



**HAL**  
open science

## Léiomyosarcomes cutanés une étude clinique, histologique et moléculaire

Camille Planet

► **To cite this version:**

Camille Planet. Léiomyosarcomes cutanés une étude clinique, histologique et moléculaire. Human health and pathology. 2021. dumas-03615549

**HAL Id: dumas-03615549**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03615549v1>**

Submitted on 21 Mar 2022

**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 - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Par

**Camille PLANET**

le 29 janvier 2021

TITRE

**Léiomyosarcomes cutanés une étude clinique, histologique et moléculaire**

Directeur de thèse : Docteur Henri Montaudié

JURY

**Président :** Professeur Meunier Laurent, Service de Dermatologie, Montpellier.

**Asseseurs :**

Professeur Olivier Dereure, Service de Dermatologie, Montpellier, 1er assesseur.

Professeur Pierre-Emmanuel Stoebner, Service de Dermatologie, Nîmes, 2ème assesseur.

Professeur Stéphane Dalle, Service de Dermatologie, Lyon-Sud, 4ème membre du jury.

**Membre invité :**

Docteur Henri Montaudié, Service de Dermatologie, Nice, directeur de thèse.

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Par

**Camille PLANET**

le 29 janvier 2021

TITRE

**Léiomyosarcomes cutanés une étude clinique, histologique et moléculaire**

Directeur de thèse : Docteur Henri Montaudié

JURY

**Président :** Professeur Meunier Laurent, Service de Dermatologie, Montpellier.

**Assesseurs :**

Professeur Olivier Dereure, Service de Dermatologie, Montpellier, 1er assesseur.

Professeur Pierre-Emmanuel Stoebner, Service de Dermatologie, Nîmes, 2ème assesseur.

Professeur Stéphane Dalle, Service de Dermatologie, Lyon-Sud, 4ème membre du jury.

**Membre invité :**

Docteur Henri Montaudié, Service de Dermatologie, Nice, directeur de thèse.



## ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020

### PERSONNEL ENSEIGNANT

#### Professeurs Honoraires

ALLIEU Yves	CALLIS Albert	JAFFIOL Claude	NAVRATIL Henri
ALRIC Robert	CANAUD Bernard	JANBON Charles	OTHONIEL Jacques
ARNAUD Bernard	CHAPTAL Paul-André	JANBON François	PAGES Michel
ASTRUC Jacques	CIURANA Albert-Jean	JARRY Daniel	PEGURET Claude
AUSSILLOUX Charles	CLOT Jacques	JOURDAN Jacques	PELISSIER Jacques
AVEROUS Michel	COSTA Pierre	LAFFARGUE François	POUGET Régis
AYRAL Guy	D'ATHIS Françoise	LALLEMANT Jean Gabriel	PUJOL Henri
BAILLAT Xavier	DEMAILLE Jacques	LAMARQUE Jean-Louis	RABISCHONG Pierre
BALDET Pierre	DESCOMPS Bernard	LAPEYRIE Henri	RAMUZ Michel
BALDY-MOULINIER Michel	DIMEGLIO Alain	LE QUELLEC Alain	RIEU Daniel
BALMES Jean-Louis	DUBOIS Jean Bernard	LESBROS Daniel	ROCHEFORT Henri
BALMES Pierre	DUJOLS Pierre	LOPEZ François Michel	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BANSARD Nicole	DUMAS Robert	LORIOT Jean	SAINT AUBERT Bernard
BAYLET René	DUMAZER Romain	LOUBATIERES Marie Madeleine	SANCHO-GARNIER Hélène
BILLIARD Michel	ECHENNE Bernard	MAGNAN DE BORNIER Bernard	SANY Jacques
BLARD Jean-Marie	FABRE Serge	MARY Henri	SEGNARBIEUX François
BLAYAC Jean Pierre	FREREBEAU Philippe	MATHIEU-DAUDE Pierre	SENAC Jean-Paul
BLOTMAN Francis	GALIFER René Benoît	MEYNADIER Jean	SERRE Arlette
BONNEL François	GODLEWSKI Guilhem	MICHEL François-Bernard	SOLASSOL Claude
BOURGEOIS Jean-Marie	GRASSET Daniel	MION Charles	THEVENET André
BRUEL Jean Michel	GUILHOU Jean-Jacques	MION Henri	VIDAL Jacques
BUREAU Jean-Paul	HERTAULT Jean	MIRO Luis	VISIÈRE Jean Pierre
BRUNEL Michel	HUMEAU Claude	NAVARRO Maurice	



### Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude	MARES Pierre
BLANC François	MAUDELONDE Thierry
BOULENGER Jean-Philippe	MAURY Michèle
BOURREL Gérard	MILLAT Bertrand
BRINGER Jacques	MONNIER Louis
CLAUSTRES Mireille	MOURAD Georges
DAURES Jean-Pierre	PREFAUT Christian
DAUZAT Michel	PUJOL Rémy
DAVY Jean-Marc	RIBSTEIN Jean
DEDET Jean-Pierre	SCHVED Jean-François
ELEDJAM Jean-Jacques	SULTAN Charles
GROLLEAU RAOUX Robert	TOUCHON Jacques
GUERRIER Bernard	UZIEL Alain
GUILLOT Bernard	VOISIN Michel
LANDAIS Paul	ZANCA Michel



### Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

#### PU-PH de classe exceptionnelle

ALBAT Bernard	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick	Parasitologie et mycologie
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BONAFE Alain	Radiologie et imagerie médicale
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COMBE Bernard	Rhumatologie
COTTALORDA Jérôme	Chirurgie infantile
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel	Médecine d'urgence
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive
DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
FRAPIER Jean-Marc	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale



HEDON Bernard	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HERISSON Christian	Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JONQUET Olivier	Médecine intensive-réanimation
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LARREY Dominique	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MARTY-ANE Charles	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MESSNER Patrick	Cardiologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale
VANDE PERRE Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc	Cancérologie ; radiothérapie



**PU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

AGUILAR MARTINEZ Patricia	Hématologie ; transfusion
ASSENAT Éric	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
AVIGNON Antoine	Nutrition
AZRIA David	Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria	Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLANC Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric	Chirurgie viscérale et digestive
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAMBONIE Gilles	Pédiatrie
CAMU William	Neurologie
CANOVAS François	Anatomie
CAPTIER Guillaume	Anatomie
CARTRON Guillaume	Hématologie ; transfusion
CAYLA Guillaume	Cardiologie
CHANQUES Gérald	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CORBEAU Pierre	Immunologie
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COULET Bertrand	Chirurgie orthopédique et traumatologique
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DADURE Christophe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DAUVILLIERS Yves	Physiologie
DE TAYRAC Renaud	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DE VOS John	Histologie, embryologie et cytogénétique
DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire





DEREURE Olivier

DROUPY Stéphane

DUCROS Anne

DUPEYRON Arnaud

FESLER Pierre

GARREL Renaud

GENEVIEVE David

HAYOT Maurice

KLOUCHE Kada

KOENIG Michel

LAFFONT Isabelle

LAVABRE-BERTRAND Thierry

LAVIGNE Jean-Philippe

LE MOING Vincent

LECLERCQ Florence

LEHMANN Sylvain

MARIANO-GOULART Denis

MATECKI Stéfan

MEUNIER Laurent

MOREL Jacques

NAVARRO Francis

NOCCA David

PETIT Pierre

PERNEY Pascal

PRUDHOMME Michel

PUJOL Jean Louis

PURPER-OUAKIL Diane

Dermatologie - vénéréologie

Urologie

Neurologie

Médecine physique et de réadaptation

Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement,  
médecine générale, addictologie

Oto-rhino-laryngologie

Génétique

Physiologie

Médecine intensive-réanimation

Génétique

Médecine physique et de réadaptation

Histologie, embryologie et cytogénétique

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

Maladies infectieuses ; maladies tropicales

Cardiologie

Biochimie et biologie moléculaire

Biophysique et médecine nucléaire

Physiologie

Dermato-vénéréologie

Rhumatologie

Chirurgie viscérale et digestive

Chirurgie viscérale et digestive

Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ;  
addictologieMédecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement,  
médecine générale, addictologie

Anatomie

Pneumologie ; addictologie

Pédopsychiatrie ; addictologie





TOUITOU Isabelle

TRAN Tu-Anh

VERNHET Hélène



Génétique

Pédiatrie

Radiologie et imagerie médicale

**PU-PH de 2ème classe**

BOURDIN Arnaud

Pneumologie ; addictologie

CANAUD Ludovic

Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)

CAPDEVIELLE Delphine

Psychiatrie d'Adultes ; addictologie

CLARET Pierre-Géraud

Médecine d'urgence

COLOMBO Pierre-Emmanuel

Cancérologie ; radiothérapie

COSTALAT Vincent

Radiologie et imagerie médicale

CUVILLON Philippe

Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

DAIEN Vincent

Ophtalmologie

DORANDEU Anne

Médecine légale et droit de la santé

FAILLIE Jean-Luc

Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

FUCHS Florent

Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

GABELLE DELOUSTAL Audrey

Neurologie

GAUJOUX Viala Cécile

Rhumatologie

GODREUIL Sylvain

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

GUILLAUME Sébastien

Psychiatrie d'adultes ; addictologie

GUILPAIN Philippe

Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie

GUIU Boris

Radiologie et imagerie médicale

HERLIN Christian

Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie

HOUEDE Nadine

Cancérologie ; radiothérapie

JACOT William

Cancérologie ; Radiothérapie

JUNG Boris

Médecine intensive-réanimation

KALFA Nicolas

Chirurgie infantile



KOUYOUMDJIAN Pascal

LACHAUD Laurence

LALLEMANT Benjamin

LE QUINTREC DONNETTE Moglie

LETOUZEY Vincent

LONJON Nicolas

LOPEZ CASTROMAN Jorge

LUKAS Cédric

MAURY Philippe

MILLET Ingrid

MORANNE Olivier

MURA Thibault

NAGOT Nicolas

PANARO Fabrizio

PARIS Françoise

PASQUIE Jean-Luc

PELLESTOR Franck

PEREZ MARTIN Antonia

POUDEROUX Philippe

RIGAU Valérie

RIVIER François

ROGER Pascal

ROSSI Jean François

ROUBILLE François

SEBBANE Mustapha

SIRVENT Nicolas

SOLASSOL Jérôme

Chirurgie orthopédique et traumatologique

Parasitologie et mycologie

Oto-rhino-laryngologie

Néphrologie

Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Neurochirurgie

Psychiatrie d'Adultes ; addictologie

Rhumatologie

Chirurgie orthopédique et traumatologique

Radiologie et imagerie médicale

Néphrologie

Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication

Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication

Chirurgie viscérale et digestive

Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

Cardiologie

Histologie, embryologie et cytogénétique

Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)

Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Anatomie et cytologie pathologiques

Pédiatrie

Anatomie et cytologie pathologiques

Hématologie ; transfusion

Cardiologie

Médecine d'urgence

Pédiatrie

Biologie cellulaire





STOEBNER Pierre	Dermato-vénéréologie
SULTAN Ariane	Nutrition
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophthalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry	Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne	Endocrinologie-diabétologie-nutrition

#### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

##### 1<sup>re</sup> classe :

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

##### 2<sup>ème</sup> classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIER Laurent (Sociologie, démographie)

#### PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

##### 1<sup>re</sup> classe :

LAMBERT Philippe

##### 2<sup>ème</sup> classe :

AMOUYAL Michel



### PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc

### PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine

BESSIS Didier (Dermato-vénérologie)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

### Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

#### MCU-PH Hors classe

BADIOU Stéphanie	Biochimie et biologie moléculaire
BOULLE Nathalie	Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère	Génétique
CARRIERE Christian	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GIANSILY-BLAIZOT Muriel	Hématologie ; transfusion
HILLAIRE-BUYS Dominique	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PUJOL Joseph	Anatomie
RICHARD Bruno	Médecine palliative
RISPAIL Philippe	Parasitologie et mycologie
SEGONDY Michel	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière



**MCU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

BERTRAND Martin	Anatomie
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire
BOURGIER Céline	Cancérologie ; Radiothérapie
BRET Caroline	Hématologie biologique
COSSEE Mireille	Génétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
PANABIERES Catherine	Biologie cellulaire
PHILIBERT Pascal	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
THEVENIN-RENE Céline	Immunologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

**MCU-PH de 2<sup>ème</sup> classe**

CHIRIAC Anca	Immunologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DU THANH Aurélie	Dermato-vénérologie
GOUZI Farès	Physiologie



HERRERO Astrid

JEZIORSKI Éric

KUSTER Nils

MAKINSON Alain

PANTEL Alix

PERS Yves-Marie

ROUBILLE Camille

SZABLEWSKY

Chirurgie viscérale et digestive

Pédiatrie

Biochimie et biologie moléculaire

Maladies infectieuses, Maladies tropicales

Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

Thérapeutique; addictologie

Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ;  
addictologie

Anatomie et cytologie pathologiques



#### **Maîtres de Conférences des Universités - Médecine Générale**

##### **MCU-MG de 1<sup>re</sup> classe**

COSTA David

##### **MCU-MG de 2<sup>ème</sup> classe**

FOLCO-LOGNOS Béatrice

OUDE ENGBERINK Agnès

#### **Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale**

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe



### Praticiens Hospitaliers Universitaires

BARATEAU Lucie	Physiologie
BASTIDE Sophie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DAIEN Claire	Rhumatologie
GATINOIS Vincent	Histologie, embryologie et cytogénétique
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
LATTUCA Benoit	Cardiologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
SOUCHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive



## REMERCIEMENTS

### AUX MEMBRES DU JURY

**Professeur Meunier**, merci pour votre humanité. Vous m'avez appris à aimer la dermatologie dès le premier semestre, toujours au chevet du malade, dans l'empathie et dans l'humilité. Vous m'avez soutenue dans les moments difficiles, épaulée. Merci du temps que vous accordez à la formation des internes, de votre disponibilité. Je vous remercie d'avoir accepté d'être le président de mon jury de thèse.

**Professeur Dereure**, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Vous suivre en consultation aura été une chance. Je suis honorée que vous jugiez mon travail en tant qu'expert dans les tumeurs cutanées rares.

**Professeur Stuebner**, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et de juger mon travail sous l'œil de l'onco-dermatologue. Merci pour la bonne humeur et la bonne entente du service. Venir en stage à Nîmes aura été un plaisir.

**Professeur Dalle**, vous me faites l'honneur de juger ce travail, je vous en remercie et vous assure de mon profond respect.

**Henri Montaudié**, merci mille fois pour ta disponibilité, tes conseils. Tu m'as réellement coaché, et jamais laissé toute seule sans réponse. Dès le début, je savais dans quelle direction aller. Merci pour ton immense contribution à ce travail, sans laquelle je n'aurais pas pu rendre ce papier. Je te suis extrêmement reconnaissante et je suis honorée d'avoir pu réaliser ce projet avec toi.

### A L'EQUIPE DE THESE

**Bérangère Dadone-Montaudié**, merci pour votre aide, votre capacité à rendre simple et compréhensible des choses compliquées, à m'avoir aidée pour l'écriture. Ce projet n'avait pas de sens sans vous et votre vision d'anatomo-pathologiste.

**Marie Christine Picot**, merci de m'avoir reçu autant de fois pour reprendre à zéro le tableau, pour votre patience quand je devais faire et refaire. Merci d'avoir pris le projet à cœur, pour votre implication, pour votre aide méthodologique.

**Marion Soler**, merci d'avoir repris le projet en urgence, et d'avoir été si consciencieuse. Vous avez trouvé toutes les failles, corrigé tous les détails pour que nous puissions ensemble mener à bien un travail qui tienne la route.

### **A L'EQUIPE DE DERMATOLOGIE DE MONTPELLIER**

**Professeur Bessis**, je pense que c'est grâce à vous que j'ai le plus progressé. Vous m'avez appris à repérer le détail des signes cliniques, la sémiologie compliquée, les thérapeutiques poussées, la pédiatrie (que maintenant j'adore !). Vous nous poussez à faire mieux, à aller plus loin. Merci particulièrement pour votre gentillesse à mon égard, votre bienveillance.

**Professeur Guillot**, merci pour votre apprentissage de l'onco-dermatologie. Vous suivre en consultation aura été une chance.

**Céline Girard**, je ne compte plus les avis compliqués vus ensemble. Toujours passionnée, tu sais allier la chirurgie, l'inflammatoire, l'oncologie. J'ai hâte de pouvoir continuer à apprendre de tes expériences, notamment en EPU. Merci pour la transmission de ton savoir.

**Candice Lesage**, la bonté même auprès de tes patients, tu es le médecin tel qu'on l'imagine, douce, fiable. Merci particulièrement pour ton soutien, pour toutes les discussions que nous avons pu avoir. Merci également à ton mari qui a su m'écouter, me rassurer.

**Aurélié Du Than**, merci pour ta gentillesse, et ta vision un peu différente de la dermatologie, du côté allergologique. J'ai beaucoup apprécié de te suivre en consultations.

**Mes co-internes**, je garde en tête ces années parfois difficiles comme de merveilleuses années. J'ai eu de la chance de vous rencontrer et de travailler à vos côtés. **Séverin** (et les kinders pingui), **Emilie** (toujours au top, ta fiabilité t'honore), **Mélissa** (et tes bonnes blagues), **Hugo** (la force tranquille), **Léopaul** (le psychologue de la bande), **Quentin** (et tes mimiques d'enfer), **Laura** (nos déjeuners en tête à tête), **Fawaz** (et tout l'argent que j'ai perdu au loto), **Yohan et Marine** (la team niçoise)

**Les infirmières et aides soignantes**, Ah toutes ces bonnes blagues que l'on a pu se faire ! Merci pour tout, c'est vous qui tenez et définissez ce service.

**Les secrétaires**, merci pour votre bonne humeur, votre efficacité. J'ai réellement pris plaisir à travailler avec vous.

### **A L'EQUIPE DE DERMATOLOGIE DE NÎMES**

**Michel Dandurand et Myriam Marque**, merci pour vos consultations, compliquées mais toujours intéressantes pour Michel, toujours très constructives pour Myriam.

**François Habib**, merci pour ce mémoire ! Toujours en rigolant, c'était très sympa de réaliser ces vidéos et d'apprendre la chirurgie micrographique !

**Bernadette Ovtchinickoff**, merci pour (tous) les lambeaux bilobés du nez !! Surtout merci de m'avoir laissé de l'autonomie en chirurgie, de faire ce dont je me sentais capable. Je n'oublierai jamais ton soutien après mes soucis de garde, tu m'as ramassée à la petite cuillère. Merci pour ta gentillesse et pour tout ce que tu apportes aux internes.

**Justine**, ma "vieille" co-interne. Qu'il était bien ce premier semestre !!

**Les secrétaires**, les pierres angulaires de ce service.

## AUX DERMATOLOGUES LIBÉRAUX

**Eric Picot**, merci de m'avoir accueillie dans votre cabinet avec tant de simplicité. J'ai vraiment découvert la dermato libérale à vos côtés. Vous m'avez "dé-stressée", appris à passer du côté des libéraux. Merci pour votre gentillesse et votre compréhension au sujet de ma grossesse compliquée. Grâce à vous "je me lâche" en vénéro !

**Stéphanie**, c'est avec toi que j'ai commencé les remplacements. Merci de m'avoir tout de suite mise à l'aise, fait confiance, malgré toutes mes boulettes sur doctolib et la compta... Je te suis si reconnaissante d'avoir été si compréhensive pendant ma grossesse. A nous la dermato esthétique !

**Séverine**, j'adore ta bonne humeur ! Merci de nous laisser carte blanche, mais d'être présente si besoin. C'est un plaisir de travailler avec toi.

**Mélissa**, quel bonheur de travailler avec toi ! Vive les petits thés et les chocolats de Noël. Un bon patient est un patient qui ramène des chocolats. En dermato il y a peu de bon patients, c'est mieux chez les kinés !

**Yannick Saussaye**, merci de m'avoir si simplement intégré à votre cabinet. Je ne saurais assez vous remercier pour la façon dont vous me transmettez vos connaissances. Je vois plein de belles choses pour l'avenir.

## A MA FAMILLE

**Maman**, des statistiques de réussite en p1 à la relecture de ma thèse, tu m'auras aidé dans tout. Merci d'être celle que tu es, de nous soutenir coûte que coûte. Nous sommes si proches. J'espère un jour pouvoir être à la hauteur pour mes enfant comme tu l'auras été. Tu es un modèle, brillante et humble.

**Papa**, je n'oublierai jamais que tu t'es levé avant 10h30 (l'heure du bain) pour prendre le petit déjeuner et m'accompagner à mes concours de p1. J'en garde un très bon souvenir en fait !

**Théo**, ta phrase fétiche, “les études de médecine, c’est un sacrifice pour toute la famille” ! J’aime le fait qu’on soit si différents, toutes les bêtises que tu as pu faire (notamment tondre et peindre youkie, tes 31 bien nettoyés en oubliant le sot de capsules de bouteilles, les mégots dans le garage..). Avec toi, on ne s’ennuie jamais, et ça fait du bien !

**Jacques**, le médecin de famille, le médecin de la famille. Tu m’auras toujours soutenue, suivie. Le stage de 3ème aura été mon premier pas dans la médecine. J’espère un jour être à ta hauteur.

**Marc et Sophie**, les premières blagues au bloc, c’est toi Marc ! J’étais si impressionnée... Merci d’avoir bien rigolé lors de mon premier malaise, d’avoir rendu les choses si simples. Vous m’avez appris qu’être un médecin, c’est avant tout être un Humain, avec ses doutes. Merci pour votre soutien dans les périodes difficiles, les longues discussions sur l’avenir.

**Marie-Jo**, tu es la tante que l’on rêve d’avoir. Toujours d’accord pour nous accueillir à droite à gauche, on en aura passé des bons moments ensemble ! C’est Théo qui triche aux jeux, pas moi !

**Mémé**, j’aime pouvoir parler de tout avec toi, me confier. Tu es attentionnée pour chacun d’entre nous. Ton expérience vaut de l’or.

**Alice**, la cousine par excellence !

**Nicole, Julien, Xuxia, Sophie, Matthieu, Alice, Jade, Louise, Juliette, Arthur, Sacha**, merci de composer si bien notre famille. Vive les dimanche en visio (et les blagues de Sacha !).

J’ai bien sûr une grosse pensée pour Pépé en écrivant ces mots, notre modèle à tous, notre fil conducteur.

## A MA BELLE-FAMILLE

**Dominique**, merci de m’avoir si simplement acceptée dans la famille. Deux fois grand-mère en 2020, la suite d’un bonheur assuré ! Merci d’avoir fait de Yann l’homme qu’il est devenu.

**Marion et James**, merci d’avoir corrigé ma thèse en anglais, c’était pas gagné ! Marion, je suis tellement heureuse d’être (presque) ta belle-soeur... Être si bien intégrée dans votre famille est une chance. J’ai hâte de rencontrer Ada et de faire découvrir à Léon le Musée d’Histoire Naturelle !

**Nathan**, petit mais si grand !

## A MES AMIS

**Violette**, merci d’être une amie si chère, même loin tu es si proche. J’aime par-dessus tout ton authenticité, ton naturel. On ne compte plus les vacances passées ensemble, les fous rires. Au ski, en bateau, en bretagne, à l’autre bout du monde, c’est toujours un plaisir... Tu es droite, déterminée, et je pense que je n’aurais jamais réussi la D4 sans toi. Merci d’être au quotidien à nos côtés.

**Sarah Sannicolo**, j'ai l'impression que plus le temps passe et plus nous évoluons ensemble.

Toujours prête à me suivre dans mes faux plans sans râler (ou presque), à nous régaler en randonnées, à trouver un moyen pour se retrouver. Ton amour sans faille pour ta famille te définit, ta générosité t'honore.

**Claire**, entre ça peg' comme jamais et les mardis de la philo il n'y avait qu'un pas ! J'ai tellement ri et ri tellement à tes côtés ! Tu as une vraie joie de vivre très communicative. Entre deux week-ends à pouts, des tisanes à 4' du mat ou des petites randonnées, nous avons vite oublié les longues journées d'hiver à nous serrer les coudes, ce qui nous aura rapproché à jamais. J'ai hâte de lire ta thèse.

**Oriane**, avec tes expressions à deux balles et tous les trucs que tu mets dans ta petite culotte ! D'une coloc tu es devenue une amie, une confidente. Ta détermination pour le jardinage d'intérieur paie ! Toujours prête à bruncher, nos week-ends dans le sud ne seraient pas les mêmes sans toi.

**Thibaut**, une amitié aussi forte que la colle que tu mets sous ton postiche.

**Sarah Mazeau**, LA co-interne et tellement plus. Tu peux être fière de ce que tu es. Passer du temps à tes côtés est toujours un plaisir. On aura partagé tellement de galères ensemble.

**Chloé**, je suis tellement contente que nous nous soyons trouvées, quel dommage que nous ayons mis tout ce temps ! Je n'oublierai jamais cette grossesse à tes côtés, nous avons eu de la chance de pouvoir partager ce moment précieux. J'aime te voir épanouie avec Lucie, et même si je sais que la distance avec ta famille te pèse, j'espère que nous pourrons encore passer de nombreux goûters ensemble.

**Alex**, la force tranquille. Peintre sur mesure, bricoleur de RCP, surfeur à tes heures perdues, tu nous auras appris à relativiser, à sortir du nid pour voler de nos propres aîles.

**Blanche**, jamais co-internes et pourtant ! Ta douceur me fascine. Passer du temps avec toi est toujours un réel plaisir, et j'espère moi aussi que nos bébés auront l'occasion de devenir aussi amis que nous.

**Julie**, la pin-up de la bande, toujours sur ton 31 même en rando à Rosas ! Même si tu n'es pas du matin, l'après-midi on rigole bien !

**Pauline**, des débilités sur les bancs de p1 aux après-midi gâteaux, on aura traversé ces années aux mille couleurs sous tous les angles. Tu me connais sous toutes les coutures. A une amitié durable !

**Agathe**, la reine pour organiser des soirées déguisées ! Des crayons de couleurs à gogo aux zombies de l'espace on aura bien rigolé...

**Xavier**, Lord Xavos. Avec un nez pareil tu ne pouvais qu'avoir un nom de cartoon. **Blanche** et le homard royal, je t'aimais déjà à la minute où j'ai su que tu étais dans le ventre de ta maman. Tu seras à jamais la plus grande, la première, qui nous a tant émerveillé et que nous aimons tant.

**Côme et Laurine**, quelle joie de vous avoir réveillé dans la bonne humeur à l'aube des matins de D4 ! Je ne me remet pas d'avoir utilisé vos cotons tiges roulés sous les aisselles (ou pire...). J'ai hâte d'ouvrir la boîte du mariage dans 10 ans...

**Marc-Henry**, le temps passe mais rien ne change. J'ai en mémoire toutes nos bêtises de P2, mais c'est surtout l'avenir que j'ai en tête. Je suis très heureuse pour vous et je sais que les tentatives infructueuses de week-ends avortés s'effaceront à la minute où nous nous retrouverons.

**Marion**, on en aura traversé des crises, et c'est avec joie que je te vois t'épanouir dans ta famille et ton travail. J'espère vous voir plus souvent et je sais que Léon et Sophie ont de beaux jours ensemble devant eux !

**Julia**, la baleine blanche devant 200 personnes, je ne suis pas prête de l'oublier !

**Clémence**, de la p2 à la Bretagne, nous évoluons chacune de notre côté mais c'est toujours un plaisir de passer du temps avec toi.

**Cyprien**, ta passion pour Archimède me dépasse ! Je pense que son obésité à un lien direct avec le nombre de cadeaux alimentaires que tu as pu lui faire. Quant à ta passion pour la raquette...

**Baptiste**, merci pour les descriptions détaillées de la fabrication du porto, du choix de tel ou tel matériel de ski, des chemins les plus beaux du coin. Heureusement qu'on t'avait au SSR au Mas de Mourgues ! Je dois t'avouer : c'est Yann qui a cassé un de tes couteaux.

**Florent**, le bout en train, toujours prêt à plonger dans la piscine dégonflée, à débiter une partie de jeux de société, à préparer un petit plat de papi. Tu tournes tout en positif, et on en redemande !

## **A MA PETITE FAMILLE**

**Yann**, même si la globalité n'est pas ton fort, que tu aimes plus les sauges et les cystes que mon chat, je suis heureuse de partager ma vie avec toi. Merci de supporter mon désordre incessant, mes compulsions animales, mes doutes. Tu es un roc.

**Léon**, le bonheur de ma vie. J'ai l'impression que le monde sans toi n'existait pas. On a tellement de choses à découvrir tu verras...

## SOMMAIRE

1. Manuscrit : *Clinicopathologic and molecular analysis of cutaneous leiomyosarcoma: a retrospective multicentric study.*
2. Table 1 : *Demographics, clinical and histological characteristics of 79 patients with cutaneous leiomyosarcoma.*
3. Table 2 : *Clinical and histological features and their prognostic value in 79 cases of cutaneous leiomyosarcoma.*
4. Table 3 : *Clinical, histological and molecular features in the series of 14 cases studied at the molecular level.*
5. Figure 1 : *Histological and molecular features of two cases of cutaneous leiomyosarcoma.*
6. Figure 2 : *Survival outcome of 68 cutaneous leiomyosarcoma.*

## **Clinicopathologic and molecular analysis of cutaneous leiomyosarcoma: a retrospective multicentric study.**

Camille Planet, MSc<sup>1</sup>, Olivier Dereure, MD, PhD<sup>1</sup>, Marie-Christine Picot, MD, PhD<sup>2</sup>, Marion Soler, MD<sup>2</sup>, Stéphane Dalle, MD, PhD<sup>3</sup>, Pierre-Emmanuel Stoebner, MD, PhD<sup>4</sup>, Laurent Meunier, MD, PhD<sup>1</sup>, Nathalie Cardot-Leccia, MD<sup>5</sup>, Valérie Kubiniek, MD<sup>6,7</sup>, Ilaria Di Mauro<sup>6,7</sup>, Jean-Philippe Lacour, MD, PhD<sup>8</sup>, Thierry Passeron, MD, PhD<sup>8,9</sup>, Florence Pedeutour, PharmD, PhD<sup>6,7</sup>, Bérengère Dadone-Montaudié, MD, PhD<sup>6,7\*</sup> and Henri Montaudié, MD, PhD<sup>8,9\*</sup>

\*These authors contributed equally to this work.

<sup>1</sup>Dermatology Department, University Hospital of Montpellier, France

<sup>2</sup>Clinical research and epidemiology unit (Department of Medecale Information), CHU Montpellier, Univ Montpellier, Montpellier, France

<sup>3</sup>Hospices Civils De Lyon, Cancer Research Center of Lyon, Pierre-Bénite, France

<sup>4</sup>Dermatology Department, CHU de Nimes, France

<sup>5</sup>Laboratory of Pathology, University Hospital of Nice-Côte d'Azur University, Nice, France

<sup>6</sup>Laboratory of Solid Tumor Genetics, University Hospital of Nice-Côte d'Azur University, Nice, France

<sup>7</sup>Laboratory of Solid Tumor Genetics, Institute for Research on Cancer and Aging of Nice (IRCAN), CNRS UMR 7284/INSERM U1081, Nice, France

<sup>8</sup>Dermatology Department, University Hospital of Nice, Université Côte d'Azur, Nice, France

<sup>9</sup>INSERM U1065, Centre Méditerranéen de Médecine Moléculaire, Université Côte d'Azur, Nice, France



**Words count:** 3182

**Table count:** 3 - **Figure count:** 2

**References:** 28

**Corresponding author:** Dr. Henri Montaudié, MD, PhD, Department of Dermatology, 151 route Saint-Antoine de Ginestière, 06200 Nice, France.

Email: montaudie.h@chu-nice.fr. Tel: +33-04-92-03-60-83 - Fax: 04-92-03-60-84

**Conflict of Interest:** none declared

**Funding/Support:** None

**Keywords:** Cutaneous sarcoma; cutaneous leiomyosarcoma; clinical outcomes; molecular; RB1 gene; MYOCD gene; CGH-array

**Abstract**

**Background** Cutaneous leiomyosarcoma (cLMS) is a superficial smooth-muscle type of sarcoma. It is an uncommon skin neoplasm for whose data are missing, especially concerning the outcomes of patients and the molecular profile of cLMS.

**Objectives** To describe clinicopathological features, therapeutic strategies, long-term outcomes of primary cLMS and to explore their molecular profile.

**Methods** A retrospective multicentric study of patients with cLMS referred to four French Dermatology Departments, from January 2000 to June 2019 was conducted. Demographics data, clinical-histopathological features and outcomes of patients were collected. Kaplan-Meier method was used to evaluate the survival rates. Comprehensive molecular profiling using CGH/SNP-array, targeted NGS and RNAsequencing was performed.

**Results** Seventy-nine cases of primary cLMS were included; 57 (72%) were male; median age at diagnosis was 70.0 years (interquartile range [IQR], 57-79). Median duration of follow-up was 39 months (IQR, 4.9-73.9). cLMS mostly occurred in the lower limbs (36.7%), as a painless nodule (62%). More than two-thirds (62%) of cLMS were low-grade sarcomas (grade I according to the FNCLCC classification). Patients who no experienced local recurrence neither distant metastasis had a mean margin larger than those who experienced a recurrence or metastasis (1.80 vs 1.06 cm,  $p = 0.03$ ). The estimated 24-month OS and PFS rates were 92% and 77% respectively. Seven cases of cLMS metastasized, the estimated 24-month RFS rate was 93%, it decreased to 90% at 5 years. Fourteen cases were molecularly investigated. Using CGH/SNP-array, we observed three different types of quantitative genomic profiles: four cases showed no quantitative anomaly; three cases, few quantitative genomic anomalies and four cases a complex genomic profile with more than 10 quantitative anomalies. Targeted NGS detected two cases with missense mutations of TP53. Most commonly altered genes are *RBI* (5 cases), *TP53* (5 cases) and *MYOCD* (2 cases).

**Conclusions** Most of the time prognosis of cLMS is good with an excellent outcome after a 1cm resection margins. Nevertheless, some cLMS, especially those treated with limited margins and those with histological pejorative factors may metastasize, suggesting that a wider local excision and long-term follow-up are needed. We identified a molecular aggressive subgroup of cLMS. Whether this subgroup evolve differently, need to be explored in a larger, prospective cohort.

**Abbreviations used**

cLMS: Cutaneous Leiomyosarcoma

DSS: disease-specific survival

FNCLCC: Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer

LMS: Leiomyosarcoma

OS: Overall survival

PFS: Progression free-survival

RFS: Relapse-free survival

WHO classification: World Health Organization classification

## Introduction

Sarcomas are a heterogeneous group of mesenchymal tumors that can affect soft-tissue, bone, skin and visceral organs. Among the different histological subtypes of sarcomas, leiomyosarcomas (LMS) can be divided in three major categories: deep soft-tissue LMS, uterine LMS and cutaneous LMS (cLMS). Among primary cutaneous sarcoma, cLMS is a rare subtype, accounting for 2.2%, after Kaposi sarcoma (71.1%), dermatofibrosarcoma (18.4%) and is a little bit more frequent than cutaneous angiosarcoma (1.6%).<sup>1,2,3,4</sup> Histologically, cLMS, is a primary dermal tumor, arising from normal arrector pili smooth muscle and the classical immunohistochemical profile is desmin-actin-caldesmon positive<sup>2</sup>. Its etiology is unknown, rare cases have been described with Li-Fraumeni syndrome and EBV-associated cLMS have been reported in immunosuppressed patients.<sup>2,5,6</sup> Most of the time, clinical presentation is a painless nodule involving the trunk and the lower extremities. It affects preferentially older men Caucasians with a peak of incidence in the fifth to seventh decades of life.<sup>2,7</sup> Exceptionally, pediatric forms have been reported, arising on immunocompromised patients.<sup>5,6</sup> Compared to other primary LMS (soft tissue and uterine) cLMS is reported to have a more favorable prognosis, especially when it confined to the dermis.<sup>2</sup> Thus, some authors have recently suggested to call them “atypical intradermal smooth muscle neoplasm”.<sup>8</sup> On the other hand, cases in which the tumor infiltrates the adipose tissue (hypodermis) were described having a potential more aggressive behavior with a higher risk of recurrence and metastasis.<sup>2,4,9,10</sup> Resection with wide margins is considered the gold standard. However, the exact width of safety margins is not entirely clear and some institutions propose Mohs micrographic surgery.<sup>8, 9, 18, 19</sup> Because of the rarity of cLMS, data are still limited and most of the time come from monocentric retrospective studies with a little sample of patients, leaving many clinical questions and critical management issues unanswered. Moreover, the genetic events underlying the development of cLMS are still unknown.<sup>2</sup>

Accordingly, we aimed to investigate, in a large multicentric cohort, the clinical and pathological features, therapeutic strategies, long-term outcomes of primary cLMS and for the first time, we analyzed their molecular profile.

## **Material and methods**

### **Study design**

The design of the study and protection of patient's data were in accordance with the local institutional rules, the current French legislation, and the European Union 2016/679 General Data Protection Regulation.

### **Case selection and data collection**

We collected all cases of cLMS from four French centers (University Hospitals of Nice, Montpellier, Lyon and Nîmes), from January 2000 to June 2019. All tumors concluded by pathologists as "leiomyosarcoma" involving the skin were reviewed and data were obtained both from electronic and paper charts. LMS originating from soft-tissue were excluded. A minimal follow-up of 3 months was required to include a case in the current analysis.

The following data were recorded; (1) demographic and clinical features: age, gender (female vs male), immunosuppression status (yes or not), time to first consultation, primary tumor location (head and neck, trunk, upper and lower limbs), tumor size (classified in 3 categories : < 1 cm, 1 to 2.9 cm and  $\geq 3$  cm), clinical presentation (nodular, vegetative, ulcerated or infiltrated patch, painful or not, occurred on scar or not), consultation time; (2) treatments and outcomes: treatment modalities (surgery with margins' status, adjuvant radiotherapy or not), duration of follow-up, time to local recurrence and/or metastasis, treatment modalities of the relapse (surgery, radiotherapy, systemic therapy), patient's status (alive or dead); (3) histological features: tumor invasion (dermal or dermo-hypodermal), FNCLCC grading<sup>11</sup>, proliferation index (assessed by the immunohistochemical analysis of Ki67,  $\leq 10\%$  or  $> 10\%$ <sup>12</sup>), histological ulceration (yes or not), mitotic index ( $\leq 9$  mitosis, 10 to 19 mitosis ou  $> 19$  mitosis), histological necrosis (yes or not), differentiation (well,

moderately or poorly differentiated) and the margins' status (R0, no residual tumor; R1, microscopic residual tumor and R2, macroscopic residual tumor).

## **Molecular analyses**

### ***Comparative genomic hybridization and single nucleotide polymorphism on arrays (CGH/SNP-array)***

Genomic DNA was extracted from FFPE tumor samples. Copy number alteration (CNA) and loss of heterozygosity (LOH) were assessed using Affymetrix OncoScan CNV FFPE Assay (Affymetrix, Santa Clara, CA). Experimental procedures were performed according to the manufacturer's recommendations (Affymetrix). Data were analyzed using the Chromosome Analysis Suite (ChAS 3.3) software (Thermo Fisher Scientific) and annotated according to the human reference hg19 (Genome Reference Consortium Human Build 37 (GRCh37)).

### ***Targeted DNA Next Generation Sequencing (NGS)***

Genomic DNA was extracted from FFPE tumor samples. We used the Ion AmpliSeq Cancer Hotspot Panel v2 designed to amplify and sequence 207 amplicons covering 2,800 COSMIC mutations from 50 genes (Thermo Fisher Scientific). Targeted sequencing of tumor DNA was performed using the Ion Torrent semiconductor-based sequencing technology (Thermo Fisher Scientific). Experimental procedures were performed according to the manufacturer's recommendations (Thermo Fisher Scientific). Emulsion PCR was performed on the Ion Chef System (Thermo Fisher Scientific) and sequencing, on the Ion GeneStudio System S5 using the semiconductor-based technology (Thermo Fisher Scientific). Base calling, barcode sorting and trimming, alignment to the human reference genome (hg19; Genome Reference Consortium Human Build 37 (GRCh37)) and variant calling were achieved using the Torrent Suite v3.6.2 and the Torrent



Variant Caller plugin with the “Somatic-Low stringency” default parameters. Mutations were annotated using Ion Reporter v5.0 and then expressed according to the human reference hg19 (Genome Reference Consortium Human Build 37 (GRCh37)). Variants with a Global Minor Allele Frequency (GMAF) <0.01 were filtered out.

### ***RNA sequencing***

Total RNA was extracted from FFPE tissue. We used the Archer FusionPlex Comprehensive Sarcoma Panel (ArcherDX Inc., Boulder, CO) targeting fusion genes using 407 gene sequence primers (GSP) corresponding to 52 genes. Experimental procedures were performed according to the manufacturer's recommendations (ArcherDX Inc.). Library preparation and emulsion PCR were performed on the Ion Chef System (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA). Sequencing was performed on the Ion GeneStudio System S5 using the semiconductor-based technology (Thermo Fisher Scientific). Base calling, barcode sorting and trimming, alignment to the human reference genome, and variant calling were achieved using the Torrent Suite v3.6.2. Annotations were based on the human reference hg19 (Genome Reference Consortium Human Build 37 (GRCh37)) and performed using the software Archer Analysis 6.0 (ArcherDX Inc.).

### **Statistical analysis**

Characteristics of patients and tumors were summarized by frequency and percentage for categorical variables. For continuous variables the mean, standard deviation, median and range were computed.

All survival times were calculated from the date of pathological diagnosis.

Using Kaplan-Meier analysis, we evaluated (1) overall survival (OS) – defined as the delay

between the date of diagnosis and the last known patient update or the date of death, (2) and disease specific survival (DSS) considering only events related to cLMS, (3) progression free-survival (PFS) - defined as the delay between the day of diagnosis and and the earliest day of progression (local recurrence and/or metastasis) or death, or the date of last follow-up in patients who were progression free and still alive at the end of the follow-up.

The log rank test was performed to assess the relationship between relapse or survival and each predictive factor. When the risk was not log-linear, continuous variables were transformed as dichotomic variables. The threshold used here were the median value.

The hazard ratios were calculated to show the strength of the association between independent variables and time of recurrences as well as the disease-specific mortality. The results were significant if the "p value" was less than 0.05 and if the hazard ratio did not include 1.

Statistical analyses was performed using the SAS software (SAS Enterprise Guide 8.2).



## Results

### Demographics and clinical characteristics

During the study period, 89 patients with primary cLMS were identified. Ten were excluded because of missing clinical or histological data. Thus, 79 patients were included in the current study. The median age, at the time of cLMS diagnosis was 70.0 years (interquartile range [IQR], 57-79). The majority of the patients were male (n= 57 [72.2%]). The median duration of follow-up was 39 months (IQR, 4.9 - 73.9). The most common primary tumor sites were the lower limbs (n=29 [36.7%]) followed by the head and neck (n=23 [29.1%]). Most of the time the cMLS was a painless (n = 46 [58.2%]) nodule (n= 49 [62 %]) with a mean size of 1.77 cm (range, 0.3-9.0). The mean time interval from the first presentation to the first biopsy or excision was 32.2 months (range, 0.5-180.0). The demographic and clinical data are detailed in Table 1.

### Histological features

When it was specified, tumor cells infiltrated the dermo-hypodermal layers in 35 cases (44.3%, Fig.1A-B), whereas they were confined to the dermis in 24 cases (30.4%). Grading according to the FNCLCC classification was available for 72 cases (91%). cLMS were mainly of grade I (n = 49, [62%], Fig. 1A-B). The mean mitotic proliferation index was 24.8 (+/- 15.4) The histological characteristics are detailed in Table 1.

### Treatment and outcomes

All patients were treated surgically, after collegial decision during a multidisciplinary meeting. The mean clinical margins proposed, during these meeting, were 1.88 cm (range, 0-3.5). Mohs surgery was not performed due to the habits of the centers. The mean clinical and histological margins, indicated by the surgeon and the pathologist, were of 1.64 cm (range, 0-3) and 0.83 cm (range,

0-2.6) respectively. The margin status was R0 in 54 patients (68.4%) and R1 or R2 in 20 patients (25.3%), table 1.

Eleven patients were excluded from the survival analysis due to a short follow-up too short. Thus the survival analysis was carried out on 68 patients. The median OS and PFS were 38.8 months (range, 4.9 to 73.9) and 25.2 months (range, 2.8 to 66.1) respectively. The median RFS and DSS were 28,5 months (range 2,9 to 67,5) and 38,8 months (range, 4,9 to 73,9) respectively.

The estimated 24-month OS and PFS rates were 92% (Fig. 2A) and 77% (Fig 2B) respectively. The 5-year relative survival rate was 86% (Fig . 2A). The estimated 96-month PFS rate was 61% (Fig. 2B). The probability of DSS after 24-months was 93% (Fig. 2C), after 5 years it was 91%. Seven cases of cLMS metastasized, the estimated 24-month RFS rate was 89%, it was also 89% at 5 years (Fig.2D).

Patients who no experienced local recurrence neither distant metastasis had a mean clinical margin larger than those who experienced a recurrence or metastasis (1.80 vs 1.06 cm,  $p = 0.03$ ). Local recurrence of cLMS occurred in 12 patients (15.2%). Among them, eight cases were completely removed with a margins' status R0, whereas four cases were incompletely removed with a margins' status R1 or R2, without any adjuvant treatment such as radiotherapy. Regional and distant metastases occurred in 7 patients (8.9%), among them 5 were completely removed with a margins' status R0, and 2 have had an intra-lesionnal resection with margins' status R1 or R2, without any adjuvant treatment such as radiotherapy. The metastases concerned the following organs: bone (n= 3), cutaneous (n= 2), colon (n= 1), lymph node (n= 1) and lung (n= 1). One patient had radical surgery with amputation of his leg, another one a large surgery of in transit metastases combined with radiotherapy. Two patients received chemotherapy, one with taxol alone and for the other doxorubicin liposomal combined with radiotherapy. Two patients received radiotherapy only. The remaining patient had supportive care. Of these 7 cases who metastasized, only patient treated with

large surgery plus radiotherapy was still alive at the time of the study. Out of 74 patients whose vital status was recovered, 8 died and among them 6 due to their cLMS.

### **Pronostic factor for recurrence/metastasis and death**

As summarized in Table 2, there was no prognostic association between clinical features, such as age, gender, primary location of cLMS and clinical margins. In univariate analysis, the following histological parameters were significantly associated with an increased risk of local recurrence or metastasis: FNCLCC grades II or III (HR 4.8; 95% CI [1.6-14.6]; p= 0.01), a moderately or poorly tumor differentiation (HR 4.5; 95% CI [1.2-17.2]; p= 0.03) and a mitotic index > 10 mitosis /HPF (HR 4.0; 95% CI [1.3-12.5]; p= 0.02). There was no prognostic association with others histological factors. In contrast, no correlation between clinico-histological features and overall survival was observed. In multivariate analysis, the results were not contributory due to a lack of power.

### **Molecular analyses**

Fourteen cases of cLMS were analyzed by CGH/SNP-array, targeted NGS and RNA sequencing (Table 3). Using CGH/SNP-array analyses, seven cases presented copy number alterations (CNA): four cases with a complex genomic profile (more than 10 segmental anomalies), three with a simple genomic profile (only one anomaly). Among these cases, the recurrent anomalies were deletion of *RBI* gene (n=5), deletion of loss of heterozygosity of *TP53* gene (n= 4) and amplification of *MYOCD* gene (n=2). Four cases presented no quantitative genomic anomaly (flat profile). Point mutations detected by targeted NGS were *TP53* mutations in 2 cases: a missense mutation c.736A>G; p.Met246Val (variant allelic frequency, VAF: 38%) in case number 1 and a missense c.722C>T;p.Ser241Phe (VAF: 6%) in case number 9. No fusion gene was observed by RNA sequencing using a panel targeting fusion genes frequently involved in sarcomas. Three cases had no contributory molecular results.

## Discussion

In this large multicentric study focusing on primary cLMS, we wanted to better define their clinicopathologic features, prognostic factors, and we attempted to characterize their molecular profile.

In line with most of the prior studies, in our cohort of 79 cases, cLMS were mostly represented by men (72%) compare to women. Conversely, our population was older with a mean age at diagnosis of 66 years compare to previous ones, where the mean age reported was approximately 55 years.<sup>3, 8, 9, 13, 14, 15</sup> As already reported, we observed that the extremities and the head and neck were the preferred sites of cLMS.<sup>10, 13, 14, 15, 16, 17</sup> Most of the time, clinical diagnosis of cLMS is challenging because of the absence of specific features. It may be a painless nodule, as we observed preferentially in our series (in approximate 60% of cases), but also an ulcerated hemorrhagic (observed exceptionally in our series, 1% of cases) and painful tumors.<sup>18, 19</sup> A history of local trauma is sometimes described as a predisposing factor to the development of cLMS<sup>15, 20</sup>, however only 2 cases reported in the literature revealed the occurrence of a leiomyosarcoma on a scar.<sup>21, 22</sup> In our study, five cLMS occurred on scar (6,3%).

Regarding the prognosis of cLMS, some studies suggest that these tumors have no obvious risk of metastasis<sup>8, 16, 23</sup> and should therefore be reclassified as atypical smooth muscle neoplasms rather than sarcomas. Nevertheless, in our study seven of 79 patients (9%) developed metastases, and six of them died of their disease. These data are consistent with those observed by Winchester et al., who reported that five of 48 patients (10%) with cLMS developed metastasis, two of which resulted in death.<sup>9</sup> The lung and the skin are the most common sites of metastasis reported in the literature.<sup>9, 15</sup> In our series, the most common site was the bone, with 3 cases, followed by the skin with 2 cases. The colon, the lymph node and the lung were the other metastatic sites. The 5-year relative survival rate reported is 92%<sup>3</sup>, relatively comparable to the one we observed (86%). Our study offers an original idea of survival data (OS, PFS, RFS, DSS).

Concerning the therapeutic approach, in order to limit the risk of recurrence, a wide local excision is mandatory. The exact width of safety margins is not consensual. Most studies recommend at least 1 cm. Mohs micrographic surgery is also described as a therapeutic approach to be favored.<sup>8, 9, 18, 19</sup> We observed that patients who experienced a relapse of their cLMS had been treated with a lower excision margins (1.06cm) to those who did not recurrence (1.80cm,  $p = 0.03$ ). In our four expert centers, Mohs surgery was not carried out as a surgical treatment for cLMS.

There are no specific recommendations for adjuvant treatment of cLMS, especially about radiotherapy. For Kazlouskaya et al., in FNCLCC high-grade tumors, recurrent or large tumors (more than 5cm), adjuvant treatment should be considered.<sup>18</sup> Other authors, suggest adjuvant radiation in case of positive margins<sup>28</sup> after tumor resection. No patient in our series received a such treatment. As the occurrence of cLMS-related metastasis is a rare event, the best strategy to manage these patients is not consensual and data about systemic treatments, such as chemotherapy, are scarce in the literature.<sup>17,24</sup> These rare case have to be manage according to a multidisciplinary tumor board recommendation. In our study, among the 7 patients with advanced disease only one was still alive, he was treated with extensive surgery combined with radiotherapy. Patients treated with chemotherapy were died.

To the best of our knowledge, our study was the first to describe the somatic molecular features of cLMS. We observed that cLMS represented a molecular heterogeneous group of tumors, from no genomic quantitative anomaly to a complex genomic quantitative profile. Interestingly, these latter cases of cLMS share some molecular features with deep soft-tissue LMS. Indeed, we observed frequent alterations of *TP53* or *RBI* gene (with a biallelic inactivation of either *TP53* or *RBI* detected in four cases) and more specifically a *MYOCD* amplification in two cases. These alterations are commonly described in deep soft-tissue LMS, that are molecularly well-documented.<sup>25</sup> Deep soft-tissue LMS belong to the complex genomic class of sarcomas with high genomic instability. The most frequent pathways involved in leiomyosarcomagenesis are the TP53

pathway, with a biallelic inactivation of *TP53* observed in 50% of cases and the retinoblastoma-cyclin D pathway with genomic loss at 13q14 centred on the *RBI* gene.<sup>25</sup> Another frequent alteration of tumor suppressor gene is the loss of 10q region that encompasses the *PTEN* gene. Among the most common and recurrent CNA, an amplification of the Myocardin (*MYOCD*) gene, located on 17p, is detected in about 70% of deep soft-tissue LMS.<sup>25, 26, 27</sup> In our cohort of cLMS studied at a genomic level, we did not identify any histological factor predictive of a molecularly aggressive profile, except one case with a large and of grade II according to the FNCLCC classification tumor (case number 4). cLMS with such molecular features might have a pejorative prognosis, which should be confirmed in a larger cohort. A better understanding of molecular features in cLMS could allow a more accurate classification and an appropriate terminology: “atypical intradermal smooth muscle neoplasm” versus “sarcoma”.



**Conclusion**

In general, cLMS has a good prognostic and a surgery with at least a margins of 1 cm allows a complete remission. Nevertheless, some cLMS, may metastasize, suggesting that a wider local excision and long-term follow-up are needed. We identified a molecular aggressive subgroup of cLMS. Whether this subgroup evolve differently, need to be explored in a larger, prospective cohort.

## Figures and tables legends

### **Figure 1. Histological and molecular features of two cases of cutaneous leiomyosarcoma (A and C, case number 6 – B and D, case number 2).**

**A.** Low magnification (x2) of grade I leiomyosarcoma, arising the left leg, showing a superficial, dermal and hypodermal (superficial layer of hypoderm, case number 6). Of note, cells were diffusely positive for actin, desmin and caldesmon. **Insert:** higher magnification (x20), showing short fascicles of eosinophilic spindle cells, with few atypia. **B.** Low magnification (x2) of a grade I leiomyosarcoma, arising the groin region, showing a superficial, dermal and hypodermal proliferation (Case number 2). **Insert higher** magnification (x20), showing fascicles of eosinophilic spindle cells, with perinuclear vacuoles and few atypia. Of note, cells were diffusely positive for actin, desmin and caldesmon. **C.** Quantitative whole genome profile (case number 6, CGH/SNP-array analysis) showing only one quantitative anomaly, a 13p loss, including *RBI* gene (arrow). **D.** Quantitative whole genome profile (case number 2, CGH/SNP-array analysis) showing a complex genomic profile with numerous gains and losses, including an amplification of *MYOCD* gene (8 copies, located on 17p, red arrow), a homozygous deletion of *RBI* gene (located on 13q, blue arrow) and an heterozygous deletion of *TP53* gene (located on 17p, black arrow).

Abbreviations: CGH/SNP-array, Comparative Genomic Hybridization / Single Nucleotide Polymorphism on array.

### **Figure 2. Survival outcomes of 68 cutaneous leiomyosarcoma**

Abbreviations: OS, overall survival; PFS, progression free-survival; RFS, relapse-free survival; DSS, disease specific survival.

**Table 1. Demographics, clinical and histological characteristics of 79 patients with cutaneous leiomyosarcoma.**

£ Patient treated with Azathioprine and prednisolone for an ulcerative colitis; ¤Data were available for 30 patients; ¤¤High-power fields; ¤¤¤R0, no residual tumor; R1, microscopic residual tumor and R2, macroscopic residual tumor.

**Table 2. Clinical outcomes and histological variables in relation to outcomes for 79 cases of cutaneous leiomyosarcoma.**

Abbreviations: CI, Confidence interval; FNCLCC, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer; HPF, High-power fields; HR, hazard ratio; ND, not done.

**Table 3. Clinical, histological and molecular features in the series of 14 cases studied at the molecular level.**

Abbreviations: NK, Not known; A, alive; D, dead ; NC, Not contributory ; LOH, loss of heterozygosity

**References**

- <sup>1</sup>Zahm SH, Fraumeni JF. The epidemiology of soft tissue sarcoma. *Semin Oncol.* oct 1997;24(5):504-14.
- <sup>2</sup>Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R. The WHO Classification of skin tumours. Folpe A, Elston D, Kutzner H. *Cutaneous leiomyosarcoma.* p330.
- <sup>3</sup>Rouhani P, Fletcher CDM, Devesa SS, Toro JR. Cutaneous soft tissue sarcoma incidence patterns in the U.S. : an analysis of 12,114 cases. *Cancer.* 1 août 2008;113(3):616-27.
- <sup>4</sup>Sandhu N, Sauvageau AP, Groman A, Bogner PN. Cutaneous Leiomyosarcoma: A SEER Database Analysis. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* févr 2020;46(2):159-64.
- <sup>5</sup>McClain KL, Leach CT, Jenson HB, Joshi VV, Pollock BH, Parmley RT, et al. Association of Epstein-Barr virus with leiomyosarcomas in young people with AIDS. *N Engl J Med.* 5 janv 1995;332(1):12-8.
- <sup>6</sup>Tetzlaff MT, Nosek C, Kovarik CL. Epstein-Barr virus-associated leiomyosarcoma with cutaneous involvement in an African child with human immunodeficiency virus: a case report and review of the literature. *J Cutan Pathol.* sept 2011;38(9):731-9.
- <sup>7</sup>Zacher M, Heppt MV, Brinker TJ, Hayani KM, Flaig MJ, Berking C. Primary leiomyosarcoma of the skin: a comprehensive review on diagnosis and treatment. *Med Oncol Northwood Lond Engl.* 23 août 2018;35(10):135.
- <sup>8</sup>Kraft S, Fletcher CDM. Atypical intradermal smooth muscle neoplasms: clinicopathologic analysis of 84 cases and a reappraisal of cutaneous « leiomyosarcoma ». *Am J Surg Pathol.* avr 2011;35(4):599-607.
- <sup>9</sup>Winchester DS, Hocker TL, Brewer JD, Baum CL, Hochwalt PC, Arpey CJ, et al. Leiomyosarcoma of the skin: clinical, histopathologic, and prognostic factors that influence outcomes. *J Am Acad Dermatol.* nov 2014;71(5):919-25.

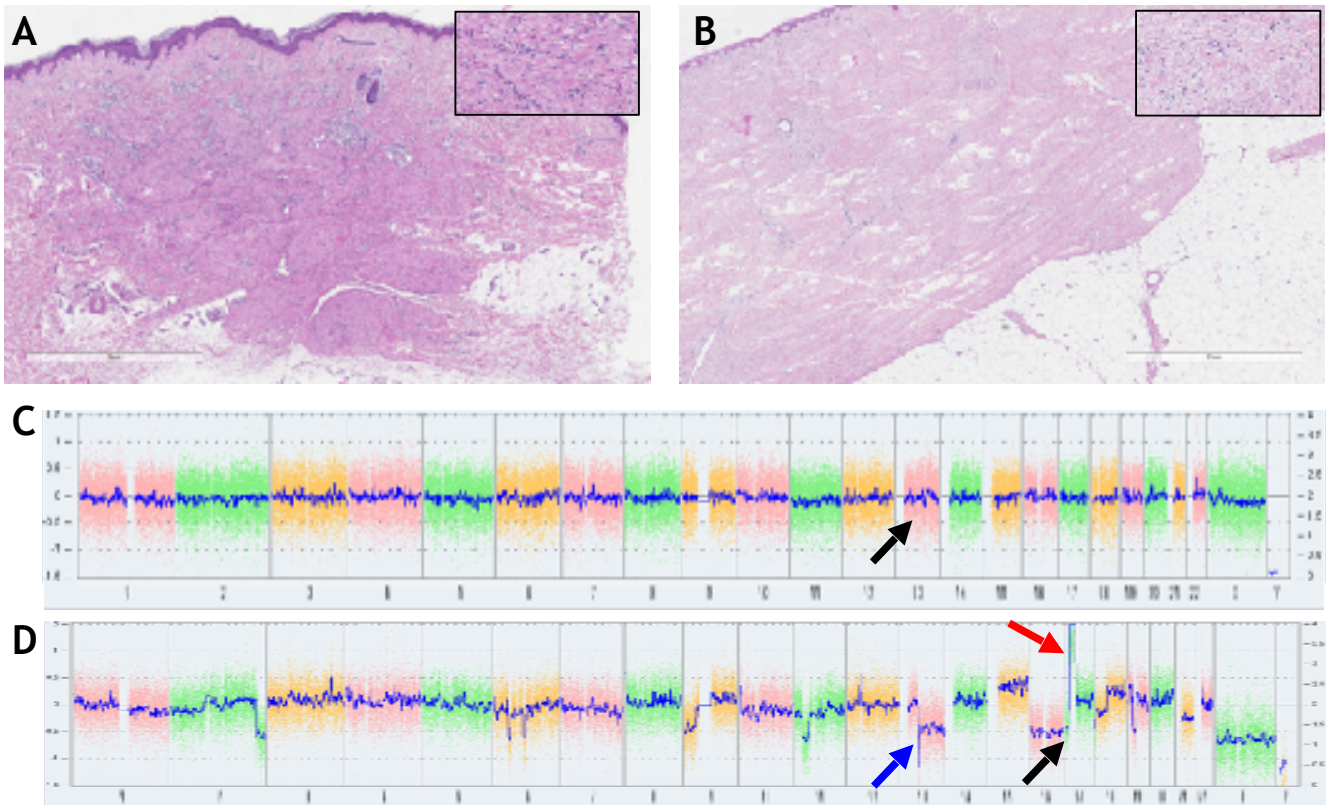
- <sup>10</sup>Jensen ML, Jensen OM, Michalski W, Nielsen OS, Keller J. Intra-dermal and subcutaneous leiomyosarcoma: a clinicopathological and immunohistochemical study of 41 cases. *J Cutan Pathol.* oct 1996;23(5):458-63.
- <sup>11</sup>Coindre JM, Trojani M, Contesso G, David M, Rouesse J, Bui NB, et al. Reproducibility of a histopathologic grading system for adult soft tissue sarcoma. *Cancer.* 15 juill 1986;58(2):306-9.
- <sup>12</sup>Idriss MH, Kazlouskaya V, Malhotra S, Andres C, Elston DM. Phosphohistone-H3 and Ki-67 immunostaining in cutaneous pilar leiomyoma and leiomyosarcoma (atypical intra-dermal smooth muscle neoplasm). *J Cutan Pathol.* juin 2013;40(6):557-63.
- <sup>13</sup>Fields JP, Helwig EB. Leiomyosarcoma of the skin and subcutaneous tissue. *Cancer.* 1 janv 1981;47(1):156-69.
- <sup>14</sup>Massi D, Franchi A, Alos L, Cook M, Di Palma S, Enguita AB, et al. Primary cutaneous leiomyosarcoma: clinicopathological analysis of 36 cases. *Histopathology.* janv 2010;56(2):251-62.
- <sup>15</sup>Fauth CT, Bruecks AK, Temple W, Arlette JP, DiFrancesco LM. Superficial leiomyosarcoma: a clinicopathologic review and update. *J Cutan Pathol.* févr 2010;37(2):269-76.
- <sup>16</sup>Kaddu S, Beham A, Cerroni L, Humer-Fuchs U, Salmhofer W, Kerl H, et al. Cutaneous leiomyosarcoma. *Am J Surg Pathol.* sept 1997;21(9):979-87.
- <sup>17</sup>Workman AD, Farquhar DR, Brody RM, Parasher AK, Carey RM, Purkey MT, et al. Leiomyosarcoma of the head and neck: A 17-year single institution experience and review of the National Cancer Data Base. *Head Neck.* avr 2018;40(4):756-62.
- <sup>18</sup>Kazlouskaya V, Lai YC, Khachemoune A. Leiomyosarcoma of the skin: review of the literature with an emphasis on prognosis and management. *Int J Dermatol.* févr 2020;59(2):165-72.
- <sup>19</sup>Bernstein SC, Roenigk RK. Leiomyosarcoma of the skin. Treatment of 34 cases. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* juill 1996;22(7):631-5.
- <sup>20</sup>Stout AP. Solitary Cutaneous and Subcutaneous Leiomyoma. *Am J Cancer.* 1 mars 1937;29(3):435-69.

- <sup>21</sup> Gonzalèz-Sixto B, De la Torre C, Pardavilla R, Carpintero ML. Leiomyosarcoma arising from scrofuloderma scar. *Clin Exp Dermatol*. Nov 2008;33(6):776-8.
- <sup>22</sup> Pol RA, Dannenberg H, Robertus J-L, van Ginkel RJ. Cutaneous leiomyosarcoma arising in a smallpox scar. *World J Surg Oncol*. déc 2012;10(1):148.
- <sup>23</sup> Hashimoto H, Daimaru Y, Tsuneyoshi M, Enjoji M. Leiomyosarcoma of the external soft tissues. A clinicopathologic, immunohistochemical, and electron microscopic study. *Cancer*. 15 mai 1986;57(10):2077-88.
- <sup>24</sup> Aneiros-Fernandez J, Antonio Retamero J, Husein-Elahmed H, Ovalle F, Aneiros-Cachaza J. Primary cutaneous and subcutaneous leiomyosarcomas: evolution and prognostic factors. *Eur J Dermatol*. janv 2016;26(1):9-12.
- <sup>25</sup> Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoom PWC, Mertens F. The Who Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone. IARC, Lyon 2013. Book chapter: Lazar A, Evans HL, Shipley J. Leiomyosarcoma. p111-3.
- <sup>26</sup> Agaram NP, Zhang L, LeLoarer F, Silk T, Sung Y-S, Scott SN, et al. Targeted Exome Sequencing Profiles Genetic Alteration in Leiomyosarcoma.
- <sup>27</sup> El-Rifai W, Sarlomo-Rikala M, Knuutila S, Miettinen M. DNA copy number changes in development and progression in leiomyosarcomas of soft-tissues. *Am J Pathol*. Sept 1998;153(3):985-90.
- <sup>28</sup> Deneve JL, Messina JL, Bui MM, Marzban SS, Letson GD, Cheong D, et al. Cutaneous leiomyosarcoma: treatment and outcomes with a standardized margin of resection. *Cancer Control J Moffitt Cancer Cent*. oct 2013;20(4):307-12.

## ANNEXES

**Figure 2 : Survival outcomes of 68 cutaneous leiomyosarcoma.**

OS, overall survival; PFS, progression free-survival; RFS, relapse-free survival; DSS, disease



**Figure 1. Histological and molecular features of two cases of cutaneous leiomyosarcoma (A and C, case number 6 - B and D, case number 2).** **A.** Low magnification (x2) of grade I leiomyosarcoma, arising the left leg, showing a superficial, dermal and hypodermal (superficial layer of hypoderm, case number 6). Of note, cells were diffusely positive for actin, desmin and caldesmon. **Insert:** higher magnification (x20), showing short fascicles of eosinophilic spindle cells, with few atypia. **B.** Low magnification (x2) of a grade I leiomyosarcoma, arising the groin region, showing a superficial, dermal and hypodermal proliferation (Case number 2). **Insert:** higher magnification (x20), showing fascicles of eosinophilic spindle cells, with perinuclear vacuoles and few atypia. Of note, cells were diffusely positive for actin, desmin and caldesmon. **C.** Quantitative whole genome profile (case number 6, CGH/SNP-array analysis) showing only one quantitative anomaly, a 13p loss, including *RB1* gene (arrow). **D.** Quantitative whole genome profile (case number 2, CGH/SNP-array analysis) showing a complex genomic profile with numerous gains and losses, including an amplification of *MYOCD* gene (8 copies, located on 17p, red arrow), a homozygous deletion of *RB1* gene (located on 13q, blue arrow) and an heterozygous deletion of *TP53* gene (located on 17p, black arrow).  
Abbreviations: CGH/SNP-array, Comparative Genomic Hybridization / Single Nucleotide Polymorphism on array.





specific survival

---

**Characteristics**

**No. of cases**  
**n=79**

---

<b>Age at time of diagnosis (years)</b>	
Median (IQR)	70 (57-79)
Mean (IQR)	65.84 ±18.2
<b>Gender</b>	
Male	57 (72.2%)
Female	22 (27.8%)
<b>Immunosuppression<sup>‡</sup></b>	
Yes	1 (1,3%)
No	78 (98,7%)
<b>Primary tumor location</b>	
Head and neck	23 (29.1%)
Trunk	10 (12.7%)
Upper limb - shoulder	15 (18.9%)
Lower limb - hip	29 (36.7%)
Not specified	2 (2.5%)
<b>Clinical presentation</b>	
Nodular	49 (62.0%)
Ulcerated	1 (1.2%)
Vegetative	1 (1.2%)
Infiltrated patch	3 (3.8%)
Not specified	25 (31.6%)
<b>Pain</b>	
Present	33 (41.8%)
Absent	46 (58.2%)
<b>Occured on scar</b>	
Present	5 (6.3%)
Absent	74 (93.7%)
<b>Mean tumor size, cm (IQR)</b>	
	1.77 (0.3-9.0)
< 1	18 (29.5%)
1 to 2.9	33 (54.1%)
≥ 3	10 (16.4%)
Not specified	18 (22.8)
<b>Mean consultation time, months<sup>‡‡</sup></b>	32.2 (0.5-180.0)
<b>FNCLCC grading</b>	
I	49 (62.0%)
II	16 (20.2%)
III	7 (8.9%)
not specified	7 (8.9%)

<b>Histological ulceration</b>	
No	69 (87.3%)
Yes	10 (12.7%)
<b>Tumor invasion</b>	
Dermal	24 (30.4%)
Dermo-hypodermal	35 (44.3%)
Not specified	20 (25.3%)
<b>Mitotic index (/ 10 HPF<sup>£££</sup>)</b>	
≤ 9 mitosis	46 (58.2%)
10 to 19 mitosis	12 (15.2%)
> 19 mitosis	7 (8.9%)
not specified	14 (17.8%)
<b>Necrosis</b>	
Present	12 (15.2%)
Absent	57 (72.2%)
not specified	10 (12.7%)
<b>Differentiation</b>	
Well differentiated	38 (48.1%)
Moderately differentiated	14 (17.7%)
Poorly differentiated	7 (8.9%)
Not specified	20 (25.3%)
<b>Proliferation index (Ki67)</b>	
Median (IQR)	25.0 (10.0-30.0)
Mean (IQR)	24.8 (±15.4)
≤ 10%	12 (15.2%)
> 10%	31 (39.2%)
Not specified	36 (45.6%)
<b>R0 ou R1-R2 status<sup>££££</sup></b>	
R0	54 (68,4%)
R1-R2	20 (25,3%)
Not specified	5 (6.3%)

---

**Table 1. Demographics, clinical and histological characteristics of 79 patients with cutaneous leiomyosarcoma.**

£Patients treated with azathioprine and prednisolone for an ulcerative colitis; ££Data were available for 30 patients; £££High-power fields; ££££R0, no residual tumor; R1, microscopic residual tumor and R2, macroscopic residual tumor.

	Local recurrence or distant metastasis HR [95% CI], <i>P</i> value	Death HR [95% CI], <i>P</i> value
Age, years (ref. ≤ 65) > 65	0.99 [0.31-3.19], 0.98	ND
Gender (ref. Male) Female	1.28 [0.43-3.76], 0.66	0.45 [0.05-3.91], 0.47
Location of cLMS (ref. extremities) Head and neck Trunk	2.30 [0.80- 6.63], 0.12 0.73 [0.09- 5.97], 0.77	1.50 [0.28- 8.15], 0.64 ND
Clinical margins, cm (ref. < 1cm) ≥ 1cm	0.53 [0.11-2.65], 0.44	0.68 [0.06-8.06], 0.76
Tumor size (largest axis, cm) (ref. < 1cm) 1 - 2.9 ≥ 3	0.73 [0.14- 3.79], 0.70 2.30 [0.39 - 14.02], 0.37	0.18 [0.01- 3.12], 0.24 0.35 [0.01- 8.69], 0.52
FNCLCC classification (ref. = I) II or III	4.81 [1.59- 14.56], <b><u>0.01**</u></b>	8.08 [0.90- 72.47], 0.06
Differentiation (ref. = well-differentiated) Moderately or poorly differentiated	4.55 [1.20- 17.16], <b><u>0.02*</u></b>	ND
Mitotic index (ref. < 10 mitoses / 10HPF) ≥ 10 mitoses / HPF	4.03 [1.29- 12.54], <b><u>0.02*</u></b>	1.73 [0.35- 8.59], 0.50
Necrosis (ref. Absence) Presence	1.41 [0.43 - 4.59], 0.57	1.380 [0.22 - 8.55], 0.73

<b>Proliferation index (Ki67) (ref. <math>\leq 10\%</math>)</b> <b>&gt; 10%</b>	0.75 [0.14-4.11], 0.74	1.15 [0.12-11.16], 0.90
Hypodermal invasion (ref. absent) <b>Presence</b>	7.40 [0.94-58.25], 0.05	ND
Ulceration (ref. absent) <b>Presence</b>	1.86 [0.41- 8.51], 0.42	ND

**Table 2. Clinical and histological features and their prognostic value in 79 cases of cutaneous leiomyosarcoma.**

CI, Confidence interval; FNCLCC, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer; HPF, High-power fields; HR, hazard ratio; ND, not done.

Case number	Gender / Age (years)	Location	Tumor size (cm)	Follow-up	Skin invasion	Mitotic index (per 10 HPF)	FNCLCC grading	Marginal status	CGH/SNP-array profile	Quantitative genomic anomalies and point mutation
1	M / 72	Trunk	1.4	A / No recurrence	Dermo-hypodermal	2	1	R0	Complex	Numerous quantitative anomalies including: <i>RBI</i> deletion <i>TP53</i> inactivation (point mutation and LOH)
2	M / 75	Lower limb	2.5	D (leiomyosarcoma)	Dermo-hypodermal	4	1	R0	Complex	Numerous quantitative anomalies including: <i>MYOCD</i> amplification <i>TP53</i> heterozygous deletion <i>RBI</i> homozygous deletion
3	F / 34	Lower limb	2.0	A / No recurrence	Dermo-hypodermal	17	1	R0	Complex	Numerous quantitative anomalies including: <i>MYOCD</i> amplification <i>TP53</i> homozygous deletion <i>RBI</i> heterozygous deletion
4	M / 35	Trunk	7.0	A / No recurrence	Dermo-hypodermal	19	2	R1	Complex	Numerous quantitative anomalies including: <i>TP53</i> homozygous deletion
5	M / 72	Head and neck	2.7	A / Recurrence	Dermo-hypodermal	16	1	R0	Simple	Gain 8q (only)
6	F / 74	Lower limb	0.7	A / No recurrence	Dermo-hypodermal	1	1	R0	Simple	<i>RBI</i> deletion (only)

7	F / 83	Lower limb	NK	A / No recurrence	Dermal	> 19	1	R1	Simple	<i>RBI</i> deletion (only)
8	F / 98	Head and neck	1.5	A / Recurrence	Dermo-hypodermal	1	1	R1	Flat	No quantitative anomaly
9	M / 79	Head and neck	0.7	A / No recurrence	Dermal	7	1	R0	Flat	No quantitative anomaly <i>TP53</i> point mutation
10	F / 34	Lower limb	0.6	A / No recurrence	Dermal	1	1	R0	Flat	No quantitative anomaly
11	F / 20	Lower limb	1.6	A / No recurrence	Dermo-hypodermal	2	1	R0	Flat	No quantitative anomaly
12	F / 75	Head and neck	0.5	D (leiomyosarcoma)	Dermo-hypodermal	2	1	R1	NC	NC
13	M / 80	Trunk	3.0	A / No recurrence	Dermo-hypodermal	1	1	R0	NC	NC
14	M / 83	Head and neck	NK	D (leiomyosarcoma)	Dermo-hypodermal	2	NK	R0	NC	NC

**Table 3. Clinical, histological and molecular features in the series of 14 cases studied at the molecular level.**

Abbreviations: NK, Not known; A, alive ; D, dead ; NC, Not contributory ; LOH, loss of heterozygosity

## SERMENT D'HIPPOCRATE

- En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.
- Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.
- Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.
- Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.



## RESUME

**Introduction :** Le léiomyosarcome cutané (cLMS) est un type de sarcome du muscle lisse superficiel. Il s'agit d'une tumeur cutanée maligne rare dont les données de la littérature ne contiennent que quelques cas. Aucune publication ne fait référence à des données moléculaires.

Le premier objectif de cette étude était de réaliser la plus grande collection française de données cliniques et histologiques de léiomyosarcomes cutanés. Le deuxième objectif était de réaliser la première étude génétique moléculaire de ces tumeurs.

**Méthodes :** 79 patients atteints de cLMS ont été inclus dans cette étude rétrospective multicentrique intéressant 4 centres experts de dermatologie, de janvier 2000 à juin 2019. Les données démographiques, les caractéristiques clinico-histopathologiques et les résultats des patients ont été collectés. La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour évaluer les taux de survie.

Un profilage moléculaire complet à l'aide de CGH / SNP, d'un séquençage NGS ciblé et d'ARN a été effectué.

**Résultats :** Soixante-dix-neuf cas de cLMS primitifs ont été inclus; 57 (72%) étaient des hommes; l'âge médian au moment du diagnostic était de 70,0 ans (intervalle interquartile [IQR], 57-79). La durée médiane de suivi était de 39 mois (IQR, 4,9-73,9). Le cLMS survient surtout aux membres inférieurs (36,7%), sous forme d'un nodule indolore (62%). Plus des deux tiers (62%) des cLMS étaient des sarcomes de bas grade (grade I selon la classification FNCLCC). Les patients qui n'ont pas eu de récurrence locale ni de métastase à distance avaient une marge d'exérèse moyenne plus grande que ceux qui ont présenté une récurrence ou une métastase (1,80 vs 1,06 cm,  $p = 0,03$ ). Les taux estimés de survie globale et de survie sans progression sur 24 mois étaient de 92% et 77% respectivement. Sept patients atteints de cLMS étaient métastatiques. Le taux de RFS estimé sur 24 mois était de 93%, il diminuait à 90% à 5 ans.

Quatorze cas ont été étudiés au niveau moléculaire. En utilisant CGH / SNP-array, nous avons observé trois types différents de profils génomiques quantitatifs: quatre cas n'ont montré aucune anomalie quantitative; trois cas, peu d'anomalies génomiques quantitatives et quatre cas un profil génomique complexe avec plus de 10 anomalies quantitatives. Le NGS ciblé a détecté deux cas avec des mutations de TP53. Les gènes les plus fréquemment altérés sont RB1 (5 cas), TP53 (5 cas) et MYOCD (2 cas).

**Conclusion :** La plupart du temps, le pronostic du cLMS est bon avec un excellent pronostic après une marge de résection de 1 cm. Néanmoins, certains cLMS, en particulier ceux traités avec des marges limitées et ceux avec des facteurs histologiques péjoratifs peuvent devenir métastatiques, suggérant qu'une excision locale plus large et un suivi à long terme sont nécessaires.

Nous avons identifié un sous-groupe moléculaire agressif de cLMS. La question de savoir si ce sous-groupe évolue différemment doit être étudiée dans une cohorte prospective plus large.

**Keywords:** Léiomyosarcome cutané, Sarcome cutané, Moléculaire, Gène RB1, Gène MYOCD, amplification CGH-array.