



HAL
open science

Étude pronostique de 107 cas de léiomyosarcomes utérins

Manon Renaudin

► **To cite this version:**

Manon Renaudin. Étude pronostique de 107 cas de léiomyosarcomes utérins. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02433537

HAL Id: dumas-02433537

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02433537>

Submitted on 9 Jan 2020

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.

UNIVERSITE DE BORDEAUX
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2019

N° 3076

**THESE pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE**

Discipline : gynécologie-obstétrique

Présentée et soutenue publiquement le 12 septembre 2019 par

Manon RENAUDIN

Née le 05 septembre 1989 à Paris (75)

**ETUDE PRONOSTIQUE DE 107 CAS DE
LEIOMYOSARCOMES UTERINS**

Sous la direction du **Docteur Eberhard STOECKLE**

Rapporteur : Professeur Philippe MORICE

Membres du Jury :

Professeur Claude HOCKE

Président

Professeur Jean-Luc BRUN

Juré

Professeur Dominique DALLAY

Juré

Docteur Sabrina CROCE

Juré

Docteur Eberhard STOECKLE

Directeur et juré

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

A Monsieur le Professeur Claude HOCHE, président du jury

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Votre expertise chirurgicale variée, votre rigueur et votre sens critique sont un atout pour les internes que vous formez.

Je suis très heureuse de rejoindre votre équipe, et j'espère être à la hauteur de la confiance que vous m'accordez. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Jean-Luc Brun

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Votre expertise en cancérologie viendra enrichir ce travail. Je suis également honorée de pouvoir bientôt travailler avec vous. Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Dominique Dallay

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Votre implication auprès des internes et votre gentillesse sont remarquables. Recevez aujourd'hui le témoignage de ma sincère reconnaissance.

A Madame le Docteur Sabrina Croce

Vous me faites l'honneur de faire partie de ce jury de thèse. Votre expertise dans les sarcomes gynécologiques est un réel atout pour juger ce travail, et je vous remercie pour le temps que vous y avez consacré.

Soyez assurée de ma reconnaissance et de ma considération.

A Monsieur le Docteur Eberhard STOECKLE, directeur de thèse

Un grand merci d'avoir accepté de diriger cette thèse. Vous avez fait preuve d'une grande disponibilité et de patience et je vous remercie pour le temps que vous m'avez consacré. Vous m'avez guidée tout au long de ce travail, et votre confiance et vos conseils ont été précieux.

Vos valeurs, votre implication, votre technique chirurgicale, vos qualités humaines et professionnelles sont reconnues de tous.

Ce fût un honneur d'être votre dernière thésarde.

A mes proches,

Je remercie mes parents pour leur soutien pendant toutes ces (longues) années d'études, et pour leur présence dans les moments difficiles. Vous auriez préféré que je sois gériatre à Paris pour vous être plus utile, mais je n'ai pas de regret quant au choix de ma spécialité !

Merci à mes grandes sœurs modèles et mes sudistes de beaux-frères pour m'avoir supportée ! Je reviens de loin avec vous, il paraît que j'ai failli passer plus d'une fois par la fenêtre... Nous avons choisi des voies bien différentes mais sommes toujours aussi proches.

A mes amis qui se reconnaîtront, ces études auraient été bien tristes sans eux : les parisiens d'enfance, de Paris VI, les rencontres bordelaises et nantaises, les folles équipes paloises et bayonnaises, mes co-internes de gynéco, les « contourneurs » de l'extrême, et bien d'autres !

Merci à toutes les équipes qui ont participé à ma formation, avec une pensée toute particulière pour JR Sassin, qui m'a prise sous son aile (d'avion ?) pour mon premier semestre marmandais.

A Simon. Merci pour tout.

Et une pensée pour Léon, qui a bouleversé ma vie (et la rédaction de cette thèse ...).

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations.....	5
Index des tableaux.....	7
Index des figures :	8
<i>INTRODUCTION</i>	9
<i>MATERIEL ET METHODES</i>	11
Schéma de l'étude.....	11
Population de l'étude	11
Recueil des données.....	12
Facteurs pronostiques et analyse statistique	13
<i>RESULTATS</i>	16
Caractéristiques cliniques.....	16
Caractéristiques anatomopathologiques	19
Prise en charge complémentaire.....	21
Devenir des patientes	22
Analyse pronostique.....	26
Survie globale.....	26
Rechute locorégionale.....	30
Rechute métastatique	33
<i>DISCUSSION</i>	37
<i>CONCLUSION</i>	45
<i>BIBLIOGRAPHIE</i>	46
<i>ANNEXES</i>	51
<i>SERMENT D'HIPPOCRATE</i>	62

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACOG : *American College of Obstetricians and Gynecologists*

AJCC : *American Joint Committee on Cancer*

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

CINSARC : *Complexity INdex in SARComas*

DFS : *Disease Free Survival* (Survie sans maladie)

ESMO : *European Society for Medical Oncology*

FDA : *Food and Drug Administration*

FIGO : Fédération Internationale de Gynécologie et Obstétrique

FNCLCC : Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer

HPF : *High Power Field* (Champ à fort grossissement)

HR : *Hazard Ratio*

IC : Intervalle de Confiance

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LMS : Léiomyosarcomes

NCCN : *National Comprehensive Cancer Network*

NR : non renseigné

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : *Odds Ratio*

PEComa : *Perivascular Epithelioid Cell tumor* (Tumeur des cellules épithélioïdes périvasculaires)

PS : *Performance Status* (score de performance)

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RE : Récepteur à l'œstrogène

RH : Récepteurs hormonaux

RP : Récepteur à la progestérone

RR : Risque Relatif

RRePS : Réseau de Référence en Pathologie des Sarcomes et des tissus mous

SSE : Sarcome du Stroma Endométrial

STUMP : *Smooth muscle Tumours of Uncertain Malignant Potential* (Tumeurs musculaires lisses à malignité incertaine)

TDM : Tomodensitométrie

TEP : Tomographie par Émission de Positons

THM : Traitement Hormonal substitutif de la Ménopause

TTDP : *Time To Distant Progression* (Temps jusqu'à progression à distance)

TTLP : *Time To Local Progression* (Temps jusqu'à progression locorégionale)

UICC : *Union for International Cancer Control*

UTROSC : *Uterine Tumor Resembling Ovarian Sex Cord Tumor* (Tumeur utérine ressemblant à une tumeur des cordons sexuels)

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et chirurgicales (107 patientes).....	17
Tableau 2 : Caractéristiques tumorales (107 patientes)	20
Tableau 3 : Analyse pronostique sur la survie globale (107 patientes)	29
Tableau 4 : Analyse pronostique sur le contrôle locorégional (TTLP) (97 patientes).....	32
Tableau 5 : Analyse pronostique sur le contrôle à distance (TTDP) (76 patientes)	36

INDEX DES FIGURES :

Figure 1 : Diagramme de flux, inclusion des patientes.....	12
Figure 2 : Classification FIGO 2009 avant/après bilan d'extension.....	18
Figure 3 : Expression des récepteurs hormonaux	21
Figure 4 : Courbe de fonction de survie globale dans l'ensemble de la cohorte (107 patientes)	22
Figure 5 : Courbe de fonction de survie : TTLP.....	23
Figure 6 : Localisations métastatiques secondaires	24
Figure 7 : Courbe de fonction de survie : TTDP	25
Figure 8 : Courbes de survie des différents facteurs significatifs sur la survie globale (analyse univariée, 107 patientes)	27
Figure 9 : Courbes de survie des différents facteurs significatifs sur le contrôle locorégional (TTLP) (analyse univariée, 97 patientes)	31
Figure 10: Courbes de survie des différents facteurs significatifs sur le contrôle à distance (TTDP) (analyse univariée, 76 patientes)	34

INTRODUCTION

Les tumeurs malignes de l'utérus peuvent être divisées en trois grandes classes selon leur origine embryologique : les carcinomes, d'origine épithéliale ; les sarcomes, d'origine mésenchymateuse ; et les tumeurs mixtes d'origine épithéliale et mésenchymateuse (carcinosarcomes).

Les sarcomes utérins sont rares et représentent 3% de l'ensemble des cancers utérins, et 7% de l'ensemble des sarcomes (1–3). Ils dérivent des éléments mésenchymateux constituant le corps utérin : ils peuvent intéresser le myomètre (léiomyosarcomes, ou LMS) ou l'endomètre (sarcomes du stroma endométrial ou SSE, sarcomes indifférenciés, et adénosarcomes) (4). Ils sont répartis selon la classification OMS de 2014 (Annexe 1).

Les léiomyosarcomes utérins représentent la cause la plus fréquente (60%) des sarcomes utérins (4), soit environ 1% des cancers de l'utérus (3,5). Leur incidence est de 0,3 - 0,4/100.000 femmes par an (5,6).

Ce sont des tumeurs de diagnostic difficile. Il existe en effet peu d'arguments cliniques ou radiologiques permettant de suspecter un LMS utérin, et de le différencier d'un myome, a fortiori atypique, ou d'une tumeur musculaire lisse à malignité incertaine (STUMP).

Le diagnostic est souvent fait tardivement, de manière fortuite sur l'analyse histologique d'une pièce opératoire d'hystérectomie ou de myomectomie (7). Il peut s'avérer difficile dans certains cas, nécessitant un avis d'expert avec relecture anatomopathologique en centre de référence. La tumeur se présente sous sa forme conventionnelle comme une prolifération de cellules fusiformes, allongées, disposées en longs faisceaux, désorganisées, et entrelacées (1,5). Devant une tumeur musculaire lisse, le diagnostic de malignité est fait selon trois critères histologiques (critères de Stanford) : le compte mitotique, les atypies cytonucléaires, et la nécrose tumorale de coagulation (8,9). La présence de deux critères de malignité sur trois permet le diagnostic de LMS utérin. Il existe certaines formes histologiques particulières de LMS, en fonction des caractéristiques cellulaires et du stroma : les LMS épithélioïdes et les LMS myxoïdes (8).

Ces tumeurs ont un pronostic sombre avec une survie globale à 5 ans faible, de l'ordre de 20 à 40 % tous stades confondus (2,4,8,10–12).

Ils présentent une forte propension métastatique, volontiers pulmonaire, tandis que l'atteinte ganglionnaire est rare (10,12–16).

La place de la chirurgie est centrale dans la prise en charge des LMS utérins. Le diagnostic étant souvent fortuit, la chirurgie est la plupart du temps une étape diagnostique mais aussi le premier temps thérapeutique. Le traitement de référence consiste en une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale en cas de maladie limitée au corps utérin, sans effraction tumorale, sans lymphadénectomie pelvienne (3,6,10,13–21) ; la place d'une chirurgie de cytoréduction en cas d'extension extra-utérine est discutée (18,21).

Aucune étude n'a montré de bénéfice de la chimiothérapie et/ou de la radiothérapie sur les stades précoces (22,23). Les indications des traitements adjuvants sont variables d'une équipe à une autre. La NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) américaine recommande pour les stades I soit une surveillance active, soit un traitement systémique ; la radiothérapie associée à un traitement systémique est discutée dans les stades II, et recommandée dans les stades localement avancés (24). En Europe, l'ESMO (*European Society for Medical Oncology*) ne recommande pas la radiothérapie externe adjuvante, et ne retient pas d'effet conséquent de la chimiothérapie notamment dans les stades précoces, chimiothérapie qui peut cependant être discutée dans certains cas et lors d'une atteinte plus avancée (25).

Ces différences entre les recommandations s'expliquent par l'absence de facteurs pronostiques de LMS utérins clairement identifiés et consensuels dans la littérature, et par l'absence de preuve de l'impact des traitements adjuvants dans les formes localisées de LMS utérins.

L'objectif de cette étude est d'évaluer des facteurs pronostiques cliniques et histologiques de progression locorégionale, métastatique, et de survie globale des LMS utérins sur une série de 107 cas pris en charge à l'Institut Bergonié (Unicancer, Nouvelle Aquitaine).

MATERIEL ET METHODES

SCHEMA DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, réalisée sur une période de vingt ans, de 1998 à 2018, portant sur 107 cas de LMS utérins adressés à l'Institut Bergonié.

POPULATION DE L'ETUDE

Elle inclut les patientes prises en charge à l'Institut Bergonié ou celles suivies ou traitées à l'Institut Bergonié après une chirurgie initiale réalisée en dehors du centre.

Critères d'inclusion :

- Diagnostic histologique confirmé de LMS utérin ;
- Prise en charge entre 1998 et 2018 ;
- Primo-traitement.

Critères d'exclusion :

- Autre sous-type de sarcome utérin (e.g. SSE), carcinosarcome, adénosarcome, STUMP ;
- Diagnostic anatomopathologique incertain ;
- Récidive ou progression après prise en charge initiale hors-centre ;
- Absence de suivi.

L'inclusion des patientes a suivi le diagramme de flux désigné dans la Figure 1. L'analyse initiale a porté sur les patientes prises en charge au diagnostic initial, et sur celles adressées pour récurrence. Cette analyse initiale a montré une non proportionnalité entre les deux sous-groupes, qui ne permettait pas une analyse pronostique globale du fait d'un biais de sélection.

Il a donc été décidé de réaliser l'étude pronostique uniquement sur les cas de LMS utérins pris en charge au moment du diagnostic initial.

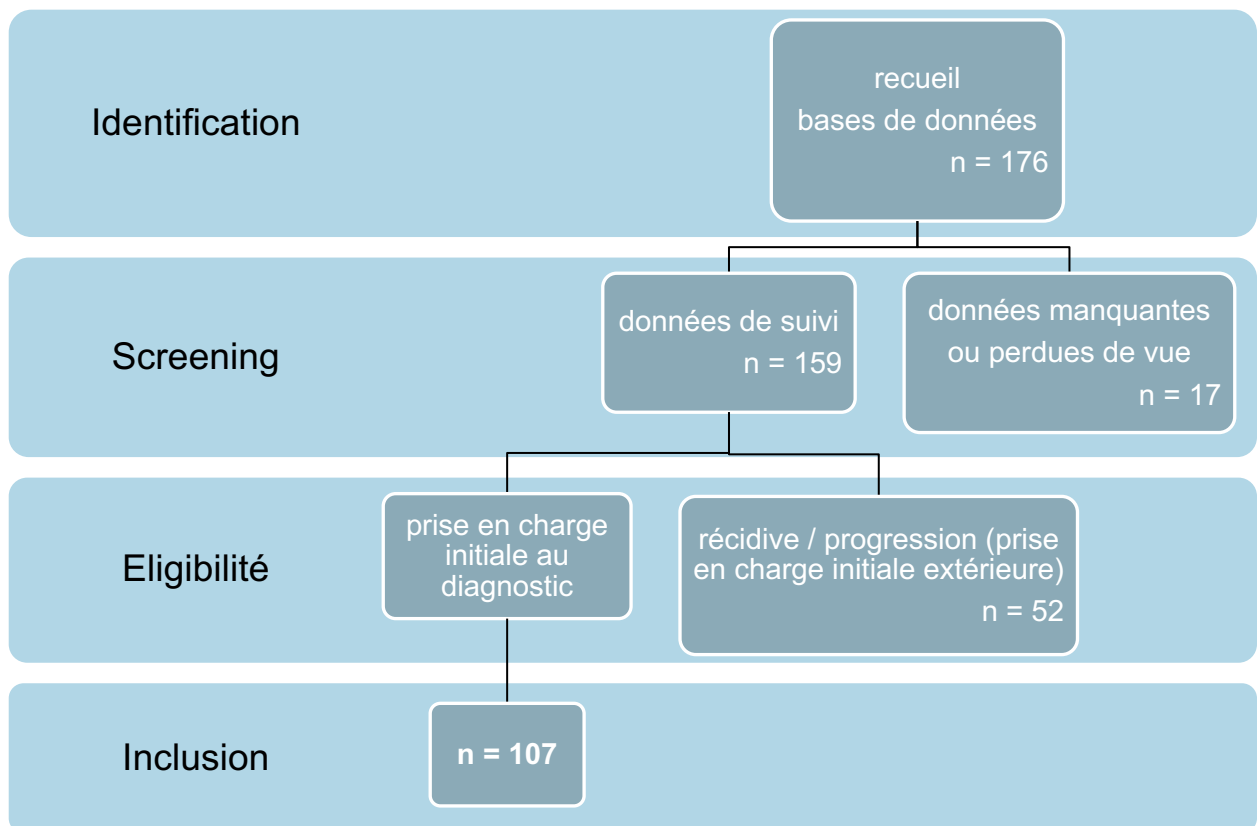


Figure 1 : Diagramme de flux, inclusion des patientes

RECUEIL DES DONNEES

Les dossiers ont été sélectionnés sur des bases de données recensant les LMS utérins pris en charge à l'Institut Bergonié : Conticabase, NetSarc et RRePS (Annexe 2).

Les données des patientes ont ensuite été complétées de manière rétrospective, à partir des dossiers médicaux, avec les caractéristiques démographiques et cliniques, les données chirurgicales et de prise en charge complémentaires, les caractéristiques histologiques, et les informations de suivi.

Quatre-vingt-neuf tumeurs ont bénéficié d'une relecture histologique à l'Institut Bergonié.

FACTEURS PRONOSTIQUES ET ANALYSE STATISTIQUE

Les critères pronostiques étudiés étaient l'âge, le statut ménopausique, le score OMS de conditions de vie (*Performance Status*, Annexe 3), la notion de morcellement de la pièce opératoire, la qualité de l'exérèse chirurgicale (score « R » de l'UICC - *Union for International Cancer Control*, Annexe 4), la taille tumorale, le stade FIGO après bilan d'extension (Annexe 5), le grade tumoral de la FNCLCC (Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, Annexe 6), le compte mitotique, la présence d'embolies vasculaires, et l'expression de récepteurs hormonaux (« RH »).

L'âge des patientes au diagnostic a été analysé en variable continue dans l'analyse pronostique. Le statut ménopausique des patientes a été tiré de l'observation médicale. Lorsque cette information n'était pas retrouvée, nous avons considéré que les patientes de plus de 56 ans étaient ménopausées, tandis que celles de moins de 45 ans ne l'étaient pas. Entre 45 et 56 ans, lorsque le statut ménopausique n'était pas connu, il a été classé comme « non renseigné ».

Le score OMS des conditions de vie ou *Performance Status* (PS) a été récupéré ou déduit des observations médicales. Pour l'analyse pronostique nous avons déterminé deux groupes : PS 0 et PS 1 - 4.

La notion de morcellement utérin était retenue lorsque ce dernier était décrit dans le compte-rendu opératoire ou lorsque la pièce opératoire parvenait morcelée chez l'anatomopathologiste. Un morcellement a également été retenu en cas d'hystérectomie subtotale.

La qualité de la résection chirurgicale (score « R ») a été déterminée par analyse conjointe des comptes-rendus opératoires et anatomopathologiques. Seules les chirurgies R2 avérées ont été considérées comme incomplètes.

La taille tumorale a été estimée en combinant les données des comptes-rendus opératoires et anatomopathologiques. Elle a été analysée en variable continue dans l'analyse pronostique.

Le grade tumoral selon la classification de la FNCLCC a été obtenu sur les comptes-rendus anatomopathologiques ou calculé de manière rétrospective à partir des trois critères disponibles

qui le composent (Annexe 6). Pour l'analyse pronostique, il a été regroupé en deux catégories, grades 1-2 et grade 3.

L'index mitotique, la présence d'emboles vasculaires et l'expression de RH ont été retrouvés dans les comptes-rendus anatomopathologiques et les relectures. Nous avons classé comme récepteurs positifs les pièces exprimant au moins un récepteur hormonal (RE ou RP), ou lorsque les deux étaient présents.

Le stade tumoral a été établi de manière rétrospective selon la classification FIGO 2009 (Annexe 5). Nous avons déterminé trois catégories selon que le stade était localisé (stade I), locorégional (stades II - IV A) ou métastatique (stade IV B).

Pour certains facteurs d'intérêt pronostique (morcellement utérin, qualité de résection chirurgicale, stade FIGO, grade) où toutes les données n'étaient pas renseignées, un critère « non renseigné » (« NR ») a été inclus dans l'analyse pronostique.

D'autres facteurs pronostiques tels que l'obésité, la notion de prise d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause (THM), les atypies cytonucléaires, la différenciation tissulaire et la nécrose tumorale ont été recueillis, mais non analysés du fait des données manquantes, ce qui aurait impacté la qualité de l'analyse multivariée par une trop grande réduction du nombre de dossiers inclus.

La survie globale a été estimée selon la méthode de Kaplan-Meier. Les variables pronostiques de la survie globale ont été testées sur la cohorte entière et sur le groupe des patientes non métastatiques.

Le temps jusqu'à progression locorégionale (TTLP ou *Time to local progression*) a été évalué sur les patientes en rémission complète macroscopique après chirurgie (exérèse R0 ou R1) ou celles considérées en rémission complète après traitement complémentaire. Les patientes pour lesquelles le « R » n'est pas renseigné ont été considérées comme ayant eu une chirurgie R0/R1 par défaut.

L'événement considéré était la rechute locorégionale, définie par l'apparition d'une masse pelvienne et/ou de lésions de sarcomatose, en tenant compte du délai entre la date de diagnostic tumoral initial et la date de diagnostic de première rechute locorégionale. Les patientes

décédées ou en vie sans progression locorégionale ont été censurées à la date du décès ou aux dernières nouvelles.

Le temps jusqu'à progression métastatique (TTDP ou *Time to distant progression*) a été estimé sur les patientes indemnes de métastases au moment du diagnostic de LMS utérin. Le délai a été calculé de la date du diagnostic de la tumeur initiale à la date de diagnostic de la première métastase. Les patientes décédées ou en vie sans progression métastatique ont été censurées à la date du décès ou aux dernières nouvelles.

La proportionnalité initiale a été analysée selon le test de Shoenfeld.

Les courbes de survie ont été établies selon la méthode actuarielle. La comparaison des courbes de survie a été faite selon la méthode du log rank.

La significativité a été retenue pour un seuil de $p \leq 0,05$.

L'analyse pronostique a été réalisée avec un modèle de Cox après vérification de l'hypothèse de proportionnalité.

RESULTATS

CARACTERISTIQUES CLINIQUES

Cent sept patientes constituent la série. Leurs caractéristiques cliniques et celles des chirurgies réalisées sont reportées dans le Tableau 1.

L'âge médian au diagnostic était de 59 ans, et 65% des patientes étaient ménopausées au diagnostic.

Parmi les 107 patientes incluses dans l'analyse, 100 ont été opérées. Les 7 patientes n'ayant pas été opérées présentaient des métastases au diagnostic pour 5 d'entre elles, et 2 patientes avaient une tumeur jugée inopérable car trop volumineuse.

Une majorité de patientes (65 cas) étaient considérées initialement à un stade localisé de leur maladie (stade FIGO I). Après bilan d'extension (généralement par TDM thoraco-abdomino-pelvienne ou TEP-TDM), 31 patientes étaient reconnues métastatiques d'emblée, laissant 50 patientes classées au stade FIGO I et 76 patientes non métastatiques d'emblée.

La répartition des tumeurs en fonction de leur stade FIGO avant et après bilan d'extension est décrite dans la Figure 2. Les données de 13 patientes n'étaient pas disponibles pour permettre de classer initialement la tumeur selon la classification FIGO 2009, principalement du fait de la méconnaissance de la taille tumorale. Les métastases correspondaient à des localisations pulmonaires (81%), osseuses (23%), hépatiques (13%), et une localisation thyroïdienne. Sept patientes présentaient des localisations métastatiques multiples au diagnostic.

Après chirurgie, 97 patientes étaient considérées en rémission complète, en incluant dans cette appréciation les patientes opérées « RX » (qualité de résection chirurgicale non renseignée). Cinq patientes ont été réopérées pour totalisation d'une hystérectomie subtotale initiale, et 6 patientes ont été réopérées pour annexectomie bilatérale sur les 16 qui n'avaient eu qu'une hystérectomie inter-annexielle. Le type de chirurgie réalisée n'était pas renseigné pour 8 patientes.

La moitié des exérèses comportait un morcellement utérin ou une effraction tumorale (49 cas). Dix explorations chirurgicales ganglionnaires ont été réalisées (adénectomie sélective ou curage ganglionnaire). L'atteinte ganglionnaire a été confirmée dans un cas.

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et chirurgicales (107 patientes)

Variables	n	
Age au diagnostic (années)	médiane	59
	minimum	32
	maximum	87
Statut ménopausique	ménopausée	70
	non ménopausée	31
	non renseigné	6
<i>Performance Status</i> (OMS)	0	88
	1- 4	14
	non renseigné	5
Chirurgie initiale	oui	100
	non	7
Morcellement utérin	oui	49
	non	34
	non renseigné	17
Qualité de l'exérèse chirurgicale (score de résection « R » de l'UICC)	R0	34
	R1	46
	R2	3
	RX (non renseigné)	17
Stade FIGO après bilan d'extension	I	50
	II-IV A	14
	IV B	31
	non renseigné	12

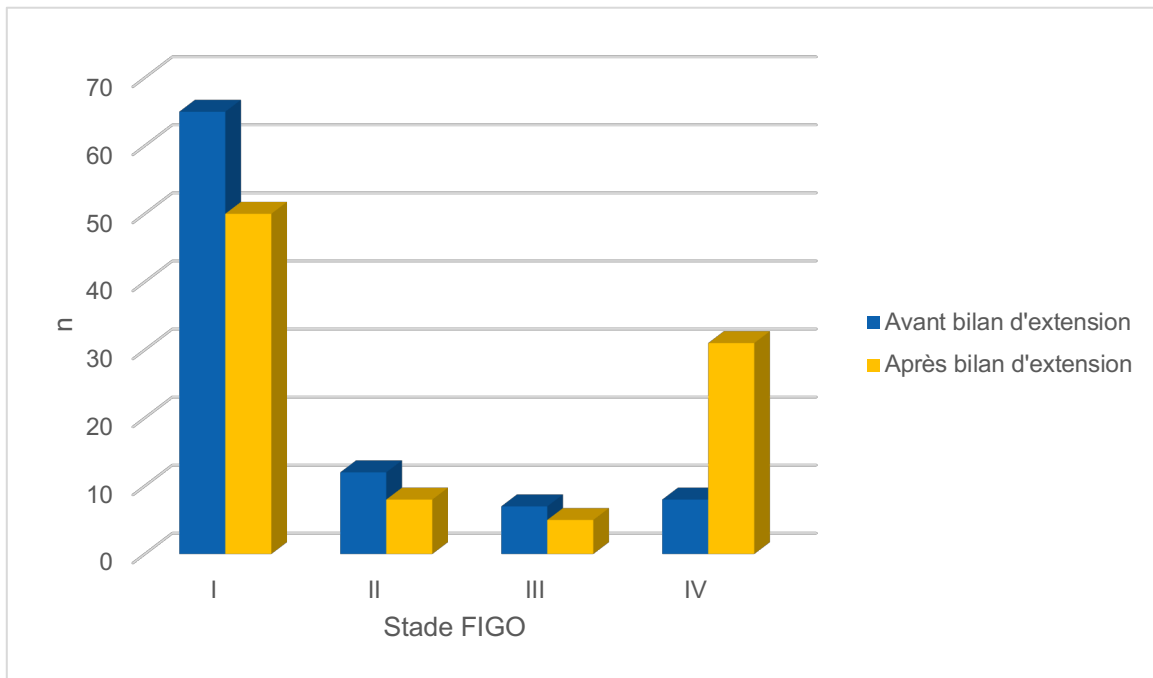


Figure 2 : Classification FIGO 2009 avant/après bilan d'extension

CARACTERISTIQUES ANATOMOPATHOLOGIQUES

Les sous-types histologiques des LMS utérins étaient à cellules fusiformes dans 78% des cas, de type épithélioïde dans 5% des cas, myxoïde dans 2% des cas, et l'information n'était pas retrouvée dans 15% des cas. Quatre-vingt-onze tumeurs présentaient un phénotype musculaire lisse classique, trois tumeurs un phénotype musculaire lisse incomplet (13 non renseignées).

Les autres caractéristiques tumorales des 107 cas sont reportées dans le Tableau 2.

Il s'agit de tumeurs volumineuses avec une taille médiane de plus de 10 cm. Deux tiers d'entre elles étaient mitotiquement actives (> 20 mitoses/10HPF) et plus de la moitié étaient de grade 3 selon la FNCLCC. L'expression des RH a été recherchée dans 59 cas et retrouvée dans 40 cas, l'expression des RH variant de 37% dans la population totale à 68% dans la population ayant eu l'analyse (Figure 3).

Tableau 2 : Caractéristiques tumorales (107 patientes)

Variables		n
Taille (mm)	médiane	102,5
	moyenne	113,8
	minimum	25
	maximum	360
	non renseigné	15
Emboles vasculaires	oui	22
	non	22
	non renseigné	63
Compte mitotique (mitoses/10HPF)	0-9	10
	10-19	23
	> 20	64
	non renseigné	10
Grade FNCLCC	1-2	22
	3	52
	non renseigné	33
Récepteurs hormonaux	oui	40
	non	19
	non renseigné	48

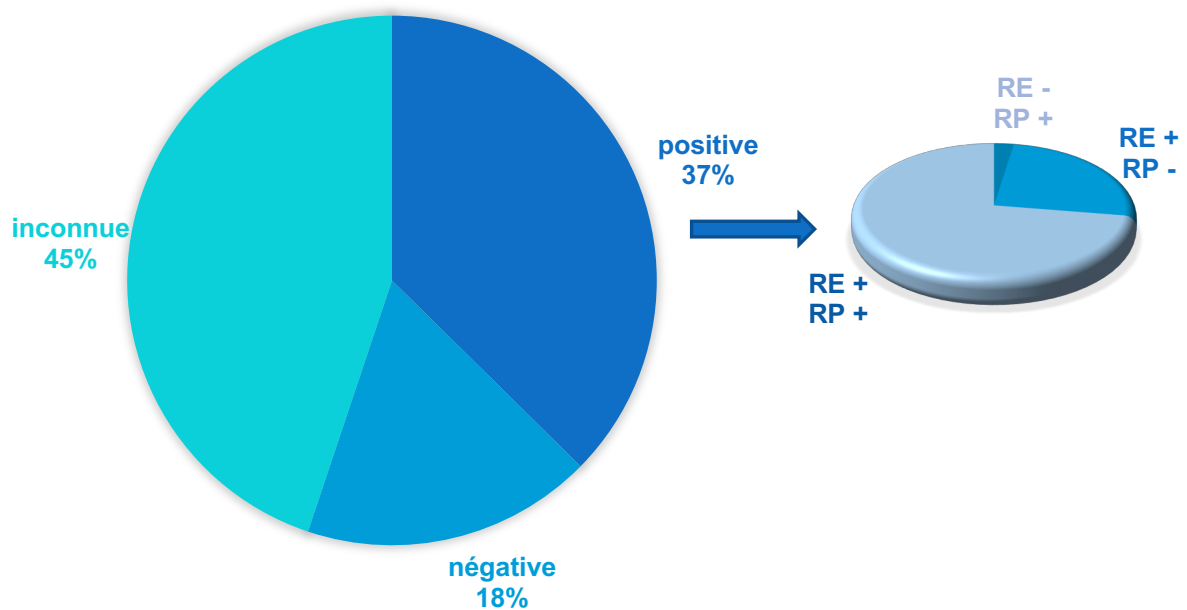


Figure 3 : Expression des récepteurs hormonaux

PRISE EN CHARGE COMPLEMENTAIRE

Parmi les 76 patientes indemnes de métastases au diagnostic, le traitement adjuvant a comporté une chimiothérapie seule dans 8 cas (11%), une radiothérapie externe seule dans 30 cas (39%), et les deux dans 8 cas (11%), totalisant un traitement adjuvant dans 46 cas (61%). Les autres patientes n'ont pas eu de traitement adjuvant mais ont été surveillées de manière active.

Les 31 patientes métastatiques d'emblée ont toutes bénéficié d'une chimiothérapie.

DEVENIR DES PATIENTES

Le recul de la série est estimé à 117,9 mois (IC95% [63,5 ; 163,8]).

Soixante-treize patientes sont décédées de leur cancer. Trente-quatre patientes étaient encore vivantes à la fin de l'étude.

Le taux de survie globale de l'ensemble de la cohorte est estimée à 38,9% à 5 ans (IC95 [29,0 ; 48,7]) (Figure 4). La médiane de survie est de 39,2 mois (IC95% [28,7 ; 57,8]).

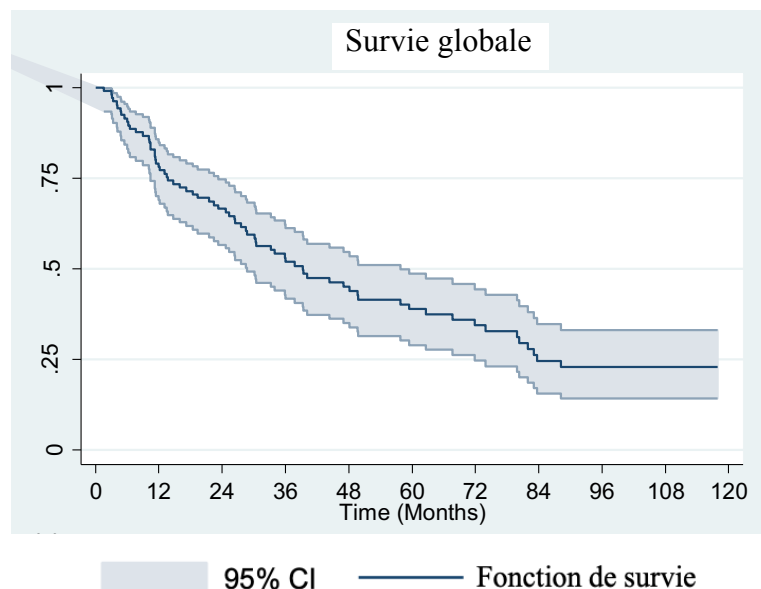


Figure 4 : Courbe de fonction de survie globale dans l'ensemble de la cohorte (107 patientes)

Dans le sous-groupe des patientes non métastatiques d'emblée, soit une cohorte de 76 patientes, le taux de survie à 5 ans est de 47,6% (IC95% [35,1 ; 59,0]). La médiane de survie est de 57,8 mois (IC95% [39,2 ; 82,0]) (Annexe 7).

Une rechute locorégionale a été mise en évidence chez 32 patientes parmi les 97 patientes considérées en rémission complète locale (33%). Elle concerne l'apparition d'une masse pelvienne unique dans 14 cas, une sarcomatose dans 15 cas, et une masse pelvienne associée à des lésions de sarcomatose dans 3 cas.

Le taux de contrôle locorégional (TTLP) est estimé à 58,8% à 5 ans (IC95 [45,5 ; 69,9]) (Figure 5).

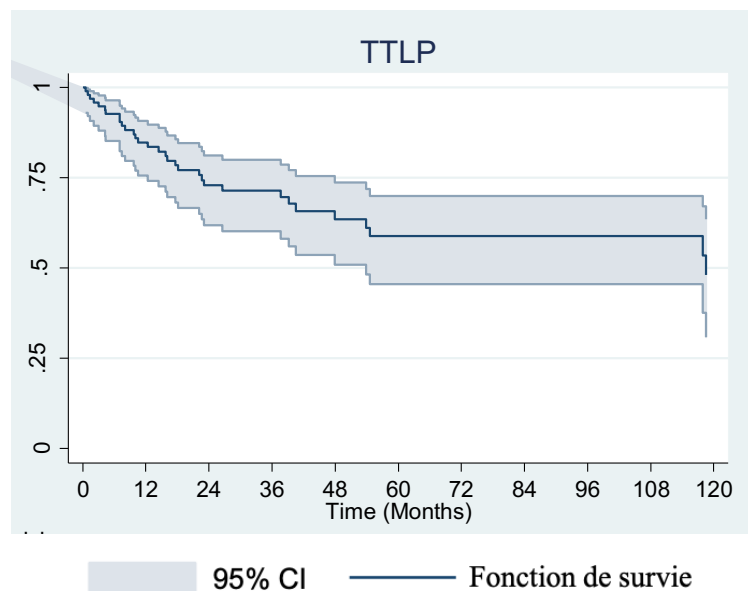


Figure 5 : Courbe de fonction de survie : TTLP

Quarante-quatre patientes parmi les 76 patientes indemnes de métastases au moment du diagnostic ont présenté une évolution métastatique (58%). Les localisations de ces métastases à distance sont répertoriées dans la Figure 6.

Le taux de contrôle à distance (TTDP) est estimé à 38,9% à 5 ans (IC95 [26,7 ; 50,8]) (Figure 7).

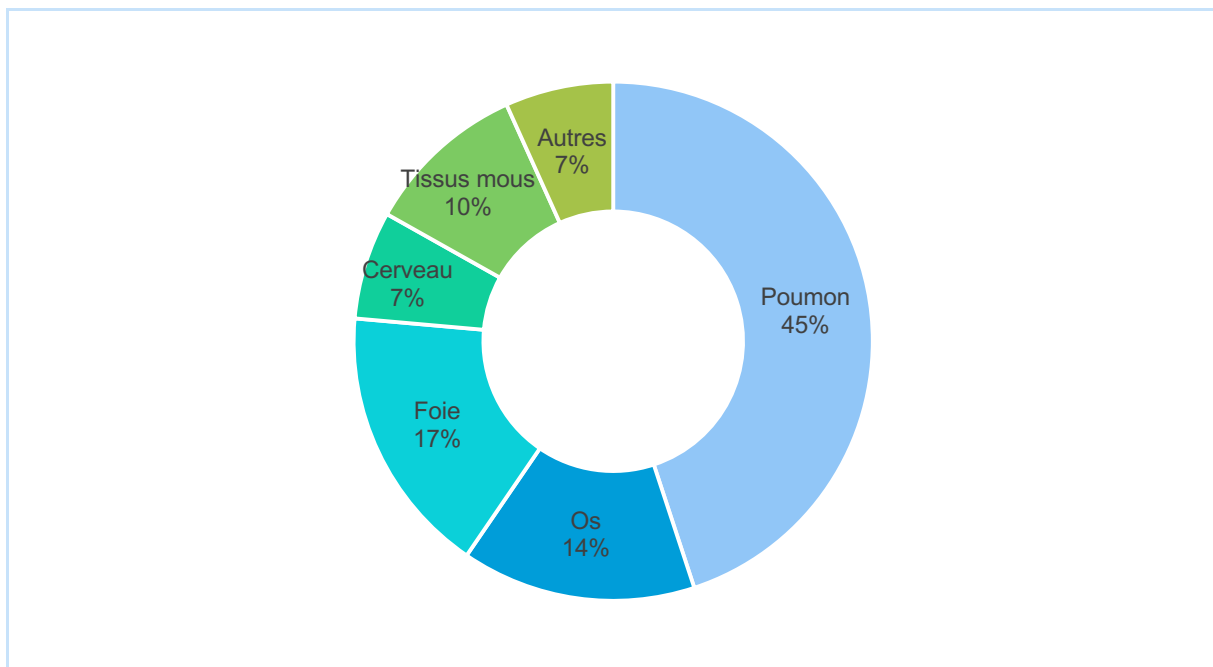


Figure 6 : Localisations métastatiques secondaires

NB : les localisations métastatiques « autres » correspondaient à une thrombose cave avec thrombus néoplasique, une atteinte des glandes surrénales, de la thyroïde, du médiastin, du rein et du pancréas.

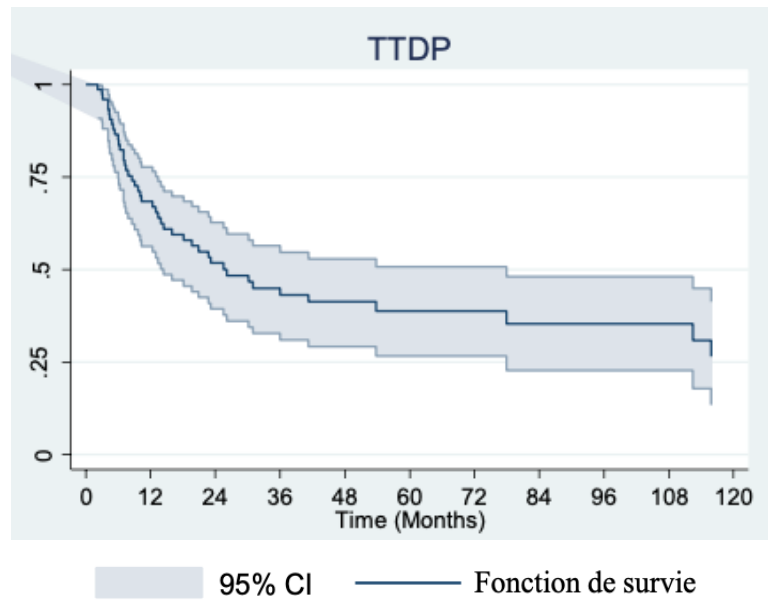


Figure 7 : Courbe de fonction de survie : TTDP

ANALYSE PRONOSTIQUE

SURVIE GLOBALE

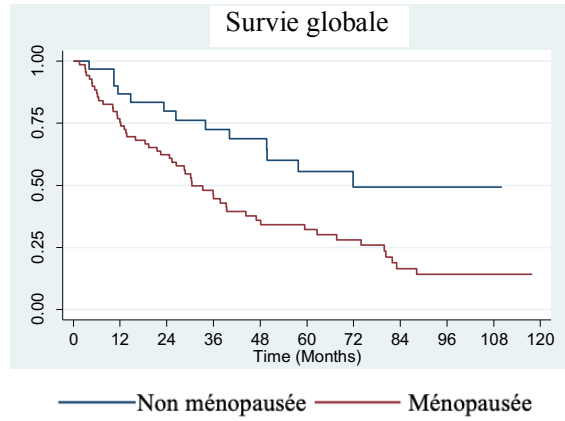
Dans la cohorte entière des 107 patientes, les facteurs pronostiques significativement associés à la survie globale en analyse univariée sont l'âge ($p = 0,0008$), le statut ménopausique ($p = 0,005$), l'état général ($p = 0,002$), le stade FIGO ($p < 0,0001$), le grade ($p = 0,04$), la taille tumorale ($p = 0,02$) et l'expression des RH ($p = 0,006$). Les courbes de survie des facteurs significatifs, à l'exception de celle des variables continues (âge, taille tumorale) ne pouvant être représentées par un graphique de type courbe de survie, sont représentées dans la Figure 8.

Le morcellement utérin ($p = 0,3$), le score de résection chirurgicale « R » ($p = 0,2$), le compte mitotique ($p = 0,2$) et la présence d'embolies vasculaires ($p = 0,1$) n'ont pas d'impact pronostique sur la survie.

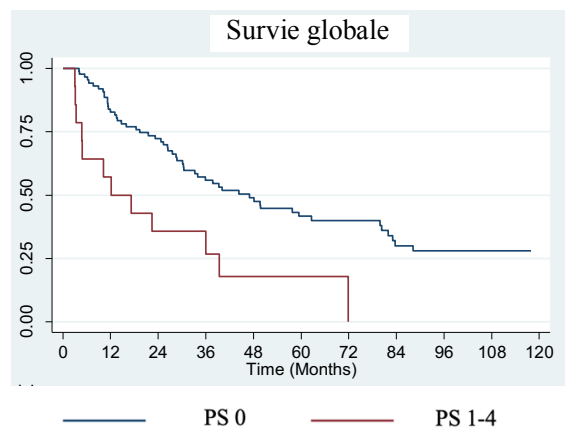
Les variables taille tumorale et RH n'ont pas été intégrées dans l'analyse multivariée du fait de nombreuses données manquantes. Le statut ménopausique est fortement corrélé à l'âge et n'a pas été inclus. L'analyse multivariée portant sur les autres variables significatives en analyse univariée retrouve le PS, le stade FIGO et le grade comme facteurs pronostiques indépendants. Les résultats sont présentés dans le Tableau 3.

Dans le sous-groupe des patientes non métastatiques d'emblée (76 patientes), l'âge et le stade FIGO sont des facteurs pronostiques significatifs sur la survie globale (Annexe 8).

A. Statut
ménopausique



B. Performance Status
(OMS)



C. Stade FIGO

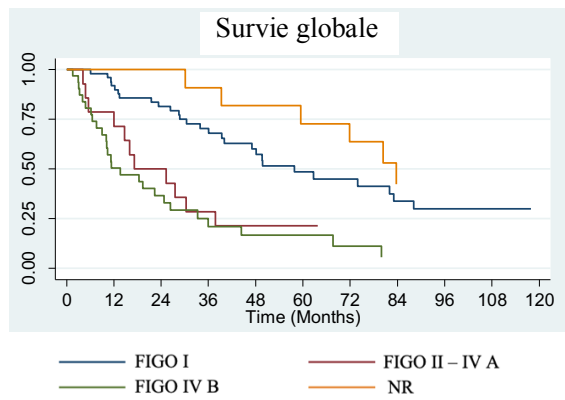
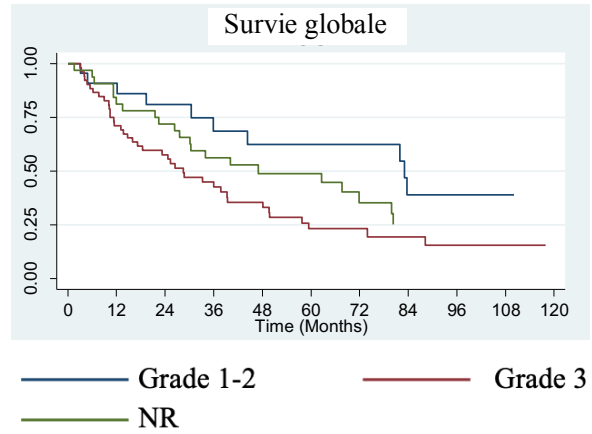


Figure 8 : Courbes de survie des différents facteurs significatifs sur la survie globale (analyse univariée, 107 patientes)

D. Grade FNCLCC



E. Expression des récepteurs hormonaux

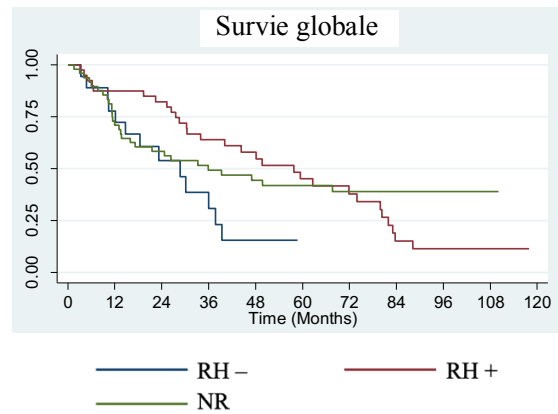


Figure 8 (suite) : Courbes de survie des différents facteurs significatifs sur la survie globale (analyse univariée, 107 patientes)

Tableau 3 : Analyse pronostique sur la survie globale (107 patientes)

	UNIVARIE			MULTIVARIE		
	HR	IC 95 %	p	HR	IC 95 %	p
Age au diagnostic	1,04	[1,02 – 1,06]	0,0008			0,9
Statut ménopausique				NI		
	Non	1				
	Oui	2,3	[1,3 – 4,2]	0,005		
PS						
	0	1		1		
	1-4	2,8	[1,5 – 5,3]	3,3	[1,7 – 6,4]	0,0005
Stade FIGO			< 0,0001			< 0,0001
	I	1		1		
	II-IV A	2,4	[1,2 – 4,8]	2,8	[1,4 – 5,8]	0,005
	IV B	3,4	[1,9 – 5,8]	5,0	[2,7 – 9,3]	< 0,0001
	NR	0,7	[0,3 – 1,6]	0,8	[0,4 – 1,9]	0,7
Grade			0,04			0,01
	1-2	1		1		
	3	2,3	[1,2 – 4,5]	2,1	[1,1 – 4,3]	0,03
	NR	1,6	[0,8 – 3,3]	0,9	[0,5 – 2,1]	0,9
Taille tumorale	1,005	[1,001 – 1,009]	0,02	NI		
RH				NI		
	RE - et RP -	1				
	RE + et/ou RP +	0,4	[0,2 – 0,8]	0,006		

HR = Hazard Ratio ; IC 95 % = Intervalle de confiance a 95% ; NR = non renseigné ; NI =non inclus

RECHUTE LOCOREGIONALE

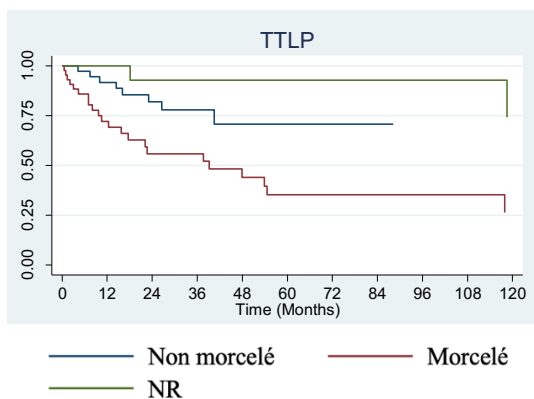
Quatre facteurs sont significativement associés au temps jusqu'à progression locorégionale (TTLP) : l'âge ($p = 0,02$), le morcellement utérin ($p = 0,002$), la qualité de résection chirurgicale R ($p = 0,005$), et le stade FIGO ($p = 0,004$). Les courbes de survie respectives sont représentées dans la Figure 9, à l'exception de celle de l'âge en continu ne pouvant se traduire en courbe de survie.

Le statut ménopausique ($p = 0,07$), le PS ($p = 0,4$), la taille tumorale ($p = 0,2$), le grade ($p = 0,9$), le compte mitotique ($p = 0,3$), l'expression des RH ($p = 0,4$), et la présence d'embolies vasculaires ($p = 0,6$) n'ont pas d'impact pronostique sur le TTLP.

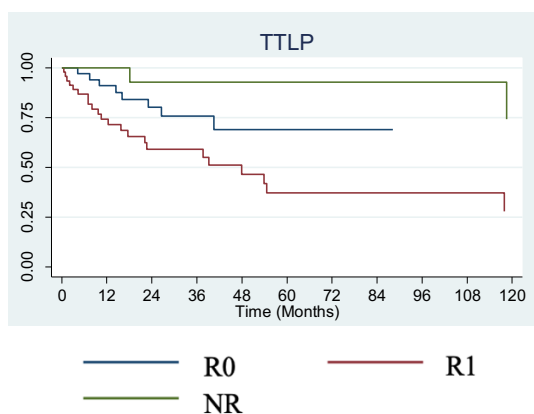
Le score de résection « R » a été retiré de l'analyse multivariée car fortement lié au caractère morcelé de la pièce opératoire.

A l'issue de l'analyse multivariée, les facteurs indépendants prédictifs de rechute locale sont l'âge, le morcellement utérin, le stade. Les résultats figurent dans le Tableau 4.

A. Morcellement utérin



B. Score R de résection chirurgicale



C. Stade FIGO

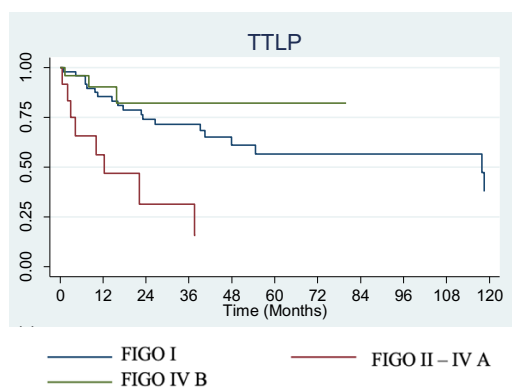


Figure 9 : Courbes de survie des différents facteurs significatifs sur le contrôle locorégional (TTLP) (analyse univariée, 97 patientes)

Tableau 4 : Analyse pronostique sur le contrôle locorégional (TTLP) (97 patientes)

	UNIVARIE			MULTIVARIE		
	HR	IC 95 %	p	HR	IC 95 %	p
Age au diagnostic	1,04	[1,005 - 1,1]	0,02	1,05	[1,01 - 1,09]	0,01
Morcellement utérin			0,002			0,005
non	1			1		
oui	2,9	[1,3 - 6,6]	0,01	3,4	[1,5 - 7,8]	0,005
NR	0,4	[0,08 - 1,8]	0,2	0,8	[0,1 - 4,1]	0,7
R			0,005	NI		
R0	1					
R1	2,5	[1,1 - 5,6]	0,03			
NR	0,3	[0,07 - 1,6]	0,2			
Stade FIGO			0,0004			0,006
I	1			1		
II à IV A	4,3	[1,8 - 10,4]	0,001	3,3	[1,3 - 8,0]	0,009
IV B	0,5	[0,1 - 1,7]	0,3	0,4	[0,1 - 1,5]	0,2
NR	0,3	[0,06 - 1,2]	0,08	0,4	[0,08 - 1,8]	0,2

HR = Hazard Ratio ; IC95 = Intervalle de confiance a 95% ; NR = non renseigné ; NI = non inclus

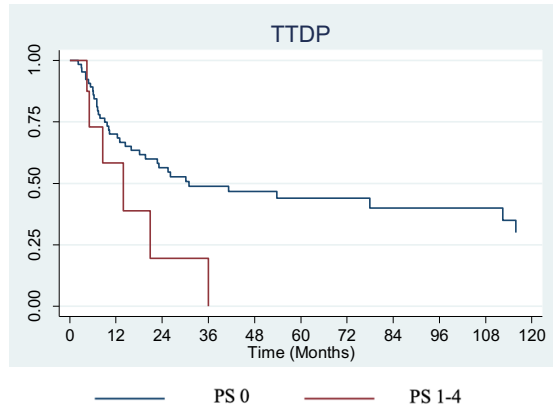
RECHUTE METASTATIQUE

Cinq facteurs sont significativement associés au risque métastatique : l'âge ($p=0,02$), le PS ($p=0,05$), le stade FIGO ($p = 0,05$), le grade ($p=0,03$), et la présence d'emboles tumorales ($p=0,05$). Les courbes de survie respectives (excepté l'âge) sont représentées dans la Figure 10. Le statut ménopausique ($p = 0,06$), le morcellement utérin ($p = 0,6$), le score de résection chirurgicale « R » ($p = 0,5$), la taille tumorale ($p = 0,1$), le compte mitotique ($p = 0,3$), et l'expression de RH ($p = 0,2$) n'ont pas d'impact pronostique sur le contrôle à distance.

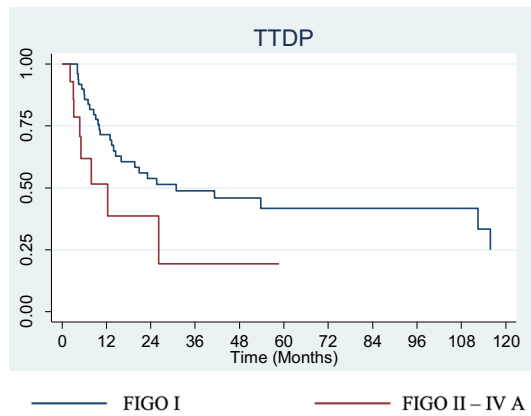
Les emboles tumorales n'ont pas été inclus dans l'analyse multivariée du fait d'un trop grand nombre de données manquantes.

L'analyse multivariée réalisée sur les 4 autres facteurs significatifs retrouve le PS, le stade FIGO et le grade comme facteurs indépendants du risque métastatique (Tableau 5).

A. Performance Status (OMS)



B. Stade FIGO



C. Grade FNCLCC

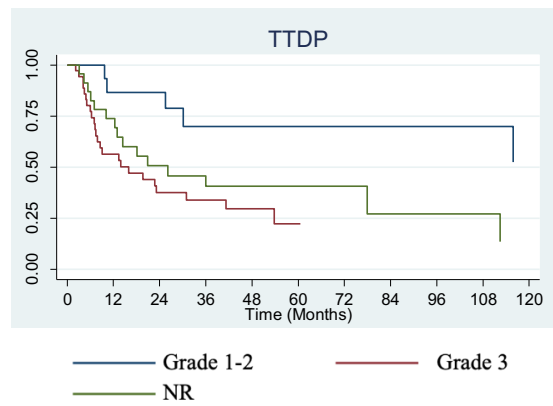


Figure 10: Courbes de survie des différents facteurs significatifs sur le contrôle à distance (TTDP) (analyse univariée, 76 patientes)

D. Emboles tumoraux

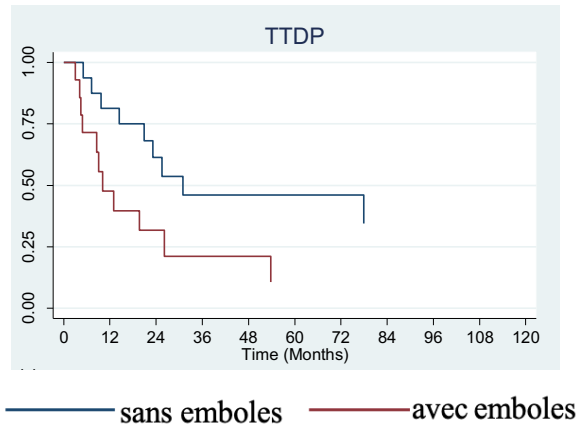


Figure 10 (suite) : Courbes de survie des différents facteurs significatifs sur le contrôle à distance (TTDP) (analyse univariée, 76 patientes)

Tableau 5 : Analyse pronostique sur le contrôle à distance (TTDP) (76 patientes)

	UNIVARIE			MULTIVARIE		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	P
Age au diagnostic	1,03	[1,006 - 1,06]	0,02			0,2
PS						
0	1			1		
1-4	2,4	[1,004 - 5,9]	0,049	2,5	[1,03 - 6,3]	0,04
Stade FIGO			0,05			0,05
I	1			1		
II-IV A	2,3	[1,01 - 5,02]	0,046	2,8	[1,2 - 6,3]	0,02
NR	0,9	[0,4 - 2,1]	0,9	1,1	[0,5 - 2,6]	0,8
Grade FNCLCC			0,03			0,02
1-2	1			1		
3	3,8	[1,4 - 9,9]	0,008	3,9	[1,4 - 10,5]	0,007
NR	2,9	[1,04 - 7,9]	0,04	2,5	[0,9 - 7,2]	0,08
Emboles vasculaires				NI		
non	1					
oui	2,5	[1,01 - 6,03]	0,05			

HR = Hazard Ratio ; IC95 = Intervalle de confiance a 95% ; NR = non renseigné ; NI = non inclus

DISCUSSION

Notre étude confirme le mauvais pronostic des LMS utérins. Le taux de survie globale de notre cohorte est estimé à 38,9% à 5 ans, se situant au seuil supérieur de l'intervalle généralement décrit dans la littérature, à savoir entre 20 et 40% tous stades confondus (2,4,8,10–12). Près de la moitié des patientes (47%) décédaient dans les trois premières années. Parmi les 34 patientes encore en vie à la fin de l'étude, 62% avaient une maladie confinée à l'utérus (stade I) au diagnostic.

Ce mauvais pronostic général s'associe à un risque de rechute locorégionale élevé. En effet, un tiers des patientes a eu une rechute locorégionale (32 cas), dont la moitié sous forme de sarcomatose.

Quant aux rechutes métastatiques, leur taux de 57,9% (44 cas) est presque le double de celui des récurrences locorégionales. En additionnant les patientes déjà métastatiques au diagnostic (31 patientes), 70% des patientes vont présenter une atteinte métastatique du LMS utérin au cours de son évolution. Ce haut risque métastatique dès le diagnostic est sous-estimé comme en témoigne la reclassification en stade FIGO IV de 31 patientes contre seulement 8 supposées initialement.

Les différents facteurs pronostiques étudiés peuvent être regroupés en facteurs liés à la patiente et ses comorbidités (l'âge, le PS), à l'extension tumorale (la taille tumorale, le stade FIGO), à la biologie tumorale (le grade, la présence d'emboles vasculaires, l'expression de RH), ou encore à l'intervention thérapeutique (qualité de résection, morcellement utérin).

En comparant les facteurs pronostiques selon le critère étudié, nous constatons que les risques généraux (métastatique et survie) sont fortement dépendants de facteurs liés à la patiente (le PS), à l'extension tumorale (le stade et la taille tumorale) et à la biologie tumorale (le grade, les RH, et les emboles tumoraux), tandis que l'action chirurgicale n'intervient pas.

Concernant la rechute locorégionale, nous retrouvons les facteurs liés à la patiente (âge) et à l'extension tumorale (stade), mais la biologie tumorale n'a pas d'impact pronostique. Surtout, nous observons l'impact majeur du morcellement tumoral, qui augmente le risque de rechute locorégionale d'un facteur supérieur à 3. On peut se demander pourquoi le morcellement n'est

pas retrouvé comme facteur pronostic général. Son absence d'impact sur la survie pourrait être lié au fait que les rechutes locorégionales sont moitié moins fréquentes que les métastases et que la moitié des rechutes locorégionales sont purement locales, donc potentiellement accessibles à un traitement chirurgical. L'impact de la seule sarcomatose, fortement liée au morcellement serait alors trop faible par rapport à la fréquence des métastases pour ressortir statistiquement.

Nous avons une population d'âge élevé (âge moyen 58,6 ans contre entre 50 et 55 ans dans la littérature (2,5,13–16,26–31)) et majoritairement ménopausée (65%) contrairement à ce qui est généralement décrit (25-50%) (12,13,26,32–35).

Dans cette étude, l'âge est retrouvé comme étant un facteur pronostique significatif sur la survie globale et sur la rechute métastatique, et un facteur pronostique indépendant sur la rechute locorégionale.

Dans la littérature, les résultats sont discordants par rapport au caractère pronostique de l'âge. Akhan *et al.* en 2005 (33) ne retrouvent pas de significativité de l'âge sur la survie globale, alors que l'étude de Kapp *et al.* (14) met en évidence un meilleur pronostic chez les patientes âgées de moins de 52 ans (correspondant à l'âge médian de leur population, $p < 0,001$).

Dans l'étude italienne rétrospective de Gadducci *et al.* (10), l'âge est un facteur pronostique indépendant sur la DFS (*Disease Free Survival*) ($p = 0,0048$). Pautier *et al.* en 2000 (2) retrouvaient qu'un âge supérieur à 60 ans était un facteur de mauvais pronostic ($p = 0,008$), sachant qu'étaient pris en compte à la fois les LMS utérins, les SSE, et les carcinosarcomes, ces derniers n'étant actuellement plus considérés comme des sarcomes utérins. Il en est de même dans la publication de Nordal *et al.* (36), où l'âge est un facteur pronostique significatif quel que soit le type de sarcome utérin ($p < 0,001$).

Le statut ménopausique est fortement corrélé à l'âge. L'âge moyen d'entrée en ménopause se situe autour de 51 ans, et nous avons estimé le caractère ménopausique en fonction de l'âge lorsqu'il n'était pas indiqué, ce qui a pu biaiser les conclusions. Dans des essais plutôt anciens, les patientes pré-ménopausées avaient un meilleur pronostic (30,35). Ici, le statut ménopausé apparaît comme étant un facteur péjoratif significatif sur la survie globale.

Un état général altéré ($PS \geq 1$) est un facteur pronostique associé de manière indépendante à la survie globale et à une évolution métastatique dans notre étude.

Le PS est le score de performance le plus utilisé, mais moins détaillé que l'indice de Karnofsky. Il est objectif mais médecin-dépendant, et permet une mesure globale de l'état de santé des patients et des besoins en soins médicaux, avec une description des capacités fonctionnelles et physiques. Par exemple, dans le cadre des cancers bronchiques non à petites cellules, la présence de comorbidités importantes avec un $PS \geq 1$ (*versus* 0) est un facteur pronostique indépendant sur la survie globale (37). Cependant, les patients ayant un $PS > 2$ *versus* $PS \leq 1$ présenteraient une toxicité plus importante aux chimiothérapies (38). Les indications de chimiothérapies dans les dernières recommandations de prise en charge des carcinomes bronchiques métastatiques prennent en compte l'état de santé du patient et varient en fonction du PS (39).

Cette étude suggère que le PS pourrait être intégré aux algorithmes thérapeutiques des LMS utérins.

Initialement, les sarcomes utérins étaient inclus dans la classification FIGO anatomopathologique de 1988 des cancers gynécologiques, au même titre que les carcinomes utérins (Annexe 9). Elle prenait en compte le degré d'infiltration myométriale, et la présence ou non d'une atteinte cervicale, séreuse ou vaginale. La classification FIGO anatomopathologique modifiée de 2009 (Annexe 5) (40) a séparé les différents cancers gynécologiques, et a spécifiquement ciblé les sarcomes utérins et leurs sous-types histologiques du fait de leur caractéristiques propres. Celle des LMS utérins est associée aux SSE, et y sont séparés les adénosarcomes et les carcinosarcomes (ces derniers étant dorénavant classés avec les carcinomes). Elle prend en compte la taille tumorale (avec un seuil de 5 cm pour différencier les stades IA des IB), la diffusion extra-utérine et l'extension aux tissus abdominaux. Le système TNM est basé sur les données cliniques et histologiques : taille tumorale, localisation, et extension. L'atteinte tumorale du TNM est reprise et illustrée par l'AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) 2017 (Annexe 10).

Le stade FIGO est retrouvé dans notre étude comme un facteur pronostique indépendant sur la survie globale, en rechute métastatique et en rechute locorégionale.

Le stade tumoral est le principal facteur pronostique identifié de LMS utérins dans la littérature, mais la classification utilisée dans beaucoup de publications était celle de 1988, associée aux adénocarcinomes endométriaux. Selon l'étude de Kapp *et al.* en 2008 (14), le stade tumoral est un facteur pronostic indépendant sur la survie globale (HR = 1.6 ; $p < 0.001$) dans les LMS utérins. Gadducci *et al.* (10) ont également montré que le stade FIGO était un facteur

pronostique indépendant sur la DFS (RR 6,5 ; $p = 0,0001$), avec une DFS à 5 ans à hauteur de 54% pour les stades I-II, à 6% pour les stades III, et à 0% pour les stades IV. Selon Giuntoli *et al.* (13), un stade avancé était indépendamment associé à une diminution de la survie spécifique (RR 2,8 ; $p < 0,001$).

La question pourrait se poser quant à la justification actuelle d'un seuil de 5 cm pour distinguer les stades IA des stades IB. En effet, très peu de tumeurs mesurent moins de 5 cm, et un seuil de 10 cm pourrait être plus pertinent en terme de pronostic (critère cependant non informatif dans notre étude quand le seuil de 10 cm - médiane - était utilisé dans l'analyse pronostique, alors que la taille était significative en continu). La difficulté tient ici au fait que dans 15 cas la taille n'était pas renseignée dans le dossier, ce qui rendait l'inclusion de ce facteur impossible sur un mode continu en analyse multivariée. Ce critère semble cependant intéressant, notamment sur la survie globale.

A noter le cas particulier de la sarcomatose : elle est considérée comme un stade III dans les différentes classifications (FIGO, AJCC), alors qu'elle est en pratique prise en charge comme une atteinte métastatique.

Le système du grade histopronostique de la FNCLCC est validé pour les sarcomes des tissus mous, mais il n'existe pas de classification validée spécifiquement pour les sarcomes utérins. Il n'est pas validé pour les sarcomes viscéraux, notamment utérins, car le diagnostic anatomopathologique de ces tumeurs correspond d'emblée à un grade élevé, et il n'a pas été mis en évidence de valeur pronostique du grade FNCLCC sur la survie (2).

Dans notre étude, un grade histologique élevé selon la classification de la FNCLCC (grade 3) est cependant retrouvé comme facteur indépendant sur la progression métastatique et la survie globale. Cet impact pronostique est novateur, et le grade évalué selon la FNCLCC devrait être plus étudié dans les LMS utérins.

Son calcul ayant été fait parfois de manière rétrospective en fonction des informations tirées des compte-rendus anatomopathologiques, un biais pourrait être évité avec une relecture de toutes les pièces d'anatomopathologie et un nouveau calcul du grade.

Dans la littérature, le grade tumoral est souvent répertorié comme ayant un impact pronostique important. Cependant, les études publiées ne prennent pas en compte les mêmes critères pour définir le grade tumoral : Kapp *et al.* (14) utilisent un grade basé sur la différenciation tumorale ; Blom *et al.* (41) évaluent un score composite prenant en compte les atypies cytonucléaires notamment ; dans la publication d'Akhan *et al.* (33) les caractéristiques du grade tumoral étudié ne sont pas précisées.

Le compte mitotique est identifié dans la littérature comme un facteur pronostique majeur (8). En effet, dans l'essai de Pautier *et al.* de 2000, le compte mitotique était le seul facteur significativement lié à la survie globale et à la survie sans progression, avec le stade tumoral (2). Selon Abeler *et al.*, le compte mitotique est un facteur pronostique dans les stades limités à l'utérus (HR = 1,9, $p < 0,0001$) (4). Cependant, dans notre étude, le compte mitotique n'est jamais retrouvé comme facteur pronostique.

Le risque de rechute locorégionale principal est lié au morcellement de la pièce opératoire, qui est une pratique courante en cas de chirurgie réalisée pour suspicion de fibrome bénin.

Les fibromes ont tendance à régresser après la ménopause, du fait d'une diminution de l'imprégnation hormonale. Leibsohn *et al.* (42) ont étudié l'incidence de LMS utérins découverts sur une série de 1432 hystérectomies réalisées pour fibromes présumés bénins, et ont rapporté 0,9% de LMS chez les femmes âgées de 41 à 50 ans, 1,4% entre 51 et 60 ans, et 1,7% dans la tranche 61-80 ans. Les recommandations sur la prise en charge des fibromes sont, chez la femme ménopausée, conditionnées par le risque de méconnaître un sarcome. En cas d'apparition de fibrome utérin, d'augmentation de taille, d'apparition ou de modification de symptomatologie d'un fibrome connu, une exploration par IRM est recommandée avant d'envisager une hystérectomie totale sans morcellation. Cependant, aucun critère clinique ni radiologique n'est actuellement pertinent pour distinguer un LMS utérin d'un myome banal. Ces recommandations sont de grade C, considérées comme ayant un faible niveau de preuve (43,44). Elles paraissent cependant de bon sens, un fibrome n'étant pas censé être symptomatique après la ménopause.

Le diagnostic est souvent fait a posteriori sur l'analyse anatomopathologique de la pièce opératoire, fréquemment morcelée. Or, dans le cadre des LMS utérins, une chirurgie complète est la seule modalité thérapeutique curative reconnue de nos jours (21).

Dans notre étude, 49 pièces opératoires ont été morcelées. La notion de morcellement de pièce opératoire et une chirurgie incomplète sont ici identifiées comme des facteurs pronostiques essentiels de récurrence locorégionale.

L'analyse de la littérature conforte nos résultats. En 2003, Morice *et al.* (45) ont retrouvé un taux plus important de récurrence à 3 mois chez les patientes ayant eu un morcellement utérin (8,8% contre 3,6%). Ce résultat n'était pas significatif, le rapprochement a malgré tout été fait avec les données concernant les sarcomes des tissus mous (rétro-péritonéaux), pour lesquels la résection non *in sano* ou le morcellement tumoral est un facteur pronostique péjoratif. Depuis,

la chirurgie recommandée dans le cadre des LMS utérins est une hystérectomie totale associée à une annexectomie bilatérale, sans effraction tumorale (18).

L'essai israélien de Perri *et al.* (26) a retrouvé un meilleur pronostic chez les patientes ayant eu une hystérectomie totale *in sano* que chez celles ayant eu un morcellement utérin (HR = 0,4 ; $p < 0,05$), que ce soit sur le taux de survie ou le taux de récurrence. L'équipe coréenne de Park (34) a démontré que le morcellement utérin était significativement associé à une diminution de la survie sans récurrence (OR 2,59 ; $p=0,04$), et était un facteur pronostic indépendant sur la survie globale (OR 3,1 ; $p=0,04$). De même, le taux de dissémination pelvienne était plus important chez les patientes ayant eu un morcellement utérin (44% contre 12.9%, $p=0.032$). Ces deux études avaient cependant un faible effectif.

Notre population présente 17 cas pour lesquels la qualité de l'exérèse chirurgicale n'était pas renseignée. Ils ont été de principe considérés comme au maximum R1, mais cette approximation peut être à l'origine d'un biais dans l'effectif de l'analyse en progression locorégionale.

La *Food and Drug Administration* (FDA) a émis en 2014 un premier avertissement sur les risques liés à un éventuel morcellement utérin dans le cas de sarcomes utérins occultes avec potentielle dissémination tumorale intra-abdominale, avertissement repris par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) en 2015 (46,47). Cette année, l'ACOG (*American College of Obstetricians and Gynecologists*) a remis ses dernières recommandations sur le morcellement utérin, et contre-indique alors la technique dès que le caractère suspect du myome ou de l'utérus à retirer est évoqué. De même, une information spécifique sur le morcellement opératoire doit être donnée aux patientes devant bénéficier d'une coelioscopie pour fibrome. Le morcellement utérin reste cependant une technique acceptable pour l'ablation de tumeurs utérines bénignes, dans le cadre d'une diminution de la morbidité péri-opératoire, sachant que l'incidence des LMS utérins dans le cas de chirurgies réalisées pour fibrome est estimée entre 1/500 et 1/10.000. En cas de morcellement, il pourrait toutefois être réalisé dans un sac de recueil intra-abdominal afin d'éviter au maximum toute contamination péritonéale (48).

Certains facteurs pronostiques étudiés présentaient de trop nombreuses données manquantes ne permettant pas leur inclusion dans l'analyse multivariée. C'est notamment le cas de la taille tumorale, de la présence d'embolies vasculaires, et de l'expression des récepteurs hormonaux.

Ces critères paraissent cependant avoir un intérêt pronostique majeur et mériteraient d'être mieux étudiés.

En effet, les LMS utérins sont caractérisés par un volume tumoral important, avec une taille moyenne de 10 cm (1,27), 25% d'entre eux mesurant moins de 5 cm (4). La taille moyenne des tumeurs répertoriées dans notre étude est de 113,8 mm, et seulement 8 patientes sur les 107 incluses présentaient une tumeur de moins de 5 cm, soit 7%.

Dans notre étude, la taille tumorale est considérée comme un facteur significatif sur la survie globale, avec cependant un Hazard Ratio très proche du seuil de significativité (HR = 1,005, p=0,02). Dans la littérature, Abeler *et al.* (4) estiment qu'une taille tumorale de plus de 10 cm est un facteur pronostique indépendant dans les LMS utérins confinés à l'utérus (HR = 2,7 ; p < 0,001).

L'analyse pronostique concernant les RH est rendue difficile par l'absence fréquente de ces données dans notre population d'étude. En effet, dans près de la moitié de l'effectif (48 cas) nous ne disposons pas de cette information. La recherche des récepteurs hormonaux en immunohistochimie dans ces tumeurs est relativement récente et les cas les plus anciens n'en avaient pas bénéficié. La présence de récepteurs hormonaux paraît sous-estimée dans cette étude, mais apparaît comme étant un facteur de bon pronostic sur la survie globale. Cette donnée nous semble cependant peu interprétable en raison des limites sus-citées.

Dans la littérature, les RH sont fréquemment exprimés dans les LMS utérins, dans environ 60% des tumeurs (33,49). Leur expression est retrouvée comme étant de bon pronostic pour certains auteurs (33,49), mais ce n'est pas consensuel (28,50), et les études portent souvent sur de faibles effectifs. Les RH constituent actuellement une cible thérapeutique de deuxième ligne.

Les emboles tumorales sont un facteur significatif pronostique de progression métastatique en analyse univariée. Cependant, leur analyse est biaisée du fait d'un nombre important de données manquantes dans notre recueil (63 cas), et leur analyse nous semble peu contributive. En 1999, Mayerhofer *et al.* ont décrit l'absence d'emboles tumorales comme étant un facteur indépendant de bon pronostic (51).

Les limites de notre étude sont en grande partie liées au caractère rétrospectif de l'analyse. De nombreuses données manquent pour des critères qui ont l'air informatifs en terme de pronostic, et qui n'ont pas pu être intégrés à l'analyse multivariée, ce qui biaise les résultats.

L'analyse de la littérature est également limitée du fait de l'ancienneté des articles, souvent de faible effectif, dont beaucoup traitent de l'ensemble des sarcomes utérins, sans distinction des différents types histologiques, qui comprennent parfois les carcinosarcomes qui sont maintenant rattachés aux carcinomes de l'endomètre. Différentes classifications sont utilisées ce qui rend leur comparaison difficile, de même que les critères diagnostiques histologiques qui sont parfois mal définis. Du fait de la rareté de ces tumeurs, les études ont lieu sur de longues périodes, avec des attitudes thérapeutiques variées au cours du temps en dehors de la chirurgie qui est toujours le traitement de référence, et les patientes ont fréquemment été incluses dans des protocoles de recherche (SARC-GYN, LMS02, LMS03, LMS04...).

Notre étude présente cependant un effectif important concernant une pathologie rare. En incluant les cas de LMS utérins pris en charge lors d'une récurrence ou d'une progression, cela aurait augmenté le nombre de cas inclus dans l'analyse, mais s'agissant de patientes ayant déjà évolué d'un point de vue locorégional ou métastatique, le pronostic aurait été différent et biaisé. En choisissant uniquement les cas de LMS utérins pris en charge à la phase initiale du diagnostic, nous avons évité un biais de sélection important. Ce risque de biais est confirmé par l'analyse statistique préliminaire qui retrouve une non proportionnalité entre ces deux sous-groupes, rendant leur comparaison impossible.

La prise en charge de ces tumeurs n'est pas consensuelle et nécessite la poursuite de la recherche clinique et biologique. Le développement de signatures moléculaires comme CINSARC (*Complexity Index in SARComas*), basée sur la complexité génomique des LMS utérins, laisse envisager une dichotomisation des LMS en fonction de leur risque : un groupe favorable, ne nécessitant pas de traitement adjuvant, et en groupe défavorable pour lequel l'impact d'un traitement adjuvant devra être évalué. Cela permettrait d'envisager de nouvelles cibles thérapeutiques, associé à une meilleure sélection des patientes par l'identification de facteurs pronostiques fiables.

CONCLUSION

Notre étude confirme le mauvais pronostic des LMS utérins. Ce mauvais pronostic est en grande partie expliqué par un haut risque métastatique, soit d'emblée, soit en cours d'évolution, pour toucher finalement plus des deux-tiers des patientes dans cette série.

A côté des facteurs pronostiques liés à la patientes ou liés à la tumeur, le grade tumoral de la FNCLCC, initialement non conçu pour les sarcomes viscéraux, émerge comme un prédicteur important de métastases et de décès. Ce grade histologique, ainsi que le développement de signatures moléculaires comme CINSARC permettrait de mieux orienter l'éventuelle indication d'un traitement adjuvant.

La qualité de l'exérèse chirurgicale constitue le principal facteur prédictif de récurrence locorégionale. Le morcellement utérin est fréquemment réalisé pour les fibromes bénins. Cette pratique est cependant dévastatrice dans le cadre des LMS utérins. Le morcellement de la pièce opératoire chez la patiente ménopausée devrait être évité en raison du risque majoré de LMS utérin dans cette population. En effet, en tenant compte du simple fait que les fibromes ne sont pas symptomatiques après la ménopause, un morcellement aurait pu être évité dans deux tiers des cas de cette série.

BIBLIOGRAPHIE

1. Hadoux J, Morice P, Lhommé C, Duvillard P, Balleyguier C, Haie-Meder C, et al. Uterine leiomyosarcoma: epidemiology, pathology, biology, diagnosis, prognosis and treatment. *Bull Cancer (Paris)*. sept 2013;(9):903–915.
2. Pautier P, Genestie C, Rey A, Morice P, Roche B, Lhommé C, et al. Analysis of clinicopathologic prognostic factors for 157 uterine sarcomas and evaluation of a grading score validated for soft tissue sarcoma. *Cancer*. 15 mars 2000;88(6):1425-31.
3. D'Angelo E, Prat J. Uterine sarcomas: A review. *Gynecol Oncol*. janv 2010;116(1):131-9.
4. Abeler VM, Røyne O, Thoresen S, Danielsen HE, Nesland JM, Kristensen GB. Uterine sarcomas in Norway. A histopathological and prognostic survey of a total population from 1970 to 2000 including 419 patients. *Histopathology*. févr 2009;54(3):355-64.
5. Harlow BL, Weiss NS, Lofton S. The Epidemiology of Sarcomas of the Uterus. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 1 mars 1986;76(3):399-402.
6. Toro JR, Travis LB, Wu HJ, Zhu K, Fletcher CDM, Devesa SS. 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*. 15 déc 2006;119(12):2922-30.
7. Morice P, Rodrigues A, Pautier P, Rey A, Camatte S, Atallah D, et al. [Surgery for uterine sarcoma: review of the literature and recommendations for the standard surgical procedure]. *Gynecol Obstet Fertil*. févr 2003;31(2):147-50.
8. World Health Organization Classification of tumours. WHO classification of tumours of the breast and female genital organs. IARC. Lyon; 2003
9. Bell SW, Kempson RL, Hendrickson MR. Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases. *Am J Surg Pathol*. juin 1994;18(6):535-58.
10. Gadducci A, Landoni F, Sartori E, Zola P, Maggino T, Lissoni A, et al. Uterine Leiomyosarcoma: Analysis of Treatment Failures and Survival. *Gynecol Oncol*. juill 1996;62(1):25-32.
11. Livi L, Paiar F, Shah N, Blake P, Villanucci A, Amunni G, et al. Uterine sarcoma: twenty-seven years of experience. *Int J Radiat Oncol*. déc 2003;57(5):1366-73.
12. Goff BA, Rice LW, Fleischhacker D, Muntz HG, Falkenberry SS, Nikrui N, et al. Uterine leiomyosarcoma and endometrial stromal sarcoma: lymph node metastases and sites of recurrence. *Gynecol Oncol*. juill 1993;50(1):105-9.

13. Giuntoli RL, Metzinger DS, DiMarco CS, Cha SS, Sloan JA, Keeney GL, et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy☆. *Gynecol Oncol.* juin 2003;89(3):460-9.
14. Kapp DS, Shin JY, Chan JK. Prognostic factors and survival in 1396 patients with uterine leiomyosarcomas. *Cancer.* 15 févr 2008;112(4):820-30.
15. Gard GB, Mulvany NJ, Quinn MA. Management of Uterine Leiomyosarcoma in Australia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* févr 1999;39(1):93-8.
16. Leitao MM, Sonoda Y, Brennan MF, Barakat RR, Chi DS. Incidence of lymph node and ovarian metastases in leiomyosarcoma of the uterus. *Gynecol Oncol.* oct 2003;91(1):209-12.
17. Ricci S, Stone RL, Fader AN. Uterine leiomyosarcoma: Epidemiology, contemporary treatment strategies and the impact of uterine morcellation. *Gynecol Oncol.* 1 avr 2017;145(1):208-16.
18. Morice P, Rodrigues A, Pautier P, Rey A, Camatte S, Atallah D, et al. Chirurgie des sarcomes utérins : revue de la littérature et recommandations sur la prise en charge chirurgicale
Surgical procedures for uterine sarcoma. 2003;4.
19. Zivanovic O, Jacks LM, Iasonos A, Leitao MM, Soslow RA, Veras E, et al. A Nomogram to Predict Postresection 5-Year Overall Survival for Patients With Uterine Leiomyosarcoma. *Cancer.* 1 févr 2012;118(3):660-9.
20. Amant F, Coosemans A, Debiec-Rychter M, Timmerman D, Vergote I. Clinical management of uterine sarcomas. *Lancet Oncol.* déc 2009;10(12):1188-98.
21. Nam J-H. Surgical treatment of uterine sarcoma. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* déc 2011;25(6):751-60.
22. Bogani G, Fucà G, Maltese G, Ditto A, Martinelli F, Signorelli M, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy in early stage uterine leiomyosarcoma: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* nov 2016;143(2):443-7.
23. Reed NS, Mangioni C, Malmström H, Scarfone G, Poveda A, Pecorelli S, et al. Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: An European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). *Eur J Cancer.* avr 2008;44(6):808-18.
24. Koh W-J, Dorigo O, Mutch D. NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion. 2017;105.
25. Casali PG, Abecassis N, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Bonvalot S, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment

- and follow-up†. *Ann Oncol.* 1 oct 2018;29(Supplement_4):iv51-67.
26. Perri T, Korach J, Sadetzki S, Oberman B, Fridman E, Ben-Baruch G. Uterine Leiomyosarcoma: Does the Primary Surgical Procedure Matter? *Int J Gynecol Cancer.* févr 2009;19(2):257-60.
 27. Lusby K, Savannah KB, Demicco EG, Zhang Y, Ghadimi MPH, Young ED, et al. Uterine Leiomyosarcoma Management, Outcome, and Associated Molecular Biomarkers: A Single Institution's Experience. *Ann Surg Oncol.* juill 2013;20(7):2364-72.
 28. Bodner K, Bodner-Adler B, Kimberger O, Czerwenka K, Leodolter S, Mayerhofer K. Estrogen and progesterone receptor expression in patients with uterine leiomyosarcoma and correlation with different clinicopathological parameters. *Anticancer Res.* févr 2003;23(1B):729-32.
 29. Seagle B-LL, Sobacki-Rausch J, Strohl AE, Shilpi A, Grace A, Shahabi S. Prognosis and treatment of uterine leiomyosarcoma: A National Cancer Database study. *Gynecol Oncol.* avr 2017;145(1):61-70.
 30. George M, Pejovic MH, Kramar A. Uterine sarcomas: Prognostic factors and treatment modalities—Study on 209 patients. *Gynecol Oncol.* mai 1986;24(1):58-67.
 31. Vardi JR, Tovell HM. Leiomyosarcoma of the uterus: clinicopathologic study. *Obstet Gynecol.* oct 1980;56(4):428-34.
 32. Schwartz SM, Weiss NS, Daling JR, Newcomb PA, Liff JM, Gammon MD, et al. Incidence of histologic types of uterine sarcoma in relation to menstrual and reproductive history. *Int J Cancer.* 30 sept 1991;49(3):362-7.
 33. Akhan SE, Yavuz E, Tecer A, İyibozkurt CA, Topuz S, Tuzlalı S, et al. The expression of Ki-67, p53, estrogen and progesterone receptors affecting survival in uterine leiomyosarcomas. A clinicopathologic study. *Gynecol Oncol.* oct 2005;99(1):36-42.
 34. Park J-Y, Park S-K, Kim D-Y, Kim J-H, Kim Y-M, Kim Y-T, et al. The impact of tumor morcellation during surgery on the prognosis of patients with apparently early uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol.* août 2011;122(2):255-9.
 35. Van Dinh T, Woodruff JD. Leiomyosarcoma of the uterus. *Am J Obstet Gynecol.* 1 déc 1982;144(7):817-23.
 36. Nordal RR, Thoresen S. Uterine sarcomas in Norway 1956–1992: Incidence, survival and mortality. *Eur J Cancer.* mai 1997;33(6):907-11.
 37. Sculier J-P, Chansky K, Crowley JJ, Van Meerbeeck J, Goldstraw P, International Staging Committee and Participating Institutions. The impact of additional prognostic factors

- on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and the proposals for the 7th Edition. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. mai 2008;3(5):457-66.
38. Sweeney CJ, Zhu J, Sandler AB, Schiller J, Belani CP, Langer C, et al. Outcome of patients with a performance status of 2 in Eastern Cooperative Oncology Group Study E1594: a Phase II trial in patients with metastatic nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer*. 15 nov 2001;92(10):2639-47.
39. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 1 oct 2018;29(Supplement_4):iv192-237.
40. FIGO staging for uterine sarcomas. *Int J Gynecol Obstet*. mars 2009;104(3):179-179.
41. Blom R, Guerrieri C, Stål O, Malmström H, Simonsen E. Leiomyosarcoma of the Uterus: A Clinicopathologic, DNA Flow Cytometric, p53, and mdm-2 Analysis of 49 Cases. *Gynecol Oncol*. janv 1998;68(1):54-61.
42. Leibsohn S, d'Ablaing G, Mishell DR, Schlaerth JB. Leiomyosarcoma in a series of hysterectomies performed for presumed uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol*. avr 1990;162(4):968-76.
43. *Prise en charge des myomes*. CNGOF 2011.
44. Giraudet G, Lucot J-P, Rubod C, Collinet P, Boulanger L, Dedet B, et al. [Except fertility, place of myomectomy in perimenopause and after menopause]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. déc 2011;40(8):902-17.
45. Morice P, Rodriguez A, Rey A, Pautier P, Atallah D, Genestie C, et al. Prognostic value of initial surgical procedure for patients with uterine sarcoma: analysis of 123 patients. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2003;24(3-4):237-40.
46. *Morcellement par cœlioscopie et ablation chirurgicale de fibromes utérins : Avertissement aux Etats-Unis et rappel des recommandations de l'ANSM - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*.
47. Health C for D and R. *Surgery Devices - Laparoscopic Power Morcellators - FDA*.
48. ACOG Committee Opinion No. 770: Uterine Morcellation for Presumed Leiomyomas. *Obstet Gynecol*. mars 2019;133(3):e238-48.
49. Ioffe YJ, Li AJ, Walsh CS, Karlan BY, Leuchter R, Forscher C, et al. Hormone receptor expression in uterine sarcomas: Prognostic and therapeutic roles. *Gynecol Oncol*. déc 2009;115(3):466-71.

50. Zhai YL, Kobayashi Y, Mori A, Orii A, Nikaido T, Konishi I, et al. Expression of steroid receptors, Ki-67, and p53 in uterine leiomyosarcomas. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol.* janv 1999;18(1):20-8.
51. Mayerhofer K, Obermair A, Windbichler G, Petru E, Kaider A, Hefler L, et al. Leiomyosarcoma of the uterus: a clinicopathologic multicenter study of 71 cases. *Gynecol Oncol.* août 1999;74(2):196-201.
52. Trojani M, Contesso G, Coindre JM, Rouesse J, Bui NB, de Mascarel A, et al. Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. *Int J Cancer.* 15 janv 1984;33(1):37-42.

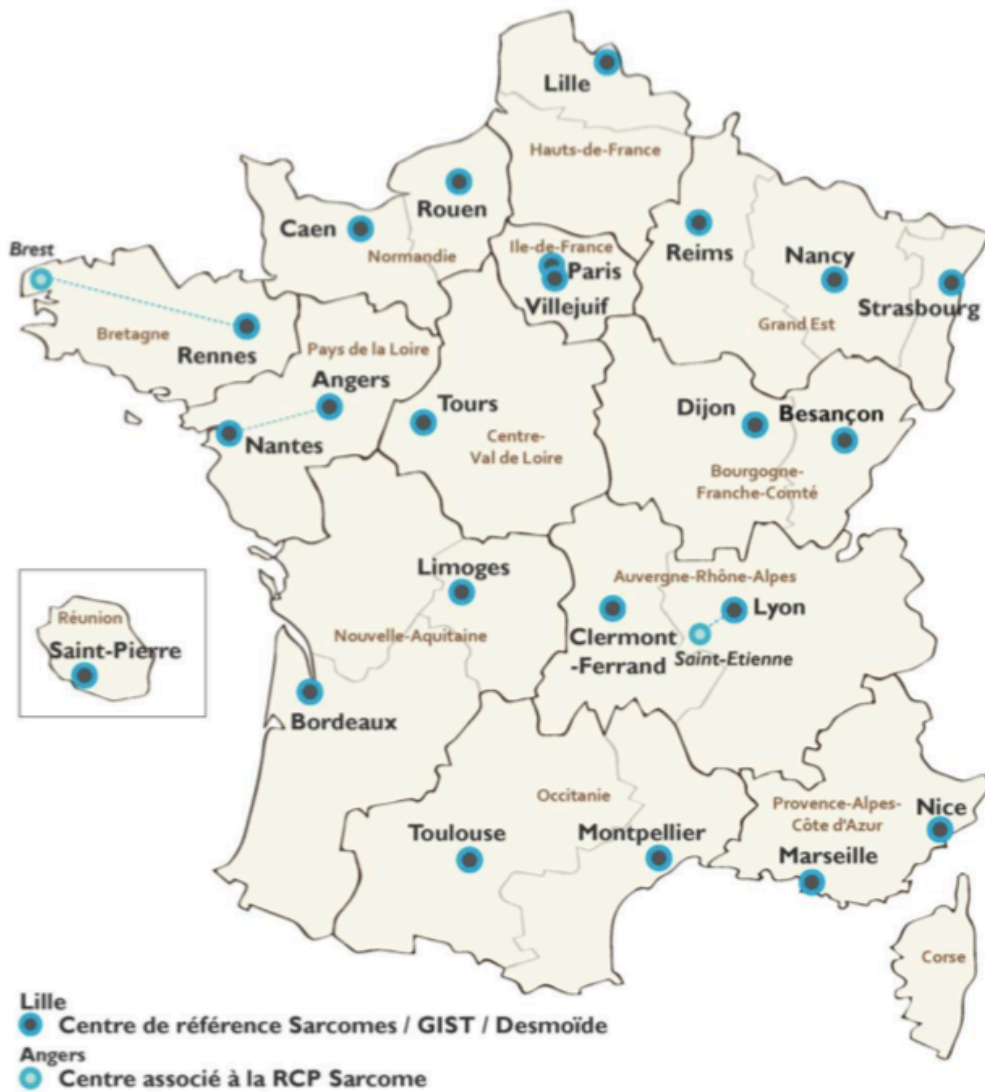
ANNEXES

Annexe 1 : Classification anatomopathologique des tumeurs mésenchymateuses du tractus génital féminin (OMS 2014).....	52
Annexe 2 : Carte des centres référents du réseau NetSarc.....	53
Annexe 3 : Echelle de performance de l'OMS.....	54
Annexe 4 : Score de qualité d'exérèse carcinologique « R » de l'UICC.....	54
Annexe 5 : Classification FIGO 2009 et TNM 2009 (7° édition) des LMS utérins et des SSE, et leurs correspondances	55
Annexe 6 : Grade tumoral selon la classification de la FNCLCC des sarcomes des tissus mous	56
Annexe 7 : Courbe de fonction de survie globale chez les 76 patientes non métastatiques au diagnostic	57
Annexe 8 : Analyse pronostique sur la survie globale sur le sous-groupe des patientes non métastatiques au diagnostic (76 patientes).....	58
Annexe 9 : Classification FIGO 1988 des carcinomes utérins.....	59
Annexe 10 : Illustrations de l'atteinte tumorale des léiomyosarcomes utérins selon l'AJCC 2017	60

Annexe 1 : Classification anatomopathologique des tumeurs mésenchymateuses du tractus génital féminin (OMS 2014)

Mesenchymal tumors	<p><i>Leiomyoma</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cellular leiomyoma ▪ Leiomyoma with bizarre nuclei ▪ Mitotically active leiomyoma ▪ Hydropic leiomyoma ▪ Apoplectic leiomyoma ▪ Lipomatous leiomyoma ▪ Epithelioid leiomyoma ▪ Myxoid leiomyoma ▪ Dissecting leiomyoma ▪ Diffuse leiomyomatosis ▪ Intravenous leiomyomatosis ▪ Metastasizing leiomyoma
	<p><i>STUMP</i></p>
	<p><i>Leiomyosarcomas</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leiomyosarcoma ▪ Epithelioid/myxoid leiomyosarcoma
	<p><i>Endometrial stromal and related tumors</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Endometrial stromal nodule ▪ Low/high-grade endometrial stromal sarcoma ▪ Undifferentiated uterine sarcoma ▪ UTROSC
Mixed epithelial and mesenchymal tumors	<p><i>Miscellaneous mesenchymal tumors</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Rhabdomyosarcoma ▪ PEComa
	<p>Adenomyoma Atypical polypoid adenomyoma Adenofibroma Adenosarcoma Carcinosarcoma</p>

Annexe 2 : Carte des centres référents du réseau NetSarc



Annexe 3 : Echelle de performance de l’OMS

Performance Status (PS)	Activité
0	Activité normale sans restriction
1	Restreint pour les activités physiques importantes Patient ambulant et capable de fournir un travail léger
2	Ambulant et capable de se prendre en charge Incapable de fournir un travail Alité pendant moins de 50% de son temps
3	Capacité de prise en charge propre beaucoup plus limitée Passe plus de 50% de son temps au lit ou dans une chaise
4	Complètement grabataire Incapable de se prendre en charge Le patient reste totalement confiné au lit ou dans une chaise

Annexe 4 : Score de qualité d’exérèse carcinologique « R » de l’UICC

RX	Tumeur résiduelle non évaluable
R0	Résection macroscopique et microscopique complète <i>In sano</i> : présence d’une marge de tissu sain, tumeur réséquée sans être vue, en monobloc
R1	Résection microscopique incomplète Pas de marge de tissu sain entre l’extension microscopique et la section chirurgicale (anatomopathologiste)
R2	Résection microscopique incomplète (chirurgien)

Annexe 5 : Classification FIGO 2009 et TNM 2009 (7^o édition) des LMS utérins et des SSE, et leurs correspondances

T	N	M	FIGO	Définition
T1	N0	M0	Stade I	Tumeur limitée au corps utérin
T1a	N0	M0	I A	≤ 5 cm
T1b	N0	M0	I B	> 5 cm
T2	N0	M0	Stade II	Tumeur étendue au pelvis
T2a	N0	M0	II A	Atteinte annexielle
T2b	N0	M0	II B	Extension au tissu pelvien extra-utérin
T3	N0	M0	Stade III	Tumeur étendue à l'abdomen (infiltration du tissu, pas seulement protrusion)
T3a	N0	M0	III A	1 seul site
T3b	N0	M0	III B	> 1 site
T1, T2, T3	N1	M0	III C	Atteinte ganglionnaire pelvienne* et/ou lombo-aortique
T4	Tous N	M0	Stade IV	Localisation ou métastase à distance
T4	Tous N	M1	IV A	Extension à la vessie et/ou au rectum
Tous T	Tous N	M1	IV B	Métastases à distance Incluant les ganglions extra-abdominaux, y compris les ganglions inguinaux

**Les ganglions pelviens correspondent aux ganglions iliaques externes (incluant les ganglions obturateurs), aux ganglions iliaques internes, iliaques communs, aux ganglions sacrés, et aux ganglions des paramètres.*

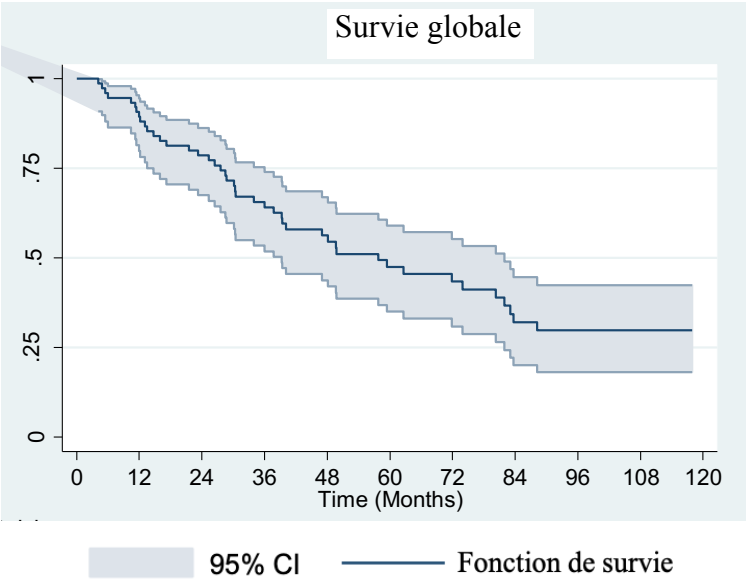
(40)

Annexe 6 : Grade tumoral selon la classification de la FNCLCC des sarcomes des tissus mous

Différenciation tumorale :	
Score 1	Sarcome bien différencié, qui ressemble à un tissu adulte normal
Score 2	Sarcome pour lesquels le diagnostic de type histologique est certain
Score 3	Sarcome indifférencié
Compte mitotique : (mitoses /10HFP)	
Score 1	0 à 9
Score 2	10 à 19
Score 3	> 19
Nécrose tumorale :	
Score 1	Pas de nécrose
Score 2	< 50% de nécrose tumorale
Score 3	> 50% de nécrose tumorale
Grade FNCLCC Somme des scores (de 2 à 8)	
Grade 1	2-3
Grade 2	4-5
Grade 3	6-8

(52)

Annexe 7 : Courbe de fonction de survie globale chez les 76 patientes non métastatiques au diagnostic



Annexe 8 : Analyse pronostique sur la survie globale sur le sous-groupe des patientes non métastatiques au diagnostic (76 patientes)

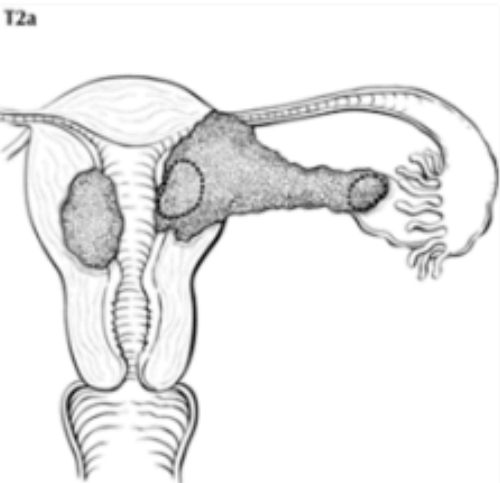
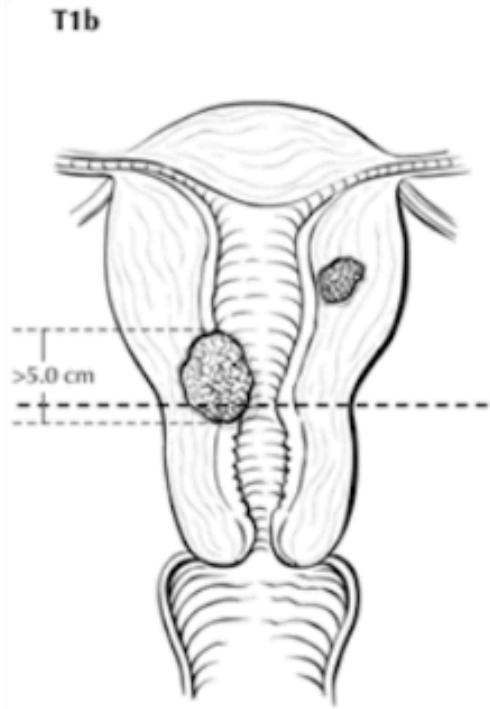
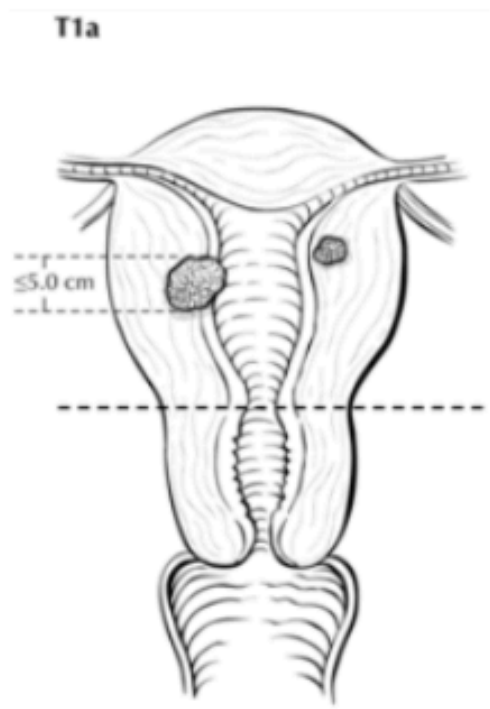
	UNIVARIE			MULTIVARIE		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Age au diagnostic	1,04	[1,01 - 1,07]	0,007	1,03	[1,004 - 1,06]	0,03
Stade FIGO			0,01			0,04
I	1			1		
II à IV A	2,5	[1,2 - 5,1]	0,01	2,2	[1,1 - 4,5]	0,03
NR	0,7	[0,3 - 1,5]	0,3	0,7	[0,3 - 1,7]	0,4
RH				NI		
RE - et RP -	1					
RE + et/ou RP +	0,4	[0,1 - 0,9]	0,03			

HR = Hazard Ratio ; IC95 = Intervalle de confiance a 95% ; NR = non renseigné ; NI = non inclus

Annexe 9 : Classification FIGO 1988 des carcinomes utérins

FIGO	DEFINITION
Stade I	
I A	Non infiltrant, limité à l'endomètre
I B	Infiltration < 50% de l'épaisseur du myomètre
I C	Infiltration ≥ 50% de l'épaisseur du myomètre
Stade II	
II A	Invasion microscopique des glandes endocervicales
II B	Invasion du stroma cervical
Stade III	
III A	Atteinte séreuse, et/ou de l'annexe, et/ou cytologie péritonéale positive
III B	Métastase vaginale
III C	Métastase ganglionnaire pelvienne ou para-aortique
Stade IV	
IV A	Atteinte muqueuse de la vessie ou du rectum
IV B	Métastase abdominale et/ou à distance et/ou N+ inguinal

Annexe 10 : Illustrations de l'atteinte tumorale des léiomyosarcomes utérins selon l'AJCC 2017



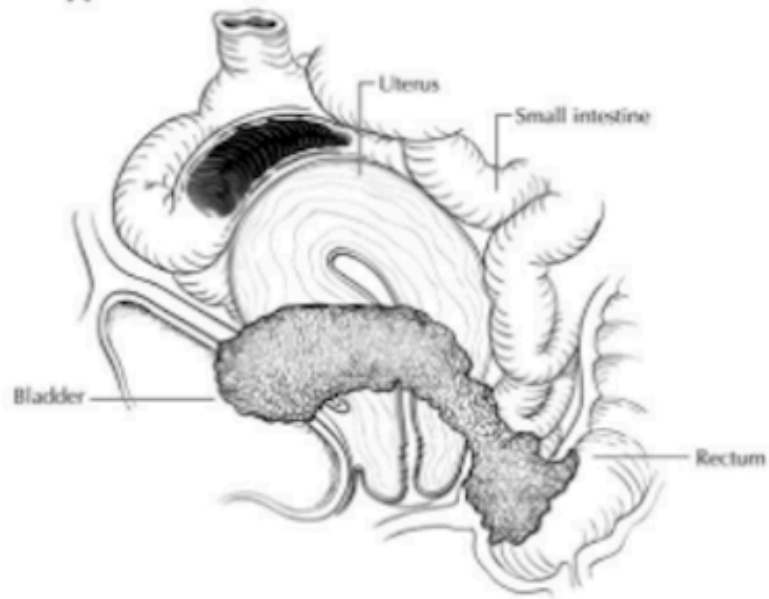
T3a



T3b



T4



SERMENT D'HIPPOCRATE



Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

RESUME :

ETUDE PRONOSTIQUE DE 107 CAS DE LEIOMYOSARCOMES UTERINS

INTRODUCTION. Les léiomyosarcomes (LMS) utérins sont des tumeurs rares de diagnostic difficile, tardif et souvent fortuit, et de mauvais pronostic. La chirurgie est le traitement de référence, et les indications de traitement adjuvant ne sont pas consensuelles. Elles pourraient être améliorées par une meilleure connaissance des facteurs pronostiques. **OBJECTIF.** L'objectif de cette étude est l'identification de facteurs pronostiques cliniques et histologiques de LMS utérins. **METHODES.** C'est une étude rétrospective, monocentrique, portant sur 107 cas de LMS utérins pris en charge à l'Institut Bergonié entre 1998 et 2018. Une analyse pronostique sur le temps jusqu'à progression locorégionale, sur le temps jusqu'à progression métastatique, et sur la survie globale a été réalisée selon le modèle de Kaplan-Meier en univarié, et de régression de Cox en multivarié. **RESULTATS.** L'âge moyen était de 58,6 ans [32-87], 70 patientes étaient ménopausées (65%). 31 patientes présentaient des métastases dès le diagnostic. Une rechute locorégionale a été mise en évidence chez 32 patientes, et une récurrence métastatique chez 44 patientes, dont 81% de localisation pulmonaire. Le taux de survie globale est de 39,8% à 5 ans. L'âge ($p = 0,01$), le morcellement utérin ($p = 0,005$), et le stade FIGO ($p = 0,006$) sont des facteurs pronostiques indépendants de rechute locorégionale. Le *Performance Status* ($p = 0,04$ et $p = 0,0005$), le stade FIGO ($p = 0,05$ et $p < 0,0001$), et le grade ($p = 0,02$ et $p = 0,01$) sont des facteurs pronostiques indépendants respectivement sur la progression métastatique et la survie globale. **CONCLUSION.** Le mauvais pronostic des LMS utérins est expliqué par un haut risque métastatique. Les principaux facteurs pronostiques identifiés dans notre étude sont le stade FIGO, l'âge, le *Performance Status*, et le grade tumoral (FNCLCC), qui n'est pas validé pour les sarcomes utérins mais qui mériterait plus d'intérêt dans le cas de ces tumeurs. Le morcellement utérin constitue le principal facteur prédictif de récurrence locorégionale, et devrait être évité après la ménopause.

ABSTRACT :

A PROGNOSTIC STUDY OF 107 UTERINE LEIOMYOSARCOMAS AT THE BERGONIE INSTITUTE

BACKGROUND. Uterine leiomyosarcomas (LMS) are rare cancers with a difficult, late and fortuitous diagnosis, with a poor prognosis. Surgery is the only validated treatment. The indications for adjuvant therapy are not consensual, and could be improved by a better knowledge of prognostic factors. **OBJECTIVE.** To determine clinical and histological prognostic factors associated with uterine LMS. **METHODS.** We performed a retrospective and monocentric study, and collected data from 107 cases of LMS of the uterus at the Bergonié Institute from 1998 to 2018. Kaplan-Meier and Cox methods were used to investigate the prognostic role of the factors selected in survival, time to local progression (TTLP) and time to distant progression (TTDP). **RESULTS.** Medium age was 58,6 [32-87], 70 patients were menopausal (65%). 31 patients had metastasis at diagnosis. A locoregional recurrence occurred in 32 patients, a metastatic recurrence occurred in 44 patients, 81% of which in the lung. Overall survival was 39,8% at 5 years. Age ($p=0,01$), uterine morcellation ($p=0,005$), and FIGO stage ($p=0,006$) were independent factors for TTLP. Performance Status ($p=0,04$ and $p=0,0005$), FIGO stage ($p=0,05$ and $p < 0,0001$), and grade ($p = 0,02$ and $p=0,01$) were independent factors respectively for TTDP and survival. **CONCLUSION.** A high risk of metastasis explains the poor prognosis of uterine LMS. The main prognostic factors for general outcome are stage, age, PS, and grade (FNCLCC), which is not valid for uterine sarcomas, but would deserve more interest in uterine LMS. Uterine morcellation is the main predictive factor for locoregional recurrence, and should be avoid after the menopause.

MOTS-CLES :

Léiomyosarcomes utérins, sarcomes utérins, facteurs pronostiques, morcellement

DISCIPLINE :

Médecine, gynécologie, cancérologie

UFR des Sciences Médicales, Université de Bordeaux, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex