

Prise en charge des sarcomes utérins : étude rétrospective monocentrique sur 91 patientes traitées de 2000 à 2015

Julien Prades

▶ **To cite this version:**

Julien Prades. Prise en charge des sarcomes utérins : étude rétrospective monocentrique sur 91 patientes traitées de 2000 à 2015. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01396496

HAL Id: dumas-01396496

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01396496

Submitted on 14 Nov 2016

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.

Université de Picardie Jules Verne
Année universitaire 2015-2016

Unité de Formation et de Recherche de Médecine d'Amiens

THESE D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
Spécialité Oncologie option radiothérapie
Thèse n° 2016-95

Le Vendredi 9 Septembre 2016

Monsieur Julien PRADES

PRISE EN CHARGE DES SARCOMES UTÉRINS : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE MONOCENTRIQUE SUR 91 PATIENTES TRAITÉES DE 2000 A 2015

Le Président de Jury,

Monsieur le Professeur Claude KRZISCH
Professeur des Universités en Cancérologie-Radiothérapie
Médecin Praticien Hospitalier, Service d'Oncologie-Radiothérapie, CHU Amiens-Picardie

Les Juges,

Monsieur le Professeur Hervé DERAMOND
Professeur des Universités en Radiologie et Imagerie médicale
Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques
Médecin Praticien Hospitalier, Service de Radiologie et Imagerie médicale, CHU Amiens-Picardie

Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT
Professeur des Universités en Oncologie Médicale
Médecin Praticien Hospitalier, Chef du Service d'Oncologie Médicale, CHU Amiens-Picardie

Monsieur le Professeur Fabrice SERGENT
Professeur des Universités en Gynécologie-Obstétrique
Médecin Praticien Hospitalier, Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU Amiens-Picardie

Monsieur le Docteur Alexandre COUTTE
Médecin Praticien Hospitalier, Chef du Service d'Oncologie-Radiothérapie, CHU Amiens-Picardie

Le directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Abel CORDOBA
Médecin Praticien Hospitalier, Département Universitaire de Radiothérapie, Centre Oscar Lambret, Lille

REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur Claude KRZISCH,

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail et en présidant ce jury de thèse. Je vous suis infiniment reconnaissant pour tous les enseignements que vous m'avez prodigué depuis cinq ans. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon plus profond respect.

Monsieur le Professeur Hervé DERAMOND,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et ma considération la plus profonde.

Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. J'ai été très sensible à votre disponibilité et votre implication dans notre formation. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon plus profond respect.

Monsieur le Professeur Fabrice SERGENT,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et ma considération la plus profonde.

Monsieur le Docteur Alexandre COUTTE,

Je suis très heureux de te compter parmi les membres de ce jury. Je suis très sensible à la confiance que tu m'as témoignée et je suis ravi de pouvoir continuer à travailler avec toi.

Monsieur le Docteur Abel CORDOBA,

Pour m'avoir fait l'honneur de me confier ce sujet de thèse et de l'encadrer,

Pour ta confiance et ta disponibilité,

J'ai énormément appris à tes côtés,

Un immense merci.

Je dédie ce travail

A ma famille : mes parents, Agathe et Hortense mes sœurs, Michel, Liliane, Monique et Jean mes grands-parents, Laurence, Elie, Sacha et Eve, Thierry, Valérie. Vous m'avez toujours soutenu et encouragé. Merci pour votre amour et votre présence.

A ma belle-famille : Colette, Gilles, Nico, Amélie et Hugo, Pépé, mémé, Parrain et Martine, Alain, c'est toujours avec plaisir que je vous retrouve, merci pour votre soutien.

A mes amis d'enfance : William, Sophie, CamCam, Pierre, Estelle, Marc-Antoine, Yannick, Jeanf, Pierre-Jean. Nous avons pris des chemins différents, il n'est pas toujours facile de se voir mais vous comptez toujours autant pour moi !

A mes amis d'externat : Alexis, Benj, Franki, Cam, Manue, Dan, Aurélie, Maryline, Gogo et Pauline, Pierrot et popo, Guillaume, Sophie, Lise, Anis, Camille, CH, Coline, on reste en contact !

A tous mes amis rencontrés pendant l'internat : Mohamad, Dral, le poil, mes femmes du B10 La Jess, la Deb et Aline, Nass Nass, Jean-Phi, Farid, Estelle, La Rux, Juju, Valérie, Amer, Arnault, Raoudha, Junior, Geogeo, Antonio, Alex, Romain, Matthew, Laura, Maxime, Riyad, Mony, Nadoua, Camille, Aurélie, et tous ceux que j'ai pu oublier, un grand merci à vous tous pour ce que vous êtes !

A tous les membres du service de radiothérapie du CHU d'Amiens, pour votre accueil et votre bonne humeur !

Et merci également à toutes les personnes rencontrées pendant ma formation en Picardie à Beauvais, Compiègne, Saint Quentin, Amiens et au Centre Oscar Lambret (médecins, infirmières, manip, secrétaires…)

A Fabienne, pour ton amour et ton soutien sans faille depuis toutes ces années

SOMMAIRE

INTRODUCTION 6

1. **Généralités 6**

2. **Hétérogénéité clinique, histologique et moléculaire 7**
   a. Léiomyosarcomes 7
   b. Sarcomes du stroma endométrial 8
   c. Sarcomes indifférenciés de haut grade 9
   d. Adénosarcomes 10

3. **Facteurs pronostiques 10**
   a. Type histologique 10
   b. Facteurs pronostiques spécifiques aux léiomyosarcomes 10
   c. Facteurs pronostiques spécifiques aux sarcomes du stroma endométrial 12
   d. Facteurs pronostiques spécifiques aux sarcomes indifférenciés de haut grade 12
   e. Facteurs pronostiques spécifiques aux adénosarcomes 12

4. **Prise en charge thérapeutique 13**
   a. Prise en charge des stades localisés 13
   b. Prise en charge des stades avancés et métastatiques 17

5. **Originalité de la présente étude 18**

MATÉRIELS ET MÉTHODES 19

1. **Objectifs 19**

2. **Conception de la recherche 19**

3. **Critères d'éligibilité 19**

4. **Recueil des données cliniques 20**

5. **Critères de jugement 21**

6. **Information des participants à l'étude 22**

7. **Aspects statistiques 23**

RÉSULTATS 24

1. **Analyse statistique descriptive 24**
   a. Effectifs de l'étude 24
   b. Caractéristiques initiales des patientes 24
   c. Traitements adjuvants administrés 29
   d. Caractéristiques de la récidive 31
   e. Traitements systémiques administrés à la récidive métastatique 34
   f. Données de suivi et survies 35

2. **Survie globale 36**

3. **Survie sans récidive pelvienne 38**

4. Survie sans récidive centro-pelvienne 39

5. Survie sans récidive métastatique 40

DISCUSSION 41

CONCLUSION 44

ANNEXES 45

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 48

LISTE DES ABRÉVIATIONS 52

SOMMAIRE DES FIGURES

Figure 1 :	Classification FIGO 2009 des sarcomes du stroma endométrial, adénosarcomes et léiomyosarcomes……..	**12**
Figure 2 :	Répartition par type histologique…….	**25**
Figure 3 :	Traitements adjuvants administrés tous types histologiques confondus….	**30**
Figure 4 :	Traitements adjuvants administrés en cas de léiomyosarcome	**30**
Figure 5 :	Traitements adjuvants administrés en cas de sarcome du stroma endométrial	**31**
Figure 6 :	Traitements adjuvants administrés en cas de sarcome de type histologique autre…….	**31**
Figure 7 :	Caractéristiques de la récidive, tous types histologiques confondus….	**32**
Figure 8 :	Caractéristiques de la récidive, léiomyosarcomes……..	**33**
Figure 9 :	Caractéristiques de la récidive, sarcomes du stroma endométrial……	**33**
Figure 10 :	Caractéristiques de la récidive, types histologiques autres……..	**34**
Figure 11 :	Survie globale ……..……...…...…….	**35**
Figure 12 :	Survie sans récidive métastatique ……..…….	**35**
Figure 13 :	Survie globale en fonction du type histologique…….	**37**
Figure 14 :	Survie sans récidive pelvienne des patientes sans atteinte du col en fonction de la radiothérapie adjuvante….	**38**
Figure 15 :	Survie sans récidive pelvienne des patientes avec atteinte du col en fonction de la radiothérapie adjuvante….	**39**
Figure 16 :	Survie sans récidive centro-pelvienne en fonction de la radiothérapie adjuvante...	**39**
Figure 17 :	Survie sans récidive métastatique en fonction de la chimiothérapie adjuvante.....	**40**

SOMMAIRE DES TABLEAUX

Tableau 1 :	Données cliniques et chirurgicales de la population…….....	**24**
Tableau 2 :	Données histologiques des léiomyosarcomes…….....	**26**
Tableau 3 :	Données histologiques des sarcomes du stroma endométrial….....	**27**
Tableau 4 :	Données histologiques des sarcomes de type histologique autre.....	**28**

SOMMAIRE DES ANNEXES

Annexe 1 :	Revue générale des études rétrospectives ayant étudié le rôle de la radiothérapie adjuvante sur le contrôle local des léiomyosarcomes utérins…….	**45**
Annexe 2 :	Revue générale des études rétrospectives ayant étudié le rôle de la radiothérapie adjuvante sur le contrôle local des sarcomes du stroma endométrial……	**45**
Annexe 3 :	Résultats de l'étude de phase III de Reed et *al* de 2008 : sites de rechutes pour les carcinosarcomes et léiomyosarcomes et incidence cumulative des rechutes loco-régionales en fonction de la radiothérapie……	**46**
Annexe 4 :	Recommandations du RTOG pour la délinéation des CTV en RCMI pour les traitements adjuvants des cancers du col et de l'endomètre……..	**47**

INTRODUCTION

1. Généralités

Les carcinomes de l'endomètre représentent la majorité des tumeurs malignes utérines. Ils sont classés en carcinomes de type I (ou carcinomes endométrioïdes) et en carcinomes de type II, correspondant aux carcinomes séreux et à cellules claires, de moins bon pronostic que les premiers.

Les sarcomes sont des tumeurs d'origine mésenchymateuse, par opposition aux carcinomes d'origine épithéliale. Les sarcomes utérins (SU) sont des tumeurs rares représentant moins de 5% des tumeurs malignes utérines. Ces tumeurs peuvent se développer aux dépens des fibres musculaires lisses du myomètre, c'est le cas des léiomyosarcomes (LMS), ou aux dépens des constituants de l'endomètre, ce sont dans ce cas les sarcomes du stroma endométrial (ESS), les sarcomes indifférenciés de haut grade (HGUS) ou les adénosarcomes. De manière marginale, d'autres tumeurs mésenchymateuses, tels les rhabdomyosarcomes ou les liposarcomes peuvent être retrouvées au niveau utérin. Les deux types histologiques les plus fréquents sont les LMS (60% des SU) et les ESS (10-20% des SU) (1).

Il s'agit d'un type de tumeur très hétérogène sur le plan histologique et moléculaire. Le diagnostic histologique de ces tumeurs est difficile, raison pour laquelle tout prélèvement ayant fait l'objet d'un premier diagnostic de sarcome utérin doit faire l'objet d'une relecture systématique par un anatomopathologiste expert du réseau national RRePS (réseau de référence en pathologie des sarcomes).

Les carcinosarcomes (CS) anciennement dénommés tumeurs malignes mullériennes mixtes, constituent une entité histologique à part entière. Ils ont longtemps été associés aux SU dans les études cliniques mais ont été exclus de la classification des SU lors de sa dernière mise à jour en 2009 (2). Ils sont actuellement considérés comme des carcinomes très indifférenciés avec une double composante : une composante carcinomateuse et une composante sarcomateuse issue d'une transition épithélio-mésenchymateuse des cellules carcinomateuses (3). Leur pronostic étant lié à la composante carcinomateuse, ces tumeurs doivent être prises en charge comme des carcinomes de l'endomètre à haut risque selon des recommandations maintenant bien établies (4).

D'un point de vue clinique, le pronostic des SU est globalement défavorable en raison du taux élevé de rechutes d'emblée métastatique (surtout pulmonaires) après chirurgie. Les rechutes pelviennes sont essentiellement vaginales et para vaginales. A la différence des carcinomes

endométriaux, les récidives ganglionnaires sont exceptionnelles. Le rôle de la radiothérapie pelvienne adjuvante sur le contrôle local des SU est débattu. Les volumes traités en radiothérapie sont habituellement les mêmes que pour les carcinomes de l'endomètre de type I à haut risque et de type 2, ce qui ne tient pas compte de l'histoire naturelle spécifique de ces maladies.

2. Hétérogénéité clinique, histologique et moléculaire

a. Léiomyosarcomes

- **Sur le plan clinique**

Les LMS sont diagnostiqués en moyenne à l'âge de 55 ans, ils surviennent préférentiellement chez des femmes pré-ménopausées, contrairement aux CS ou aux carcinomes survenant après la ménopause (5). Les signes cliniques révélateurs sont ceux des fibromes (métrorragies et algies pelviennes), la distinction entre les deux est difficile sur les seuls critères cliniques et d'imagerie (aucun signe radiologique n'a de sensibilité satisfaisante pour porter le diagnostic de LMS en IRM). Le diagnostic est porté sur l'analyse anatomopathologique de la biopsie ou de la pièce d'exérèse (myomectomie ou hystérectomie). Leur survie globale est de 25-75% et 70% des rechutes ont lieu dans les trois ans dont 85% métastatiques (5).

Les LMS sont des tumeurs de mauvais pronostic comparées aux autres tumeurs utérines. Leur pronostic se rapproche de celui des sarcomes indifférenciés et des CS et il est bien plus mauvais que celui des sarcomes du stroma endométrial de bas grade et des adénosarcomes. Les LMS métastasent très précocement au niveau pulmonaire sans atteinte ganglionnaire pelvienne préalable. Major et *al*. montraient une plus grande prévalence des métastases pelviennes ganglionnaires dans les CS au contraire des LMS avec une atteinte pulmonaire préférentielle initiale (6).

- **Sur le plan anatomopathologique**

L'aspect macroscopique du LMS est dans 90 % des cas celui d'un nodule unique formant une masse intramyométriale avec une limite de croissance bien définie. En coupe, la tumeur est de couleur rose à gris pâle et comporte des zones nécrotiques et hémorragiques. Devant une tumeur musculaire lisse, le diagnostic de malignité est basé sur trois caractéristiques : nécrose, atypies cytologiques modérées à sévères et activité mitotique (5). Il existe trois formes histologiques : le LMS dans sa forme typique et deux variants : épithélioïde et myxoïde. En immunohistochimie, 50 % des LMS sont positifs avec un anticorps antidesmine qui a une

bonne spécificité. Les autres marqueurs exprimés sont l'actine musculaire globale, l'actine musculaire lisse et la h-caldesmone, dotée d'une bonne spécificité et exprimée par 85 % des LMS (5). Enfin, les récepteurs hormonaux (RH) sont également fréquemment exprimés dans les LMS utérins (5), ce qui peut orienter vers une origine utérine lorsque le diagnostic est fait sur une métastase et peut également constituer une cible thérapeutique potentielle. Le diagnostic différentiel entre LMS et tumeur du muscle lisse de malignité incertaine (smooth muscle tumours of uncertain malignant potential (STUMP)) est difficile. En effet, les STUMP sont à la frontière entre bénignité et malignité et posent des problèmes pronostiques et de prise en charge thérapeutique (5).

- **Sur le plan moléculaire**

Des mutations de p53 sont décrites dans 26 à 38 % des LMS utérins et sont un facteur de mauvais pronostic (5). Les altérations de la voie PTEN/PI3K/Akt/mTOR jouent un rôle important dans le développement des LMS, pour autant, aucune anomalie moléculaire potentiellement « driver » de l'oncogenèse des LMS utérins n'a encore été mise à jour (5). Ces tumeurs sont caractérisées par une forte instabilité génomique se traduisant par des altérations chromosomiques variées et des anomalies caryotypiques complexes. Contrairement à d'autres sous-types de sarcome, aucune translocation récurrente n'a été mise en évidence (5).

b. Sarcomes du stroma endométrial

- **Sur le plan anatomopathologique**

Les ESS sont constitués de cellules ressemblant aux cellules stromales endométriales retrouvées dans un endomètre en prolifération. Classiquement, les ESS étaient divisés en deux groupes : les ESS bas grade et les ESS haut grade, en fonction de la sévérité des atypies nucléaires, de l'activité mitotique et des aspects d'infiltration vasculaire et myométriale (7).

- **Sur le plan clinique**

En réalité, ces deux sous-types ont des comportements biologiques et cliniques bien différents. Les ESS de bas grade sont fréquemment hormono-sensibles, touchent des patientes jeunes (âge médian 44 ans), sont diagnostiquées à un stade relativement précoce et ont une évolution lente et une survie globale à 5 ans entre 73 et 100%, avec des taux de rechute tardifs entre 14 et 60%. A l'inverse, les ESS de haut grade présentent une perte de la différenciation stromale endométriale associée à un comportement clinique plus agressif : la survie globale à 5 ans chute à 25-55% (et même à 17% en présence d'emboles vasculaires), le

diagnostic survient à un âge plus tardif (55 ans en moyenne) et dans la moitié des cas à un stade avancé (7).

C'est pourquoi les ESS haut grade sont maintenant classés parmi les sarcomes indifférenciés de haut grade (HGUS), le terme d'ESS étant réservé uniquement aux anciens ESS bas grades. Une étude a montré que les ESS de bas grade partageaient plusieurs caractéristiques immunohistochimique et moléculaire avec les HGUS uniformes et pas avec les HGUS pléiomorphes, ce qui suggère l'existence d'un probable groupe intermédiaire entre les ESS et les HGUS (8).

- **Sur le plan moléculaire**

Une majorité des ESS présentent des anomalies cytogénétiques des chromosomes 6, 7 et 17, à type de translocations responsables de fusion du gène JAZF1 avec les gènes JJAZ1, SUZ12, PHF1 et EPC1. La détection de telles anomalies peut être utile pour le diagnostic mais ne présente pas de valeur pronostique (9,10).

c. Sarcomes indifférenciés de haut grade

- **Sur le plan clinique**

Le pronostic des HGUS est mauvais comparé à celui des ESS. Ces maladies sont agressives : la survie médiane sans progression est de 7-10 mois, la survie globale médiane de 11-23 mois et la survie à 5 ans médiane de 42%, comparé aux 90% des ESS de grade 1 et 2 (11).

- **Sur le plan anatomopathologique**

Il s'agit de sarcomes peu différenciés composés de cellules ne ressemblant pas aux cellules de stroma endométrial prolifératives qui caractérisent les ESS. Ils sont divisés en HGUS uniformes et HGUS pléiomorphes (11).

Les HGUS uniformes sont caractérisés par une infiltration myométriale avec présence d'embols lymphovasculaires, de cellules fusiformes ou rondes. Les translocations t(7;17) et t(10;17) sont fréquentes et les récepteurs à la progestérone sont fréquemment exprimés (11).

Les HGUS pléiomorphes se caractérisent par une destruction du myomètre, la présence d'un index mitotique élevé et de nécrose. Sur le plan immunohistochimique, ils sont caractérisés par une surexpression de p53 et la négativité pour les anticorps anti-CD10, anti-récepteurs aux estrogènes et à la progestérone. Les diagnostics différenciels sont les LMS dédifférenciés ou les composants sarcomateux d'adénosarcomes ou de CS, dans le cas où des cellules musculaires ou carcinomateuses n'auraient pas été décelées au sein de la tumeur (11).

Ils présentent des critères diagnostiques communs : la négativité aux anticorps anti-muscles lisses ou myogénine, un Ki67 >10% à l'inverse des ESS (11).

- **Sur le plan moléculaire**

Les deux sous types peuvent présenter des réarrangements YWHAE-FAM22, gènes de la cycline D1. La translocation t(10;17) (q22;p13) est fréquente. Contrairement aux ESS, les réarrangements JAZF1 ne sont jamais retrouvés (11).

d. Adénosarcomes

- **Sur le plan clinique**

Ces tumeurs siègent dans l'endomètre dans 70% des cas mais peuvent intéresser le myomètre, le col et les tissus extra-utérins. Ils représentent entre 5,5 et 9% des sarcomes utérins. Ce sont des tumeurs lentement évolutives de bon pronostic avec une survie à 5 ans de 80% en moyenne mais avec des taux de rechute de 25-45% (7).

- **Sur le plan antomopathologique**

Il s'agit de tumeurs müllériennes mixtes, considérées comme intermédiaires entre les CS et les adénofibromes, composées d'un contingent épithélial bénin et d'un contingent mésenchymateux malin. Ce contingent mésenchymateux est habituellement un sarcome de bas grade, de bon pronostic dans ce cas, similaire à celui des ESS. Il existe des formes plus agressives d'adénosarcomes, au pronostic similaire à ceux des CS, dans lesquelles le contingent mésenchymateux est un sarcome de haut grade et représente plus de 25% de la tumeur. Ces adénosarcomes agressifs sont appelés adénosarcomes à prolifération sarcomatoïde (ASSO) (7).

3. Facteurs pronostiques

a. Type histologique

Comme vu précédemment, le type histologique est un facteur pronostique majeur des sarcomes utérins : les ESS et adénosarcomes étant de bien meilleur pronostic que les LMS ou les HGUS.

b. Facteurs pronostiques spécifiques aux léiomyosarcomes

- **Facteurs pronostiques cliniques**

Les facteurs les plus souvent retrouvés dans plusieurs études rétrospectives sont le stade FIGO 2009 (2) (Figure 1), l'âge (meilleur pronostic pour les moins de 55 ans), la réalisation d'une chirurgie initiale et d'un traitement adjuvant (meilleur pronostic). L'origine ethnique est également évoquée (moins bon pronostic chez les femmes noires) (5).

- **Facteurs pronostiques histologiques**

Les grades tels qu'ils sont définis par la fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC), pour les sarcomes des tissus mous, ne s'appliquent pas aux sarcomes utérins. Alors que le caractère pronostique du grade a été clairement démontré dans les tumeurs des tissus mous, pour les LMS utérins, l'index mitotique est un marqueur pronostique plus précis. En effet, les critères anatomopathologiques retenus pour diagnostiquer les LMS utérins (nécrose, atypies, mitoses) impliquent déjà en eux même un grade élevé. Dans une étude rétrospective portant sur 157 sarcomes utérins dont 78 LMS, les deux seuls facteurs pronostiques sur l'ensemble de la population étaient l'âge (plus ou moins de 60 ans) et le stade. Dans la sous population des LMS, l'analyse multivariée mettait en évidence un rôle pronostique pour le stade et l'index mitotique (12).
Une autre étude française a également mis en évidence un rôle pronostique de l'index mitotique sur l'intervalle sans métastase en analyse multivariée. L'index mitotique était subdivisé en trois scores 1, 2 et 3 (respectivement < 10 mitoses/10 grands champs, 10-20 mitoses/10 grands champs et > 20 mitoses /10 grands champs). La différence de pronostic était significative entre les scores 1 et 2. Par ailleurs, l'invasion vasculaire était également pronostique en analyse multivariée (13).

La surexpression de p53 en immunohistochimie (en cas de mutation) concerne environ 50 % des tumeurs et est un facteur de mauvais pronostic sur la survie globale dans la plupart des études (14–18).

Les LMS utérins peuvent exprimer les RH : les récepteurs aux estrogènes et récepteur de la progestérone sont exprimés dans, respectivement, 18 à 87% et 18 à 80% des LMS utérins (19) et sont associés à un meilleur pronostic.

Un nomogramme pronostique pour la survie globale à 5 ans après chirurgie première de LMS a été proposé et a fait l'objet d'une publication en 2012 (20). Ce nomogramme a été testé avec un bon indice de concordance sur deux cohortes indépendantes (21). Il utilise 7 variables considérées comme pronostiques : l'âge au diagnostic, la taille tumorale, le grade, l'atteinte cervicale, l'index mitotique et la présence de métastases loco-régionales ou à distance. Ce genre d'outils est potentiellement utile pour homogénéiser de futures cohortes de patientes en vue d'essais cliniques, et pour affiner la prise en charge de ces patientes.

c. Facteurs pronostiques spécifiques aux sarcomes du stroma endométrial

Le stade FIGO 2009 (Figure 1) constitue le principal facteur pronostique des ESS. Les autres facteurs cliniques pronostiques sont : l'âge, la parité, le statut ménopausique (22).

Les facteurs anatomopathologiques sont la taille tumorale, la présence d'atypies nucléaires, l'activité mitotique, la présence de nécrose, le degré d'infiltration lymphovasculaire, l'index de prolifération et l'expression des récepteurs hormonaux (22).

Cependant, la plupart des études portant sur les ESS n'ont pas stratifié les tumeurs suivant le grade. Il est ainsi très difficile de mettre en évidence des facteurs pronostiques fiables (22).

d. Facteurs pronostiques spécifiques aux sarcomes indifférenciés de haut grade

Leur stadification clinique fait appel à la classification FIGO 2009 des LMS (Figure 1). Les HGUS pléiomorphes sont de plus mauvais pronostic que les HGUS uniformes. La présence de réarrangements au sein des gènes de la cycline D1 YWHAE et FAM22 constituent un marqueur d'agressivité (11).

e. Facteurs pronostiques spécifiques aux adénosarcomes

Leur stadification clinique fait appel à la classification FIGO 2009 des ESS (Figure 1). Les ASSO sont de mauvais pronostic comparativement aux autres adénosarcomes (7).

Stage	ESS and adenosarcoma	LMS
I	Disease limited to the uterus	
IA	Tumor limited to endometrium or endocervix (no myometrial involvement)	≤5 cm
IB	<50 % of myometrium	>5 cm
IC	>50 % of myometrium	–
II	Disease extending beyond the uterus, within the pelvis	
IIA	Adnexal involvement	Adnexal involvement
IIB	Extrauterine pelvic tissue involvement	Extrauterine pelvic tissue involvement
III	Abdominal extension of the disease	
IIIA	1 abdominal site	1 abdominal site
IIIB	More than 1 abdominal site	More than 1 abdominal site
IIIC	Pelvic and/or para-aortic lymph node extension	Pelvic and/or para-aortic lymph node extension
IV	Metastatic disease	
IVA	Bladder and/or rectum	Bladder and/or rectum
IVB	Distant metastasis	Distant metastasis

Figure 1 : Classification FIGO 2009 des sarcomes du stroma endométrial, adénosarcomes et léiomyosarcomes.

4. Prise en charge thérapeutique

Historiquement, les sarcomes utérins étaient pris en charge comme les carcinomes endométriaux à haut risque et les carcinosarcomes. Cependant, étant donné l'histoire naturelle spécifique de ces maladies, leur traitement doit probablement être adapté à leurs spécificités.

Les recommandations thérapeutiques sur les sarcomes utérins sont pauvres. Leur rareté et leur hétérogénéité peuvent expliquer les connaissances parcellaires que nous en avons, tant au niveau de leur biologie que des facteurs pronostiques qui leur sont associés. En effet, leur rareté est un frein à la constitution de cohortes de patientes suffisamment nombreuses pour garantir une puissance satisfaisante aux études cliniques, en particulier quand il s'agit d'élaborer des études prospectives. Par ailleurs, les différentes études sur les sarcomes utérins ont eu tendance à grouper sous un même nom des maladies aussi différentes que les LMS, adénosarcomes ou ESS, sans parler des CS, qui étaient considérés jusqu'à récemment comme des sarcomes à part entière. Pour toutes ces raisons, l'interprétation des résultats de ces études est sujette à caution. S'agissant d'une maladie rare, il est recommandé que ces patientes soient prises en charge dans des centres de référence. Il est également indispensable de favoriser l'inclusion de ces patientes dans les essais thérapeutiques.

a. Prise en charge des stades localisés

Le traitement de référence des sarcomes utérins est chirurgical. L'objectif du traitement au stade localisé est d'obtenir une éradication locale de la maladie et d'éviter la rechute locorégionale ou métastatique.

- **Chirurgie**

La chirurgie est souvent une étape diagnostique mais aussi le premier temps thérapeutique des sarcomes utérins. Des recommandations ont été publiées en 2003 (23). Celles-ci préconisent, si le diagnostic de sarcome est évoqué, la réalisation d'une exploration avec stadification chirurgicale puis d'une hystérectomie totale, sans morcellement, associée à une annexectomie bilatérale. La voie d'abord (laparotomie médiane ou voie coelio-vaginale) est adaptée au volume utérin pré opératoire pour réduire au maximum le risque de morcellement.

Le curage ganglionnaire n'est préconisé qu'en présence d'adénopathies macroscopiques. Les nombreuses études rétrospectives ont permis de constater que l'atteinte ganglionnaire pelvienne des LMS utérins étaient très rares, en particulier pour les stades localisés à l'utérus, chez des patientes qui avaient bénéficié d'un curage ganglionnaire initial (24–26).

Selon d'autres auteurs, la lymphadénectomie ne constituait pas un facteur pronostique sur la survie à 5 ans (27). De même pour les ESS : en général tous stades confondus, le taux d'atteinte ganglionnaire est inférieur à 10%. Ce taux est plus élevé en cas de maladie extra utérine et donc dans cette situation, le curage n'a pas de valeur pronostique ou thérapeutique supplémentaire par rapport à l'annexectomie totale et annexectomie bilatérale seule. Les données sur le curage ganglionnaire sont issues de petites séries rétrospectives à faible effectifs aux résultats parfois contradictoires. Dans l'ensemble, ces études n'indiquent pas de valeur pronostique ou thérapeutique supplémentaire du curage ganglionnaire par rapport à l'annexectomie totale et l'annexectomie bilatérale, quel que soit le grade (28–33).

En cas de découverte suite à une myomectomie, de chirurgie morcelée ou d'hystérectomie subtotale, une reprise chirurgicale doit être réalisée afin de compléter le geste par une trachélectomie et annexectomie bilatérale. Le morcellement est un facteur de mauvais pronostic avec des taux de rechute pelvienne et abdominale augmentés de 12,9 à 44 % ($p = 0,032$) (34). L'impact pronostique de l'annexectomie est controversé. Cependant, ce geste a un impact diagnostique (pour la stadification) et potentiellement thérapeutique chez les patientes non ménopausées ayant une tumeur exprimant les RH ou un ESS de bas grade (23).

- **Radiothérapie adjuvante**

La chirurgie est acceptée comme le premier temps incontournable de la prise en charge des SU. En revanche, le rôle de la radiothérapie sur le contrôle local demeure incertain. Les données existantes sur la radiothérapie adjuvante sont issues de séries rétrospectives monocentriques de portée limitée en raison de l'absence de stratification des résultats sur les différents types histologiques et souvent l'absence de résultats statistiquement significatifs. En effet, les différents sous types histologiques étaient traditionnellement regroupés en une catégorie unique, ce qui occultait la variété de ces entités pathologiques bien distinctes au comportement clinique différent. En raison des déficiences de ces données, les indications de radiothérapie adjuvante sont dépendantes des centres et des équipes médicales. La question de l'amélioration de la survie des patientes par la radiothérapie doit idéalement être posée dans le cadre d'une étude prospective randomisée de phase III. En raison de la rareté de ces tumeurs, la planification d'essais randomisés incluant un grand nombre de patientes est difficilement envisageable en dehors d'une coopération internationale à grande échelle. De plus, ces données de radiothérapie sont à interpréter avec précaution étant donné l'hétérogénéité des protocoles et des techniques utilisés : des techniques 2D, 3D, de RCMI ont ainsi été utilisées, l'utilisation de curiethérapie n'a pas toujours été bien renseignée.

La radiothérapie adjuvante dans les LMS a été étudiée dans plusieurs études rétrospectives (Annexe 1). L'étude de Major et *al* a inclut 59 patientes, 13 d'entre elles ont bénéficié de radiothérapie adjuvante : aucune de ces patientes n'a présenté de récidive locale contre 17% des 46 patientes n'ayant pas reçu de radiothérapie adjuvante (n=8) (6). Sampath et *al* dans leur cohorte de 920 patientes, retrouvaient une réduction significative du risque de rechute locale chez les patientes traitées par radiothérapie : 2% contre 17% ($p<0,05$) (35). Les résultats de deux autres études vont également dans le même sens (24,36).

En ce qui concerne les ESS, les données sont limitées par l'absence de stratification sur le grade des tumeurs, facteur pronostique pourtant essentiel dans les ESS et par la plus faible incidence de ce type histologique. Plusieurs séries rétrospectives suggèrent néanmoins une amélioration du contrôle local avec la radiothérapie adjuvante (35,37) (Annexe 2). Une étude rétrospective multicentrique retrouvait une plus grande incidence des rechutes pelviennes dans les ESS haut grade que dans les bas grades sans que les résultats n'aient été stratifiés sur les traitements adjuvants administrés (38).

Il existe une seule étude randomisée prospective évaluant l'effet de la radiothérapie adjuvante sur le contrôle local et la survie de patientes atteintes de sarcomes utérins (39). Cette étude, publiée en 2008, a inclus de 1987 à 2000, 224 patientes ayant subi une hystérectomie totale, annexectomie bilatérale et lavage péritonéal. Parmi elles, on dénombrait 103 LMS, 28 ESS et 91 CS. Les patientes étaient randomisées entre observation et radiothérapie adjuvante (51 Gy en 28 fractions sur 5 semaines). L'analyse multivariée retrouvait une diminution statistiquement significative du taux de rechute locale dans le bras radiothérapie adjuvante sans traduction sur la survie globale et la survie sans récidive, tous types histologiques confondus (Annexe 3). En analyse par sous-groupes histologiques, ce bénéfice n'était retrouvé que pour les CS. Les deux types de récidive (locorégionale et à distance) semblent étroitement liés. Les patientes atteintes d'un LMS ayant bénéficié d'une radiothérapie pelvienne ont présenté en proportion plus de récidives métastatiques (36% versus 14% dans le bras observation), ce qui grève leur survie. Cependant, cette étude ne s'intéressait qu'aux tumeurs de stade I et II, et les patientes n'étaient pas stratifiées sur le grade ou l'âge qui sont deux facteurs pronostiques importants.

Les auteurs suggéraient de conserver la radiothérapie en traitement de rattrapage en cas de récidive pelvienne et de pratiquer simplement une curiethérapie en cas d'atteinte du stroma cervical. Ils ne recommandaient pas la réalisation systématique de la radiothérapie adjuvante pour les LMS notamment au vu de la très faible incidence des métastases ganglionnaires pelviennes, n'indiquant pas d'irradiation prophylactique systématique des aires

ganglionnaires. Les données n'étaient pas interprétables pour les ESS. Devant le fort taux de rechutes métastatiques dans les LMS utérins, la nécessité d'essais thérapeutiques évaluant la chimiothérapie adjuvante a été constatée.

Des irradiations adjuvantes plus étendues notamment abdomino-pelvienne telles celles pratiquées dans l'essai randomisé GOG 150 sur des CS (40) n'ont pas fait la preuve de leur efficacité sur la survie globale et la survie sans récidive abdomino-pelvienne.

Au total, le bénéfice de la radiothérapie adjuvante est limité à l'amélioration du contrôle locorégional selon plusieurs études rétrospectives sans que ce bénéfice ne soit retrouvé dans la seule étude randomisée prospective disponible. Le bénéfice de la radiothérapie semble plus prononcé pour les LMS en cas de marges positives, de morcèlement de la pièce opératoire et de grade élevé (41). Les études incluant des ESS n'ont pas été rigoureusement stratifiées selon le grade et donc l'utilité de la radiothérapie pour ces tumeurs est moins évidente que pour les LMS. Cependant, les ESS de haut grade tireraient d'avantage bénéfice de la radiothérapie en contrôle local que les bas grades (41). Les données sur la radiothérapie adjuvante pour les adénosarcomes sont insuffisantes pour recommander ce traitement plutôt que la surveillance (41).

La définition de la récidive locale est peu détaillée dans ces différentes études : vaginale, ganglionnaire, centro-pelvienne, en dehors ou à l'intérieur des champs d'irradiation. Ces données ne permettent pas de faire progresser la réflexion sur une adaptation des volumes d'irradiation aux spécificités de la rechute pelvienne des SU. Par défaut, les SU continuent donc d'être traités comme des carcinomes endométriaux à haut risque, selon les recommandations du RTOG (Radiation therapy oncology group) de 2008 pour la délinéation du CTV (clinical target volume ou volume cible anatomo-clinique) en RCMI (radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité) pour les radiothérapies pelviennes post opératoires des cancers du col et de l'endomètre (42). Selon ces recommandations, le CTV comprend un CTV vaginal et paramétrial ainsi qu'un CTV ganglionnaire. Le CTV vaginal et paramétrial correspond au tiers supérieur du dôme vaginal avec une extension de 1,5 cm dans toutes les directions en excluant les organes à risque avoisinants tels la vessie, l'intestin grêle ou le rectum. Le CTV ganglionnaire inclut les volumes ganglionnaires iliaques communs, iliaques internes et obturateurs, correspondant aux vaisseaux avec une extension de 0,7 cm dans toutes les directions. Le PTV (planning target volume ou volume cible prévisionnel) correspond au CTV avec une marge de 1 cm dans toutes les directions (Annexe 4).

- **Chimiothérapie adjuvante**

Etant donné la prépondérance des rechutes métastatiques et leur fréquence élevée dans ces maladies, des études se sont intéressées à l'apport de la chimiothérapie adjuvante en survie globale et survie sans récidive métastatique.

La chimiothérapie adjuvante a été étudiée dans au moins deux essais prospectifs : un essai ayant randomisé 152 patientes avec SU stades I et II entre chimiothérapie adjuvante par doxorubicine seule versus surveillance, la radiothérapie adjuvante étant délivrée à l'appréciation des médecins. Les résultats étaient non significatifs sur la survie globale et la survie sans récidive malgré une tendance à l'amélioration de la survie sans récidive avec la chimiothérapie dans le sous-groupe LMS (43). Un autre essai a randomisé 80 patientes atteintes de LMS, CS et HGUS, de stade inférieur ou égal à III, entre chimiothérapie adjuvante (schéma API) suivie par radiothérapie et radiothérapie seule avec curiethérapie à l'appréciation des médecins. On notait une augmentation significative de la survie sans récidive à 3 ans dans le bras avec chimiothérapie sans retentissement sur la survie globale. L'étude a été interrompue prématurément par manque de recrutement. De plus, cette chimiothérapie était mal tolérée avec des taux de toxicité de grade 3-4 élevés et deux décès toxiques ayant pu impacter sur la survie globale (44).

b. Prise en charge des stades avancés et métastatiques

- **Chimiothérapie**

La molécule de référence en première ligne de traitement des SU est, comme pour l'ensemble des sarcomes, la doxorubicine. Elle peut être utilisée en monothérapie ou en association avec la dacarbazine (45) ou l'ifosfamide (46). L'association gemcitabine/docetaxel est également utilisée (47).

Après la première ligne, plusieurs options sont disponibles, principalement des monothérapies qui sont à privilégier dans ce contexte afin de limiter la toxicité et de maintenir une bonne qualité de vie. En pratique, la trabectedine (48), la gemcitabine (49) et la dacarbazine sont les molécules de choix en deuxième ligne ou plus des SU.

- **Thérapies ciblées**

L'hormonothérapie est une option thérapeutique pour les LMS, ESS ou adénosarcomes exprimant les RH (50). Les inhibiteurs de l'angiogenèse comme le pazopanib peuvent permettre d'obtenir des stabilisations dans les LMS avec un faible taux de réponse objective ;

leur utilisation est envisageable lors d'une progression après une ou deux lignes de chimiothérapie (51).

- **Traitements multimodaux**

L'association des traitements locaux (radiothérapie, chirurgie, radiologie interventionnelle) à la chimiothérapie en cas de bonne réponse et de maladie oligométastatique permet d'obtenir un réel bénéfice (52,53).

5. Originalité de la présente étude

Peu de facteurs pronostiques ont pu être mis en évidence de façon formelle dans les SU. De plus, la littérature ne permet pas de formuler de recommandations claires sur les traitements adjuvants à administrer. En particulier, le rôle de la radiothérapie sur le contrôle local et la survie n'est pas formellement établi, étant donné la discordance des résultats des différentes études publiées. Par ailleurs, les différents sites de récidive pelviens des sarcomes utérins ne sont pas distingués dans ces études, ce qui constitue un frein à la détermination des volumes cibles optimaux dans ces maladies qui ne doivent probablement pas être irradiées comme les carcinomes utérins.

Pour toutes ces raisons, il nous a semblé utile de réaliser un état des lieux de la prise en charge adjuvante des SU au Centre Oscar Lambret sur une période de 15 ans, en s'intéressant à postériori aux éventuelles différences de prise en charge selon le type histologique du sarcome utérin. Le but étant de proposer aux patientes un traitement adjuvant adapté aux facteurs pronostiques identifiés, et en particulier concernant la radiothérapie, de leur proposer une irradiation uniquement des sites les plus à risque de récidive pelvienne.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

1. Objectifs

Objectif principal

Décrire les traitements adjuvants administrés chez des patientes opérées d'un SU de 2000 à 2015, en fonction du type histologique, dans une cohorte rétrospective monocentrique de 91 patientes.

Objectif secondaire

Déterminer les facteurs pronostiques en analyse multivariée pour la survie globale, la survie sans récidive pelvienne, la survie sans récidive ganglionnaire pelvienne, la survie sans récidive centro-pelvienne, la survie sans récidive vaginale et la survie sans récidive métastatique, dans une cohorte rétrospective monocentrique de 91 patientes.

2. Conception de la recherche

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, de cohorte pronostique historique type exposés/non exposés : la survie des patientes et les facteurs pronostiques sont relevés simultanément de manière rétrospective.

3. Critères d'éligibilité

Critères d'inclusion

- Patientes âgées de plus de 18 ans,

- Score OMS inférieur ou égal à 2 au diagnostic,

- Opérées d'un sarcome primitif du corps utérin par hysterectomie totale et annexectomie bilatérale quel que soit le stade initial,

- Relecture anatomopathologique obligatoire pour confirmation du diagnostic,

- Au moins 10 champs étudiés au fort grossissement au moment de l'analyse anatomopathologique.

Critères d'exclusion

- Le diagnostic de CS,
- Sarcomes développés en territoire irradié,
- Antécédents de radiothérapie pelvienne,
- Antécédents carcinologiques autres.

4. Recueil des données cliniques

Modalité d'identification des participants

Tous les cas de sarcomes utérins discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) sarcomes et RCP d'oncologie gynécologique au Centre Oscar Lambret de 2000 à 2015, au diagnostic ou à la récidive, ont été relevés rétrospectivement.

Données recueillies

Les données des patientes ont été collectées à partir de leur dossier informatique dans le logiciel SICOL® du Centre Oscar Lambret. Un tableau Excel renferme pour chaque patiente les données suivantes :

- La date de diagnostic correspondant à la date de la biopsie ou à défaut la date du premier compte rendu histologique ayant posé le diagnostic de sarcome.

- Les données concernant la chirurgie : la date de la chirurgie, le lieu de sa réalisation, la voie d'abord utilisée, la morcellation de la pièce d'exérèse en per opératoire, la réalisation d'un curage pelvien et/ou lomboaortique, la qualité de la résection chirurgicale, la date d'une éventuelle chirurgie totalisatrice (correspondant à un deuxième temps chirurgical permettant de réaliser l'hystérectomie totale et l'annexectomie bilatérale, si non réalisées lors de la première chirurgie).

- Les données histologiques : taille tumorale maximale, grade, degré de différenciation, nécrose, index mitotique, Ki67, récepteurs hormonaux, engainements péri nerveux, embols lymphatiques, atteinte cervicale, degré d'infiltration du myomètre, stade FIGO 2009, statut ganglionnaire, notion de rupture capsulaire.

- Les données sur la radiothérapie adjuvante et la curiethérapie adjuvante : dose totale, étalement, fractionnement.

- Les données sur la chimiothérapie ou traitement systémique adjuvant : protocoles, nombres de cures, dates de début et fin de traitement.

- Les données concernant la récidive : dates de survenue et sites de récidive :

  - Récidive vaginale : observée cliniquement lors d'une consultation de surveillance ;

  - Récidive ganglionnaire pelvienne : correspond radiologiquement à une récidive sous forme de masse d'aspect évocateur d'adénopathie située au niveau des aires ganglionnaires ;

  - Récidive centro-pelvienne : correspond à une récidive pelvienne ni vaginale ni ganglionnaire, définie radiologiquement par une masse suspecte en situation centro-pelvienne ;

  - Récidive pelvienne : correspond à une récidive vaginale et/ou ganglionnaire pelvienne, et/ou centro-pelvienne comme définies ci-dessus ;

  - Récidive métastatique : définition radiologique : lésions d'allure secondaires, évolutive au premier contrôle si doute initial sur leur nature, ou définition histologique si biopsies réalisées en cas de doute radiologique persistant.

- La date de décès ou à défaut, la date de la dernière consultation au Centre Oscar Lambret. Les dates de décès ont été obtenues d'après les données dans le logiciel SICOL® ou après enquête auprès des mairies de naissance.

5. Critères de jugement

Critère de jugement principal

Distribution dans la population des différents traitements adjuvants administrés, et observation à posteriori de la répartition des traitements en fonction du type histologique.

Critères de jugement secondaires

Effet :

- De la réalisation de biopsie préalable à la chirurgie,
- De l'âge au diagnostic,
- De la voie d'abord chirurgicale,

- De la morcellation de la pièce d'exérèse en per opératoire,
- De la réalisation d'un curage ganglionnaire pelvien,
- De la qualité de la résection chirurgicale,
- De la réalisation d'une chirurgie totalisatrice dans un second temps,
- Du type histologique,
- De la taille tumorale,
- Du grade tumoral,
- De la présence de nécrose,
- De l'index mitotique,
- Du Ki67,
- De l'expression des récepteurs hormonaux,
- De la présence d'engainements périnerveux,
- D'une atteinte cervicale,
- D'une atteinte myométriale,
- Du statut ganglionnaire,
- Du stade FIGO 2009,
- De la réalisation d'une radiothérapie adjuvante
- De la réalisation d'une curiethérapie adjuvante,
- De la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante.

En analyse multivariée sur :

- La survie globale,
- La survie sans récidive pelvienne, avec stratification sur le site de récidive pelvienne : récidive ganglionnaire pelvienne, récidive centro-pelvienne et récidive vaginale,
- La survie sans récidive métastatique,

Via le calcul d'un Hazard Ratio (HR).

6. Information des participants à l'étude

Les patientes décédées ne se sont pas opposées de leur vivant à l'analyse à des fins de recherche de leur dossier médical. Un formulaire de non opposition a été remis à chaque patiente à l'occasion d'une consultation de suivi.

7. Aspects statistiques

Les différents tests du Log Rank et modèles de Cox multivariés ont été effectués à l'aide du logiciel statistique SPSSS 17.0 (Docteur Nicolas Penel, Département de cancérologie générale, Centre Oscar Lambret, Lille).

RÉSULTATS

1. Analyse statistique descriptive

a. Effectifs de l'étude

Quatre-vingt-onze patientes ont été incluses.

b. Caractéristiques initiales des patientes

➢ Données cliniques et chirurgicales

L'âge médian des patientes était de 54 ans, 75,8% d'entre elles n'ont pas eu de biopsie avant la chirurgie, la chirurgie n'a été pratiquée au Centre Oscar Lambret que dans 14,4% des cas. La voie d'abord était dans 50,5% des cas une laparotomie médiane. On notait une morcellation de la pièce en per opératoire dans 16,5% des cas. 11% des patientes ont bénéficié d'un curage ganglionnaire pelvien (n=10). La chirurgie était considérée macroscopiquement complète par le chirurgien dans 85,7% des cas. 27,5% des patientes ont dû bénéficier d'une chirurgie totalisatrice (Tableau 1).

Variables	Effectifs	%
Age (années)	-Moyenne : 54,48 -Ecart type : 12,61 -Valeurs extrêmes : de 29 à 92 -Médiane : 54 -Aucune valeur manquante	
Biopsie avant chirurgie		
- Oui	22	24,2
- Non	69	75,8
- NA	0	0
Chirurgie au Centre Oscar Lambret		
- Oui	14	15,4
- Non	77	84,6
- NA	0	0
Voie d'abord chirurgicale		
- Laparotomie médiane	46	50,5
- Voie coelio-vaginale	15	16,5
- NA	30	33
Morcellation de la pièce en per opératoire		
- Oui	15	16,5
- Non	58	63,7
- NA	18	19,8
Curage ganglionnaire pelvien		
- Oui	10	11
- Non	78	85,7
- NA	3	3,3
Qualité de la résection chirurgicale		
- Macro. complète	78	85,7
- Subtotale	8	8,8
- NA	5	5,5
Chirurgie totalisatrice (en second temps)		
- Oui	25	27,5
- Non	65	71,4
- NA	1	1,1

Tableau 1 : Données cliniques et chirurgicales de la population

➢ **Données histologiques**

La répartition des patientes par type histologique était la suivante : 46 (50,5%) LMS, 33 (36,3%) ESS et 12 (13,2%) SU de type histologique autre (5 adénosarcomes, 4 HGUS, 2 rhabdomyosarcomes et 1 liposarcome dédifférencié) (Figure 2).

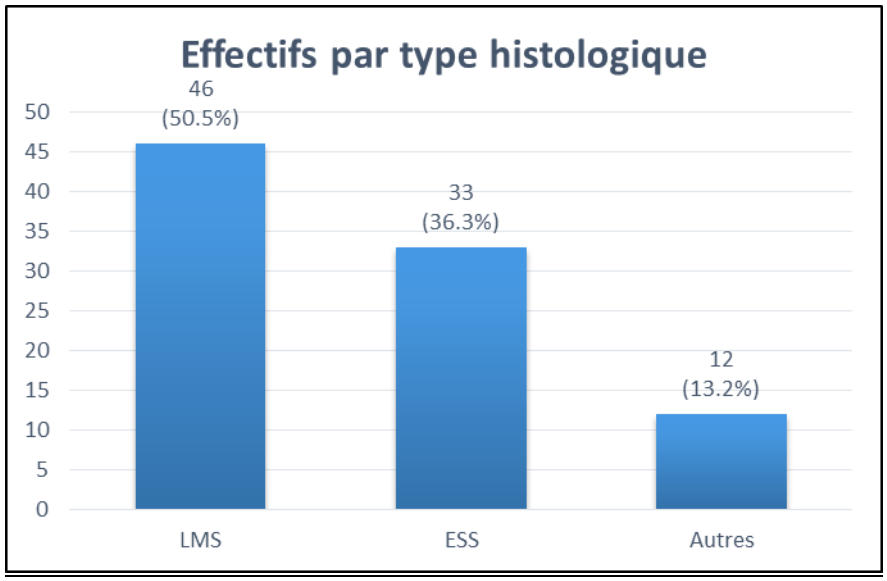


Figure 2 : Répartition par type histologique

Concernant les LMS (Tableau 2) : la taille moyenne était de 8 cm, l'index mitotique moyen était de 24 mitoses par 10 grands champs, pouvant aller jusqu'à 70. Les tumeurs étaient majoritairement de grade 3 (39,1% de l'effectif). Les RH étaient exprimés dans 7 cas, non exprimés dans 4 cas (données indisponibles dans les 3/4 des cas). On notait une atteinte cervicale dans un seul cas, une infiltration du myomètre dans 30 cas (65% de l'effectif), une atteinte ganglionnaire pelvienne dans un seul cas. Les tumeurs étaient majoritairement classées au stade FIGO I (48% de l'effectif).

Concernant les ESS (Tableau 3) : la taille moyenne était de 6,5 cm, l'index mitotique moyen était de 15 mitoses par 10 grands champs, pouvant aller jusqu'à 78. Les tumeurs étaient majoritairement de grade 1 (63% de l'effectif). Les RH étaient exprimés dans 14 cas, non exprimés dans 3 cas (données indisponibles dans la moitié des cas). On notait une atteinte cervicale dans 4 cas (12% de l'effectif), une infiltration du myomètre dans 21 cas (64% de l'effectif), une atteinte ganglionnaire pelvienne dans un seul cas. Les tumeurs étaient majoritairement classées au stade FIGO I (58% de l'effectif).

Concernant les types histologiques autres (Tableau 4) : la taille moyenne était de 10,7 cm, l'index mitotique moyen était de 10 mitoses par 10 grands champs, pouvant aller jusqu'à 20. Les tumeurs étaient majoritairement de grade 3 (dans 1/3 des cas, mais données indisponibles

dans les 2/3 des cas). On notait une atteinte cervicale dans 2 cas (17% de l'effectif), une infiltration du myomètre dans 1/3 des cas et aucun cas d'atteinte ganglionnaire pelvienne. Les tumeurs étaient majoritairement classées au stade FIGO I (42% de l'effectif).

Variables	Effectifs	%
Taille de la tumeur	- Moyenne =80 mm - Ecart type = 35,7 mm - Valeurs extrêmes = de 10 à 180 mm - Valeurs manquantes pour 15 patientes (32,6%)	
Index mitotique	- Moyenne = 23,8 - Ecart type = 17,3 - Valeurs extrêmes = de 1 à 70 - Valeurs manquantes pour 17 patientes (37%)	
Ki67	- Moyenne = 46,2 - Ecart type = 26 - Valeurs extrêmes = de 2 à 80 - Valeurs manquantes pour 32 patientes (69,5%)	
Grade		
- 1	7	15,2
- 2	8	17,4
- 3	18	39,1
- NA	13	28,3
Présence de nécrose		
- Présence	22	47,8
- Absence	6	13
- NA	18	39,1
Récepteurs hormonaux		
- Exprimés	7	15,3
- Non exprimés	4	8,7
- NA	35	76
Engainements péri nerveux		
- Présence	1	2,2
- Absence	4	8,7
- NA	41	89,1
Embols vasculaires		
- Présence	9	19,6
- Absence	11	23,9
- NA	26	56,5
Atteinte du col		
- Présence	1	2,2
- Absence	26	56,5
- NA	19	41,3
Atteinte du myomètre		
- Présence	30	65,2
- Absence	2	4,4
- NA	14	30,4
Atteinte ganglionnaire pelvienne		
- Présence	1	2,2
- Absence	40	87
- NA	5	10,8
Stade FIGO 2009		
- 1	22	47,8
- 2	8	17,5
- 3	2	4,3
- 4	1	2,2
- NA	13	28,2

Tableau 2 : Données histologiques des léiomyosarcomes

Variables	Effectifs	%
Taille de la tumeur	-Moyenne = 64,7 mm -Ecart type = 41,2 mm -Valeurs extrêmes = de 2 à 150 mm -Valeurs manquantes pour 11 patientes (33,3%)	
Index mitotique	-Moyenne = 15,5 -Ecart type = 21,5 -Valeurs extrêmes = de 1 à 78 -Valeurs manquantes pour 19 patientes (57,6%)	
Ki67	-Moyenne = 27,1 -Ecart type = 33,6 -Valeurs extrêmes = de 1 à 90 -Valeurs manquantes pour 23 patientes (70%)	
Grade		
- 1	21	63,7
- 2	0	0
- 3	5	15,1
- NA	7	21,2
Présence de nécrose		
- Présence	8	24,2
- Absence	5	15,2
- NA	20	60,6
Récepteurs hormonaux		
- Exprimés	14	42,4
- Non exprimés	3	9
- NA	16	48,6
Engainements péri nerveux		
- Présence	0	0
- Absence	1	3
- NA	32	97
Emboles vasculaires		
- Présence	9	27,2
- Absence	5	15,1
- NA	19	57,7
Atteinte du col		
- Présence	4	12,1
- Absence	16	48,5
- NA	13	39,4
Atteinte du myomètre		
- Présence	21	63,7
- Absence	1	3
- NA	11	33,3
Atteinte ganglionnaire pelvienne		
- Présence	1	3
- Absence	27	81,8
- NA	5	15,2
Stade FIGO 2009		
- 1	19	57,6
- 2	5	15,2
- 3	2	6
- 4	0	0
- NA	7	21,2

Tableau 3 : Données histologiques des sarcomes du stroma endométrial

Variables	Effectifs	%
Taille de la tumeur	-Moyenne = 107 mm -Ecart type = 65 mm -Valeurs extrêmes = de 20 à 240 mm -Valeurs manquantes pour 4 patientes (33,3%)	
Index mitotique	-Moyenne = 10,5 -Ecart type = 7,8 -Valeurs extrêmes = de 2 à 20 -Valeurs manquantes pour 8 patientes (66,7%)	
Ki67	-Moyenne = 76,7 -Ecart type = 15,3 -Valeurs extrêmes = de 60 à 90 -Valeurs manquantes pour 9 patientes (75%)	
Grade		
- 1	0	0
- 2	0	0
- 3	4	33,3
- NA	8	66,7
Présence de nécrose		
- Présence	4	33,3
- Absence	1	8,3
- NA	7	58,4
Récepteurs hormonaux		
- Exprimés	2	16,7
- Non exprimés	0	0
- NA	10	83,3
Engainements péri nerveux		
- Présence	0	0
- Absence	1	8,3
- NA	11	91,7
Emboles vasculaires		
- Présence	3	25
- Absence	1	8,3
- NA	8	66,7
Atteinte du col		
- Présence	2	16,6
- Absence	5	41,7
- NA	5	41,7
Atteinte du myomètre		
- Présence	4	33,3
- Absence	3	25
- NA	5	41,7
Atteinte ganglionnaire pelvienne		
- Présence	0	0
- Absence	10	83,3
- NA	2	16,7
Stade FIGO 2009		
- 1	5	41,7
- 2	0	0
- 3	2	16,6
- 4	0	0
- NA	5	41,7

Tableau 4 : Données histologiques des sarcomes de type histologique autre

- **Données manquantes**

Etant donné le trop grand nombre de données manquantes, les variables « Index mitotique », « Ki67 », « Taille tumorale », « RH » et « Engainement », n'ont pas été prises en compte dans les différentes analyses statistiques.

c. Traitements adjuvants administrés

- **Radiothérapie adjuvante**

31 patientes en ont bénéficié au total. Dans l'ensemble, elle a été réalisée en mode conformationnel-3D et la dose totale était comprise entre 45 et 50,4 Gy en fractions quotidiennes de 1,8 Gy à raison de 5 fractions par semaine. Le volume traité correspondait au volume pelvien classiquement traité dans les cancers de l'endomètre de haut risque selon les recommandations du RTOG (42) (Figure 3). A noter que dans un seul cas (ESS de stade IB et de grade 1 sans atteinte cervicale, opéré par laparotomie médiane sans morcellation), le radiothérapeute avait décidé de n'irradier que le volume centro-pelvien et de réaliser une curiethérapie de surimpression au décours.

- **Curiethérapie adjuvante**

11 patientes en ont bénéficié après une radiothérapie pelvienne. Quand les données étaient disponibles, elle était administrée en une fraction unique de 6,2 Gy prescrite à 5 mm en profondeur du 1/3 supérieur du dôme vaginal (Figure 3).

- **Traitements systémiques adjuvants**

12 patientes en ont bénéficié au total. 8 patientes de manière exclusive et 4 après une radiothérapie et/ou curiethérapie (Figure 3). Il y avait parmi ces 12 patientes :

- 2 types histologiques autres, elles ont reçu de la chimiothérapie : protocoles cisplatine et IVA,

- 6 LMS, elles ont reçu de la chimiothérapie : protocoles doxorubicine-déticène (n=1), adriblastine-ifosfamide (n=4), cisplatine-vepeside (n=1),

- 4 ESS, elles ont reçu soit de l'hormonothérapie (n=2), soit de la chimiothérapie par doxorubicine-ifosfamide (n=2).

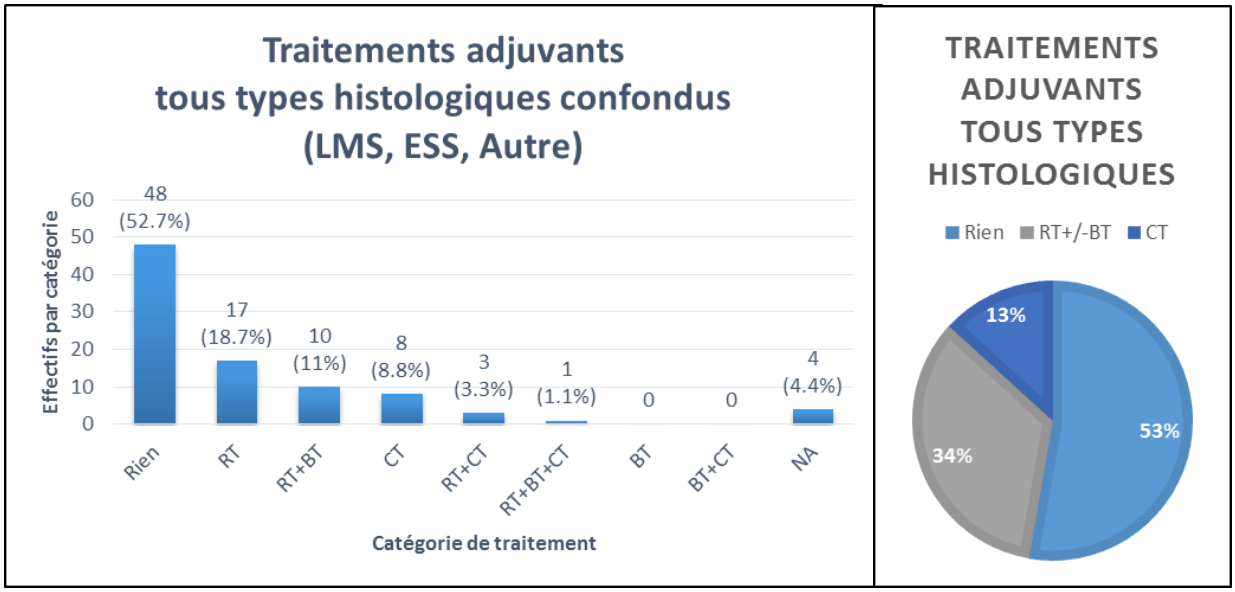


Figure 3 : Traitements adjuvants administrés tous types histologiques confondus

- **Traitements adjuvants administrés selon le type histologique**

- Traitements adjuvants des LMS (Figure 4) : il n'y avait pas eu d'indication posée de traitement adjuvant dans 51% des cas. Une chimiothérapie adjuvante a été administrée dans 12% des cas et une radiothérapie et/ou curiethérapie dans 37% des cas.

- Traitements adjuvants des ESS (Figure 5) : il n'y avait pas eu d'indication posée de traitement adjuvant dans 54% des cas. Une chimiothérapie adjuvante a été administrée dans 13% des cas et une radiothérapie et/ou curiethérapie dans 33% des cas.

- Traitements adjuvants des SU de type histologique autre (Figure 6) : il n'y avait pas eu d'indication posée de traitement adjuvant dans 58% des cas. Une chimiothérapie adjuvante a été administrée dans 17% des cas et une radiothérapie et/ou curiethérapie dans 25% des cas.

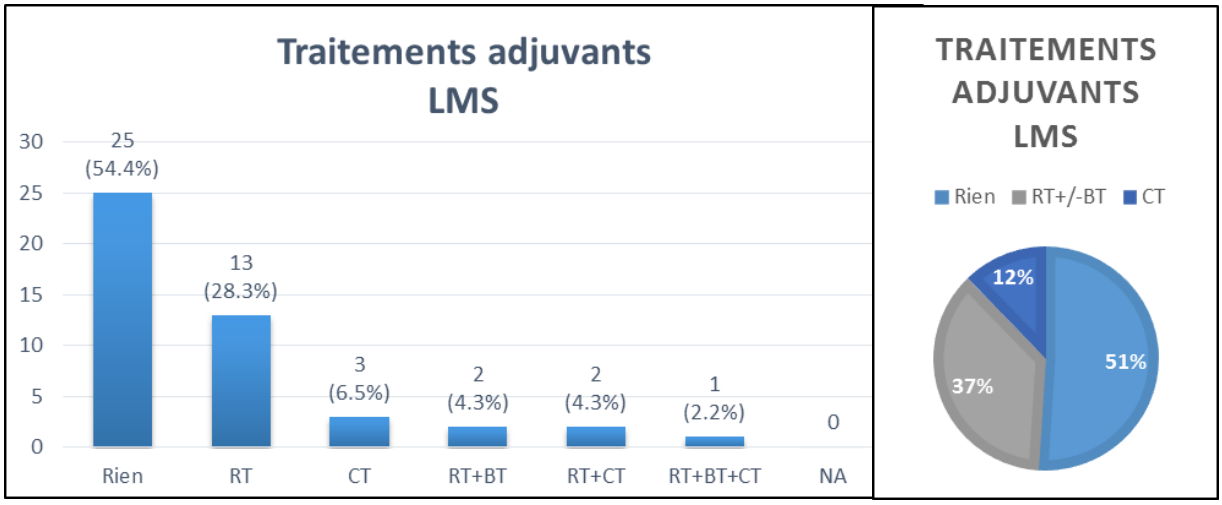


Figure 4 : Traitements adjuvants administrés en cas de léiomyosarcome

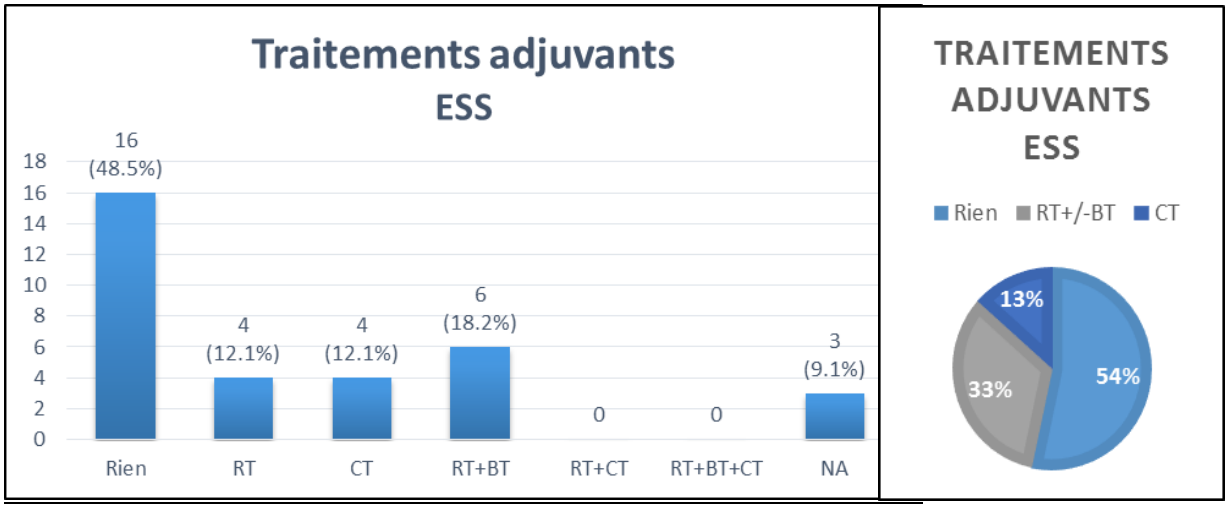


Figure 5 : Traitements adjuvants administrés en cas de sarcome du stroma endométrial

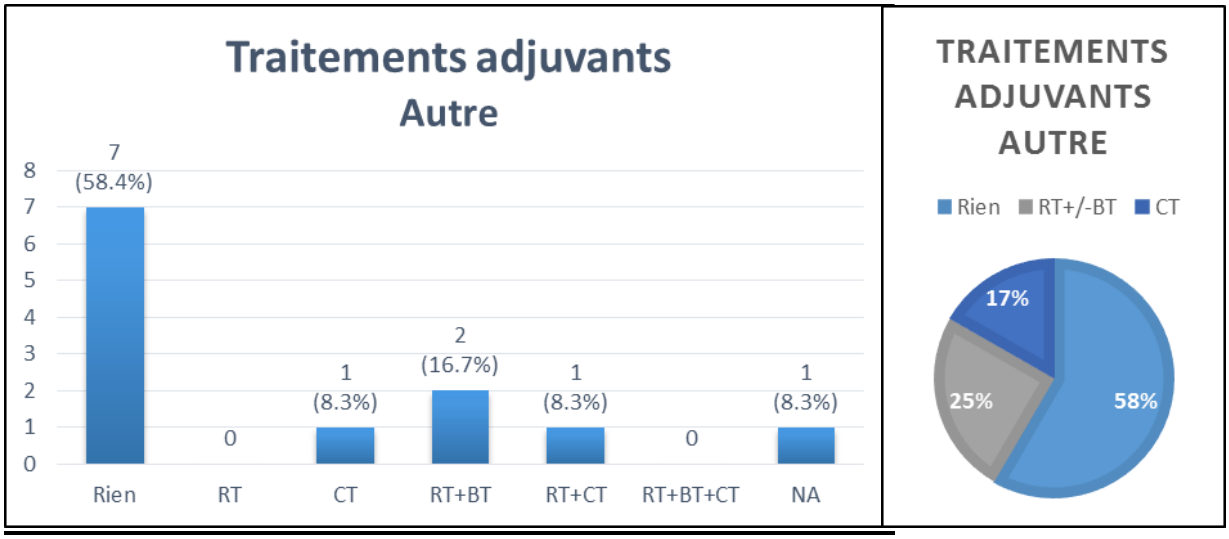


Figure 6 : Traitements adjuvants administrés en cas de sarcome de type histologique autre

d. Caractéristiques de la récidive

Dans l'intervalle du suivi : 56 patientes ont présenté une récidive. 23 n'ont pas récidivé. Nous n'avions pas de données sur la récidive pour 12 patientes (Figure 7). Sur les 56 patientes ayant présenté une récidive : 36 présentaient une récidive métastatique, 7 une récidive pelvienne isolée et 13 une récidive à la fois pelvienne et métastatique (synchrone ou métachrone) (Figure 7). Il y avait au total 49 récidives métastatiques et 20 récidives pelviennes : 4 récidives vaginales, 4 récidives ganglionnaires pelviennes et 13 récidives centro-pelviennes. A noter qu'une patiente a présenté à la fois une récidive ganglionnaire pelvienne et vaginale (Figure 7). Dans un seul cas (ESS de grade 3), on notait une récidive ganglionnaire lombo-aortique associée à la récidive ganglionnaire pelvienne.

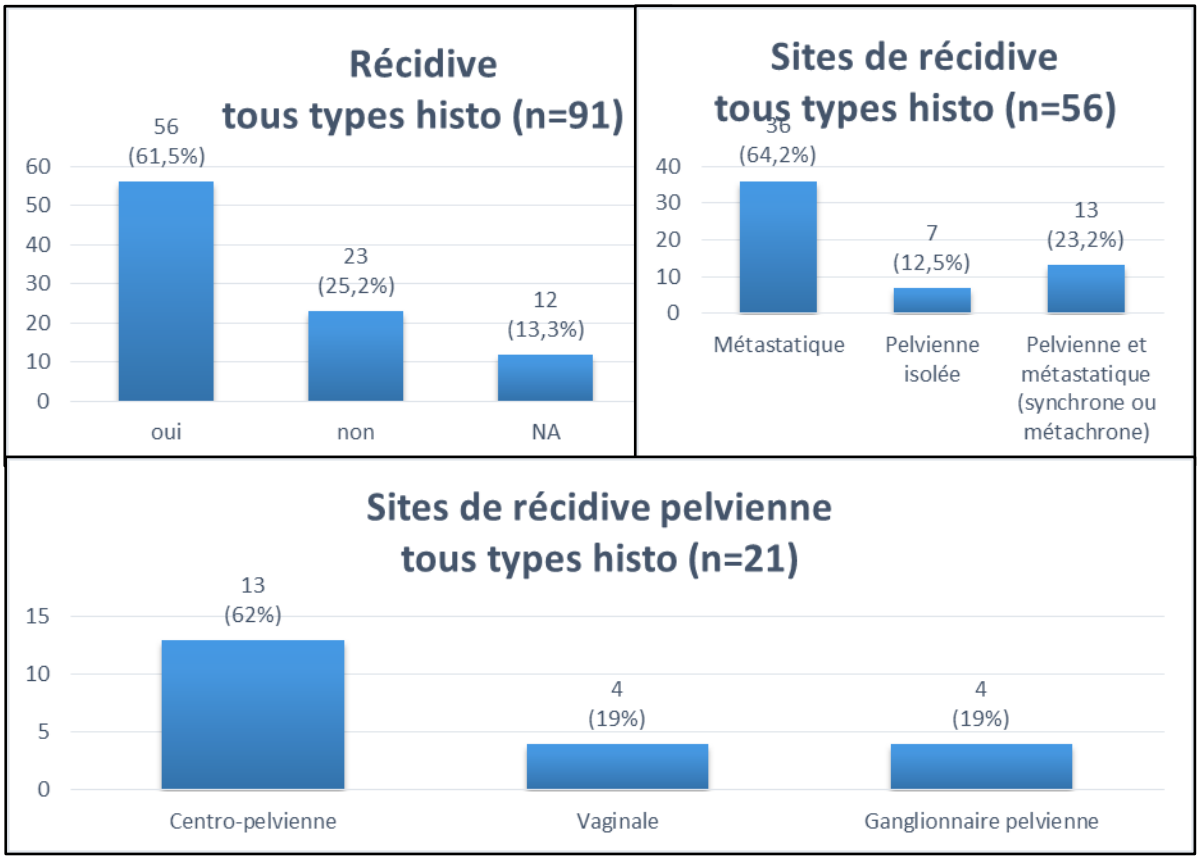


Figure 7 : Caractéristiques de la récidive, tous types histologiques confondus

Concernant les 46 LMS (Figure 8) : 82% ont récidivé. Dans les trois quarts des cas, la récidive était uniquement métastatique, sans atteinte pelvienne associée. 10 patientes (26% de l'effectif) ont présenté une récidive pelvienne. On dénombrait parmi elles : 6 récidives centro-pelviennes, 2 récidives vaginales et 2 récidives ganglionnaires.

Concernant les 33 ESS (Figure 9) : un tiers d'entre eux ont récidivé. Dans le tiers des cas, la récidive était uniquement métastatique, sans atteinte pelvienne associée (n=4). 7 patientes (deux tiers de l'effectif) ont présenté une récidive pelvienne. On dénombrait parmi elles : 5 récidives centro-pelviennes, 1 récidive vaginale et 1 récidive ganglionnaire.

Concernant les 12 SU de type histologique autre (Figure 10) : 7 ont récidivé. Dans la moitié des cas, la récidive était uniquement métastatique, sans atteinte pelvienne associée. 3 patientes ont présenté une récidive pelvienne. On dénombrait parmi elles : 2 récidives centro-pelviennes et 1 avec une récidive à la fois vaginale et ganglionnaire.

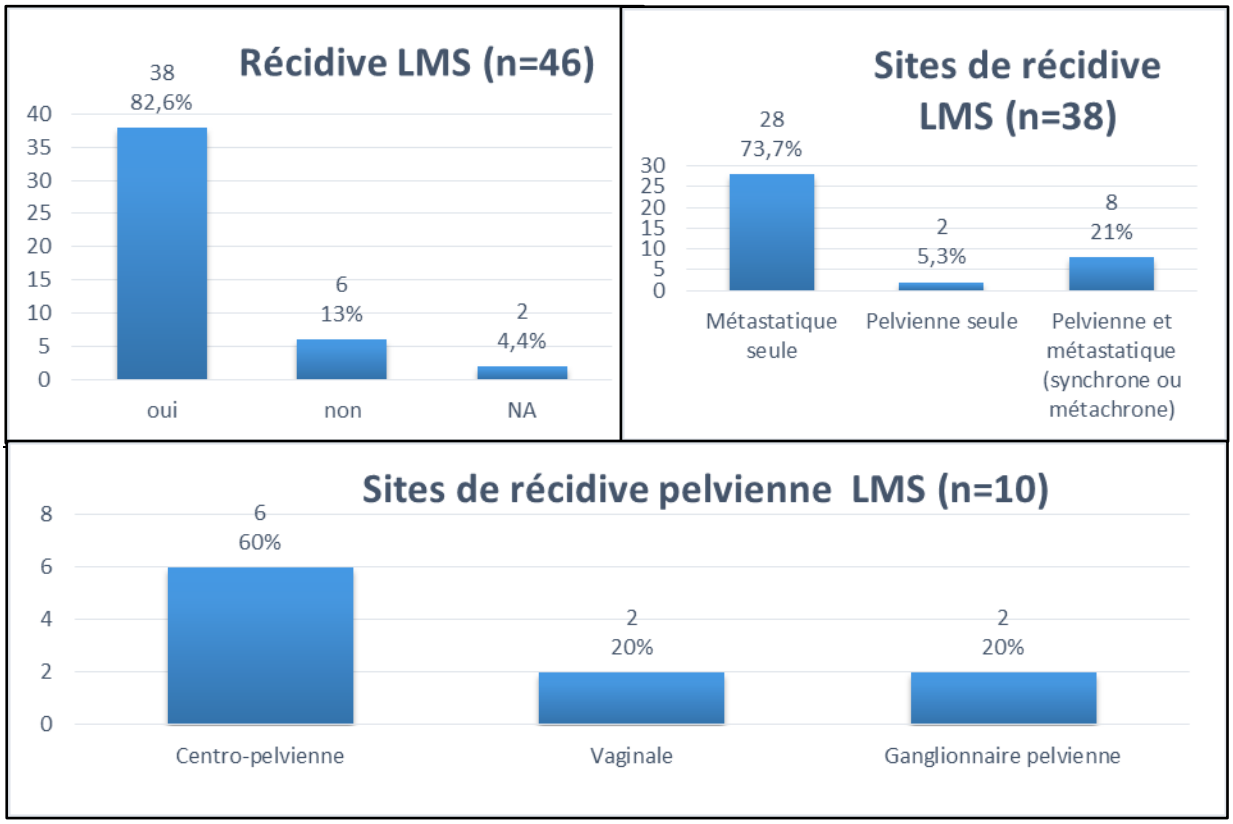


Figure 8 : Caractéristiques de la récidive, léiomyosarcomes

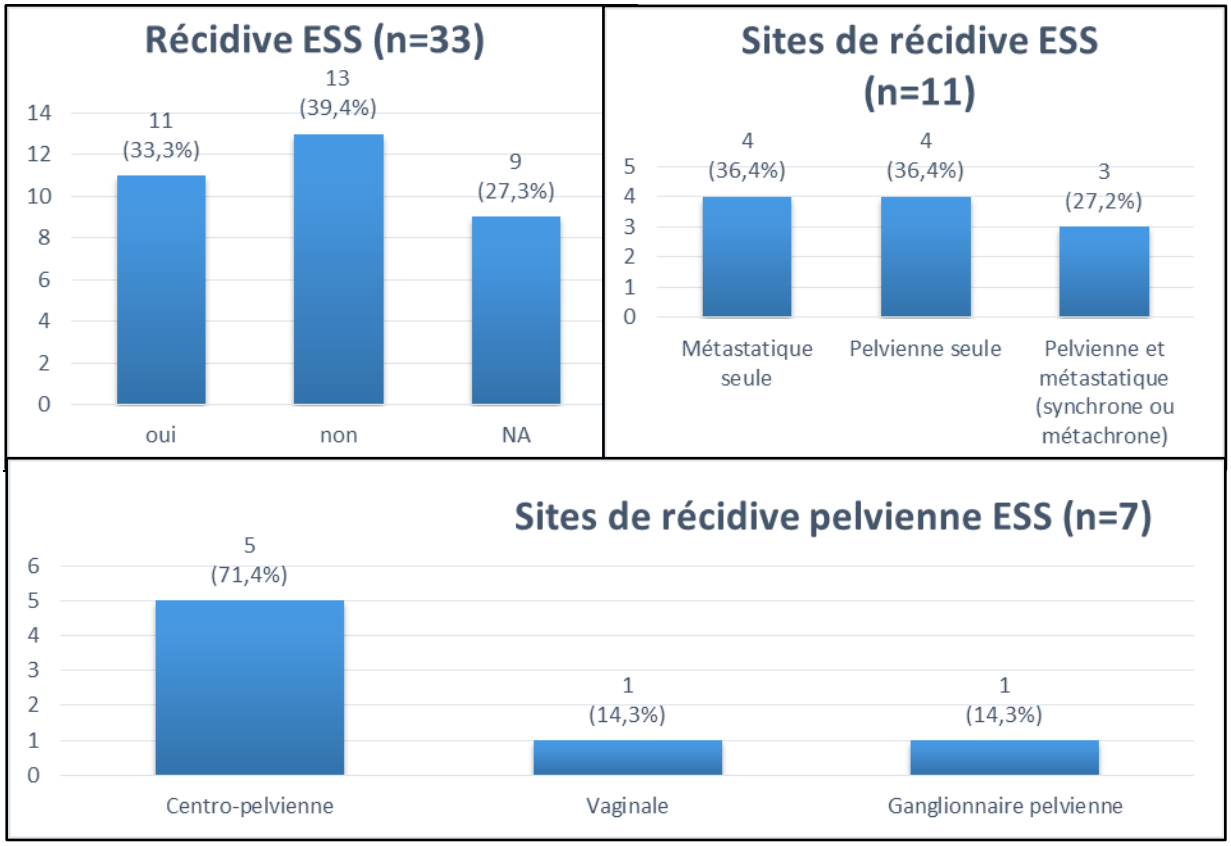


Figure 9 : Caractéristiques de la récidive, sarcomes du stroma endométrial

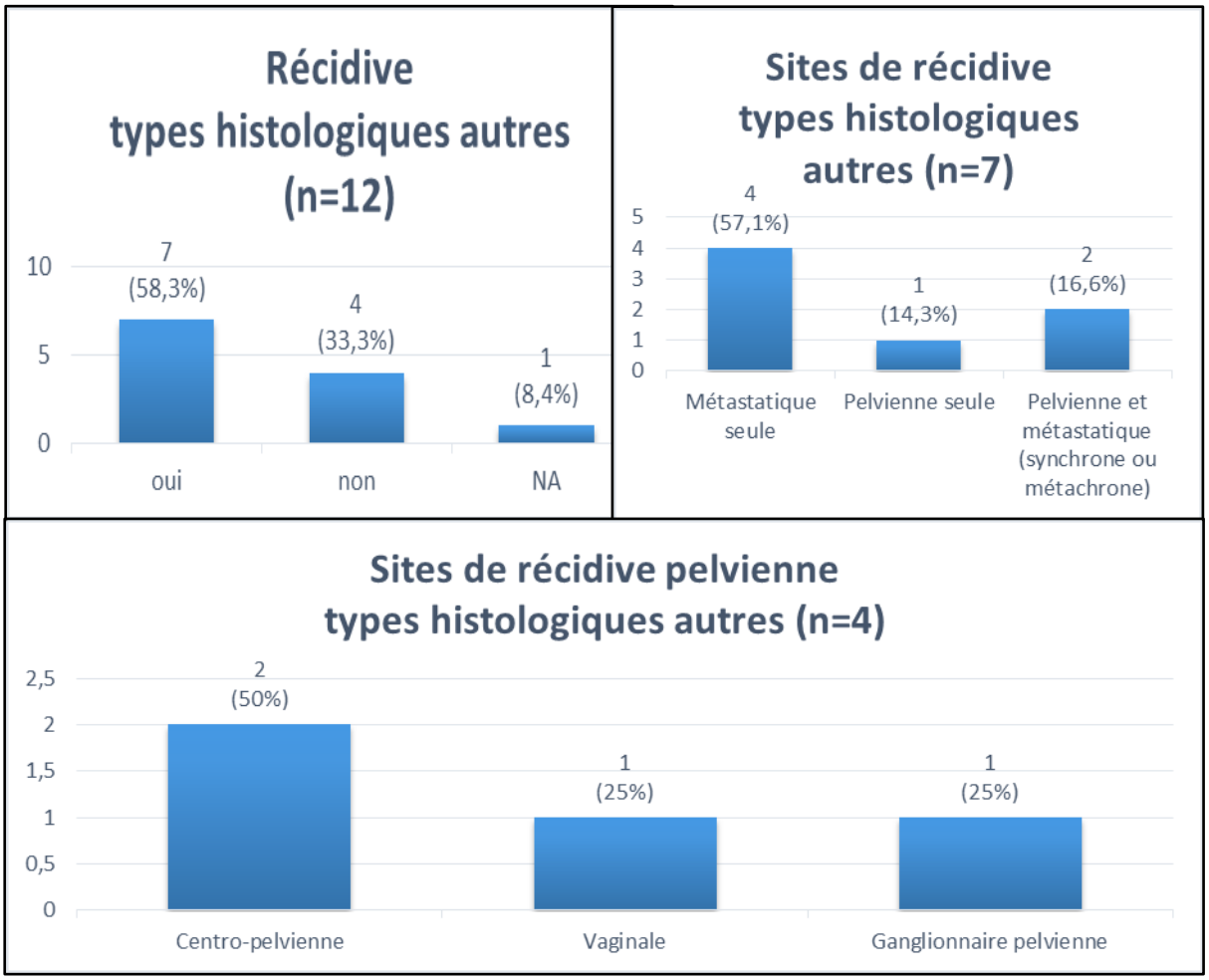


Figure 10 : Caractéristiques de la récidive, types histologiques autres

e. Traitements systémiques administrés à la récidive métastatique

Parmi les 7 patientes avec ESS ayant présenté une récidive métastatique : 4 ont été traitées par hormonothérapie, 1 par chimiothérapie (protocole CYVADIC : cyclophosphamide, vinblastine, adriamycine, déticène) et 2 ont bénéficié de soins de support.

Parmi les 36 patientes avec LMS ayant présenté une récidive métastatique, 6 n'ont pas recu de traitements, pas d'info pour 2 d'entre elles, 2 ont été traitées par hormonothérapie, 26 ont été traitées par chimiothérapie (protocoles doxorubicine-ifosfamide (n=1), doxorubicine-déticène (n=5), doxorubicine (n=7), yondelis (n=3), gemzar (n=4), doxorubisine-yondelis (n=1), gemzar-docetaxel (n=2), dacarbazine-déticène (n=1), protocole inconnu (n=2)).

Parmi les 6 patientes avec tumeur de type histologique autre ayant présenté une récidive métastatique, 5 ont été traitées par chimiothérapie (vinorelbine, doxorubicine, paclitaxel, farmorubicine, déticène-doxorubicine) et 1 a bénéficié de soins de support.

f. Données de suivi et survies

A la date de clôture des données, fixée arbitrairement au 19 janvier 2016 : 27 patientes étaient décédées, 33 en vie et 31 perdues de vue. La durée médiane de suivi était de 22 mois (de 0 à 291 mois).

- **Survie globale**

La durée moyenne de survie était de 158,2 mois (+/-18,5 DS ; IC95% [122;194,4]) (Figure 11).

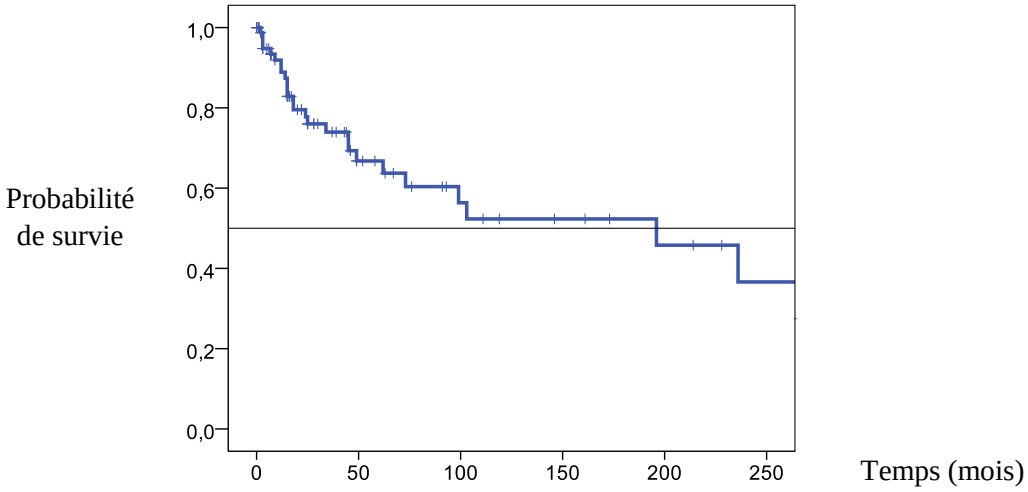


Figure 11 : Survie globale

- **Survie sans récidive métastatique**

49 récidives métastatiques ont été observées dans l'intervalle de suivi. La durée moyenne de survie sans récidive métastatique était de 60,4 mois (+/-10,1 DS ; IC95% [40,7 ; 80,1]) (Figure 12).

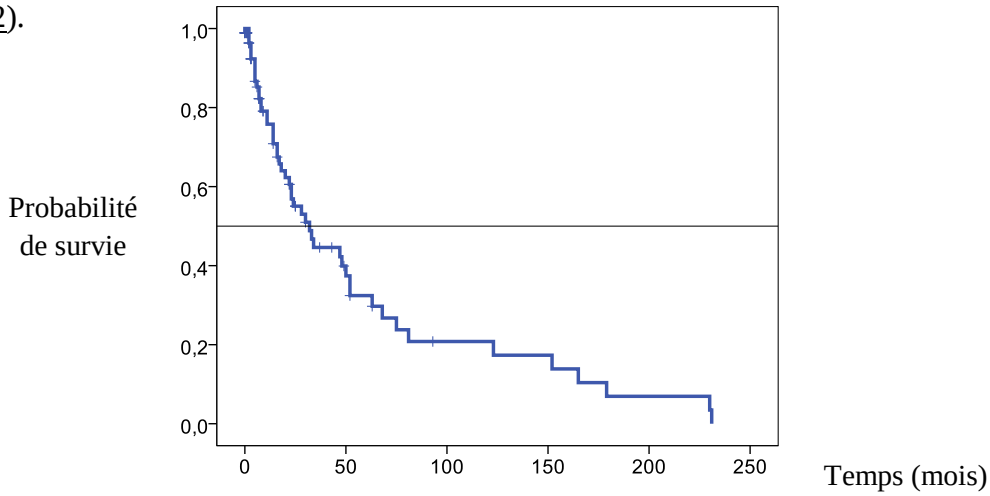


Figure 12 : Survie sans récidive métastatique

- **Survie sans récidive centro-pelvienne**

13 récidives centro-pelviennes ont été observées dans l'intervalle de suivi. La durée moyenne de survie sans récidive centro-pelvienne était de 202,3 mois (+/-21,4 DS ; IC95% [160,3 ; 244,3]).

- **Survie sans récidive vaginale**

Etant donné le faible nombre d'évènements (4 récidives vaginales), l'analyse statistique des facteurs de risque n'a pas été réalisée. Sur ces 4 patientes, aucune d'entre elles n'avait bénéficié de radiothérapie ou de curiethérapie adjuvante. L'une de ces patientes a présenté une récidive ganglionnaire pelvienne, de manière concomitante à la récidive vaginale.

- **Survie sans récidive ganglionnaire pelvienne**

Etant donné le faible nombre d'évènements (4 récidives ganglionnaires pelviennes), l'analyse statistique des facteurs de risque n'a pas été réalisée. Sur ces 4 patientes, aucune d'entre elles n'avait bénéficié de radiothérapie ou de curiethérapie adjuvante. L'une de ces patientes a présenté une récidive vaginale, de manière concomitante à la récidive ganglionnaire pelvienne.

2. Survie globale

- **Analyse univariée des facteurs pronostiques**

Les facteurs associés à la survie globale en analyse univariée étaient :

- L'âge supérieur à 54 ans (p=0,044) : la durée moyenne de survie était de 113.3 mois (+/-24,7 DS ; IC95% [64,8 ; 161,8]) dans le groupe de patientes âgées de plus de 54 ans versus 186 mois dans le groupe des moins de 54 ans (+/-23,9 DS ; IC95% [139,2 ; 232,9]).

- Le type histologique (p=0,0001) : la durée moyenne de survie était de 261.9 mois (+/-19,7 DS ; IC95% [223,2 ; 300,6]) pour les patientes du groupe « ESS » versus respectivement 140,3 mois (+/-20,3 DS ; IC95% [100,5 ; 180,2]) et 32,8 mois (+/-12,1 DS ; IC95% [9,1 ; 56,5]) pour les patientes des groupes « LMS » et « AUTRE » (Figure 13).

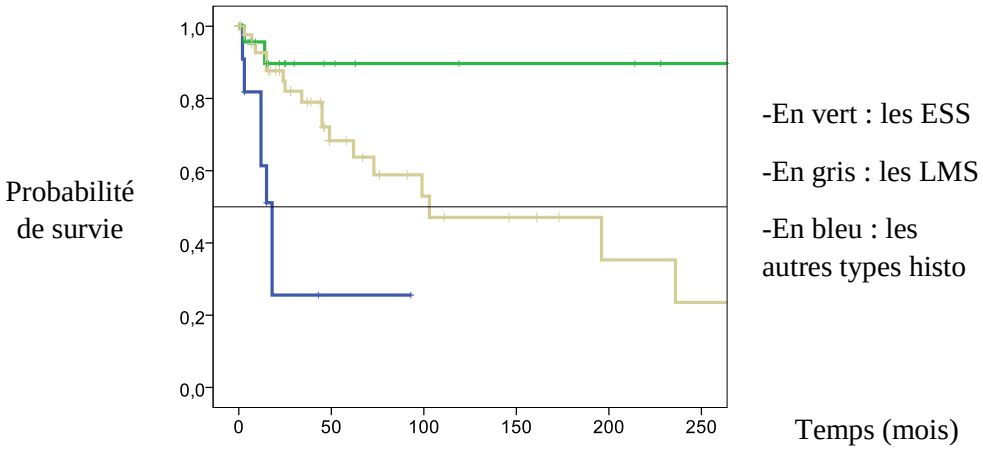


Figure 13 : Survie globale en fonction du type histologique

- L'atteinte du col (p=0,001) : la durée moyenne de survie était de 142 mois (+/-26,1 DS ; IC95% [90,9 ; 193,2]) en l'absence d'atteinte cervicale contre 15 mois en cas d'atteinte (+/-4 DS ; IC95% [7,2 ; 22,9]).

- Le stade FIGO (p=0,0001) : la durée moyenne de survie était de 164,5 mois (+/-30,5 DS ; IC95% [104,7 ; 224,3]) pour le stade I, 50,9 mois (+/-9,4 DS ; IC95% [32,4 ; 69,3]) pour le stade II, 11 mois (+/-2,7 DS ; IC95% [5,7 ; 16,3]) pour le stade III et 34 mois pour le stade IV.

- L'envahissement ganglionnaire pelvien (p=0,009) : la durée moyenne de survie était de 146,2 mois (+/-20,6 DS ; IC95% [105,9 ; 186,6]) en l'absence d'envahissement contre 13,5 mois (+/-10,5 DS ; IC95% [0 ; 34]) en cas d'envahissement ganglionnaire.

- **Analyse multivariée des facteurs pronostiques**

Les facteurs significativement associés à la survie globale en analyse multivariée étaient :

- L'âge supérieur à 54 ans : HR=4,24 [1,44 ; 12,4] p =0,008

- Le diagnostic d' « ESS » versus « LMS » et « AUTRE » : HR=5,04 [0,98 ; 25,9] p=0,053

- L'absence d'atteinte du col : HR=0,02 [0,00 ; 0,30] p=0,0001

- Le stade FIGO I versus II à IV : HR=0,03 [0,00 ; 0,44] p = 0,009

3. Survie sans récidive pelvienne

➢ Analyse univariée des facteurs pronostiques

2 facteurs étaient significativement associés à la survie sans récidive pelvienne :

- La réalisation d'une radiothérapie adjuvante (p=0,044)

- L'atteinte du col (p=0,005)

➢ Analyse multivariée des facteurs pronostiques

Les 2 facteurs étaient indépendants en analyse multivariée :

- Radiothérapie adjuvante = HR 0,11 [0,01-0,54] p=0,006

- Atteinte du col = HR = 11,72 [3,44-29,50] p=0,047

Pour les patientes sans atteinte cervicale, la survie sans récidive locale à 5 ans était de 70,6% +/- 11,1% si la radiothérapie adjuvante n'avait pas été réalisée (n=26) et de 94,4% +/- 5,4% si la radiothérapie adjuvante avait été réalisée (n=21) (Figure 14).

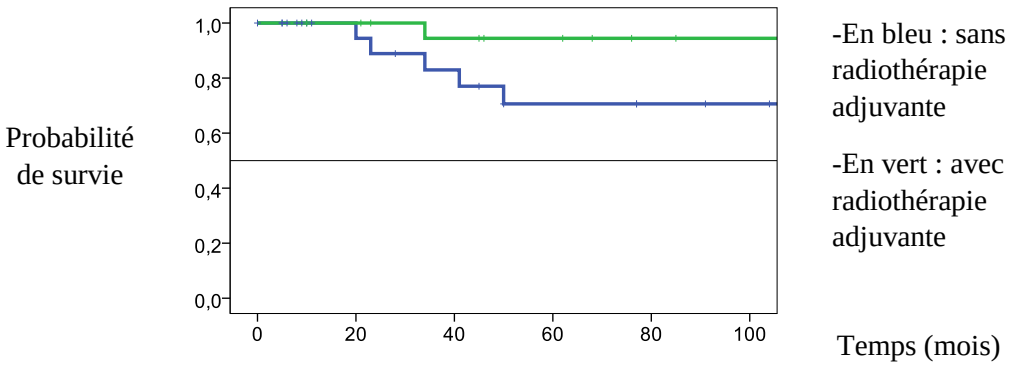


Figure 14 : Survie sans récidive pelvienne des patientes sans atteinte du col en fonction de la radiothérapie adjuvante

Pour les patientes avec atteinte cervicale, la survie sans récidive locale à 5 ans était de 0% quand la radiothérapie adjuvante n'avait pas été réalisée (n=5), et de 100% quand la radiothérapie adjuvante avait été réalisée (n=1) (Figure 15).

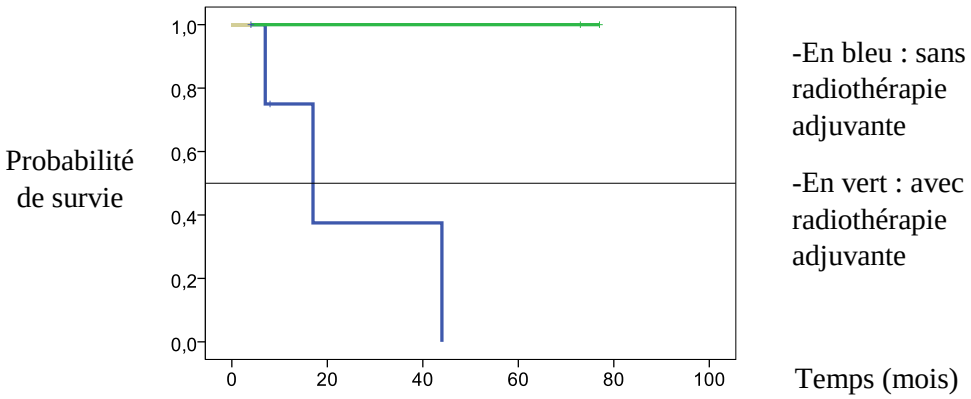


Figure 15 : Survie sans récidive pelvienne des patientes avec atteinte du col en fonction de la radiothérapie adjuvante

4. Survie sans récidive centro-pelvienne

Un seul facteur ressortait significatif en analyse univariée : la radiothérapie adjuvante (HR=9,2 [1,2 ; 70,3] p=0,032) (Figure 16).

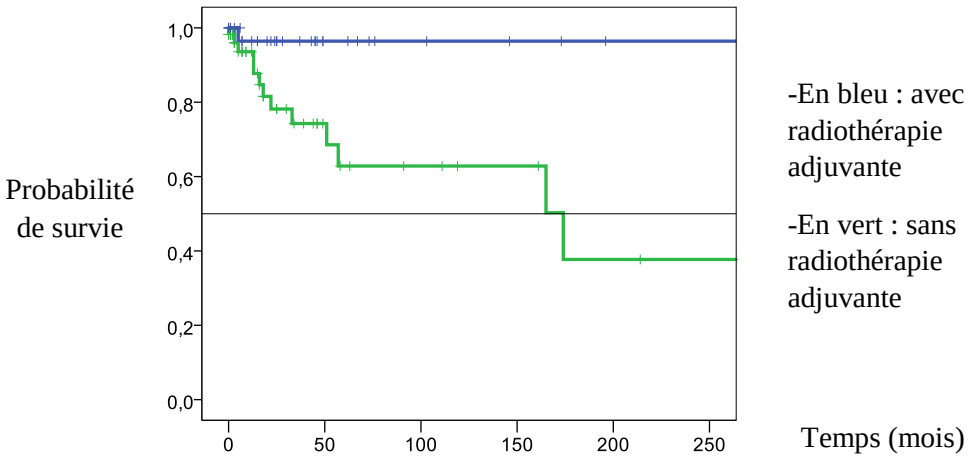


Figure 16 : Survie sans récidive centro-pelvienne en fonction de la radiothérapie adjuvante

5. Survie sans récidive métastatique

➢ Analyse univariée des facteurs pronostiques

4 paramètres étaient significativement associés à la survie sans récidive métastatique en analyse univariée :

- L'âge supérieur à 54 ans (p=0.004) : la durée moyenne de survie était de 84,6 mois (+/-16,5 DS ; IC95% [52,3 ; 116,9]) dans le groupe des moins de 54 ans versus 33,7 mois (+/-8 DS ; IC95% [18 ; 49,4]) dans le groupe des plus de 54 ans.

- La voie d'abord chirurgicale (p=0,01) : la durée moyenne de survie était de 115 mois (+/-41,4 DS ; IC95% [34 ; 196]) dans le groupe des patientes opérées par voie coelio-vaginale versus 36,1 mois (+/-7,7 DS ; IC95% [21 ; 51,2]) dans le groupe laparotomie.

-Le stade FIGO (p=0,001) : la durée moyenne de survie était de 66,7 mois (+/-18,4 DS ; IC95% [30,6 ;102,8]) dans le groupe des patientes classées stade I, 25,7 mois (+/-6,6 DS ; IC95% [12,8 ; 38,6]) dans le groupe stade II, 6,7 mois (+/-2 DS ; IC95% [2,8 ;10,5]) dans le groupe stade III et 17 mois dans le groupe stade IV.

-La chimiothérapie adjuvante (p=0.048) : la durée moyenne de survie dans le groupe traité par chimiothérapie était de 14 mois contre 9 mois dans le groupe sans chimiothérapie (Figure 17).

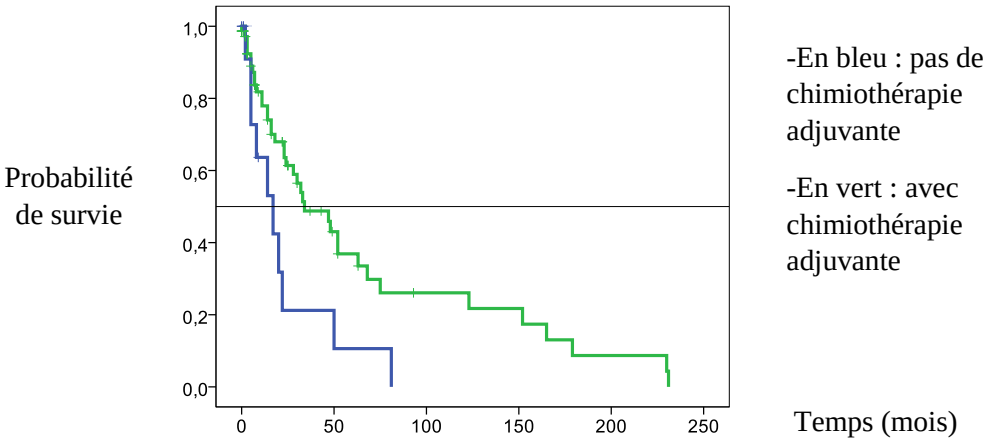


Figure 17 : Survie sans récidive métastatique en fonction de la chimiothérapie adjuvante

➢ Analyse multivariée des facteurs pronostiques

Seul l'âge supérieur à 54 ans était significativement associé à la survie sans récidive métastatique en analyse multivariée : HR = 2,34 [1,22 ; 4,48] p= 0,010.

DISCUSSION

➢ Rappels des résultats principaux

Les facteurs pronostiques significativement associés à une augmentation de la survie globale en analyse multivariée étaient : l'âge inférieur à 54 ans (p=0,008), le diagnostic d'ESS versus les autres types histologiques (p=0,053), l'absence d'atteinte cervicale (p=0,0001), la classe FIGO I versus les classes II-IV (p=0,009). Ces résultats sont comparables à ceux de la littérature concernant l'âge, le type histologique, le stade FIGO 2009 (6,7,54). En revanche l'atteinte cervicale est rarement décrite comme un facteur pronostique à part entière pour les LMS. Celle-ci n'a d'ailleurs pas été retenue comme critère de la classification FIGO 2009 des SU au prétexte qu'elle constituerait une extension de l'invasion myométriale au niveau du col et pas à proprement parler une invasion du stroma cervical comme dans les carcinomes (55). Pour les ESS, des études montrent une atteinte cervicale inférieure à 10% des patientes pour les hauts grades comme pour les bas grades (7). Une étude a montré cependant que l'atteinte cervicale était un facteur indépendant de mauvais pronostic avec une diminution significative de la survie globale à 5 ans pour les ESS de haut grade uniquement (30).

Les facteurs pronostiques significativement associés à une augmentation de la survie sans récidive pelvienne (tous sites confondus) en analyse multivariée étaient la réalisation d'une radiothérapie adjuvante (p=0,006) et l'absence d'atteinte cervicale (p=0,047). Il n'y a cependant pas eu d'analyse stratifiée sur le type histologique. L'analyse statistique de l'association entre radiothérapie et survie sans récidive pelvienne stratifiée sur l'atteinte cervicale retrouvait un impact significatif de la radiothérapie même en l'absence d'atteinte cervicale. L'amélioration du contrôle local des SU par la radiothérapie adjuvante a également été montré par d'autres études rétrospectives (6,24,35–37), sans que ce bénéfice ne soit retrouvé dans la seule étude randomisée disponible sur la radiothérapie adjuvante des SU (39). Cette augmentation de la survie sans récidive pelvienne en absence d'atteinte cervicale est intéressante car l'atteinte cervicale n'est généralement plus considérée comme facteur pronostique depuis 2009, en particulier pour les LMS (56). Avant cette révision, les SU étaient classés selon la classification FIGO 1988 des carcinomes utérins (57), cette classification classait l'infiltration du stroma cervical au stade IIB. Cependant, il n'y a que 7 cas d'atteinte cervicale décrits dans notre série, ce qui est à la fois peu et cohérent avec la littérature (7), mais rend les résultats de l'analyse statistique sujette à caution.

Le seul facteur significativement associé à une augmentation de la survie sans récidive centro-pelvienne en analyse univariée était la réalisation d'une radiothérapie adjuvante (HR=9,2

[1,2-70,3] ; p=0,032), sans stratification possible sur le type histologique. L'association des différents facteurs pronostiques n'a pas pu être testée pour les survies sans récidive ganglionnaire pelvienne et sans récidive vaginale à cause de la trop faible incidence de ces deux types d'évènements. Cependant, les patientes ayant présenté de telles rechutes étaient toutes des patientes non traitées par radiothérapie ou curiethérapie adjuvante. A notre connaissance, aucune étude n'a étudié ce type de survie puisque les différents sites de récidive pelvienne n'étaient pas distingués.

Le seul facteur significativement associé à une augmentation de la survie sans récidive métastatique en analyse multivariée était l'âge inférieur à 54 ans (p=0,01). Cette donnée est cohérente avec la littérature (27,58).

La curiethérapie n'est pas ressortie comme facteur pronostique significativement associé à une amélioration des différentes survies sans récidives pelviennes, probablement en raison du faible nombre de patientes en ayant bénéficié (n = 11 ; 12%). A notre connaissance, très peu d'étude rétrospectives et à fortiori aucune étude randomisée n'ont évalué l'intérêt d'une curiethérapie vaginale seule ou en complément d'une irradiation pelvienne externe. Chi et *al* ont rapporté que l'addition de la curiethérapie vaginale à la radiothérapie externe ne modifiait pas de manière significative le taux de récidive pelvienne, mais cette étude ne portait que sur des CS (59).

De même, l'administration d'un traitement systémique adjuvant n'était pas associée à une augmentation de la survie globale ou sans récidive métastatique en analyse multivariée, en raison du faible nombre de patientes en ayant bénéficié (12 seulement). Rappelons qu'une étude randomisée avait mis en évidence une augmentation de la survie sans récidive métastatique sans traduction en survie globale et au prix d'une toxicité importante (44). Une autre étude randomisée ne mettait pas en évidence de gain en survie globale ou sans progression avec la chimiothérapie (43).

Nos données descriptives par type histologique sur les âges au diagnostic, les faibles taux de curage ganglionnaire (11%) associés aux faibles taux d'atteinte ganglionnaire (2%), les grades tumoraux, les stades FIGO, sont concordantes avec les données de la littérature (7,39,41). Les tumeurs de nos patientes étaient en majorité classées au stade FIGO I quel que soit le type histologique. Les ESS étaient en majorité de bas grade (63%), ce qui peut expliquer leur bon pronostic. A l'inverse les LMS étaient majoritairement de grade 3 (40%). Dans l'étude randomisée de Reed et *al* (39), on retrouvait 88% de stade FIGO I, 24% de curage ganglionnaire (mais 41% des patientes étaient traitées pour un CS), les tumeurs étaient majoritairement de grade 3 (40%), les grades 1 étaient minoritaires (10%).

La répartition des différentes catégories de récidive ganglionnaire pelvienne étaient globalement identique au sein des trois types histologiques. Cependant, le faible nombre de récidive pelvienne ne permet pas de tirer de conclusions sur leur fréquence de survenue entre les différents types histologiques. Notre étude confirme que les récidives ganglionnaires, bien que rares dans les SU, existent. Les patientes ayant récidivé à ce niveau n'avaient bénéficié, ni de curage ganglionnaire, ni de radiothérapie.

- **Apports de l'étude**

Il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective évaluant l'apport de la radiothérapie adjuvante sur la survie des patientes, plus homogène que la plupart des études précédentes dans la mesure où les CS ont été exclus. De plus, il s'agit de la première étude s'intéressant spécifiquement aux sites de récidive pelviens de sarcomes utérins. Notre effectif de patientes est par ailleurs dans la moyenne de ceux des autres études rétrospectives sur le sujet (6,26,32,35).

La radiothérapie adjuvante est dans notre étude significativement associée à une augmentation de la survie sans récidive locale sans bénéfice associé sur la survie globale, ces résultats sont cohérents avec ceux d'autres études (41) (Annexes 1 et 2). Ce bénéfice se maintient même en l'absence d'atteinte cervicale.

La radiothérapie montre ici son intérêt dans le contrôle centro-pelvien mais n'a pu montrer faute d'évènements suffisants son intérêt dans le contrôle vaginal et ganglionnaire bien que toutes les récidives ganglionnaires et vaginales de la série aient été constatées chez des patientes n'ayant pas reçu de radiothérapie et curiethérapie adjuvante.

- **Limites de l'étude**

Notre étude souffre comme toutes les études rétrospectives de biais de sélection, en particulier sélection des traitements adjuvants et des techniques chirurgicales en lien notamment avec une sur représentation des stades FIGO I. De plus, en raison d'un effectif limité et de nombreuses données manquantes la puissance statistique de l'étude est faible.

Etant donné le rôle pronostic du type histologique décrit dans la littérature et confirmé dans notre étude, puisque le type histologique est une variable significative en analyse multivariée sur la survie globale, il aurait été intéressant de pouvoir stratifier les différentes survies sans récidive par type histologique, mais les faibles effectifs de l'étude et les faibles nombres d'évènements auraient rendu les résultats de toute manière difficilement exploitables.

CONCLUSION

Au vu de nos résultats et de leur comparaison avec ceux de la littérature, il semble intéressant de proposer une radiothérapie adjuvante pour les SU quel que soit le type histologique, de manière assez large. Le taux de rechute métastatique dans ces pathologies est élevé et impacte lourdement la survie. Néanmoins, la préservation de qualité de vie de ces patientes, liée à l'augmentation du contrôle local grâce à la radiothérapie est à prendre en considération. De plus, le rapport bénéfice-risque de la radiothérapie pelvienne, compte tenu de son faible taux de toxicité tardive depuis la généralisation de l'utilisation des techniques de RCMI (RCMI statique, arcthérapie volumique dynamique ou Tomothérapie) est en faveur de son utilisation.

Cependant, les données de cette étude sont insuffisantes pour établir des recommandations précises sur les volumes à irradier étant donné le trop faible nombre de récidive vaginale et ganglionnaire pelvienne constatées dans notre série. En particulier, ces données ne nous permettent pas de recommander une irradiation du seul volume centro-pelvien.

Nous envisageons une collaboration avec d'autres centres de lutte contre le cancer afin d'augmenter notre effectif de patientes traitées en adjuvant pour un SU. Nous espérons ainsi augmenter la significativité de l'impact de la radiothérapie et curiethérapie sur la survenue des différentes récidives pelviennes dans les différents types histologiques de SU.

ANNEXES

Annexe 1 : Revue générale des études rétrospectives ayant étudié le rôle de la radiothérapie adjuvante sur le contrôle local des léiomyosarcomes utérins

Leiomyosarcoma.

Study		Stages	years	N	Radiotherapy details	Lymphadenectomy	Median follow up (years)	Overall survival	Local failure	Distant metastases
Randomised prospective studies										
Reed et al.[5]	No Radiotherapy	I–II	1988–2001	49	50.4 Gy	25%	Not given		24%[a]	33%[a]
	Radiotherapy			50					20%[a]	54%[a]
Retrospective studies										
Sampath et al.[17]	No radiotherapy	I–IV	1980–2005	398	External beam radiotherapy with or without brachytherapy	Not given	5		16%, 5 years	
	Radiotherapy			131					2%, 5 years; $P < 0.05$	
Sorbe et al.[13]	No radiotherapy	I–II	1975–2003	10	19.6–50 Gy	Not given	10 (minimum)		20%[a]	
	Radiotherapy			30					17%[a]	
Major et al.[18]	No radiotherapy	I–II	1979–1988	46	Not given	95%	Not given		17%[a]	61%[a]
	Radiotherapy			13					0%[a]	77%[a]
Gadducci et al.[29]	No radiotherapy	I–II	1980–1994	64	Mixed	6% (all women)	4.2		17%[a]	33%[a]
	Radiotherapy			15					0%[a]	33%[a]
	No radiotherapy	III–IV		5					60%[a]	40%[a]
	Radiotherapy			5					80%[a]	60%[a]
Vongtama et al.[15]	No radiotherapy	I–II	1945–1972	18	30–60 Gy	Not given	Not given	46% (5 years)		
	Radiotherapy			3				0% (5 years)		
Echt et al.[24]	no radiotherapy	I–IV	1963–1984	14	Mixed	Not given	Not given		43%[a]	
	Radiotherapy			9					0%[a]	
Hornback et al.[44]	No radiotherapy	I–II	1973–1982	12	50–60 Gy				17%[a]	
	Radiotherapy			11					18%[a]	
Larson et al.[45]	No radiotherapy	I–IV	1936–1981	69	Mixed	Not given	5 years minimum	50% (5 years estimate)	51%[a]	
	Radiotherapy			37				25%	38%[a]	
Goff et al.[46]	No radiotherapy	I–IV	1981–1991	17	Mixed	Not given	Not given		50%[a]	
	Radiotherapy			4					0%[a]	

Annexe 2 : Revue générale des études rétrospectives ayant étudié le rôle de la radiothérapie adjuvante sur le contrôle local des sarcomes du stroma endométrial

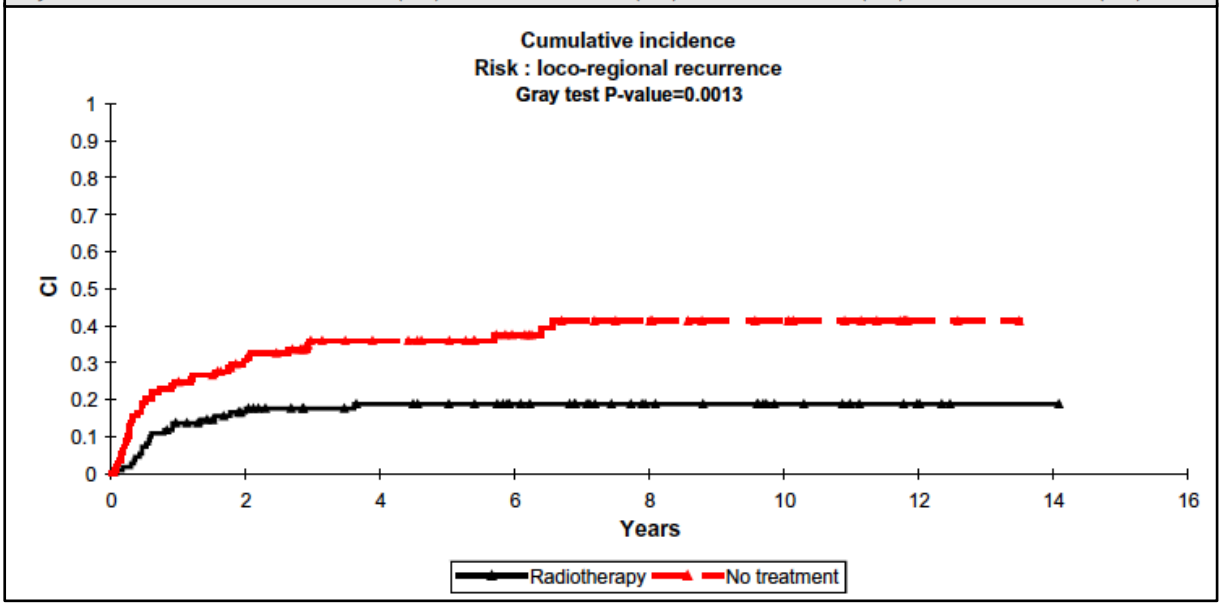
Table 4
Endometrial stromal sarcoma.

Study		Stages	years	N	Radiotherapy details	Median follow up (years)	Overall survival	Local failure
Retrospective studies								
Sampath et al.[17]	No radiotherapy	I–IV	1980–2005	252	External beam radiotherapy with or without brachytherapy	5	Not given	7%, 5 years
	Radiotherapy			109				3%,5 years; $P < 0.05$
Barney et al.[38]	No radiotherapy	I–IV	1983–2002	782	Not given	4.5	83%,5 years	Not given
	Radiotherapy			228			72%,5 years; P = not significant	
Sorbe and Johansson.[19]	No radiotherapy	I–II	1975–2003	7	19.6–50 Gy	10 (minimum)		14%[a]
	Radiotherapy			14				0%[a]
Vongtama et al.[15]	No radiotherapy	I–II	1945–1972	14	30–60 Gy external beam radiotherapy		60%,5 years	Not given
	Radiotherapy			9			78%, 5 years	
Gadducci et al.[48] (low-grade)	No radiotherapy	I–II	1980–1994	16	Not given	7.6	Not given	31%[a]
	Radiotherapy			3				0%[a]
Berchuck et al.[39]	No radiotherapy	I–IV	1970–1984	28	Not given	6.9	Not given	43%[a]
	Radiotherapy			3				0%[a]
Echt et al.[24]	No radiotherapy	I–II	1963–1984	5	Mix	Not given	Not given	60%[a]
	Radiotherapy			5				0%[a]
Mansi et al.[40] (low-grade)	No radiotherapy	I–IV	1973–1987	5	Not given	3.75	Not given	20%[a]
	Radiotherapy			3				0%[a]
Mansi et al.[40] (high grade)	No radiotherapy			6			Not given	100%[a]
	Radiotherapy			1				100%[a]
Piver et al.[41] (low-grade)	No radiotherapy	I–IV	Pre–1984	29	40–49.9 Gy	Not given	Not given	55%[a]
	Radiotherapy			5				0%[a]

[a] crude rate.

<u>Annexe 3</u> : Résultats de l'étude de phase III de Reed et al de 2008 : sites de rechutes pour les carcinosarcomes et léiomyosarcomes et incidence cumulative des rechutes loco-régionales en fonction de la radiothérapie

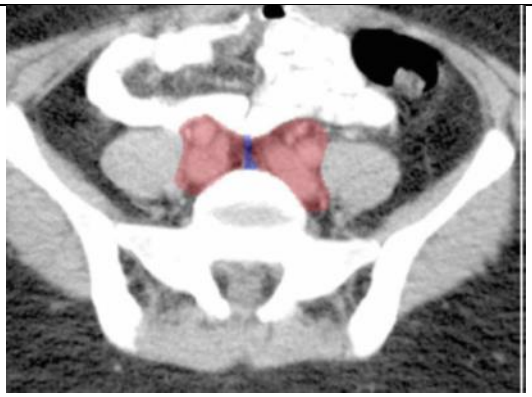
	Sites of recurrence			
	CS, $n = 91$		LMS, $n = 99$	
	Radiotherapy ($n = 46$)	Observation ($n = 45$)	Radiotherapy ($n = 50$)	Observation ($n = 49$)
No local recurrence	28 (61%)	21 (47%)	22 (44%)	26 (53%)
Local recurrence only	2 (4%)	11 (24%)	1 (2%)	7 (14%)
Distant metastases	7 (15%)	3 (7%)	18 (36%)	7 (14%)
Local followed by distant	1 (2%)	3 (7%)	0 (0%)	2 (4%)
Distant followed by local	2 (4%)	0 (0%)	2 (4%)	3 (6%)
Simultaneous local and distant	6 (13%)	7 (16%)	7 (14%)	4 (8%)
Any local recurrence	11 (24%)	21 (47%)	10 (20%)	12 (24%)
Any distant metastases	16 (35%)	13 (29%)	27 (54%)	16 (33%)



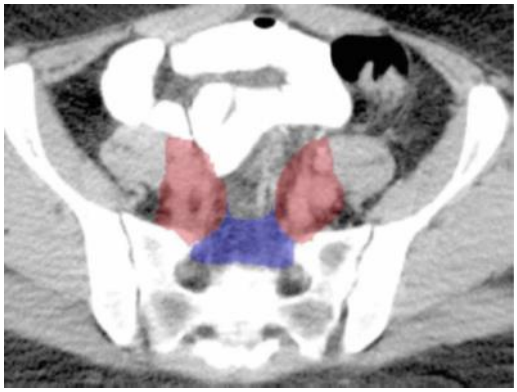
<u>Annexe 4</u> : Recommandations du RTOG pour la délinéation des CTV en RCMI pour les traitements adjuvants des cancers du col et de l'endomètre



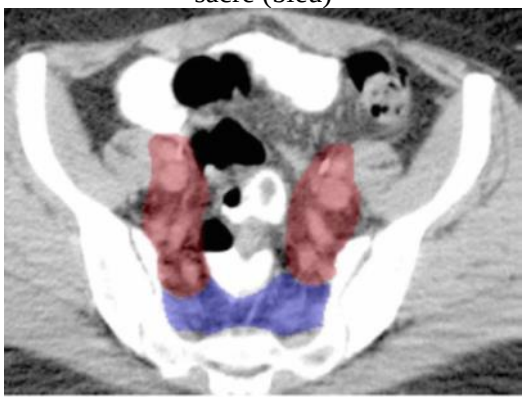
CTV iliaque commun haut



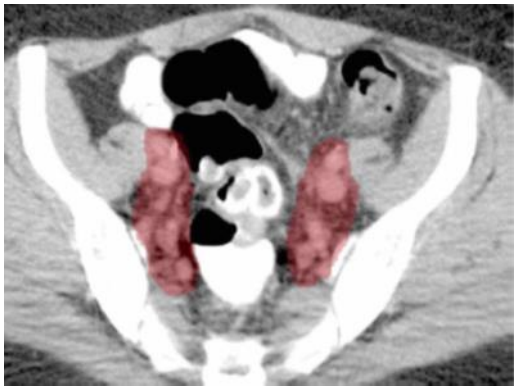
CTV iliaque commun moyen (rouge), CTV pré-sacré (bleu)



CTV iliaque commun bas (rouge), CTV pré-sacré (bleu)



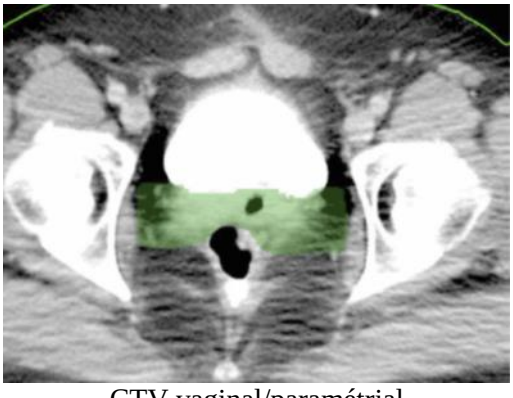
CTV iliaque interne et externe hauts (rouge), CTV pré-sacré (bleu)



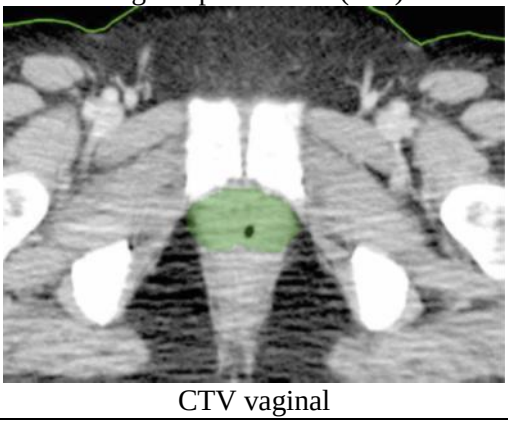
CTV iliaque interne et externe



CTV iliaque interne et externe (rouge), CTV vaginal/paramétrial (vert)



CTV vaginal/paramétrial



CTV vaginal

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. D'Angelo E, Prat J. Uterine sarcomas: a review. Gynecol Oncol. janv 2010;116(1):131-9.

2. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet. mai 2009;105(2):103-4.

3. Artioli G, Wabersich J, Ludwig K, Gardiman MP, Borgato L, Garbin F. Rare uterine cancer: carcinosarcomas. Review from histology to treatment. Crit Rev Oncol Hematol. avr 2015;94(1):98-104.

4. ©Cancer de l'endomètre Collection Recommandations & référentiels, INCa, Boulogne-Billancourt, novembre 2010.

5. Hadoux et al. Léiomyosarcomes utérins : épidémiologie, histologie, biologie, diagnostic, pronostic et traitement. Bulletin du cancer. sept 2013;903-15.

6. Major FJ, Blessing JA, Silverberg SG, Morrow CP, Creasman WT, Currie JL, et al. Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma. A Gynecologic Oncology Group study. Cancer. 15 févr 1993;71(4 Suppl):1702-9.

7. Tse KY, Crawford R, Ngan HYS. Staging of uterine sarcomas. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. déc 2011;25(6):733-49.

8. Kurihara S, Oda Y, Ohishi Y, Iwasa A, Takahira T, Kaneki E, et al. Endometrial stromal sarcomas and related high-grade sarcomas: immunohistochemical and molecular genetic study of 31 cases. Am J Surg Pathol. août 2008;32(8):1228-38.

9. Nucci MR, Harburger D, Koontz J, Dal Cin P, Sklar J. Molecular analysis of the JAZF1-JJAZ1 gene fusion by RT-PCR and fluorescence in situ hybridization in endometrial stromal neoplasms. Am J Surg Pathol. janv 2007;31(1):65-70.

10. Chiang S, Ali R, Melnyk N, McAlpine JN, Huntsman DG, Gilks CB, et al. Frequency of known gene rearrangements in endometrial stromal tumors. Am J Surg Pathol. sept 2011;35(9):1364-72.

11. Pautier P, Nam EJ, Provencher DM, Hamilton AL, Mangili G, Siddiqui NA, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for high-grade undifferentiated sarcomas of the uterus. Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc. nov 2014;24(9 Suppl 3):S73-77.

12. Pautier P, Genestie C, Rey A, Morice P, Roche B, Lhommé C, et al. Analysis of clinicopathologic prognostic factors for 157 uterine sarcomas and evaluation of a grading score validated for soft tissue sarcoma. Cancer. 15 mars 2000;88(6):1425-31.

13. Pelmus M, Penault-Llorca F, Guillou L, Collin F, Bertrand G, Trassard M, et al. Prognostic factors in early-stage leiomyosarcoma of the uterus. Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc. avr 2009;19(3):385-90.

14. Niemann TH, Raab SS, Lenel JC, Rodgers JR, Robinson RA. p53 protein overexpression in smooth muscle tumors of the uterus. Hum Pathol. avr 1995;26(4):375-9.

15. Hall KL, Teneriello MG, Taylor RR, Lemon S, Ebina M, Linnoila RI, et al. Analysis of Ki-ras, p53, and MDM2 genes in uterine leiomyomas and leiomyosarcomas. Gynecol Oncol. mai 1997;65(2):330-5.

16. Blom R, Guerrieri C, Stâl O, Malmström H, Simonsen E. Leiomyosarcoma of the uterus: A clinicopathologic, DNA flow cytometric, p53, and mdm-2 analysis of 49 cases. Gynecol Oncol. janv 1998;68(1):54-61.

17. Akhan SE, Yavuz E, Tecer A, Iyibozkurt CA, Topuz S, Tuzlali S, et al. The expression of Ki-67, p53, estrogen and progesterone receptors affecting survival in uterine leiomyosarcomas. A clinicopathologic study. Gynecol Oncol. oct 2005;99(1):36-42.

18. D'Angelo E, Espinosa I, Ali R, Gilks CB, Rijn M van de, Lee C-H, et al. Uterine leiomyosarcomas: tumor size, mitotic index, and biomarkers Ki67, and Bcl-2 identify two groups with different prognosis. Gynecol Oncol. 1 mai 2011;121(2):328-33.

19. Amant F, Coosemans A, Debiec-Rychter M, Timmerman D, Vergote I. Clinical management of uterine sarcomas. Lancet Oncol. déc 2009;10(12):1188-98.

20. Zivanovic O, Jacks LM, Iasonos A, Leitao MM, Soslow RA, Veras E, et al. A nomogram to predict postresection 5-year overall survival for patients with uterine leiomyosarcoma. Cancer. 1 févr 2012;118(3):660-9.

21. Iasonos A, Keung EZ, Zivanovic O, Mancari R, Peiretti M, Nucci M, et al. External validation of a prognostic nomogram for overall survival in women with uterine leiomyosarcoma. Cancer. 15 mai 2013;119(10):1816-22.

22. Chew I, Oliva E. Endometrial stromal sarcomas: a review of potential prognostic factors. Adv Anat Pathol. mars 2010;17(2):113-21.

23. Morice P, Rodrigues A, Pautier P, Rey A, Camatte S, Atallah D, et al. [Surgery for uterine sarcoma: review of the literature and recommendations for the standard surgical procedure]. Gynécologie Obstétrique Fertil. févr 2003;31(2):147-50.

24. Giuntoli RL, Metzinger DS, DiMarco CS, Cha SS, Sloan JA, Keeney GL, et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. Gynecol Oncol. juin 2003;89(3):460-9.

25. Leitao MM, Sonoda Y, Brennan MF, Barakat RR, Chi DS. Incidence of lymph node and ovarian metastases in leiomyosarcoma of the uterus. Gynecol Oncol. oct 2003;91(1):209-12.

26. Goff BA, Rice LW, Fleischhacker D, Muntz HG, Falkenberry SS, Nikrui N, et al. Uterine leiomyosarcoma and endometrial stromal sarcoma: lymph node metastases and sites of recurrence. Gynecol Oncol. juill 1993;50(1):105-9.

27. Kapp DS, Shin JY, Chan JK. Prognostic factors and survival in 1396 patients with uterine leiomyosarcomas: emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy. Cancer. 15 févr 2008;112(4):820-30.

28. Chan JK, Kawar NM, Shin JY, Osann K, Chen L-M, Powell CB, et al. Endometrial stromal sarcoma: a population-based analysis. Br J Cancer. 21 oct 2008;99(8):1210-5.

29. Shah JP, Bryant CS, Kumar S, Ali-Fehmi R, Malone JM, Morris RT. Lymphadenectomy and ovarian preservation in low-grade endometrial stromal sarcoma. Obstet Gynecol. nov 2008;112(5):1102-8.

30. Garg G, Shah JP, Toy EP, Bryant CS, Kumar S, Morris RT. Stage IA vs. IB endometrial stromal sarcoma: does the new staging system predict survival? Gynecol Oncol. juill 2010;118(1):8-13.

31. Riopel J, Plante M, Renaud M-C, Roy M, Têtu B. Lymph node metastases in low-grade endometrial stromal sarcoma. Gynecol Oncol. févr 2005;96(2):402-6.

32. Barney B, Tward JD, Skidmore T, Gaffney DK. Does radiotherapy or lymphadenectomy improve survival in endometrial stromal sarcoma? Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc. oct 2009;19(7):1232-8.

33. Reich O, Winter R, Regauer S. Should lymphadenectomy be performed in patients with endometrial stromal sarcoma? Gynecol Oncol. juin 2005;97(3):982; author reply 982-983.

34. Park J-Y, Park S-K, Kim D-Y, Kim J-H, Kim Y-M, Kim Y-T, et al. The impact of tumor morcellation during surgery on the prognosis of patients with apparently early uterine leiomyosarcoma. Gynecol Oncol. août 2011;122(2):255-9.

35. Sampath S, Schultheiss TE, Ryu JK, Wong JYC. The role of adjuvant radiation in uterine sarcomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 mars 2010;76(3):728-34.

36. Gadducci A, Landoni F, Sartori E, Zola P, Maggino T, Lissoni A, et al. Uterine leiomyosarcoma: analysis of treatment failures and survival. Gynecol Oncol. juill 1996;62(1):25-32.

37. Gadducci A, Sartori E, Landoni F, Zola P, Maggino T, Urgesi A, et al. Endometrial stromal sarcoma: analysis of treatment failures and survival. Gynecol Oncol. nov 1996;63(2):247-53.

38. Leath CA, Huh WK, Hyde J, Cohn DE, Resnick KE, Taylor NP, et al. A multi-institutional review of outcomes of endometrial stromal sarcoma. Gynecol Oncol. juin 2007;105(3):630-4.

39. 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 Oxf Engl 1990. avr 2008;44(6):808-18.

40. Wolfson AH, Brady MF, Rocereto T, Mannel RS, Lee Y-C, Futoran RJ, et al. A gynecologic oncology group randomized phase III trial of whole abdominal irradiation (WAI) vs. cisplatin-ifosfamide and mesna (CIM) as post-surgical therapy in stage I-IV carcinosarcoma (CS) of the uterus. Gynecol Oncol. nov 2007;107(2):177-85.

41. Sampath S, Gaffney DK. Role of radiotherapy treatment of uterine sarcoma. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. déc 2011;25(6):761-72.

42. Small W, Mell LK, Anderson P, Creutzberg C, De Los Santos J, Gaffney D, et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy in postoperative treatment of endometrial and cervical cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 juin 2008;71(2):428-34.

43. Omura GA, Blessing JA, Major F, Lifshitz S, Ehrlich CE, Mangan C, et al. A randomized clinical trial of adjuvant adriamycin in uterine sarcomas: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. sept 1985;3(9):1240-5.

44. Pautier P, Floquet A, Gladieff L, Bompas E, Ray-Coquard I, Piperno-Neumann S, et al. A randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and cisplatin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with localized uterine sarcomas (SARCGYN study). A study of the French Sarcoma Group. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO. avr 2013;24(4):1099-104.

45. Omura GA, Major FJ, Blessing JA, Sedlacek TV, Thigpen JT, Creasman WT, et al. A randomized study of adriamycin with and without dimethyl triazenoimidazole carboxamide in advanced uterine sarcomas. Cancer. 15 août 1983;52(4):626-32.

46. Sutton G, Blessing JA, Malfetano JH. Ifosfamide and doxorubicin in the treatment of advanced leiomyosarcomas of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. août 1996;62(2):226-9.

47. Hensley ML, Blessing JA, Mannel R, Rose PG. Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as first-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II trial. Gynecol Oncol. juin 2008;109(3):329-34.

48. Monk BJ, Blessing JA, Street DG, Muller CY, Burke JJ, Hensley ML. A phase II evaluation of trabectedin in the treatment of advanced, persistent, or recurrent uterine leiomyosarcoma: a gynecologic oncology group study. Gynecol Oncol. janv 2012;124(1):48-52.

49. Pautier P, Floquet A, Penel N, Piperno-Neumann S, Isambert N, Rey A, et al. Randomized multicenter and stratified phase II study of gemcitabine alone versus gemcitabine and docetaxel in patients with metastatic or relapsed leiomyosarcomas: a Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) French Sarcoma Group Study (TAXOGEM study). The Oncologist. 2012;17(9):1213-20.

50. O'Cearbhaill R, Zhou Q, Iasonos A, Soslow RA, Leitao MM, Aghajanian C, et al. Treatment of advanced uterine leiomyosarcoma with aromatase inhibitors. Gynecol Oncol. mars 2010;116(3):424-9.

51. van der Graaf WTA, Blay J-Y, Chawla SP, Kim D-W, Bui-Nguyen B, Casali PG, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Lond Engl. 19 mai 2012;379(9829):1879-86.

52. Leitao MM, Brennan MF, Hensley M, Sonoda Y, Hummer A, Bhaskaran D, et al. Surgical resection of pulmonary and extrapulmonary recurrences of uterine leiomyosarcoma. Gynecol Oncol. déc 2002;87(3):287-94.

53. Penel N, Italiano A, Isambert N, Bompas E, Bousquet G, Duffaud F, et al. Factors affecting the outcome of patients with metastatic leiomyosarcoma treated with doxorubicin-containing chemotherapy. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO. juin 2010;21(6):1361-5.

54. Ferrer F, Sabater S, Farrús B, Guedea F, Rovirosa A, Anglada L, et al. Impact of radiotherapy on local control and survival in uterine sarcomas: a retrospective study from the Grup Oncologic Català-Occità. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 avr 1999;44(1):47-52.

55. Zivanovic O, Leitao MM, Iasonos A, Jacks LM, Zhou Q, Abu-Rustum NR, et al. Stage-specific outcomes of patients with uterine leiomyosarcoma: a comparison of the international Federation of gynecology and obstetrics and american joint committee on cancer staging systems. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 avr 2009;27(12):2066-72.

56. Prat J. FIGO staging for uterine sarcomas. Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet. mars 2009;104(3):177-8.

57. Odicino F, Pecorelli S, Zigliani L, Creasman WT. History of the FIGO cancer staging system. Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet. mai 2008;101(2):205-10.

58. Garg G, Shah JP, Liu JR, Bryant CS, Kumar S, Munkarah A, et al. Validation of tumor size as staging variable in the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics stage I leiomyosarcoma: a population-based study. Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc. oct 2010;20(7):1201-6.

59. Chi DS, Mychalczak B, Saigo PE, Rescigno J, Brown CL. The role of whole-pelvic irradiation in the treatment of early-stage uterine carcinosarcoma. Gynecol Oncol. juin 1997;65(3):493-8.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

SU : sarcome utérin

LMS : léiomyosarcome

ESS : sarcome du stroma endométrial

CS : carcinosarcome

HGUS : *high grade undifferentiated sarcomas* ; sarcome indifférencié de haut grade

RTOG : *Radiation therapy oncology group* ; groupe de radiothérapie oncologique

RCMI : radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

CTV : *clinical target volume* ; volume cible anatomo-clinique

PTV : *planning target volume* ; volume cible prévisionnel

Gy : Gray

IRM : imagerie par résonnance magnétique

FIGO : fédération internationale de gynécologie-obstétrique

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

RRePS : réseau de référence en pathologie des sarcomes

STUMP : *smooth muscle tumours of uncertain malignant potential* ; tumeurs musculaires lisses utérines à potentiel de malignité incertain

RH : récepteurs hormonaux

ASSO : adénosarcome à proliferation sarcomatoïde

API : doxorubicine-cisplatine-ifosfamide

p53 : protéine 53

PTEN: Phosphatase and TENsin homolog

PI3K : phosphoinositide 3-kinase

mTOR : *mammalian target of rapamycin*, cible de la rapamycine chez les mammifères

FNCLCC : Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer

OMS : organisation mondiale de la santé

HR : hazard ratio

Université de Picardie Jules Verne

Année universitaire 2015-2016

Unité de Formation et de Recherche de Médecine d'Amiens

THESE D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Prise en charge des sarcomes utérins : étude rétrospective monocentrique sur 91 patientes traitées de 2000 à 2015

Julien Prades

OBJECTIFS : Décrire la prise en charge adjuvante des sarcomes utérins (SU) et mettre en évidence des facteurs pronostiques en survie globale (SG) et survie sans récidive (SSR) pelvienne.

MATERIEL ET METHODES : 91 patientes opérées d'un SU ont été incluses entre janvier 2000 et janvier 2015. La valeur pronostique des différents facteurs a été évaluée au sein d'un modèle de Cox multivarié.

RESULTATS : Histologie : 46 (50,5%) léiomyosarcomes, 33 (36,3%) sarcomes du stroma endométrial (ESS) et 12 (13,2%) SU purs de types histologique autres. 31 (34%) patientes ont bénéficié d'une radiothérapie adjuvante (RA). La durée médiane de suivi était de 22 mois. 27 (29,7%) étaient décédées à la date de point et 56 (61.5%) ont récidivé (4 récidives vaginales, 4 récidives ganglionnaires pelviennes, 13 récidives centro-pelviennes (ni ganglionnaires ni vaginales), 49 récidives métastatiques). Analyse multivariée : l'âge inférieur à 54 ans (p=0,008), le diagnostic d'ESS (p=0,053), l'absence d'atteinte cervicale (p=0,0001), le stade FIGO I (p=0,009) étaient significativement associés à une augmentation de la SG ; la RA et l'absence d'atteinte cervicale étaient significativement associées à une augmentation de la SSR pelvienne tous sites confondus (respectivement HR 0,11 [0,01;0,54] ; p=0,006 et HR = 11,72 [3,44;29,50] ; p=0.047).

DISCUSSION : La trop faible incidence des récidives vaginales et ganglionnaires n'a pas permis d'étudier l'impact de la RA sur la survenue de telles récidives.

CONCLUSION : Nous confirmons l'intérêt de la RA pour améliorer le contrôle local des SU.

MOTS CLÉS : sarcome utérin, léiomyosarcome, sarcome du stroma endométrial, radiothérapie adjuvante, récidive pelvienne, survie.

OBJECTIVES: To describe the adjuvant management of uterine sarcomas (US) and highlight the prognostic factors for overall survival (OS) and pelvic disease-free survival (PFS).

PATIENTS AND METHODS: 91 patients undergoing surgery for a US were included between January 2000 and January 2015. The prognostic value of different factors was assessed in a multivariate Cox model.

RESULTS: Histology : 46 (50.5%) leiomyosarcomas, 33 (36.3%) endometrial stromal sarcomas (ESS) and 12 (13.2%) pure US from other histological type. 31 (34%) patients received adjuvant radiotherapy (AR). The median follow-up was 22 months. 27 (29.7%) had died at the time point and 56 (61.5%) relapsed (4 vaginal recurrences, 4 pelvic lymph node recurrences, 13 centro-pelvic recurrences (either vaginal nor nodal), 49 metastatic recurrences). Multivariate analysis : age less than 54 years (p = 0.008), diagnosis of ESS (p = 0.053), no cervical involvement (p = 0.0001), FIGO stage I (p = 0.009) significantly improve OS ; AR and no cervical involvement significantly improve pelvic PFS all sites (respectively HR 0.11 [0.01;0.54]; p = 0.006 and HR = 11.72 [3,44;29.50]; p = 0.047). Too low incidence of vaginal and lymph node recurrences did not allow us to study the impact of AR on the occurrence of such recurrences.

CONCLUSIONS: We confirm the interest of the AR to improve local control of US.

KEYWORDS : uterine sarcoma, leiomyosarcoma, endometrial stromal sarcoma, adjuvant radiotherapy, loco-regional disease-free interval, survival.