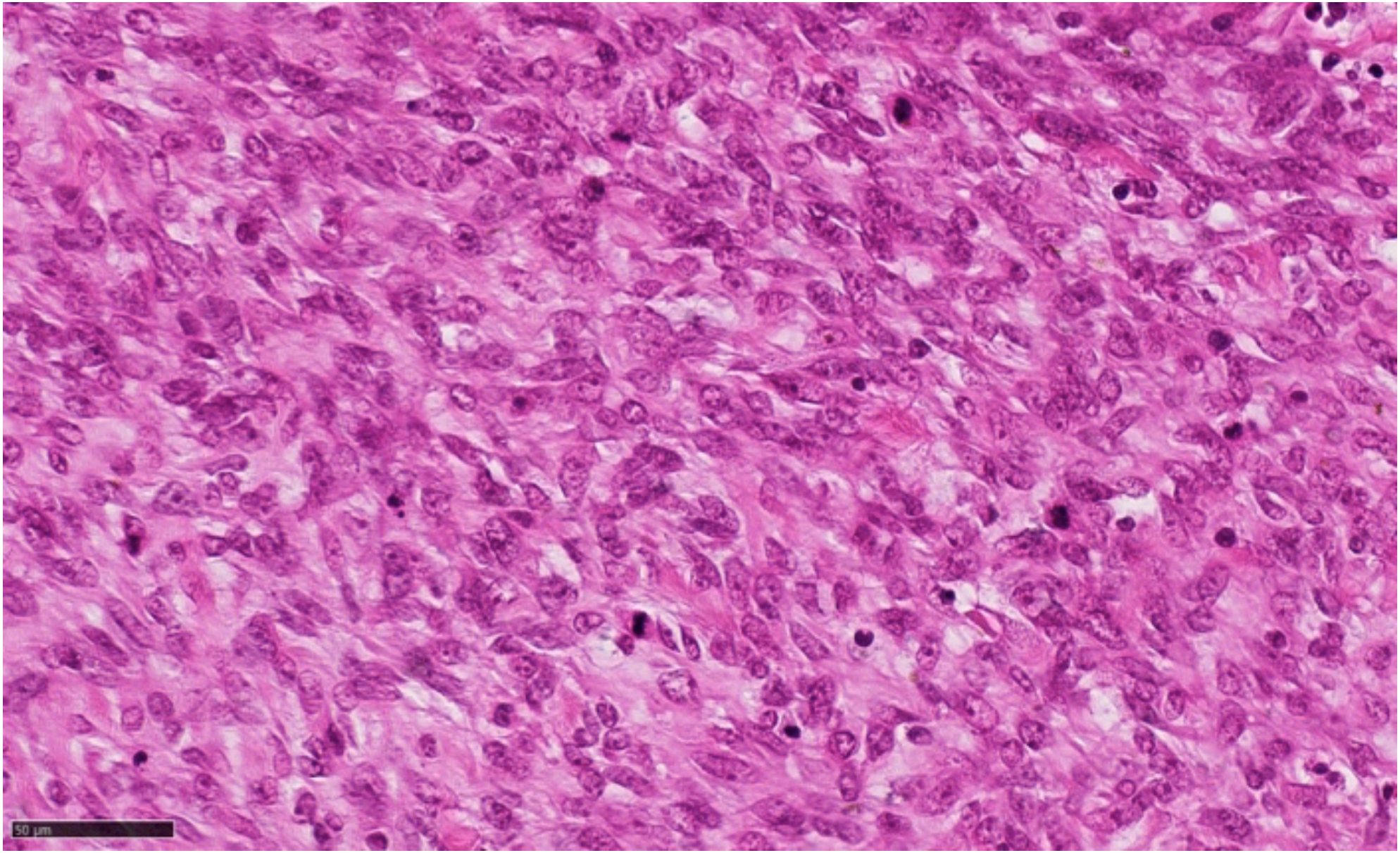


la composante conjonctive est prédominante

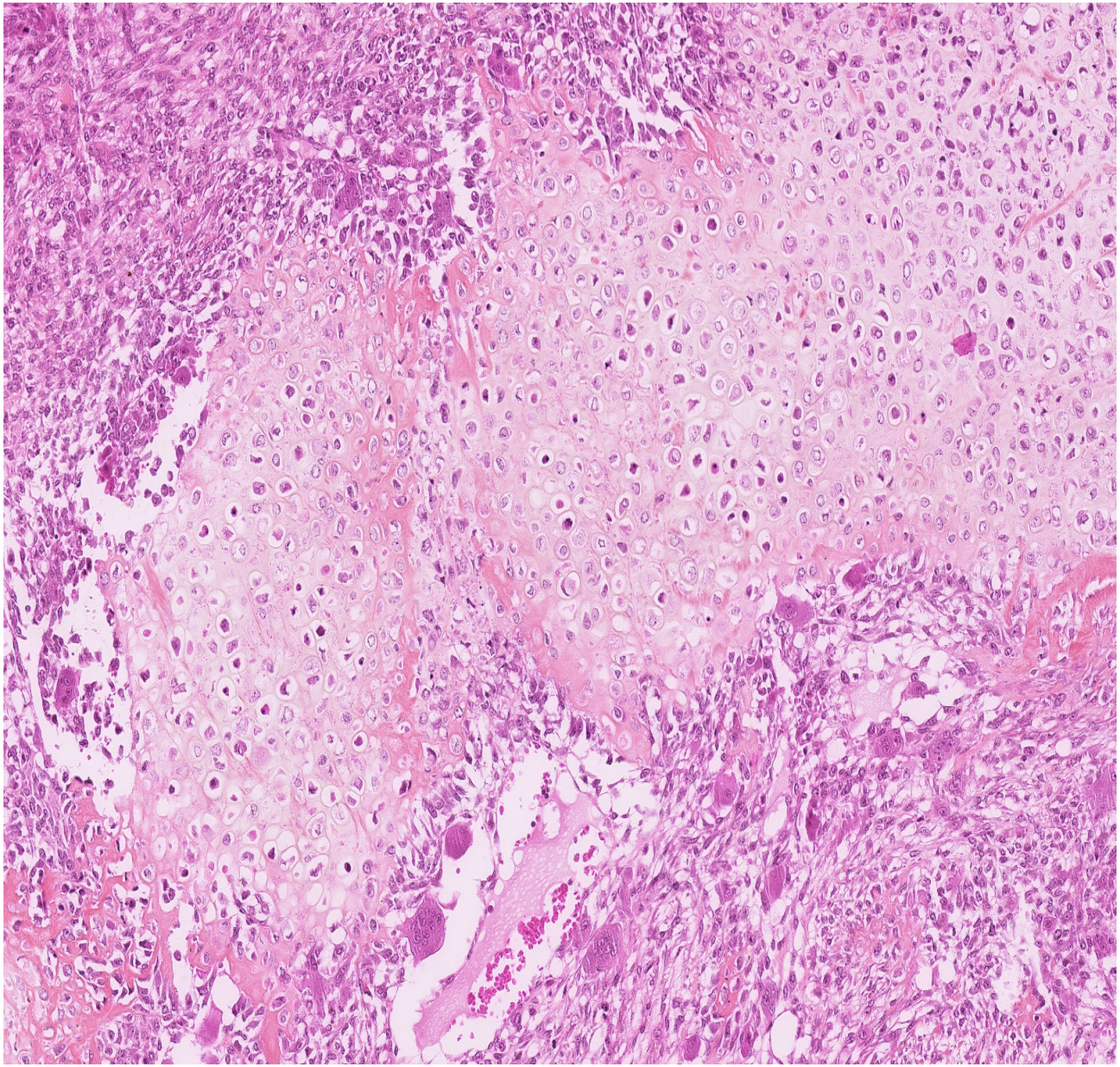
Tumeur phyllode de grade III



Tumeur densément cellulaire, mal limitée en périphérie (adipocytes englobés)

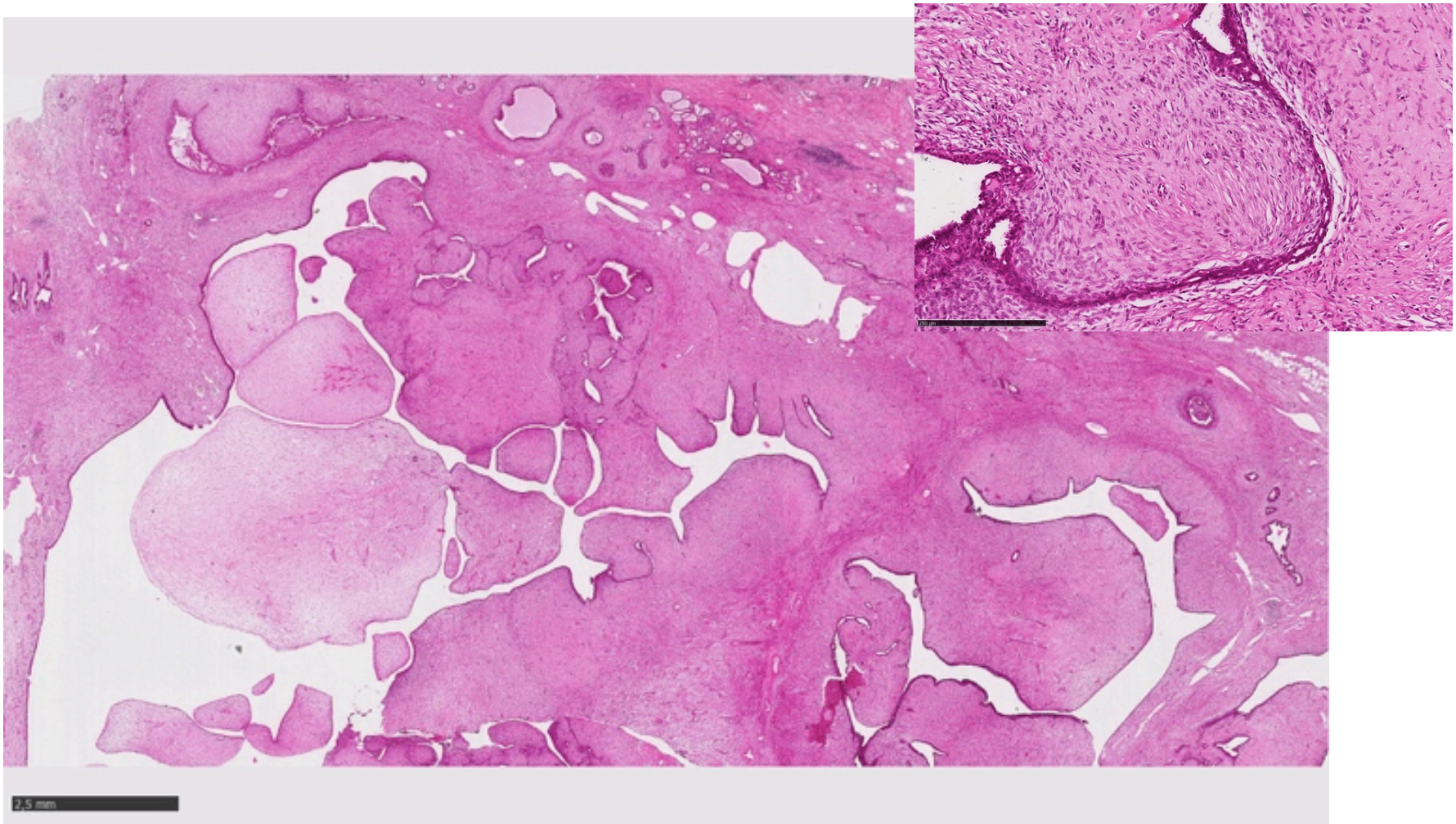


Atypies cellulaires et nombreuse mitoses



Tumeur phyllode maligne : la différenciation hétérologue maligne (en dehors du liposarcome) suffit à elle seul de retenir le grade III

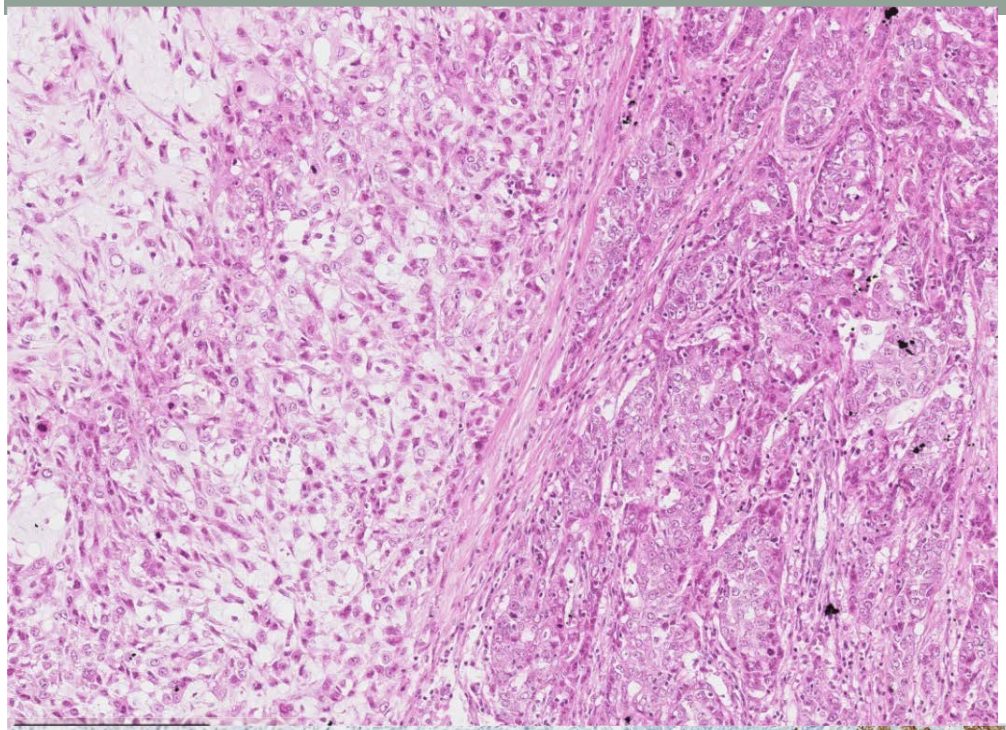
Tumeur phyllode de grade 3



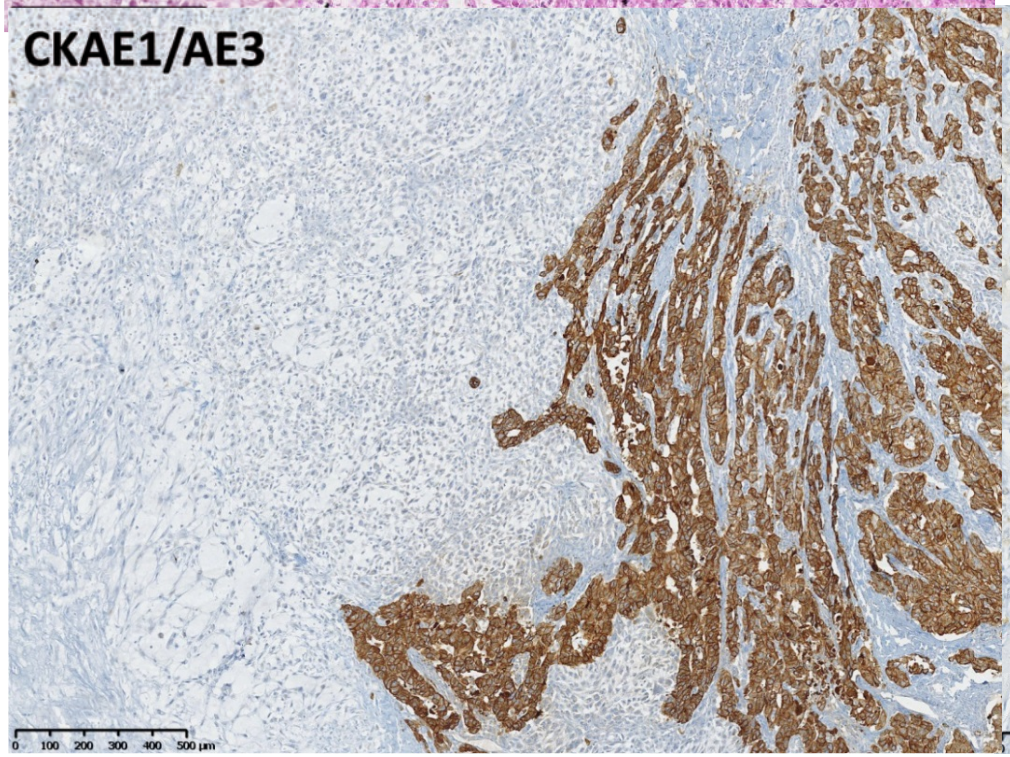
Composante épithéliale bénigne à rechercher

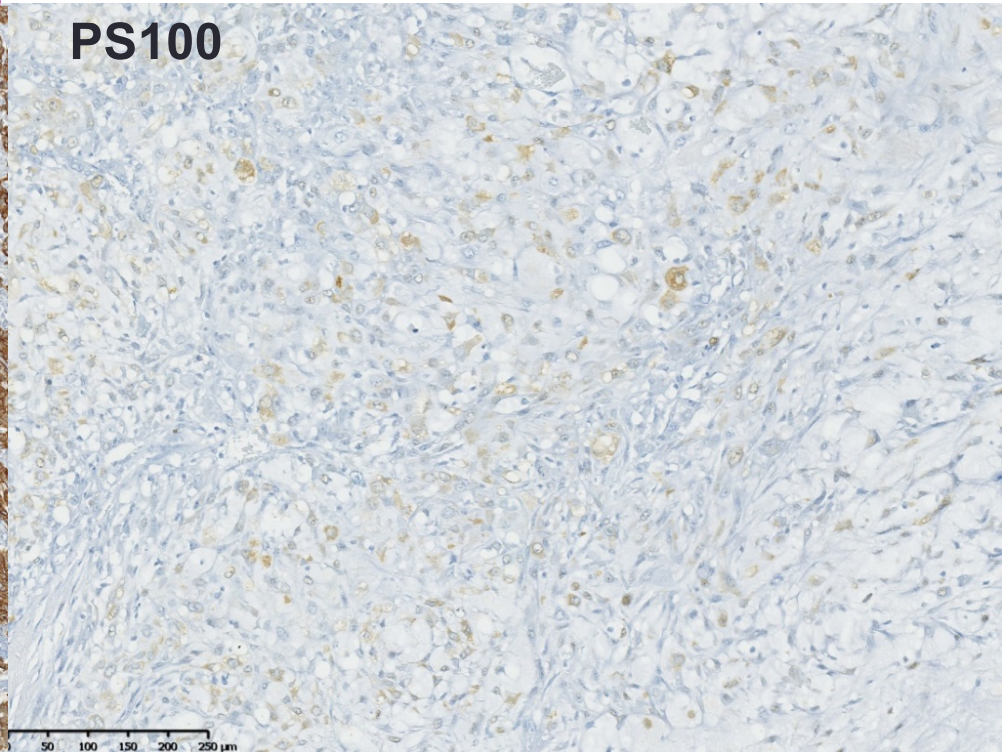
Carcinome métaplasique

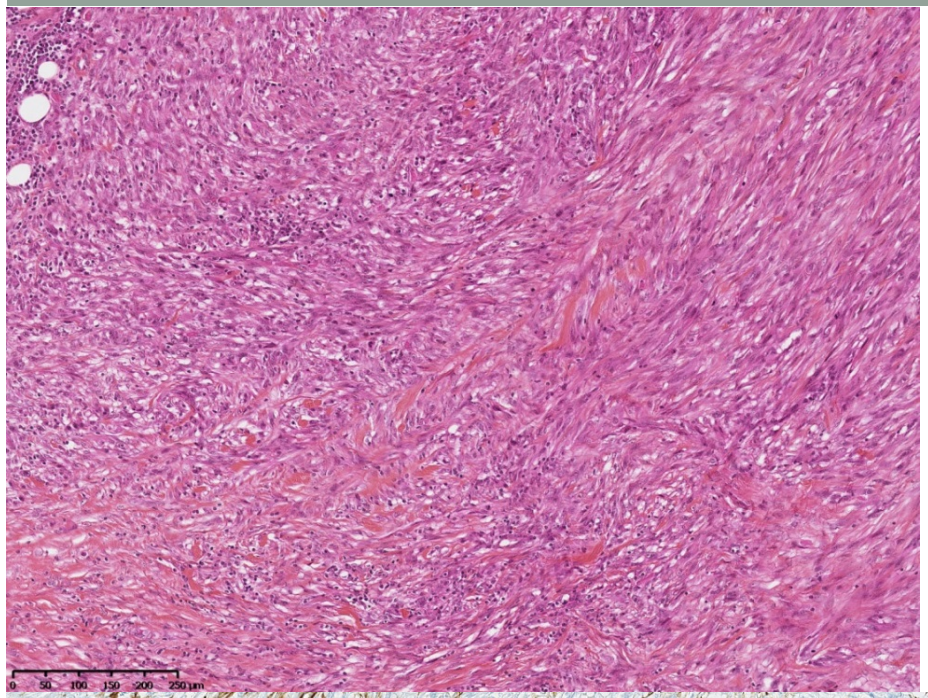
- Groupe hétérogène de carcinome présentant une différenciation épithéliale divergente (épidermoïde) et/ou mésenchymateuse (le plus souvent à cellules fusiformes, chondroïde ou osseuse).



Carcinome métaplasique avec secteurs adénocarcinomateux et chondroïdes

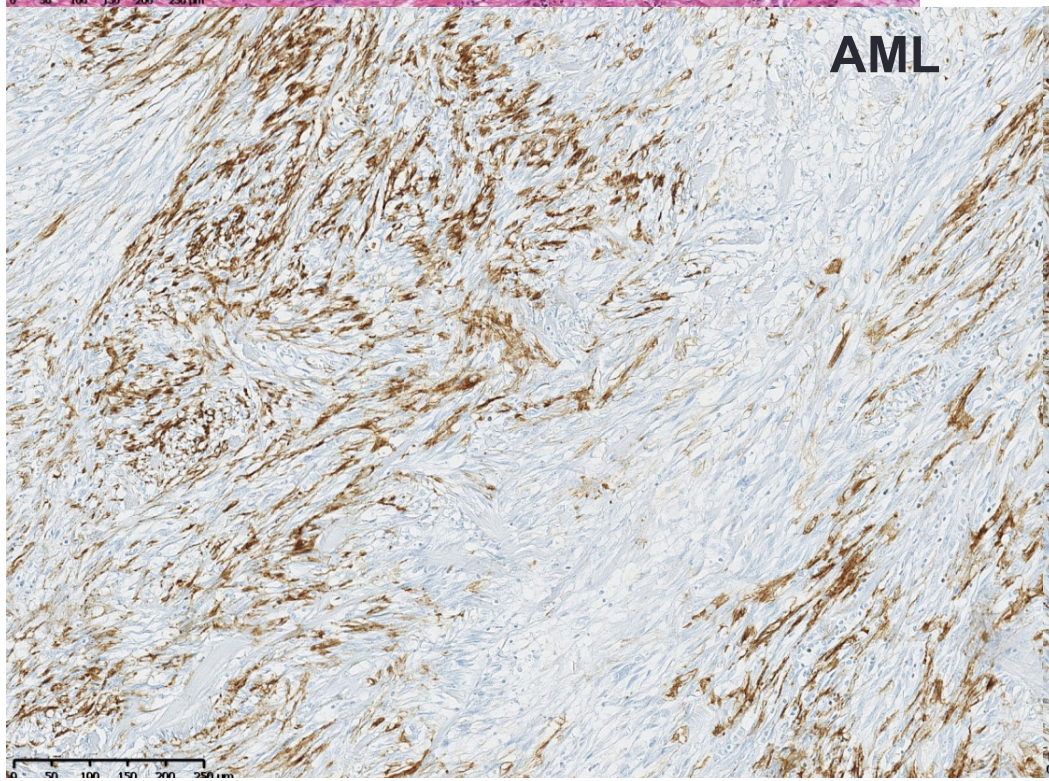


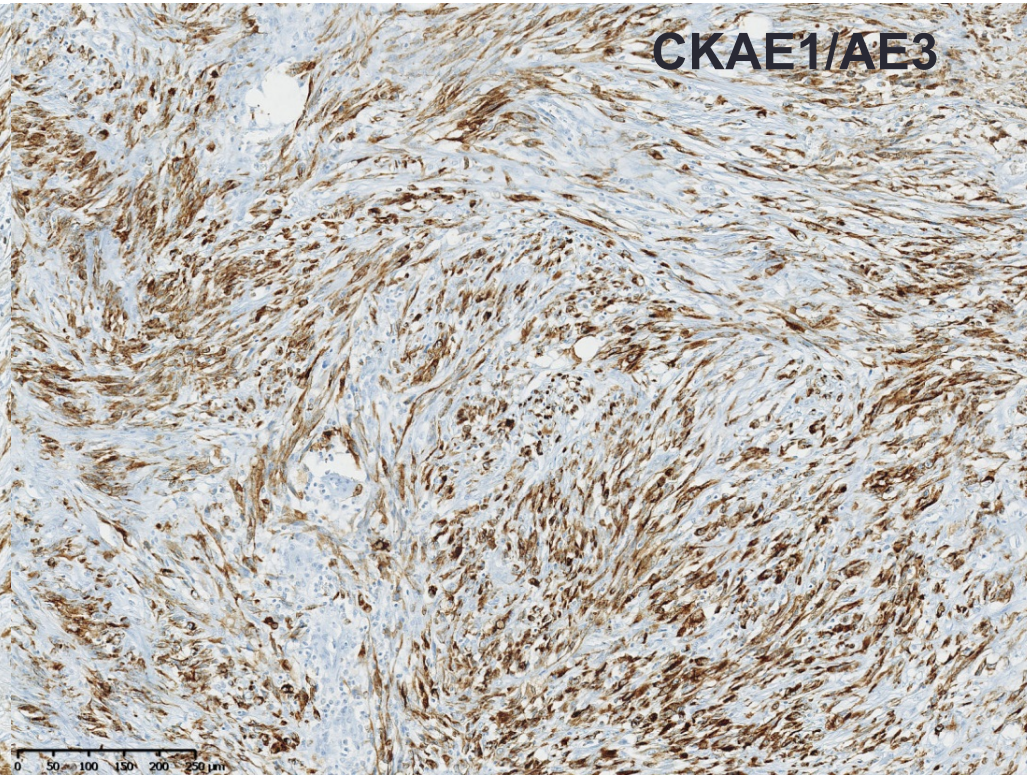




Carcinome métaplasique
à cellules fusiformes

Expression des marqueurs épithéliaux





Grading histologique selon FNLCC

Items	score
Différenciation tumorale	1: sarcome ressemblant à un tissu normal adulte 2: sarcome pour lesquels le diagnostic histologique est certain 3: sarcomes indifférenciés et sarcomes pour lesquelles le diagnostic histologique est incertain, sarcome embryonnaires, synovialosarcomes, sarcome épithélioïdes, sarcome à cellules claires, sarcomes alvéolaires des parties molles.
Index mitotique (10 champs x40; diamètre du champs: 0,1734/mm2)	1: 0 à 9 mitoses 2: 10 à 19 mitoses 3: >19 mitoses
Nécrose tumorale	0: absence de nécrose 1: moins de 50% de nécrose 2: plus de 50% de nécrose

- Grade I (bas grade) : score 2-3
- Grade II (grade intermédiaire): score 4-5
- Grade III (haut grade): score 6-8

Angiosarcomes

Primitifs :

- Femme jeune de 20 à 40 ans
- Grosse masse palpable apparition rapide

- **RARE** : Ioannis et al, Méta-analyse de 10 études => 280 patientes
- 75 % mastec, 25% tum
- 35% radiothérapie

- Série de 49 patientes, Nascimento et al
- 24% récidive locale, 85% récidive méta
- SSR 2,8 ans ; SG 5,7 ans

Facteurs pronostiques : grade/taille/marge

- Secondaires :
- Radiothérapie locorégionale
- Lymphangiosarcome

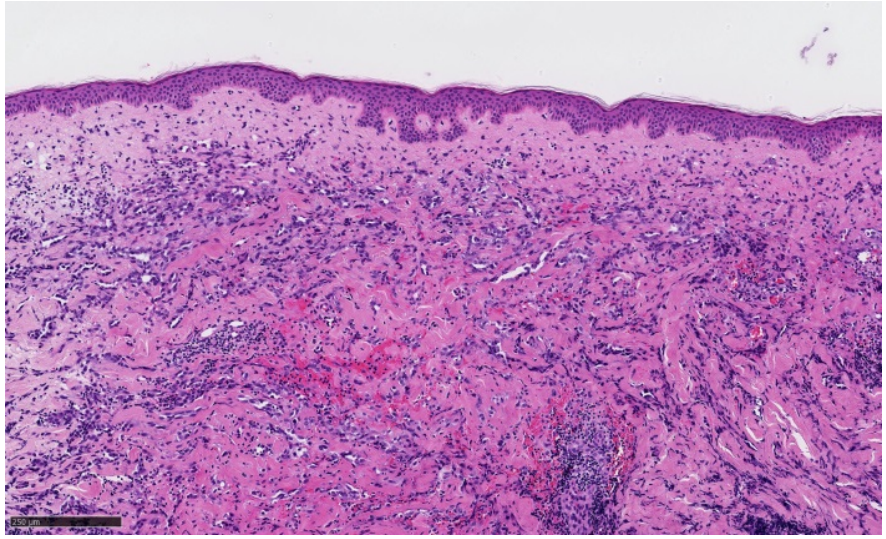
- 10 ans après KS initial
- Angiosarcome plutôt 2 à 9 ans après

- 4 critères :
- Histologie initiale ≠ Sarcome
- Développement dans zone irradiation
- Délai de latence ≥ 3 ans
- Histologie du 2nd cancer ≈ Sarcome

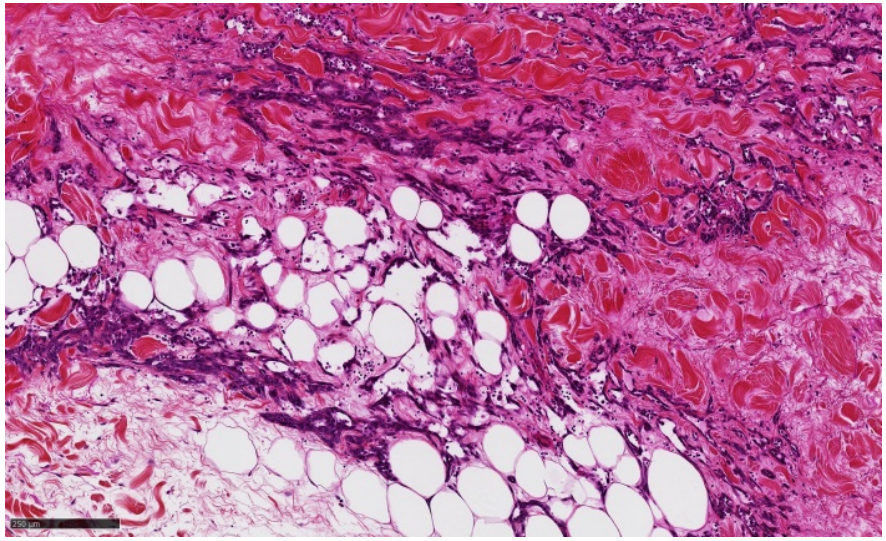
Autres facteurs favorisants : Alkylants, génétique (BRCA1 ; Li Fraumeni)

	5 ans	10 ans
Sarcome n=61	55 %	52 %
Angiosarcome n=42	27 %	12 %

Angiosarcome



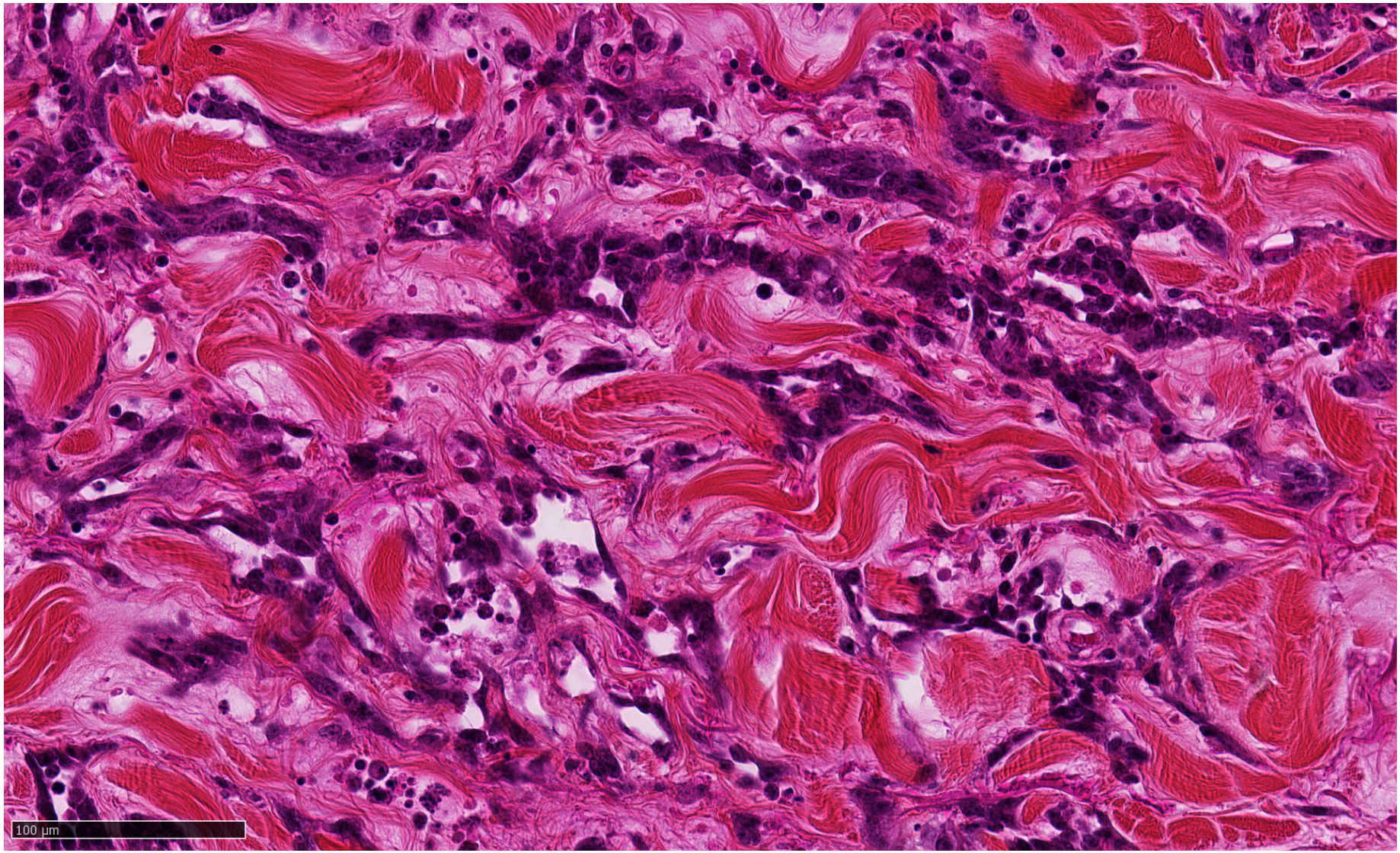
HES X8



HES X8

Vaisseaux infiltrant le tissu conjonctif et adipeux réalisant un réseau anastomotique

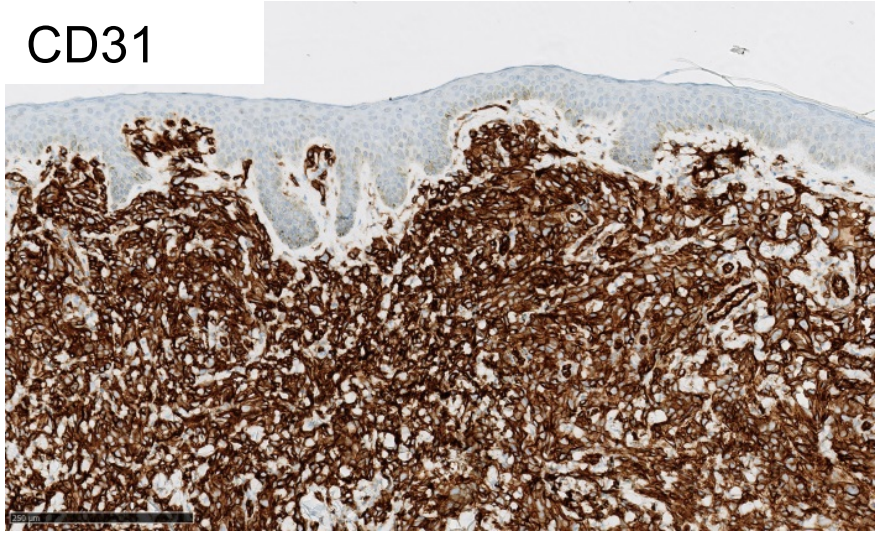
Angiosarcome



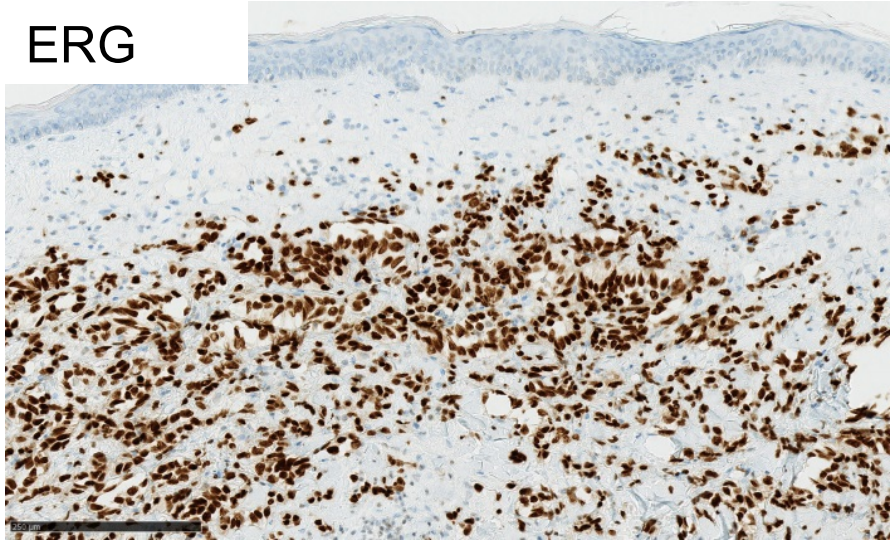
A fort grossissement les cellules endothéliales ont un haut rapport NC et un gros noyau hyperchromatique

Angiosarcome-IHC

CD31



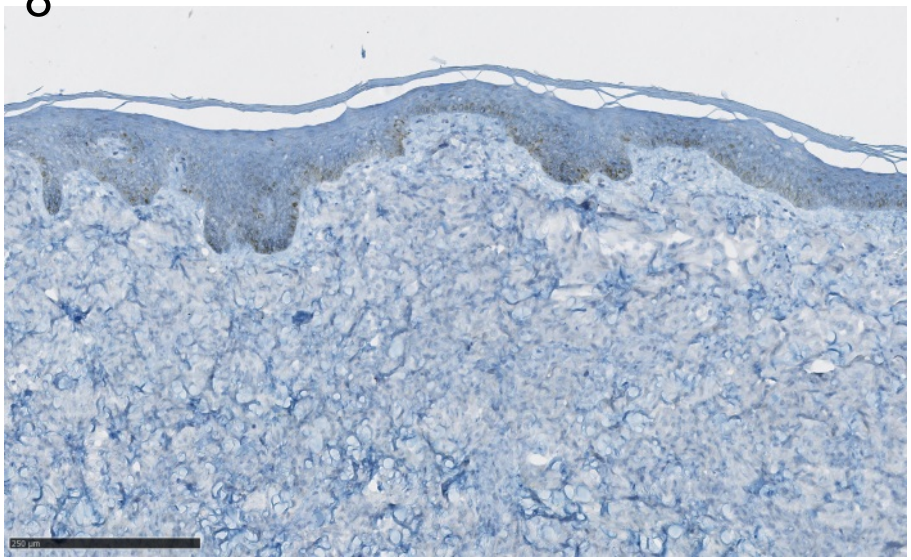
ERG



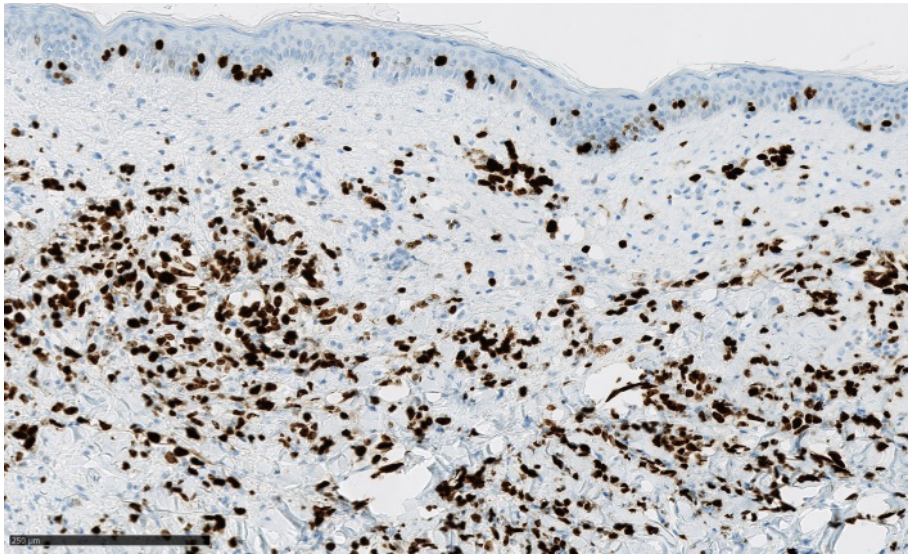
CD31+, ERG+, CD34+/-

Angiosarcome- IHC

HHV 8



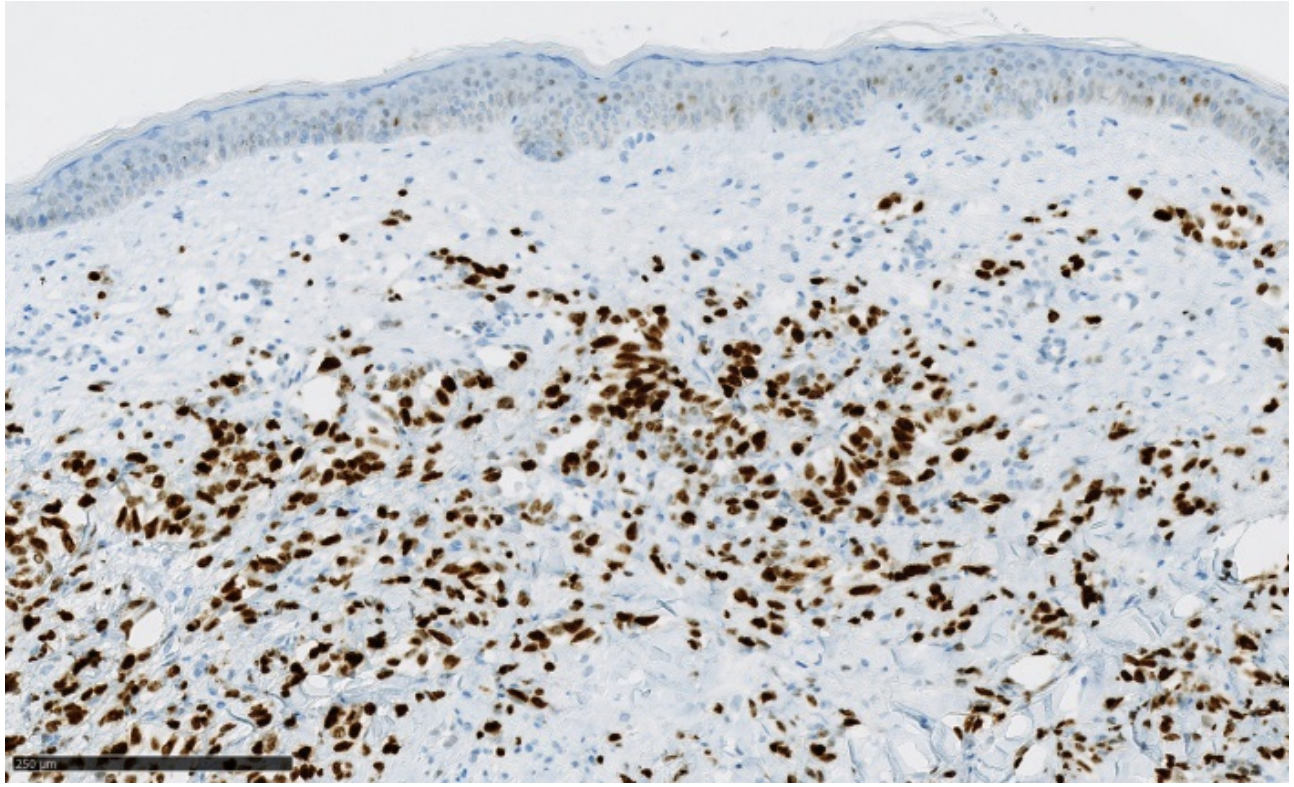
Ki67



Angiosarcome radio-induit

- Recherche d'une amplification par FISH

Myc



Clinique

- Age moyen 50-55 ans
- Masse unilatérale mobile, indolore de croissance rapide
- Taille médiane 5 cm
- *Si angiosarcome :*

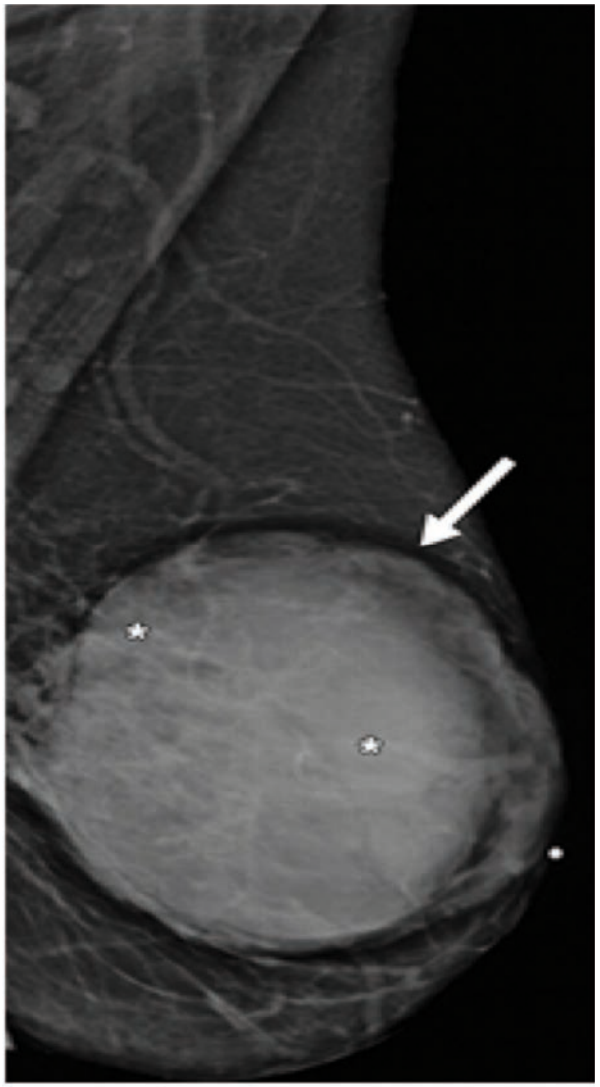
Nodules cutané ; erythème ; ulcération, multifocale

- Rarement N+
- Sites méta : poumon, os foie

Imagerie

Mammographie

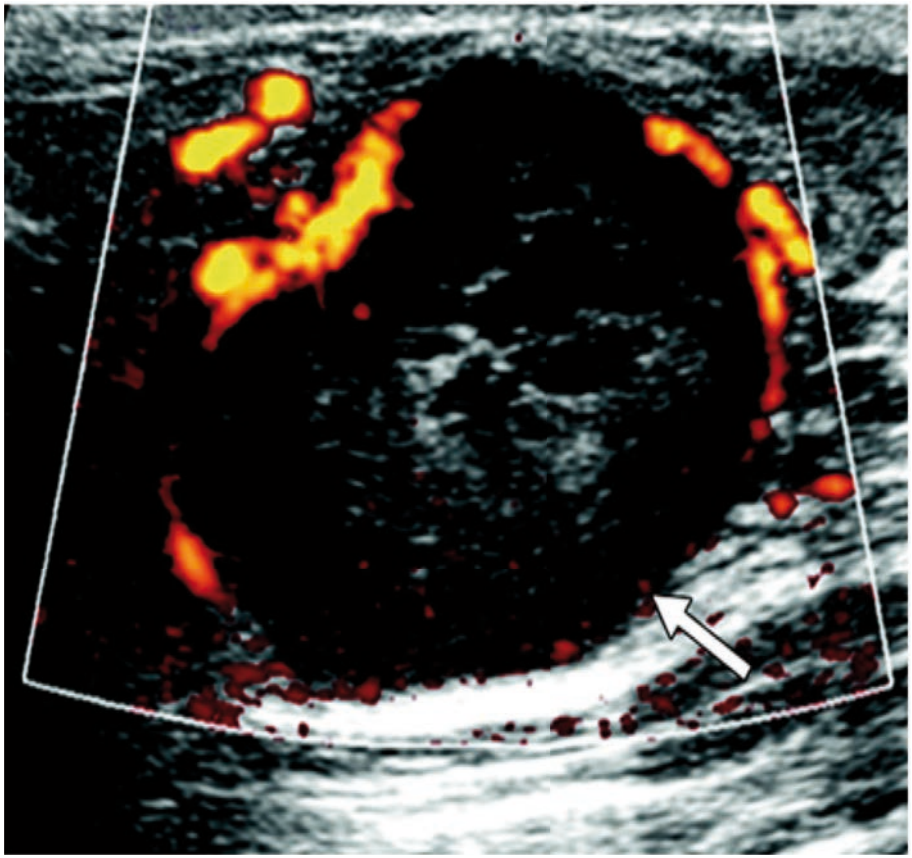
- Pas spécifique
- Masse dense non spiculée
- Pas de microcalcification



Imagerie

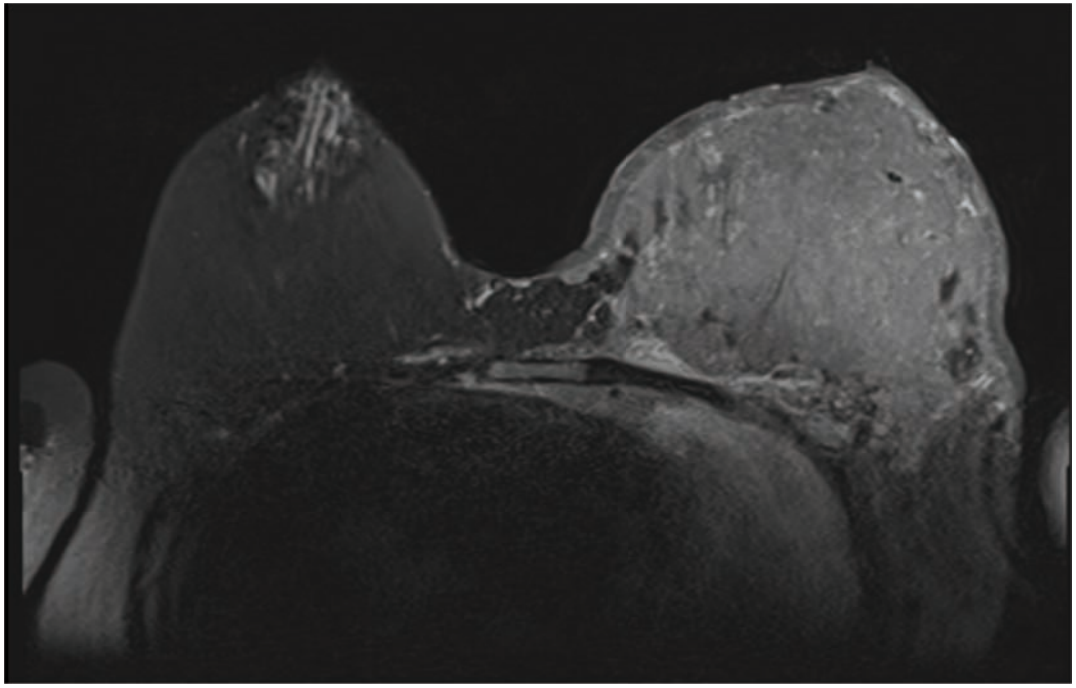
Echographie

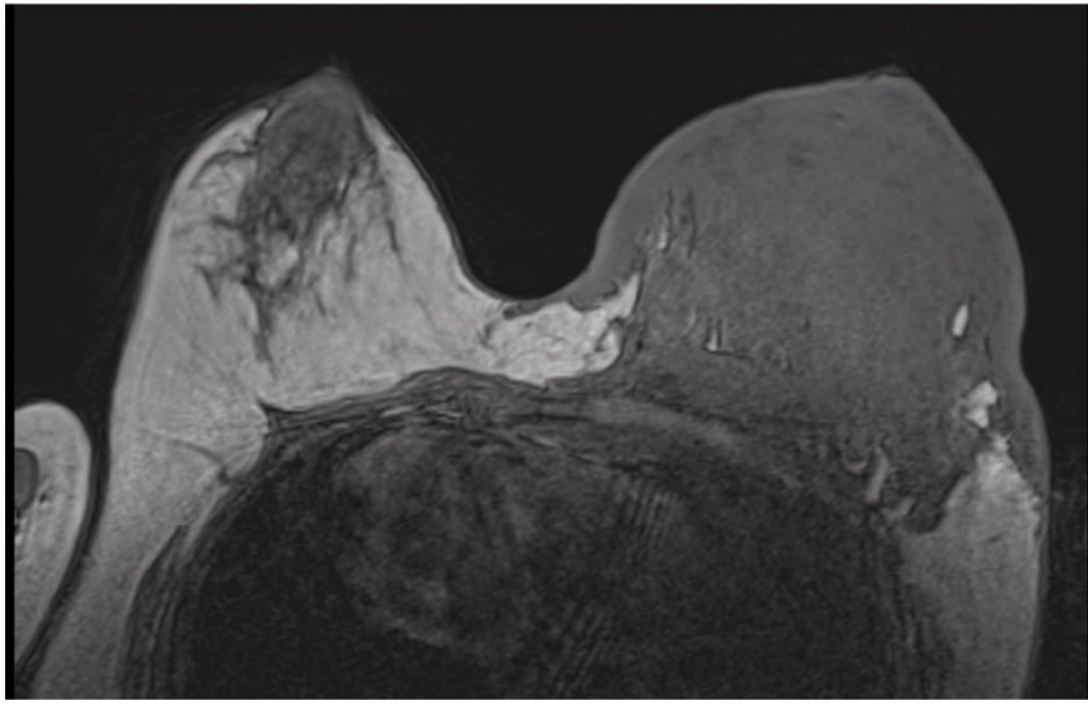
- Nodule hypo/hyper échogène
- Pas de renforcement post



IRM mammaire

- Sensible
- Hypo intense T1
- Hyper intense T2
- Rehaussement rapide et précoce au gado
- Extension loco régionale ?





Survie

78 patientes

	5 ans	10 ans
Survie spécifique	57%	48%
SSR locale	74%	74%

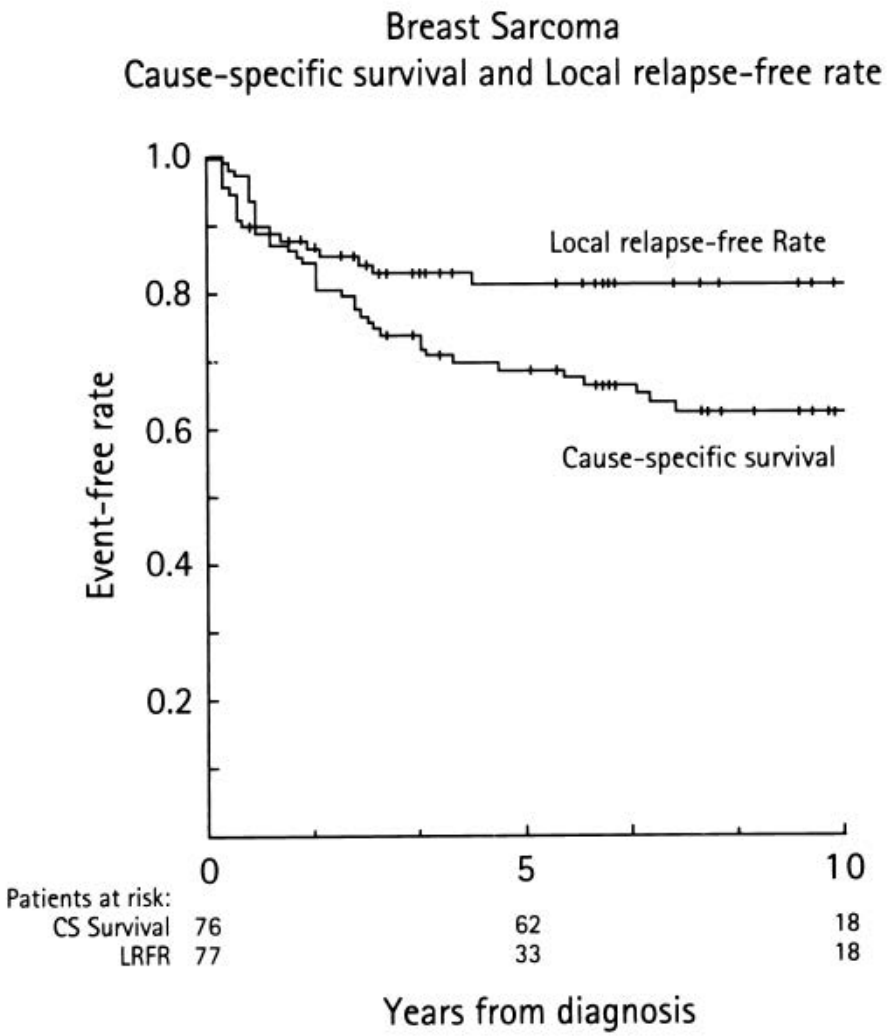


Fig. 1. For all 78 patients, 5- and 10-year actuarial cause-specific survival rates (CSS) were 57% and 48%, respectively. The 5- and 10-year local relapse-free rates (LRFR) were both 74%.

Pronostic

AJCC :

- Taille
- Grade
- N +
- M+
- Marges

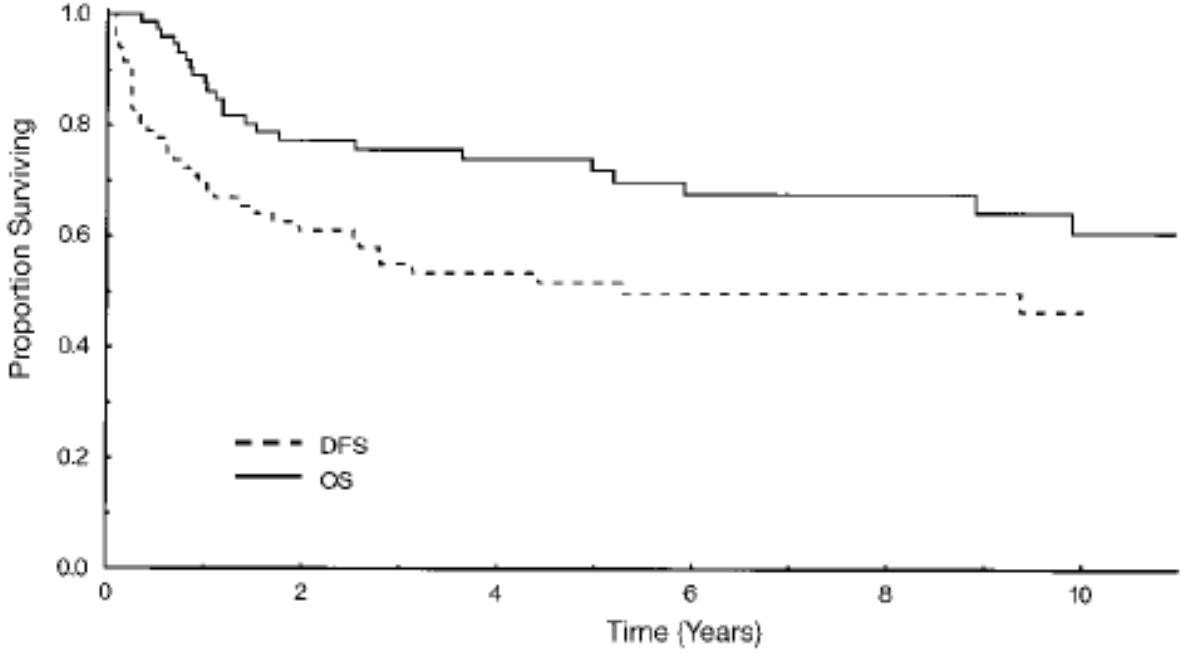
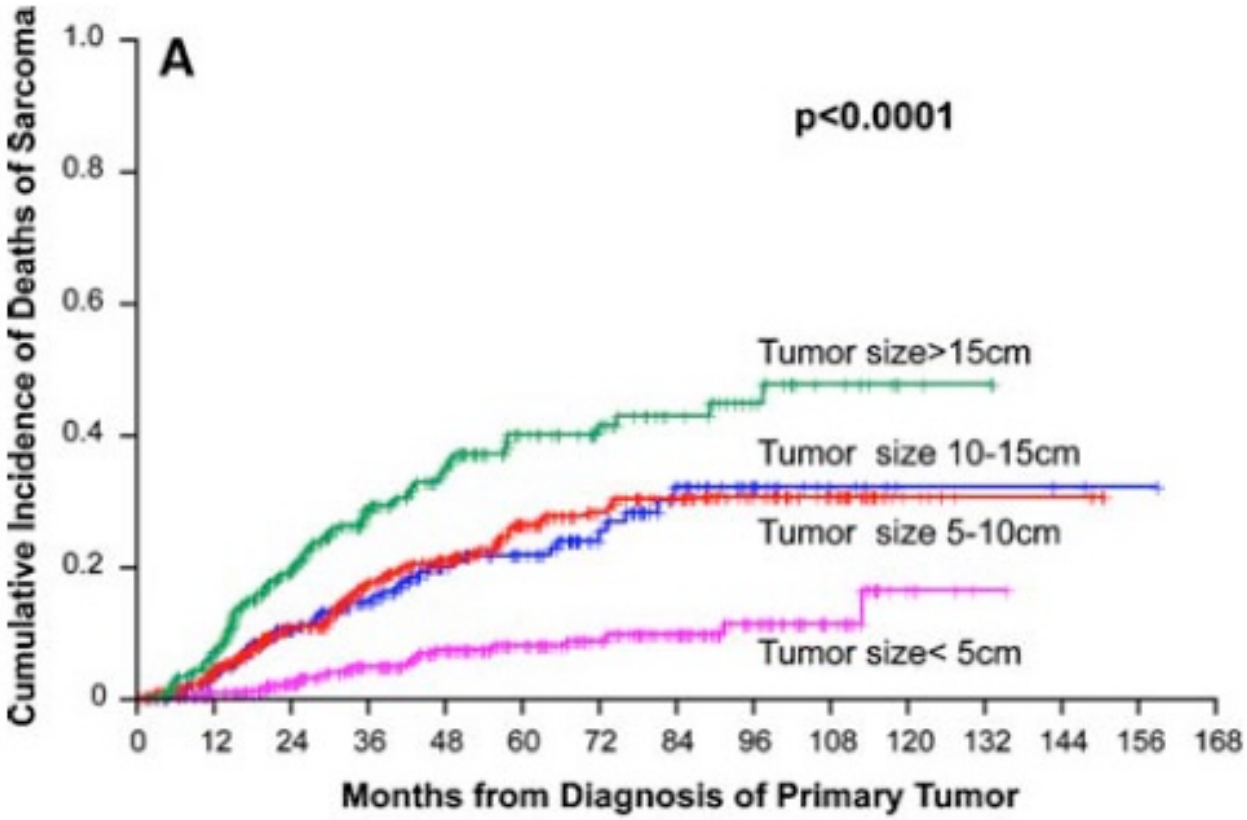


Fig 1. Ten-year disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) of the whole population (Kaplan-Meier method).

Facteurs Pronostics : Taille

Lahat et al, 2000



Pronostic

Stratifié sur le grade

P=0,01

	5 ans	10 ans
Grade I/II	84%	78%
Grade III/IV	55%	40%

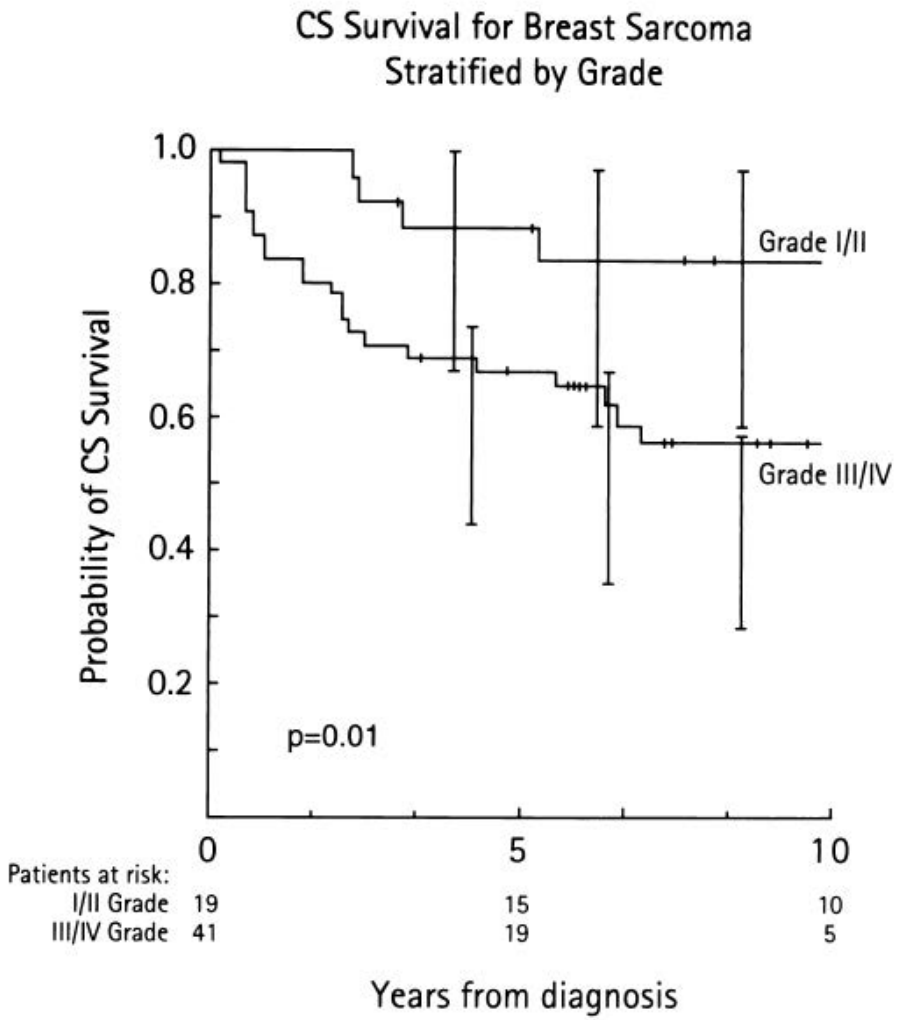
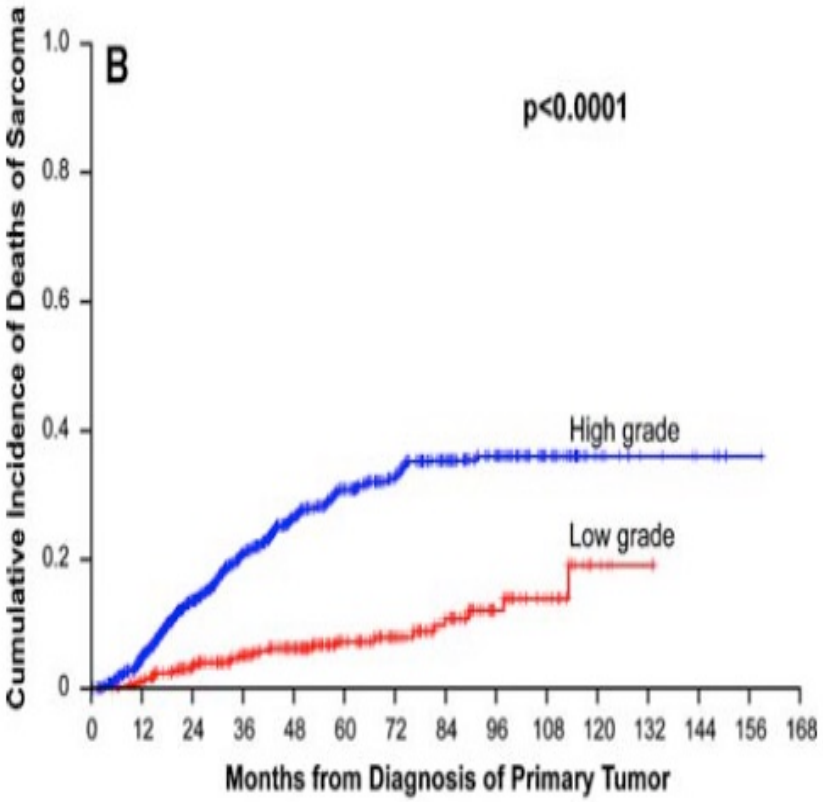


Fig. 2. The 5- and 10-year CSS rates were 84% and 78% for grade I and II tumors combined, and 55% and 40% for those patients with grade III and IV tumors combined ($p = 0.01$). The 95% confidence intervals are shown.

Pronostic, Grade



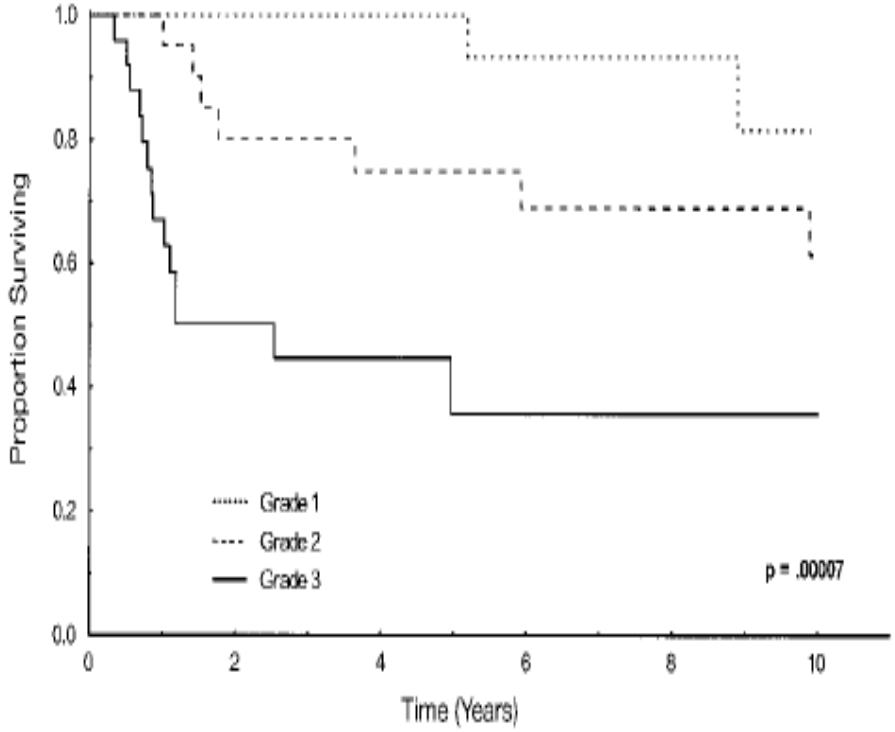


Fig 2. Ten-year overall survival by Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer histologic grade (Kaplan-Meier method).

Pronostic

Stratifié sur les marges

P=0,009

	5 ans	10 ans
R0	80%	80%
R1	33%	33%

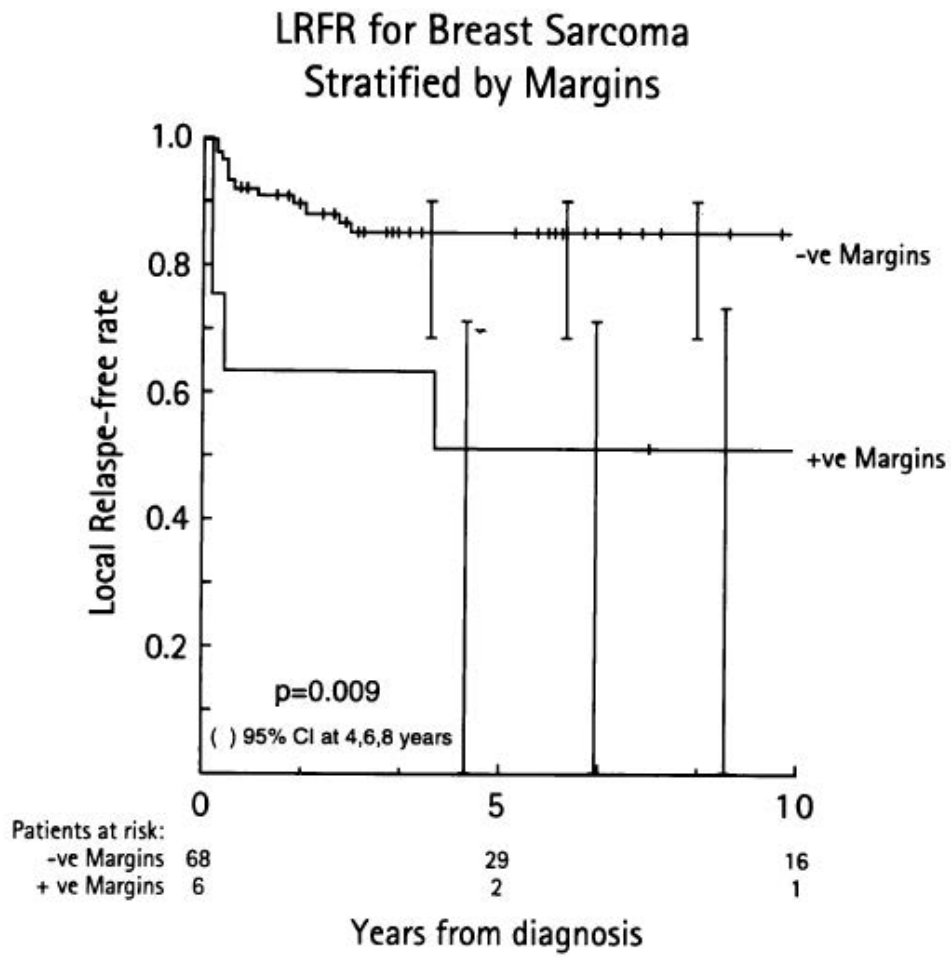
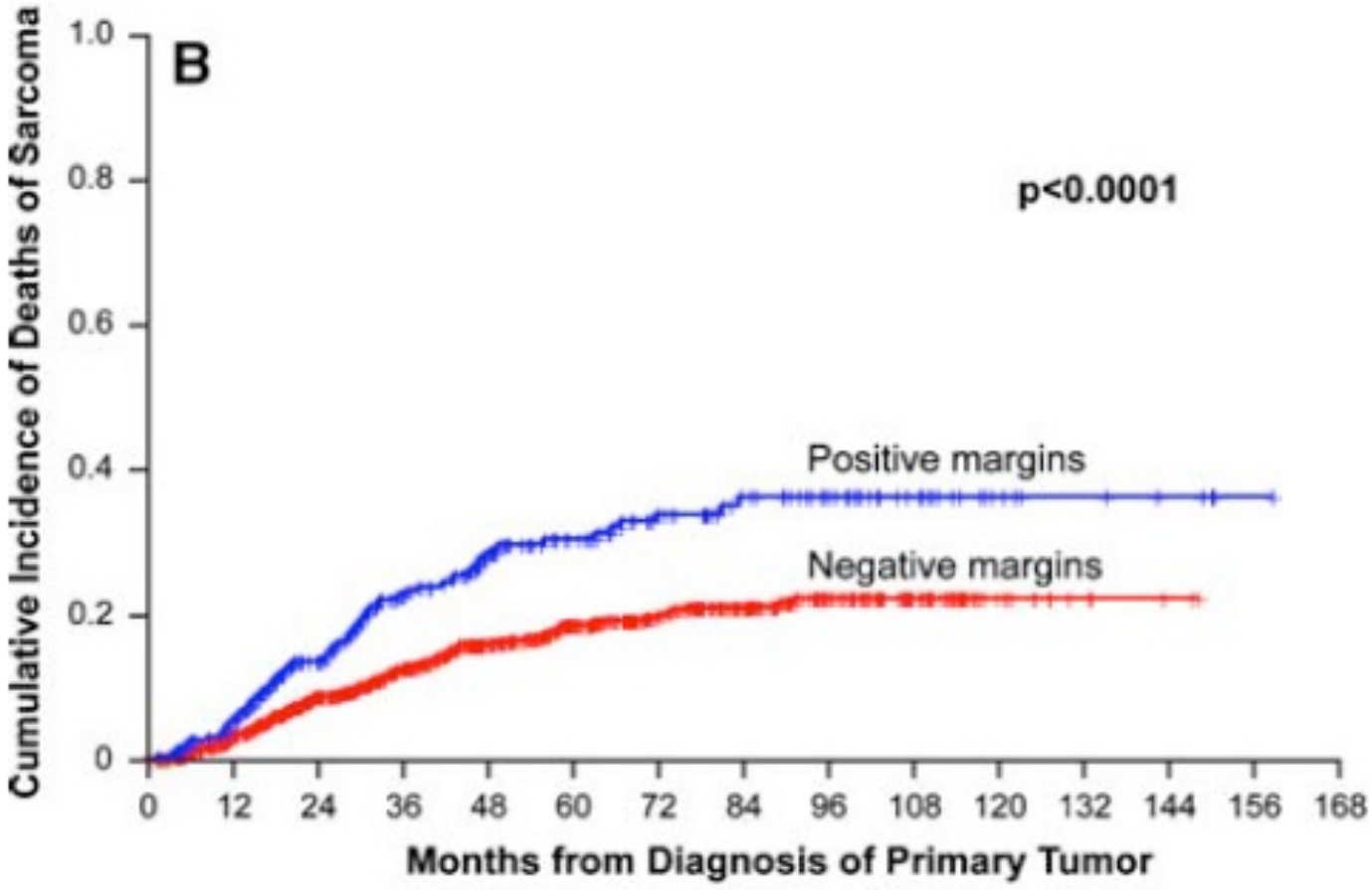


Fig. 3. For positive margins, the 5- and 10-year LRFR was 33% versus 80% for negative margins ($p = 0.009$). The 95% confidence intervals are shown.

Pronostic, marges Lahat et al, 2008



Pronostic, Cas particulier des angiosarcomes

- Angiosarcome primitif :

  Pn plus sombre :

  SSR 12% à 5 ans

  SSR 0% à 10 ans

Facteurs associés : N lésions cutanées

- Post irradiation :

  Taille ; grade

  SSR à 5 ans 35%

  SG à 5 ans de 27 à 48%

Prise en charge chirurgicale

- RCP Sarcome ; Réseau NetSarc
- Chirurgie ≡ TRAITEMENT DE REFERENCE :

Mastectomie ≡ Gold Standard

R0

Cas particulier des sarcomes post irradiation ;

- Tumorectomie large :

T< 5cm , grade 1 avec marge > 1 cm

Pas de Curage ; GS ?
- 35/63 patientes geste axillaire : 1 N+ ; 2,8% Rosen et al,
- 6/129 N+ ; 4,7% Gullet et al,

Radiothérapie adjuvante

- Radiothérapie adjuvante : **contradictoires**
- Pour sarcomes des tissus mous : **Validé 60 Gy**

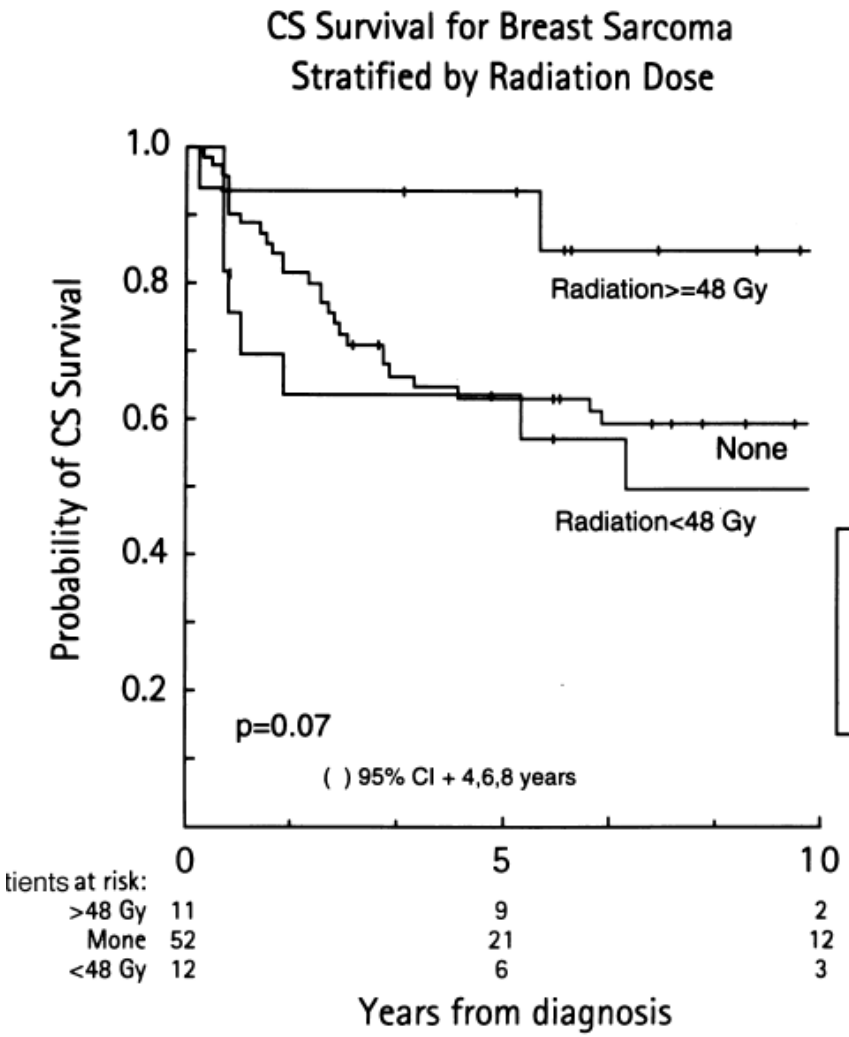
- Sarcomes du sein ?

- Bénéfice en SSR : 60 Gy sur lit tumoral
- Délétère en SSR : Phyllode de haut grade
- Sarcomes radio-induits ?

Radiothérapie adjuvante,

MacGowan et al, 2000

	Survie Spécifique 5 ans
> 48 Gy	91%
< 48 Gy	50% p=0,03
0 Gy	50% p=0,06



95% Confidence Interval

years	4	6	8
> 48 Gy	(0.74-1)	(0.54-1)	(0.54-1)
None Gy	(0.22-0.78)	(0.14-0.70)	(0.04-0.59)
< 48 Gy	(0.38-0.66)	(0.35-0.64)	(0.30-0.59)

Radiothérapie adjuvante,

MacGowan et al, 2000

p = 0,29

	SSR locale 5 ans et 10 ans
> 48Gy	91%
< 48Gy	55%
0 Gy	74%

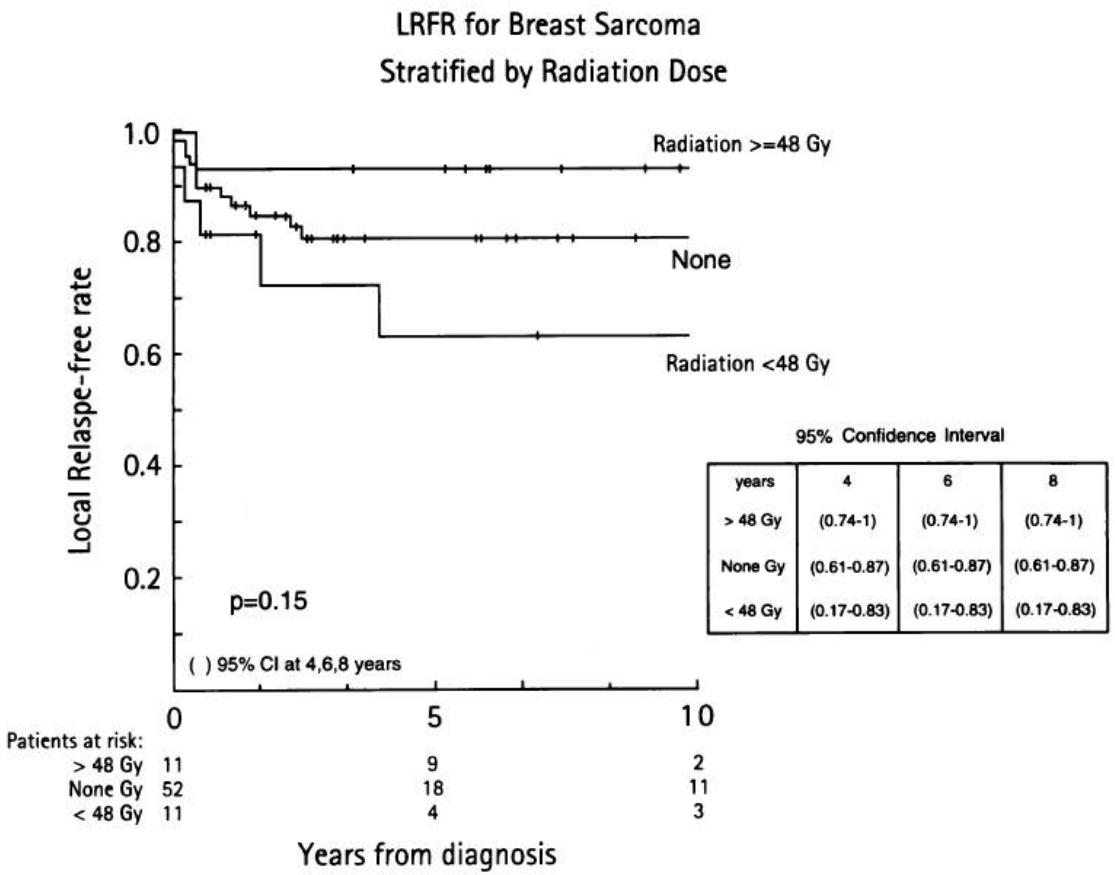


Fig. 5. The 5- and 10-year LRFR was 91% for > 48 Gy, 55% for ≤ 48 Gy, and 74% for no radiation ($p = 0.29$). The 95% confidence intervals are shown in tabular form.

Radiothérapie adjuvante

EN PRATIQUE : recommandée après

- **Tumorectomie et marges envahies (<10mm)**
- **Mastectomie : T > 5 cm + haut grade**
- **Angiosarcome**

50 Gy sur le sein/ Boost 60 Gy sur lit tumoral

Chimiothérapie adjuvante

- **Pas clair** ; pas de CNA

> 5 cm ou Haut grade

Doxorubicine ; Ifosfamide

- Méta analyses américaines et européennes

Bénéfice en SSR : > 40 ans, R1, sans impact du grade ni du type histologique

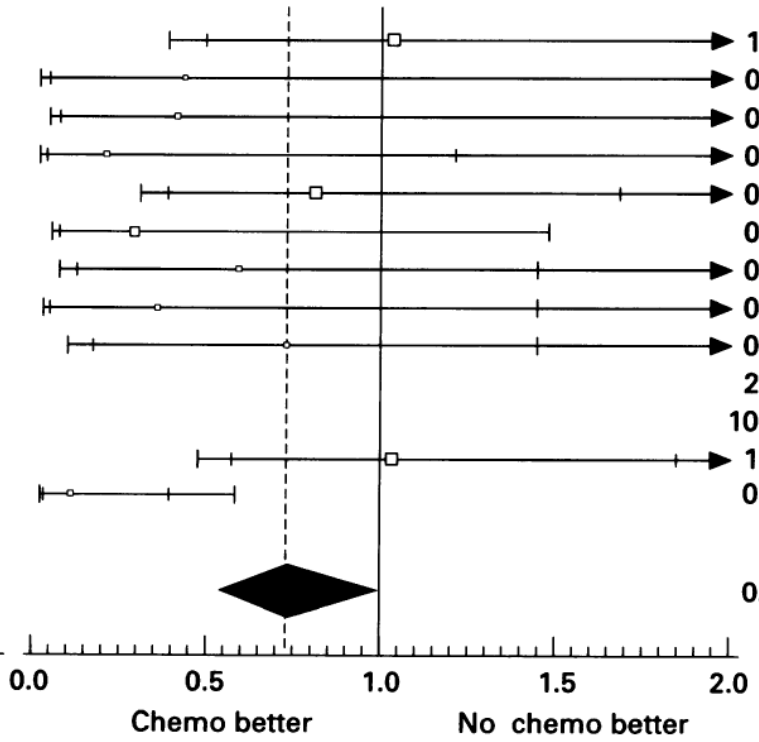
- Etude française : Bénéfice pour les grade 3

=> ***A discuter en fonction : localisation, grade, taille***

Chimiothérapie adjuvante, Tierney et al, 1995

SSR à 2 ans

Reference	No. events/no. entered Chemo	No chemo	O-E	Variance	Odds ratio
GOG	18/75	19/81	0.21	7.09	1.03 (0.39–2.71)
Roswell	1/8	3/11	–0.68	0.81	0.43 (0.02–7.54)
DF/MGH	2/17	5/19	–1.31	1.45	0.41 (0.05–3.47)
ECOG	2/13	2/13	–1.96	1.25	0.21 (0.02–2.10)
SSG	17/87	19/82	–1.53	7.12	0.81 (0.31–2.12)
Rizzoli	2/31	10/42	–3.10	2.48	0.29 (0.05–1.48)
IGSC	5/17	5/12	–0.86	1.65	0.59 (0.08–4.42)
Mayo	1/30	3/31	–0.97	0.95	0.36 (0.03–5.10)
NCI 1	4/37	4/28	–0.55	1.75	0.73 (0.10–5.13)
NCI 2	5/16	2/13	1.14	1.36	2.31 (0.25–21.09)
NCI 3	4/8	0/7	1.87	0.78	10.87 (0.59–1.04)
EORTC	25/145	29/172	0.30	11.15	1.03 (0.03–2.22)
Bergonie	1/30	11/27	–5.32	2.40	0.11 (0.02–0.58)
Total	87/514	115/535	–12.8	40.25	0.73 (0.53–0.99)

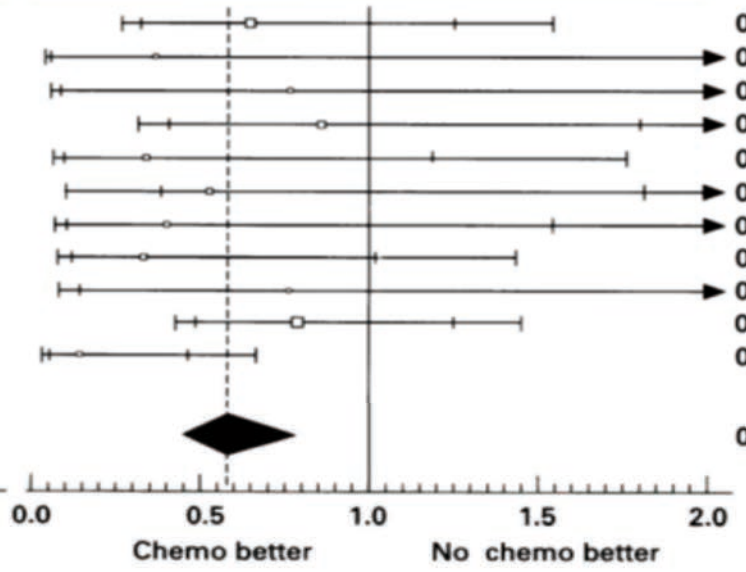


OR=0,73 [0,53 ; 0,99] avec p=0,044

Chimiothérapie adjuvante, Tierney et al, 1995

SSR à 5 ans

Reference	No. events/no. entered Chemo	No chemo	O-E	Variance	Odds ratio
GOG	29/67	39/72	−3.78	8.74	0.65 (0.27–1.55)
Roswell	3/8	7/11	−1.21	1.22	0.37 (0.04–3.83)
ECOG	3/7	3/6	−0.23	0.87	0.77 (0.05–12.20)
SSG	21/60	22/57	−1.05	6.85	0.86 (0.32–2.30)
Rizzoli	3/23	10/30	−2.64	2.46	0.34 (0.07–1.77)
MDAH	5/20	9/23	−1.51	2.40	0.53 (0.10–2.82)
Mayo	3/26	7/27	−1.91	2.07	0.40 (0.07–2.39)
NCI 1	7/39	11/28	−3.48	3.25	0.34 (0.08–1.44)
NCI 2	4/12	4/10	−0.36	1.32	0.76 (0.08–7.16)
EORTC	46/145	64/172	−4.32	17.88	0.79 (0.43–1.45)
Bergonie	4/26	14/23	−5.55	2.90	0.15 (0.03–0.67)
Total	128/433	190/459	−26.0	49.96	0.59 (0.45–0.78)



OR=0,59 [0,45 ; 078] p=0,0002

Chimiothérapie adjuvante, Sher et al, 2007

- Angiosarcomes primitifs du sein
- Antracycline + Ifosfamide **ou** Taxane + Gemzar

Chez 65% des patientes

Résultats SSR : **NS**

	CT	Pas de CT
5 ans	45%	42%
10 ans	28%	42%

Sarcomes métastatiques

- Doxorubicine en monothérapie +/- Ifosfamide
- Taxanes pour les angiosarcomes

Cohorte Saint Louis

Recueil de données :

1/ À partir de la base de donnée des sarcomes thoraciques de saint louis : 121 patientes entre le 1er janvier 2010 et le 1er janvier 2021

2/ À partir de la base de données du CMS : 23 patientes entre 1er janvier 2003 et le 1 er janvier 2021.

Cohorte Saint Louis

- <u>Critères d'inclusion</u>

- Sarcomes de primitif mammaire
- Pris en charge à Saint Louis

- <u>Critères d'exclusion</u>

- Autre siège
- Deuxième avis histologique
- Doublons

- Ont été exclu :

- carcinome métaplasique
- Phyllode de grade 3

Cohorte Saint Louis ; Population

- Parmi les 144 patients, inclusion de **33 patientes**

- 21 sarcomes primitifs du sein dont 7 DFDF
- 12 sarcomes radio-induits

Sarcomes Radio-induits n=12

Age moyen Primitif
n= 62,3 ans [42 ; 86]

Délai de récidive moyen
10 ans [1 ; 27]

- Primitif :
- 11 Tum/1 Mastec
- pT moyenne 1,7 cm ; 2N+/12
- Grade

Grade	1	2	3
N	2	6	2

- 9 CCI/1 CIS/2 CLI
- 9/12 : RH +, Her 2-

- Radiothérapie 12/12
- Chimiothérapie 4/12

Sarcomes Radio-induits

- 11/12 Angiosarcome
- 1/12 Léiomyosarcome

10 mastectomies
2 pas de chirurgie

- 6/12 unifocal
- pT moyenne 6,2 cm ; N0 ; M0
- Marges

9/12 R0

1 envahie => Radiothérapie

- Chimiothérapie : Taxol (5); Anthra (2)

Sarcomes Radio-induits

8/12 Récidive < 2 ans

- 6/8 : récidive métastatique (=> Gemcitabine ou Taxol)
- 2/8 : récidive locale

- 25% mortalités spécifiques (3/12)
- 58% Rémission complète (7/12)

Sarcomes primitifs du sein

144 patientes

24 sarcomes primitifs mammaires

Exclusion de 2 carcinome métaplasique

Exclusion d'une Phyllode

7 Dermatofibrosarcome de Darrier Ferrand

14 sarcomes primitifs mammaires non Darrier Ferrand

Sarcomes Primitifs non DF N =14

Age moyen : 46 ans [28 ; 70]
Taille moyenne 6,2 cm [2 ; 23]

1/14 N+ (sarcome)
1/14 M+ (angiosarcome)

- 2 récidives < 2 ans
- 3 mortalités spécifiques

Type Histologique	N=15
Sarcome indifférencié	3
Angiosarcome	6
Liposarcome	3
Myxofibrosarcome	1
Tumeur Fibreuse solitaire maligne	1

Sarcomes Primitifs n =14

14/14 mastectomies

* Taille : pT moyenne 7,3 cm (13 pT ≥ 5 cm)
* Marges : 11 R0, 2 R1
* Grade :

Grade	faible	intermédiaire	élevé
N=8/14	1	3	4

Sarcomes Primitifs

- 5/14 Radiothérapie (dont N+/M+) 54/60Gy
- 6/14 Chimio :

Chimio	N patientes	Type Histo
Antracyclines - SIM - Doxo-ifo	2	Angiosarcome Myxofibrosarcome
Taxol Avastin	3	Angiosarcomes
IVA IVP	1	Sarcome indifférencié

Sarcomes Primitifs

- 2 récidives ; délai < 2 ans
- 3 mortalités spécifiques

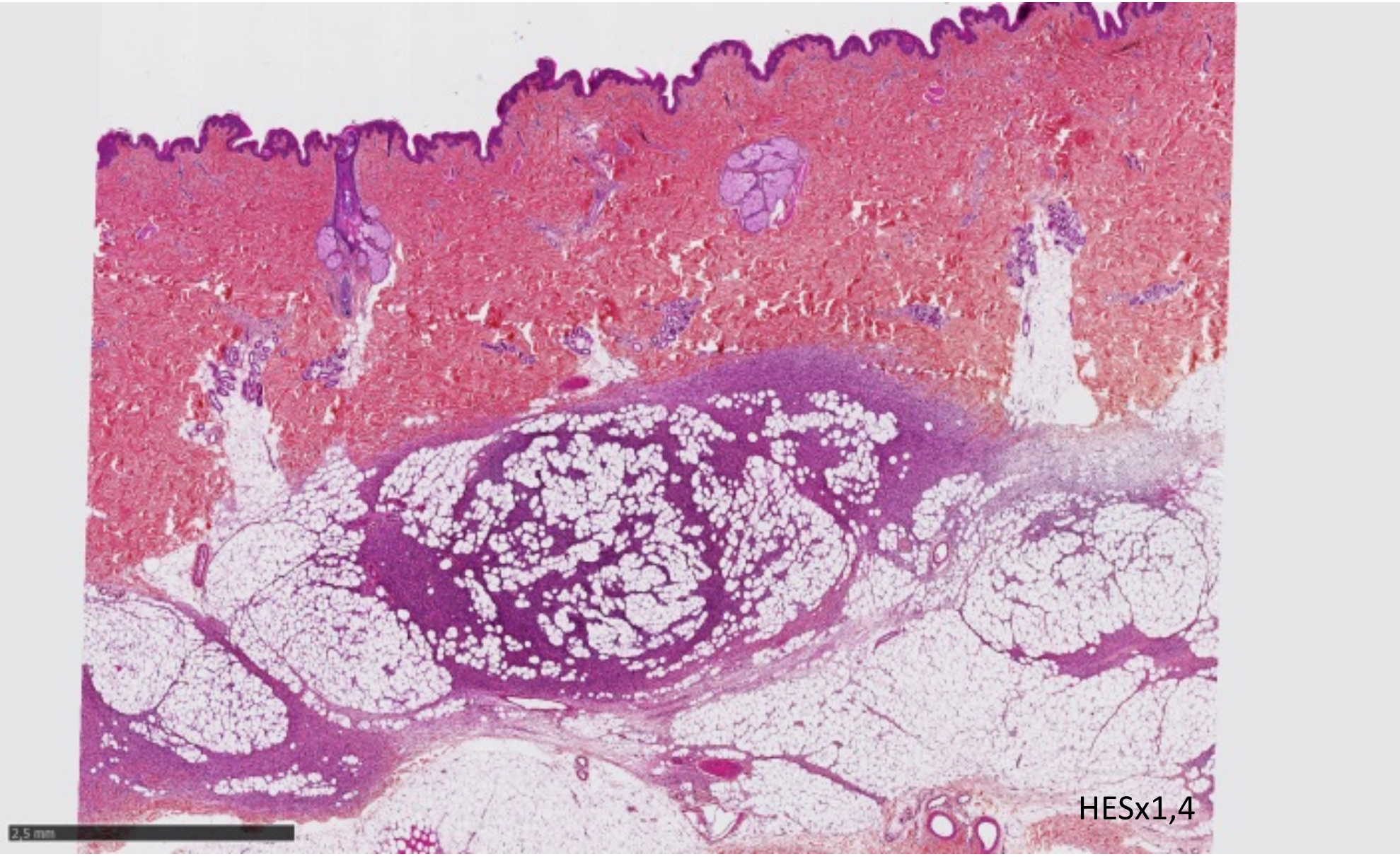
TYPE HISTOLOGIQUE : ANGIOSARCOME

Dermatofibrosarcomes de Darrier Ferrand ; n=7

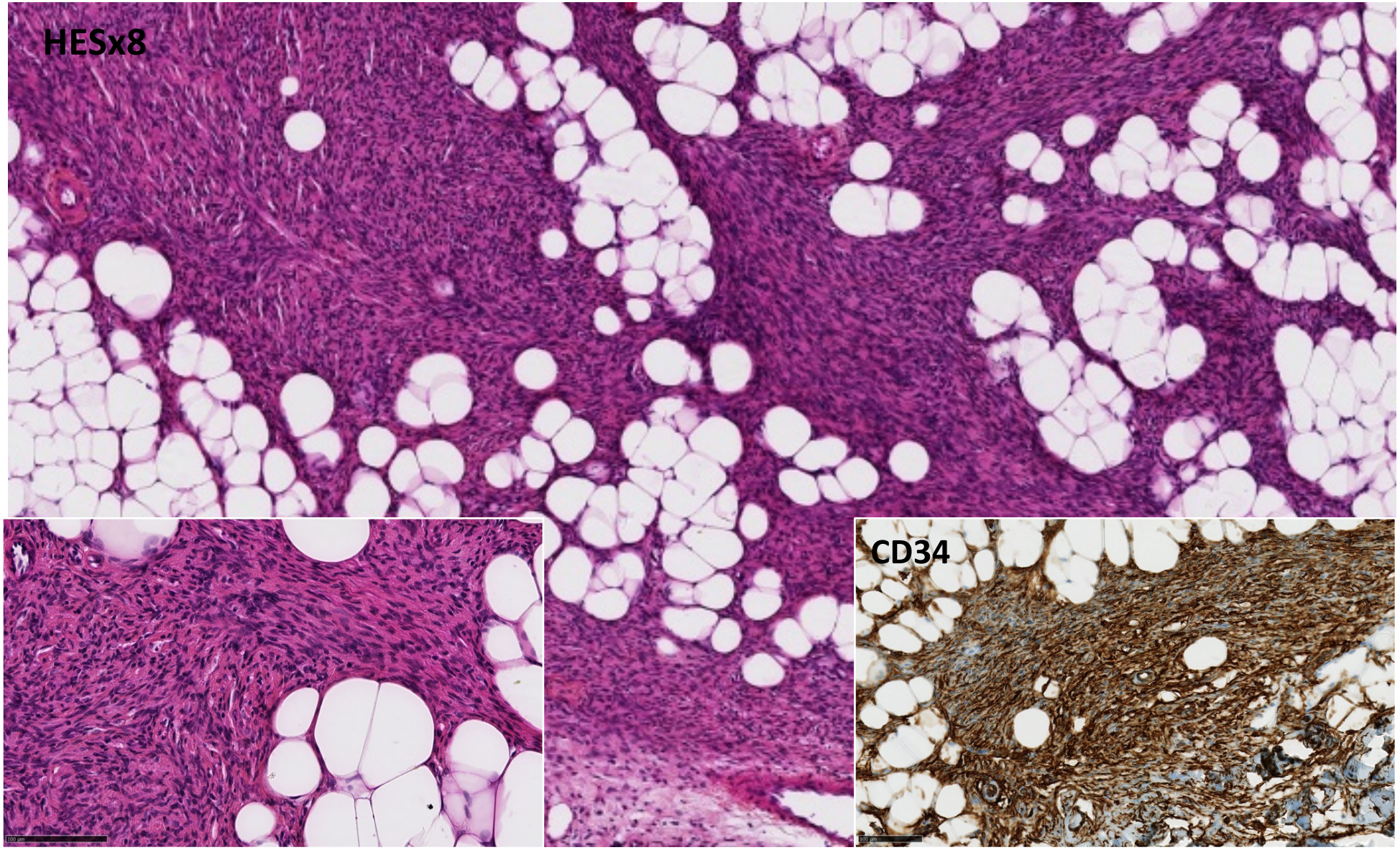
Tumeur primitive à risque de rechute locale

- Délai entre apparition des lésions et PEC > 10 ans
- Age moyen 45 ans ; cT moyenne 7,3 cm

- PEC chirurgicale exclusive => R0 = Guérison
- IHC : CD34+/PS100-



Infiltration dermique et hypodermique disséquant les adipocytes



Infiltration dense de cellules fusiformes monomorphes CD34+ disséquant les adipocytes.

Pour la petite histoire

- Jeune fille de 13 ans
- Apparition brutale du jour au lendemain d’une masse inflammatoire du sein gauche douloureuse

Pour la petite histoire

- Après échec de 3 antibiothérapies et un nomadisme médical

- Biopsie cutanée : Angiosarcome primitif de grade 3 cMYC amplifié métastatique pleural

⇒Taxol hebdomadaire

⇒Pn < quelques mois

TAKE HOME MESSAGE

RARE

Diagnostic d'élimination anatomopathologique : éliminer Phyllode et Carcinome métaplasique

50% de risque de récidive

Facteurs pronostiques : Taille, Grade et Marges

Angiosarcome primitif ≡ Mauvais Pn