



HAL
open science

Léiomyosarcomes utérins localement avancés ou métastatiques : résultats de l'association doxorubicine, ifosfamide et cisplatine en traitement de première ligne

Julien Hadoux

► To cite this version:

Julien Hadoux. Léiomyosarcomes utérins localement avancés ou métastatiques : résultats de l'association doxorubicine, ifosfamide et cisplatine en traitement de première ligne. Médecine humaine et pathologie. 2012. dumas-01471810

HAL Id: dumas-01471810

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01471810>

Submitted on 20 Feb 2017

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

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

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

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

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

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

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2012

N° 131

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Léiomyosarcomes utérins localement avancés ou métastatiques :
résultats de l'association doxorubicine, ifosfamide et cisplatine
en traitement de première ligne

Présentée et soutenue publiquement
le 4 octobre 2012

Par

Julien HADOUX

Né le 21 février 1983 à Douai (59)

Dirigée par Mme Le Docteur Patricia Pautier

Jury :

M. Le Professeur Martin Schlumberger Président
M. Le Professeur Philippe Morice
Mme Le Professeur Florence Duffaud



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

*À la mémoire de Pierre Lambert, mon grand-père.
J'aurais tant aimé partager cela avec toi...*

REMERCIEMENTS

Au Docteur Patricia Pautier,

Tu m'as fait l'honneur de me proposer ce travail et de le diriger. J'ai bénéficié de tes précieux conseils, de ton enseignement et de ta disponibilité.

Sois assurée de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

Au Professeur Martin Schlumberger,

Vous me faites l'honneur de présider le jury de ma thèse et de me faire confiance en m'accueillant dans votre équipe.

Soyez assuré de ma gratitude et de ma profonde reconnaissance.

Au Professeur Philippe Morice,

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse. Merci de l'intérêt que vous portez à ce travail.

Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

Au Professeur Florence Duffaud,

Vous me faites l'honneur d'examiner ce travail et de participer à ce jury de thèse.

Sois assurée de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

Au Docteur Catherine Lhommé,

Pour m'avoir transmis vos connaissances et votre rigueur dans la pratique quotidienne dans le respect des patientes.

À Annie Rey,

Pour votre disponibilité et votre aide pour les statistiques.

À Christine Larue,

Pour la saisie des données dans la base epi-info.

Aux secrétaires de gynécologie : Catherine, Hélène, Evelyne, Jacqueline, Marjorie,
Pour m'avoir aidé dans la collecte des dossiers et pour ne les avoir pas encore rangés.

Au Professeur Karim Fizazi, au Docteur Benjamin Besse et au service Gard,

Pour m'avoir fait basculer en oncologie médicale malgré ma tentation hématologique.

Au Docteur Hassan Izzedine,

Pour m'avoir donné l'envie de connaître, comprendre, enseigner et pratiquer la médecine, un jour peut-être, aussi bien que toi.

À Constance, Delphine, Jennifer, Judith, Benoit, Nicolas,

Pour nos soirées de revue de presse que j'ai tant appréciées.

À tous les médecins seniors rencontrés pendant mon internat,

Vous m'avez transmis vos connaissances et permis de progresser.

À mes co-internes,

Pour les moments partagés à l'hôpital qui ont contribué à façonner ma pratique de la médecine.

À Élise,

Pour m'accompagner et rendre ma vie plus belle chaque jour, pour me soutenir dans mes projets et mes peines et pour le bonheur que nous partageons. Je t'aime.

À ma mère,

Pour m'avoir rendu curieux, m'avoir donné l'envie d'apprendre et m'avoir aidé à entreprendre ces études qui aboutissent dans cette thèse. Pour m'avoir soutenu dans tous les moments importants de ma vie et pour l'amour que tu m'as donné.

À ma grand-mère,

Pour ton dynamisme et tous ces dimanches en famille passés autour d'un de tes bons petits plats.

À Lise et Adrien,

Pour notre lien fraternel qui est plus fort que tout, pour notre histoire commune parfois heureuse et parfois moins et pour votre affection.

À PE, Charlus, Jojo, Lili, Olivier, Caro, Batman,

Pour nos 92 années d'amitié cumulées au cours desquelles nous avons partagé tant de bons moments. Pour tous ces souvenirs en commun et ceux qui ne demandent qu'à le devenir.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS.....	3
TABLE DES TABLEAUX ET FIGURE	9
INTRODUCTION	10
LÉIOMYOSARCOMES UTÉRINS : REVUE DE LA LITTÉRATURE	12
1. ANATOMO-PATHOLOGIE.....	12
1.1. Tumeurs mésenchymateuses de l'utérus. Généralités.. ..	12
1.1.1. <i>Sarcome du stroma endométrial de bas grade</i>	12
1.1.2. <i>Sarcome indifférencié</i>	13
1.1.3. <i>Adénosarcome müllérien</i>	13
1.2. Léiomyosarcome.....	14
1.2.1. <i>Aspect macroscopique</i>	14
1.2.2. <i>Aspect microscopique</i>	14
1.2.2.1. <i>Léiomyosarcome</i>	16
1.2.2.2. <i>Léiomyosarcome épithélioïde</i>	16
1.2.2.3. <i>Léiomyosarcome myxoïde</i>	16
1.2.3. <i>Immunohistochimie</i>	17
2. ÉPIDÉMIOLOGIE	17
2.1. Données épidémiologiques de population	17
2.1.1. <i>Données françaises</i>	17
2.1.2. <i>Données européennes</i>	18
2.1.3. <i>Données nord-américaines</i>	19
2.2. Facteurs de risque	19
2.2.1. <i>Âge au diagnostic</i>	19
2.2.2. <i>Origine ethnique</i>	19
2.2.3. <i>Mode de vie</i>	20
2.2.4. <i>Iatrogénie</i>	20
3. CLINIQUE, STADIFICATION & FACTEURS PRONOSTICS.....	21
3.1. Présentation clinique	21
3.1.1. <i>Signes cliniques</i>	21
3.1.2. <i>Bilan diagnostic</i>	21
3.1.2.1. <i>Diagnostic positif</i>	21
3.1.2.3. <i>Bilan d'extension</i>	22

3.2.	Stades	23
3.3.	Facteurs pronostiques.....	24
3.3.1.	<i>Stade</i>	24
3.3.2.	<i>Facteurs pronostiques cliniques</i>	25
3.3.3.	<i>Biologiques</i>	26
3.3.3.1.	<i>Grade de la FNCLCC</i>	26
3.3.3.2.	<i>Index mitotique et Ki67</i>	30
3.3.3.3.	<i>Expression de p53</i>	31
3.3.3.4.	<i>Récepteurs hormonaux</i>	31
3.3.3.5.	<i>Autres biomarqueurs</i>	32
3.3.4.	<i>Nomogramme</i>	33
4.	BIOLOGIE DES LÉIOMYOSARCOMES UTÉRINS.....	33
4.1.	Mutation du gène de la <i>Fumarate Hydratase (FH)</i> et prédisposition génétique.....	33
4.2.	Anomalies moléculaires	34
4.2.1.	<i>Mutations et surexpression de p53</i>	34
4.2.2.	<i>Altérations de la voie PTEN</i>	35
4.2.3.	<i>Analyses génomiques et transcriptomiques</i>	35
4.3.	Classification moléculaire des léiomyosarcomes	38
5.	PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE.....	39
5.1.	Prise en charge des stades précoces.....	39
5.1.1.	<i>Chirurgie</i>	40
5.1.2.	<i>Radiothérapie adjuvante</i>	41
5.1.3.	<i>Chimiothérapie adjuvante</i>	42
5.2.	Prise en charge des stades avancés et métastatiques	44
5.2.1.	<i>Chimiosensibilité des léiomyosarcomes utérins</i>	44
5.2.2.	<i>Chimiothérapie de première ligne</i>	48
5.2.3.	<i>Chimiothérapies après la première ligne</i>	53
5.2.4.	<i>Thérapies ciblées</i>	54
5.2.4.1.	<i>Hormonothérapie</i>	54
5.2.4.2.	<i>Anti-angiogéniques</i>	56
5.2.4.3.	<i>Inhibiteurs de mTOR</i>	58
5.2.5.	<i>Traitements multimodaux</i>	59

LÉIOMYOSARCOMES UTÉRINS LOCALEMENT AVANCÉS OU MÉTASTATIQUES: RÉSULTATS DE L'ASSOCIATION DOXORUBICINE, IFOSFAMIDE ET CISPLATINE EN TRAITEMENT DE PREMIÈRE LIGNE.....	60
6. INTRODUCTION	60
7. MATÉRIEL ET MÉTHODES	61
7.1. Design de l'étude	61
7.2. Patientes	61
7.3. Traitement à l'étude et adaptation de doses.....	61
7.4. Paramètres étudiés et évaluation	63
7.5. Statistiques	63
8. RÉSULTATS	64
8.1. Caractéristiques des patientes.....	64
8.2. Toxicité.....	66
8.3. Efficacité.....	68
8.3.1. <i>Taux de réponse</i>	68
8.3.2. <i>Courbes de survie</i>	69
8.3.3. <i>Traitements reçus après la première ligne</i>	70
9. DISCUSSION.....	72
CONCLUSION	76
BIBLIOGRAPHIE	78

TABLE DES TABLEAUX ET FIGURE

Tableau 1: Critères diagnostiques histologiques des léiomyosarcomes utérins.....	15
Tableau 3 : Survie à 5 ans en fonction du stade (Zivanovic et al., 2009)	25
Tableau 4 : Facteurs pronostiques des léiomyosarcomes utérins	27
Tableau 5 : Études du transcriptome des léiomyosarcomes utérins	36
Tableau 6 : Chimiothérapie adjuvante	45
Tableau 7 : Monochimiothérapie de première ligne des sarcomes utérins avancés ou métastatiques.....	50
Tableau 8 : Polychimiothérapie de première ligne des sarcomes utérins avancés ou métastatiques.....	51
Tableau 9 : Chimiothérapies de deuxième ligne ou plus des sarcomes utérins avancés ou métastatiques.....	55
Tableau 10 : caractéristiques des patientes incluses.....	64
Tableau 11 : Toxicité et évènements indésirables sous chimiothérapie par API.....	66
Tableau 12: Réponses RECIST à la chimiothérapie par API.....	69
Tableau 13 : Traitements reçus après la première ligne	71
Figure 1: Courbes de Kaplan-Meier de survie sans progression et survie globale médianes	70

INTRODUCTION

Le léiomyosarcome de l'utérus est une maladie rare avec une incidence estimée à 0,7/100000 personne/an en France (Ducimetière et al., 2011). Il représente 50% de l'ensemble des sarcomes utérins et 30 à 40 % de l'ensemble des léiomyosarcomes, tous sites d'origine confondus (Brooks et al., 2004; Ducimetière et al., 2011). Le pronostic est sombre dans les formes localement avancées et métastatiques (Pautier et al., 2000; Kapp et al., 2008; Amant et al., 2009) avec une médiane de survie globale de 12 à 14 mois environ avec une chimiothérapie de première ligne par adriamycine/ifosfamide qui reste l'option thérapeutique la plus fréquemment utilisée (Sutton et al., 1996).

Sur le plan biologique, le léiomyosarcome utérin est caractérisé par une grande instabilité génomique (Cho et al., 2005) ; aucune translocation ou mutation récurrente caractéristique n'a été mise en évidence, contrairement au sarcome du stroma endométrial de bas grade (JAZF1/JJAZ1, (Koontz et al., 2001)) et aux sarcomes indifférenciés (YWHAE / FAM22A et B, (Lee et al., 2012)). De ce fait, il n'y a pas, à l'heure actuelle, de cible oncogénique « driver » du léiomyosarcome utérin permettant d'envisager une thérapie ciblée spécifique à cette pathologie.

Le léiomyosarcome utérin métastatique est le plus souvent diagnostiqué au cours de la cinquième décade (Giuntoli et al., 2003; Kapp et al., 2008), chez des patientes en bon état général la plupart du temps. Etant donné le mauvais pronostic de cette maladie au stade localement avancé ou métastatique, il est nécessaire d'améliorer la prise en charge thérapeutique de ces jeunes patientes par l'utilisation des différentes options thérapeutiques dont on dispose: chimiothérapies, thérapies ciblées plus efficaces et également par une approche multidisciplinaires impliquant le traitement chirurgical, par radiofréquence ou irradiation de sites métastatiques à chaque fois que cela est possible. Cette approche apporte un bénéfice indéniable à des patientes sélectionnées (Leitao et al., 2002, 2012b; Penel et al., 2010).

De nombreuses associations de chimiothérapies destinées à augmenter les taux de réponses et/ou la survie ont été rapportées dans la littérature. En phase métastatique, les taux de réponse obtenus avec les monothérapies (doxorubicine, ifosfamide, dacarbazine) ou les associations (doxorubicine + ifosfamide, gemcitabine + docetaxel, DECAV) les plus actives sont compris entre 15 et 54% (Omura et al.,

1983; Sutton et al., 1996; Pautier et al., 2002a; Hensley et al., 2008b). Parmi, ces chimiothérapies, le protocole DECAV développé à l'IGR associait doxorubicine, cisplatine, ifosfamide, dacarbazine et vindesine. Son efficacité a été rapportée dans une étude rétrospective portant sur 26 patientes atteintes de sarcome utérin métastatique dont 67% étaient des léiomyosarcomes ; le taux de réponse de 54% est parmi les plus importants de la littérature. Cette chimiothérapie, à base de cisplatine, montrait des résultats encourageants mais au prix d'une toxicité très importante avec 85% de neutropénie, 14% d'infections et 55% de thrombopénie, toutes de grade 3-4. Cette toxicité limitait l'utilisation du protocole DECAV en pratique courante.

Afin d'améliorer la tolérance, le protocole DECAV a été adapté avec retrait de la dacarbazine et de la vindesine pour obtenir le protocole API associant doxorubicine, cisplatine et ifosfamide administrés tous les 21 jours. La chimiothérapie API a été utilisée dans un contexte de prise en charge thérapeutique multimodale agressive de patientes en bon état général atteintes de léiomyosarcome utérin localement avancé ou métastatique.

Après avoir effectué une revue de la littérature portant sur l'anatomopathologie, l'épidémiologie, les facteurs de risques et pronostics, la biologie et la prise en charge diagnostique et thérapeutique des léiomyosarcomes utérins, nous détaillerons les résultats obtenus avec l'association doxorubicine/cisplatine/ifosfamide dans le traitement de cette maladie.

LÉIOMYOSARCOMES UTÉRINS : REVUE DE LA LITTÉRATURE

1. ANATOMO-PATHOLOGIE

1.1. Tumeurs mésoenchymateuses de l'utérus. Généralités..

Les cancers de l'utérus sont divisés en 2 grandes classes selon leur origine embryologique : les carcinomes, les plus fréquents, d'origine épithéliale, et les sarcomes, d'origine mésoenchymateuse. Nous n'aborderons que les tumeurs mésoenchymateuses dans ce travail. Jusqu'à récemment, les sarcomes utérins comprenaient les tumeurs mésoenchymateuses du myomètre (léiomyosarcomes), les tumeurs mésoenchymateuses de l'endomètre (sarcome du stroma endométrial de bas grade et sarcome du stroma endométrial de haut grade) et les tumeurs mixtes müllériennes (adénosarcomes et carcinosarcomes) (Soslow and Oliva, 2009; Sutton et al., 2009). La classification histologique a évolué dernièrement : les sarcomes du stroma endométrial de haut grade ont été renommés sarcomes indifférenciés et les carcinosarcomes ont été exclus de la catégorie des sarcomes utérins. Les sarcomes utérins regroupent donc les sarcomes du stroma endométrial de bas grade, les sarcomes indifférenciés et les adénosarcomes.

1.1.1. *Sarcome du stroma endométrial de bas grade*

Les sarcomes du stroma endométrial (SSE) de bas grade représentent les tumeurs mésoenchymateuses de l'utérus les plus fréquentes après les léiomyosarcomes. L'aspect macroscopique est celui de nodules mous jaunâtres coalescents au niveau de l'endomètre et du myomètre ; des zones hémorragiques et de nécrose peuvent être identifiées. Sur le plan microscopique, les cellules tumorales sont de petites cellules avec un cytoplasme de faible abondance, des noyaux arrondis ou ovales et des nucléoles visibles ; elles infiltrent le myomètre sans réaction stromale visible. Le diagnostic est évoqué devant une tumeur ressemblant à un stroma endométrial prolifératif. En immunohistochimie, les cellules expriment la vimentine, l'actine et la kératine musculaires lisses ainsi que CD 10 qui peut être également exprimé par d'autres tumeurs de l'endomètre. L'expression de c-kit a été rapportée (Geller et al., 2004) mais aucune mutation : les cellules tumorales

expriment fortement les récepteurs hormonaux (Ioffe et al., 2009). Deux diagnostics différentiels sont à noter: le nodule stromal dont la distinction passe par la mise en évidence d'une interface nette entre le nodule et le myomètre, qui n'est pas retrouvée dans le SSE ; le myome très cellulaire dont la distinction passe par l'identification d'une architecture fasciculaire, de grands vaisseaux à paroi fine et d'une transition entre le myome et l'endomètre, ces caractéristiques étant absentes dans le SSE. Enfin, les SSE sont caractérisés par plusieurs translocations : la première mise en évidence étant t(7 ;17) responsable d'un réarrangement JAZF1/JJAZ1 (Koontz et al., 2001), d'autres translocations ont été décrites : t(6 ;7) JAZF1/PHF1 et t(6 ;10) EPC1/PHF1 (Micci et al., 2006) et plus récemment t(1 ;6) MEAF6/PHF1 (Panagopoulos et al., 2012).

1.1.2. Sarcome indifférencié

Il était antérieurement défini comme SSE de haut grade, la nouvelle dénomination est celle de sarcome indifférencié sauf s'il est identifié au sein d'une composante de SSE de bas grade. Il s'agit d'un sarcome de haut grade sans caractéristique histologique spécifique dont le diagnostic est fait après exclusion d'un carcinome peu différencié, d'un léiomyosarcome, d'un rhabdomyosarcome, d'un adénosarcome à composante sarcomateuse prédominante et d'une tumeur mixte müllérienne (carcinosarcome). Récemment, une translocation t(10 ;17) a été décrite, responsable d'un réarrangement entre l'oncogène 14-3-3 et FAM22A ou FAM22B et entraînant une activation de la protéine 14-3-3 et un phénotype agressif de sarcome du stroma endométrial (Lee et al., 2012).

1.1.3. Adénosarcome müllérien

Il s'agit d'une tumeur rare qui appartient à la catégorie des tumeurs mixtes biphasiques d'origine müllérienne (Arend et al., 2010). Elles sont typiquement composées d'un contingent glandulaire d'aspect bénin et d'un contingent sarcomateux de bas grade. Elles forment des tumeurs polypoïdes dans la cavité endométriale et plus rarement dans le myomètre. L'aspect macroscopique peut être spongieux avec des kystes renfermant un liquide clair. En microscopie, le critère diagnostic principal est la présence d'une condensation stromale maligne de bas

grade autour des glandes kystiques avec présence de protrusions de ce stroma tumoral dans les glandes. La composante sarcomateuse, le plus souvent de bas grade, est de type SSE ou fibrosarcome, la composante glandulaire est de type endométrioïde, le plus souvent. Le diagnostic d'adénosarcome est retenu par la mise en évidence d'un index mitotique > 4 mitoses pour 10 grands champs (10 GC) dans le contingent stromal. Les formes avec un contingent sarcomateux > 25% sont plus agressives et de moins bon pronostic (Krivak et al., 2001).

1.2. Léiomyosarcome

Les léiomyosarcomes représentent 1% des tumeurs utérines, 40% des sarcomes utérins et 40 % des léiomyosarcomes tous sites confondus chez la femme (Toro et al., 2006). La pathogénèse des léiomyosarcomes est débattue; une progression de léiomyome vers le léiomyosarcome a été suggérée par des études ayant mis en évidence une coexistence et un continuum entre ces 2 lésions sur des séries anatomo-pathologiques (Mittal and Joutovsky, 2007), de même, des altérations géniques communes ont été mises en évidence par CGH-array entre les zones de léiomyome et les zone de léiomyosarcome sur des pièces d'hystérectomie (Mittal et al., 2009). Une autre étude suggère que la dysplasie myométriale pourrait être une lésion précurseur du léiomyosarcome (Cramer et al., 2007).

1.2.1. Aspect macroscopique

L'aspect macroscopique est celui d'un nodule unique dans 90% des cas qui forme une masse intra-myométriale avec une limite de croissance bien limitée ou d'aspect infiltratif (Rammeh-Rommani et al., 2005; Soslow and Oliva, 2009). En coupe, la tumeur est de couleur rose à gris pâle et elle est fréquemment associée à des zones nécrotiques et hémorragiques. En cas d'aspect gélatineux, une forme myxoïde doit être suspectée.

1.2.2. Aspect microscopique

Le diagnostic histologique des léiomyosarcomes utérins est difficile car il repose sur la mise en évidence de mitoses, pléïomorphismes nucléaires et de

nécrose au sein de cellules musculaires lisses (Evans et al., 1988). En effet, devant une tumeur musculaire lisse, le diagnostic de malignité est basé sur 3 caractéristiques décrites par Bell (Bell et al., 1994) : nécrose, atypies cytologiques modérées à sévères et activité mitotique et validées dans la classification OMS 2003 (Tavassoli and Devilee, 2003). Ces critères diagnostiques ne sont pas applicables aux autres tumeurs des tissus mous. Le tableau 1 résume les critères diagnostiques et les diagnostics différentiels de tumeurs du muscle lisse utérin en fonction des caractéristiques citées ci-dessus:

Tableau 1: Critères diagnostiques histologiques des léiomyosarcomes utérins

Diagnostic	Nécrose tumorale	Compte Mitoses	Atypies nucléaires
Léiomyosarcome	Présente	variable	Oui
	Absente	≥ 10/10GC	Oui
Léiomyome à potentiel incertain	Doute	variable	Oui ou Non
	Absente	> 15/10GC	Non
Léiomyome atypique	Absente	5 à 9/10GC	Oui
	Absente	≤ 10/10GC	Oui
Léiomyome mitotiquement actif	Absente	≤ 15/10GC	Non

Légende : GC= grands champs (fort grossissement 40X)

Les tumeurs du muscle lisse de malignité incertaine (STUMP Smooth muscle Tumours of Uncertain Malignant Potential) sont à la frontière entre bénignité et malignité et posent des problèmes pronostiques et de prise en charge thérapeutique (Bell et al., 1994)). Ce sont des tumeurs musculaires lisses dont les caractéristiques morphologiques ne permettent pas de les ranger de façon formelle en tumeur bénigne ou maligne. Le pronostic des STUMP est meilleur que celui des léiomyosarcomes (LMS) avec 27 % de récurrence pour les STUMP contre 69 % pour les LMS avec une survie globale à cinq ans de 92 % contre 40 % (Peters et al.,

1994). Dans le cadre des LMS, les récurrences locales ou à distance s'observent en général dans les deux ans qui suivent le diagnostic. En revanche, dans les STUMP cette récurrence peut être beaucoup plus tardive (Duvillard, 2012).

Il existe trois formes histologiques : le léiomyosarcome dans sa forme typique et deux variants : épithélioïde et myxoïde (Tavassoli and Devilee, 2003).

1.2.2.1. Léiomyosarcome

Les cellules se disposent en longs faisceaux se coupant à angle droit. Les cellules ont un cytoplasme abondant et éosinophile, souvent fibrillaire, contenant éventuellement une vacuole encochant le noyau. Le noyau est central, à extrémités arrondies "en cigare". Les noyaux peuvent être irréguliers, polymorphes, plurilobés ou monstrueux. La présence de 2 des 3 caractéristiques suivantes permet de faire le diagnostic de léiomyosarcome à cellules fusiformes : Atypies modérées à sévères diffuses, >10 mitoses/10GC et nécrose tumorale. Des embolies vasculaires sont présents dans 20% des tumeurs.

1.2.2.2. Léiomyosarcome épithélioïde

Le léiomyosarcome épithélioïde combine un phénotype épithélioïde avec les caractéristiques de malignité décrites par Bell. Les cellules épithélioïdes, de forme arrondie ou polygonale, sont disposées en nappes ou en îlots, avec un cytoplasme pouvant être clair ou éosinophile. Pour établir le diagnostic, au moins 50% des cellules doivent avoir une morphologie épithélioïde. Les critères de diagnostic de la malignité ne sont pas clairement établis mais le diagnostic est envisagé en cas d'index mitotique > 4/10GC et présence d'atypies ou de nécrose (Soslow and Oliva, 2009).

1.2.2.3. Léiomyosarcome myxoïde

Le caractère myxoïde modifie les critères habituels de malignité des tumeurs musculaires lisses de l'utérus et ajoute à la difficulté diagnostique. Le léiomyosarcome myxoïde reste une tumeur hypocellulaire car la substance myxoïde dissocie les cellules. Les atypies nucléaires ne sont visibles que dans 37,5 % des

cas et l'index mitotique est souvent faible ne dépassant que rarement 2 mitoses/10GC (Chesnais et al., 2011). Les critères de malignité de l'OMS dans la variante myxoïde des tumeurs musculaires lisses utérines impliquent la présence de nécrose tumorale et/ou plus de 5 mitoses/10 GC associées à des atypies nucléaires.

1.2.3. Immunohistochimie

Le marqueur le plus utile est la desmine, cependant, la positivité est inconstante. Environ 50 % des léiomyosarcomes des tissus mous sont positifs avec un anticorps anti-desmine. L'actine musculaire globale (HHF35) et surtout l'actine musculaire lisse sont plus souvent positives mais moins spécifiques. La h-caldesme, est douée d'une bonne spécificité. Elle est exprimée par 85% des léiomyosarcomes. Une positivité pour la cytokératine, l'EMA et la protéine S100 a été rapportée dans quelques cas. Les récepteurs hormonaux sont également fréquemment exprimés, jusqu'à 80% des tumeurs dans certaines séries (Leitao et al., 2004), constituant une cible thérapeutique potentielle. Enfin, les léiomyosarcomes sont positifs pour c-kit (Raspollini et al., 2004) sans mutation rapportée.

2. ÉPIDÉMIOLOGIE

La plupart des articles et revues rapporte une incidence des sarcomes utérins de 0.7/100000/an à partir d'une étude du JNCI publiée en 1986 (Harlow et al., 1986). Des données françaises, européennes et nord-américaines sont disponibles pour affiner cette estimation.

2.1. Données épidémiologiques de population

2.1.1. Données françaises

Les données épidémiologiques, en France, sont disponibles à partir des registres régionaux. Il n'y a pas de donnée nationale disponible concernant les léiomyosarcomes utérins.

Le registre de Côte d'or a rapporté ses données d'incidence de cancers de l'utérus sur la période 1982-1990 (Chaplain et al., 1994). Le taux d'incidence des

cancers utérins sur cette période était de 16/100000 femmes/an ; ce taux augmentait jusqu'à 66,7/100000 femmes/an pour la tranche d'âge 70-74 ans. Parmi ces cancers, 6.7% étaient des sarcomes utérins (24 cas) sans précision sur le sous-type histologique, ce qui correspondrait à une incidence de 1,1/100000/an.

Plus récemment, les données épidémiologiques de sarcome de la région Rhône-Alpes ont été rapportées (Ducimetière et al., 2011). Sur la période 2005-2007, les comptes-rendus d'anatomopathologie ainsi que les blocs d'inclusion en paraffine ont été collectés de manière prospective auprès de 158 pathologistes. L'incidence de l'ensemble des sarcomes était de 6.2/100000/an. Le site du primitif de tous les sarcomes diagnostiqués était l'utérus dans 7% des cas. Les léiomyosarcomes représentaient 11% des sarcomes diagnostiqués sur la période, avec une incidence, quel que soit le site d'origine, de 0,7/100000/an, 27% étaient d'origine utérine. L'incidence des léiomyosarcomes utérins était estimée à 0,2/100000/an. Cette incidence est inférieure à celle rapportée dans d'autres pays européens et aux USA (cf. ci-dessous).

2.1.2. Données européennes

Les données du registre national des cancers norvégiens ont été rapportées pour la période 1956-1992 (Nordal and Thoresen, 1997). Avec 1042 sarcomes utérins sur cette période, l'incidence des sarcomes utérins était de 1.7/100000/an. Les auteurs retrouvaient 41% de léiomyosarcomes, 35% de carcinosarcomes, 11% de sarcomes du stroma endométrial, 5,4% de sarcomes d'autres histologies et 11% étaient des sarcomes sans précision. L'incidence des léiomyosarcomes utérins est de 0,7/100000/an dans cette étude.

Le registre national autrichien, sur la période 1984-2004, rapporte 5333 cas de sarcome soit une incidence de 2,4/100000/an (Wibmer et al., 2010). Les léiomyosarcomes représentent 24% des diagnostics mais il faut noter que 36% des cas étaient « non spécifiés », ce qui introduit un biais notable dans l'évaluation de l'incidence des différents sous-types. Le site primitif était l'utérus dans 13% des cas.

L'incidence des léiomyosarcomes, tous sexes confondus, dans le Canton de Vaud en Suisse est estimée à 1,1/100000/an sur la période 1974-1994 (Levi et al., 1999). Cette incidence est de 1,33/100000/an chez la femme dont 21% d'origine utérine soit une incidence de 0,28/100000/an pour les léiomyosarcomes utérins.

2.1.3. Données nord-américaines

Les données de la base nord-américaine SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) ont été analysées pour l'évaluation de l'épidémiologie des sarcomes en général et des léiomyosarcomes en particulier (Brooks et al., 2004; Toro et al., 2006). Sur la période 1978-2001, l'incidence des léiomyosarcomes était de 1,23/100000/an, 40% d'origine utérine chez la femme. Le taux d'incidence des léiomyosarcomes utérins était donc de 0,74/100000/an, avec une différence en fonction de l'origine ethnique puisque l'incidence est de 0,92/100000/an chez les femmes noires contre 0,55/100000/an chez les caucasiennes.

Ainsi, les données d'incidence diffèrent en fonction des pays et on peut estimer que l'incidence des léiomyosarcomes utérins est comprise entre 0,2 et 0,7/100000 femmes/an.

2.2. Facteurs de risque

Il y a peu d'études portant sur les facteurs de risque de cette pathologie car il s'agit d'une tumeur rare, de découverte souvent fortuite.

2.2.1. Âge au diagnostic

L'âge médian au diagnostic est de 52 ans ; les léiomyosarcomes surviennent préférentiellement chez les femmes pré-ménopausées en comparaison aux carcinosarcomes et carcinomes qui surviennent plutôt en post-ménopause (Oláh et al., 1992). Dans une série de la Mayo Clinic comprenant 208 patientes, 41% étaient ménopausées lors du diagnostic (Giuntoli et al., 2003).

2.2.2. Origine ethnique

Les données de la base SEER ont clairement mis en évidence une différence significative d'incidence, aux USA, entre les femmes noires (1,5/100000/an) et les femmes blanches (0,9/100000/an), $p < 0,001$ (Brooks et al., 2004). Il existe également une différence de pronostic en fonction de l'origine ethnique. Cinquante-quatre pourcent des femmes blanches présentaient un stade I contre 45 % des femmes

noires ($p < 0,001$) ; 7% des femmes blanches présentaient un stade 2 contre 11% des femmes noires ($p < 0,001$) ; il n'y avait pas de différence significative pour les stades avancés. La survie à 5 ans était de 53% chez les femmes blanches contre 42% chez les femmes noires ($p < 0,001$), tous stades confondus.

2.2.3. *Mode de vie*

Une étude a recherché les facteurs de risques par interview téléphonique chez 167 patientes atteintes de sarcomes utérins dont 56 léiomyosarcomes, et chez 208 femmes contactées au hasard dans la population générale (Schwartz et al., 1996). L'utilisation d'une contraception orale augmentait le risque de développer un léiomyosarcome utérin (odds ratio (OR) 1,7, Intervalle de confiance (IC) 95% [0,7-4,1]) ainsi qu'un indice de masse corporel $\geq 27,5$ kg/m² (OR 2.5 IC95% [1,1-5,7]); l'absence de tabagisme semblait avoir un effet protecteur (OR 0,6, IC95% [0,3-1,1]).

Les patientes ayant une ménarche précoce ont une tendance à un plus haut risque que les patientes ayant eu leur ménarche à 13 ans (OR 2, IC95% [0,9-4,3]) ; des associations entre risque de léiomyosarcome utérin et allaitement (OR 0,5 IC95% [0,3-1]) et avortement (OR 4,2 IC95% [1,2-14,2]) ont été rapportées (Schwartz et al., 1991). La même équipe a montré que l'incidence des léiomyosarcomes utérins était supérieure chez les patientes n'ayant jamais été mariées (OR 1,5, IC95% [1,3-1,8]) sans que les auteurs ne donne d'explication à cette observation : un taux plus important de nulliparité ou une exposition plus longue aux estrogènes ont été évoquées (Schwartz and Weiss, 1990).

2.2.4. *Iatrogénie*

Des cas de léiomyosarcomes utérins survenus sous traitement par tamoxifène ont été décrits (Sabatini et al., 1999; Botsis et al., 2006) bien que les sarcomes induits les plus fréquents sous ce traitement soient les carcinosarcomes (Kloos et al., 2002; Delaloge et al., 2004). Alors qu'un antécédent d'irradiation pelvienne est un facteur de risque connu des carcinosarcomes (30% d'antécédents dans certaines séries (Norris, 1966)), aucun lien n'est décrit avec les léiomyosarcomes (Christopherson et al., 1972).

3. CLINIQUE, STADIFICATION & FACTEURS PRONOSTICS

3.1. Présentation clinique

3.1.1. *Signes cliniques*

L'âge médian du diagnostic du léiomyosarcome utérin est de 52 ans dans la plus large étude du SEER réunissant 1396 patientes (Kapp et al., 2008) ; le diagnostic peut être posé à tous les âges chez l'adulte avec des extrêmes allant de 18 à 95 ans. Ces données sont retrouvées quasi identiques dans une autre série italienne de 208 patientes (Giuntoli et al., 2003). Les signes cliniques les plus fréquents sont: des métrorragies (56%), une masse pelvienne palpable (54%) et des douleurs pelviennes (22%) (D'Angelo and Prat, 2010). Les symptômes et signes cliniques sont ceux du fibrome qui est bien plus fréquent et la distinction entre les 2 types tumoraux est difficile sur la seule base des données cliniques. L'incidence du léiomyosarcome chez les patientes ayant des signes cliniques de léiomyome est inférieur à 1% mais augmente avec l'âge pour dépasser les 1% dans la sixième décade (Leibsohn et al., 1990). Parfois, les signes cliniques sont en rapport avec une rupture tumorale (ex : hémopéritoine), une extension extra-utérine (ex : insuffisance rénale obstructive) ou des métastases. Tout fibrome symptomatique après la ménopause chez une femme non substituée doit faire évoquer un sarcome utérin.

3.1.2. *Bilan diagnostic*

3.1.2.1. *Diagnostic positif*

Le diagnostic positif est porté par l'anatomopathologiste dans les suites d'une biopsie sous hystéroscopie en cas de suspicion préopératoire, sur pièce de myomectomie ou d'hystérectomie en cas de découverte fortuite lors d'une hystérectomie pour suspicion de léiomyome. Le diagnostic histologique peut également être réalisé sur biopsie de métastase si celle-ci est facilement atteignable, si l'hystérectomie n'est pas envisagée ou si l'origine utérine n'est pas évoquée.

3.1.2.2. *Découverte fortuite lors d'une hystérectomie*

Plusieurs études rétrospectives se sont intéressées à la fréquence de la découverte fortuite de léiomyosarcome sur les pièces d'hystérectomie avec des nombres très importants de cas relus : plus de 1300 pour chacune des 2 études américaines et l'étude française et plus de 900 pour l'étude japonaise. Quelle que soit l'origine géographique, les résultats sont concordants et font état d'une faible fréquence de léiomyosarcomes sur les pièces d'hystérectomie de 0,23 à 0.49% (Leibsohn et al., 1990; Parker et al., 1994; Takamizawa et al., 1999; Leung et al., 2009). Dans une des études, la fréquence n'était pas plus importante si on sélectionnait uniquement les patientes ayant présenté une croissance tumorale rapide de l'utérus ou du « myome » (Parker et al., 1994). Dans une série de 21 cas sur 10 ans, les léiomyosarcomes étaient à la fois pédiculés ou à large base et n'avaient pas de localisation utérine préférentielle. Ils étaient limités à une seule masse chez toutes les patientes sauf une et 95% des léiomyosarcomes occupaient la plus grosse ou la seule masse (Schwartz et al., 1993).

Ces études mettent en évidence la difficulté du diagnostic pré-hystérectomie de léiomyosarcome et la rareté de découverte sur pièce d'hystérectomie. Les spécificités de prise en charge liées au type d'hystérectomie réalisée (avec conservation du col ou avec morcellement) seront abordées ci-après.

3.1.2.3. *Bilan d'extension*

En raison du risque métastatique élevé, un bilan d'extension est nécessaire devant tout diagnostic de léiomyosarcome utérin.

En cas de diagnostic sur biopsie pré-hystérectomie, le bilan locorégional comportera un scanner abdomino-pelvien et une IRM pelvienne afin d'évaluer l'envahissement local, le stade FIGO et de rechercher une atteinte péritonéale ou hépatique.

Dans tous les cas, il est nécessaire de réaliser un scanner thoracique pour évaluer l'extension à distance car le poumon est le site métastatique préférentiel de cette tumeur. Le PET scan peut se discuter afin de compléter un bilan d'extension et confirmer une situation de métastase unique ou d'oligo-métastase quand un traitement locorégional du ou des sites métastatiques est envisagé. L'imagerie

cérébrale et la scintigraphie osseuse +/- IRM du rachis ne seront réalisés qu'en cas de point d'appel clinique.

3.2. Stades

La stadification des léiomyosarcomes la plus utilisée est celle de la FIGO 2009 des tumeurs de l'utérus qui comprend maintenant une stadification spécifique des léiomyosarcomes; il existe également la 7^{ème} édition de la classification TNM (Tumor, Node, métastasis) de l'AJCC (American Joint Committee on Cancer): ces classifications sont disponibles dans les recommandations du NCCN (National Comprehensive Cancer Network) (Greer and Koh, 2012) :

Tableau 2 : Stades TNM & FIGO et leurs correspondances

Stade TNM	Stade FIGO	Définition
Tx		La tumeur primitive ne peut être évaluée
T0		Pas de tumeur primitive mise en évidence
T1	I	Tumeur limitée à l'utérus
T1a	IA	Taille ≤ 5cm
T1b	IB	Taille > 5cm
T2	II	Extension pelvienne
T2a	IIA	Aux annexes
T2b	IIB	Autres structures pelviennes
T3	III	Extensions aux structures abdominales
T3a	IIIA	Un site envahi
T3b	IIIB	Plusieurs sites envahis
T4	IVA	Extension à la vessie ou au rectum
Nx		Extension lymphatique non évaluable
N0		Pas d'extension lymphatique
N1	IIIC	Extension aux ganglions régionaux
M0		Pas de métastase
M1	IVB	Métastase à distance

Il existe donc des différences entre les stades FIGO et TNM ; c'est la première classification qui est la plus utilisée. Cependant, il faut noter que dans la plupart des publications et en particulier les séries rétrospectives qui seront présentées ci-dessous, la classification FIGO utilisée est l'ancienne classification qui était calquée sur la classification simplifiée des cancers de l'endomètre car il n'existait pas de classification propre aux sarcomes utérins.

3.3. Facteurs pronostiques

Les léiomyosarcomes utérins sont des tumeurs de mauvais pronostic par rapport aux autres tumeurs utérines, leur pronostic se rapproche des sarcomes indifférenciés et des carcinosarcomes et il est bien plus mauvais que celui des sarcomes du stroma endométrial de bas grade et des adénosarcomes. Dans la série de l'IGR portant sur 157 patientes, la survie globale médiane était de 33 mois avec 35% de survie à 5 ans (Pautier et al., 2000). Différents facteurs de mauvais pronostic ont été décrits et sont résumés dans le tableau 4.

3.3.1. Stade

L'étude de la base SEER portant sur les sarcome utérins aux USA entre 1989 et 1999 rapporte une survie à 5 ans de 90% pour les adénosarcomes (82% de stade I, 6% de stade II et 7% de stade III-IV), 75% pour les sarcomes endométriaux de haut grade (61% de stade I, 3% stade II et 30 % de stade III-IV) et 45% pour respectivement les léiomyosarcomes (55% stade I, 3% de stade II et 34% de stade III-IV) et les carcinosarcomes (51% de stade I, 11% de stade II et 33% de stade III-IV) tous stades confondus (Brooks et al., 2004). Dans une autre analyse de la base SEER (Kapp et al., 2008), les taux de survie à 5 ans des léiomyosarcomes utérins en fonction du stade étaient de 75,8% pour les stades I, - 60,1% pour les stades II, 44,9% pour les stades III, 28,7% pour les stades IV. Dans une série française portant sur 108 patientes, le taux de survie à 5 ans des stades I-II était de 40%. Les taux de survie à 5 ans en fonction du stade sont variables dans la littérature car ils sont hautement dépendants du bilan d'extension réalisé pour établir la stadification et en particulier de l'utilisation de la radiographie du thorax au lieu du scanner pour rechercher des métastases pulmonaires ; le risque est de « sous-stader » les

tumeurs. La survie globale médiane des patientes atteintes de léiomyosarcome utérin de stade IV est de l'ordre de 1,3 ans (Giuntoli et al., 2003)

3.3.2. Facteurs pronostiques cliniques

La plus large étude publiée à ce jour est celle de la base SEER, sur la période 1988-2003, qui a analysé 1396 patientes atteintes de léiomyosarcomes utérins (Kapp et al., 2008). Une chirurgie initiale avait été réalisée chez 1346 patientes (96,4%) ; il y avait 951 stades I (68,1%), 43 stades II (3,1%), 99 stades III (7,1%) et 303 stades IV (21,7%) selon la classification FIGO précédente qui était une version simplifiée de celle des carcinomes de l'endomètre. En termes de traitement : 310 patientes avaient reçu une radiothérapie (22,2%), le nombre de patientes ayant reçu une chimiothérapie n'était pas précisé. Les facteurs pronostiques retrouvés par l'analyse multivariée étaient : l'âge jeune (meilleur pronostic), l'origine ethnique (moins bon pronostic chez les femmes noires), la réalisation d'une chirurgie initiale, le stade et le grade ; ces deux derniers étant les facteurs pronostiques ayant le plus de significativité. A noter que la réalisation d'une annexectomie, d'un curage et/ou la présence de métastases ganglionnaires (fréquence de 6,6%) n'avaient pas d'impact pronostique mais peut avoir un intérêt pour préciser la classification.

Une étude portant sur 219 patientes a comparé la valeur pronostique de la classification de l'AJCC et de la FIGO (Zivanovic et al., 2009). A noter, la classification FIGO utilisée dans cette publication récente était celle de l'endomètre (avant l'apparition de la classification décrite ci-dessus). Les taux de survie globale à 5 ans des stades I, II, III et IV selon les classifications TNM et FIGO sont résumés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Survie à 5 ans en fonction du stade (Zivanovic et al., 2009)

Stade	Survie à 5 ans	
	FIGO	TNM
I	57 %	95 %
II	29 %	45 %
III	35 %	48 %
IV	19 %	18 %

Les deux classifications avaient des index de concordance équivalents pour l'estimation de la survie globale et de la survie sans progression. Les auteurs concluaient à la nécessité d'avoir une classification spécifique pour les léiomyosarcomes. Des données de survie en fonction des stades de la FIGO 2009 ne sont pas encore publiées.

Plusieurs autres séries rétrospectives ont analysé les facteurs pronostiques des léiomyosarcomes utérins et sont résumées dans le tableau 4 (séries de plus de 30 patientes).

Le stade et l'âge sont donc les 2 facteurs pronostiques cliniques les plus souvent retrouvés dans ces études rétrospectives qui montrent, par ailleurs, le mauvais pronostic lié à ces tumeurs.

3.3.3. *Biologiques*

3.3.3.1. *Grade de la FNCLCC*

Proposé par les Centres Anti-Cancéreux Français (FNCLCC (Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer)), le grade est calculé en additionnant les différents scores déterminés sur 3 caractéristiques tumorales (Trojani et al., 1984; Coindre et al., 1988):

- **Différenciation tumorale** : score 1 : tumeur ressemblant à un tissu adulte normal (ex: liposarcome bien différencié), score 2 : tumeur pour laquelle le diagnostic histologique est certain (ex : liposarcome myxoïde), score 3 : tumeur embryonnaires, synoviosarcomes, sarcomes épithélioïdes, à cellules claires, alvéolaires des parties molles, sarcomes indifférenciés et sarcomes pour lesquels le type histologique est incertain.

- **Index mitotique** (surface du champ : 0,174 mm²) : score 1 : 0 à 9 mitoses pour 10 GC (Grands Champs) (pour 10 champs à l'objectif X 40), score 2 : 10 à 19 mitoses pour 10 GC, score 3 : Plus de 19 mitoses pour 10 GC.

- **Nécrose tumorale** : score 0 : absence de nécrose, score 1 : < 50 % de nécrose tumorale, score 2 : > 50 % de nécrose tumorale.

Tableau 4 : Facteurs pronostiques des léiomyosarcomes utérins

Auteur	Institution	Période	Type histologique	n LMSU	Stades	Analyse statistique	Type de pronostic	Facteurs pronostic identifiés	Survie globale médiane	Survie sans progression
(Giuntoli et al., 2003)	Mayo Clinic	1976-1999	LMSU	208	Tous	multivariée	Survie spécifique sans maladie Rechute	Radiothérapie adjuvante Grade Stade Grade	Tous stades : 4,9 ans St. I : 7,8 a St. II : 3,7 a St. III : 2,3 a St. IV 1,3 a	Non précisée
(Larson et al., 1990)	Karolinska Institute	1936-1981	LMSU	143	Tous	multivariée	Survie globale	Stade Index mitotique* Statut ménopausique*	29% à 5 ans (tous stades) St. I : 39% St. 2 : 18% St. 3 : 7% St. IV : 0%	Non précisée
(Pelmus et al., 2009)	Centre Jean Perrin	1969-2002	LMSU	108	I-II	multivariée	Survie globale Survie sans métastase	Stade Limite macroscopique Index mitotique Emboles vasculaires	40% à 5 ans (I-II)	42% à 5 ans (I-II)

Auteur	Institution	Période	Type histologique	n LMSU	Stades	Analyse statistique	Type de pronostic	Facteurs pronostic identifiés	Survie globale médiane	Survie sans progression
(Pautier et al., 2000)	Institut Gustave Roussy	1976-1995	LMSU	78	Tous	multivariée	Survie globale	Stade Index mitotique [‡]	35% à 5 ans (tous stades)	16% à 5 ans (tous stades)
(Mayerhofer et al., 1999)	Autriche, multicentrique	1973-1995	LMSU	71	Tous	multivariée	Survie globale	Stade Age [†] Emboles vasculaires [†]	65% à 5 ans (tous stades)	Non précisée
(Wu et al., 2006)	Chang Gung Memorial Hospital, Taïwan	1984-2003	LMSU	51	Tous	multivariée	Survie globale	Age [‡] Stade Taille [‡] Chimiothérapie adjuvante [‡]	67.4% à 5 ans	59.2% à 5 ans
							Survie sans rechute	Stade Taille [‡] Chimiothérapie adjuvante [‡]		
(Park et al., 2008)	Asan Medical Center, Corée du sud	1989-2007	SU	46	Tous	multivariée	Survie globale	Ménopause [£] Stade Invasion myométriale Emboles vasculaires	Non précisée	Non précisée
							Survie sans maladie	Stade Invasion myométriale [£] Emboles vasculaires		

Auteur	Institution	Période	Type histologique	n LMSU	Stades	Analyse statistique	Type de pronostic	Facteurs pronostic identifiés	Survie globale médiane	Survie sans progression
(Chauveinc et al., 1999)	Institut Curie	1975-1995	SU	32	Tous	multivariée	Survie globale Survie sans métastase	Stade Grade Post-ménopause [‡] Histologie [‡] Grade Histologie [‡]	45% à 5 ans	36% à 5 ans
(Kim et al., 2009)	Samsung Medical Center, Corée du sud	1994-2007	LMSU	31	Tous	multivariée	Survie globale	Stade	63% à 5 ans (tous stades) 88% à 5 ans (stade I) 18% à 2 ans (stades III-IV)	Non précisée
(Denschlag et al., 2007)	Royal Victoria Hospital, Montreal	1989 - 2004	SU	30	Tous	multivariée	Survie globale	Age Stade	40% à 5 ans (tous stades)	Non précisée

Légende :

LMSU= léiomyosarcome utérin, SU=Sarcome Utérin, St. = stade

* : Index mitotique < 10mitose/10 GC et pré-ménopause de meilleur pronostic; †: Age< 50 ans : meilleur pronostic, présence d'embolies vasculaires : mauvais pronostic ; ‡ : index mitotique ≥ 10 mitoses/10GC de mauvais pronostic ; § : Age ≤ 50 ans, taille ≤ 11 cm, avoir reçu une chimiothérapie adjuvante de bon pronostic, pas de valeur pronostic de l'index mitotique ou du grade ; ¶: stade : facteur pronostic quel que soit le stade, limite macroscopique : facteur pronostic de survie dans les stades I et II; †: histologie de LMS : mauvais pronostic ; post-ménopause et grade pronostic sur la population de l'ensemble des sarcomes; £: Post ménopause et invasion en profondeur > 40% du myomètre : mauvais pronostic ; grade : pas d'impact pronostic.

La détermination du grade est fonction de la somme des scores déterminés sur les 3 caractéristiques décrites ci-dessus : Grade 1 : somme des scores = 2-3 (risque métastatique faible), Grade 2 : somme des scores = 4-5 (risque métastatique réel), Grade 3 : somme des scores = 6-8 (risque métastatique élevé). Le grade d'un sarcome peut se modifier au cours de l'évolution.

Les léiomyosarcomes peuvent être classés selon leur grade selon ce système. Cependant, alors que le caractère pronostique du grade de la FNCLCC a été clairement démontré dans les tumeurs des tissus mous (Coindre et al., 1988); dans les léiomyosarcomes utérins, l'index mitotique est un marqueur pronostique plus précis. Dans une étude rétrospective portant sur 157 sarcomes utérins dont 78 léiomyosarcomes, les 2 seuls facteurs pronostiques sur l'ensemble de la population était l'âge (> ou < à 60 ans) et le stade. Dans la sous-population des léiomyosarcomes, l'analyse multivariée mettait en évidence un rôle pronostique pour le stade et l'index mitotique. Le grade de la FNCLCC n'était pas pronostique dans ces sarcomes utérins (Pautier et al., 2000; Pelmus et al., 2009). Les critères anatomopathologiques retenus pour poser le diagnostic de léiomyosarcome utérin (nécrose, atypies, mitoses) impliquent que le grade FNCLCC des léiomyosarcomes utérins soit élevé.

3.3.3.2. *Index mitotique et Ki67*

La détermination de l'index mitotique se fait par comptage du nombre de mitoses au sein de la prolifération tumorale, à partir d'une coupe tissulaire préparée et colorée selon les techniques conventionnelles, au fort grossissement, dans une surface déterminée. La détermination de l'index Ki67 se fait par une technique immunohistochimique ; le principe est de compter le pourcentage de cellules tumorales dont le noyau est marqué par un anticorps dirigé contre la protéine nucléolaire reconnue par l'anticorps monoclonal Ki67 ; c'est actuellement l'anticorps monoclonal MIB-1, dirigée contre la même protéine, qui est le plus utilisé en routine dans la mesure où il peut être utilisé sur des coupes de tissu fixé et inclus en paraffine. Les deux méthodes sont complémentaires et servent à évaluer la prolifération tumorale mais leurs significations sont un peu différentes : l'index mitotique permet d'estimer le nombre de cellules effectivement capables de se diviser tandis que l'index Ki67 permet d'évaluer la fraction de cellules tumorales

entrées en cycle cellulaire (mais qui ne seront pas toutes capables de se diviser efficacement). Comme montré dans le tableau précédent, l'index mitotique est le facteur pronostique qui ressort le plus fréquemment dans les études.

Des études de biomarqueurs et de leur valeur pronostique en immunohistochimie sur TMA (Tissue Micro Array) ou en technique histologique classique se sont également intéressées à la valeur pronostique de l'index mitotique.

Dans ces études, le niveau d'expression du Ki67 a également été analysé. Une première étude finlandaise de 67 cas ne retrouve pas d'impact pronostique du Ki67 (Koivisto-Korander et al., 2011), alors que 2 autres études espagnole et turque de 84 et 24 cas mettent en évidence un impact pronostique en survie globale du Ki67 (Akhan et al., 2005; D'Angelo et al., 2011) et de l'index mitotique pour la première.

Les différences de résultats entre les études peuvent avoir plusieurs explications : une répartition des stades différente qui impacte le pronostic global de la cohorte, une variabilité de la technique de détermination de l'index mitotique et des tailles d'échantillons différents. Au total, bien que tous les résultats des études ne soient pas concordants, l'index mitotique semble être un facteur pronostique indépendant de survie globale des léiomyosarcomes utérins et simple à déterminer en pratique courante.

3.3.3.3. *Expression de p53*

La surexpression de p53 en immunohistochimie, qui concerne environ 50% des tumeurs, est un facteur de mauvais pronostic de survie globale dans la plupart des études ayant étudié ce paramètre (Niemann et al., 1995; Hall et al., 1997; Blom et al., 1998; Akhan et al., 2005; D'Angelo et al., 2011). Ces données sont également retrouvées dans d'autres types tumoraux.

3.3.3.4. *Récepteurs hormonaux*

Les léiomyomes expriment quasiment tous les récepteurs hormonaux (RH), ce qui explique les bons résultats obtenus avec les traitements hormonaux lors de la prise en charge médicale de cette pathologie (Leitao et al., 2004).

Sur une série de 67 cas de l'IGR, 100% des sarcomes du stroma endométrial de bas grade expriment les RH (Duclos et al., 2010), sur une série de 43 cas, 42%

des léiomyosarcomes sont RE + (récepteurs aux œstrogènes) et 41% RP + (récepteurs à la progestérone) (Leitao et al., 2012a). Dans une autre série anatomopathologique de 15 léiomyosarcomes utérins, la majorité exprimait les RE (87%) et les RP (80%) (Kelley et al., 2004).

Une étude ayant utilisé des tissus microarray a comparé l'expression des RE, des RP et des récepteurs aux androgènes (RA) chez 25 patientes atteintes de léiomyosarcomes et chez 19 patientes atteintes de léiomyomes. Les taux d'expression entre léiomyomes et léiomyosarcomes étaient les suivants : RE : 78% vs 40% ($p=0,03$), RP : 88% vs 38% ($p=0,001$) et RA : 32% vs 40% ($p=0,75$). Les léiomyosarcomes utérins expriment donc les récepteurs hormonaux mais à un moindre degré que les léiomyomes (Leitao et al., 2004). Globalement, les études rapportent des chiffres variables : RE et RP sont exprimés dans, respectivement, 18 à 87% et 18 à 80% des léiomyosarcomes utérins (Amant et al., 2009). L'expression des récepteurs hormonaux est corrélée à un meilleur pronostic dans la totalité des études (Leitao et al., 2004; Akhan et al., 2005; Ioffe et al., 2009; Koivisto-Korander et al., 2011). L'expression de ces récepteurs peut avoir un intérêt thérapeutique qui sera décrite dans le chapitre 5.2.4.1.

3.3.3.5. *Autres biomarqueurs*

D'autres biomarqueurs ont été étudiés : l'expression de WT 1 (Wilms Tumor gene 1) en immunohistochimie chez 69% de 71 sarcomes de l'utérus est associée à un meilleur pronostic sur la survie globale en analyse multivariée (Coosemans et al., 2011).

L'infiltration tumorale par les macrophages semble être un facteur de mauvais pronostic dans les léiomyosarcomes ; cependant, la valeur péjorative sur le pronostic de cet infiltrat est statistiquement significative uniquement pour les léiomyosarcomes des tissus mous et non pour ceux d'origine utérine (Lee et al., 2008). En revanche, il a été montré par la même équipe que l'expression d'une signature d'expression génique relative à l'expression de CSF-1 (Colony Stimulating Factor-1) et de ses co-facteurs était de mauvais pronostic sur la survie globale dans les léiomyosarcomes utérins et des tissus mous (Espinosa et al., 2009). Cette signature correspond aux molécules responsables de chimiotactisme sur les macrophages, d'inflammation et

de réponse immune au sein de la tumeur. Cette signature explique l'observation du lien entre pronostic et infiltration macrophagique.

3.3.4. Nomogramme

L'intégration des facteurs pronostiques décrits plus haut a conduit l'équipe du MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) à développer un nomogramme afin de prédire la survie à 5 ans d'une patiente en fonction de différents facteurs (Zivanovic et al., 2012). A partir de l'analyse de 185 dossiers, l'analyse multivariée faisait ressortir le haut grade, la présence de métastases locorégionales ou à distance et l'index mitotique comme facteurs pronostics. Les facteurs pris en compte dans le nomogramme sont : l'âge au diagnostic, la taille tumorale, le haut grade, l'envahissement cervical, la présence de métastases locorégionales, la présence de métastases à distance et l'index mitotique. La validation interne a été réalisée par méthode bootstrap. Avec ce modèle, l'indice de concordance avec la survie à 5 ans est de 0.67, supérieur à celui obtenu avec les classifications FIGO 1988 et 2009 et TNM. Ce nomogramme permet donc d'affiner la détermination du pronostic chez une malade donnée mais ne peut être appliquée qu'aux patientes ayant eu une hystérectomie et il faut noter que certains facteurs intégrés dans le nomogramme n'étaient pas significativement corrélée à la survie dans le modèle multivarié. La validation externe sur 2 cohortes européenne et américaine de 187 patientes au total a été rapportée à l'ASCO cette année et retrouve un index de concordance de 0.67, comme lors de l'étude de validation interne ; le nomogramme prédit la survie à 5 ans à 1% près sauf pour les patientes dont la survie globale à 5 ans est supérieure à 68% (Iasonos et al., 2012).

4. BIOLOGIE DES LÉIOMYOSARCOMES UTÉRINS

4.1. Mutation du gène de la *Fumarate Hydratase* (FH) et prédisposition génétique

La grande majorité des léiomyosarcomes utérins est sporadique. Les familles présentant une mutation germinale du gène *FH* sont atteintes de léiomyomatose associée à des carcinomes rénaux caractérisée par des léiomyomes cutanés et utérins multiples et un risque accru de développer certains cancers (Tomlinson et al.,

2002). Le risque de cancer du rein est multiplié par 6,5 et celui de léiomyosarcomes utérins par 71 chez les personnes atteintes (Lehtonen et al., 2006). Les léiomyosarcomes utérins se développent chez 15% des femmes porteuses de la mutation germinale hétérozygote de *FH*. La recherche systématique de mutations germinales de *FH* chez des patientes atteintes de léiomyosarcome utérin d'apparence sporadique et survenant à un âge jeune (≤ 45 ans) est positive dans 1.5% des cas (Ylisaukko-oja et al., 2006). La recherche de mutations somatiques de *FH* dans une série de 26 léiomyosarcomes et 129 léiomyomes sporadiques s'est révélée négative, suggérant que ce gène ne joue pas de rôle majeur dans le développement des léiomyosarcomes et des léiomyomes sporadiques (Barker et al., 2002).

4.2. Anomalies moléculaires

4.2.1. Mutations et surexpression de p53

La protéine p53 est le « gardien du génome » et elle est impliquée dans le maintien de l'intégrité cellulaire et de son génome via l'induction de l'arrêt du cycle cellulaire ou de l'apoptose en réponse à des lésions de l'ADN ou à des perturbations du cycle ou du métabolisme cellulaire. Cette protéine est fréquemment mutée dans tous types de cancer (Goh et al., 2011). Lorsqu'elle est mutée, une surexpression de p53 est mise en évidence en immunohistochimie.

Des mutations de p53 sont décrites dans 21 à 62% des cas de léiomyosarcomes (Patterson et al., 1994; Miyajima et al., 2001), 26% à 38% de mutations sont décrites spécifiquement dans les léiomyosarcomes utérins (de Vos et al., 1994; Hall et al., 1997). Une surexpression immunohistochimique est également décrite dans 27% (Hall et al., 1997), 47% (Niemann et al., 1995) et 59% (Liu et al., 1994) des cas selon les études. La surexpression ou la présence de mutations de p53 était un facteur de mauvais pronostic dans plusieurs de ces études avec un plus haut grade et un stade plus avancé au diagnostic (Niemann et al., 1995; Hall et al., 1997) et un risque plus important de rechute (Blom et al., 1998). Dans ces études sont également rapportées des surexpressions de MDM2, régulateur-inhibiteur de p53.

Enfin, il faut noter qu'il n'est retrouvé ni mutation, ni surexpression de p53 dans les léiomyomes de l'utérus et que cette anomalie biologique est assez spécifique de la malignité dans les tumeurs musculaires lisses de l'utérus (de Vos et al., 1994; Hall et al., 1997; Patrikis et al., 2003).

4.2.2. Altérations de la voie PTEN

Les altérations de la voie PTEN/PI3K/Akt/mTOR jouent un rôle important dans le développement tumoral des léiomyosarcomes. Ceci a été démontré dans un modèle murin transgénique avec invalidation conditionnelle de PTEN : dans ce modèle, la délétion induite de PTEN dans les cellules musculaires lisses induisait la formation de léiomyosarcomes via activation de la voie Akt/mTOR et une accumulation de MDM2; par ailleurs, ces tumeurs étaient sensibles au traitement par la rapamycine (Hernando et al., 2007). Sur le plan clinique, une étude rétrospective d'immunohistochimie sur 145 léiomyosarcomes des tissus mous a mis en évidence une positivité pour les formes phosphorylées des effecteurs de la voie PTEN/PI3K/Akt/mTOR dans 78% des cas, cette positivité est associée à un index mitotique plus important et à un moins bon pronostic (Setsu et al., 2011).

Dans les léiomyosarcomes utérins, les données sont moins claires et contradictoires. Des mutations de PTEN ont été recherchées dans une série de 47 sarcomes utérins : 5% des 21 léiomyosarcomes présentaient une mutation somatique de PTEN (Amant et al., 2002). A l'inverse, dans une autre série de sarcome utérin, aucune mutation somatique de PTEN n'était retrouvée (Lancaster et al., 2001). L'activation de la voie PTEN/PI3K/Akt/mTOR n'a pas été spécifiquement étudiée dans les léiomyosarcomes utérins et il n'est pas possible de savoir si les données générées à propos des léiomyosarcomes extra-utérins sont transposables à ces tumeurs.

4.2.3. Analyses génomiques et transcriptomiques

Les léiomyosarcomes utérins présentent des altérations géniques variées et des anomalies caryotypiques complexes qui n'ont pas permis jusqu'à maintenant l'identification d'anomalies géniques initiatrices. Contrairement à d'autres sous-types de sarcome, aucune translocation récurrente n'a été mise en évidence.

En utilisant l'hybridation génomique comparative sur puce (CGH-array), des pertes fréquentes au niveau du chromosome 10 et 13q, et plus particulièrement au niveau des régions 10q21.3 et 13q14.2-q14.3, ont été rapportées dans les léiomyosarcomes utérins et extra-utérins (Yang et al., 2009). Les gènes suppresseurs de tumeur *PTEN* et *RB* sont situés au niveau de ces régions. Plusieurs études transcriptomiques ont été publiées dans les léiomyosarcomes utérins et sont résumées dans le tableau 5 (adapté de (Amant et al., 2009)):

Tableau 5 : Études du transcriptome des léiomyosarcomes utérins

Auteur	N	Tissus de comparaison	Gènes mis en évidence	Fonction des gènes
Nielsen et al., 2002	11	Synoviosarcome, liposarcome, GIST, MPNST, MFH	Calponin-positif: Actin (ACTG2), myosin (MYH11, MYLK), leiomodine (MOD1), myosin phosphatase (MYPT12) Calponin-négatif: MIG, SCYA5, LOXL1, MME, COL7A1, PLOD, CD11b, CD68	Fonction et structure musculaire Synthèse de cytokines Métabolisme cellulaire et du collagène Antigène macrophagique
Skubitz 2003	7	Myomètre	CDKN2A, diaphanous 3, doublecortin, calponin 6,	Régulation du cycle cellulaire
Lee et al., 2003	9	Synoviosarcome, MFH	Interleukin 17B, proteolipid 1	Réponse immunitaire
Lee et al., 2004	37	Autres sarcomes	BMP2, PDAP1, CDC27, CDK2AP1, IFNAR2, RIT1, GPSM1, GRB7, MAPKAPK2, PAK2, BCL2A1, GMPS	Croissance cellulaire et contrôle du cycle cellulaire Transduction du signal Apoptose Métabolisme nucléotidique.

Auteur	N	Tissus de comparaison	Gènes mis en évidence	Fonction des gènes
Quade et al., 2004	9	Myomètre et léiomyomes utérins	CYP1A2, IFI30, LYZ, NNMT, PPPICA, TYMS, PTPNSI, RUNXI, HLXB9, MCM2	Métabolisme cellulaire Structure cellulaire Transduction du signal Régulation transcriptionnelle
Baird et al., 2005	17	Autres sarcomes	PBX1 MYLK, CCN1, SLMAP, IL4R, WDR1, RAB23	Métabolisme cellulaire Transduction du signal Régulation de la transcription
Meza-Zepeda et al., 2006	12	GIST	AURKB, SREBF1, MFAP4, FLJ10847	Transduction du signal Régulation de la transcription Adhésion et interactions intercellulaires

Une étude d'hybridation génomique comparative s'est spécifiquement intéressée aux léiomyomes et léiomyosarcomes utérins (Cho et al., 2005). Sur 4 échantillons de léiomyomes, les auteurs n'ont retrouvé aucune altération génique significative alors que sur les 7 échantillons de léiomyosarcome utérin étudiés, il était retrouvé 4.8% de gains de région chromosomiques et 15.1% de pertes. Les régions chromosomiques 7q36.3, 7q33–q35, 12q13–12q15, et 12q23.3 étaient amplifiées de manière importante. Dans ces régions sont retrouvés les gènes *HMG1-C*, *SAS*, *MDM2*, *TIM1*, impliqués dans la progression tumorale ou l'apoptose. Les régions chromosomiques 1p21.1, 2p22.2, 6p11.2, 9p21.1, 9p21.3, 9p22.1, 14q32.33, et 14q32.33 faisaient l'objet de délétions homozygotes. Dans ces régions sont retrouvés les gènes *LEU1*, *ERCC5*, *THBS1*, *DCC*, *MBD2*, *SCCA1*, *FVT1*, *CYB5* et

ETS2/E2, impliqués dans la régulation du cycle cellulaire, la réparation de l'ADN, la régulation de la transcription, l'adhésion cellulaire et la croissance cellulaire.

Une autre étude a également étudié des léiomyomes et léiomyosarcomes en hybridation génomique comparée (Packenham et al., 1997). Pour ce qui est des léiomyomes, les résultats sont similaires avec seulement 2 des 14 léiomyomes étudiés qui présentaient des altérations géniques avec des amplifications des régions 14q et 19q et des pertes des régions 1p et 4p. A l'inverse, tous les léiomyosarcomes analysés présentaient des gains ou pertes de régions chromosomiques dont 75% au niveau du chromosome 1 (données concordantes avec l'étude précédente) ; concernant les autres régions, la corrélation avec l'étude précédente ne semble pas évidente.

Ainsi, les données de CGH de différentes études sont difficiles à intégrer mais il semble que le chromosome 1 soit particulièrement souvent remanié dans les léiomyosarcomes, ce qui suggère la présence à son niveau de gènes pro-oncogéniques. Par ailleurs, l'instabilité chromosomique est une caractéristique des léiomyosarcomes utérins puisque les léiomyomes présentent très peu de remaniements chromosomiques.

Une étude de transcriptome de léiomyosarcomes a mis en évidence l'existence de 2 clusters d'expression de gènes permettant de discriminer leur risque métastatique (Lee et al., 2004), le temps à développement des métastases était significativement différent entre les 2 groupes : de 0.95 à 5.18 ans. Le groupe de moins bon pronostic était caractérisé par l'expression de gènes impliqués dans la régulation du cycle cellulaire (*BMP2*, *PDAP1*, *CDC27*, and *CDK2AP1*), la transduction du signal (*IFNAR2*, *RIT1*, *GPSM1*, *GRB7*, *MAPKAPK2*, and *PAK2*), l'apoptose (*BCL2A1*) et le métabolisme nucléotidique (*GMPS*).

4.3. Classification moléculaire des léiomyosarcomes

Une analyse de l'expression génique par puce à cDNA de 52 échantillons tumoraux de léiomyosarcomes dont 16 d'origine utérine a permis de mettre en place une classification moléculaire de ces tumeurs (Beck et al., 2010). En fonction des clusters d'expression géniques, 3 groupes de tumeurs ont été individualisés (de I à III). Une partie des données d'expression génique et de CGH étaient concordantes avec les études précédentes dont certaines sont décrites plus haut. Chacun des

groupes est caractérisé par la surexpression de certains gènes : le groupe I surexprime les gènes relatifs à la contraction musculaire et au cytosquelette d'actine, le groupe II surexprime des gènes relatifs au métabolisme protéique, à la régulation de la prolifération cellulaire et au développement et le groupe III surexprime des gènes relatifs au développement, aux protéines extracellulaires aux métalloprotéines, aux protéines impliquées dans la cicatrisation et aux protéines ribosomales. Il n'y avait pas de différence significative en termes de grade tumoral, d'âge des patients et de traitements par radiothérapie ou chimiothérapie entre les différents sous-types moléculaires. Les léiomyosarcomes des groupes I et II étaient plutôt d'origine extra-utérine (91 et 75% respectivement) alors que 53% des léiomyosarcomes du groupe III étaient d'origine utérine ($p=0,04$). Les tumeurs du groupe I ont une survie sans progression meilleure ; il n'est pas précisé dans cette étude l'impact pronostique des autres sous-types moléculaires et en particulier celui du groupe III qui réunit 56% des léiomyosarcomes utérins.

Ainsi, la meilleure connaissance des anomalies moléculaires des léiomyosarcomes utérins permet une classification plus fine de ces tumeurs. Cependant, les anomalies géniques multiples et l'instabilité chromosomique de ces tumeurs n'ont pas permis d'identifier un ou plusieurs « drivers » oncogéniques impliqués dans la progression tumorale et pouvant servir de cible thérapeutique. Des études portant sur les anomalies moléculaires à l'origine de l'oncogenèse du léiomyosarcome utérin sont donc nécessaires.

5. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

5.1. Prise en charge des stades précoces

Le traitement de référence des sarcomes utérins en général et des léiomyosarcomes en particulier est chirurgical. Malheureusement, la plupart des maladies sont diagnostiquées en post opératoire d'une hystérectomie réalisée devant une symptomatologie et une imagerie évoquant un fibrome. Les différentes séries de la littérature rapportent des taux de rechute pelvienne et extra pelvienne de respectivement 16.6 et 42% (Barakat et al., 2009)). Les études les plus anciennes n'utilisent pas de scanner thoracique dans le bilan d'extension et sous-estimaient donc le taux de maladies d'emblée métastatique. L'objectif du traitement au stade localisé est donc triple : porter le diagnostic, réaliser une exérèse de qualité pour

éviter les rechutes locales et prévenir le risque de métastase. Nous verrons donc successivement les rôles respectifs de la chirurgie, de la radiothérapie et de la chimiothérapie pour atteindre ce triple objectif.

5.1.1. Chirurgie

La chirurgie est souvent une étape diagnostique mais aussi le premier temps thérapeutique des sarcomes utérins. Celle-ci permet de porter le diagnostic dans la grande majorité des cas, de réaliser un bilan d'extension, d'effectuer l'exérèse de la tumeur utérine et d'éventuellement prélever certains sites de métastase extra-utérine. Des recommandations ont été publiées en 2003 par l'équipe de l'IGR (Morice et al., 2003a) et également des SOR (Standards, options et recommandations) sous l'égide la FNCLCC. Celles-ci préconisent, si le diagnostic de sarcome est évoqué, la réalisation d'une exploration avec staging chirurgical puis d'une hystérectomie en bloc, sans morcellement, associée à une annexectomie bilatérale. La réalisation d'un curage ganglionnaire est préconisé en présence d'adénopathies macroscopiques ce qui est exceptionnel dans les léiomyosarcomes utérins.

En cas de découverte suite à une myomectomie, chirurgie morcelée ou hystérectomie subtotale ou sans annexectomie, une reprise chirurgicale doit être réalisée afin de compléter le geste et de réaliser l'annexectomie si celle-ci n'a pas été faite. Dans une série américaine de 17 patients dont le diagnostic a été fait suite à une hystérectomie subtotale ou un morcellement, les auteurs rapportent un changement de stadification (plus avancé) dans 15% des cas après reprise chirurgicale, surtout après morcellement de la tumeur (Einstein et al., 2008).

L'impact pronostique négatif du morcellement a été étudié dans plusieurs études. Dans une première série de 2003 (Morice et al., 2003b) analysant les modalités chirurgicales de 123 patientes traitées pour un sarcome utérin, le taux de récurrence à trois mois était augmenté chez les patientes ayant eu un morcellement (8,8% versus 3,6 %). Mais cette différence n'atteignait pas le seuil de signification statistique (effectif « trop faible » des récurrences à trois mois) et n'influe pas sur la survie. Deux autres séries plus récentes ont démontré l'impact pronostique péjoratif du morcellement tumoral sur la survie sans maladie et la survie globale (Perri et al., 2009; Park et al., 2011). Dans la série la plus récente, le taux de rechute pelvienne et

abdominale était significativement augmenté de 12.9 à 44% chez les patientes ayant eu un morcellement tumoral, $p=0,032$ (Park et al., 2011).

L'impact pronostique de l'annexectomie est débattu avec des études aux résultats contradictoires. L'étude la plus importante, à partir de la base SEER, portant sur 1396 patientes, ne retrouve pas de différence de survie spécifique que les patientes aient eu ou non une annexectomie (66,2% vs 72,3%, respectivement; $p=0,15$) tous stades et tous âges confondus mais également dans le sous-groupe des patients de moins de 50 ans avec maladie de stade I ou II (Kapp et al., 2008). Cependant, il faut noter que l'annexectomie est la règle chez les patientes ménopausées et qu'au-delà de l'impact pronostique, l'annexectomie a également un impact diagnostique afin de préciser l'existence d'un envahissement ovarien et donc le stade (Morice et al., 2003a). Par ailleurs, il existe un impact thérapeutique potentiel chez les patientes non ménopausées ayant une tumeur exprimant les récepteurs hormonaux.

L'absence d'impact pronostique du curage en dehors d'adénopathie clinique est moins débattu. Ceci s'explique par une faible incidence d'envahissement ganglionnaire, entre 6,6 et 9,1% et une majorité des adénopathies survenant dans les stades avancés (61 à 70% (Kapp et al., 2008). L'étude du SEER rapporte une survie spécifique à 3 ans de 69,7 vs 69,8% pour les patientes ayant eu un curage par rapport à celles n'en ayant pas eu ($p=0,9$) (Kapp et al., 2008).

5.1.2. Radiothérapie adjuvante

La radiothérapie est le traitement adjuvant du léiomyosarcome pour lequel le niveau de preuve est le plus important. Une seule étude randomisée de phase III a été publiée par l'EORTC (Reed et al., 2008). Dans cette étude ayant inclus 224 patientes sur une durée de 13 ans dont 103 ayant un léiomyosarcome, les patientes ayant une maladie de stade I ou II étaient randomisées entre radiothérapie pelvienne post opératoire de 50,4 Gy ou observation. Sur l'ensemble de la population, il était noté une différence significative des taux de rechute locorégionale entre le groupe radiothérapie (22%) et le groupe observation (40%), $p=0,004$. Cette différence de contrôle local ne se traduisait ni en différence de survie sans progression, ni en différence de survie globale. Par ailleurs, l'analyse en sous-groupe à posteriori des léiomyosarcomes, ne montrait aucune différence entre les groupes radiothérapie et

observation, que ce soit en termes de contrôle local, survie sans progression ou survie globale. L'analyse de la base SEER, portant sur 1088 patientes atteintes de léiomyosarcome utérin et dont 22% avaient reçu une irradiation, confirme l'absence de différence significative de survie globale que les patientes soient irradiées ou pas (Wright et al., 2008). Cette étude ne présente pas les résultats en termes de contrôle local.

L'ensemble des autres séries publiées sur la radiothérapie adjuvante sont concordantes sur l'absence d'impact en survie sans progression ou survie globale, probablement en raison d'un taux de rechute extra-pelvienne plus de 2 fois supérieur au taux de rechute pelvienne (Hornback et al. 1986). Cependant, un certain nombre d'étude retrouve une efficacité de la radiothérapie adjuvante en termes de contrôle local. L'étude GOG#20 était une étude randomisée de chimiothérapie adjuvante par adriamycine chez 225 patientes atteintes de sarcome utérin dont 109 léiomyosarcomes de stade 1 ou 2 (Hornback et al., 1986). Quarante-cinq pourcent des patientes avaient été traitées par radiothérapie pelvienne : il n'y avait pas de différence en survie sans progression ni en survie spécifique mais le taux de rechute local était significativement diminué (24%) chez les patientes irradiées par rapport aux patientes non irradiées (53%), $p=0,028$. D'autres études rapportent également une diminution du taux de rechute locale après irradiation (ex :18% vs 49%; $P = 0,02$ (Mahdavi et al., 2009)) tout en confirmant l'absence d'avantage en survie (Giuntoli et al., 2003; Mahdavi et al., 2009).

Ainsi, la radiothérapie adjuvante, bien qu'ayant montré une efficacité en termes de contrôle local dans les séries rétrospectives n'a jamais montré de gain en survie sans progression ou en survie globale ; ceci est probablement en rapport avec un taux moyen de 42% de rechute extra-pelvienne dans les études qui a poussé à l'étude de l'impact de la chimiothérapie adjuvante.

5.1.3. Chimiothérapie adjuvante

L'utilité de la chimiothérapie adjuvante dans les léiomyosarcomes utérins est encore débattue, principalement en raison de la rareté de la pathologie qui rend très difficile la réalisation d'essais randomisés avec un recrutement de suffisamment de patientes pour avoir une puissance statistique satisfaisante.

Trois études randomisées ont été publiées sur l'impact de la chimiothérapie adjuvante. La première étude, GOG#20, publiée en 1985, a randomisé en 9 ans 225 patientes atteintes de sarcome utérin mais seules 156 étaient évaluables dont 48 léiomyosarcomes, de stade I ou II, entre chimiothérapie adjuvante par 8 cycles de doxorubicine 60mg/m² J1=J21 versus observation après chirurgie et radiothérapie éventuelle en fonction du choix du clinicien (Omura et al., 1985). Le taux de rechute n'était pas statistiquement différent entre les 2 groupes de patientes bien qu'inférieur avec la chimiothérapie : 41% dans le groupe doxorubicine adjuvante contre 53% dans le groupe observation. Dans le sous-groupe de léiomyosarcomes utérins, 11/25 patientes ont rechuté dans le bras chimiothérapie (44%) contre 14/23 dans le bras observation (61%). Sur l'ensemble de la population comme sur les différents sous-groupes histologiques isolément, il n'y avait pas de différence significative en survie globale ni en PFS mais une tendance en faveur de la chimiothérapie. Les limites de cette étude étaient nombreuses : beaucoup de perdus de vue, violations de protocoles multiples, plus de radiothérapie adjuvante dans le bras observation, pas de bilan d'extension avant l'inclusion pour vérifier l'absence de métastase. Une autre étude a randomisé 30 patientes atteintes de sarcome utérin de stade I dont 10 léiomyosarcomes entre chirurgie seule (n=11), chirurgie puis 6 cycles d'adriamycine 75mg/m² J1=J28 adjuvante (n=8) ou chirurgie puis 9 cycles de CYVADIC (vincristine 1 mg/m² J1 & J5, doxorubicine 40 mg/m² et cyclophosphamide 400 mg/m² J2, et dacarbazine 200 mg/m² J1 à J5) (n=11) (Piver et al., 1988). Le taux de survie globale et de survie sans rechute à 5 ans étaient respectivement de 36 et 46% dans le groupe chirurgie seule, contre 63 et 75% dans le groupe chirurgie + doxorubicine et 80 et 89% dans le groupe chirurgie + CYVADIC. Cependant, il s'agit d'une petite étude et la distribution des sous-types histologiques n'était pas homogène entre les sous-groupes (plus de sarcome endométrial dans le groupe chirurgie + CYVADIC).

Une étude randomisée récente, française, a inclus 81 patientes dont 53 avec un léiomyosarcome qui ont été randomisées, après chirurgie-exérèse complète entre chimiothérapie API (doxorubicine, cisplatine et ifosfamide) 4 cycles suivie d'irradiation pelvienne (groupe A) vs irradiation seule (groupe B) (Pautier et al., 2011). L'essai a été fermé prématurément en raison d'un manque de recrutement. L'objectif principal était une augmentation de 20% de la survie sans maladie à 3 ans. Le taux de rechute est de 38,5% chez les patientes du groupe A contre 62% chez les patientes du groupe B ; 41 patientes ont rechuté, 15/39 dans le bras A (38%) et

26/42 dans le bras B (62%). La survie sans maladie est significativement supérieure avec la chimiothérapie (55% vs 41% %, $p= 0,048$). La survie globale n'est pas significativement augmentée mais le recul est trop court (81% vs 69%, $p=0,41$). Des études prospectives non randomisées ont également analysé l'impact de la chimiothérapie adjuvante dans le traitement des sarcomes utérins. Les résultats de mono ou polychimiothérapie adjuvante sont résumés dans le tableau 6, pages suivantes.

Ces différentes études portant sur la chimiothérapie adjuvante mettent en évidence une certaine efficacité mais le caractère rétrospectif ou non randomisé empêche de conclure définitivement. Une étude randomisée française montre une augmentation significative de la survie sans maladie à 3 ans en faveur de la chimiothérapie adjuvante. L'impact sur la survie globale est encore à évaluer. Les modalités de la chimiothérapie adjuvante (doxorubicine seule probablement insuffisante, API toxique, gemcitabine/docetaxel à démontrer) restent à définir.

5.2. Prise en charge des stades avancés et métastatiques

Dans cette situation, le traitement principal est la chimiothérapie. En cas de situation oligométastatique, il convient de discuter du dossier en RCP (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire) afin de décider de traitements locaux en complément de la chimiothérapie car la résection ou la destruction de métastase peut permettre d'améliorer le pronostic des patientes. Les thérapies ciblées ont été étudiées ou sont en développement dans cette situation et seront également abordées.

5.2.1. Chimiosensibilité des léiomyosarcomes utérins

Certaines données sont disponibles sur la question de la chimiosensibilité des léiomyosarcomes utérins par rapport aux autres léiomyosarcomes. Une étude rétrospective du groupe sarcome français a étudié les facteurs pronostics sur une population de 147 léiomyosarcomes métastatiques, dont 46 étaient d'origine utérine, pris en charge par chimiothérapie de première ligne comportant de la doxorubicine (Penel et al., 2010). Les deux seuls facteurs pronostiques de survie globale en analyse multivariée étaient un délai entre le diagnostic et la rechute métastatique

Tableau 6 : Chimiothérapie adjuvante

Auteur	Institution	Population (n)	LMSU : n	Stade	Chimiothérapie	Taux de rechute	SSP	SG
(Kushner et al., 2000)	Cleveland clinic	SU (13)	6	Stades I à IV	Ifosfamide 1,5mg/m ² /j J1 à J3 + Mesna J1=J28 3 cycles	54% population globale 84% LMSU	<u>LMSU :</u> Médiane 20 mois <u>Population globale :</u> Stade ≤ 2 : 26 mois Stade > 2 : 7 mois	<u>Population globale :</u> Stade ≤ 2 : 41 mois Stade > 2 : 20 mois
(Odunsi et al., 2004)	Roswell Park cancer institute	SU (24)	11	Stade I	CYVADIC : vincristine 1mg/m ² J1 J4 Doxorubicine 40mg/m ² J2 cyclophosphamide 400mg/m ² J 2 dacarbazine 200 mg/m ² /j J1 à J4 9 cycles, J1=J28	33% population globale 36% LMSU	NP	<u>Population globale :</u> 75% à 5 ans

Auteur	Institution	Population (n)	LMSU : n	Stade	Chimiothérapie	Taux de rechute	SSP	SG
(Hannigan et al., 1983)	MD Anderson	SU (34)	8	Stades I à III	VAC : Vincristine 1,5 mg/m ² /j J1 J8 J15 J21 Actinomycin D 0.5mg/j J1 à J5 Cyclophosphamide 300 mg/j J1 à J5 3 cycles, J1=J28 OU Doxorubicine 40 à 50 mg/m ² seul ou en association avec vincristine et/ou cyclophosphamide.	NP	<u>Population globale :</u> 58,6% à 5 ans	<u>Population globale :</u> 46,8 % à 5 ans LMSU : 79,6% à 5 ans
(Pautier et al., 2004)	IGR	SU (18)	13	Stades I à III	API : Doxorubicine 60 mg/m ² J1 Cisplatine 100 mg/m ² J2 Ifosfamide 5 g/m ² J1 + Mesna + G-CSF 4 cycles, J1=J21	38,5% des LMS	<u>Population globale :</u> 76% à 3 ans	<u>Population globale :</u> 72% à 3 ans

Auteur	Institution	Population (n)	LMSU : n	Stade	Chimiothérapie	Taux de rechute	SSP	SG
(Pautier et al., 2011)	Groupe Sarcome Français	SU (81) Phase III randomisée : chimiothérapie adjuvante + RT vs RT seule	53	Stades I à III	API : Doxorubicine 50 mg/m ² J1 Cisplatine 75 mg/m ² J3 Ifosfamide 3000 mg/m ² /j J1 J2 + Mesna + G-CSF 4 cycles, J1=J21	38% avec chimiothérapie 62% sans chimiothérapie	<u>avec</u> chimiothérapie : 55% à 3 ans <u>sans</u> chimiothérapie : 41% à 3 ans	<u>avec</u> chimiothérapie : 81% à 3 ans <u>sans</u> chimiothérapie : 69% à 3 ans
(Wu et al., 2006)	Chang Gung Memorial Hospital Taiwan	LMS	51	Stades I, III et IV	Polychimiothérapies diverses associant doxorubicine, cisplatine, ifosfamide, cyclophosphamide	11.1% des stades I 57.1 % des stades III et IV	<u>Tous stades,</u> <u>avec ou sans</u> <u>traitement</u> <u>adjuvant :</u> 59,2% à 5 ans	<u>Tous stades,</u> <u>avec ou sans</u> <u>traitement</u> <u>adjuvant :</u> 67,4% à 5 ans
(Hensley et al., 2009a)	MSKCC	LMS	25	Stades I à IV	Gemcitabine 900 mg/m ² J1 J8 Docetaxel 75 mg/m ² J8 + G-CSF 4 cycles, J1=J21	57% tous stades confondus	<u>Tous stades :</u> 45% à 2 ans <u>Stades I et II :</u> 59% à 2 ans	<u>Tous stades :</u> 73% à 2 ans

Légende : NP= Non précisé, MSKCC = Memorial Sloan Kettering Cancer Center, RT = radiothérapie, G-CSF= facteur de croissance granulocytaire.

supérieur à 12 mois (Hazard Ratio = 0,17, p=0,006) et la chirurgie des métastases (HR=0,52, p=0,012). L'origine utérine du léiomyosarcome et l'ajout d'ifosfamide ou de dacarbazine à la doxorubicine n'avaient pas d'impact pronostique sur la survie sans progression ni sur la survie globale en analyse multivariée. Bien qu'il n'y ait pas de différence entre les léiomyosarcomes utérins et ceux d'autre origine dans cette étude rétrospective, d'autres données suggèrent que les léiomyosarcomes utérins ont une sensibilité à la chimiothérapie différente des autres léiomyosarcomes. La gemcitabine en deuxième ou troisième ligne de traitement des sarcomes des tissus mous donne une seule réponse objective (3,23%) dans une étude de phase II regroupant 32 patients dont 12 atteints de léiomyosarcomes (toute origine) (Švancárová et al., 2002). En comparaison, dans l'étude de phase II du GOG (Gynecologic Oncology Group) portant sur 48 patientes traitées en deuxième ligne par gemcitabine pour un léiomyosarcome utérin métastatique, le taux de réponse était de 20,5% (Look et al., 2004). L'étude TAXOGEM du groupe sarcome français ayant comparé la gemcitabine à l'association docetaxel/gemcitabine en deuxième ligne de traitement des léiomyosarcomes, avec une stratification en fonction de l'origine utérine versus non utérine, montrait un taux de réponse de 24% pour les léiomyosarcome utérins et de 5% pour les léiomyosarcomes d'autres origines (Pautier et al., 2012). Bien que l'étude ne soit pas destinée à détecter une différence en fonction du site du primitif, ces données suggèrent une chimiosensibilité différente des léiomyosarcomes utérins. Par ailleurs, des études de CGH (Comparative Genomic Hybridization) montrent des profils de gains et de perte d'hétérozygotie différents entre les léiomyosarcomes utérins et non utérins (Cho et al., 2005). Au total, ces données cliniques et biologiques suggèrent que, bien que partageant un même aspect anatomopathologique, les léiomyosarcomes utérins et non utérins ont une biologie et une sensibilité à la chimiothérapie différentes. Les léiomyosarcomes utérins ont possiblement une chimiosensibilité meilleure que celle des autres léiomyosarcomes.

5.2.2. Chimiothérapie de première ligne

De nombreux protocoles de chimiothérapie ont été étudiés que ce soit en mono ou polychimiothérapie pour le traitement des léiomyosarcomes utérins avancés ou métastatiques. Les principales molécules ayant montré une activité en

monothérapie ou en association sont la doxorubicine, le cisplatine, l'ifosfamide, la dacarbazine, la gemcitabine, l'étoposide. Les protocoles les plus prescrits actuellement utilisent la doxorubicine en monothérapie ou en association à l'ifosfamide ou à la dacarbazine.

La molécule de référence en première ligne de traitement des léiomyosarcomes utérins et des sarcomes en général reste la doxorubicine. Les 2 études de phase III de chimiothérapie des sarcomes utérins, toutes histologies confondues, montrent des taux de réponse de 16% (Omura et al., 1983) et 19% (Muss et al., 1985) et une survie globale médiane de 7,7 mois (Omura et al., 1983) et 11,6 mois (Muss et al., 1985) avec la doxorubicine en monothérapie. Dans ces 2 études, la doxorubicine en monothérapie était comparée à l'association doxorubicine/dacarbazine (Omura et al., 1983) ou à l'association doxorubicine/cyclophosphamide (Muss et al., 1985) ; il n'y avait pas de différence significative en survie sans progression ni en survie globale médiane entre monothérapie et association. Le taux de réponse dans le sous-groupe des léiomyosarcomes était détaillée dans une étude : il était de 25% pour la doxorubicine seule contre 30% pour l'association doxorubicine/dacarbazine (Omura et al., 1983) ; la survie globale des léiomyosarcomes utérins était de 12,1 mois.

L'association adriamycine/ifosfamide, fréquemment utilisée, a été étudiée en phase II par le GOG chez 35 patientes atteintes de léiomyosarcome utérin métastatique en première ligne de traitement (Sutton et al., 1996). Le taux de réponse était de 30,3%, le temps médian de réponse était de 4,1 mois et la survie globale médiane était de 9,6 mois.

Outre la doxorubicine associée à la dacarbazine ou à l'ifosfamide, l'association gemcitabine/docetaxel a récemment été étudiée et produit des résultats encourageants. Dans l'étude de phase II du GOG portant sur 42 patientes atteintes de léiomyosarcome utérin métastatique et traitées en première ligne par l'association gemcitabine/docetaxel, le taux de réponse était de 35,8%, la survie sans progression médiane était de 4,4 mois et la survie globale médiane de 16 mois (Hensley et al., 2008c). Ces résultats sont intéressants tant en termes de taux de réponse que de survie globale.

Les autres données disponibles sont issues d'essais de phase II ou de séries rétrospectives. Les principaux résultats de mono ou polychimiothérapie de première ligne sont résumés dans les tableaux 7 et 8.

Tableau 7 : Monochimiothérapie de première ligne des sarcomes utérins avancés ou métastatiques

Drogue	Type d'étude	Type histo	ATCD de radiothérapie	Schéma	Taux de réponse
Doxorubicine (Omura et al., 1983)	Phase III	LMS	non	60 mg/m ² /3sem	7/28 (25%)
		MMS	non	60 mg/m ² /3sem	4/41 (10%)
Ifosfamide (Sutton et al., 1992)	Phase II	LMS	non	1,5g/m ² /j - 5j/4sem	6 PR/35 (17%)
		MMS	non	1,5g/m ² /j - 5j/4sem	5CR-4PR/28 (32%)
Cisplatine (Thigpen et al., 1991)	Phase II	LMS	non	50 mg/m ² /3sem	1PR/33 (3%)
		MMS	oui	50 mg/m ² /3sem	1PR/19 (5%)
(Thigpen et al., 1986)	Phase II	MMS	non	50 mg/m ² /3sem	5CR-7PR/63 (19%)
		MMS	oui	50 mg/m ² /3sem 75-100 mg/m ² /3sem	2CR-3PR/28(18%) 1CR-4PR/12 (42%)
Etoposide (Slayton et al., 1987)	Phase II	LMS	oui	100mg/m ² /j - 3j/4sem	1CR-2PR/28 (11%)
		MMS	oui	100mg/m ² /j - 3j/4sem	2PR/31 (6%)
Doxorubicine liposomale (Sutton et al., 2005)	Phase II	LMS	Oui	50 mg/m ² J1=J28	1 CR (3,2%) et 4 PR (12,9%) 10 SD (32,3%)
Paclitaxel (Sutton et al., 1999)	Phase II	LMS	oui	175 mg/m ² J1=J21	3 CR (9,1%) et 8 SD (24,2%)
Topotecan (Miller et al., 2000)	Phase II	LMS	oui	Topotecan 1,5 mg/m ² J1à J5 J1=J21	1 CR (3%), 3 P (8%) et 12 SD (33%)

Légende : CR = réponse complète, PR = réponse partielle, SD = stabilisation, PD = progression, LMS = léiomyosarcomes, MMS=carcinosarcomes

Tableau 8 : Polychimiothérapie de première ligne des sarcomes utérins avancés ou métastatiques

Auteur	Type d'étude	Type histo	ATCD de radiothérapie	Schéma	Taux de réponse	Survie
(Pautier et al., 2002b)	rétrospective	SU	oui (18/39)	DECAV : Doxorubicine : 50 mg/m ² J1 Dacarbazine 200 mg/m ² /j J1-3 Vindésine 2 mg/j J1-2 Cisplatine 100 mg/m ² J3 et CycloP 200 mg/m ² /j J1-3 ou Ifosfamide 2g/m ² /j J1-3	3 CR (11,5%), 11 PR (42,3%)	OS: 13 mois
(Currie et al., 1996)	Phase II	LMSU	Oui (11/38)	Hydroxyurée 500 mg/6h J1 Dacarbazine 700 mg/m ² J2 Etoposide 100 mg/m ² . J1 J4, J1=J28	2 (5,3%) CR, 5 (13,2%) PR, 20 (52,6%) SD, 11 (28,9%) PD	OS : 15 mois
(Sutton et al., 1996)	Phase II	LMSU	oui (9/36)	Doxorubicine : 50mg/m ² J1 Ifosfamide : 5g/m ² PC J1	10 (9PR-1CR)/36 (30%)	OS : 9,6 mois
(Muss et al., 1985)	Phase III randomisée	SU	Oui (9/54)	Doxorubicine : 60mg/m ² J1 Cyclophosphamide : 500 mg/m ² J1	5 (3PR-2CR)/26 (19%)	OS : 10,9 PFS: 4,9 mois
(Piver et al., 1982)	Phase II	SU	Oui (23/26)-	CYVADIC : Doxorubicine 40 mg/m ² J2 Cyclophosphamide 400 mg/m ² J2 Vincristine 1 mg/m ² J1 et J5 Dacarbazine 200 mg/m ² J1 à J5	3 CR (11,5%), 3PR (11,5%), 8 SD (31%), 12 PD (46%)	NR

Auteur	Type d'étude	Type histo	ATCD de radiothérapie	Schéma	Taux de réponse	Survie
(Omura et al., 1983)	Phase III randomisée	LMSU	Oui (32/66)	Doxorubicine : 60 mg/m ² J1 Dacarbazine : 250mg/m ² /j J1-5	7 CR (10.6%), 9 PR (13.6%), 16 SD (24%), 34 PD (52%)	PFS : 5,5 mois OS : 7,3 mois
(Edmonson et al., 2002)	Phase II	LMSU	Oui (8/41)	mitomycine 8 mg/m ² J1 doxorubicine 40 mg/m ² J1 cisplatine 60 mg/m ² J2	3 (7,3%) CR, 5 (12,2%) PR, 14 (34,1%) SD, 13 (31,7%) PD, 6 pts non évaluables	OS : 6,3 mois
(Hensley et al., 2008c)	Phase II	LMSU 1 ^{ère} ligne	Oui (12/42)	Gemcitabine 900 mg/m ² J1 J8 Docetaxel 100 mg/m ² J8 + G-CSF	2 CR (4,8%), 13 (31%) PR et 11 (26,2%) SD, 13 PD (28,4%), 3 pts non évaluables	PFS : 4,4 mois OS : 16,1 mois
(Long et al., 2005)	Phase II	LMSU	Oui (7/18)	Dacarbazine 750 mg/m ² Mitomycine 6 mg/m ² Doxorubicine 40 mg/m ² + G-CSF Cisplatine 60 mg/m ²	1 CR (5.6%), 4 PR (22.2%), 10 SD (55.6%) et 1 PD (5.6%) et 2 pts non évaluables	PFS : 5,9 mois OS : 14,2 mois
(Monk et al., 2012)	Phase II	LMS	oui	Trabectédine 1,5 mg/m ² en 24h J1=J21	2 PR (10%) et 10 SD (50%)	PFS : 5,8 mois OS : 26 mois

Légende : CR = réponse complète, PR = réponse partielle, SD = stabilisation, PD = progression, LMSU = léiomyosarcome utérin, PFS = survie sans progression médiane, OS = survie globale médiane, NR = non rapportée, G-CSF= facteur de croissance granulocytaire, NR= Non rapporté.

Les chimiothérapies, en monothérapie ou en association, testées pour le traitement des stades avancés de léiomyosarcome utérin permettent d'obtenir un taux de réponse de 10 à 35% en monothérapie et de 20 à 54% en polychimiothérapie. Les polychimiothérapies permettent d'obtenir une survie globale de l'ordre de 12-14 mois en première ligne de traitement (gemcitabine/docetaxel, DECAV, doxorubicine/cisplatine/dacarbazine/mitomycine) et de meilleurs taux de réponse au prix d'une toxicité plus importante. Cependant, aucune étude ayant comparé une monothérapie à une polychimiothérapie n'a montré d'avantage en

survie. Enfin, aucune étude n'a comparé différentes polychimiothérapies ; en particulier, l'association gemcitabine/docetaxel n'a pas été comparée à une polychimiothérapie à base de doxorubicine.

Le cisplatine en monothérapie n'est pas très actif dans les léiomyosarcomes utérins avec un taux de réponse de 5% par rapport aux carcinosarcomes où le taux de réponse est compris entre 19 et 42% (Thigpen et al., 1986, 1991). Cependant, une polychimiothérapie à base de cisplatine, le protocole DECAV (doxorubicine + cisplatine + ifosfamide + dacarbazine + vindesine), développé à l'IGR, a montré l'activité la plus importante avec 54% de taux de réponse lors d'une évaluation rétrospective (Pautier et al., 2002b). Cependant, cette association présentait une toxicité importante ce qui a nécessité l'adaptation du protocole avec retrait de la vindesine et de la dacarbazine : le protocole API a donc été utilisé dans les suites ; ses résultats sont détaillés ci-après.

Les essais actuels en France testent l'association trabectedine et doxorubicine en première ligne de traitement des léiomyosarcomes métastatiques en rechute ou inopérables (LMS02) et l'association gemcitabine et pazopanib en deuxième ligne des léiomyosarcomes métastatiques (LMS 03), dans le cadre d'essais académiques du groupe sarcome français.

5.2.3. Chimiothérapies après la première ligne

Après échec d'une première ligne de chimiothérapie comportant de la doxorubicine, plusieurs options sont disponibles, principalement des monothérapies.

La gemcitabine en monothérapie donne 20,5% de réponse dans l'étude du GOG (Look et al., 2004), ce qui est très proche des résultats de l'étude TAXOGEM qui retrouve 19% de réponse dans le groupe des léiomyosarcomes utérins (Pautier et al., 2012). L'ajout de docetaxel à la gemcitabine a été étudié. Dans l'étude de phase II du GOG en deuxième ligne, le taux de réponse était de 27,1% et la survie sans progression médiane de 6,7 mois avec l'association gemcitabine/docetaxel (Hensley et al., 2008a). Dans l'étude TAXOGEM, l'ajout de docetaxel à la gemcitabine n'augmentait significativement ni le taux de réponse (24%) ni la survie sans progression (4,7 mois par rapport à 5,5 mois pour la gemcitabine seule) et était plus toxique ce qui rend son utilisation discutable dans ce contexte.

La trabectédine est indiquée dans le traitement des liposarcomes et léiomyosarcomes progressifs après traitement par une chimiothérapie à base d'adriamycine et elle est donc une option pour les patientes atteintes de léiomyosarcome utérin. Dans l'étude de phase II portant sur les patients atteints de sarcome (toutes histologies) progressifs, il y avait 56% d'arrêt de progression (dont 11,6% de réponse) chez les patients atteints de léiomyosarcome, la survie sans progression médiane était de 3,5 mois et la survie globale médiane était de 9,2 mois (Cesne et al., 2005). La trabectédine a été étudiée en première ligne des léiomyosarcomes utérins; le taux de réponse était de 10%, la survie sans progression médiane de 5,8 mois et la survie globale médiane de 26,1 mois (Monk et al., 2012). Cependant, il faut noter qu'en France, la trabectédine ne peut être prescrite en première ligne et que sa prescription est réservée aux centres de références impliqués dans la prise en charge des sarcomes.

D'autres molécules peuvent être proposées après la première ligne comme l'étoposide ou la dacarbazine, par exemple. On privilégiera une monothérapie plutôt qu'une association dans ce contexte afin de limiter la toxicité dans cette situation où le maintien d'une bonne qualité de vie est l'objectif principal. Les données des études de chimiothérapie de deuxième ligne ou plus sont présentées dans le tableau 9, page suivante.

5.2.4. Thérapies ciblées

5.2.4.1. Hormonothérapie

Les données de la littérature rapportent que 20 à 80 % des Léiomyosarcomes utérins sont RE+ et RP+ (Amant et al., 2009) ; il y a donc un rationnel pour proposer une hormonothérapie à ces patientes. Une efficacité de l'hormonothérapie est rapportée dans les sarcomes du stroma endométrial en phase adjuvante (Malouf et al., 2010) et métastatique, et dans les léiomyosarcomes (Ioffe et al., 2009).

Dans une étude rétrospective du Memorial Sloan Kettering cancer center ayant inclus 34 patientes atteintes de léiomyosarcomes utérins en rechute ou localement avancés et traitées par hormonothérapie (letrozole 74%, anastrozole 21% et exemestane 6%), le taux de réponse partielle était de 9%, le taux de stabilité était de 31% et la PFS médiane était de 2,9 mois (IC95% 1,8-5,1) soit une PFS à 1 an de 28%. Dans cette population, 22 patientes avaient des RE + et 10 patientes avaient

Tableau 9 : Chimiothérapies de deuxième ligne ou plus des sarcomes utérins avancés ou métastatiques

Drogue	Type d'étude	Type histo	ATCD de radiothérapie	Schéma	Taux de réponse	Survie
Temozolomide (Talbot et al., 2003)	Phase II	Tous sarcomes dont 11 LMS	?	200 mg/m ² 1 fois puis 9 doses à 90 mg/m ² à 12h d'intervalle J1=J28	36.4% RO et 27,3% SD	PFS : 3,9 mois OS : 30,8 mois
Gemcitabine 2 ^{ème} ligne (Look et al., 2004)	Phase II	LMS	oui	Gemcitabine 1000 mg/m ² en 30 min J1 J8 J15 J1=J28	2,3% CR 18,2% PR 15,9% SD	NC
-Mitoxantrone (Muss et al., 1990)	Phase II	LMS MMS	oui oui	12mg/m ² /3sem 12mg/m ² /3sem	0/12 0/17	PFS : 1,4 mois OS : 4,1 mois
Gemcitabine/ docetaxel (Hensley et al., 2008a)	Phase II	LMSU 2 ^{ème} ligne	Oui (17/48)	Gemcitabine 900 mg/m ² J1 J8 Docetaxel 100 mg/m ² J8 + G-CSF	6,3% CR, 20,8% PR 50% SD, 16% PD, 3 pts non évaluables	PFS médiane : 6,7 mois OS médiane : 14,7 mois
TAXOGEM (Pautier et al., 2012)	Phase II randomisée	LMSU	Oui	Gemcitabine 900 mg/m ² J1 et J8 Docetaxel 100 mg/m ² J8	0 CR, 5 24% PR, 47% SD, 41% PD	PFS : 4,7 mois OS : 23 mois

Légende : CR = réponse complète, PR = réponse partielle, SD = stabilisation, PD = progression, LMSU = léiomyosarcome utérin, PFS = survie sans progression médiane, OS = survie globale médiane, NR = non rapportée, NC = non communiquée, G-CSF = facteur de croissance granulocytaire.

des RP+ parmi les 34 patientes de l'étude. La totalité des 9 réponses partielles étaient observées chez les patientes avec RE+ (O'Cearbhaill et al., 2010). Dans une autre étude rétrospective du Cedars-Sinai Medical center, 63% des patientes dont la tumeur (tous types de sarcomes utérins) avait eu une recherche des RE en immunohistochimie étaient positives (n=34/54). Parmi ces patientes, 18 avaient reçu une hormonothérapie pour une maladie progressive ou métastatique avec 14 patientes ayant eu un contrôle de la maladie avec soit réponse complète (n=1) ou partielle (n=3) ou stabilité (n=10). Par ailleurs, 4 patientes étaient traitées en adjuvant et restaient en rémission. En analyse multivariée, l'expression des récepteurs aux œstrogènes était un facteur prédictif de survie indépendant (HR=0,32, IC 95% [0,12-0,89] p=0,03) (Ioffe et al., 2009). Le caractère pronostique sur la survie de l'expression des récepteurs hormonaux n'est pas retrouvé dans une autre étude ou elle apparaît uniquement prédictive du risque de rechute en ce qui concerne l'expression des récepteurs à la progestérone (p=0,01) (Leitao et al., 2012a).

5.2.4.2. *Anti-angiogéniques*

Dans une étude histologique évaluant l'intensité de marquage en immunohistochimie du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) et des VEGFR 1 et 2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 1 et 2), il était noté une expression significativement plus importante de ces trois biomarqueurs dans les léiomyosarcomes par rapport aux léiomyomes (Sanci et al., 2011). Ces données peuvent suggérer une activité potentielle des anti-angiogéniques dans cette indication. Plusieurs molécules ont été testées dans cette indication.

Le sunitinib à la dose de 50 mg/j 4 semaines/6 a été testé chez des patientes en rechute ou progression d'un léiomyosarcome utérin après première traitement par doxorubicine ou association gemcitabine/docetaxel dans une étude de phase II du GOG (Gynecologic Oncology Group) (Hensley et al., 2009b). Sur les 25 patientes incluses, 2 ont présenté une réponse partielle de leur tumeur (8,7%) et 7 patientes avaient une maladie stable (30,4%). La survie sans progression était de 1,5 mois et la survie globale de 15,1 mois. La toxicité hématologique de grade 3 touchait 17% des patientes, la toxicité digestive 9% et il était noté 39 et 4% d'hypertension de grade 2 et 3 respectivement. Un décès a été considéré comme relié à la fois à la maladie et au traitement. L'efficacité du sorafenib dans les sarcomes a été rapportée dans une phase II du SWOG (South West Oncology Group) : sur les 37 patients

inclus, 19 étaient atteints de léiomyosarcomes dont 7 d'origine utérine (von Mehren et al., 2012). Parmi les léiomyosarcomes, il y avait 1 réponse partielle non confirmée et 42% de stabilisation avec une survie sans progression de 3 mois et une survie globale de 21 mois dans ce sous-groupe. Les toxicités les plus fréquentes étaient la fatigue (59%), le syndrome main-pied (57%) et la diarrhée (49%), principalement de grade 1-2.

Le pazopanib a également été évalué dans une phase II de l'EORTC chez les patients atteints de sarcome en rechute : 142 patients ont été inclus dont 42 léiomyosarcomes (Sleijfer et al., 2009). Sur les 9 réponses partielles, 1 a été observée chez un patient atteint de léiomyosarcome, la survie sans progression et la survie globale étaient de respectivement de 91 et 354 jours dans ce sous-groupe. Les toxicités de grade 3-4 les plus fréquentes étaient la fatigue (7,7%), l'hypertension (7,7%), la neutropénie et les perturbations du bilan hépatique (4,2%). L'étude de phase III PALETTE a inclus 372 patients atteints de sarcome des tissus mous dont 165 atteints de léiomyosarcomes qui ont été randomisés selon un ratio 2 :1 entre pazopanib 800 mg/j et placebo pour le traitement à la progression après chimiothérapie standard (van der Graaf et al., 2012). Cette étude a montré une amélioration de la survie sans progression de 4,6 mois dans le groupe pazopanib contre 1,6 mois dans le groupe placebo (HR=0,31, p<0,0001). La survie globale était de 12,5 mois dans le groupe pazopanib contre 10,7 mois dans le groupe placebo (HR 0,86, p=0,254) ; l'absence de différence significative était expliquée par un manque de puissance. Le pazopanib a obtenu récemment l'AMM dans cette indication de sarcome en rechute.

L'affibercept (VEGF-trap) a été évalué dans une étude de phase II ayant inclus 41 patientes avec un léiomyosarcome et 22 patientes atteintes de carcinosarcome (Mackay et al., 2012). Aucune réponse partielle n'a été observée. Dans la cohorte de léiomyosarcomes, il était rapporté 27% de stabilisation avec un temps médian à progression de 1,6 mois et une survie globale médiane de 3,2 mois. Les toxicités les plus fréquentes (tous grades) étaient la fatigue (50%), l'hypertension (42%), les céphalées (35%) et les nausées (23%).

Un autre agent anti-angiogénique avec un mécanisme autre que l'inhibition de tyrosine kinase, la thalidomide a également été évaluée par le GOG dans une phase II. Trente patientes ont été traitées avec des doses progressivement croissantes de 200 à 1000 mg/j. Aucune réponse partielle et 24% de maladies stables ont été

rapportés. La survie sans progression et la survie globale médianes étaient respectivement de 1,9 et 8,3 mois. Les toxicités de grade 3 les plus fréquentes étaient neurologiques, pulmonaires et constitutionnels.

Les inhibiteurs de l'angiogénèse permettent donc d'obtenir des stabilisations dans les léiomyosarcomes utérins avec un très faible taux de réponse objective ; leur utilisation est envisageable lors d'une progression après 1 ou 2 lignes de chimiothérapie. Leur efficacité semble insuffisante pour envisager de les utiliser en première ligne.

5.2.4.3. *Inhibiteurs de mTOR*

L'importance de la voie mTOR dans la biologie des léiomyosarcomes a été exposée au chapitre 4.2.2. Les inhibiteurs de cette voie ont été évalués dans quelques études.

Le temsirolimus a été évalué dans une phase II de la Mayo clinic ayant inclus 40 patients dont 9 léiomyosarcomes (Okuno et al., 2011). Sur les 2 réponses partielles décrites, 1 a intéressé une patiente atteinte de léiomyosarcome utérin, les autres patients étaient en progression. La survie sans progression et la survie globale médianes étaient de respectivement 2 et 7,6 mois. Les toxicités de grade 3-4 les plus fréquentes étaient la stomatite (8%), la fatigue, la leucopénie, la dyspnée et les perturbations du bilan hépatiques (5% chaque). Une étude exploratoire du centre Bergonié a inclus 6 patients atteints de léiomyosarcomes métastatiques lourdement prétraités dont un léiomyosarcome utérin et a évalué également le temsirolimus à la dose de 25 mg par semaine: il y avait 3 progressions et 3 stabilisations selon les critères RECIST (Eisenhauer et al., 2009) et 3 progressions et 3 réponses selon les critères de Choi (Choi et al., 2007). L'étude des biomarqueurs (statut PTEN et S6Kinase) n'était pas prédictive de l'efficacité du traitement (Italiano et al., 2011). Il n'y a pas de données pour l'évérolimus. Enfin, on peut citer les résultats de l'étude SUCCEED récemment rapportés ayant évalué le traitement de maintenance par ridaforolimus chez 711 patients après obtention d'au moins une stabilisation dans les sarcomes métastatiques et qui a montré une amélioration de la survie sans progression médiane de 21 % par rapport au placebo (Hazard Ratio HR=0,72, p=0,0001, stratified log-rank) (Chawla et al., 2011).

La voie mTOR semble importante pour la biologie des léiomyosarcomes mais les résultats obtenus avec les inhibiteurs de cette voie sont pour le moment trop parcellaires pour pouvoir conclure quant à leur efficacité.

5.2.5. Traitements multimodaux

En cas de maladie métastatique, le traitement médical systémique est bien sûr la pierre angulaire de la prise en charge thérapeutique mais il ne faut pas oublier l'association aux traitements locaux (radiothérapie, chirurgie, radiologie interventionnelle) chez les patientes avec une bonne réponse et une maladie oligométastatique qui peuvent tirer un réel bénéfice en survie d'un traitement multimodal.

Dans la série rétrospective du groupe sarcome français portant sur 147 patients atteints de léiomyosarcomes dont 46 étaient d'origine utérine, la chirurgie des métastases était un des deux facteurs pronostics d'une meilleure survie globale en analyse multivariée (HR=0,52, p=0,012) ce qui illustre l'importance d'une prise en charge multimodale des patientes. Une série du MSKCC a analysé le devenir de 41 patientes ayant eu une résection chirurgicale seule ou en association à d'autres traitement à la première rechute (Leitao et al., 2002). Le site de la rechute était pelvien dans 41,5% et pulmonaire dans 29,3% des cas, d'autres sites étaient possibles mais beaucoup moins fréquents. Ces patientes qui avaient pu bénéficier d'une résection à leur première rechute avaient une survie globale médiane de 3,9 ans ; il n'y avait pas de différence de survie entre les patientes opérées d'une rechute pelvienne par rapport à celles opérées d'une rechute pulmonaire. En revanche, la qualité de l'exérèse était un facteur pronostic de survie important : 3,9 vs 0,7 ans pour les patientes avec exérèse « sub-optimale » (R1 ou R2 ? non précisé).

Cette étude de patientes sélectionnées ayant bénéficié d'une résection à la première rechute montre donc l'importance d'avoir une approche multimodale dès qu'elle est possible chez ces patientes grâce à une prise en charge en RCP.

LÉIOMYOSARCOMES UTÉRINS LOCALEMENT AVANCÉS OU MÉTASTATIQUES: RÉSULTATS DE L'ASSOCIATION DOXORUBICINE, IFOSFAMIDE ET CISPLATINE EN TRAITEMENT DE PREMIÈRE LIGNE.

6. INTRODUCTION

Les différents protocoles de chimiothérapie utilisés pour le traitement des léiomyosarcomes utérins métastatiques ont été abordés dans les chapitres précédents et il apparaît qu'une mono ou polychimiothérapie permet d'obtenir un taux de réponse d'environ 30%. Le protocole DECAV permettait d'obtenir un taux de réponse plus important (54%) mais au prix d'une toxicité importante (Pautier et al., 2002b). L'association doxorubicine, cisplatine et ifosfamide (API) est donc une évolution du protocole DECAV destinée à améliorer la tolérance.

S'agissant d'une maladie métastatique incurable de mauvais pronostic, avec une survie globale médiane de 12 à 14 mois selon les études, se pose la question de l'intérêt de proposer une polychimiothérapie, potentiellement toxique aux patientes atteintes de léiomyosarcomes métastatiques. Il convient en fait de distinguer deux populations de patientes avant de débiter une chimiothérapie de première ligne : les femmes jeunes (meilleur pronostic) sans comorbidité avec une maladie éventuellement oligométastatique d'une part et les femmes plus âgées, avec des comorbidités et une maladie plus évoluée d'autre part. Pour la première population, l'objectif est de proposer une prise en charge thérapeutique agressive, multimodale qui peut, comme on l'a vu plus haut, permettre d'obtenir des survies prolongées. Dans la deuxième population, il convient de privilégier le contrôle tumoral et le maintien de la qualité de vie en évitant des toxicités inutiles.

C'est la première population de patientes jeunes, en bon état général et avec peu de comorbidités qui a été sélectionnée pour l'administration du protocole API ; ceci avec l'objectif d'obtenir une réponse afin de pouvoir éventuellement y associer des traitements locorégionaux. Nous rapportons l'efficacité du protocole API dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique multimodale chez des patientes jeunes et en bon état général, atteintes de léiomyosarcome utérin en rechute ou métastatique.

7. MATÉRIEL ET MÉTHODES

7.1. Design de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique portant sur des patientes atteintes de léiomyosarcome utérin métastatique ou en rechute prise en charge à l'Institut Gustave Roussy entre octobre 1994 et juin 2010, et traitées prospectivement par la chimiothérapie API associant doxorubicine, cisplatine et ifosfamide en première ligne

7.2. Patientes

Les patientes atteintes de léiomyosarcome utérin histologiquement prouvé et traitées à l'Institut Gustave Roussy ont été incluses. Les patientes atteintes d'une maladie métastatique ou localement avancée et dont l'état général était compatible avec une prise en charge thérapeutique multimodale agressive ont été sélectionnées pour recevoir la chimiothérapie par API. Toutes les lames ont été relues par l'anatomo-pathologiste expert de l'IGR (Dr P. Duvillard). La stadification de la maladie a été réalisée selon la classification FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique) 2009 (FIGO, 2009).

Les données concernant les paramètres suivants ont été recueillies : âge, histologie, symptômes liés au syndrome tumoral, antécédent d'irradiation pelvienne, chirurgie initiale, réalisation d'une radiothérapie adjuvante, réalisation d'une curiethérapie adjuvante, réalisation d'une chimiothérapie adjuvante, le nombre de cycles de chimiothérapie API administrés, les sites métastatiques, la toxicité, la réponse au traitement, le traitement chirurgical ou par radiologie interventionnelle ou par radiothérapie de sites métastatiques, la date de rechute, les traitements administrés par la suite, la date et la cause du décès, la date des dernières nouvelles.

7.3. Traitement à l'étude et adaptation de doses

L'administration de la chimiothérapie nécessite la mise en place d'un dispositif d'accès veineux de type port-a-cath et elle est réalisée au cours d'une hospitalisation de 3 à 4 jours.

Le protocole API comporte :

- Doxorubicine 50 mg/m² en injection d'une durée de 10 minutes J1
- Ifosfamide 3000 mg/m²/j J1 et J2 en perfusion continue avec administration concomitante d'uromitexan 3000 mg/m²/j J1 et J2
- Cisplatine 75 mg/m² J3 avec hyperhydratation intraveineuse.

Un traitement par facteur de croissance granulocytaire G-CSF (Granulocyte colony-stimulating factor) est systématiquement administré durant l'inter cure dès le premier cycle : soit pegfilgrastim 6 mg SC 24 h après la fin de la chimiothérapie soit lenograstim 34, une injection SC de J5-J7 à J12.

Les cures sont répétées tous les 21 jours en l'absence de toxicité et à condition que les neutrophiles soient supérieurs à 1500/mm³ et que les plaquettes soient supérieures à 100000/mm³ le jour de l'administration de la chimiothérapie.

Des anti-nauséeux sont associés : aprepitant 125 mg J1 et 80 mg J2 à J5, Ondansetron 8 mg 2 fois par jour de J1 à J5, prednisolone 120 mg J1 à J3 puis 60 mg à J4 et J5, Metoclopramide 10 à 20 mg 3 fois par jour en cas de nausée malgré le traitement préventif.

Les adaptations de doses en cas de toxicité étaient les suivantes :

- 1er palier : diminution de 20% de dose de l'ifosfamide.
- 2ème palier : diminution de 20% de dose du cisplatine.
- 3ème palier : arrêt du cisplatine.
- 4ème palier : arrêt de l'ifosfamide.
- Pas d'adaptation ou d'arrêt de la doxorubicine sauf en cas de toxicité cardiaque (non observée au cours de cette étude)

Les motifs d'adaptation de dose étaient :

- Survenue d'une neutropénie fébrile
- Toxicité hématologique de grade 3 nécessitant de décaler une cure
- Toxicité plaquettaire de grade 4 même en cas de récupération ad-integrum au J1 du cycle suivant.
- Toute toxicité non hématologique de grade 3 malgré un traitement symptomatique bien conduit. sauf alopecie.
- Arrêt du cisplatine en cas d'insuffisance rénale ou de neuropathie de grade 3
- Arrêt de l'ifosfamide en cas de tubulopathie ou d'encéphalopathie.

Le traitement était arrêté en cas de toxicité ou de progression ou au bout de 6 cycles en raison de la dose cumulée de doxorubicine. Si un traitement locorégional était possible, il était mis en œuvre la plupart du temps après les 6 cycles de chimiothérapie.

7.4. Paramètres étudiés et évaluation

Une consultation avec recueil des toxicités, examen clinique et bilan biologique était réalisée avant chaque administration de chimiothérapie. Les données cliniques recueillies sont : poids, taille (baseline), présence de symptômes (douleur, occlusion ou autre), créatinine, toxicité digestive, hématologique, neurologique. La disparition des symptômes initiaux liés à la maladie sous chimiothérapie a été évaluée. L'évolution de la créatinine a été recueillie à la recherche de la survenue d'une insuffisance rénale sous cisplatine et ifosfamide.

Une évaluation par scanner ou IRM était réalisée avant de débiter le traitement (baseline) puis toutes les 6 à 8 semaines ou en cas d'évènement clinique nécessitant une investigation par imagerie. La réponse au traitement était consignée dans le dossier médical et les imageries ont été relues et évaluées selon les critères RECIST 1.1 quand elles étaient disponibles dans le PACS.

Toutes les patientes ayant reçu au moins un cycle de chimiothérapie étaient incluses dans l'analyse de survie.

Les toxicités rapportées ont été gradées selon l'échelle du NCI-CTC version 4.0 (National Cancer Institute – Common Terminology Criteria).

7.5. Statistiques

L'analyse statistique de cette étude a été réalisée avec l'aide d'A.Rey et C. Larue du service de biostatistiques de l'IGR. Les données ont été mises en forme dans une base de données epi-info et l'analyse des données a été réalisée grâce au logiciel SAS[®] (version 9.1; SAS Institute, Cary, NC, USA), les courbes de survie ont été générées à l'aide du logiciel TIGRE développé par l'IGR. La survie sans progression est définie comme le temps entre le premier cycle de chimiothérapie par API et la date du premier évènement (rechute, métastase ou décès quelle que soit la cause) ou la date des dernières nouvelles en l'absence d'évènement. La survie globale est définie comme le temps entre la date du premier cycle de chimiothérapie

et la date de décès quelle que soit la cause ou la date des dernières nouvelles. Les courbes de survie ont été calculées selon la méthode de Kaplan-Meier et le temps médian de survie par la méthode de Schemper.

8. RÉSULTATS

8.1. Caractéristiques des patientes

Trente-huit patientes ont reçu la chimiothérapie par API entre 1994 et 2010, leurs caractéristiques sont résumées dans le tableau 10.

Tableau 10 : caractéristiques des patientes incluses.

Caractéristiques	Patientes N=38 (%)
Âge médian	51 ans (40-64)
40-49	15 (40%)
50-59	18 (47%)
> 60	5 (13%)
Performance status	
0	20 (54%)
1	15 (41%)
≥ 2	2 (5%)
Patientes symptomatiques au diagnostic	12 (32%)
Chirurgie du primitif	36 (95%)
Radiothérapie pelvienne adjuvante	8 (21%)
Chimiothérapie adjuvante	0
Stade tumoral avant de débiter la chimiothérapie	
Localement avancé (FIGO III or IVA)	4 (11%)
Métastases synchrones	20 (52%)
Métastases métachrones	14 (37%)

Caractéristiques	Patientes N=38 (%)
Temps médian entre le diagnostic et la rechute métastatique (métachrone)	11.9 mois (1.1 – 73.7)
Nombre de sites métastatiques:	
1	22 (58%)
2	12 (31%)
> 2	4 (11%)
Sites métastatiques	
Poumon	23 (61%)
Pelvis	13 (34%)
Os	5 (13%)
Péritoine	6 (16%)
Foie	7 (18%)
Autre	6 (16%)
Nombre de cycles administrés	
1-3	10 (26%)
4-5	13 (34%)
6	14 (37%)
> 6	1 (3%)

On constate que les patientes ayant reçu la chimiothérapie API sont jeunes : l'âge médian est de 51 ans, 87% ont moins de 60 ans et 40% moins de 50 ans ; elles sont en bon état général puisque 95% d'entre elles sont OMS 0 ou 1. La majorité des patientes ont été opérées de leur primitif et 21% ont reçu une radiothérapie adjuvante. Aucune patiente n'avait reçu de chimiothérapie adjuvante. La grande majorité des patientes a été traitée pour une maladie métastatique (89%) avec au moins 2 sites métastatiques dans 42 % des cas ; un tiers d'entre elles environ était symptomatique avant de débiter la chimiothérapie. Cinquante-deux pourcent des

patientes avaient une maladie métastatique synchrone. Les sites métastatiques les plus fréquents étaient les poumons (61%), le pelvis (34%) et le foie (18%).

8.2. Toxicité

Soixante-quatorze pourcent des patientes ont reçu au moins 4 cycles de chimiothérapie par API, le nombre médian de cycles administrés était de 4. La dose intensité moyenne était de 52 mg/m²/cycle de doxorubicine (100%), de 2513 mg/m²/j J1 et J2 pour l'ifosfamide (84%) et de 62mg/m²/cycle de cisplatine (82%). Les données de toxicité sont résumées dans le tableau 11.

Tableau 11 : Toxicité et évènements indésirables sous chimiothérapie par API

Évènements indésirables	Patients N=38 (%)				Total
	Grade				
	1	2	3	4	
Clinique					
Nausées	13	17	4	0	34 (89%)
Vomissements	15	6	5	0	26 (68%)
Mucite	12	2	0	0	14 (37%)
Asthénie	6	19	7	0	32 (84%)
Neuro-sensitif	9	1	0	0	10 (26%)
Biologique					
Neutropénie	2	2	6	22	32 (84%)
Neutropénie fébrile	0	0	13	1	14 (37%)
Anémie	5	10	16	4	35 (92%)
Thrombocytopénie	7	4	10	13	34 (89%)

Évènements indésirables	Patients N=38 (%)				Total
	Grade				
	1	2	3	4	
Transfusion de CGR	Non applicable				15 (40%)
Transfusion de plaquettes	Non applicable				11 (29%)
Hospitalisation pour évènement indésirable	Non applicable				23 (60%)
Nombre de patients avec au moins une réduction de dose	Non applicable				24 (65%)
Décès toxique	Non applicable				1 (3%)

Le protocole API est associé à une toxicité non négligeable : avec 100% d'alopécie, les autres toxicités les plus importantes, tous grades confondus, sont l'asthénie (84%), les nausées (89%) et les vomissements (68%). A noter que bien que très fréquentes, ces toxicités sont la plupart du temps de grade 1-2 ; asthénie, nausées et vomissements de grade 3 concernent respectivement 18,4%, 10,5% et 13,2% des patientes. Aucune insuffisance rénale au cisplatine et aucune insuffisance cardiaque secondaire à la doxorubicine n'a été observée.

La toxicité hématologique est importante avec 34% de neutropénie fébrile malgré l'utilisation de G-CSF. Les neutropénies fébriles sont responsables d'une grande partie des hospitalisations pour évènements indésirables (60% des patientes). L'infection dans un contexte de neutropénie est le principal risque lié à l'utilisation du protocole API et peut engager le pronostic vital.

Une patiente de 60 ans avec antécédent d'hystérectomie, radiothérapie et curiethérapie adjuvantes et ayant rechuté un an après au niveau pulmonaire, péritonéal et hépatique, est décédée de choc septique après le deuxième cycle. Cette patiente avait présenté un syndrome sub-occlusif 1 an après la prise en charge adjuvante, ce qui avait fait découvrir la rechute péritonéale, hépatique et pulmonaire. Une première cure de chimiothérapie API avait été décidée en urgence et avait permis une amélioration de la sub-occlusion ; cette cure avait été marquée par une neutropénie grade 4 non fébrile malgré 7 jours de lenograstim et une asthénie grade

2. Le deuxième cycle a été administré 21 jours plus tard, aux mêmes doses que la précédente. A J4 de cette deuxième cure, la patiente consulte aux urgences de l'IGR pour douleurs abdominales, régressives sous antalgiques simples. A J8, la patiente est hospitalisée via les urgences pour aplasie fébrile : apyrexie et sortie d'aplasie en 48h sous bi-antibiothérapie par ceftriaxone/ciprofloxacine. Une hémoculture prélevée en périphérie va revenir positive à micrococcus sp. A J14, réapparition de la fièvre, sans aplasie, la patiente est transférée en maladies infectieuses : le bilan initial bactériologique, PCR virales et sérologie toxoplasmose est négatif ; l'ablation du PAC ne permet pas d'obtenir l'apyrexie, la mise en culture est négative. Finalement, diagnostic de diarrhée à clostridium difficile à J22. Sur le scanner, une des lésions de carcinose péritonéale est évocatrice de lésion fistulisée ou surinfectée. Malgré l'élargissement de l'antibiothérapie par pipéracilline-tazobactam/amikacine/flagyl, l'état clinique de la patiente s'aggrave rapidement avec apparition d'une péritonite compliquée de choc septique, la patiente est transférée en réanimation et décède en 48h. Cette observation suggère que l'administration de cette chimiothérapie neutropénisante doit être contre-indiquée en cas d'occlusion du fait du risque de péritonite.

La toxicité sur les lignées rouges (92% tous grades confondus) et plaquettaire (89% tous grades confondus) est également importante et a nécessité des transfusions de culots globulaires chez 40% des patientes et de plaquettes chez 29% d'entre elles.

La survenue de ces toxicités a occasionné 41 réductions de dose chez 24 patientes parmi les 37 pour lesquelles les informations étaient complètes : 19 réductions de dose de cisplatine et 22 réductions de dose d'ifosfamide.

8.3. Efficacité

8.3.1. Taux de réponse

Trente-trois patientes (87%) étaient évaluable pour déterminer la réponse, 4 patientes avaient été opérées de tous les sites métastatiques avant de débiter la chimiothérapie et une patiente est décédée au décours du deuxième cycle d'une neutropénie fébrile.

L'utilisation de la chimiothérapie API en première ligne se traduit par un taux de réponse intéressant de 47%, le détail des réponses est donné dans le tableau 12.

Tableau 12: Réponses RECIST à la chimiothérapie par API

Catégorie de réponse	Patients N=34	%
Réponse complète	4	12
Réponse partielle	12	35
Maladie stable	8	24
Progression	9	26
Décès toxique	1	3

Le taux de contrôle tumoral associant les réponses objectives et les stabilisations est donc de 71%. Le temps médian de durée de la réponse pour les 16 patientes avec réponse objective était de 9.4 mois.

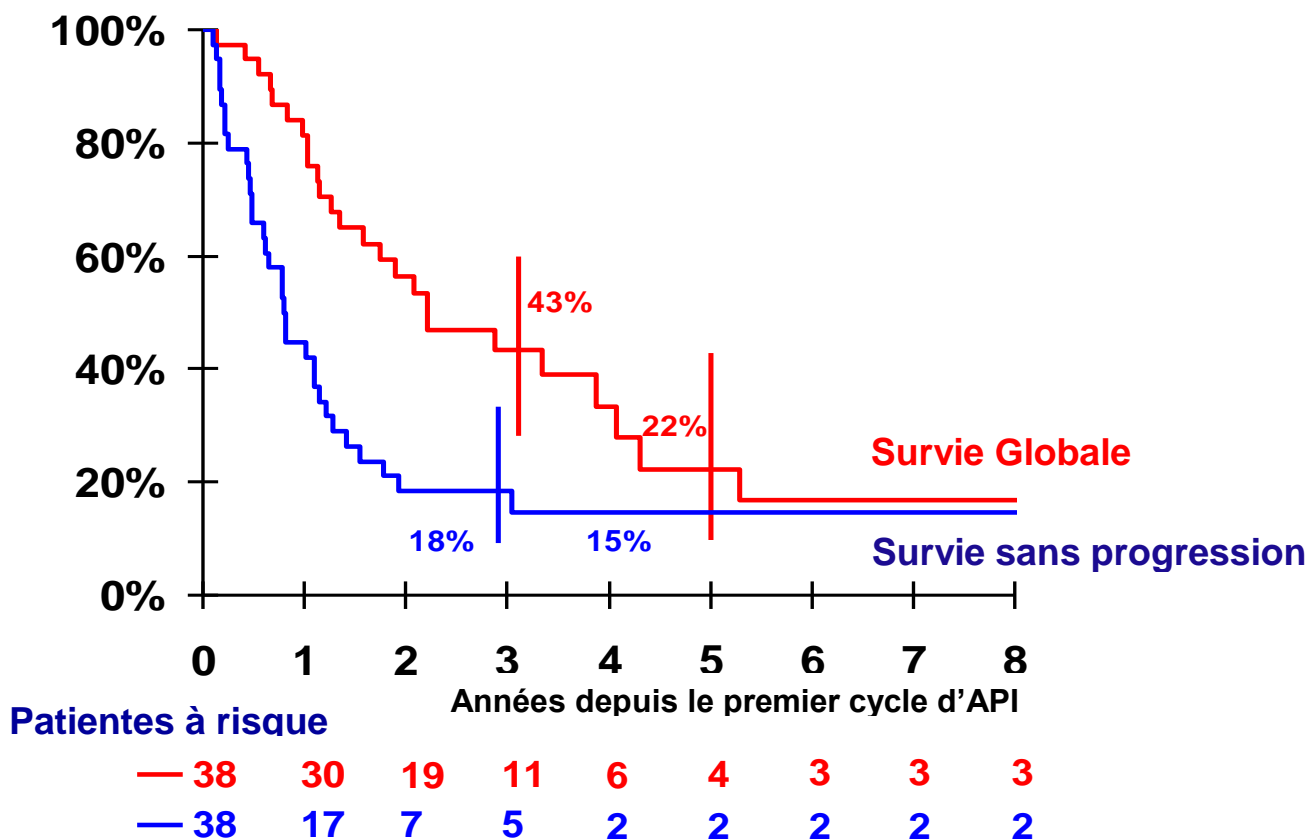
Après chimiothérapie par API, 12 patientes (31,6%) ont pu être opérées de leur maladie métastatique permettant l'obtention de 9 réponses complètes post-chirurgicales et 3 réponses partielles post-chirurgicales ; trois de ces 12 chirurgies, ont été rendues possibles par la réponse à la chimiothérapie soit 8% des patientes qui ont été rendues opérables de leur maladie métastatique par l'API.

8.3.2. Courbes de survie

Avec un suivi médian de 42 mois, la survie sans progression médiane est de 9,7 mois, de 79% à 3 mois (IC95% [64%-89%]) et de 45% à 1 an (IC95% [30%-60%]), la survie globale médiane est de 26.6 mois, de 81% à 1 an (IC95% [66%-91%]) et de 43% à 3 ans (IC 95% [28%-60%]). La durée médiane de réponse pour

les 16 répondeurs est de 9,2 mois (range 0-36 mois). Ces données sont résumées dans la figure 1.

Figure 1: Courbes de Kaplan-Meier de survie sans progression et survie globale médianes



8.3.3. Traitements reçus après la première ligne

Plus de la moitié des patientes (58%) a reçu au moins 2 lignes de traitement après la chimiothérapie par API. Les trois chimiothérapies les plus fréquemment administrées étaient des monothérapies : gemcitabine (61%), étoposide oral (32%), et trabectédine (18%). Les taux de réponse sont modestes en 2ème ligne ou plus, sauf pour la gemcitabine avec 20% de réponse objective, une stabilisation peut être obtenue pour 20 à 30% des patientes en fonction des drogues utilisées. Ces résultats signifient que l'on peut espérer un contrôle de la maladie, en 2ème ligne ou plus, au mieux pour 30 à 40% des patientes ; ceci rend compte du pronostic sombre de cette maladie. Les données sont résumées dans le tableau 13.

Tableau 13 : Traitements reçus après la première ligne

Ligne de traitement	Patientes traitées (N)	Chimiothérapies reçues après la première ligne (N)						chirurgie	RF ou RT
		dacarbazine	gemcitabine	trabectédine	Etoposide oral	Sunitinib	autre		
2 ^{ème} ligne	28*	0	17	1	0	0	6 [†]	3 [‡]	3 [‡]
3 ^{ème} ligne	22	0	2	4	6	2	3 [£]	0	5
4 ^{ème} ligne	14	2	1	2	2	1	6 [±]	1	0
5 ^{ème} ligne	5	1	0	0	2	0	2 [∫]	0	0
Réponses (toutes lignes confondues)		1 RC (5%)		1 RP (14%)	2 SD (20%)		3 PD (100%)		
		1 SD (17%)	3 RP (15%)	2 SD (29%)	8 PD (80%)				
		5 PD (83%)	4 SD (20%)	4 PD (57%)					
		13 PD(65%)							

Légende :

RC = réponse complète, RP = réponse partielle, SD = stabilité, PD = progression, RF = radiofréquence, RT= radiothérapie.

* : 4 patientes ont eu une rechute avec aggravation rapide et décès sans possibilité de traitement de 2^{ème} ligne.

AUTRES TRAITEMENTS REÇUS : [†] : doxorubicine/ifosfamide (n=1), protocole LMSO3 (gemcitabine/pazopanib) (n=2), doxorubicine liposomale (n=1), docetaxel/gemcitabine (n=1), inconnu (n=1), [‡] : chirurgie seule (n=2), RF seule (n=1) et RT seule (n=1), [£] : sorafenib/dacarbazine (n=2), ifosfamide/étoposide (n=1). [±] : doxorubicine (n=1), doxorubicine/ifosfamide/cyclophosphamide (n=1), cyclophosphamide oral (n=2), LMSO3 (n=1), épirubicine (n=1). [∫] : cyclophosphamide oral (n=1), danatrozole (n=1).

On constate également que des traitements locorégionaux comme la chirurgie ou des radiofréquences ont été réalisés, ce qui a probablement contribué au contrôle tumoral pour certaines patientes sélectionnées.

Cinq patientes n'ont pas présenté de rechute après la première ligne de traitement par API : 2 patientes avaient bénéficié d'une hystérectomie suivie de chirurgie des métastases pulmonaires suivies de chimiothérapie par API et radiothérapie pelvienne, une patiente a reçu l'API après une deuxième exérèse d'une récurrence péritonéale, une patiente a reçu du letrozole « adjuvant » après chimiothérapie par API suivie de chirurgie complète de sa sarcomatose et enfin une patiente est en cours de traitement d'entretien par ridaforolimus ou placebo dans le cadre du protocole SUCCEED (voir page 59) et n'a pas rechuté à 3 ans de la prise en charge initiale de sa maladie avec métastase unique pulmonaire en réponse complète après API.

9. DISCUSSION

La doxorubicine seule ou en association à l'ifosfamide reste la chimiothérapie de référence des sarcomes métastatiques depuis 15 ans. Les léiomyosarcomes utérins sont des tumeurs de mauvais pronostic avec des survies réduites au stade métastatique. Les différents protocoles de chimiothérapie donnent des résultats globalement constants avec environ 30% de réponse objective et des survies globales de l'ordre de 14-16 mois. Différentes études rétrospectives suggèrent néanmoins qu'au sein des léiomyosarcomes, les léiomyosarcomes utérins auraient une meilleure chimiosensibilité (Oosten et al., 2009). La doxorubicine seule pour le traitement des sarcomes utérins métastatiques ou localement avancés donnait un taux de réponse de 19% avec une survie sans progression médiane de 5,1 mois et une survie globale médiane de 11,6 mois dans la phase III du GOG qui ne montra pas d'avantage à la combinaison doxorubicine/dacarbazine par rapport à la doxorubicine seule (Muss et al., 1985). Dans la phase II du GOG, l'association doxorubicine/ifosfamide pour le traitement des léiomyosarcomes utérins métastatique ou localement avancés permettait d'obtenir un taux de réponse de 30,3% avec une survie globale médiane de 9,6 mois (Sutton et al., 1996). Comme décrit plus haut, de multiples associations ont été testées. Récemment a été rapportée l'activité intéressante de l'association docetaxel/gemcitabine. Dans la phase II monobras du

GOG testant cette association en première ligne de traitement chez 42 patientes atteintes de léiomyosarcome utérin métastatique ou localement avancé, le taux de réponse était de 35.8% avec une survie sans progression médiane de 6 mois et une survie globale médiane de 16 mois (Hensley et al., 2008c). Cette étude suggère que l'association docetaxel/gemcitabine est une des plus efficaces dans les léiomyosarcomes utérins.

Nos résultats sont du même ordre que ceux précédemment cités. Nous rapportons ici l'expérience de l'IGR avec l'utilisation de l'association doxorubicine/cisplatine/ifosfamide en première ligne de traitement des patientes atteintes de léiomyosarcomes métastatiques ou localement avancés. Cette chimiothérapie permet d'obtenir des résultats intéressants tant en termes de taux de réponse (47%) qu'en termes de survie globale (26.6 mois) qui se comparent plutôt favorablement avec les études précédentes résumées dans les tableaux 8 et 9 ci-dessus. Cependant, notre étude présente plusieurs limitations.

Tout d'abord, il s'agit d'une étude rétrospective réalisée sur une période longue de 16 ans. Le caractère rétrospectif de l'étude introduit un certain nombre de biais qui limite la généralisation des résultats ; nous reviendrons sur les biais de sélection et de confusion dans la suite de cette discussion. La longue période de recrutement peut être expliquée par la rareté de cette pathologie ; si l'on prend en comparaison la durée d'inclusion de l'étude de phase II du GOG étudiant l'association docetaxel/gemcitabine en première ligne (Hensley et al., 2008c) : 42 patientes ont été incluses en 2.5 ans dans 24 centres, ce qui donne un « taux de recrutement » de 0.7 patiente/an/centre ; appliqué à la présente étude monocentrique, le taux de recrutement est de 2.4 patiente/an ce qui n'est donc pas négligeable. De plus, toutes les patientes vues pour un léiomyosarcome utérin localement avancé ou métastatique à l'IGR au cours de cette période 1996-2010 n'ont pas été traitées par API.

Et c'est d'ailleurs une des limitations de cette étude : les patientes ont été sélectionnées (âge physiologique < 65 ans) avant que leur soit proposé ce protocole ce qui constitue donc un biais de sélection. La chimiothérapie par API a été proposée à des patientes plutôt jeunes (âge médian 51 ans) dont 95% avaient un performance status 0 ou 1 et qui n'avaient pas reçu de chimiothérapie adjuvante. Malgré cette sélection la toxicité a été importante, en particulier au niveau hématologique avec 28% de neutropénie grade 3-4 et 23 % de thrombopénie grade 3-4. Il est à noter que

cette toxicité est du même ordre que celle observée dans l'étude du GOG concernant l'association docetaxel/gemcitabine et qui rapportait 17% de neutropénie grade 3-4 et 15% de thrombopénie grade 3-4. Le taux de neutropénie fébrile est important: 34% malgré l'utilisation de G-CSF. Toutes les patientes ont reçu une prophylaxie primaire par G-CSF. Cependant, seules 2 patientes dans l'étude ont reçu du pegfilgrastim alors que toutes les autres patientes ont reçu du lenograstim ou du filgrastim pour une durée de 5 à 7 jours. Le nombre d'administrations de filgrastim et de lenograstim n'a peut-être pas été suffisant étant donné l'importante myélosuppression induite par le protocole API. Certaines études de phase III ont montré une moindre proportion de neutropénie fébrile chez les patients traités par pegfilgrastim. Dans une étude de phase III ayant comparé le filgrastim au pegfilgrastim chez les patients traités par chimiothérapie myélosuppressive, il était mis en évidence une tendance vers un nombre réduit de neutropénie fébrile avec le pegfilgrastim (13%) par rapport au filgrastim (Green et al., 2003). Dans le contexte de chimiothérapies de sarcomes chez les enfants et les jeunes adultes, une neutropénie fébrile était observée durant 29% des cycles de chimiothérapies sous traitement par pegfilgrastim contre 47% des cycles sous filgrastim dans une autre étude (Fox et al., 2009). Ces résultats bien que non statistiquement significatifs (mais il s'agissait de critères de jugement secondaires) ainsi que la durée insuffisante d'administration du lenograstim ou du filgrastim peuvent expliquer, selon nous, le taux important de neutropénies fébriles observé dans notre étude. Il est également à noter que 21% des patientes avaient reçu une irradiation pelvienne adjuvante ; ceci peut également expliquer une partie de l'importance de la toxicité hématologique. Le risque principal lié à l'utilisation du protocole API est donc celui de la neutropénie fébrile qui rend obligatoire la prescription de G-CSF afin d'éviter toute complication grave. A l'heure actuelle, nous recommandons l'utilisation de pegfilgrastim en prophylaxie primaire chez les patientes traitées par API pour un léiomyosarcome utérin métastatique. Au prix de cette toxicité, le taux de réponse et la survie globale sont encourageants.

Ceci nous amène à discuter le biais de confusion concernant les résultats en survie sans progression et en survie globale de cette étude. En effet, bien que les temps médian rapportés ici soient particulièrement intéressants, il faut noter qu'ils reflètent non seulement l'effet de la chimiothérapie par API mais également la prise en charge multimodale appliquée à l'IGR pour la prise en charge de ces patientes : la chimiothérapie est associée à chaque fois que possible à des traitements

locorégionaux (chirurgie, radiologie interventionnelle, radiothérapie) des sites métastatiques. Quatre des cinq patientes n'ayant pas présenté de rechute après la première ligne ont bénéficié d'une exérèse chirurgicale de leurs localisations métastatiques pulmonaire ou péritonéale. Ceci confirme les données rapportées par le groupe sarcome français et l'équipe du MSKCC sur l'amélioration du pronostic des patientes pouvant bénéficier d'une chirurgie des localisations métastatiques (Penel et al., 2010; Leitao et al., 2012b).

La chimiothérapie par API en première ligne de traitement des patientes atteintes de léiomyosarcome métastatique ou en rechute doit donc s'intégrer dans une stratégie de prise en charge globale des malades. En cas de maladie multi-métastatique chez une patiente en mauvais état général ou présentant des comorbidités et/ou âgée, il ne paraît pas licite de proposer une association doxorubicine/cisplatine/ifosfamide car l'objectif dans cette situation est d'obtenir un contrôle tumoral pour maintenir une bonne qualité de vie sans trop de toxicité.

En revanche, chez une patiente jeune, en bon état général et présentant une maladie oligométastatique, éventuellement résécable, la chimiothérapie par API a toute sa place dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique multimodale associant traitements systémiques et locorégionaux : au prix d'un traitement agressif, il est possible d'obtenir des taux de réponse et surtout des survies prolongées chez ces patientes porteuses de maladies réputées de mauvais pronostic.

CONCLUSION

Le léiomyosarcome utérin est une maladie rare et de mauvais pronostic, en particulier au stade métastatique. La rareté de cette tumeur nécessite qu'elle soit prise en charge dans des centres de référence afin d'avoir une prise en charge diagnostique, chirurgicale et médicale optimale. La prise en charge initiale est un challenge dans la mesure où cette maladie est le plus souvent découverte fortuitement chez une patiente chez qui était suspecté un simple fibrome alors que la qualité de la chirurgie initiale est fondamentale pour le pronostic de ces patientes.

Malgré des progrès dans la connaissance de la biologie de ces tumeurs, il n'existe pas à l'heure actuelle de thérapie ciblant un mécanisme oncogénique « driver » de cette maladie. Les traitements systémiques reposent donc très largement sur la chimiothérapie cytotoxique classique. La chimiothérapie a probablement une place dans la prise en charge adjuvante car elle augmente la survie sans maladie mais son impact sur la survie globale et le protocole le plus adapté restent encore à déterminer.

Dans les formes localement avancées ou métastatiques, le pronostic est sombre avec une survie globale de l'ordre de 12-14 mois malgré une polychimiothérapie de première ligne dans les différentes études citées plus haut. La doxorubicine reste la chimiothérapie de référence en première ligne, seule ou en association avec l'ifosfamide qui donne des taux de réponse de l'ordre de 30%. L'association docetaxel/gemcitabine en première ligne permet d'obtenir des résultats intéressants avec 36% de taux de réponse et 16 mois de survie globale médiane.

Nous rapportons ici les résultats de l'association doxorubicine/cisplatine/ifosfamide dans cette situation : cette chimiothérapie permet d'obtenir un taux de réponse de 48% et une survie globale médiane de 26.6 mois au prix d'une toxicité importante avec un risque de neutropénie fébrile. Notre étude illustre la nécessité de bien sélectionner les patientes avant de décider d'un traitement systémique et surtout la nécessité de l'intégrer dans une stratégie thérapeutique globale. En effet, les résultats que nous rapportons sont non seulement liés à l'efficacité de l'association API de chimiothérapie mais également à la prise en charge multimodale chez des patientes jeunes en bon état général dont on sait qu'elle peut améliorer la survie globale. Cette stratégie thérapeutique permet donc d'offrir à des patientes sélectionnées des survies prolongées.

Enfin, il est nécessaire de maintenir une activité de recherche clinique pour ces maladies rares ; ceci permet d'améliorer le traitement des malades mais également de collecter du matériel biologique et constituer des tumorothèques qui sont indispensables pour développer une recherche translationnelle de qualité. Les essais cliniques dans les sarcomes sont de plus en plus développés en fonction des différents sous-types histologiques avec des traitements ciblant un sous-type particulier de sarcome. En ce qui concerne les léiomyosarcomes, la localisation (tissus mous versus utérus) semble importante en raison de différences biologiques et possiblement de chimiosensibilité entre les entités. De ce fait, les essais concernant les léiomyosarcomes menés au sein du groupe sarcome français sont stratifiés à chaque fois que cela est possible entre léiomyosarcome utérin et léiomyosarcome non-utérin ; c'est le cas de la phase II TAXOGEM et également de la phase II LMS02, en cours, et qui teste l'association trabectedine et doxorubicine en première ligne. Si le nombre de malades à inclure est trop important, ces deux entités peuvent être réunis afin d'assurer une puissance statistique suffisante, comme dans l'essai LMS03, actuellement en cours et testant l'association gemcitabine et pazopanib en deuxième ligne de traitement des léiomyosarcomes métastatiques. Tous ces essais cliniques sont rendus possibles par le travail collaboratif en réseau au sein du groupe sarcome français et permettent d'améliorer nos connaissances et surtout la prise en charge de nos patientes atteintes de cette maladie rare.

BIBLIOGRAPHIE

- Akhan, S.E., Yavuz, E., Tecer, A., Iyibozkurt, C.A., Topuz, S., Tuzlali, S., Bengisu, E., and Berkman, S. (2005). The expression of Ki-67, p53, estrogen and progesterone receptors affecting survival in uterine leiomyosarcomas. A clinicopathologic study. *Gynecol. Oncol.* 99, 36–42.
- Amant, F., Coosemans, A., Debiec-Rychter, M., Timmerman, D., and Vergote, I. (2009). Clinical management of uterine sarcomas. *Lancet Oncol* 10, 1188–1198.
- Amant, F., de la Rey, M., Dorfling, C.M., van der Walt, L., Dreyer, G., Dreyer, L., Vergote, I., Lindeque, B.G., and Van Rensburg, E.J. (2002). PTEN mutations in uterine sarcomas. *Gynecol. Oncol.* 85, 165–169.
- Arend, R., Bagaria, M., Lewin, S.N., Sun, X., Deutsch, I., Burke, W.M., Herzog, T.J., and Wright, J.D. (2010). Long-term outcome and natural history of uterine adenosarcomas. *Gynecol. Oncol.* 119, 305–308.
- Baird, K., Davis, S., Antonescu, C.R., Harper, U.L., Walker, R.L., Chen, Y., Glatfelter, A.A., Duray, P.H., and Meltzer, P.S. (2005). Gene expression profiling of human sarcomas: insights into sarcoma biology. *Cancer Res.* 65, 9226–9235.
- Barakat, R.R., Markman, M., and Randall, M. (2009). Principles and practice of gynecologic oncology. (Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins).
- Barker, K.T., Bevan, S., Wang, R., Lu, Y.-J., Flanagan, A.M., Bridge, J.A., Fisher, C., Finlayson, C.J., Shipley, J., and Houlston, R.S. (2002). Low frequency of somatic mutations in the FH/multiple cutaneous leiomyomatosis gene in sporadic leiomyosarcomas and uterine leiomyomas. *Br. J. Cancer* 87, 446–448.
- Beck, A.H., Lee, C.-H., Witten, D.M., Gleason, B.C., Edris, B., Espinosa, I., Zhu, S., Li, R., Montgomery, K.D., Marinelli, R.J., et al. (2010). Discovery of molecular subtypes in leiomyosarcoma through integrative molecular profiling. *Oncogene* 29, 845–854.
- Bell, S.W., Kempson, R.L., and Hendrickson, M.R. (1994). Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 18, 535–558.
- Blom, R., Guerrieri, C., Stål, O., Malmström, H., and Simonsen, E. (1998). Leiomyosarcoma of the uterus: A clinicopathologic, DNA flow cytometric, p53, and mdm-2 analysis of 49 cases. *Gynecol. Oncol.* 68, 54–61.
- Botsis, D., Koliopoulos, C., Kondi-Pafitis, A., and Creatas, G. (2006). Myxoid leiomyosarcoma of the uterus in a patient receiving tamoxifen therapy: a case report. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 25, 173–175.

Brooks, S.E., Zhan, M., Cote, T., and Baquet, C.R. (2004). Surveillance, Epidemiology, and End Results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989–1999. *Gynecologic Oncology* 93, 204–208.

Cesne, A.L., Blay, J.Y., Judson, I., Oosterom, A.V., Verweij, J., Radford, J., Lorigan, P., Rodenhuis, S., Ray-Coquard, I., Bonvalot, S., et al. (2005). Phase II Study of ET-743 in Advanced Soft Tissue Sarcomas: A European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Trial. *JCO* 23, 576–584.

Chaplain, G., Cuisenier, J., Milan, C., Smail, M., Janoray, P., Collin, F., Déchelotte, D., Michiels-Marzais, D., Jahier, J., and Michiels, R. (1994). [Cancers of the corpus uteri on the Côte-d'Or 1982-1990. Incidence, clinical stage and survival]. *Bull Cancer* 81, 691–697.

Chauveinc, L., Deniaud, E., Plancher, C., Sastre, X., Amsani, F., de la Rochefordiere, A., Rozemberg, H., and Clough, K.B. (1999). Uterine sarcomas: the Curie Institut experience. Prognosis factors and adjuvant treatments. *Gynecol. Oncol.* 72, 232–237.

Chawla, S.P., Blay, J., Ray-Coquard, I.L., Le Cesne, A., Staddon, A.P., Milhem, M.M., Penel, N., Riedel, R.F., Bui Nguyen, B., Cranmer, L.D., et al. (2011). Results of the phase III, placebo-controlled trial (SUCCEED) evaluating the mTOR inhibitor ridaforolimus (R) as maintenance therapy in advanced sarcoma patients (pts) following clinical benefit from prior standard cytotoxic chemotherapy (CT). *ASCO Meeting Abstracts* 29, 10005.

Chesnais, A.-L., Watkin, E., Beurton, D., and Devouassoux-Shisheboran, M. (2011). Tumeurs mésoenchymateuses myxoïdes du corps utérin : tumeurs du stroma endométrial et tumeurs musculaires lisses, dans leur variante myxoïde. *Annales De Pathologie* 31, 152–158.

Cho, Y.L., Bae, S., Koo, M.S., Kim, K.M., Chun, H.-J., Kim, C.K., Ro, D.Y., Kim, J.H., Lee, C.-H., Kim, Y.-W., et al. (2005). Array comparative genomic hybridization analysis of uterine leiomyosarcoma. *Gynecologic Oncology* 99, 545–551.

Choi, H., Charnsangavej, C., Faria, S.C., Macapinlac, H.A., Burgess, M.A., Patel, S.R., Chen, L.L., Podoloff, D.A., and Benjamin, R.S. (2007). Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J. Clin. Oncol.* 25, 1753–1759.

Christopherson, W.M., Williamson, E.O., and Gray, L.A. (1972). Leiomyosarcoma of the uterus. *Cancer* 29, 1512–1517.

- Coindre, J.M., Nguyen, B.B., Bonichon, F., de Mascarel, I., and Trojani, M. (1988). Histopathologic grading in spindle cell soft tissue sarcomas. *Cancer* 61, 2305–2309.
- Coosemans, A., Van Calster, B., Verbist, G., Moerman, P., Vergote, I., Van Gool, S.W., and Amant, F. (2011). Wilms tumor gene 1 (WT1) is a prognostic marker in high-grade uterine sarcoma. *Int. J. Gynecol. Cancer* 21, 302–308.
- Cramer, S.F., Newcomb, P.M., and Bonfiglio, T.A. (2007). Myometrial dysplasia (atypical myometrial hyperplasia). *Hum. Pathol.* 38, 652–655.
- Currie, J., Blessing, J.A., Muss, H.B., Fowler, J., Berman, M., and Burke, T.W. (1996). Combination chemotherapy with hydroxyurea, dacarbazine (DTIC), and etoposide in the treatment of uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol* 61, 27–30.
- D'Angelo, E., Espinosa, I., Ali, R., Gilks, C.B., Rijn, M. van de, Lee, C.-H., and Prat, J. (2011). Uterine leiomyosarcomas: tumor size, mitotic index, and biomarkers Ki67, and Bcl-2 identify two groups with different prognosis. *Gynecol. Oncol.* 121, 328–333.
- D'Angelo, E., and Prat, J. (2010). Uterine sarcomas: a review. *Gynecol. Oncol* 116, 131–139.
- Delaloge, S., Pautier, P., and Duvillard, P. (2004). Tamoxifen-related uterine malignancies: carcinomas or sarcomas? *Int. J. Gynecol. Cancer* 14, 395.
- Denschlag, D., Masoud, I., Stanimir, G., and Gilbert, L. (2007). Prognostic factors and outcome in women with uterine sarcoma. *Eur J Surg Oncol* 33, 91–95.
- Ducimetière, F., Lurkin, A., Ranchère-Vince, D., Decouvlaere, A.-V., Péoc'h, M., Istier, L., Chalabreysse, P., Muller, C., Alberti, L., Bringuier, P.-P., et al. (2011). Incidence of sarcoma histotypes and molecular subtypes in a prospective epidemiological study with central pathology review and molecular testing. *PLoS ONE* 6, e20294.
- Duclos, J., Valent, A., Malouf, G., Drusch, F., Auger, N., Vielh, P., Vassal, G., Duvillard, P., and Pautier, P. (2010). Immunohistochemical study and fluorescent in situ hybridization analysis of JAZF1 in 67 cases of endometrial stromal tumors collected in a tissue microarray. *ASCO Meeting Abstracts* 28, 10069.
- Duvillard, P. (2012). Pathologie gynécologique. Cas no 7. Tumeur musculaire lisse utérine de malignité incertaine (STUMP). *Annales De Pathologie* 32, 211–213.
- Edmonson, J.H., Blessing, J.A., Cosin, J.A., Miller, D.S., Cohn, D.E., and Rotmensch, J. (2002). Phase II study of mitomycin, doxorubicin, and cisplatin in the treatment of advanced uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol* 85, 507–510.

Einstein, M.H., Barakat, R.R., Chi, D.S., Sonoda, Y., Alektiar, K.M., Hensley, M.L., and Abu-Rustum, N.R. (2008). Management of uterine malignancy found incidentally after supracervical hysterectomy or uterine morcellation for presumed benign disease. *Int. J. Gynecol. Cancer* 18, 1065–1070.

Eisenhauer, E.A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L.H., Sargent, D., Ford, R., Dancey, J., Arbuck, S., Gwyther, S., Mooney, M., et al. (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer* 45, 228–247.

Espinosa, I., Beck, A.H., Lee, C.-H., Zhu, S., Montgomery, K.D., Marinelli, R.J., Ganjoo, K.N., Nielsen, T.O., Gilks, C.B., West, R.B., et al. (2009). Coordinate expression of colony-stimulating factor-1 and colony-stimulating factor-1-related proteins is associated with poor prognosis in gynecological and nongynecological leiomyosarcoma. *Am. J. Pathol.* 174, 2347–2356.

Evans, H.L., Chawla, S.P., Simpson, C., and Finn, K.P. (1988). Smooth muscle neoplasms of the uterus other than ordinary leiomyoma. A study of 46 cases, with emphasis on diagnostic criteria and prognostic factors. *Cancer* 62, 2239–2247.

FIGO (2009). FIGO staging for uterine sarcomas. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 104, 179.

Fox, E., Widemann, B.C., Hawkins, D.S., Jayaprakash, N., Dagher, R., Aikin, A.A., Bernstein, D., Long, L., Mackall, C., Helman, L., et al. (2009). Randomized trial and pharmacokinetic study of pegfilgrastim versus filgrastim after dose-intensive chemotherapy in young adults and children with sarcomas. *Clin. Cancer Res.* 15, 7361–7367.

Geller, M.A., Argenta, P., Bradley, W., Dusenbery, K.E., Brooker, D., Downs, L.S., Jr, Judson, P.L., Carson, L.F., and Boente, M.P. (2004). Treatment and recurrence patterns in endometrial stromal sarcomas and the relation to c-kit expression. *Gynecol. Oncol.* 95, 632–636.

Giuntoli, R.L., 2nd, Metzinger, D.S., DiMarco, C.S., Cha, S.S., Sloan, J.A., Keeney, G.L., and Gostout, B.S. (2003). Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol. Oncol.* 89, 460–469.

Goh, A.M., Coffill, C.R., and Lane, D.P. (2011). The role of mutant p53 in human cancer. *J. Pathol.* 223, 116–126.

van der Graaf, W.T.A., Blay, J.-Y., Chawla, S.P., Kim, D.-W., Bui-Nguyen, B., Casali, P.G., Schöffski, P., Aglietta, M., Staddon, A.P., Beppu, Y., et al. (2012). Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 379, 1879–1886.

Green, M.D., Koelbl, H., Baselga, J., Galid, A., Guillem, V., Gascon, P., Siena, S., Lalisang, R.I., Samonigg, H., Clemens, M.R., et al. (2003). A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann. Oncol.* 14, 29–35.

Greer, B., and Koh, W. (2012). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Uterine Neoplasms (National Comprehensive Cancer Network).

Hall, K.L., Teneriello, M.G., Taylor, R.R., Lemon, S., Ebina, M., Linnoila, R.I., Norris, J.H., Park, R.C., and Birrer, M.J. (1997). Analysis of Ki-ras, p53, and MDM2 genes in uterine leiomyomas and leiomyosarcomas. *Gynecol. Oncol.* 65, 330–335.

Hannigan, E.V., Freedman, R.S., and Rutledge, F.N. (1983). Adjuvant chemotherapy in early uterine sarcoma. *Gynecol. Oncol.* 15, 56–64.

Harlow, B.L., Weiss, N.S., and Lofton, S. (1986). The epidemiology of sarcomas of the uterus. *J. Natl. Cancer Inst.* 76, 399–402.

Hensley, M.L., Blessing, J.A., Degeest, K., Abulafia, O., Rose, P.G., and Homesley, H.D. (2008a). Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as second-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II study. *Gynecol. Oncol* 109, 323–328.

Hensley, M.L., Blessing, J.A., Mannel, R., and Rose, P.G. (2008b). Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as first-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II trial. *Gynecol. Oncol* 109, 329–334.

Hensley, M.L., Blessing, J.A., Mannel, R., and Rose, P.G. (2008c). Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as first-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II trial. *Gynecol. Oncol* 109, 329–334.

Hensley, M.L., Ishill, N., Soslow, R., Larkin, J., Abu-Rustum, N., Sabbatini, P., Konner, J., Tew, W., Spriggs, D., and Aghajanian, C.A. (2009a). Adjuvant gemcitabine plus docetaxel for completely resected stages I-IV high grade uterine leiomyosarcoma: Results of a prospective study. *Gynecol. Oncol* 112, 563–567.

Hensley, M.L., Sill, M.W., Scribner, D.R., Jr, Brown, J., Debernardo, R.L., Hartenbach, E.M., McCourt, C.K., Bosscher, J.R., and Gehrig, P.A. (2009b). Sunitinib malate in the treatment of recurrent or persistent uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II study. *Gynecol. Oncol* 115, 460–465.

Hernando, E., Charytonowicz, E., Dudas, M.E., Menendez, S., Matushansky, I., Mills, J., Socci, N.D., Behrendt, N., Ma, L., Maki, R.G., et al. (2007). The AKT-mTOR

pathway plays a critical role in the development of leiomyosarcomas. *Nat. Med.* 13, 748–753.

Hornback, N.B., Omura, G., and Major, F.J. (1986). Observations on the use of adjuvant radiation therapy in patients with stage I and II uterine sarcoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 12, 2127–2130.

Iasonos, A., Keung, E., Zivanovic, O., Mancari, R., Peiretti, M., Nucci, M., George, S., Colombo, N., Carinelli, S., Hensley, M.L., et al. (2012). External validation of a nomogram predicting overall survival (OS) of women with uterine leiomyosarcoma (ULMS). *ASCO Meeting Abstracts* 30, 5090.

Ioffe, Y.J., Li, A.J., Walsh, C.S., Karlan, B.Y., Leuchter, R., Forscher, C., and Cass, I. (2009). Hormone receptor expression in uterine sarcomas: prognostic and therapeutic roles. *Gynecol. Oncol* 115, 466–471.

Italiano, A., Kind, M., Stoeckle, E., Jones, N., Coindre, J.-M., and Bui, B. (2011). Temsirolimus in advanced leiomyosarcomas: patterns of response and correlation with the activation of the mammalian target of rapamycin pathway. *Anticancer Drugs* 22, 463–467.

Kapp, D.S., Shin, J.Y., and Chan, J.K. (2008). Prognostic factors and survival in 1396 patients with uterine leiomyosarcomas: emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy. *Cancer* 112, 820–830.

Kelley, T.W., Borden, E.C., and Goldblum, J.R. (2004). Estrogen and progesterone receptor expression in uterine and extrauterine leiomyosarcomas: an immunohistochemical study. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 12, 338–341.

Kim, W.Y., Chang, S.-J., Chang, K.-H., Yoon, J.-H., Kim, J.H., Kim, B.-G., Bae, D.-S., and Ryu, H.-S. (2009). Uterine leiomyosarcoma: 14-year two-center experience of 31 cases. *Cancer Res Treat* 41, 24–28.

Kloos, I., Delaloge, S., Pautier, P., Di Palma, M., Goupil, A., Duvillard, P., Cailleux, P.E., and Lhomme, C. (2002). Tamoxifen-related uterine carcinosarcomas occur under/after prolonged treatment: report of five cases and review of the literature. *Int. J. Gynecol. Cancer* 12, 496–500.

Koivisto-Korander, R., Butzow, R., Koivisto, A.-M., and Leminen, A. (2011). Immunohistochemical studies on uterine carcinosarcoma, leiomyosarcoma, and endometrial stromal sarcoma: expression and prognostic importance of ten different markers. *Tumour Biol.* 32, 451–459.

Koontz, J.I., Soreng, A.L., Nucci, M., Kuo, F.C., Pauwels, P., van Den Berghe, H., Dal Cin, P., Fletcher, J.A., and Sklar, J. (2001). Frequent fusion of the JAZF1 and JJAZ1 genes in endometrial stromal tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98, 6348–6353.

- Krivak, T.C., Seidman, J.D., McBroom, J.W., MacKoul, P.J., Aye, L.M., and Rose, G.S. (2001). Uterine adenosarcoma with sarcomatous overgrowth versus uterine carcinosarcoma: comparison of treatment and survival. *Gynecol. Oncol.* 83, 89–94.
- Kushner, D.M., Webster, K.D., Belinson, J.L., Rybicki, L.A., Kennedy, A.W., and Markman, M. (2000). Safety and efficacy of adjuvant single-agent ifosfamide in uterine sarcoma. *Gynecol. Oncol* 78, 221–227.
- Lancaster, J.M., Risinger, J.I., Carney, M.E., Barrett, J.C., and Berchuck, A. (2001). Mutational analysis of the PTEN gene in human uterine sarcomas. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 184, 1051–1053.
- Larson, B., Silfverswärd, C., Nilsson, B., and Pettersson, F. (1990). Prognostic factors in uterine leiomyosarcoma. A clinical and histopathological study of 143 cases. The Radiumhemmet series 1936-1981. *Acta Oncol* 29, 185–191.
- Lee, C.-H., Espinosa, I., Vrijaldenhoven, S., Subramanian, S., Montgomery, K.D., Zhu, S., Marinelli, R.J., Peterse, J.L., Poulin, N., Nielsen, T.O., et al. (2008). Prognostic significance of macrophage infiltration in leiomyosarcomas. *Clin. Cancer Res.* 14, 1423–1430.
- Lee, C.-H., Ou, W.-B., Mariño-Enriquez, A., Zhu, M., Mayeda, M., Wang, Y., Guo, X., Brunner, A.L., Amant, F., French, C.A., et al. (2012). 14-3-3 fusion oncogenes in high-grade endometrial stromal sarcoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 109, 929–934.
- Lee, Y.-F., John, M., Edwards, S., Clark, J., Flohr, P., Maillard, K., Edema, M., Baker, L., Mangham, D.C., Grimer, R., et al. (2003). Molecular classification of synovial sarcomas, leiomyosarcomas and malignant fibrous histiocytomas by gene expression profiling. *Br. J. Cancer* 88, 510–515.
- Lee, Y.-F., John, M., Falconer, A., Edwards, S., Clark, J., Flohr, P., Roe, T., Wang, R., Shipley, J., Grimer, R.J., et al. (2004). A gene expression signature associated with metastatic outcome in human leiomyosarcomas. *Cancer Res.* 64, 7201–7204.
- Lehtonen, H.J., Kiuru, M., Ylisaukko-oja, S.K., Salovaara, R., Herva, R., Koivisto, P.A., Vierimaa, O., Aittomäki, K., Pukkala, E., Launonen, V., et al. (2006). Increased risk of cancer in patients with fumarate hydratase germline mutation. *Journal of Medical Genetics* 43, 523–526.
- Leibsohn, S., d' Ablain, G., Mishell, D.R., Jr, and Schlaerth, J.B. (1990). Leiomyosarcoma in a series of hysterectomies performed for presumed uterine leiomyomas. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 162, 968–974; discussion 974–976.
- Leitao, M.M., Brennan, M.F., Hensley, M., Sonoda, Y., Hummer, A., Bhaskaran, D., Venkatraman, E., Alektiar, K., and Barakat, R.R. (2002). Surgical resection of pulmonary and extrapulmonary recurrences of uterine leiomyosarcoma. *Gynecol. Oncol.* 87, 287–294.

Leitao, M.M., Jr, Hensley, M.L., Barakat, R.R., Aghajanian, C., Gardner, G.J., Jewell, E.L., O’Cearbhaill, R., and Soslow, R.A. (2012a). Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors and outcomes in patients with newly diagnosed uterine leiomyosarcoma. *Gynecol. Oncol.* 124, 558–562.

Leitao, M.M., Jr, Zivanovic, O., Chi, D.S., Hensley, M.L., O’Cearbhaill, R., Soslow, R.A., and Barakat, R.R. (2012b). Surgical cytoreduction in patients with metastatic uterine leiomyosarcoma at the time of initial diagnosis. *Gynecol. Oncol.* 125, 409–413.

Leitao, M.M., Soslow, R.A., Nonaka, D., Olshen, A.B., Aghajanian, C., Sabbatini, P., Dupont, J., Hensley, M., Sonoda, Y., Barakat, R.R., et al. (2004). Tissue microarray immunohistochemical expression of estrogen, progesterone, and androgen receptors in uterine leiomyomata and leiomyosarcoma. *Cancer* 101, 1455–1462.

Leung, F., Terzibachian, J.-J., Gay, C., Chung Fat, B., Aouar, Z., Lassabe, C., Maillot, R., and Riethmuller, D. (2009). [Hysterectomies performed for presumed leiomyomas: should the fear of leiomyosarcoma make us apprehend non laparotomic surgical routes?]. *Gynecol Obstet Fertil* 37, 109–114.

Levi, F., La Vecchia, C., Randimbison, L., and Te, V.-C. (1999). Descriptive epidemiology of soft tissue sarcomas in Vaud, Switzerland. *European Journal of Cancer* 35, 1711–1716.

Liu, F.S., Kohler, M.F., Marks, J.R., Bast, R.C., Jr, Boyd, J., and Berchuck, A. (1994). Mutation and overexpression of the p53 tumor suppressor gene frequently occurs in uterine and ovarian sarcomas. *Obstet Gynecol* 83, 118–124.

Long, H.J., 3rd, Blessing, J.A., and Sorosky, J. (2005). Phase II trial of dacarbazine, mitomycin, doxorubicin, and cisplatin with sargramostim in uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 99, 339–342.

Look, K.Y., Sandler, A., Blessing, J.A., Lucci, J.A., 3rd, and Rose, P.G. (2004). Phase II trial of gemcitabine as second-line chemotherapy of uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group (GOG) Study. *Gynecol. Oncol* 92, 644–647.

Mackay, H.J., Buckanovich, R.J., Hirte, H., Correa, R., Hoskins, P., Biagi, J., Martin, L.P., Fleming, G.F., Morgan, R., Wang, L., et al. (2012). A phase II study single agent of aflibercept (VEGF Trap) in patients with recurrent or metastatic gynecologic carcinosarcomas and uterine leiomyosarcoma. A trial of the Princess Margaret Hospital, Chicago and California Cancer Phase II Consortia. *Gynecol. Oncol.* 125, 136–140.

Mahdavi, A., Monk, B.J., Ragazzo, J., Hunter, M.I., Lentz, S.E., Vasilev, S.A., and Tewari, K.S. (2009). Pelvic radiation improves local control after hysterectomy for

uterine leiomyosarcoma: a 20-year experience. *Int. J. Gynecol. Cancer* 19, 1080–1084.

Malouf, G.G., Duclos, J., Rey, A., Duvillard, P., Lazar, V., Haie-Meder, C., Balleyguier, C., Morice, P., Lhomme, C., and Pautier, P. (2010). Impact of adjuvant treatment modalities on the management of patients with stages I-II endometrial stromal sarcoma. *Ann. Oncol* 21, 2102–2106.

Mayerhofer, K., Obermair, A., Windbichler, G., Petru, E., Kaider, A., Hefler, L., Czerwenka, K., Leodolter, S., and Kainz, C. (1999). Leiomyosarcoma of the uterus: a clinicopathologic multicenter study of 71 cases. *Gynecol. Oncol* 74, 196–201.

von Mehren, M., Rankin, C., Goldblum, J.R., Demetri, G.D., Bramwell, V., Ryan, C.W., and Borden, E. (2012). Phase 2 Southwest Oncology Group-directed intergroup trial (S0505) of sorafenib in advanced soft tissue sarcomas. *Cancer* 118, 770–776.

Meza-Zepeda, L.A., Kresse, S.H., Barragan-Polania, A.H., Bjerkehagen, B., Ohnstad, H.O., Namløs, H.M., Wang, J., Kristiansen, B.E., and Myklebost, O. (2006). Array comparative genomic hybridization reveals distinct DNA copy number differences between gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas. *Cancer Res.* 66, 8984–8993.

Micci, F., Panagopoulos, I., Bjerkehagen, B., and Heim, S. (2006). Consistent rearrangement of chromosomal band 6p21 with generation of fusion genes JAZF1/PHF1 and EPC1/PHF1 in endometrial stromal sarcoma. *Cancer Res.* 66, 107–112.

Miller, D.S., Blessing, J.A., Kilgore, L.C., Mannel, R., and Van Le, L. (2000). Phase II trial of topotecan in patients with advanced, persistent, or recurrent uterine leiomyosarcomas: a Gynecologic Oncology Group Study. *Am. J. Clin. Oncol* 23, 355–357.

Mittal, K., and Joutovsky, A. (2007). Areas with benign morphologic and immunohistochemical features are associated with some uterine leiomyosarcomas. *Gynecol. Oncol.* 104, 362–365.

Mittal, K.R., Chen, F., Wei, J.J., Rihvani, K., Kurvathi, R., Streck, D., Dermody, J., and Toruner, G.A. (2009). Molecular and immunohistochemical evidence for the origin of uterine leiomyosarcomas from associated leiomyoma and symplastic leiomyoma-like areas. *Mod. Pathol.* 22, 1303–1311.

Miyajima, K., Tamiya, S., Oda, Y., Adachi, T., Konomoto, T., Toyoshiba, H., Masuda, K., and Tsuneyoshi, M. (2001). Relative quantitation of p53 and MDM2 gene expression in leiomyosarcoma; real-time semi-quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction. *Cancer Lett.* 164, 177–188.

Monk, B.J., Blessing, J.A., Street, D.G., Muller, C.Y., Burke, J.J., and Hensley, M.L. (2012). A phase II evaluation of trabectedin in the treatment of advanced, persistent, or recurrent uterine leiomyosarcoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol. Oncol.* 124, 48–52.

Morice, P., Rodrigues, A., Pautier, P., Rey, A., Camatte, S., Atallah, D., Pomel, C., Lhommé, C., Haie-Meder, C., Duvillard, P., et al. (2003a). [Surgery for uterine sarcoma: review of the literature and recommendations for the standard surgical procedure]. *Gynecol Obstet Fertil* 31, 147–150.

Morice, P., Rodriguez, A., Rey, A., Pautier, P., Atallah, D., Genestie, C., Pomel, C., Lhommé, C., Haie-Meder, C., Duvillard, P., et al. (2003b). Prognostic value of initial surgical procedure for patients with uterine sarcoma: analysis of 123 patients. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 24, 237–240.

Muss, H.B., Bundy, B., DiSaia, P.J., Homesley, H.D., Fowler, W.C., Jr, Creasman, W., and Jordan, E. (1985). Treatment of recurrent or advanced uterine sarcoma. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin and cyclophosphamide (a phase III trial of the Gynecologic Oncology Group). *Cancer* 55, 1648–1653.

Muss, H.B., Bundy, B.N., Adcock, L., and Beecham, J. (1990). Mitoxantrone in the treatment of advanced uterine sarcoma. A phase II trial of the Gynecologic Oncology Group. *Am. J. Clin. Oncol.* 13, 32–34.

Nielsen, T.O., West, R.B., Linn, S.C., Alter, O., Knowling, M.A., O'Connell, J.X., Zhu, S., Fero, M., Sherlock, G., Pollack, J.R., et al. (2002). Molecular characterisation of soft tissue tumours: a gene expression study. *Lancet* 359, 1301–1307.

Niemann, T.H., Raab, S.S., Lenel, J.C., Rodgers, J.R., and Robinson, R.A. (1995). p53 protein overexpression in smooth muscle tumors of the uterus. *Hum. Pathol.* 26, 375–379.

Nordal, R.R., and Thoresen, S.O. (1997). Uterine sarcomas in Norway 1956-1992: incidence, survival and mortality. *Eur. J. Cancer* 33, 907–911.

Norris, H.J., and Taylor, H.B. (1966). Mesenchymal tumors of the uterus. 3. A clinical and pathologic study of 31 carcinosarcomas. *Cancer* 19, 1459–1465.

O'Cearbhaill, R., Zhou, Q., Iasonos, A., Soslow, R.A., Leitao, M.M., Aghajanian, C., and Hensley, M.L. (2010). Treatment of advanced uterine leiomyosarcoma with aromatase inhibitors. *Gynecol. Oncol* 116, 424–429.

Odunsi, K., Moneke, V., Tammela, J., Ghamande, S., Seago, P., Driscoll, D., Marchetti, D., Baker, T., and Lele, S. (2004). Efficacy of adjuvant CYVADIC chemotherapy in early-stage uterine sarcomas: results of long-term follow-up. *Int. J. Gynecol. Cancer* 14, 659–664.

Okuno, S., Bailey, H., Mahoney, M.R., Adkins, D., Maples, W., Fitch, T., Ettinger, D., Erlichman, C., and Sarkaria, J.N. (2011). A phase 2 study of temsirolimus (CCI-779) in patients with soft tissue sarcomas: A study of the mayo phase 2 consortium (P2C). *Cancer*.

Oláh, K.S., Dunn, J.A., and Gee, H. (1992). Leiomyosarcomas have a poorer prognosis than mixed mesodermal tumours when adjusting for known prognostic factors: the result of a retrospective study of 423 cases of uterine sarcoma. *Br J Obstet Gynaecol* 99, 590–594.

Omura, G.A., Blessing, J.A., Major, F., Lifshitz, S., Ehrlich, C.E., Mangan, C., Beecham, J., Park, R., and Silverberg, S. (1985). A randomized clinical trial of adjuvant adriamycin in uterine sarcomas: a Gynecologic Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol* 3, 1240–1245.

Omura, G.A., Major, F.J., Blessing, J.A., Sedlacek, T.V., Thigpen, J.T., Creasman, W.T., and Zaino, R.J. (1983). A randomized study of adriamycin with and without dimethyl triazenoimidazole carboxamide in advanced uterine sarcomas. *Cancer* 52, 626–632.

Oosten, A.W., Seynaeve, C., Schmitz, P.I.M., den Bakker, M.A., Verweij, J., and Sleijfer, S. (2009). Outcomes of first-line chemotherapy in patients with advanced or metastatic leiomyosarcoma of uterine and non-uterine origin. *Sarcoma* 2009, 348910.

Packenham, J.P., du Manoir, S., Schrock, E., Risinger, J.I., Dixon, D., Denz, D.N., Evans, J.A., Berchuck, A., Barrett, J.C., Devereux, T.R., et al. (1997). Analysis of genetic alterations in uterine leiomyomas and leiomyosarcomas by comparative genomic hybridization. *Mol. Carcinog* 19, 273–279.

Panagopoulos, I., Micci, F., Thorsen, J., Gorunova, L., Eibak, A.M., Bjerkehagen, B., Davidson, B., and Heim, S. (2012). Novel Fusion of MYST/Esa1-Associated Factor 6 and PHF1 in Endometrial Stromal Sarcoma. *PLoS ONE* 7, e39354.

Park, J.-Y., Kim, D.-Y., Suh, D.-S., Kim, J.-H., Kim, Y.-M., Kim, Y.-T., and Nam, J.-H. (2008). Prognostic factors and treatment outcomes of patients with uterine sarcoma: analysis of 127 patients at a single institution, 1989-2007. *J. Cancer Res. Clin. Oncol* 134, 1277–1287.

Park, J.-Y., Park, S.-K., Kim, D.-Y., Kim, J.-H., Kim, Y.-M., Kim, Y.-T., and Nam, J.-H. (2011). The impact of tumor morcellation during surgery on the prognosis of patients with apparently early uterine leiomyosarcoma. *Gynecol. Oncol.* 122, 255–259.

Parker, W.H., Fu, Y.S., and Berek, J.S. (1994). Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. *Obstet Gynecol* 83, 414–418.

Patrikis, M.I., Bryan, E.J., Thomas, N.A., Rice, G.E., Quinn, M.A., Baker, M.S., and Campbell, I.G. (2003). Mutation analysis of CDP, TP53, and KRAS in uterine leiomyomas. *Mol. Carcinog.* 37, 61–64.

Patterson, H., Gill, S., Fisher, C., Law, M.G., Jayatilake, H., Fletcher, C.D., Thomas, M., Grimer, R., Gusterson, B.A., and Cooper, C.S. (1994). Abnormalities of the p53 MDM2 and DCC genes in human leiomyosarcomas. *Br. J. Cancer* 69, 1052–1058.

Pautier, P., Floquet, A., Gladieff, L., Berton-Rigaud, D., Piperno-Neumann, S., Selle, F., Guillemet, C., Ray-Coquard, I.L., Weber, B., Duvillard, P., et al. (2011). A randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and cisplatin in localized uterine sarcomas: Results from 81 randomized patients. *ASCO Meeting Abstracts* 29, 10022.

Pautier, P., Floquet, A., Penel, N., Piperno-Neumann, S., Isambert, N., Rey, A., Bompas, E., Cioffi, A., Delcambre, C., Cupissol, D., et al. (2012). 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). *Oncologist*.

Pautier, P., Genestie, C., Fizazi, K., Morice, P., Mottet, C., Haie-Meder, C., Le Cesne, A., and Lhommé, C. (2002a). Cisplatin-based chemotherapy regimen (DECAV) for uterine sarcomas. *Int. J. Gynecol. Cancer* 12, 749–754.

Pautier, P., Genestie, C., Fizazi, K., Morice, P., Mottet, C., Haie-Meder, C., Le Cesne, A., and Lhommé, C. (2002b). Cisplatin-based chemotherapy regimen (DECAV) for uterine sarcomas. *Int. J. Gynecol. Cancer* 12, 749–754.

Pautier, P., Genestie, C., Rey, A., Morice, P., Roche, B., Lhommé, C., Haie-Meder, C., and Duvillard, P. (2000). Analysis of clinicopathologic prognostic factors for 157 uterine sarcomas and evaluation of a grading score validated for soft tissue sarcoma. *Cancer* 88, 1425–1431.

Pautier, P., Rey, A., Haie-Meder, C., Kerbrat, P., Dutel, J.L., Gesta, P., Bryard, F., Morice, P., Duvillard, P., and Lhommé, C. (2004). Adjuvant chemotherapy with cisplatin, ifosfamide, and doxorubicin followed by radiotherapy in localized uterine sarcomas: results of a case-control study with radiotherapy alone. *Int. J. Gynecol. Cancer* 14, 1112–1117.

Pelmus, M., Penault-Llorca, F., Guillou, L., Collin, F., Bertrand, G., Trassard, M., Leroux, A., Floquet, A., Stoeckle, E., Thomas, L., et al. (2009). Prognostic factors in early-stage leiomyosarcoma of the uterus. *Int. J. Gynecol. Cancer* 19, 385–390.

Penel, N., Italiano, A., Isambert, N., Bompas, E., Bousquet, G., and Duffaud, F. (2010). Factors affecting the outcome of patients with metastatic leiomyosarcoma treated with doxorubicin-containing chemotherapy. *Ann Oncol* 21, 1361–1365.

- Perri, T., Korach, J., Sadetzki, S., Oberman, B., Fridman, E., and Ben-Baruch, G. (2009). Uterine leiomyosarcoma: does the primary surgical procedure matter? *Int. J. Gynecol. Cancer* 19, 257–260.
- Peters, W.A., 3rd, Howard, D.R., Andersen, W.A., and Figge, D.C. (1994). Uterine smooth-muscle tumors of uncertain malignant potential. *Obstet Gynecol* 83, 1015–1020.
- Piver, M.S., DeEulis, T.G., Lele, S.B., and Barlow, J.J. (1982). Cyclophosphamide, vincristine, adriamycin, and dimethyl-triazeno imidazole carboxamide (CYVADIC) for sarcomas of the female genital tract. *Gynecol. Oncol.* 14, 319–323.
- Piver, M.S., Lele, S.B., Marchetti, D.L., and Emrich, L.J. (1988). Effect of adjuvant chemotherapy on time to recurrence and survival of stage I uterine sarcomas. *J Surg Oncol* 38, 233–239.
- Quade, B.J., Wang, T.-Y., Sornberger, K., Dal Cin, P., Mutter, G.L., and Morton, C.C. (2004). Molecular pathogenesis of uterine smooth muscle tumors from transcriptional profiling. *Genes Chromosomes Cancer* 40, 97–108.
- Rammeh-Rommani, S., Mokni, M., Stita, W., Trabelsi, A., Hamissa, S., Sriha, B., Tahar-Yacoubi, M., and Korbi, S. (2005). [Uterine smooth muscle tumors: retrospective epidemiological and pathological study of 2760 cases]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 34, 568–571.
- Raspollini, M.R., Paglierani, M., Taddei, G.L., Villanucci, A., Amunni, G., and Taddei, A. (2004). The protooncogene c-KIT is expressed in leiomyosarcomas of the uterus. *Gynecol. Oncol.* 93, 718.
- Reed, N.S., Mangioni, C., Malmström, H., Scarfone, G., Poveda, A., Pecorelli, S., Tateo, S., Franchi, M., Jobsen, J.J., Coens, C., et al. (2008). 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* 44, 808–818.
- Sabatini, R., Di Fazio, F., and Loizzi, P. (1999). Uterine leiomyosarcoma in a postmenopausal woman treated with tamoxifen: case report. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 20, 327–328.
- Sanci, M., Dikis, C., Inan, S., Turkoz, E., Dicle, N., and Ispahi, C. (2011). Immunolocalization of VEGF, VEGF receptors, EGF-R and Ki-67 in leiomyoma, cellular leiomyoma and leiomyosarcoma. *Acta Histochem.* 113, 317–325.
- Schwartz, L.B., Diamond, M.P., and Schwartz, P.E. (1993). Leiomyosarcomas: clinical presentation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 168, 180–183.

Schwartz, S.M., and Weiss, N.S. (1990). Marital status and the incidence of sarcomas of the uterus. *Cancer Res.* 50, 1886–1889.

Schwartz, S.M., Weiss, N.S., Daling, J.R., Gammon, M.D., Liff, J.M., Watt, J., Lynch, C.F., Newcomb, P.A., Armstrong, B.K., and Thompson, W.D. (1996). Exogenous sex hormone use, correlates of endogenous hormone levels, and the incidence of histologic types of sarcoma of the uterus. *Cancer* 77, 717–724.

Schwartz, S.M., Weiss, N.S., Daling, J.R., Newcomb, P.A., Liff, J.M., Gammon, M.D., Thompson, W.D., Watt, J.D., Armstrong, B.K., and Weyer, P. (1991). Incidence of histologic types of uterine sarcoma in relation to menstrual and reproductive history. *Int. J. Cancer* 49, 362–367.

Setsu, N., Yamamoto, H., Kohashi, K., Endo, M., Matsuda, S., Yokoyama, R., Nishiyama, K., Iwamoto, Y., Dobashi, Y., and Oda, Y. (2011). The Akt/mammalian target of rapamycin pathway is activated and associated with adverse prognosis in soft tissue leiomyosarcomas. *Cancer*.

Skubitz, K.M., and Skubitz, A.P.N. (2003). Differential gene expression in leiomyosarcoma. *Cancer* 98, 1029–1038.

Slayton, R.E., Blessing, J.A., Angel, C., and Berman, M. (1987). Phase II trial of etoposide in the management of advanced and recurrent leiomyosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer Treat Rep* 71, 1303–1304.

Sleijfer, S., Ray-Coquard, I., Papai, Z., Le Cesne, A., Scurr, M., Schöffski, P., Collin, F., Pandite, L., Marreaud, S., De Brauwier, A., et al. (2009). Pazopanib, a Multikinase Angiogenesis Inhibitor, in Patients With Relapsed or Refractory Advanced Soft Tissue Sarcoma: A Phase II Study From the European Organisation for Research and Treatment of Cancer–Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC Study 62043). *JCO* 27, 3126–3132.

Soslow, R.A., and Oliva, E. (2009). Uterine cancer: pathology. In *Uterine Cancer: Screening, Diagnosis and Treatment*, (Dordrecht; New York: Humana Press), pp. 51–86.

Sutton, G., Blessing, J., Hanjani, P., and Kramer, P. (2005). Phase II evaluation of liposomal doxorubicin (Doxil) in recurrent or advanced leiomyosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol* 96, 749–752.

Sutton, G., Blessing, J.A., and Ball, H. (1999). Phase II trial of paclitaxel in leiomyosarcoma of the uterus: a gynecologic oncology group study. *Gynecol. Oncol* 74, 346–349.

Sutton, G., Blessing, J.A., and Malfetano, J.H. (1996). Ifosfamide and doxorubicin in the treatment of advanced leiomyosarcomas of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol* 62, 226–229.

- Sutton, G., Kavanagh, J.J., Wolfson, A., and Tornos, C. (2009). Corpus: Mesenchymal Tumors. In *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*, (Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins), pp. 733–763.
- Sutton, G.P., Blessing, J.A., Barrett, R.J., and McGehee, R. (1992). Phase II trial of ifosfamide and mesna in leiomyosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Am. J. Obstet. Gynecol* 166, 556–559.
- Švancárová, L., Blay, J., Judson, I., van Hoesel, Q.G.C., van Oosterom, A., le Cesne, A., Keizer, H., Hermans, C., van Glabbeke, M., Verweij, J., et al. (2002). Gemcitabine in advanced adult soft-tissue sarcomas. A phase II study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *European Journal of Cancer* 38, 556–559.
- Takamizawa, S., Minakami, H., Usui, R., Noguchi, S., Ohwada, M., Suzuki, M., and Sato, I. (1999). Risk of complications and uterine malignancies in women undergoing hysterectomy for presumed benign leiomyomas. *Gynecol. Obstet. Invest.* 48, 193–196.
- Talbot, S.M., Keohan, M.L., Hesdorffer, M., Orrico, R., Bagiella, E., Troxel, A.B., and Taub, R.N. (2003). A phase II trial of temozolomide in patients with unresectable or metastatic soft tissue sarcoma. *Cancer* 98, 1942–1946.
- Tavassoli, F.A., and Devilee, P. (2003). Chapter 4. Tumours of the uterine corpus. In *Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*, (Lyon: World Health Organization Classification of Tumours), pp. 217–257.
- Thigpen, J.T., Blessing, J.A., Beecham, J., Homesley, H., and Yordan, E. (1991). Phase II trial of cisplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced or recurrent uterine sarcomas: a Gynecologic Oncology Group study. *J. Clin. Oncol* 9, 1962–1966.
- Thigpen, J.T., Blessing, J.A., Orr, J.W., Jr, and DiSaia, P.J. (1986). Phase II trial of cisplatin in the treatment of patients with advanced or recurrent mixed mesodermal sarcomas of the uterus: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer Treat Rep* 70, 271–274.
- Tomlinson, I.P.M., Alam, N.A., Rowan, A.J., Barclay, E., Jaeger, E.E.M., Kelsell, D., Leigh, I., Gorman, P., Lamlum, H., Rahman, S., et al. (2002). Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer. *Nat. Genet.* 30, 406–410.
- Toro, J.R., Travis, L.B., Wu, H.J., Zhu, K., Fletcher, C.D.M., and Devesa, S.S. (2006). Incidence patterns of soft tissue sarcomas, regardless of primary site, in the surveillance, epidemiology and end results program, 1978-2001: An analysis of 26,758 cases. *Int. J. Cancer* 119, 2922–2930.

Trojani, M., Contesso, G., Coindre, J.M., Rouesse, J., Bui, N.B., de Mascarel, A., Goussot, J.F., David, M., Bonichon, F., and Lagarde, C. (1984). Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. *Int. J. Cancer* 33, 37–42.

de Vos, S., Wilczynski, S.P., Fleischhacker, M., and Koeffler, P. (1994). p53 alterations in uterine leiomyosarcomas versus leiomyomas. *Gynecol. Oncol.* 54, 205–208.

Wibmer, C., Leithner, A., Zielonke, N., Sperl, M., and Windhager, R. (2010). Increasing incidence rates of soft tissue sarcomas? A population-based epidemiologic study and literature review. *Ann. Oncol.* 21, 1106–1111.

Wright, J.D., Seshan, V.E., Shah, M., Schiff, P.B., Burke, W.M., Cohen, C.J., and Herzog, T.J. (2008). The role of radiation in improving survival for early-stage carcinosarcoma and leiomyosarcoma. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 199, 536.e1–8.

Wu, T.-I., Chang, T.-C., Hsueh, S., Hsu, K.-H., Chou, H.-H., Huang, H.-J., and Lai, C.-H. (2006). Prognostic factors and impact of adjuvant chemotherapy for uterine leiomyosarcoma. *Gynecol. Oncol.* 100, 166–172.

Yang, J., Du, X., Chen, K., Ylipää, A., Lazar, A.J.F., Trent, J., Lev, D., Pollock, R., Hao, X., Hunt, K., et al. (2009). Genetic aberrations in soft tissue leiomyosarcoma. *Cancer Lett.* 275, 1–8.

Ylisaukko-oja, S.K., Kiuru, M., Lehtonen, H.J., Lehtonen, R., Pukkala, E., Arola, J., Launonen, V., and Aaltonen, L.A. (2006). Analysis of fumarate hydratase mutations in a population-based series of early onset uterine leiomyosarcoma patients. *International Journal of Cancer* 119, 283–287.

Zivanovic, O., Jacks, L.M., Iasonos, A., Leitao, M.M., Jr, Soslow, R.A., Veras, E., Chi, D.S., Abu-Rustum, N.R., Barakat, R.R., Brennan, M.F., et al. (2012). A nomogram to predict postresection 5-year overall survival for patients with uterine leiomyosarcoma. *Cancer* 118, 660–669.

Zivanovic, O., Leitao, M.M., Iasonos, A., Jacks, L.M., Zhou, Q., Abu-Rustum, N.R., Soslow, R.A., Juretzka, M.M., Chi, D.S., Barakat, R.R., et al. (2009). 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.* 27, 2066–2072.

RÉSUMÉ: Introduction: Les léiomyosarcomes utérins (LMSU) sont des maladies rares au pronostic sombre. La chimiothérapie par doxorubicine, ifosfamide ou leur association permet d'obtenir un taux de réponse de 30% environ.

Objectif: Nous rapportons l'efficacité de la polychimiothérapie par doxorubicine, cisplatine et ifosfamide en première ligne de traitement des LMSU métastatiques ou localement avancés (LMSU-MLA).

Sujets et méthodes : Cette étude rétrospective monocentrique a inclut 38 patientes (pts) d'âge physiologique < 65 ans et traitées par doxorubicine 50 mg/m²J1, ifosfamide 3000mg/m²/j J1 & J2 et cisplatine 75 mg/m² J3 + G-CSF, J1=J21, 6 cycles

Résultats : L'âge médian était de 51 ans (40-64) avec 14 pts (37%) ayant une maladie métastatique multi site. Parmi 33 pts évaluable pour la réponse, le taux de réponse était de 48% avec 4 réponses complètes et 12 réponses partielles. La survie sans progression médiane était de 9,8 mois et la survie globale médiane de 26,6 mois. Les toxicités de grade 3-4 les plus fréquentes étaient la neutropénie (74%), la thrombopénie (60%), l'anémie (55%), la fatigue (18%) et les vomissements (13%). Trente-cinq pourcent des pts ont présenté une neutropénie fébrile.

Conclusion : Malgré la toxicité observée, la chimiothérapie par API permet d'obtenir des résultats encourageants chez des patientes jeunes en bon état général en première ligne de LMSU-MLA dans le cadre d'une prise en charge multimodale.

TITLE: Doxorubicin, cisplatin and ifosfamide (API) as first line therapy for advanced or metastatic uterine leiomyosarcoma.

ABSTRACT : Introduction : Uterine leiomyosarcomas (ULMS) are rare gynecologic malignancies characterized by a poor prognosis. Chemotherapy with doxorubicin or ifosfamide or both is associated with a 10 to 30% objective response rate (ORR).

Objective: We report efficacy and toxicity of doxorubicin, cisplatin and ifosfamide combination as first line treatment of metastatic or advanced ULMS (MR-ULMS).

Patients and methods: This monocentric study included 38 MR-ULMS patients (pts) with a physiological age < 65 y who were treated with doxorubicin 50 mg/m² d1, ifosfamide 3 g/m²/d d1d2 , cisplatin 75 mg/m² d3, + G-CSF; q 3 weeks up to 6 cycles.

Results: Median age was 51 (40-64), 14 pts (37%) had a multisite metastatic disease. Sixteen pts responded (4 CR + 12 PR) (ORR: 48%). Median progression free and overall survival were 9.8 and 26.6 months respectively. Main grade 3-4 toxicities in 38 pts were neutropenia (74%), thrombopenia (60%), anemia (55%), fatigue (18%) and vomiting (13%). Febrile neutropenia was observed in 35% of pts.

Conclusions: Despite toxicity observed, API is an effective treatment which compares favorably with other first line therapies for MR-ULMS pts.

DISCIPLINE : Oncologie médicale

MOTS CLÉS : léiomyosarcome de l'utérus, chimiothérapie, doxorubicine, ifosfamide, cisplatine, traitement multimodal.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR: UNIVERSITÉ PARIS V RENÉ DESCARTES
15, rue de l'école de médecine 75270 PARIS Cedex 06