HAL
open science

Évaluation de la tomographie par émission de positons au 18F-fluorodéoxyglucose couplée à la tomodensitométrie dans le bilan d'extension, l'évaluation thérapeutique, le bilan de récidive et la surveillance des sarcomes utérins

Ophélie Bélissant

To cite this version:

Ophélie Bélissant. Évaluation de la tomographie par émission de positons au 18F-fluorodéoxyglucose couplée à la tomodensitométrie dans le bilan d'extension, l'évaluation thérapeutique, le bilan de récidive et la surveillance des sarcomes utérins . Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01213401

HAL Id: dumas-01213401

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01213401

Submitted on 8 Oct 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2015 N° 51

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Evaluation de la tomographie par émission de positons au 18F-fluorodéoxyglucose couplée à la tomodensitométrie dans le bilan d'extension, l'évaluation thérapeutique, le bilan de récidive et la surveillance des sarcomes utérins

Présentée et soutenue publiquement
le 4 juin 2015

Par

Ophélie BÉLISSANT
Née le 21 juillet 1986 à Denain (59)

Dirigée par M. Le Docteur Jean-Louis Alberini, M.C.U-PH

Jury :

M. Le Professeur Pierre Vagh-Weinmann, PU-PH ..... Président
M. Le Professeur Roman Rouzier, PU-PH
Mme Le Docteur Isabelle Thomassin-Naggara, M.C.U-PH
Mme Le Docteur Laurence Champion

Except where otherwise noted, this work is licensed under
http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/

REMERCIEMENTS

Au Professeur Pierre WEINMANN. Merci de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury.

Au Docteur Jean-Louis ALBERINI. Merci de m'avoir proposé ce travail, de l'avoir dirigé et relu à de nombreuses reprises.

Au Professeur Roman ROUZIER. Merci d'avoir accepté de juger mon travail.

Au Docteur Isabelle THOMASSIN-NAGGARA. Merci de vos commentaires et de votre jugement éclairé.

Au Docteur Laurence CHAMPION, qui a toujours été disponible pour moi et qui m'a énormément appris. Tu es mon modèle.

A tous ceux qui ont été présents durant toutes ces années d'études :

A Coline, qui a contribué à ma réussite du début à la fin.
A Nabila, ma co-externe préférée.
A tous ceux qui ont partagé avec moi les moments de joie, mais aussi de doute, de l'internat, en particulier Magali.
A mes co-internes de médecine nucléaire, Bénédicte, Céline, Jules et Marc, et à Anne-Ségolène, la 6ème parisienne.

A ceux qui m'ont formée, particulièrement Coraline, Mathieu, Jean-François, Hind, toute l'équipe du CCN : David, Mathieu, Mohamed, Gérald et le Dr Songy (que je n'arriverai décidément pas à appeler Bernard), à Laure avec qui j'aurai aimé travailler plus longtemps et enfin à toute l'équipe de Tenon avec qui j'espère partager bientôt une nouvelle aventure.

A tous les manipulateurs et manipulatrices que j'ai rencontrés durant mes stages et qui m'ont aussi beaucoup appris.

A ma famille, qui m'a toujours encouragée :

Mon père, qui m'a poussée à faire de mon mieux.
Ma mère, qui m'a prescrit de me détendre quand même un peu.
Mon frère et ma sœur, toujours proches de moi, même loin.
Mes grands-parents, mami Henriette et papi Claude. A papi Serge qui aurait été fier et mami Odette qui l'est pour deux.

A Yoann, ma plus grande motivation et mon plus grand soutien.
A sa famille, maintenant la mienne.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS 2
TABLE DES MATIÈRES 3
TABLE DES ILLUSTRATIONS ET TABLEAUX 4
1. INTRODUCTION 6
2. SARCOMES UTÉRINS : GÉNÉRALITÉS 7
2.1. Epidémiologie 7
2.2. Sarcome utérin et cancer du sein 8
2.3. Diagnostic 8
2.4. Histologies 11
2.5. Stadification 14
2.6. Traitements 14
2.7. Pronostic 16
2.8. Surveillance 16
3. ANALYSE 18
3.1. Matériel et Méthode 18
3.2. Résultats 21
3.3. Discussion 34
3.4. Conclusion 42
RÉFERENCES 43
Annexe 1 - Détermination du grade histologique des sarcomes 48
Annexe 2 - Stadification FIGO 2009 des sarcomes utérins 49
Annexe 3 -Tableau récapitulatif des données par patientes 50

TABLE DES ILLUSTRATIONS ET TABLEAUX

TABLEAUX

Tableau 1 – Classification OMS 2003 des tumeurs de l'endomètre (extrait) 11
Tableau 2 – Caractéristiques anatomopathologiques des sarcomes utérins 12
Tableau 3 – Caractéristiques des patientes (n=45)..... 21
Tableau 4 – Répartition des indications d'examens en fonction des types histologiques..... 23
Tableau 5 – Caractéristiques des patientes en fonction des types histologiques. 23
Tableau 6 – Caractéristique des lésions dans le cas des examens discordants 27
Tableau 7 – Indices de performances par patientes, tous types histologiques confondus 28
Tableau 8 – Indices de performance par examen : LMS 28
Tableau 9 – Indices de performances par site : LMS..... 29
Tableau 10 – Indices de performance par examen : SSE 29
Tableau 11– Indices de performance par site : SSE 30
Tableau 12 – Indices de performance par examen : CS 30
Tableau 13 – Indices de performance par site : CS 31
Tableau 14 – SUVmax en fonction des types histologiques..... 31
Tableau 15 – Indices de performances de la TEP/TDM au 18F-FDG dans la littérature 35

FIGURES

Figure 1 – Caractérisation d'un sarcome utérin en IRM 10
Figure 2 – Photographies de LMS en anatomopathologie..... 13
Figure 3 – Photographies de CS en anatomopathologie..... 13
Figure 4 – Exemple de vrai positif péritonéal de la TEP/TDM..... 25
Figure 5 – Exemple de vrai négatif et de vrai positif pulmonaire de la TEP/TDM..... 25
Figure 6 – Exemple de vrai positif osseux de la TEP/TDM 26
Figure 7 – Exemple de faux négatif péritonéal de la TEP/TDM..... 26

DIAGRAMMES

Organigramme 1 – Constitution de la cohorte 19
Diagramme 2 – Survie depuis la TEP/TDM en fonction des résultats de la TEP/TDM en bilan de récidive des SSE 33

ABRÉVIATIONS

CS : Carcinosarcome
DS : Déviation Standard
ESMO : European Society of Medical Oncology
FDG : Fluorodéoxyglucose
FES : Fluoroestradiol
FIGO : Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
FLT : Fluorothymidine
FN : Faux Négatif
FNCLCC : Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer
FP : Faux positif
INCa : Institut National du Cancer
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
LMS : Léiomyosarcome
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RRePS : Réseau de Référence en Pathologie des Sarcomes
Se : Sensibilité
Sp : Spécificité
SSE : Sarcome du stroma endométrial
TDM : Tomodensitométrie
TEP : Tomographie par Émission de Positons
VN : Vrai Négatif
VP : Vrai Positif
VPN : Valeur Prédictive Négative
VPP : Valeur Prédictive Positive

1. INTRODUCTION

Les sarcomes sont des tumeurs malignes développées aux dépens du tissu conjonctif, rares (environ 1% de tous les cancers) et agressives.
Les sarcomes utérins représentent 3% des cancers utérins et regroupent des tumeurs très différentes.

Le traitement des sarcomes utérins repose avant tout sur la chirurgie, qui se doit d'être la plus complète possible. Cependant, en l'absence de signes cliniques, biologiques ou radiologiques spécifiques permettant de les différencier avec certitude des fibromes ou léiomyomes utérins (très fréquents : incidence de 70 à 80% à 50 ans, dont 50% asymptomatiques), le diagnostic est très souvent fait a posteriori sur la pièce d'hystérectomie.

La chimiothérapie, la radiothérapie, l'hormonothérapie et les traitements anti-angiogéniques font partie de l'arsenal thérapeutique des sarcomes utérins.

Bien que la TEP/TDM au 18F-FDG ait montré un intérêt dans le bilan d'extension initial, le bilan de récidive et la surveillance des sarcomes utérins, il n'existe pas de recommandations quant à son utilisation. S'agissant d'une pathologie rare, les études sont peu nombreuses, rétrospectives pour la plupart, avec des effectifs faibles et hétérogènes, ne permettant pas de dégager de consensus.

Sa place par rapport aux autres techniques d'imagerie, en particulier l'échographie, la TDM et l'IRM est très variable : la TEP/TDM au 18F-FDG est indifféremment réalisée avant, après ou en remplacement des examens d'imagerie conventionnelle sans que, là non plus, un consensus n'ait été établi.

Le but de cette étude rétrospective était d'évaluer la place de la TEP/TDM dans la prise en charge des sarcomes utérins, en déterminant les indices de performance dans le bilan d'extension, l'évaluation thérapeutique, la recherche de récidive et la surveillance des sarcomes utérins.

Elle a été réalisée à partir des données collectées dans les deux établissements qui possèdent un recrutement significatif de patientes présentant des sarcomes utérins, et dans lesquels la réalisation d'examens TEP/TDM était relativement fréquente, malgré l'absence de recommandation nationale ou internationale.

La TEP/TDM au 18F-FDG était réalisée pour tout type d'indication, de la caractérisation initiale/bilan d'extension à la surveillance, en passant par l'évaluation thérapeutique, et pour tous types histologiques avec des sarcomes de stades et grades très différents.

2. SARCOMES UTÉRINS : GÉNÉRALITÉS

Les sarcomes sont des tumeurs mésenchymateuses, classées selon l'OMS en différentes catégories selon le tissu duquel elles dérivent et leur différenciation.
Dans l'utérus il en existe trois principaux types, à savoir : les léiomyosarcomes (LMS), les sarcomes du stroma endométrial (SSE) et les carcinosarcomes (CS).

2.1. Epidémiologie

Les sarcomes utérins sont des cancers rares et agressifs. Ils représentent 1% des tumeurs malignes gynécologiques et 3 à 9% des tumeurs malignes utérines (1)(2)(3), soit une incidence de 0,2 à 1,7/100 000 femmes-années (1)(3), plus probablement autour de 0,7/100 000 femmes-années.

La grande disparité des chiffres épidémiologiques est en partie due à la difficulté du diagnostic histologique des sarcomes et aux modifications des anciens critères diagnostiques, soulignant la nécessité de critères histologiques fiables.

Les CS sont les sarcomes utérins les plus fréquents (un peu moins de 50% de l'ensemble des sarcomes utérins), suivis par les LMS (40%) et les SSE (10-15%) (4). L'incidence semble stable avec le temps pour les LMS et les SSE (3), mais en augmentation pour les CS (1)(5).

Des facteurs de risque de sarcome utérin ont été mis en évidence :
- l'obésité (IMC ≥ 30 kg/m^2) et le diabète (6),
- l'origine ethnique, avec une incidence plus élevée chez les patientes noires (2), en particulier pour les LMS (6),
- l'utilisation prolongée du tamoxifène (7), d'une durée supérieure ou égale à 2 ans de traitement, et un antécédent d'irradiation pelvienne (8), en particulier pour les CS,
- le travail du cuir et l'exposition aux poussières animales, qui ont été retrouvés comme facteurs de risque de LMS dans une seule étude épidémiologique récente sur registre, dans les pays nordiques (3).

Des liens avec l'utilisation d'une contraception orale hormonale et le nombre de grossesses menées à terme ont été rapportés dans des études anciennes (9), mais n'apparaissent pas statistiquement significatifs dans les études les plus récentes (6).
Une ménarche tardive (≥15 ans vs <11 ans) est décrite comme un facteur protecteur (6).

L'âge médian au diagnostic est de 55 ans pour les LMS et les SSE de haut grade, plus tôt pour les SSE de bas grade (44 ans), tous survenant préférentiellement chez des patientes en pré-ménopause.

L'âge médian au diagnostic est plus élevé (63 ans) pour les CS, qui surviennent plus fréquemment chez les patientes ménopausées (10), comme pour les carcinomes de l'endomètre.

2.2. Sarcome utérin et cancer du sein

Le risque de cancer de l'endomètre est plus élevé chez les patientes ayant un antécédent de cancer du sein, et ce risque augmente encore un peu plus chez les patientes ayant eu un traitement prolongé par tamoxifène.

Bien que les patientes traitées par tamoxifène à la dose usuelle (20mg/j en traitement adjuvant) développent les mêmes cancers utérins que la population générale (11), des études ont montré qu'à la dose de 40mg/j, le tamoxifène est associé à une proportion plus importante de sous-types histologiques plus agressifs, comme les CS (12).

Un bilan gynécologique, avec échographie pelvienne, est recommandé avant l'instauration du traitement, et en cas de signe gynécologique (métrorragie, leucorrhée) lors du suivi.

Un antécédent de cancer du sein est par ailleurs un facteur pronostique péjoratif indépendant chez une patiente traitée pour sarcome utérin (13).

2.3. Diagnostic

Clinique

Les signes cliniques les plus fréquemment retrouvés au diagnostic de sarcome utérin sont des métrorragies, une masse pelvienne palpable et/ou des douleurs pelviennes.

Il n'existe pas de signes cliniques spécifiques, puisque ceux décrits sont très inconstants (14) et communs au fibrome, dont l'incidence est bien plus élevée, car estimée supérieure à 80% chez les femmes noires et près de 70% chez les femmes blanches, à l'âge de 50 ans, sur une population nord-américaine (15). Ces données concordent avec celles d'une étude antérieure rapportant une incidence de 77% (16).

Biologie

Le CA 125 a été étudié pour différencier léiomyome et sarcome (17)(18), mais ne fait pas partie des recommandations pour le diagnostic des sarcomes de l'European Sarcoma Network Working Group, groupe de travail de l'European Society of Medical Oncology (ESMO) (19).

Un taux de LDH sanguin élevé a été décrit dans quelques études comme orientant vers un LMS plutôt qu'un léiomyome dégénéré devant une masse utérine, et sa prise en compte permet d'augmenter les performances de l'échographie ou de l'IRM (20) (21).

La différenciation pré-chirurgicale des tumeurs utérines bénignes et malignes est de première importance pour éviter une chirurgie incomplète ou une fragmentation de la tumeur dans la cavité abdominale, de mauvais pronostic (22)(23), mais ni la clinique, ni la biologie, ne peuvent aider à la caractérisation.

L'imagerie aurait donc un rôle important à jouer dans la différenciation pré-opératoire des tumeurs utérines.

Imagerie

L'échographie pelvienne est l'examen de première intention dans le cadre de la symptomatologie présentée. Certains critères échographiques doivent faire évoquer l'origine néoplasique d'une masse utérine (24) :

- une masse unique,
- une origine extra-myométriale,
- l'absence de cône d'ombre échographique,
- l'association à un épaississement de l'endomètre,
- un processus intra-cavitaire.

Plusieurs articles ont montré que l'IRM permettait une meilleure caractérisation des tumeurs mésenchymateuses utérines que l'échographie, en particulier grâce aux séquences de diffusion et au calcul des coefficients de diffusion apparent (ADC pour Apparent Diffusion Coefficients) (25) (26).

Certains critères IRM permettent d'orienter vers des tumeurs malignes ou de potentiel de malignité incertain (27) :

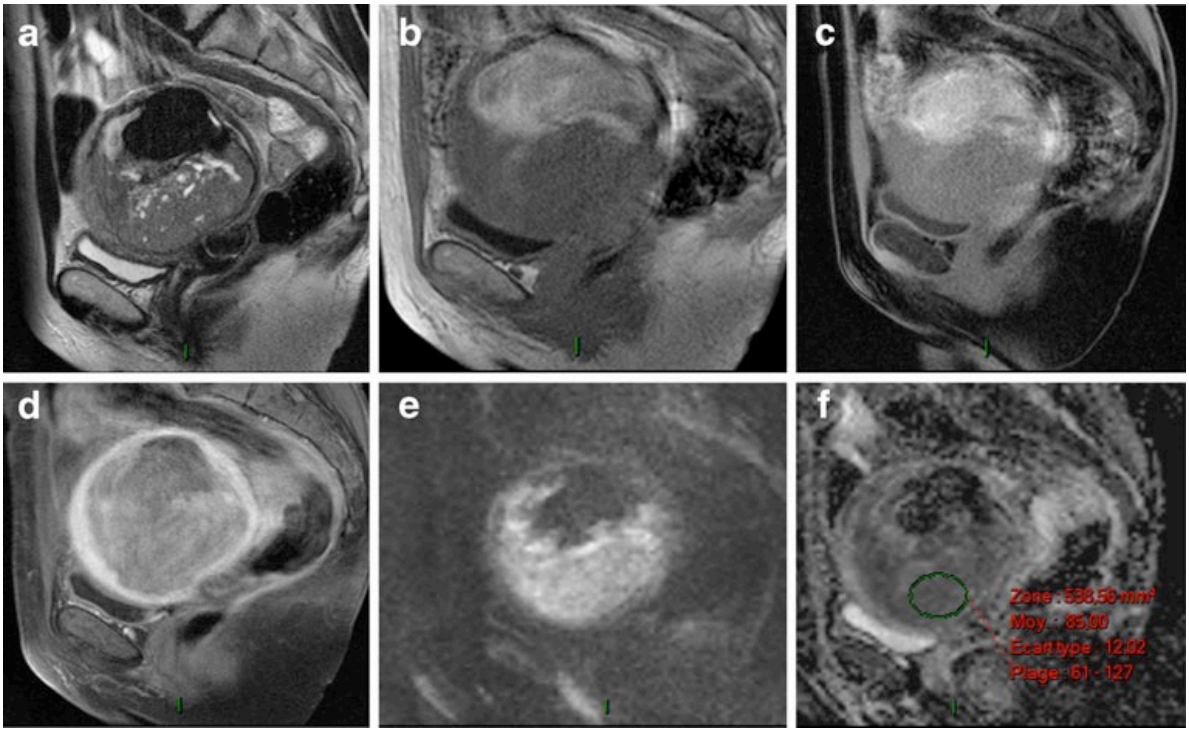
- une masse utérine unique, d'origine extra-myométriale, de diamètre élevé,
- des marges tumorales mal définies et l'impossibilité de déterminer le caractère normal de l'endomètre,
- un signal intermédiaire ou élevé, plus ou moins hétérogène, en pondération T1 et intermédiaire ou élevé en pondération T2,
- des remaniements kystiques,
- des implants péritonéaux,
- un rehaussement hétérogène de la tumeur après injection de gadolinium, mais les courbes de perfusion n'apparaissant pas discriminantes,
- un signal élevé en séquence de diffusion à b1000.

Dans une étude rétrospective de 2013 portant sur 51 patientes (27), l'IRM a permis de différencier correctement tumeurs bénignes et malignes du myomètre pour 92,4% des patientes en utilisant des paramètres accessibles en routine.

Les critères associés à la malignité ou aux tumeurs à potentiel de malignité incertain étaient :

- un signal hétérogène et d'intensité moyenne en pondération T2,
- un signal d'intensité élevée en séquence de diffusion à b1000,
- une restriction des coefficients de diffusion apparents ($\leq 1{,}23 \times 10^{-3}$ mm^2/s) pour les lésions en hypersignal diffusion.

Figure 1 – Caractérisation d'un sarcome utérin en IRM



Sarcome indifférencié chez une patiente de 54 ans : l'image sagittale en pondération T2 (a) montre une tumeur intra-utérine de signal T2 intermédiaire hétérogène, avec dégénérescence kystique et limites régulières. Le liseré endométrial n'est pas visible.
Les images sagittales en pondération T1 (b) montrent une région de signal T1 élevé persistant après suppression du signal de la graisse (c), correspondant à une zone d'hémorragie intra-tumorale.
L'image sagittale en pondération T1 après injection et suppression du signal de la graisse (d) montre le rehaussement hétérogène de la tumeur.
L'image sagittale diffusion (e) montre un signal intra-tumoral élevé à b1000 et un ADC bas à 0,8 x10^{-3} mm^2/s (f).

(Images reproduites avec l'aimable autorisation du Dr Thomassin-Naggara)

Un score composite (PREoperative Sarcoma Score ou PRESS) a été récemment proposé pour améliorer la précision diagnostique pré-opératoire en cas de masse utérine, utilisant l'âge, le taux de LDH sanguin, la cytologie de l'endomètre et les critères IRM (ces derniers ayant une importance moindre dans l'arbre décisionnel) avec une exactitude de 84,1% (VPP de 63,3% et VPN de 93,2%)(28).

L'IRM a montré un intérêt pour la détermination préopératoire des rapports de la tumeur avec les organes adjacents, afin de guider la chirurgie.

Tous les critères définis en imagerie ou les scores composites sont très prometteurs, mais ne remplacent pas l'analyse histologique. Il n'existe pas de critères IRM orientant vers un type histologique défini (29).

La TDM a peu de place dans la caractérisation des tumeurs utérines, avec des performances moins bonnes que l'IRM (30), mais peut être indiquée pour la recherche de lésions suspectes à distance pouvant orienter vers la malignité : adénomégalies, lésions péritonéales, hépatiques ou pulmonaires en particulier.

La TEP/TDM au 18F-FDG n'a actuellement pas d'indication pour la différenciation entre tumeurs bénignes et malignes de l'endomètre et du myomètre, car les tumeurs bénignes peuvent être métaboliquement actives (31).

Il existe pourtant une corrélation entre l'intensité du métabolisme glucidique (donné indirectement par la valeur de SUV), l'expression de GLUT-1 (transporteur de glucose de type 1) et le marqueur de prolifération Ki 67, qui sont plus élevés dans les sarcomes que dans les léiomyomes (32). Il reste donc des pistes de recherche à explorer dans ce sens.

2.4. Histologies

La classification des sarcomes utérins a été révisée en 2003 par l'OMS (33) et distingue plusieurs types de sarcomes, les principaux regroupés dans le tableau 1.

Tableau 1 – Classification OMS 2003 des tumeurs de l'endomètre (extrait)
Tumeurs mésenchymateuses
Tumeurs du stroma endométrial
Sarcome du stroma endométrial de bas grade
Sarcome endométrial indifférencié (de haut grade)
Tumeurs du muscle lisse myométrial
Léiomyosarcome
Tumeur du muscle lisse à potentiel de malignité incertain
Tumeurs mixtes épithéliales et mésenchymateuses
Carcinosarcome
Adénosarcome

Le critère diagnostique principal pour le diagnostic de tumeur mésenchymateuse maligne est la présence de nécrose tumorale (nécrose en carte de géographie à contours nets, avec une transition abrupte entre la zone vivace et la zone de nécrose).
En l'absence de nécrose, le diagnostic positif nécessite la présence de plus de 10 mitoses par champ à fort grossissement ou d'atypies cellulaires diffuses, modérées à sévères.

Même si l'analyse histologique est le gold standard pour le diagnostic de certitude et l'évaluation de l'agressivité des cancers, elle reste prise en défaut dans certains cas de sarcomes utérins : il existe en particulier un continuum entre les tumeurs mésenchymateuses à potentiel de malignité incertain et les LMS.

Les tumeurs du muscle lisse à potentiel de malignité incertain sont des tumeurs dont les caractéristiques anatomopathologiques ne permettent pas de les classer en léiomyomes ou en LMS, malgré l'analyse par un anatomopathologiste expérimenté. Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion.

Ces tumeurs ont un bon pronostic, avec une survie à 5 ans de 92% et une survie sans récidive à 5 ans de 66% (34), mais elles présentent un risque de récidive sous forme de LMS, ainsi qu'un risque d'évolution métastatique.

La classification OMS 2003 introduit des critères plus stricts pour les LMS.
Ces critères ont pour but de limiter les erreurs diagnostiques : diagnostic de sarcome par excès devant des léiomyomes atypiques ou des tumeurs du muscle lisse à potentiel de malignité incertain ou au contraire diagnostic de tumeur bénigne devant un sarcome, avec des implications lourdes pour la prise en charge des patientes dans les deux cas.

C'est également pour cette raison que le Réseau de Référence en Pathologie des Sarcomes des tissus mous et des viscères (RRePS) a été créé, avec l'objectif principal d'assurer une deuxième lecture systématique pour tout nouveau cas de sarcome des tissus mous ou des viscères apparu après janvier 2010.

Il permet ainsi une meilleure prise en charge des sarcomes grâce à une meilleure connaissance épidémiologique, anatomopathologique et biologique de ces tumeurs rares.

A noter que, dans la classification, il est indiqué que le CS est à considérer comme une forme métaplasique du carcinome de l'endomètre, les portions épithéliales et mésenchymateuses dérivant de la même lignée cellulaire.
Du fait de son agressivité et de son pronostic défavorable lié à la portion sarcomateuse, les patientes présentant un CS ont été conservées pour l'analyse de la présente étude avec le reste des sarcomes utérins, tout en gardant à l'esprit le rapport étroit existant entre CS et carcinome.

La distinction entre les différents types histologiques de sarcome est importante, car elle a des conséquences sur la prise en charge thérapeutique et la surveillance.
On les distingue en macroscopie, microscopie et immunohistochimie (33), comme résumé dans le tableau 2.

Tableau 2 – Caractéristiques anatomopathologiques des sarcomes utérins

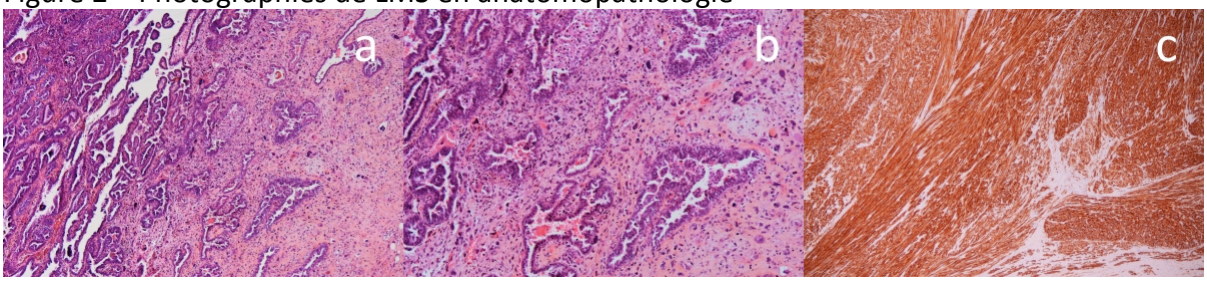
	LMS	SSE de bas grade	SSE de haut grade	CS	
Macroscopie	Nodule unique Mal limité Rose à gris pâle Nécrose, hémorragie	Nodule unique Bien limité Jaune Mou	Masse(s) polypoïdes(s) Charnue(s) Grise(s) à jaune(s) Nécrose, hémorragie	Masse polypoïde Volumineuse Nécrose, hémorragie	
Microscopie	Longs faisceaux Cytoplasme abondant éosinophile, fibrillaire	Réseau vasculaire Pas d'atypie Peu de mitoses	Pas de réseau vasculaire typique Atypies cytoplasmiques et mitoses nombreuses	2 contingents : - épithélial - sarcomateux	
Immuno-histochimie	Desmine Actine h-caldesmone ±récepteurs hormonaux	Vimentine CD10 Actine Récepteurs hormonaux	Pas de récepteurs hormonaux	Epithélial Ac anti-cytokeratine	Sarcome Vimentine Desmine CD10

Les caractéristiques les plus importantes des différents types histologiques sont probablement :

- la positivité de l'anticorps antidesmine pour le LMS,
- la présence d'un réseau vasculaire très riche constitué de nombreuses artérioles ressemblant aux artérioles spiralées de la phase sécrétoire, avec peu de mitoses, peu d'atypies cellulaires et des récepteurs hormonaux positifs pour le SSE de bas grade (contrairement au haut grade),
- le double contingent épithélial et sarcomateux du CS (anciennement tumeur müllerienne mixte maligne).

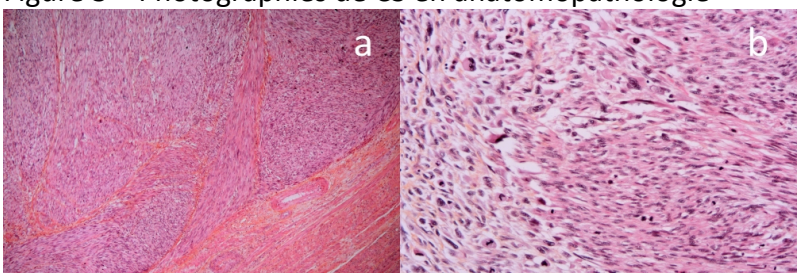
Des exemples de LMS et CS en microscopies sont donnés dans les Figures 2 et 3.

Figure 2 – Photographies de LMS en anatomopathologie



(a) Prolifération tumorale à cellules fusiformes (HESx100), (b) Atypies cellulaires et mitoses (HESx200), (c)Positivité des cellules tumorales avec l'anticorps anti-H-Caldesmon (marqueur musculaire lisse)

Figure 3 – Photographies de CS en anatomopathologie



(a) Prolifération tumorale mixte associant une composante adénocarcinomateuse (type séreux) et une composante sarcomateuse peu différenciée (HESx100), (b) Cellules avec atypies marquées au sein de la composante sarcomateuse (*) (HESx200)

Les cellules tumorales peuvent surexprimer les récepteurs hormonaux, toujours pour les SSE de bas grade, inconstamment pour les LMS et les CS. Les SSE de haut grade n'expriment jamais ces récepteurs. La recherche d'une surexpression des récepteurs hormonaux est utile pour orienter vers l'origine utérine d'une lésion métastatique, mais aussi comme cible thérapeutique potentielle.

Dans la plupart des SSE de bas grade, la fusion de deux gènes JAZF1 et JJAZ1 par translocation t(7;17) est retrouvée.

Le grade de la tumeur est déterminé en fonction de la différenciation tumorale, du nombre de mitoses et de l'étendue de la nécrose, selon la classification de la FNCLCC (voir

détermination du grade histologique en annexe 1). D'autres classifications existent comme celle de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) mais sont moins utilisées.
Le grade a une valeur prédictive quant au développement de métastases, et pronostique quant à la survie globale (35).

Dans une méta-analyse, il a été montré l'intérêt de la TEP au 18F-FDG pour différencier sarcomes de haut et de bas grade, mais de toutes localisations , utérine et extra-utérines (36).

2.5. Stadification

La stadification des sarcomes utérins a été révisée en 2009 (37) et repose en très grande partie sur la stadification chirurgicale. Auparavant, la stadification FIGO était commune pour les carcinomes et les différents types de sarcomes de l'endomètre. La révision de 2009 introduit des classifications distinctes pour les carcinomes et les différents types de sarcomes (14).
Le CS partage la classification des carcinomes de l'endomètre, contrairement aux autres types de sarcomes, pour les raisons décrites plus haut.
Cette classification est présentée en annexe 2.

Les sites métastatiques principaux (mais non exhaustifs) sont le poumon, le foie, les reins, l'encéphale et les os pour le LMS, les ganglions pour le SSE et le poumon et le péritoine pour le CS (38). Les différences entre les sites de métastases, leur fréquence et leur délai d'apparition en fonction du type de sarcome n'ont pas été étudiées plus en détail.

L'imagerie a une place dans le bilan d'extension pour la recherche d'extension à distance. La recherche de métastases repose avant tout sur la TDM thoraco-abdomino-pelvienne, mais l'apport de la TEP/TDM au 18F-FDG doit être étudié.

2.6. Traitements

Le traitement des sarcomes utérins est peu standardisé : il n'existe pas de recommandation et les pratiques diffèrent selon les équipes.
Pour aider à la décision thérapeutique et harmoniser les pratiques de soin en France, l'INCa a créé en 2009 le réseau NetSarc, Réseau de Référence Clinique des Sarcomes des tissus mous, des os et des viscères, coordonné par 3 sites, collaborant étroitement avec 25 centres experts répartis sur tout le territoire national.

Les objectifs de ce réseau sont multiples :
1. Définir les recommandations de prise en charge,
2. L'activité de recours pour la prise en charge des patients,
3. Initier et coordonner les recherches sur ces cancers rares,
4. Participer à la surveillance épidémiologique,
5. Structurer une filière de soins pour les patients,
6. La formation et l'information, des soignants et des patients.

Le traitement repose avant tout sur la chirurgie, qui se doit d'être la plus complète possible, en évitant particulièrement la fragmentation de la tumeur dans la cavité abdominale,

responsable d'une augmentation de la mortalité et des rechutes néoplasiques intra-abdominales (22)(23).

Pour les sarcomes opérables d'emblée, le standard thérapeutique est l'exérèse chirurgicale (hystérectomie totale au minimum pour les tumeurs limitées à l'utérus, avec annexectomie bilatérale si stade II ou III de la classification FIGO et exérèse des localisations métastatiques visibles), par laparotomie en cas d'utérus volumineux et en proscrivant la voie vaginale.

Dans le cas des CS uniquement, l'hystérectomie et l'annexectomie doivent être associées systématiquement à une lymphadénectomie pelvienne (voire lombo-aortique en cas d'adénomégalie), à une omentectomie et à des biopsies péritonéales multiples.

Si le diagnostic de sarcome utérin est fait sur une pièce de myomectomie, une reprise chirurgicale avec hystérectomie de complément et annexectomie bilatérale est indiquée.
Si l'hystérectomie avec annexectomie avait déjà été réalisée et qu'il s'agit d'un LMS ou d'un SSE, aucune chirurgie de complément n'est nécessaire.

En cas de tumeur non opérable, il n'existe pas de standard de traitement. Une radiothérapie à visée palliative peut être proposée (39). La chimiothérapie ne fait pas partie des options retenues dans cette indication.

Actuellement, aucune stratégie de traitement adjuvant n'a fait la preuve d'une supériorité dans l'amélioration de la survie.
La radiothérapie adjuvante n'est pas recommandée en routine (19), car elle n'a pas démontré de bénéfice en terme de survie globale ou sans progression (40), mais peut être discutée en RCP en présence de critères de mauvais pronostic (invasion locale et haut grade, en particulier dans les CS, avec une amélioration du contrôle local).

En l'absence d'étude fiable, les protocoles de chimiothérapie devront également être discutés en RCP pour chaque patiente. Il semble exister un bénéfice en survie sans progression (médiane de survie sans progression à 13 mois, 39 mois pour les stades I et II) en faveur d'une chimiothérapie adjuvante de type gemcitabine – docetaxel dans les LMS de haut grade, mais ces résultats sont issus d'une étude dont la méthodologie est contestable, sans groupe contrôle, comparée aux cohortes historiques (41).
Les autres chimiothérapies ayant montré un intérêt dans le traitement des LMS sont la doxorubicine, l'ifosfamide et la dacarbazine (42).

Chez les patientes ayant un CS de stade avancé (III et IV) avec maladie résiduelle ou récidive, une polychimiothérapie à base d'ifosfamide semble améliorer la survie globale selon une méta-analyse de 2013 (diminution du risque de décès, HR = 0,75 – IC : 0,6-0,94 dans une étude et HR = 0,72 – IC : 0,58-0,9 dans une autre étude) (43).

L'hormonothérapie peut être bénéfique dans le cas des tumeurs avec récepteurs hormonaux positifs en rechute, particulièrement les SSE de bas grade (44), mais le tamoxifène est contre-indiqué du fait de son effet agoniste des récepteurs hormonaux sur les cellules du système génital. Les inhibiteurs de l'aromatase sont préférés et semblent avoir une bonne efficacité (45).

Les traitements antiangiogéniques semblent également prometteurs : en situation de rechute ou de maladie résiduelle des CS, le pazopanib a montré un intérêt dans une étude de phase II (46) (survie globale de 8,7 mois et survie sans progression de 2 mois, avec 15,8% des patients ayant une survie sans progression supérieure ou égale à 6 mois).

L'apport de la TEP/TDM au 18F-FDG dans l'évaluation thérapeutique doit être estimé. Elle pourrait permettre une évaluation rapide de la sensibilité tumorale à un traitement, et éviter l'utilisation prolongée d'une thérapeutique inefficace ayant des effets indésirables.

2.7. Pronostic

Le pronostic des sarcomes utérins est globalement sombre : la survie globale à 5 ans varie entre 28 et 45%. La survie à 5 ans est comprise entre 22 et 40% pour les LMS, 57 et 70% pour les SSE et 6 et 41% pour les CS, tous stades confondus (39).

Le bon pronostic des SSE ne doit pas masquer les différences existantes : s'il est vrai que les SSE de bas grade ont un bon pronostic (survie à 5 ans supérieure à 80%), les SSE de haut grade ont une survie très inférieure (moins de 50% à 5 ans). Le SSE de bas grade est donc le seul sarcome utérin de bon pronostic. Il est caractérisé par une croissance lente et la fréquence élevée de récidives locales tardives, rendant nécessaire le suivi à très long terme (en pratique à vie).

Il n'existe pas de consensus concernant les facteurs pronostiques, en dehors du grade, défini grâce au nombre de mitoses par champs avec un seuil de 10 (39), mais uniquement dans le cas des SSE : il n'a pas montré de valeur pronostique pour les autres types histologiques.

Les autres facteurs pronostiques potentiels de survie globale, tous types histologiques confondus, sont le stade FIGO de la maladie, l'âge de la patiente, les sujets jeunes ayant un meilleur pronostic, et possiblement l'origine ethnique des patientes : dans une seule étude (47), il a été montré que les patientes afro-américaines avaient un pronostic plus sombre que les patientes caucasiennes.
Toutefois les études sur le sujet sont hétérogènes et menées sur de faibles effectifs.

2.8. Surveillance

Les stratégies de surveillance après traitement des sarcomes utérins n'ont pas été étudiées et il n'existe pas de stratégie consensuelle validée.
L'approche la plus souvent retrouvée et récemment décrite par l'ESMO consiste en un examen clinique à intervalle régulier dépendant du type de sarcome (19) :

- les sarcomes de haut grade ou de grade intermédiaire de malignité avec un suivi tous les 3-4 mois les 2 à 3 premières années puis tous les 6 mois jusqu'à la 5ème année puis tous les ans,
- les sarcomes de bas grade de malignité tous les 4-6 mois les 5 premières années puis tous les ans. L'examen clinique est associé à une radiographie thoracique (ou à une TDM thoracique) environ tous les 6 mois.

Aucun dosage de marqueur sérique n'est décrit dans ces recommandations.
Bien que permettant de détecter la récidive plus précocement, il n'est pas prouvé que l'association IRM pelvienne – TDM thoracique soit supérieure à l'examen clinique et la radiographie thoracique.

La TEP/TDM au 18F-FDG fait partie des options proposées par l'ESMO dans ces mêmes recommandations en cas de suspicion de récidive de sarcome des tissus mous, mais pas à titre de surveillance systématique.

Les sarcomes utérins sont donc constitués de plusieurs sous-groupes différents, tant sur le plan histologique qu'épidémiologique, du pronostic ou de la réponse aux traitements disponibles.

Il n'existe aucun consensus sur la place de l'imagerie, en particulier de la TEP/TDM au 18F-FDG, lors du bilan d'extension initial ou au cours du traitement ou de la surveillance.

3. ANALYSE

3.1. Matériel et Méthode

Population

Une étude rétrospective de 45 patientes a pu être réalisée sur une cohorte initiale de 61 patientes atteintes ou suspectées d'être atteintes d'un sarcome utérin.

Il s'agissait de patientes ayant eu une TEP/TDM au 18F-FDG entre décembre 2003 et décembre 2013 pour bilan d'extension initial, bilan de récidive (suspectée sur le plan clinique du fait principalement de douleurs ou sur les examens d'imagerie, ou avérée), évaluation thérapeutique ou surveillance d'un sarcome utérin (LMS, SSE, CS) à l'Institut Curie (sites Saint-Cloud et Paris) et à l'Hôpital Européen Georges Pompidou.

Une recherche par mots-clefs à partir des comptes-rendus de TEP/TDM (sarcome utérin, léiomyosarcome utérin, carcinosarcome utérin, sarcome du stroma endométrial) a été effectuée pour sélectionner les dossiers à analyser.

Les données démographiques, histologiques, radiologiques et thérapeutiques concernant ces patientes ont également été collectées rétrospectivement dans les dossiers médicaux.

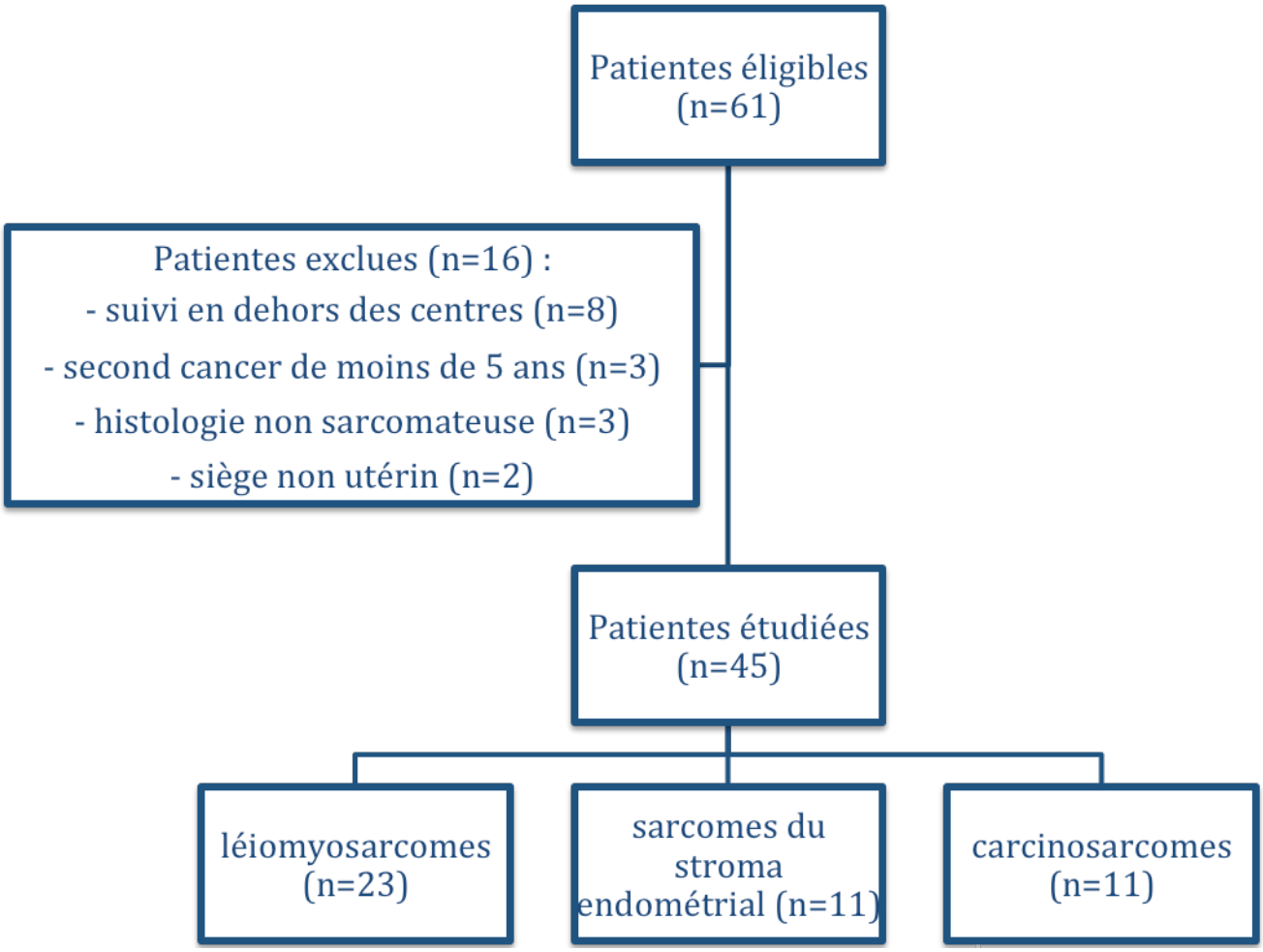
Les dates de décès ont été relevées. Les patientes admises en unité de soins palliatifs et dont la date de décès n'était pas indiquée ont été considérées comme décédées à la date d'admission. Les patientes en vie au 1er février 2014 ont été censurées à la date de leur dernier suivi, clinique ou d'imagerie, pour l'analyse en survie.

Seize patientes ont finalement été exclues de cette étude pour les motifs suivants :

- absence d'examen de référence (histologie ou imagerie) ou de suivi dans l'un des centres susmentionnés (n=8),
- antécédent de cancer autre de moins de cinq ans, en dehors d'une tumeur neuroendocrine du grêle de découverte fortuite sans traduction métabolique sur la TEP/TDM de bilan d'extension préopératoire (n=3 dont 2 carcinomes mammaires et 1 adénocarcinome rectal),
- histologie définitive autre que sarcome (n=3 dont 1 léiomyome, 1 carcinome épidermoïde et 1 adénocarcinome),
- primitif retrouvé autre qu'utérin (avec 2 sarcomes de l'ovaire).

La constitution de la cohorte est résumée dans l'Organigramme 1.

Organigramme 1 – Constitution de la cohorte



Paramètres d'acquisition TEP/TDM

Les acquisitions ont été réalisées 60 minutes après l'injection de 18F-FDG sur un appareil hybride TEP/TDM dédié (Discovery LS ou Discovery 690 ; General Electric Healthcare, Milwaukee, WI, USA ou Gemini ; Philips Healthcare, Andover, MA, USA). En cas de suivi, les différentes TEP/TDM ont été réalisées sur le même appareil pour une patiente donnée.

Les patientes avaient pour consigne d'être à jeun au moins 6h avant l'injection.
La glycémie a été mesurée avant injection, pour s'assurer qu'elle était inférieure à 9 mmol/L.
La dose de 18F-FDG injectée était de 4-5 MBq/kg pour les acquisitions sur appareils non temps de vol et 3-3,5 MBq/kg pour les acquisitions sur l'appareil de dernière génération disposant de la technologie temps de vol (Discovery 690).

Après l'injection, les patientes restaient au repos, sans stimulation, jusqu'à l'acquisition.
Les patientes étaient placées en décubitus dorsal en respiration libre pour la partie TEP comme pour la partie TDM.

L'acquisition TDM, sans injection de produit de contraste, était réalisée avec les paramètres suivants : 120-140 mAs ; 120-140 kV ; épaisseur de coupe 5 mm ; 0,8 s par rotation ; vitesse d'avancée de la table 22,5 mm/s.
L'acquisition TEP était faite en mode 2D ou 3D, du crâne à mi-cuisses, immédiatement après l'acquisition TDM, à raison de 2 à 3 minutes par pas.

Interprétation de la TEP/TDM

Les TEP/TDM ont été relues a posteriori par un médecin nucléaire junior, en connaissance des données cliniques et radiologiques antérieures.

Les foyers hypermétaboliques d'intensité supérieure à celle du bruit de fond environnant étaient considérés comme d'origine néoplasique, sauf ceux dans des zones de métabolisme physiologique. En présence d'un de ces foyers, la TEP/TDM était considérée comme positive.

La TEP/TDM était considérée comme négative en l'absence de foyer hypermétabolique ou en présence de foyers physiologiques.
Les sites de positivité ont été répertoriés, ainsi que la SUVmax de la lésion la plus intense pour chaque examen.
La SUVmax a été déterminée par mesure au sein d'une région d'intérêt sphérique de taille adaptable (TEP Philips) ou au sein d'une région d'intérêt cubique déterminant ensuite automatiquement un volume métabolique grâce au contourage de la région ayant une SUVmax à au moins 42% de la SUVmax (TEP General Electric).

Les résultats de la TEP/TDM ont été comparés aux données histologiques, lorsqu'elles étaient disponibles, aux données radiologiques (TDM, IRM ou échographie) et au suivi clinique à au moins 6 mois de l'examen. La positivité ou la négativité des examens de comparaison en imagerie ont été déterminée à partir des comptes rendus et de l'évolutivité des lésions.

Lors de l'analyse, les TEP/TDM positives ont été considérées comme des vrais positifs si les examens ultérieurs (histologie, imagerie ou suivi clinique à 6 mois) retrouvaient des lésions malignes et comme des faux positifs dans le cas contraire.

Les TEP/TDM négatives ont été considérées comme de vrais négatifs si les examens ultérieurs ne retrouvaient pas de lésions malignes et comme des faux négatifs dans le cas contraire.

L'analyse a été faite par examen, puis par site en fonction des foyers hypermétaboliques retrouvés en TEP/TDM.

L'acquisition TDM était utilisée pour la correction d'atténuation et pour la localisation anatomique. Les anomalies morphologiques visibles en TDM sans traduction sur l'imagerie fonctionnelle (par exemple nodule pulmonaire ou péritonéal non hypermétaboliques) ont été décrites, mais n'ont pas été prises en compte pour le calcul des indices de performance.

Analyses statistiques

Les moyennes d'âge et la survie ont été comparées entre les différents types histologiques et entre les centres grâce au test de Student.
Les proportions des différents stades FIGO et des récidives entre ces mêmes groupes ont été comparées grâce au test Chi2, ou au test de Fisher en cas d'effectif insuffisant.
La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour estimer la survie, et le test du log-rank pour la comparaison des courbes de survie ainsi estimées.
Les recherches de corrélation entre données numériques ont été faites grâce au test de corrélation de Pearson.
Les résultats ont été jugés significatifs lorsque la valeur du p était inférieure à 0,05.

3.2. Résultats

Analyse de la population

Les caractéristiques démographiques des 45 patientes sont mentionnées dans le Tableau 3.

Tableau 3 – Caractéristiques des patientes (n=45)			
Age (années)	Moyenne ± déviation standard (DS)		59 ± 12
	Intervalle		36 - 91
Histologie (n)	LMS		23
	SSE		11
	CS		11
		De bas grade	8
		De haut grade	3
Stade FIGO (n)	I		24
	II		3
	III		6
	IV		9
	Non retrouvé		3
Traitements initiaux (n)	Chirurgie		44
	Radiothérapie		22
	Curiethérapie		10
	Chimiothérapie		26
	Aucun		1
Nombre de TEP/TDM (n) par patiente	1		20
	2		12
	3		3
	4		1
	5		1
	6		4
	7		4

La médiane de suivi depuis la première TEP/TDM au 18F-FDG était de 25 mois (intervalle 0-119), sans différence significative entre les types histologiques (p=0,86 entre les groupes CS et LMS ; p=0,68 entre les groupes SSE et LMS et p=0,88 entre les groupes SSE et CS).

Le suivi des patientes était clinique et radiologique (TDM thoraco-abdomino-pelviennes en plus des TEP/TDM). Des IRM étaient parfois demandées en cas de suspicion de récidive, centrées sur la région douteuse : IRM pelvienne ou osseuse.

La référence prise pour preuve de la nature néoplasique des foyers hypermétaboliques suspects en TEP/TDM a été l'analyse histologique dans 22 cas, l'imagerie dans 72 cas (TDM dans 59 cas, IRM dans 12 cas et échographie dans 1 cas) et le suivi clinique à 6 mois dans 20 cas.

Tous types histologiques confondus, la médiane de survie globale était de 42 mois (intervalle 0-287) et la médiane de survie sans récidive de 21 mois (intervalle 0-261).

Au moment de l'analyse statistique, 18 patientes étaient toujours en vie (40% : 9/23 LMS, 5/11 SSE de bas grade et 4/11 CS) et 27 étaient décédées (60%).
Une patiente était décédée des suites de complications post-chirurgicales immédiates (d'où l'absence de suivi) et les autres de complications liées à la progression de leur maladie (sepsis principalement lié à une occlusion ou une perforation digestive sur carcinose péritonéale, défaillance d'organe liée à une atteinte métastatique étendu, pulmonaire ou hépatique, embolie pulmonaire du fait de l'augmentation du risque thrombogène).

Les populations de Curie (n=25) et l'HEGP (n=19) étaient comparables – une patiente avait été suivie dans les deux centres successivement, et donc exclue de la comparaison :

- âge moyen respectivement de 61 et 56 ans (p=0,17),
- répartition des types histologiques respectivement : 56% versus 42% de LMS (p=0,36), 20% versus 16% de SSE de bas grade (p=0,72), 8% versus 5% de SSE de haut grade (p=0,72) et 16% versus 37% de CS (p=0,11),
- répartition des stades respectivement : 64% versus 37% de stade I (p=0,07), 8% versus 5% de stade II (p=0,72), 8% versus 21% de stade III (p=0,21), 12% versus 32% de stade IV (p=0,11) et 8% versus 5% de stade non connu (p=0,72),
- décès dans les deux groupes respectivement de 56% versus 63% (p=0,63),
- survie globale respectivement 59,5 versus 62,8 mois (p=0,53) et survie sans récidive respectivement de 35,3 versus 53,3 mois (p=0,32).

Au cours du suivi des 45 patientes, 114 TEP/TDM au 18F-FDG ont été réalisées.
Parmi ces 114 examens, 22 étaient réalisés pour bilan d'extension initial, 26 pour bilan de récidive (suspectée ou avérée), 35 pour évaluation thérapeutique et 31 pour surveillance simple, sans argument clinique, biologique ou radiologique évoquant une récidive.
La répartition des indications d'examens en fonction des types histologiques est résumée dans le tableau 4.

Tableau 4 – Répartition des indications d'examens en fonction des types histologiques

	LMS	SSE	CS	Total
Bilan d'extension initial	13	3	6	22
Bilan de récidive	10	12	4	26
Evaluation thérapeutique	20	5	10	35
Surveillance	14	6	11	31
Total	57	26	31	114

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative des indications d'examens entre les examens réalisés à Curie (n=71) et à l'HEGP (n=43) :

- 16% versus 25% de bilans d'extension initial (p=0,19),
- 25% versus 19% de bilan de récidive (p=0,4),
- 32% versus 19% de surveillance (p=0,1),
- 27% versus 37% d'évaluation thérapeutique (p=0,24).

Les caractéristiques des patientes en fonction des types histologiques sont données dans le tableau 5.

Tableau 5 – Caractéristiques des patientes en fonction des types histologiques.

		LMS	SSE	CS
Age moyen (années) ± DS (intervalle)		60 ± 10 (36-81)	53 ± 9 (38-73)	64 ± 14 (42-91)
Total				
Stades FIGO (n)	I	14	7	3
	II	2	0	1
	III	1	2	3
	IV	5	1	3
	Non retrouvé	1	1	1
Pts décédées (n)		14	6	7
Pts ayant récidivé (n)		14	5	6

Les patientes ayant un SSE étaient significativement plus jeunes que celles ayant un CS (p= 0,046) et avaient tendance à être plus jeunes que les patientes ayant un LMS (p=0,072). Il n'y avait pas de différence d'âge entre les groupes LMS et CS (p=0,38).

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative de répartition des stades FIGO entre les groupes histologiques, mais des tendances se dessinaient :

- les stades I étaient plus représentés dans les groupes SSE et LMS que dans le groupe CS (p=0,087 et p=0,067 respectivement)
- plus de stades III dans le groupe CS que dans le groupe LMS (p=0,089)

Sarcomes utérins et cancers du sein

Sur les 45 patientes, 7 avaient un antécédent de cancer du sein datant de plus de 5 ans (médiane 9,5 ans, intervalle 7-12 ans ; 2 dans le groupe LMS et 5 dans le groupe CS). Un traitement antérieur par tamoxifène a été retrouvé pour 3 de ces patientes (1 LMS et 2 CS). Une patiente a été dépistée pour un cancer du sein 10 mois après la découverte de son sarcome (dans le groupe CS).

Il y avait une proportion significativement plus importante d'antécédent de cancer du sein dans le groupe CS que dans le groupe LMS (p=0,007).

La survie globale et la survie sans récidive étaient plus courtes chez les patientes ayant un antécédent de cancer du sein que chez les autres patientes.
La médiane de survie globale était de 22 mois (intervalle 8-53 mois) chez les patientes ayant un antécédent de cancer du sein versus 40 mois (intervalle 0-275 mois) pour les autres patientes (p=0,054 proche de la significativité).
La médiane de survie sans récidive était de 11 mois (intervalle 5-46 mois) chez les patientes ayant un antécédent de cancer du sein, versus 21 mois (intervalle 0-191 mois) pour les autres patientes (p=0,045).

Ces résultats ne semblent pas dus à la plus grande proportion de CS dans le groupe de patientes ayant eu un cancer du sein, puisque qu'il n'existe pas de différence en survie globale ou en survie sans récidive entre les groupes LMS et CS (p=0,68 et p=0,5 respectivement).

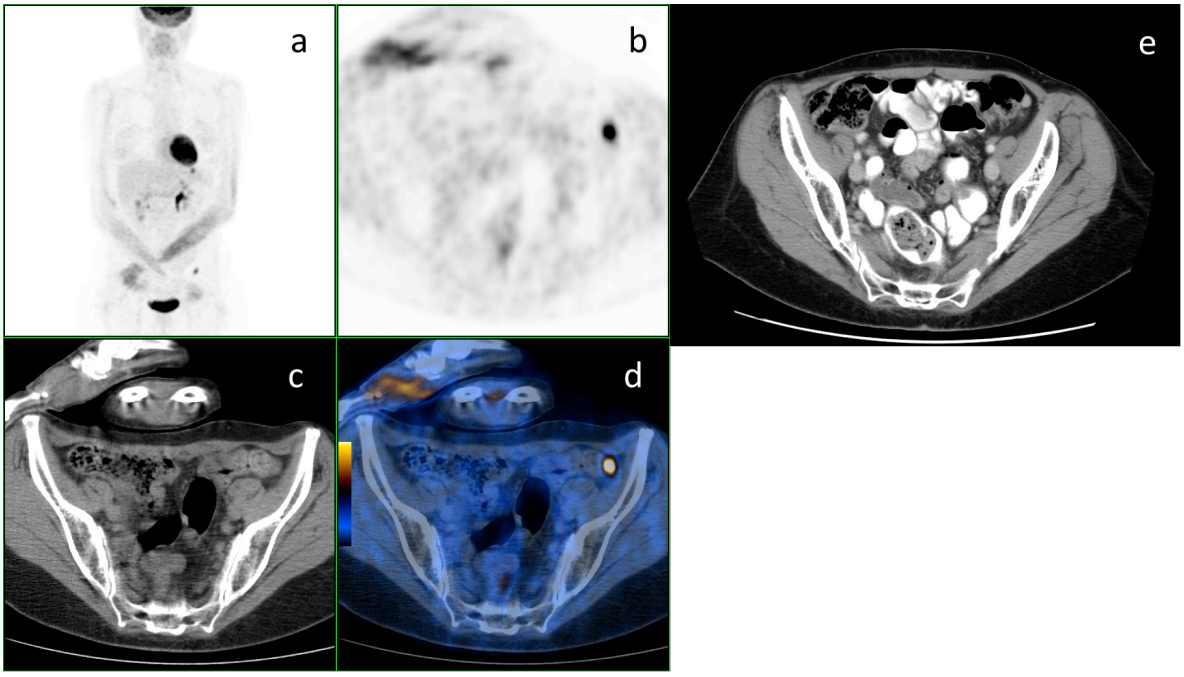
Enfin, sur les 3 patientes exclues pour antécédent de cancer de moins de 5 ans, 2 ont été exclues pour antécédent de cancer du sein. Au total, 10 patientes ont eu un cancer du sein dans la population éligible.

Analyse des examens TEP/TDM

Les patientes ont eu en moyenne 2,53 TEP/TDM au cours de leur suivi (intervalle 1-7).

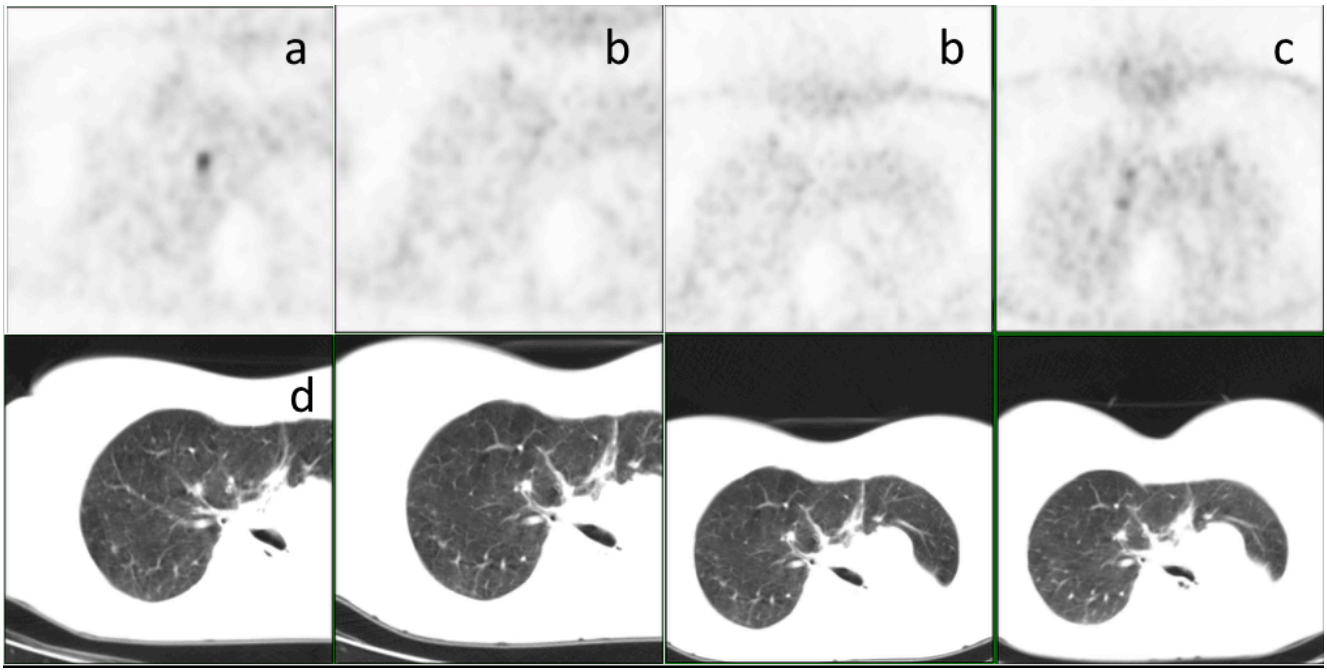
Sur les 114 examens réalisés, 35 ont été classés comme vrais négatifs, 64 comme vrais positifs (exemple en Figures 4, 5 et 6), 1 comme faux positif et 14 comme faux négatifs (exemples en Figures 7).

Figure 4 – Exemple de vrai positif péritonéal de la TEP/TDM



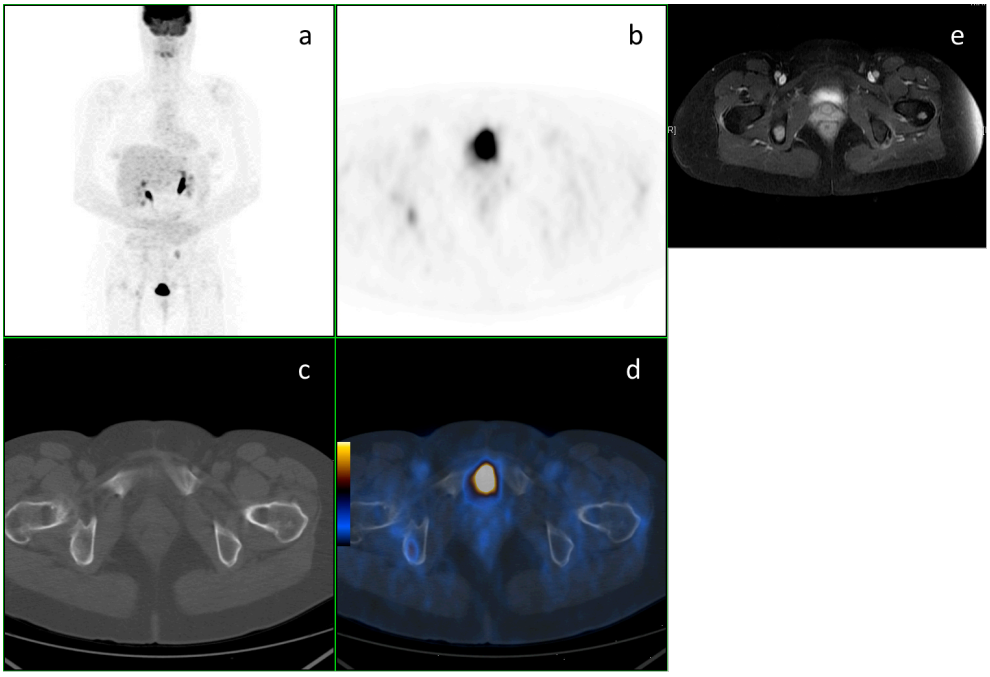
MIP TEP (a), coupes abdominales axiales TEP (b), TDM (c) et fusion (d) montant une récidive péritonéale et hépatique, non vue en imagerie morphologique (e) chez une patiente suivie pour un LMS de haut grade. La récidive sera visible 5 mois plus tard en TDM.

Figure 5 – Exemple de vrai négatif et de vrai positif pulmonaire de la TEP/TDM



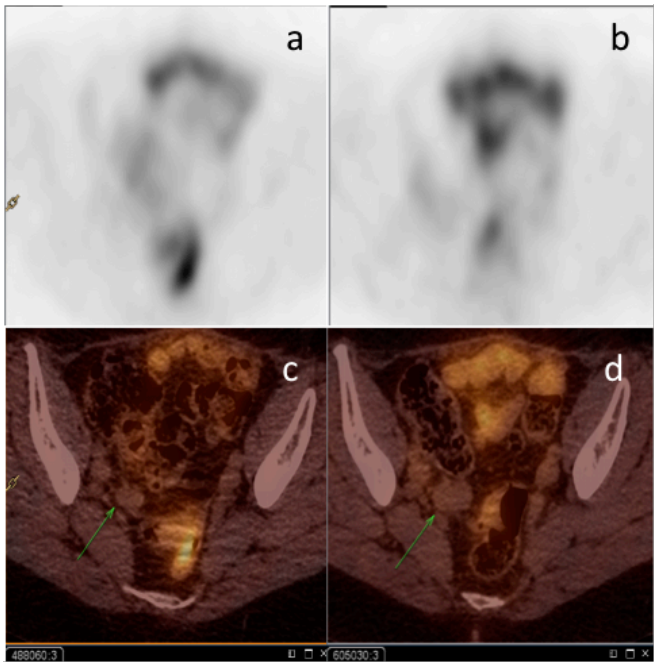
Coupes axiales pulmonaires TEP non corrigées d'atténuation en pré-thérapeutique (a) d'un LMS, montrant des foyers hypermétaboliques correspondant sur la TDM (d) à des nodules pulmonaires. La TEP post-thérapeutique (b) montre la disparition de ces foyers. La TEP de surveillance (c) réalisée par la suite montre une reprise évolutive pulmonaire.

Figure 6 – Exemple de vrai positif osseux de la TEP/TDM



MIP TEP (a), TEP coupes axiales en fenêtre osseuse passant par le bassin en TEP (b), TDM (c) et fusion (d) montrant une récidive osseuse (ici ischion droit) non visible en TDM lors de la surveillance d'un LMS. La récidive sera confirmée deux mois plus tard en IRM du bassin (e).

Figure 7 – Exemple de faux négatif péritonéal de la TEP/TDM



Coupes axiales TEP (a) et fusion avec la TDM en fenêtre abdominales (c) montrant un nodule péritonéal non hypermétaboliques au cours de la surveillance d'un CS de bas grade. La TEP réalisée 11 mois plus tard (b) et la fusion avec la TDM associées (d) montrent une augmentation en taille de 50% de ce nodule, toujours sans traduction métabolique.

Les caractéristiques des examens classés comme faux négatifs ou faux positifs sont regroupées dans le tableau 6 : histologie de la tumeur primitive, site et taille de la lésion discordante entre les résultats de la TEP/TDM et l'examen pris comme référence, et les circonstances particulières pouvant avoir eu une incidence sur les résultats de la TEP/TDM.

Les tumeurs n'ayant jamais montré d'avidité pour le 18F-FDG sont indiquées par un astérisque (jamais d'examen TEP/TDM au 18F-FDG positif initialement ou au cours du suivi).

Tableau 6 – Caractéristique des lésions dans le cas des examens discordants

	Histo.	Grade	Lésions discordantes	Taille des lésions (mm)	Circonstances et indication de la TEP	Intervalle TEP – référence
FN*	LMS	3	Poumon	6	Bilan d'extension initial	3 mois
FN*	LMS	3	Péritoine	49x32	Surveillance	1 mois
FN*	LMS	3	Péritoine	72x41	Surveillance	10 jours
FN*	SSE	bas	Péritoine	15	Bilan d'extension initial	6 jours
FN*	SSE	bas	Os	/	Bilan de récidive, laminectomie récente	8 jours
FN*	SSE	bas	Poumon	11	Bilan de récidive	3 mois
FN **FN***	SSE CS	bas Haut	Poumon Ganglions	9 ?	Surveillance Bilan d'extension initial, découverte en histologie	5 mois 1 jour
FN*	CS	Bas	Péritoine	16	Surveillance	15 jours
FN*	CS	Bas	Péritoine	20	Surveillance	2 mois
FN*	CS	Bas	Péritoine	27	Surveillance	5 mois
FN*	CS	bas	Péritoine	30	Surveillance	6 mois
FN	CS	?	Ganglions et utérus	?	Evaluation thérapeutique, découverte en histologie (taille des reliquats inconnue)	1 mois
FN	CS	?	Cervelet	28x25	Evaluation thérapeutique	3 mois
FP	CS	3	Ganglions	?	Bilan d'extension initial, foyers au contact de clips	10 jours

Les indices de performance de la TEP/TDM ont été calculés à partir des données collectées.

Pour l'ensemble des types histologiques les sensibilités (Se), spécificités (Sp), valeurs prédictives positives (VPP), valeurs prédictives négatives (VPN) et exactitudes sont données dans le tableau 7.

Tableau 7 – Indices de performance par patientes, tous types histologiques confondus

Indication	total	VP	VN	FP	FN	Se	Sp	VPP	VPN	Exactitude
Toutes confondues	114	66	35	1	12	85%	97%	99%	74%	89%
Bilan d'extension initial	22	11	9	1	1	92%	90%	92%	90%	91%
Surveillance	31	11	13	0	7	61%	100%	100%	65%	77%
Evaluation thérapeutique	35	21	12	0	2	91%	100%	100%	86%	94%
Bilan de récidive	26	18	6	0	2	90%	100%	100%	75%	92%

Deux examens TEP/TDM réalisés pour suspicion de récidive ont été plus précocement positifs que l'imagerie TDM, que ce soit la TDM associée à la TEP/TDM ou la TDM réalisée spécifiquement pour la recherche de récidive : un foyer osseux (Figure 6) et un foyer péritonéal (Figure 4) ont ainsi été détectés avant toute anomalie morphologique.

Résultats en fonction des types histologiques

Les indices de performance par sous-groupe en fonction du type de sarcome et de l'indication de l'examen sont indiqués dans les tableaux 8 à 13, en analyse par examen puis par site pour chaque histologie.

Les valeurs marquées d'un astérisque sont calculées sur des effectifs faibles (pour certains sites métastatiques rarement atteints particulièrement) et doivent être interprétées avec précaution.

LMS :

Dans le groupe LMS, 3 examens ont été classés faux négatifs (soit 5% des examens), tous pour des LMS de haut grade (grade 3 de la FNCLCC) :

- 1 dans le cadre du bilan d'extension initial : nodule pulmonaire de 9 mm d'évolution morphologique rapide ultérieurement,
- 2 dans le cadre de la surveillance pour la même patiente : lésion péritonéale volumineuse et évolutive morphologiquement (49x32 mm puis 72x41 mm dans le plan axial), pour laquelle une étude histologique a confirmé le caractère métastatique.

Tableau 8 – Indices de performance par examen : LMS

Indication	total	VP	VN	FP	FN	Se	Sp	VPP	VPN	Exactitude
Toutes confondues	57	35	19	0	3	92%	100%	100%	86%	95%
Bilan d'extension initial	13	5	7	0	1	83%	100%	100%	86%	92%
Surveillance	14	6	6	0	2	75%	100%	100%	75%	86%
Evaluation thérapeutique	20	15	5	0	0	100%	100%	100%	100%	100%
Bilan de récidive	10	9	1	0	0	100%	100%	100%	100%	100%

Tableau 9 – Indices de performance par site : LMS

Sites	total	VP	VN	FP	FN	Se	Sp	VPP	VPN	Exactitude
Utérus	4	4	0	0	0	100%*	/	100%*	/	100%*
Ganglions	7	6	1	0	0	100%	100%	100%	100%	100%
Péritoine	15	11	2	0	2	85%	100%	100%	50%	87%
Poumons	22	20	1	0	1	95%	100%	100%	50%	95%
Os	17	14	3	0	0	100%	100%	100%	100%	100%
Foie	17	17	0	0	0	100%	/	100%	/	100%
Muscles	6	6	0	0	0	100%	/	100%	/	100%
Thyroïde	5	5	0	0	0	100%*	/	100%*	/	100%*
Surrénale	2	2	0	0	0	100%*	/	100%*	/	100%*
Pancréas	1	1	0	0	0	100%*	/	100%*	/	100%*
Rein	1	1	0	0	0	100%*	/	100%*	/	100%*
Pas de lésion	11	0	11	0	0	/	100%	/	100%	100%

SSE :

Dans le groupe SSE, 4 examens ont été classés faux négatifs (soit 15% des examens), tous pour des SSE de bas grade :

- 1 lors du bilan d'extension initial : nodule péritonéal de 15 mm, métastatique, confirmé en histologie,
- 1 en cours de surveillance : nodule pulmonaire de 9 mm évoluant morphologiquement sur une TDM réalisée 5 mois après la TEP/TDM,
- 2 lors du bilan de récidive, pour une même patiente :
    - la première fois pour une lésion osseuse découverte initialement sur une IRM réalisée pour douleurs dorsales, avec risque neurologique, traitée par laminectomie. La TEP/TDM réalisée un mois et demi après laminectomie concluait à de probables remaniements inflammatoires post-chirurgicaux, mais une reprise chirurgicale 8 jours après l'examen a confirmé la persistance de l'atteinte néoplasique,
    - la deuxième fois pour un nodule pulmonaire de 11 mm augmentant en taille sur une TDM réalisée 3 mois après la TEP/TDM.

Tableau 10 – Indices de performance par examen : SSE

Indication	total	VP	VN	FP	FN	Se	Sp	VPP	VPN	Exactitude
Toutes confondues	26	14	9	0	3	82%	100%	100%	75%	88%
Bilan d'extension initial	3	2	1	0	0	100%*	100%*	100%*	100%*	100%*
Surveillance	6	1	4	0	1	50%	100%	100%	83%	83%
Evaluation thérapeutique	5	5	0	0	0	100%*	/	100%*	/	100%*
Bilan de récidive	12	6	4	0	2	75%	100%	100%	67%	83%

Tableau 11– Indices de performance par site : SSE

Sites	total	VP	VN	FP	FN	Se	Sp	VPP	VPN	Exactitude
Utérus	2	2	0	0	0	100%*	/	100%*	/	100%*
Ganglions	4	4	0	0	0	100%*	/	100%*	/	100%*
Péritoine	11	10	0	0	1	91%	/	100%	/	91%
Poumons	6	3	1	0	2	60%	100%	100%	33%	67%
Os	5	3	1	0	1	75%*	100%*	100%*	50%*	80%*
Muscle	1	1	0	0	0	100%*	/	100%	/	100%*
Plèvre	1	0	1	0	0	/	100%*	/	100%*	100%*
Pas de lésion	5	0	5	0	0	/	100%*	/	100%*	100%*

CS :

Dans le groupe CS, 7 examens ont été classés faux négatifs (soit 22% des examens) :

- 1 lors du bilan d'extension initial, la TEP/TDM étant bien positive sur l'utérus, mais négative au niveau ganglionnaire. L'analyse histologique a montré une atteinte ganglionnaire avec effraction capsulaire (1N+/5), mais sans précision sur la taille (atteinte partielle ou infracentimétrique possible),
- 4 en cours de surveillance, pour une même patiente ayant des nodules péritonéaux évolutifs morphologiquement,
- 2 en cours d'évaluation thérapeutique :
    - un pour une atteinte encéphalique sus- et sous-tentorielle, qui n'a cependant été détectée que 3 mois après la TEP/TDM sur un examen d'imagerie morphologique, posant la question d'une possible évolution dans l'intervalle,
    - un pour la persistance de cellules néoplasiques viables au niveau utérin et ganglionnaire sur l'analyse histologique de la pièce opératoire après chimiothérapie néo-adjuvante par Taxol et Carboplatine. La taille des reliquats tumoraux était décrite comme petite, probablement infracentimétrique.

Un examen a également été classé faux positif dans ce groupe, en raison de la présence, un mois après la chirurgie, de foyers hypermétaboliques au contact de clips chirurgicaux qui étaient probablement d'origine inflammatoire, mais dont l'intensité et le caractère focal étaient considérés comme suspects.

Tableau 12 – Indices de performance par examen : CS

Indication	total	VP	VN	FP	FN	Se	Sp	VPP	VPN	Exactitude
Toutes confondues	31	16	7	1	7	70%	88%	94%	50%	74%
Bilan d'extension initial	6	3	1	1	1	75%	50%	75%	50%	67%
Surveillance	11	4	3	0	4	50%	100%	100%	43%	64%
Evaluation thérapeutique	10	6	2	0	2	75%	100%	100%	50%	80%
Bilan de récidive	4	3	1	0	0	100%*	100%*	100%*	100%*	100%*

Tableau 13 – Indices de performance par site : CS

Sites	total	VP	VN	FP	FN	Se	Sp	VPP	VPN	Exactitude
Utérus	6	4	1	0	1	80%	100%	100%	50%	83%
Ganglions	14	9	2	1	2	82%	67%	90%	50%	79%
Péritoine	10	4	2	0	4	50%	100%	100%	33%	60%
Ovaire	1	1	0	0	0	100%*	/	100%*	/	100%*
Vagin/vulve	4	4	0	0	0	100%*	/	100%*	/	100%*
Poumons	1	1	0	0	0	100%*	/	100%*	/	100%*
Foie	2	2	0	0	0	100%*	/	100%*	/	100%*
Cervelet	2	1	0	0	1	50%*	/	100%*	/	50%*
Pas de lésion	6	0	6	0	0	/	100%	/	100%	100%

L'analyse de ces résultats a montré une proportion plus élevée d'examens faux négatifs dans le groupe CS que dans le groupe LMS (p=0 ,03) et que dans le groupe SSE, sans toutefois atteindre le seuil de significativité (p=0,19).

Etude des SUVmax

Les SUVmax par examen ont été répertoriées pour les examens classés comme vrais positifs, en dehors des évaluations thérapeutiques (la signification de la SUVmax en cours de traitement semblant difficile à déterminer).

Sur les 39 examens, 37 ont été analysés et 2 n'ont pas pu l'être (1 CS et 1 LMS, en bilan d'extension initial) : la SUVmax n'a pas pu être mesurée par manque de données et les comptes-rendus ne les mentionnaient pas : ils ont été exclus de l'analyse des SUVmax.

La moyenne des SUVmax tous types histologiques et indications confondus est de 11,2 ± 9,3 (intervalle 1,7-44,9).

Chez les patientes ayant eu un examen pour bilan d'extension initial avec tumeur utérine en place (soit 9 patientes : 4LMS, 2SSE, 3CS), les SUVmax des tumeurs utérines ont été comparées en fonction des types histologiques.

Les moyennes de SUVmax toutes indications confondues (en dehors des examens d'évaluation thérapeutique) et pour les tumeurs primitives sont répertoriées dans le tableau 14.

Tableau 14 – SUVmax en fonction des types histologiques

Sites	SUVmax	LMS	SSE	CS
Tous sites	Moyenne ± DS	12,8 ± 9,4	10,2 ± 12,5	9,3 ± 4,2
	Intervalle	1,7-39,1	2,9-44,9	3,4-20,5
Utérus	Moyenne ± DS	14,3 ± 5	24,8 ± 20	11,7 ± 6,4
	Intervalle	9,4-20,7	4,8-44,9	5,5-20,5

Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les SUVmax des examens des différents groupes histologiques (p=0,19 entre les groupes LMS et CS ; p=0,6 entre les groupes LMS et SSE et p=0,84 entre les groupes SSE et CS).
Il n'existait pas non plus de différence significative entre les SUVmax des examens des SSE de haut grade ou de bas grade (p=0,51).

Il n'existait pas de différence significative entre les SUVmax des tumeurs utérines en fonction de leur histologie (p=0,65 entre les groupes LMS et CS ; p=0,69 entre les groupes LMS et SSE et p=0,63 entre les groupes SSE et CS).

Une corrélation a été recherchée entre les survies globale et sans récidive et les SUVmax des tumeurs utérines chez ces mêmes patientes dans les groupes LMS et CS (pas assez de patientes pour l'analyse dans le groupe SSE).

Aucune corrélation significative n'a été retrouvée entre les survies globales (p=0,7 dans le groupe LMS et p=0,5 dans le groupe CS) ou sans récidive (p=0,3 dans le groupe LMS et p=0,8 dans le groupe CS) et la SUVmax de la tumeur utérine primitive.

La valeur pronostique du grade des SSE (seule donnée ayant prouvé son caractère pronostique) semblait dans cette série supérieure à celle de la SUVmax, comme le montrait la survie globale longue (112 mois) d'une patiente ayant un SSE de bas grade avec SUVmax de la tumeur très élevée (44,9).

Valeur pronostique

La survie sans récidive dans le groupe SSE était significativement plus longue que celle du groupe LMS (p=0,04). Il n'existait pas de différence significative de la survie sans récidive entre les autres types histologiques (p= 0,5 entre les groupes LMS et CS et p=0,22 entre les groupes SSE et CS).

Une tendance à une meilleure survie globale dans le groupe SSE (comportant 8 SSE de bas grade) que dans le groupe LMS était observée, sans différence statistiquement significative (p=0,106). Il n'existait pas de différence significative de la survie globale entre les autres types histologiques (p=0,68 entre les groupes LMS et CS et p=0,37 entre les groupes SSE et CS).

Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les survies globales des patientes décédées à la date d'analyse entre les groupes histologiques (survie depuis le diagnostic de sarcome), mais une tendance en faveur d'une meilleure survie globale dans le groupe LMS que CS (p=0,12 entre les groupes LMS et CS ; p=0,3 entre les groupes LMS et SSE et p=0,2 entre les groupes SSE et CS).
Il n'existait pas de différence en proportion de récidive ou de décès entre les trois groupes (valeurs de p de 0,39 à 1).

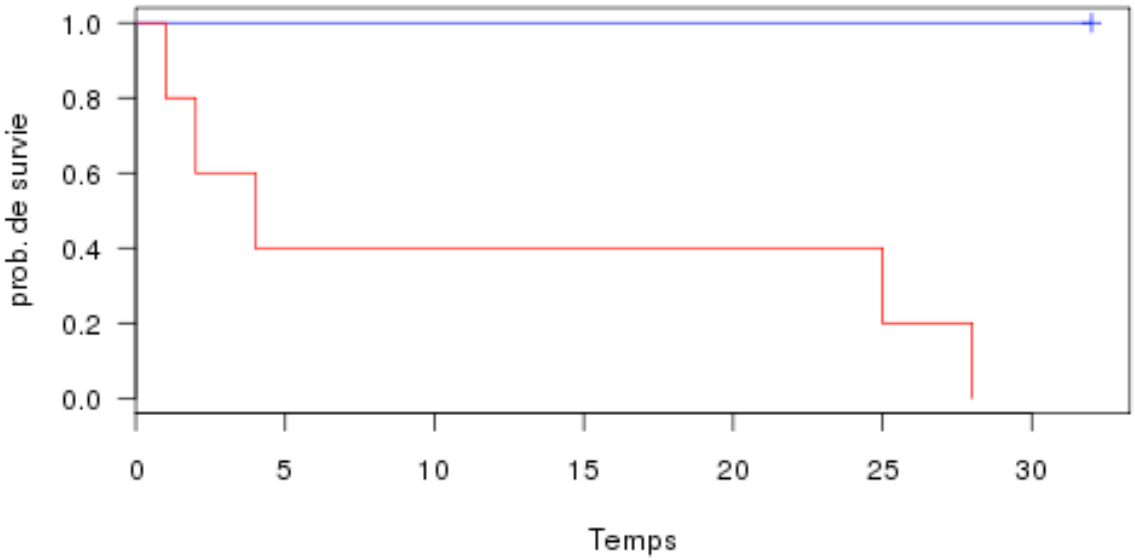
Il y a eu plus de récidives pulmonaires dans les LMS que dans les SSE ou les CS, sans que cela n'atteigne le seuil de significativité (p=0,07 et 0,29 respectivement).

Il n'y avait pas non plus de différence significative entre les groupes histologiques pour les autres sites de récidive.

Les analyses en survie n'ont pas montré de différence significative pour les tests effectués :

- en survie globale ou en survie sans récidive en fonction de la positivité ou de la négativité de la TEP/TDM de bilan d'extension initial pour les LMS (p=0,82 en survie globale et p=0,8 en survie sans récidive) et les CS (p=0,86 en survie globale et p=0,97 en survie sans récidive)
- en survie globale en fonction de la positivité ou de la négativité la TEP/TDM d'évaluation thérapeutique pour les LMS (p=1)
- en survie globale ou depuis survie depuis la date de la TEP/TDM en fonction de la positivité ou de la négativité de l'examen de bilan de récidive des SSE (p=0,64 en survie globale et p=0,14 en survie depuis la TEP/TDM).

Diagramme 2 – Survie globale depuis la TEP/TDM en fonction des résultats de la TEP/TDM en bilan de récidive des SSE



Récidive avérée (3 en histologie, 3 en imagerie et suivi clinique) : TEP/TDM négative (faux négatif), n=1 (courbe bleue) et TEP/TDM positive (vrais positifs), n=5 (courbe rouge) ; p=0,14

3.3. Discussion

L'objectif de la présente étude était d'évaluer la place de la TEP/TDM au 18F-FDG dans la prise en charge des sarcomes utérins par calcul de ses indices de performance.

Comparaison aux données de la littérature

Dans la présente étude, les indices de performance de la TEP/TDM au 18F-FDG par examen étaient élevés pour tous les types histologiques, mais plus particulièrement pour le LMS.

Ces indices étaient plus faibles en surveillance systématique, en l'absence de signe clinique ou d'imagerie de récidive, et ce tous types histologiques confondus.

Aucun lien entre les résultats de la TEP/TDM au 18F-FDG et la survie globale ou sans récidive n'a pu être établi.

Une recherche PubMed et Google Scholar permet de retrouver 10 articles et un abstract présenté au congrès 2004 de l'American Society of Clinical Oncology, concernant l'intérêt de la TEP/TDM au 18F-FDG dans la prise en charge des sarcomes utérins, repris pour 8 d'entre eux (réf. 52 à 59) dans une méta-analyse de 2013 (48).

Ces séries sont regroupées dans le Tableau 15.

Il n'a pas été fait mention dans la méta-analyse de la raison pour laquelle 3 articles n'ont pas été retenus (49-51) et placés en premiers dans le tableau.

Les deux premiers (références **(**49) et (50)) n'ont probablement pas été inclus, car ils s'intéressaient seulement la caractérisation des tumeurs en TEP au 18F-FDG, sans établir réellement de bilan d'extension initial ou de bilan de récidive.

Le troisième (référence (51)) n'a probablement pas été inclus, en raison d'une redondance avec un autre article du même auteur (référence (57)), alors qu'il s'agit d'un abstract, sans méthodologie détaillée et sans correspondance avec un article actuellement référencé.

Les principaux résultats de la méta-analyse montrent, tous types histologiques confondus, une bonne Se (100%) pour la détection des métastases à distance, mais une plus faible Se (58,3) pour la détection des atteintes ganglionnaires pelviennes et rétro-péritonéales lors des examens réalisés pour bilan d'extension initial.

Aucune différence n'a été retrouvée dans la méta-analyse entre les indices de performance des examens réalisés pour suspicion de récidive ou pour surveillance systématique.

Tableau 15 – Indices de performance de la TEP/TDM au 18F-FDG dans la littérature

Réf.	Type d'étude	Nb pts	Nb TEP	Histologie	Indication	Standard	Se	Sp
(49)	Non indiqué	10	10	LMS (4) SSE (1) CS (5)	Caractérisation de la tumeur utérine	Histologie	100	73
(50)	Rétrospective	5	5	LMS (3) SSE (1) CS (1)	Caractérisation de la tumeur utérine (4) Caractérisation d'une récidive (1)	Histologie	100	/
(51)	Prospective	8	8	LMS (4) SSE (1) CS (3)	Suspicion de récidive Surveillance	Histologie Suivi à 6 mois	100	100
(52)	Rétrospective	11	11	LMS	Suspicion de récidive	Histologie Suivi à 1 an	100	100
(53)	Prospective	19	31	CS	Bilan d'extension initial (19) Surveillance (9) Evaluation thérapeutique (3)	Histologie Imagerie Suivi à 3-6 mois	100	80
(54)	Rétrospective	12	15	LMS (6) SSE (1) CS (5)	Suspicion de récidive (6) Surveillance (9)	Histologie Imagerie Suivi à 6 mois	85,7	100
(55)	Rétrospective	10	10	LMS (8) CS (2)	Suspicion de récidive (7) Bilan d'extension initial (3)	Histologie Imagerie Suivi à 12-17 mois	80	100
(56)	Rétrospective	36	48	LMS (12) SSE (13) CS (11)	Suspicion de récidive (30) Surveillance (18)	Histologie Imagerie Suivi à 6 mois	91	96
(57)	Non indiqué	12	12	LMS (9) CS (3)	Surveillance Suspicion de récidive	Histologie Suivi à 6 mois	100	100
(58)	Non indiqué	7	8	LMS (2) SSE (1) CS (3)	Suspicion de récidive	Histologie	86	100
(59)	Rétrospective	3	3	SSE	Suspicion de récidive	Histologie Imagerie	100	/

La population analysée dans la présente étude était comparable à celles décrites dans les études précédentes, en termes de proportions des types histologiques, d'âges ou de survie.

Les résultats concernant le pronostic plus sombre des patientes ayant un antécédent de cancer du sein concordaient avec les données de la littérature (13).

La faible Se retrouvée dans la méta-analyse pour la détection des atteintes ganglionnaires pelviennes et rétro-péritonéales lors du bilan d'extension initial a été calculée à partir de 2 études (53) (55) portant sur 22 patientes au total et ce résultat doit pondéré dans l'attente d'études comportant un plus grand effectif.

Dans la présente étude, 2 cas de discordance ganglionnaire en bilan d'extension initial ont été retrouvés :

- 1 faux positif dans le cadre d'un CS de haut grade, sous la forme d'un foyer hypermétabolique iliaque externe droit au contact de clips chirurgicaux, sans

ganglion associé en TDM, pour lequel l'examen pris pour référence a été une TDM injectée (des TDM ultérieures régulières n'ont jamais montré d'atteinte ganglionnaire sur le site de ce foyer hypermétabolique),
- 1 faux négatif dans le cadre d'un CS de haut grade également, sous la forme d'une atteinte ganglionnaire avec effraction capsulaire découverte en histologie, dont la taille n'a pas été décrite.

Bien qu'une Se de 100% pour la détection de métastases à distance lors du bilan d'extension initiale ait été retrouvée dans la méta-analyse, dans la présente étude, 2 cas de discordance ont été retrouvés dans les mêmes conditions (2 faux négatifs, 1 pulmonaire et 1 péritonéal, pour des nodules décrits sur la modalité TDM).

Dans certaines des études regroupées dans la méta-analyse, les indications de suspicion de récidive (clinique ou d'imagerie) et de surveillance systématiques étaient mélangées (54)(56).

L'analyse en sous-groupes faite dans l'une de ces études montrait cependant de meilleurs indices de performance pour les examens réalisés en cas de suspicion de récidive que lors de la surveillance systématique (Se 87,5% et Sp 95,5% en surveillance systématique versus Se 92,9% et Sp 100% en bilan de récidive) (56).

En revanche, dans la méta-analyse, l'analyse en séparant ces sous-groupes n'a pas montré de différence en termes de Se ou de Sp entre les groupes. Les Se et Sp étaient respectivement de 93% et 93,8% en cas de suspicion de récidive et de 92,3% et 96,6% en cas de surveillance simple.

L'objectif de séparer les examens en un groupe de récidive suspectée et un groupe de surveillance simple a été pris volontairement dans la présente étude ; a priori, les probabilités d'avoir un examen positif n'étant pas les mêmes dans ces deux indications.

Dans l'étude publiée en 2008 avec le plus grand recrutement (56), les dossiers de 36 patientes ayant eu 48 TEP (dont 36 TEP/TDM) pour surveillance post-thérapeutique ont été étudiés rétrospectivement.

Les Se et Sp étaient plus élevées en cas de suspicion de récidive (Se 92.9% et Sp 100%, pour 30 examens) qu'en cas de surveillance systématique (Se 87,5% et Sp 95,5%, pour 18 examens).

Les différences étaient moins importantes que celles retrouvées dans la présente étude. En effet, la Se était plus élevée en cas de suspicion de récidive (Se 90% pour 26 examens) qu'en cas de surveillance systématique (Se 61% pour 31 examens).

Dans l'une des études de la méta-analyse (52), dans laquelle Kao et al ont étudié rétrospectivement 11 patientes ayant eu chacune une TEP/TDM pour suspicion de récidive de LMS, les Se et Sp étaient de 100%. Cependant dans cette étude, la TEP/TDM a été considérée comme une seule modalité, et par conséquent, les résultats de la TEP et de la

TDM acquises simultanément sur le même équipement ont donc été pris en comptes indépendamment.

Ainsi, 2 examens ont été considérés comme non discordants, alors que des nodules n'avaient pas de traduction métabolique (l'un mammaire de 9 mm de diamètre ; l'autre pulmonaire de 14 mm de diamètre).

Le choix fait ici a été d'évaluer les performances de la modalité seule de TEP, alors que la modalité TDM est également analysée en pratique quotidienne et les anomalies retrouvées décrites, permettant d'améliorer manifestement les indices de performance : dans un nombre important d'examens discordants, des nodules péritonéaux ou pulmonaires suspects étaient visibles sur la TDM acquise sur l'équipement de TEP/TDM.

La méta-analyse regroupe 8 études hétérogènes, dont seulement 2 étaient prospectives et 3 pour lesquelles la méthodologie n'est pas précisée, avec des indications de TEP différentes, des types histologiques différents et des critères d'interprétation non détaillés ou différents. Ses résultats semblent cohérents avec ceux trouvés dans la présente étude, en dehors des indices de performance de la TEP/TDM réalisées dans le cadre de surveillance des patients asymptomatiques, qui sont faibles, et ceci pour tous les types histologiques.

Les analyses en fonction des différents types histologiques n'ont pas été réalisées dans les études regroupant différents types histologiques.
Dans la présente étude, les indices de performance étaient meilleurs pour le groupe LMS, toutes indications confondues.

Dans une étude prospective de 2008, Ho et al (53) ont étudié 19 patientes ayant eu au total 31 TEP (dont 8 TEP/TDM) pour bilan d'extension initial, surveillance ou évaluation thérapeutique de CS.

Les Se et Sp retrouvées étaient respectivement de 100% et 80%, contre 70% et 88% dans la présente étude. Ces moins bonnes valeurs retrouvées s'expliquent par le nombre important d'examens faux négatifs dans le groupe CS, en particulier pour une patiente ayant eu 4 examens faussement négatifs successifs, au niveau péritonéal, sans que la tumeur n'ait jamais fait la preuve de son avidité pour le 18F-FDG et alors que les critères d'évaluation morphologiques étaient en faveur d'une progression néoplasique.

L'absence de place de la TEP/TDM au FDG dans certains cas doit donc également être envisagée.

L'étude de Ho et al (53) est également la seule à avoir inclus des examens réalisés dans le cadre de l'évaluation thérapeutique (3 examens).

Dans la présente étude 35 examens ont été réalisés en évaluation thérapeutique, mais plusieurs problèmes ont été relevés, du fait de l'absence de référentiel concernant les modalités de traitement et la place de la TEP/TDM au FDG.

Il s'agissait principalement d'examens réalisés en évaluation thérapeutique sans examen initial de référence (pour 8 examens) et la réalisation de TEP/TDM au FDG après x cycles de chimiothérapie, de modalités variables, sans reproductivité d'une patiente à l'autre.

Résultats des SUVmax

Les SUVmax des lésions hypermétaboliques ou les moyennes des SUVmax ont été indiquées dans plusieurs études (60)(56)(50)(55)(53)(52), sans distinction histologique dans la plupart des cas. Ces SUVmax semblaient cohérentes avec celles retrouvées dans la présente étude, avec une grande étendue de valeurs.

Dans l'étude de Kao et al (52) portant sur 11 LMS, les SUVmax des lésions (lésions secondaires) étaient en moyenne de 7,6 (intervalle 2-16), à peu près comparables aux valeurs de la présente étude : 12,8 (intervalle 1,7-39,1).

Dans l'étude de Ho et al portant sur 19 CS, les SUVmax des tumeurs utérines étaient en moyenne de 10,3 ± 5,5 (intervalle 3,1-22,4), comparables aux valeurs retrouvées dans la présente étude : 11,7 ± 6,4 (intervalle 5,5-20,5).

Résultats en survie

Dans la présente étude, les survies des patientes en fonction des types histologiques et en fonction des résultats de la TEP/TDM ont été analysées, de même que les SUVmax.
Il n'a pas été retrouvé de différence statistiquement significative entre les survies des patientes ayant une TEP/TDM positive ou négative dans les différents types histologiques et indications.

Pour les SUVmax, il n'a pas été retrouvé de corrélation entre la SUVmax par examen ou de la tumeur initiale et la survie globale ou sans progression, mais ce résultat peut être lié au faible effectif de la cohorte.

Les études précédemment publiées n'ont pas inclus d'analyse en survie, que ce soit en fonction de la positivité ou de la négativité de la TEP, ou en fonction de la SUVmax de la tumeur initiale.

Une seule étude s'est intéressée à un éventuel effet de la TEP/TDM sur la survie (53), avec une méthodologie contestable. En effet, elle a comparé la survie globale de patientes ayant eu une TEP/TDM pour suspicion de récidive (n=19) à la survie attendue, définie grâce à une cohorte historique extérieure à l'étude de patientes n'ayant pas eu de TEP/TDM (n=35) : aucune différence statistiquement significative n'a été montrée.

Limites

La présente étude comporte certaines limites, dont les principales sont le faible effectif de patientes, en particulier lorsque l'on s'intéresse à chaque type histologique, et son caractère rétrospectif.

S'agissant d'une pathologie rare, les études avec des effectifs importants et homogènes, et prospectives, paraissent difficiles à mettre en œuvre, tout en demandant une durée d'inclusion et de suivi longue. Deux études réalisées de manière prospective incluant respectivement 19 et 8 patientes ont été publiées jusqu'à ce jour (53) (51).

A notre connaissance, la présente étude est celle évaluant la place de la TEP/TDM au 18F-FDG dans les sarcomes utérins avec l'effectif le plus important et la première à s'intéresser à la survie des patientes en fonction des résultats de la TEP/TDM.

Il s'agit également d'une des rares études ayant inclus uniquement des patientes ayant eu une imagerie hybride TEP/TDM, la plupart des études antérieures incluant des examens réalisés sur des caméras non hybrides (53)(51)(56)(55).

Le faible effectif de la cohorte peut expliquer dans certains cas l'absence de résultats statistiquement significatifs, par exemple l'absence de différence entre les valeurs de SUVmax des SSE de haut et de bas grade.

La population étudiée est très hétérogène : ont été étudiées des patientes avec tout type de sarcomes de l'utérus, y compris des CS, considérés désormais préférentiellement comme des carcinomes indifférenciés.

L'agressivité et la rareté des CS en comparaison des tumeurs épithéliales pures de l'endomètre les placent pourtant à part. Les données concernant les CS dans la présente étude, en particulier la survie, ne sont pas significativement différentes des autres types histologiques de sarcomes.

S'agissant d'une étude rétrospective, certains paramètres n'ont pas pu être colligés pour certaines patientes, en particulier les grades et les valeurs de Ki 67.

Il faut noter que l'établissement des grades peut être sujet à caution, car non revu de façon systématique par un médecin expert pour l'ensemble des patientes. Il a pu ainsi être constaté que certains anatomopathologistes utilisaient la classification FNCLCC, d'autres classaient les tumeurs en « haut » ou « bas » grade et d'autres enfin n'en faisant pas mention.
La mise en place du réseau RRePS et de la relecture systématique des lames en cas de sarcome permettra d'éviter à l'avenir ce type de difficulté.

Les marqueurs tumoraux, en particulier le CA 125, n'étaient pas disponibles pour suffisamment de patientes et permettre une analyse pertinente. Par conséquent, ils n'ont pas été étudiés, mais il faut rappeler que leur utilisation n'est pas recommandée pour le diagnostic ou le suivi des sarcomes utérins.

L'interprétation des examens de TEP/TDM au 18F-FDG n'a pas été réalisée en aveugle, mais en connaissance des résultats cliniques et d'imagerie, pouvant être à l'origine d'un biais d'interprétation.

Par ailleurs, bien que la relecture des examens ait été faite par un médecin nucléaire junior, il n'a pas été noté de différence avec les interprétations initiales faites par des médecins nucléaires expérimentés apparaissant dans les comptes rendus d'examens.

Perspectives

Il existe encore de nombreuses perspectives concernant la TEP/TDM et les sarcomes utérins.

Une étude récente a montré la valeur de la TEP/TDM au 18F-FDG pour différencier les sous-types indolents des sous-types agressifs de sarcomes utérins, avec un cut-off de SUVmax à 4 (61).

Ce résultat, décrit dans une seule étude, rétrospective et portant sur peu de patientes (18 patientes), et l'intérêt d'une telle démarche doivent être confirmés.

Même si la TEP/TDM n'a pas d'indication dans le bilan de caractérisation des masses pelviennes, indication dans laquelle l'IRM est l'examen le plus performant, il est possible qu'elle permette l'amélioration de l'évaluation pré-chirugicale de l'agressivité tumorale et potentiellement la modification des traitements et/ou de la chirurgie en fonction de l'agressivité suspectée.

L'analyse histopathologique reste pour le moment « le gold standard » pour le diagnostic et la détermination des critères d'agressivité des tumeurs.

L'association des différents traceurs semble être un axe de recherche pertinent pour la caractérisation des tumeurs utérines, en particulier dans la différenciation des sarcomes et des léiomyomes quand ces derniers présentent des zones de dégénérescence nécrotique ou hémorragique, source de faux positifs en TEP/TDM au 18F-FDG (62).

La 18F-fluoroestradiol (FES) semble être un traceur prometteur pour la différenciation des sarcomes et des léiomyomes utérins.
Il a été montré une corrélation entre l'intensité de fixation tumorale de la 18F-FES et l'expression des récepteurs hormonaux. Les sarcomes présentant une moindre expression de ces récepteurs que les léiomyomes ont par conséquent une fixation moindre de la FES18F-FES.

De même du fait de la corrélation entre l'intensité du métabolisme glucidique et l'expression de GLUT-1 et le Ki 67, il existe un rapport de SUVmax (FDG/FES) plus grand dans les sarcomes que dans les léiomyomes (32) (63). La 18F-FES pourrait également avoir un intérêt dans la sélection des patients pouvant bénéficier d'une hormonothérapie, comme traceur compagnon.

La FluoroThymidine (FLT) a également montré dans une étude un intérêt dans la différenciation des tumeurs utérines bénignes et malignes, sarcomes et carcinomes (64).
Dans cette étude, les indices de performance de la TEP à la 18F-FLT étaient meilleurs que ceux de la TEP au 18F-FDG, respectivement : Sp 90%, VPP 83,9% et exactitude 93,3% pour la TEP à la 18F-FLT versus Sp 70%, VPP 62,5% et exactitude 80% pour la TEP au 18F-FDG.

Il existait également une différence statistiquement significative entre les SUVmax des tumeurs bénignes et malignes en 18F-FLT, ce qui n'était pas le cas en 18F-FDG.
Cette étude portait sur la caractérisation des tumeurs utérines, mais le bilan d'extension initial n'a pas été abordé : la distribution physiologique du traceur, avec fixation hépatique et osseuse, ne semble pas adaptée à la recherche de foyers extra-utérins.

Enfin, les avancées technologiques vont probablement jouer un rôle dans le développement de l'indication de la TEP/TDM dans la prise en charge des sarcomes utérins, d'une part avec l'amélioration de la sensibilité et de la résolution des nouvelles caméras, et d'autre part avec l'implantation de TEP/IRM permettant de combiner à terme les avantages indéniables de l'IRM dans l'exploration des pathologies pelviennes, et les informations fonctionnelles apportées par la TEP.

3.4. Conclusion

La TEP/TDM au 18F-FDG présente de bons indices de performance dans le bilan d'extension initial, l'évaluation thérapeutique ou le bilan de récidive des LMS, SSE ou CS et semble avoir une place dans leur prise en charge.

Les indices de performance sont meilleurs dans les LMS : il s'agit probablement du groupe susceptible de bénéficier le plus de cet examen.

Dans tous les cas, il semble important d'avoir une TEP/TDM de référence pour juger de l'avidité de la tumeur pour le 18F-FDG, afin de déterminer si un suivi par cet examen est approprié. Cela peut être un examen pré-chirurgical lorsqu'il existe une suspicion de sarcome en imagerie morphologique (IRM en particulier), permettant dans le même temps de rechercher des métastases synchrones, ou un examen réalisé lors d'une récidive, avant traitement, pour permettre ensuite l'évaluation thérapeutique.

Les indices de performance calculés sont plus bas dans les TEP/TDM réalisées pour la surveillance systématique de patients asymptomatiques, suggérant de poursuivre la surveillance des sarcomes utérins après traitement par des examens cliniques ou morphologiques, et de ne réserver la TEP/TDM qu'à l'évaluation des récidives suspectées ou au bilan de restadification des récidives avérées.

L'absence de valeur pronostique de la TEP/TDM mise en évidence dans la présente étude est potentiellement due à son faible effectif, et d'autres études de plus grande ampleur devront être menées.

RÉFERENCES

1. Nordal RR, Thoresen SO. Uterine sarcomas in Norway 1956-1992: incidence, survival and mortality. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 1997 May;33(6):907–11.
2. Brooks SE, Zhan M, Cote T, Baquet CR. Surveillance, Epidemiology, and End Results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989–1999. Gynecol Oncol. 2004 Apr;93(1):204–8.
3. Koivisto-Korander R, Martinsen JI, Weiderpass E, Leminen A, Pukkala E. Incidence of uterine leiomyosarcoma and endometrial stromal sarcoma in Nordic countries: Results from NORDCAN and NOCCA databases. Maturitas. 2012 May;72(1):56–60.
4. Shah SH, Jagannathan JP, Krajewski K, O'Regan KN, George S, Ramaiya NH. Uterine Sarcomas: Then and Now. Am J Roentgenol. 2012 Jul;199(1):213–23.
5. Ueda SM, Kapp DS, Cheung MK, Shin JY, Osann K, Husain A, et al. Trends in demographic and clinical characteristics in women diagnosed with corpus cancer and their potential impact on the increasing number of deaths. Am J Obstet Gynecol. 2008 Feb;198(2):218.e1–218.e6.
6. Felix AS, Cook LS, Gaudet MM, Rohan TE, Schouten LJ, Setiawan VW, et al. The etiology of uterine sarcomas: a pooled analysis of the epidemiology of endometrial cancer consortium. Br J Cancer. 2013 Feb 19;108(3):727–34.
7. Wickerham DL, Fisher B, Wolmark N, Bryant J, Costantino J, Bernstein L, et al. Association of Tamoxifen and Uterine Sarcoma. J Clin Oncol. 2002 Jun 1;20(11):2758–60.
8. Czesnin K, Wronkowski Z. Second malignancies of the irradiated area in patients treated for uterine cervix cancer. Gynecol Oncol. 1978 Aug 1;6(4):309–15.
9. Schwartz SM, Thomas DB. A case-control study of risk factors for sarcomas of the uterus. The World Health Organization Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Cancer. 1989 Dec 15;64(12):2487–92.
10. Kobayashi H. The biology of uterine sarcomas: A review and update. Mol Clin Oncol [Internet]. 2013 May 20 [cited 2015 Jan 24]; Available from: http://www.spandidos-publications.com/10.3892/mco.2013.124
11. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. J Natl Cancer Inst. 1994 Apr 6;86(7):527–37.
12. Magriples U, Naftolin F, Schwartz PE, Carcangiu ML. High-grade endometrial carcinoma in tamoxifen-treated breast cancer patients. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1993 Mar;11(3):485–90.
13. Chan JK, Manuel MR, Cheung MK, Osann K, Husain A, Teng NN, et al. Breast cancer followed by corpus cancer: is there a higher risk for aggressive histologic subtypes? Gynecol Oncol. 2006 Sep;102(3):508–12.
14. Tropé CG, Abeler VM, Kristensen GB. Diagnosis and treatment of sarcoma of the uterus. A review. Acta Oncol. 2012 Jul;51(6):694–705.
15. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. Am J Obstet Gynecol. 2003 Jan;188(1):100–7.
16. Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. Am J Clin Pathol. 1990 Oct;94(4):435–8.
17. Juang CM, Yen MS, Horng HC, Twu NF, Yu HC, Hsu WL. Potential role of preoperative

serum CA125 for the differential diagnosis between uterine leiomyoma and uterine leiomyosarcoma. Eur J Gynaecol Oncol. 2006;27(4):370–4.
18. Yilmaz N, Sahin I, Kilic S, Ozgu E, Gungor T, Bilge U. Assessment of the predictivity of preoperative serum CA 125 in the differential diagnosis of uterine leiomyoma and uterine sarcoma in the Turkish female population. Eur J Gynaecol Oncol. 2009;30(4):412–4.
19. Group TESNW. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014 Sep 1;25(suppl 3):iii102–12.
20. Seki K, Hoshihara T, Nagata I. Leiomyosarcoma of the uterus: ultrasonography and serum lactate dehydrogenase level. Gynecol Obstet Invest. 1992;33(2):114–8.
21. Goto A, Takeuchi S, Sugimura K, Maruo T. Usefulness of Gd-DTPA contrast-enhanced dynamic MRI and serum determination of LDH and its isozymes in the differential diagnosis of leiomyosarcoma from degenerated leiomyoma of the uterus. Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc. 2002 Aug;12(4):354–61.
22. Bogani G, Cliby WA, Aletti GD. Impact of Morcellation on Survival Outcomes of Patients with Unexpected Uterine Leiomyosarcoma: A systematic review and meta-analysis. Gynecol Oncol. 2014 Nov 20;
23. Park J-Y, Kim D-Y, Kim J-H, Kim Y-M, Kim Y-T, Nam J-H. The Impact of Tumor Morcellation During Surgery on the Outcomes of Patients with Apparently Early Low-Grade Endometrial Stromal Sarcoma of the Uterus. Ann Surg Oncol. 2011 Nov;18(12):3453–61.
24. Bonneau C, Thomassin-Naggara I, Dechoux S, Cortez A, Darai É, Rouzier R. Value of ultrasonography and magnetic resonance imaging for the characterization of uterine mesenchymal tumors. Acta Obstet Gynecol Scand. 2014 Mar;93(3):261–8.
25. Tamai K, Koyama T, Saga T, Morisawa N, Fujimoto K, Mikami Y, et al. The utility of diffusion-weighted MR imaging for differentiating uterine sarcomas from benign leiomyomas. Eur Radiol. 2008 Apr;18(4):723–30.
26. Sato K, Yuasa N, Fujita M, Fukushima Y. Clinical application of diffusion-weighted imaging for preoperative differentiation between uterine leiomyoma and leiomyosarcoma. Am J Obstet Gynecol. 2014 Apr;210(4):368.e1–8.
27. Thomassin-Naggara I, Dechoux S, Bonneau C, Morel A, Rouzier R, Carette M-F, et al. How to differentiate benign from malignant myometrial tumours using MR imaging. Eur Radiol. 2013 Aug;23(8):2306–14.
28. Nagai T, Takai Y, Akahori T, Ishida H, Hanaoka T, Uotani T, et al. Novel uterine sarcoma preoperative diagnosis score predicts the need for surgery in patients presenting with a uterine mass. SpringerPlus. 2014;3:678.
29. Zhang G-F, Zhang H, Tian X-M, Zhang H. Magnetic resonance and diffusion-weighted imaging in categorization of uterine sarcomas: correlation with pathological findings. Clin Imaging. 2014 Nov;38(6):836–44.
30. Smith FW, Cherryman GR, Bayliss AP, Fullerton WT, Law AN, Robertson EM, et al. A comparative study of the accuracy of ultrasound, X-ray CT and low field MRI in the demonstration of cervical and uterine malignancy. Magn Reson Imaging. 1989 Dec;7(6):677–9.
31. Park JH, Han JY, Hyun IY, Lee BI, Moon YS. Case of uterine leiomyoma showing fludeoxyglucose uptake on F-18 fludeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography. J Obstet Gynaecol Res. 2010 Dec;36(6):1261–4.
32. Zhao Z, Yoshida Y, Kurokawa T, Kiyono Y, Mori T, Okazawa H. 18F-FES and 18F-FDG PET for Differential Diagnosis and Quantitative Evaluation of Mesenchymal Uterine Tumors: Correlation with Immunohistochemical Analysis. J Nucl Med. 2013 Apr 1;54(4):499–506.

33. Cancer TIA for R on. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. 1 edition. Tavassoéli FA, Devilee P, editors. Lyon: World Health Organization; 2003. 432 p.
34. Peters WA, Howard DR, Andersen WA, Figge DC. Uterine smooth-muscle tumors of uncertain malignant potential. Obstet Gynecol. 1994 Jun;83(6):1015–20.
35. Guillou L, Coindre JM, Bonichon F, Nguyen BB, Terrier P, Collin F, et al. Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1997 Jan;15(1):350–62.
36. Bastiaannet E, Groen H, Jager PL, Cobben DCP, van der Graaf WTA, Vaalburg W, et al. The value of FDG-PET in the detection, grading and response to therapy of soft tissue and bone sarcomas; a systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev. 2004 Feb;30(1):83–101.
37. Corrigendum to “FIGO staging for uterine sarcomas” [International Journal of Gynecology and Obstetrics (2009) 104:179]. Int J Gynecol Obstet. 2009 Sep 1;106(3):277.
38. Ricciardi E, Maniglio P, Marziani R, Frega A, Moscarini M. Gynecologic sarcoma: a clinico-pathological review. Eur J Gynaecol Oncol. 2013;34(5):379–86.
39. Bui B-N, Blay J-Y, Bonichon F, Bonvalot S, Chevalier-Place A, Coindre J-M, et al. Standards, Options et Recommandations 2006. Prise en charge des patients adultes atteints de sarcome des tissus mous, de sarcome utérin ou de tumeur stromale gastro-intestinale. Oncologie. 2007 Feb 1;9(2):173–7.
40. Reed NS, Mangioni C, Malmström H, Scarfone G, Poveda A, Pecorelli S, 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 Apr;44(6):808–18.
41. Hensley ML, Ishill N, Soslow R, Larkin J, Abu-Rustum N, Sabbatini P, et al. Adjuvant gemcitabine plus docetaxel for completely resected stages I–IV high grade uterine leiomyosarcoma: Results of a prospective study. Gynecol Oncol. 2009 Mar;112(3):563–7.
42. Hyman DM, Grisham RN, Hensley ML. Management of advanced uterine leiomyosarcoma. Curr Opin Oncol. 2014 Jul;26(4):422–7.
43. Galaal K, van der Heijden E, Godfrey K, Naik R, Kucukmetin A, Bryant A, et al. Adjuvant radiotherapy and/or chemotherapy after surgery for uterine carcinosarcoma. In: The Cochrane Collaboration, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013 [cited 2014 Dec 22]. Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006812.pub3
44. Mizuno M, Yatabe Y, Nawa A, Nakanishi T. Long-term medroxyprogesterone acetate therapy for low-grade endometrial stromal sarcoma. Int J Clin Oncol. 2012 Aug;17(4):348–54.
45. Reichardt P. The treatment of uterine sarcomas. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO. 2012 Sep;23 Suppl 10:x151–7.
46. Campos SM, Brady WE, Moxley KM, O’Cearbhaill RE, Lee PS, DiSilvestro PA, et al. A phase II evaluation of pazopanib in the treatment of recurrent or persistent carcinosarcoma of the uterus: a gynecologic oncology group study. Gynecol Oncol. 2014 Jun;133(3):537–41.
47. Erickson BK, Doo DW, Zhang B, Huh WK, Leath CA. Black race independently predicts worse survival in uterine carcinosarcoma. Gynecol Oncol. 2014 May;133(2):238–41.
48. Sadeghi R, Zakavi SR, Hasanzadeh M, Treglia G, Giovanella L, Kadkhodayan S.

Diagnostic performance of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in uterine sarcomas: systematic review and meta-analysis of the literature. Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc. 2013 Oct;23(8):1349–56.
49. Nagamatsu A, Umesaki N, Li L, Tanaka T. Use of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for diagnosis of uterine sarcomas. Oncol Rep. 2010 Apr;23(4):1069–76.
50. Umesaki N, Tanaka T, Miyama M, Kawamura N, Ogita S, Kawabe J, et al. Positron Emission Tomography with 18F-Fluorodeoxyglucose of Uterine Sarcoma: A Comparison with Magnetic Resonance Imaging and Power Doppler Imaging. Gynecol Oncol. 2001 Mar;80(3):372–7.
51. Murakami M, Tsukada H, Shida M, Watanabe M, Maeda H, Koido S, et al. Whole-body positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose for the detection of recurrence in uterine sarcomas. Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc. 2006 Apr;16(2):854–60.
52. Kao YH, Saad U, Tan AE, Magsombol BM, Padhy AK. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET/CT for the evaluation of suspected recurrent uterine leiomyosarcomas. Acta Radiol. 2011 May 1;52(4):463–6.
53. Ho K-C, Lai C-H, Wu T-I, Ng K-K, Yen T-C, Lin G, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in uterine carcinosarcoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008 Mar;35(3):484–92.
54. Sharma P, Kumar R, Singh H, Jeph S, Sharma JB, Jain SK, et al. Role of FDG PET-CT in detecting recurrence in patients with uterine sarcoma: comparison with conventional imaging. Nucl Med Commun. 2012 Feb;33(2):185–90.
55. Rebollo Aguirre AC, Ramos Font C, Bellón Guardia ME, Cabello García D, Gallego Peinado M, Rodríguez Fernández A, et al. [Positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose in patients with uterine sarcoma]. Rev Esp Med Nucl. 2007 Aug;26(4):189–95.
56. Park J-Y, Kim EN, Kim D-Y, Suh D-S, Kim J-H, Kim Y-M, et al. Role of PET or PET/CT in the post-therapy surveillance of uterine sarcoma. Gynecol Oncol. 2008 May;109(2):255–62.
57. Murakami M, Tsukada H, Ikeda M, Watanabe M, Muramatsu T, Miyamoto T, et al. Availability of whole-body positron emission tomography (PET) for the detection of metastatic sites in recurrent uterine sarcoma. ASCO Meet Abstr. 2004 Jul 15;22(14_suppl):5100.
58. Sung PL, Chen YJ, Liu RS, Shieh HJ, Wang PH, Yen MS, et al. Whole-body positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose is an effective method to detect extra-pelvic recurrence in uterine sarcomas. Eur J Gynaecol Oncol. 2008;29(3):246–51.
59. Ozkan E, Soydal C, Araz M, Kucuk NO. Clinical experience of 18F-FDG PET/CT in soft tissue and osseous sarcomas. Int J Hematol Oncol. 2012;22:163–9.
60. Umesaki. Use of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for diagnosis of uterine sarcomas. Oncol Rep [Internet]. 2010 Mar 4 [cited 2014 Dec 21];23(4). Available from: http://www.spandidos-publications.com/or/23/4/1069
61. Lee EYP, Khong P-L, Tse KY, Chan KKL, Chu MMY, Ngan HYS. Differentiation of aggressive and indolent subtypes of uterine sarcoma using maximum standardized uptake value: Nucl Med Commun. 2013 Oct;1.
62. Jehanno N, Wartski M, Malhaire C, Fréneaux P, Petras S, Alberini JL. 18F-FDG PET/CT findings in uterine leiomyomas. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014 May;41(5):1034–5.
63. Yoshida Y, Kiyono Y, Tsujikawa T, Kurokawa T, Okazawa H, Kotsuji F. Additional value

of 16α-[18F]fluoro-17β-oestradiol PET for differential diagnosis between uterine sarcoma and leiomyoma in patients with positive or equivocal findings on [18F]fluorodeoxyglucose PET. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011 Oct;38(10):1824–31.
64. Yamane T, Takaoka A, Kita M, Imai Y, Senda M. 18F-FLT PET performs better than 18F-FDG PET in differentiating malignant uterine corpus tumors from benign leiomyoma. Ann Nucl Med. 2012 Jul;26(6):478–84.

ANNEXE

Annexe 1 - Détermination du grade histologique des sarcomes

(grades de la FNCLCC – oncopathologie.com)

Différenciation tumorale :
- Score 1 : sarcomes ressemblant à un tissu adulte normal
- Score 2 : sarcomes pour lesquels le diagnostic histologique est certain
- Score 3 : sarcomes embryonnaires, synovialosarcomes, sarcomes épithélioïdes, à cellules claires, alvéolaires des parties molles, sarcomes indifférenciés et sarcomes pour lesquels le type histologique est incertain.

Index mitotique :
- Score 1 : 0 à 9 mitoses pour 10 HPF (pour 10 champs à fort grossissement – x 40)
- Score 2 : 10 à 19 mitoses pour 10 HPF
- Score 3 : Plus de 19 mitoses pour 10 HPF

Nécrose tumorale :
- Score 0 : Absence de nécrose
- Score 1 : < 50% de nécrose tumorale
- Score 2 : > 50% de nécrose tumorale

Trois grades sont calculés en additionnant les différents scores :
Grade 1 : somme des scores = 2-3 (risque métastatique faible)
Grade 2 : somme des scores = 4-5 (risque métastatique réel)
Grade 3 : somme des scores = 6-8 (risque métastatique élevé)

Le grade d'un sarcome peut se modifier au cours de l'évolution

Annexe 2 - Stadification FIGO 2009 des sarcomes utérins

Léiomyosarcomes et Sarcomes du Stroma Endométrial	
I	Tumeur limitée à l'utérus
IA	De 5cm ou moins
IB	De plus de 5cm
II	Tumeur étendue au pelvis
IIA	Extension aux annexes
IIB	Extension au reste du pelvis
III	Invasion des organes abdominaux
IIIA	Un site
IIIB	Plus d'un site
IIIC	Atteinte ganglionnaire pelvienne et/ou latéro-aortique
IV	
IVA	Tumeur envahissant la vessie et/ou le rectum
IVB	Métastase à distance
Adénosarcomes	
I	Tumeur limitée à l'utérus
IA	Tumeur limitée à l'endomètre/endocol sans invasion du myomètre
IB	Invasion du myomètre de 50% ou moins
IC	Invasion du myomètre de plus de 50%
II	Tumeur étendue au pelvis
IIA	Extension aux annexes
IIB	Extension au reste du pelvis
III	Invasion des organes abdominaux
IIIA	Un site
IIIB	Plus d'un site
IIIC	Atteinte ganglionnaire pelvienne et/ou latéro-aortique
IV	
IVA	Tumeur envahissant la vessie et/ou le rectum
IVB	Métastase à distance
Carcinosarcomes	
Stadification identique à celle des carcinomes de l'endomètre	

Annexe 3 -Tableau récapitulatif des données par patientes

N°	Site	Histo	FIGO	Age	Nb TEP	Indications	RECIDIVE	OS	PFS	Décès
1	CURIE	LMS	IB	59	1	BILAN D'EXTENSION INITIAL	NON	19	19	NON
2	CURIE	LMS	IB	55	2	BILAN D'EXTENSION INITIAL (1) BILAN DE RECIDIVE (1)	Poumons, Foie Os	56	35	NON
3	CURIE	LMS	IA	68	2	BILAN D'EXTENSION INITIAL (1) SURVEILLANCE (1)	Poumon	46	46	NON
4	CURIE	LMS	IB	69	1	BILAN D'EXTENSION INITIAL	Poumon	30	14	NON
5	CURIE	LMS	IIB	57	6	BILAN D'EXTENSION INITIAL (1) EVALUATION THERAPEUTIQUE (2) BILAN DE RECIDIVE (1) SURVEILLANCE (2)	Foie Péritoine	56	27	OUI
6	CURIE	LMS	IB	61	1	BILAN D'EXTENSION INITIAL	NON	52	52	NON
7	CURIE	LMS	IB	75	1	BILAN D'EXTENSION INITIAL	Poumon	25	9	OUI
8	CURIE	LMS	?	36	6	SURVEILLANCE (6)	Péritoine	152	76	NON
9	CURIE	LMS	IVB	56	5	EVALUATION THERAPEUTIQUE (3) BILAN DE RECIDIVE (1) SURVEILLANCE (1)	Poumon	34	9	OUI
10	CURIE	LMS	IB	54	3	EVALUATION THERAPEUTIQUE (1)BILAN DE RECIDIVE (1) SURVEILLANCE (1)	Péritoine	47	7	OUI
11	CURIE	LMS	I	52	6	EVALUATION THERAPEUTIQUE (2)BILAN DE RECIDIVE (1) SURVEILLANCE (3)	Os	43	16	OUI
12	CURIE	LMS	IB	49	1	BILAN DE RECIDIVE	Poumon	42	31	OUI
13	CURIE	LMS	IVB	78	1	EVALUATION THERAPEUTIQUE	NON	3	3	OUI
14	CURIE	LMS	IB	81	1	BILAN DE RECIDIVE	NON	81	81	NON
15	HEGP	LMS	IVB	63	1	BILAN D'EXTENSION INITIAL	NON	0	0	OUI
16	HEGP	LMS	IIB	72	1	BILAN D'EXTENSION INITIAL	Péritoine	5	4	OUI
17	HEGP	LMS	IB	44	1	BILAN D'EXTENSION INITIAL	NON	38	38	NON
18	HEGP	LMS	IIIA	63	1	BILAN D'EXTENSION INITIAL	NON	21	21	OUI
19	HEGP	LMS	IVB	51	1	BILAN D'EXTENSION INITIAL	NON	77	77	OUI
20	HEGP	LMS	IVB	56	2	EVALUATION THERAPEUTIQUE (1)BILAN DE RECIDIVE (1)	Péritoine Ganglions Poumons	12	8	OUI
21	HEGP	LMS	IB	61	2	EVALUATION THERAPEUTIQUE (1)BILAN DE RECIDIVE (1)	Os	32	21	OUI
22	HEGP	LMS	IB	53	4	EVALUATION THERAPEUTIQUE (3)BILAN DE RECIDIVE (1)	Foie Os	51	17	NON
23	LES 2	LMS	IB	59	7	BILAN D'EXTENSION INITIAL (1) EVALUATION	Poumons Foie Os	53	26	OUI

						THERAPEUTIQUE (6)				
24	CURIE	SSE	IB	51	7	BILAN D'EXTENSION INITIAL (1) BILAN DE RECIDIVE (2) SURVEILLANCE (4)	NON	75	75	NON
25	CURIE	SSE	?	50	2	BILAN DE RECIDIVE (2)	Péritoine	81	78	OUI
26	CURIE	SSE	IB	52	2	BILAN DE RECIDIVE (2)	NON	72	72	NON
27	CURIE	SSE	IA	59	2	BILAN DE RECIDIVE (1) SURVEILLANCE (1)	Péritoine	62	33	OUI
28	CURIE	SSE	IB	73	2	BILAN DE RECIDIVE (2)	Os Poumon	114	81	NON
29	HEGP	SSE	IIIC	49	1	BILAN D'EXTENSION INITIAL	NON	61	61	NON
30	HEGP	SSE	IVB	47	2	BILAN D'EXTENSION INITIAL (1) EVALUATION THERAPEUTIQUE (1)	NON	112	112	NON
31	HEGP	SSE	IA	47	2	BILAN DE RECIDIVE (1) EVALUATION THERAPEUTIQUE (1)	Péritoine	287	261	OUI
32	CURIE	SSE HT GRADE	IA	49	1	BILAN DE RECIDIVE	Muscles Os Péritoine Ganglions	18	15	OUI
33	CURIE	SSE HT GRADE	IIIA	65	3	EVALUATION THERAPEUTIQUE (3)	NON	21	21	OUI
34	HEGP	SSE HT GRADE	I	38	2	BILAN DE RECIDIVE (1) SURVEILLANCE (1)	Ganglions Os Péritoine	19	17	OUI
35	CURIE	CS	IVB	73	7	BILAN D'EXTENSION INITIAL (1) EVALUATION THERAPEUTIQUE (4) SURVEILLANCE (2)	NON	18	18	OUI
36	CURIE	CS	IB	67	1	BILAN D'EXTENSION INITIAL	NON	46	46	NON
37	CURIE	CS	IIIC	76	3	EVALUATION THERAPEUTIQUE (2) SURVEILLANCE (1)	Cervelet	24	13	OUI
38	CURIE	CS	IIA	67	2	BILAN DE RECIDIVE (1) SURVEILLANCE (1)	Ganglions	20	5	OUI
39	HEGP	CS	IB	42	1	BILAN D'EXTENSION INITIAL	NON	29	29	NON
40	HEGP	CS	IIIC	51	1	BILAN D'EXTENSION INITIAL	Péritoine	7	3	OUI
41	HEGP	CS	IVB	61	1	BILAN D'EXTENSION INITIAL	NON	0	0	OUI
42	HEGP	CS	IB	91	6	BILAN D'EXTENSION INITIAL (1) EVALUATION THERAPEUTIQUE (4) BILAN DE RECIDIVE (1)	Vagin	17	3	OUI
43	HEGP	CS	?	42	7	SURVEILLANCE (7)	Péritoine	275	191	NON
44	HEGP	CS	IIIC	69	1	BILAN DE RECIDIVE	Ganglions Péritoine	8	7	OUI
45	HEGP	CS	IVA	66	1	BILAN DE RECIDIVE	NON	142	142	NON

Place de la Tomographie par Émission de Positons au 18F-Fluorodéoxyglucose couplée à la Tomodensitométrie dans le bilan d'extension, l'évaluation thérapeutique et le bilan de récidive des sarcomes utérins.

Objectif : Evaluer la place de la TEP/TDM au 18F-FDG dans la prise en charge des sarcomes utérins, en déterminant ses indices de performance.
Matériel et Méthode : Les dossiers des patientes adressées dans les services de médecine nucléaire de deux centres hospitaliers pour un examen de TEP/TDM, entre décembre 2003 et décembre 2013, dans le cadre du bilan d'extension initial ou de récidive, l'évaluation thérapeutique ou la surveillance d'un sarcome utérin ont été analysés rétrospectivement.
Résultats : Sur 61 patientes ayant eu une TEP/TDM dans la période étudiée, 45 ont pu être incluses (23 léiomyosarcomes, 11 sarcomes du stroma endométrial, 11 carcinosarcomes), représentant un total de 114 TEP/TDM au 18F-FDG. Tous types histologiques et indications confondus, la TEP/TDM avait une sensibilité de 85%, une spécificité de 97%, une valeur prédictive positive de 99%, une valeur prédictive négative de 74% et une exactitude de 89%. Ces valeurs étaient plus basses en surveillance systématique (sensibilité comprise entre 50 et 75%) et plus hautes pour le léiomyosarcomes que pour les autres types histologiques. La TEP/TDM n'a pas montré de valeur pronostique en fonction de sa positivité ou négativité, ou de la valeur de la SUVmax.
Conclusion : La TEP/TDM au 18F-FDG semble être un examen performant pour le bilan d'extension initial et de récidive et l'évaluation thérapeutique des sarcomes utérins, en particulier pour les léiomyosarcomes. Son intérêt semble moindre pour la surveillance systématique.
L'absence de valeur pronostique de la TEP/TDM peut être liée à un manque d'effectifs : d'autres études devront confirmer ces résultats.
Mots clefs : sarcome, utérus, TEP, FDG

Usefulness of 18F- Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in staging, restaging, post-therapy surveillance, evaluation of treatment and monitoring of recurrence in uterine sarcomas.

Purpose : To assess the usefulness of 18F-FDG PET/CT for staging, restaging, evaluation of recurrence, treatment monitoring and post-therapy surveillance of uterine sarcomas.
Methods : A retrospective multicentric study was performed between December 2003 and December 2013 on patients who underwent 18F-FDG-PET/CT scans for uterine sarcomas. Only patients with follow-up data were included in the study. A positive lesion on 18F-FDG- PET/CT was defined as a focal abnormality detected on PET, without regards of the CT component.
Results : Out of 61 patients who underwent a PET/CT scan during the study time, 45 patients 16 were excluded, 45 were studied (23 leiomyosarcomas, 11 stromal sarcomas, 11 carcinosarcomas) and underwent with 114 18F-FDG-PET/CT. 18F-FDG-PET/CT had a sensitivity of 85%, specificity of 97%, positive predictive value of 99%, negative predictive value of 74% and accuracy of 89%. These values were lower for surveillance (sensitivity between 50 and 75%) and higher for leiomyosarcomas than the other types. 18F-subtypes. FDG-PET/CTC did not show prognostic value.
Conclusion : 18F-FDG-PET/CT may be a useful tool for staging, restaging, evaluation of treatment and monitoring of recurrence in uterine sarcomas, especially leiomyosarcomas. Its interest seems lower for surveillance. The absence of prognostic value may be due to small sample size of the cohort and need to be confirmed.
Keywords : uterine sarcoma, PET, FDG

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06