



## Léiomyosarcomes utérins – Référentiel de prise en charge du GSF-GETO/NETSARC+ et du groupe TMRG

Bérénice Collineau<sup>1</sup>, Catherine Genestie<sup>2</sup>, Sabrina Croce<sup>3</sup>, Pierre Meeus<sup>4</sup>, Anne Floquet<sup>3</sup>, Frédéric Guyon<sup>3</sup>, Carmen Llacer-Moscardo<sup>5</sup>, Coriolan Lebreton<sup>3</sup>, Sophie Taieb<sup>6</sup>, Maud Toulmonde<sup>3</sup>, Jean Yves Blay<sup>4</sup>, Sylvie Bonvalot<sup>7</sup>, Isabelle Ray-Coquard<sup>4</sup>, Patricia Pautier<sup>2</sup>, Florence Duffaud<sup>1</sup>

Disponible sur internet le :  
28 février 2023

1. CHU la Timone, Assistance publique des Hôpitaux de Marseille, 13005 Marseille, France
2. Institut Gustave-Roussy, 94805 Villejuif, France
3. Institut Bergonié, 33076 Bordeaux, France
4. Centre Léon Bérard, Lyon I 69008 Lyon, France
5. ICM-Val D'Aurelle (institut du cancer de Montpellier), Département de radiothérapie oncologique ; Inserm U1194 IRCM, Montpellier, France
6. Centre Oscar Lambret, Département d'imagerie, 59000 Lille, France
7. Université de Paris, Institut Curie, 75005 Paris, France

### Correspondance :

**Bérénice Collineau**, CHU la Timone, Assistance publique des Hôpitaux de Marseille, Service d'oncologie médicale, 13005 Marseille, France.  
[bereniccollineau@gmail.com](mailto:bereniccollineau@gmail.com)

### Mots clés

Léiomyosarcome  
Léiomyosarcome utérin  
Sarcome  
Utérus

### ■ Résumé

Les léiomyosarcomes utérins sont les sarcomes utérins les plus fréquents. Ils touchent surtout la femme ménopausée. Le pronostic est médiocre avec une récurrence métastatique dans plus de la moitié des cas. L'objet de cette revue est d'effectuer des recommandations françaises communes de prise en charge des léiomyosarcomes utérins dans le cadre des réseaux Groupe Sarcome Français - Groupe d'Étude des Tumeurs Osseuse (GSF-GETO)/NETSARC+ et Tumeurs Malignes Rares Gynécologiques (TMRG) afin d'unifier leur prise en charge thérapeutique. Le bilan initial comprend une IRM avec séquence de diffusion et de perfusion en plus d'une échographie. Le diagnostic est histologique avec une relecture en centre expert des sarcomes (Réseau de Référence en Pathologie des Sarcomes (RRePS)). L'hystérectomie totale avec salpingectomie bilatérale, en bloc c'est-à-dire sans morcellement, est réalisée dès lors que la résection complète est possible, quel que soit le stade. Le curage ganglionnaire est indiqué uniquement en cas d'adénopathie macroscopiquement visible. L'ovariectomie bilatérale est indiquée chez les femmes en péri-ménopause ou ménopausées. La radiothérapie externe adjuvante n'est pas un traitement standard. Elle peut être indiquée de façon individualisée après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire en cas d'exérèse incomplète. La chimiothérapie adjuvante n'est pas un traitement standard. Elle peut représenter une option à partir des stades III et repose sur des protocoles à base de doxorubicine. En cas de récurrence locale, les options thérapeutiques reposent sur une reprise chirurgicale, et/ou une radiothérapie en l'absence d'irradiation antérieure. Un traitement systémique par chimiothérapie est le plus souvent indiqué. En cas de maladie métastatique, le traitement chirurgical se discute systématiquement lorsque la maladie est résecable. En cas

de maladie oligo-métastatique, le traitement focal des métastases doit être envisagé. En cas de stade IV, après diagnostic histologique confirmé par pathologiste de référence, une chimiothérapie est indiquée, et repose sur des protocoles à base de doxorubicine en première ligne. La doxorubicine, la dacarbazine, la trabectédine, la gemcitabine seule ou en association avec le docétaxel ou le DTIC et le pazopanib sont des médicaments actifs qui peuvent être utilisés en première ligne et au-delà. En cas d'altération de l'état général trop importante, une prise en charge par soins de support exclusifs est recommandée. Une radiothérapie palliative externe peut être proposée à visée symptomatique.

### Keywords

Leiomyosarcoma  
Uterine sarcoma  
Sarcoma  
Womb

### ■ Summary

#### Uterine leiomyosarcoma – French guidelines from the GSF/NETSARC and TMRG groups

*Uterine leiomyosarcomas represent the most common uterine sarcomas. The prognosis is poor with metastatic recurrence in more than half of the cases. The purpose of this review is to make French recommendations for the management of uterine leiomyosarcomas within the framework of the French Sarcoma Group - Bone Tumor Study Group (GSF-GETO)/NETSARC+ and Malignant Rare Gynecological Tumors (TMRG) networks in order to optimize their therapeutic management. The initial assessment includes a MRI with diffusion perfusion sequence. The diagnosis is histological with a review in an expert center (Reference Network in Sarcoma Pathology (RRePS)). Total hysterectomy with bilateral salpingectomy, en bloc without morcellation, is performed when complete resection is possible, whatever the stage. There is no indication of systematic lymph node dissection. Bilateral oophorectomy is indicated in peri-menopausal or menopausal women. Adjuvant external radiotherapy is not a standard. Adjuvant chemotherapy is not a standard. It can be an option and consists in doxorubicin based protocols. In the event of local recurrence, the therapeutic options are based on revision surgery and/or radiotherapy. Systemic treatment with chemotherapy is most often indicated. In case of metastatic disease, surgical treatment remains indicated when resectable. In cases of oligo-metastatic disease, focal treatment of metastases should be considered. In the case of stage IV, chemotherapy is indicated, and is based on first-line doxorubicin-based protocols. In the event of excessive deterioration in general condition, management by exclusive supportive care is recommended. External palliative radiotherapy can be proposed for symptomatic purposes.*

### Introduction

Le léiomyosarcome utérin est une tumeur rare représentant 1 % des cancers utérins et 25–35 % des tumeurs mésoenchymateuses malignes de l'utérus mais il est le type de sarcome utérin le plus fréquent. Il se développe à partir du myomètre. La localisation utérine représente 35 à 40 % de l'ensemble des léiomyosarcomes. L'incidence augmente avec l'âge. À 40 ans, les léiomyosarcomes utérins représentent 0,2 % des tumeurs utérines pour arriver à 1,7 % à 70 ans. Ils correspondent à 0,1–1,3 % des « supposés » léiomyomes opérés. Le pronostic est mauvais avec une récurrence, le plus souvent métastatique, dans 50 à 78 % des cas selon les études. Selon le stade FIGO, l'estimation du taux de survie à cinq ans varie de 76 % pour les stades FIGO I, 60 % pour les stades II, 45 % pour les stades III et seulement 29 % pour les stades IV. La médiane de survie en cas de maladie métastatique est de dix à douze mois dans les anciennes séries et la médiane de survie sans progression est de cinq à huit mois [1–4].

La cause exacte du développement des léiomyosarcomes est inconnue mais certains facteurs de risque ont été identifiés comme une irradiation pelvienne antérieure, le tamoxifène, l'âge et certains facteurs génétiques (rétinoblastome congénital, syndrome de Li Fraumeni) [5–8].

### Diagnostic clinioradiologique

Cliniquement, il n'existe pas de symptôme spécifique lié aux léiomyosarcomes. Le plus souvent les patientes rapportent des saignements ou des écoulements vaginaux anormaux, des douleurs ou pesanteurs pelviennes. Il n'existe pas de marqueur tumoral biologique.

En cas de suspicion diagnostique, une imagerie à visée diagnostique est indiquée et repose sur une IRM pelvienne. En effet, l'IRM semble avoir une meilleure sensibilité que le scanner et que l'échographie pour la distinction entre un léiomyome et un léiomyosarcome. Dans tous les cas, une IRM pelvienne est

recommandée dès lors qu'une chirurgie partielle de l'utérus pour un fibrome est envisagée. L'IRM pelvienne doit comprendre des séquences en pondération T2 dans les trois dimensions, une séquence de diffusion (B0, B800 au minimum), et une séquence de perfusion. Les coupes doivent analyser les aires ganglionnaires jusqu'à la veine rénale gauche. L'imagerie est suspecte d'un sarcome en cas de lésion en hypersignal T2. Les séquences de diffusion et de perfusion doivent être réalisées, qui permettent d'éliminer les fibromes œdémateux, les fibromes kystisés et d'évoquer les fibromes cellulaires [9,10].

### Bilan d'extension

Plus de 50 % des léiomyosarcomes sont diagnostiqués à un stade précoce.

L'IRM pelvienne doit être réalisée pour l'évaluation locorégionale avant tout geste et sera indiquée après résection pour évaluer la maladie résiduelle lorsque la chirurgie a été incomplète d'emblée.

Un bilan d'extension par scanner thoraco-abdomino-pelvien est recommandé.

Un TEP-scanner peut être réalisé au besoin pour clarifier des résultats d'imagerie ou en cas de préoccupation clinique pouvant faire suspecter des métastases.

### Diagnostic anatomopathologique et moléculaire

Le diagnostic est le plus souvent fait *aposteriori* sur la pièce opératoire, après une myomectomie ou une hystérectomie pour une lésion utérine présumée bénigne. La relecture par un pathologiste « expert » des sarcomes du groupe RRePS (réseau de référence en pathologie des sarcomes)/NETSARC+ est indispensable.

La biopsie de l'endomètre peut être utile mais cet examen est moins sensible que pour le diagnostic des carcinomes utérins. La biopsie à l'aiguille d'une lésion utérine se discute en cas de doute sur l'IRM chez une femme jeune et peut être réalisée en cas de lésions métastatiques. Elle est faite par voie per cutanée avec des aiguilles de 14G ou 16G [11,12]. L'histologie seule n'étant le plus souvent pas contributive, une CGH est ajoutée. Le risque théorique de la ponction est moindre que celui de faire une chirurgie inadaptée chez une femme jeune : essaimage péritonéal en cas de « myomectomie » d'un léiomyosarcome, ou à l'inverse geste étendu finalement inapproprié. Un essai est en cours (PHRC Biopsar PMID : 34588215) pour évaluer l'intérêt des biopsies préopératoires.

Il existe trois sous-types de léiomyosarcome avec des critères diagnostiques différents, surtout en fonction du seuil de mitoses (tableau 1) : léiomyosarcome fusiforme, léiomyosarcome épithélioïde et le léiomyosarcome myxoïde.

L'immunohistochimie (IHC) confirme la différenciation musculaire lisse par la positivité des marqueurs tels que l'actine musculaire lisse, la desmine, H caldesmone et la transgéliline.

TABLEAU 1

#### Caractéristiques histologiques des variants LMS

<b>LMS fusiforme</b>	Au moins 2 des 3 critères morphologiques <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atypie</li> <li>• Nécrose tumorale</li> <li>• Mitoses : <math>\geq 4/\text{mm}^2</math> (<math>\geq 10</math> mitoses/10 champs, diamètre de champs 0,55 mm<sup>2</sup>)</li> </ul>
<b>LMS épithélioïde</b>	1 ou plus des critères morphologiques : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atypie</li> <li>• Nécrose tumorale</li> <li>• Mitoses : <math>\geq 1,6/\text{mm}^2</math> (<math>\geq 4</math> mitoses/10 champs, diamètre de champs 0,55 mm<sup>2</sup>)</li> </ul>
<b>LMS myxoïde</b>	1 ou plus des critères morphologiques : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atypie</li> <li>• Nécrose tumorale</li> <li>• Mitoses : <math>&gt; 0,4/\text{mm}^2</math> (<math>&gt; 1</math> mitoses/10 champs, diamètre de champs 0,55 mm<sup>2</sup>)</li> <li>• Bords infiltrant/bords irréguliers/mauvaise limitation</li> </ul>

Leur expression est variable et notamment peut être faible pour les variants épithélioïde et myxoïde. Les marqueurs EMA et kératines peuvent être positifs surtout pour les léiomyosarcomes épithélioïdes. Les marqueurs hormonaux RE et RP peuvent être exprimés par les léiomyosarcomes. L'expression aberrante de la protéine p53, indicatif en cas de profil muté, est fréquemment observée dans les léiomyosarcomes utérins mais doit être interprétée avec prudence car un sous-type du léiomyome (le léiomyome à noyaux bizarres) est souvent *TP53* muté.

L'IHC ne permet pas de faire la différence diagnostique entre le caractère bénin ou malin de la tumeur [13].

Les léiomyosarcomes utérins sont des sarcomes à génomiques complexes sans évènement « *driver* » récurrent retrouvé. Les principales altérations génomiques [14,15] sont :

- *TP53* : inactivation bi-allélique dans 94 %, mutation dans 49 % ;
- *RB1* : inactivation bi-allélique dans 92 %, mutation dans 27 % ;
- *ATRX* : mutation dans 24 % ;
- *MED12* : mutation dans 20 % ;
- *BRAC2* : mutation dans 3 %.

Il existe des mécanismes alternatifs comme la co-délétion homozygote 1p-19q (CDKN2C-CIC). La signature pronostique CINSARC permet de différencier un groupe à bas risque (C1) et un groupe à haut risque (C2) de rechute et d'évolution agressive [16-19].

Le *screening* pour la recherche du syndrome de Lynch n'est pas fait habituellement en cas de tumeur mésoenchymateuse maligne.

Le « *grading* » de la FNCLCC ne s'applique théoriquement pas aux léiomyosarcomes viscéraux, et en particulier utérins car les léiomyosarcomes diagnostiqués avec les critères de l'OMS 2020 sont par définition de haut grade. Les léiomyosarcomes

« de bas grade » existent mais ne sont pas reconnus en tant que tels et rentrent dans la catégorie de STUMP (tumeur musculaire lisse utérine avec potentiel de malignité incertain). Cependant, afin d'aider le clinicien dans ces interprétations, les pathologistes peuvent mentionner le degré de différenciation et l'index mitotique.

## Facteurs pronostiques

Les léiomyosarcomes sont classés selon la classification FIGO 2015 (*tableau II*). Le stade représente le facteur pronostique le plus important.

Les autres facteurs pronostiques sont l'index mitotique, le morcellement tumoral ou la « myomectomie » qui expose à un risque d'essaimage et de dissémination péritonéale et augmente le risque de rechute et le taux de mortalité. La chirurgie inadaptée est ainsi le principal facteur pronostique pouvant être modifié par le changement de pratique. Les femmes préménopausées ont un meilleur taux de survie [19,20].

## Traitement initial

Une fois le diagnostic obtenu après relecture en centre expert, le traitement proposé doit être validé en réunion de concertation pluridisciplinaire dédiée aux sarcomes, avec enregistrement dans le réseau NETSARC.

Les algorithmes de prise en charge thérapeutique selon les stades sont résumés dans les *figures 1, 2*.

## Prise en charge des léiomyosarcomes utérins localisés

La chirurgie est le traitement essentiel. Le geste comprend une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale chez la femme ménopausée et en péri-ménopause.

Chez des patientes pré-ménopausées sélectionnées atteintes d'un léiomyosarcome utérin de faible stade qui souhaitent garder une fonction hormonale, une hystérectomie totale avec salpingectomie bilatérale est réalisée.

La voie d'abord élective est la laparotomie médiane et la tumeur doit être enlevée en bloc avec l'utérus. Pour les lésions de moins de huit centimètres, une prise en charge par laparoscopie peut se discuter sous couvert des précautions recommandées telles que l'absence d'effraction de la tumeur et une extraction protégée.

Le morcellement tumoral, la myomectomie ou l'effraction doivent être évités, car elles sont corrélées à une augmentation du risque de rechute locale sur la tranche de section vaginale, dans la cavité pelvienne ou au niveau péritonéal sous la forme d'une sarcomatose, du risque de rechute à distance et à une diminution de la survie globale [20-23].

Le curage ganglionnaire est indiqué uniquement en cas d'adénopathies vues sur le bilan radiologique ou lors de l'exploration chirurgicale [24,25].

## Prise en charge des léiomyosarcomes utérins stade FIGO I-II diagnostiqués fortuitement (figure 1)

La prise en charge des léiomyosarcomes diagnostiqués fortuitement après hystérectomie/myomectomie dépend de la qualité de l'exérèse chirurgicale initiale.

En cas de résection complète, une surveillance seule est recommandée pour les stades FIGO I et II. Un avis en réunion de concertation pluridisciplinaire de recours est possible dans certains cas.

En cas de résection incomplète ou de myomectomie, une ré-évaluation chirurgicale ou reprise chirurgicale est indiquée après actualisation de l'imagerie.

- En cas de maladie limitée à l'utérus, sur le col utérin résiduel ou sur le moignon vaginal restant : le traitement chirurgical repose sur une hystérectomie totale avec résection du col ou du vagin restant, plus ou moins associé à une ovariectomie bilatérale.
- En cas de maladie extra-utérine résecable : le traitement chirurgical repose sur une hystérectomie avec résection chirurgicale complète des lésions extra-utérines, associées à une ovariectomie bilatérale.

En cas de patiente inopérable ou tumeur non complètement résecable, la prise en charge sera discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire.

En cas de résection complète secondaire, la surveillance seule reste le traitement standard pour les stades FIGO I et II [26].

La radiothérapie adjuvante postopératoire n'est pas recommandée pour les léiomyosarcomes utérins de stade FIGO I et II

TABLEAU II  
Classification FIGO 2015 des léiomyosarcomes utérins

Stade FIGO	Définition
<b>I</b>	<b>Tumeur limitée à l'utérus</b>
IA	Moins de 5 cm
IB	Plus de 5 cm
<b>II</b>	<b>Extension au-delà de l'utérus, dans le pelvis</b>
IIA	Infiltration des annexes
IIB	Infiltration des autres organes pelviens
<b>III</b>	<b>Tumeur envahissant l'abdomen</b>
IIIA	Un site
IIIB	Plus d'un site
IIIC	Envahissement des ganglions pelviens et/ou lombos aortiques
<b>IV</b>	<b>Tumeur envahissant les organes avoisinant ou métastases à distance</b>
IVA	Tumeur envahissant la vessie et/ou le rectum
IVB	Métastases à distance (y compris les ganglions extra-abdominaux)

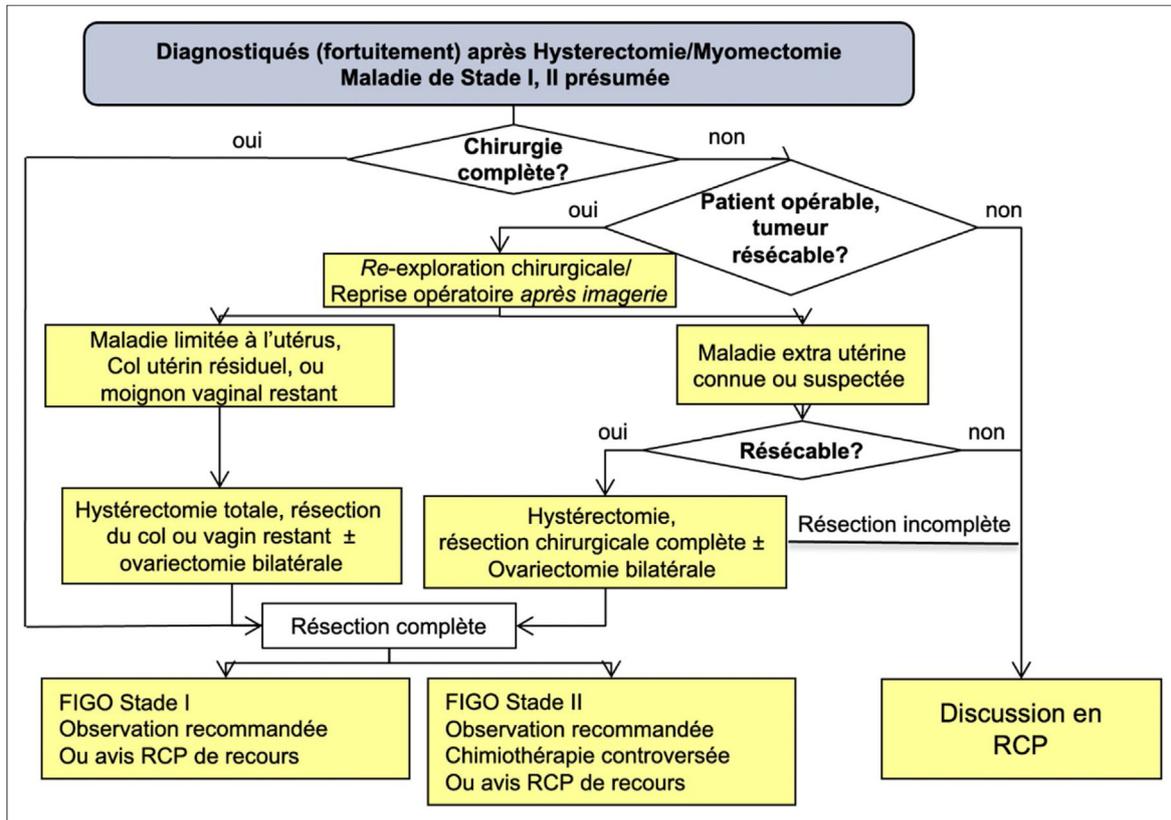


FIGURE 1  
Prise en charge des LMS utérins stades I et II diagnostiqués fortuitement

complètement réséqués. Le seul essai randomisé disponible est négatif pour la survie sans progression, le contrôle local et la survie globale dans le sous-groupe des léiomyosarcomes utérins. Une méta-analyse récente confirme que la radiothérapie adjuvante ne diminue pas le risque de rechute en comparaison à la chirurgie [27,28].

Une chimiothérapie adjuvante n'est pas recommandée. Elle peut être une option après avis réunion de concertation pluridisciplinaire sarcomes, en cas d'effraction tumorale, sans niveau de preuve clair. Elle repose sur des protocoles à base de doxorubicine (seule préférentiellement ou associée à la dacarbazine ou à l'ifosfamide) [29-31].

**Prise en charge des léiomyosarcomes utérins stade FIGO I-II suspectés en préopératoire (figure 2)**

En cas de suspicion préopératoire d'un léiomyosarcome utérin présumé de stade FIGO I ou II, une exploration chirurgicale est indiquée.

- En cas de maladie limitée à l'utérus, une hystérectomie totale plus ou moins annexectomie bilatérale est indiquée.
- En cas de maladie extra-utérine résécable, la chirurgie repose sur une hystérectomie avec résection chirurgicale complète plus ou moins annexectomie bilatérale.

En cas de patiente non opérable ou de tumeur non complètement résécable, la prise en charge est discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire sarcomes.

En cas de résection complète, la surveillance seule est recommandée pour les stades I et II [20-26].

Une chimiothérapie adjuvante n'est pas recommandée. Elle peut être une option après avis réunion de concertation pluridisciplinaire sarcomes, en cas d'effraction tumorale, sans niveau de preuve clair. Elle repose sur des protocoles à base de doxorubicine (seule préférentiellement ou associée à la dacarbazine ou à l'ifosfamide) [29-31].

La radiothérapie adjuvante n'est pas recommandée en post-opératoire pour les léiomyosarcomes utérins complètement réséqués stade I et II [27,28]. Elle expose à des complications radiques sur l'intestin grêle.

**Prise en charge des léiomyosarcomes stade FIGO III et IV-A (figure 3)**

Lorsque la tumeur envahit les tissus abdominaux, la vessie ou le rectum ET en l'absence de métastase à distance, la prise en charge repose sur une chirurgie complète en cas de tumeur résécable.

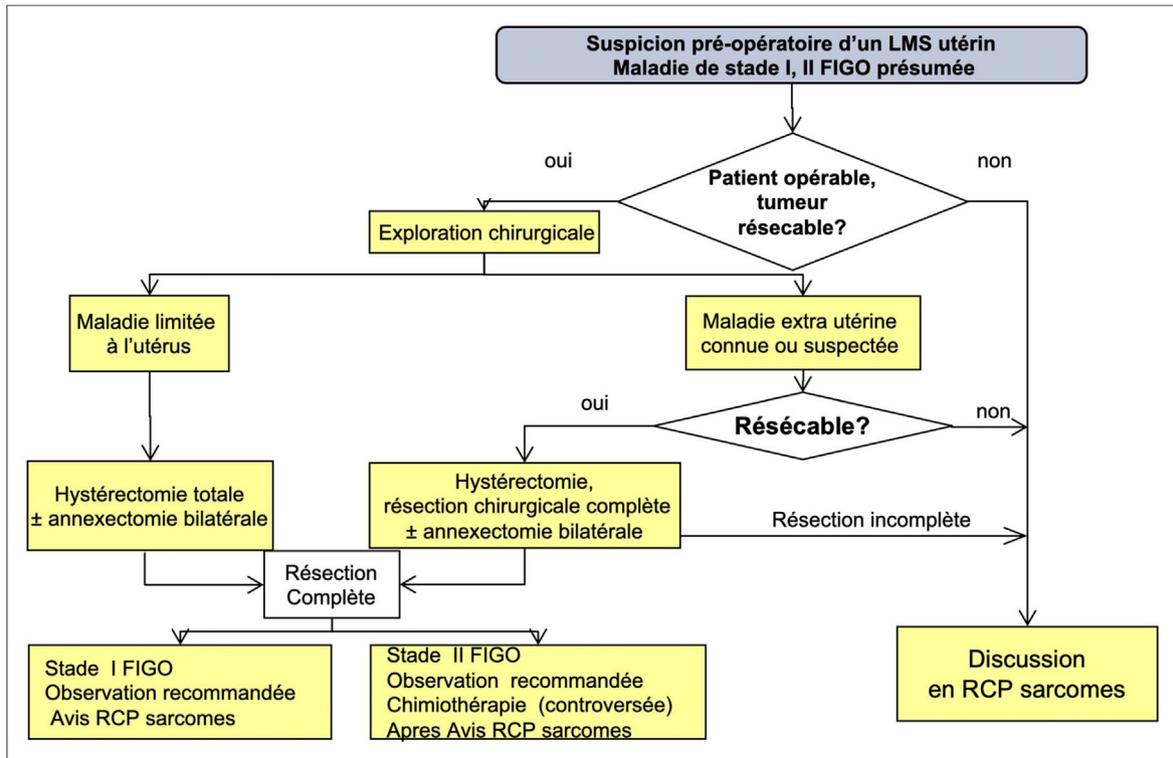


FIGURE 2  
Prise en charge des LMS utérins stade I et II avec suspicion préopératoire

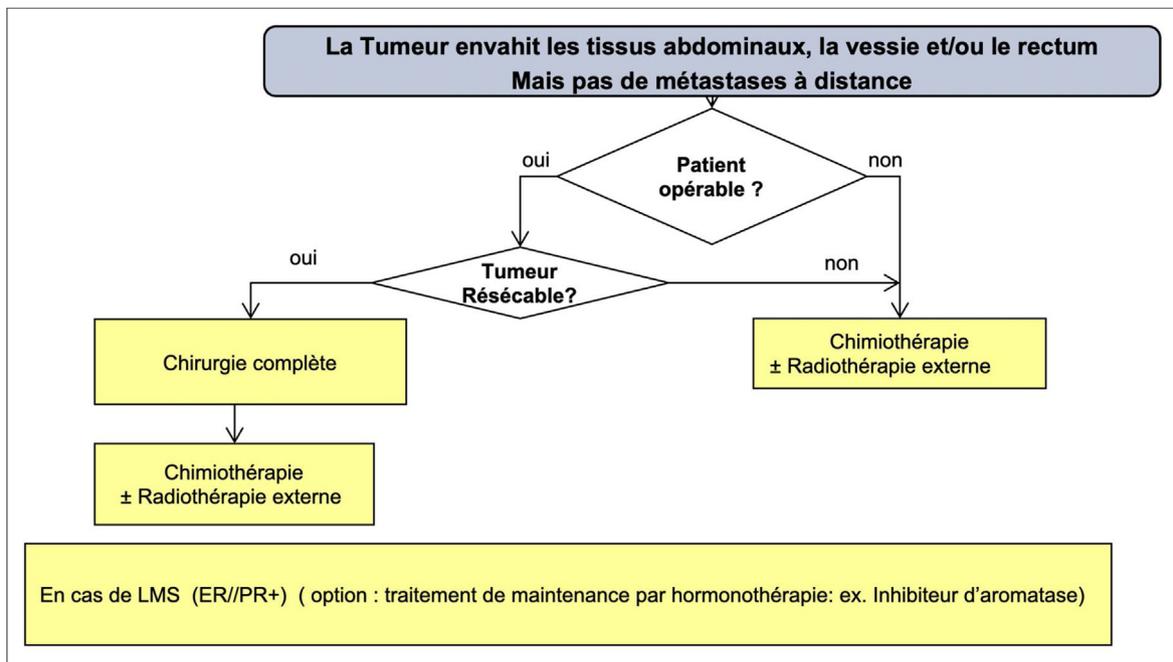


FIGURE 3  
Prise en charge des LMS utérins stades III et IV-A

Le curage ganglionnaire est indiqué uniquement en cas de preuve d'atteinte ganglionnaire.

Une résection chirurgicale optimale peut permettre une survie prolongée.

La chimiothérapie adjuvante n'est pas recommandée. Elle peut être une option proposée après réunion de concertation pluridisciplinaire sarcome en cas d'effraction tumorale mais sans niveau de preuve clair. Les protocoles reposent sur de la doxorubicine préférentiellement ou sur des protocoles associant doxorubicine-dacarbazine, doxorubicine-ifosfamide ou gemcitabine-docétaxel [32-34].

La radiothérapie externe adjuvante n'est pas recommandée. En effet, le seul essai randomisé et dans les séries, la grande majorité des patientes présentaient des léiomyosarcomes de stade I et II, et ne peut donc pas conclure sur les stades III et IVA de façon claire.

Dans les léiomyosarcomes de stade III, elle peut être indiquée de façon individualisée, après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire sarcome, en cas d'exérèse macroscopiquement incomplète en l'absence de possibilité de reprise chirurgicale ou chez des patientes à haut risque de récurrence locale (après chirurgie morcelée, atteinte de la séreuse ou des paramètres) [35].

Pour les patientes avec une maladie résiduelle après chirurgie, une option thérapeutique de maintenance par hormonothérapie (exemple inhibiteur d'aromatase) peut être indiquée en cas

de léiomyosarcome avec ER/PR positif, sans preuve du bénéfice thérapeutique [36,37].

### Surveillance

La surveillance des léiomyosarcomes utérins repose sur un examen clinique qui doit être répété tous les trois à quatre mois pendant les trois premières années puis espacés tous les six à douze mois ensuite.

Des imageries de surveillance sont recommandées avec la réalisation d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien tous les trois à quatre mois pendant les deux à trois premières années puis tous les six à douze mois pendant deux ans. Selon l'histologie, le grade et le stade initial, une imagerie toutes les six à douze mois peut être considérée pendant encore cinq ans.

Une alternative peut être l'IRM abdomino-pelvien associée à un scanner thoracique.

Un TEP-scanner peut être indiqué au besoin en cas de doute clinique pour des métastases.

### Traitement à la rechute et en situation métastatique

Le taux de récurrence est élevé entre 50 et 80 %.

#### En cas de récurrence locale pelvienne ou vaginale

La récurrence locale pelvienne ou vaginale est suspectée en cas de récurrence tumorale dans le vagin ou le pelvis sur le scanner ou l'IRM sans métastase à distance.

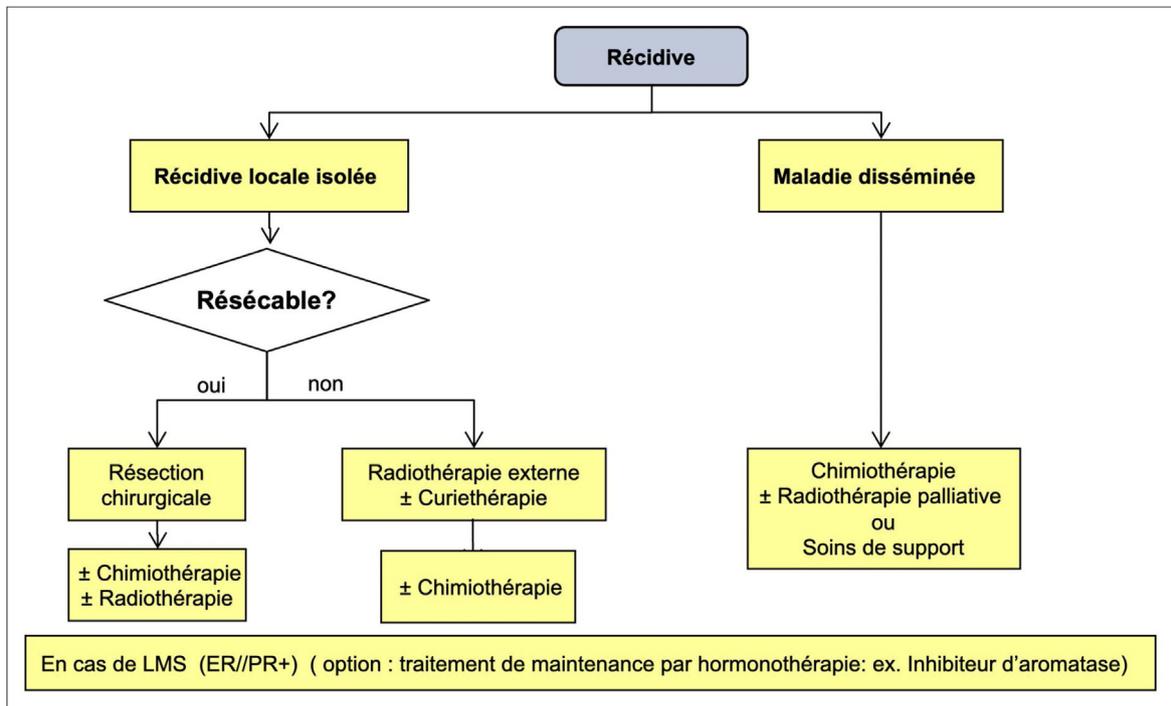


FIGURE 4  
Prise en charge des léiomyosarcomes utérins en récurrence

La première option thérapeutique lorsqu'elle est possible est une résection chirurgicale. Une chimiothérapie ou une radiothérapie préopératoire sont aussi des options à considérer.

En cas de rechute non résecable ou de patiente inopérable, une radiothérapie externe est indiquée, en l'absence d'irradiation antérieure ou si une ré-irradiation est possible plus ou moins associée à une curiethérapie.

Après une chirurgie ou une radiothérapie, un traitement systémique par chimiothérapie doit être considéré selon les mêmes modalités qu'en cas d'atteinte métastatique [38].

#### En cas de récurrence isolée (figure 4)

Une résection chirurgicale si elle est possible est indiquée, plus ou moins suivie d'une chimiothérapie.

En cas de non résecabilité, le traitement repose sur une chimiothérapie qui peut être associée à une radiothérapie externe.

#### Prise en charge des léiomyosarcomes utérins métastatiques (figure 5)

Le traitement repose sur la chimiothérapie. Elle est indiquée, après réunion de concertation pluridisciplinaire sarcome, et repose en première ligne sur des protocoles à base de doxorubicine seule ou en association par exemple à la trabectedine (hors AMM mais essai de phase III) ou à la dacarbazine. L'association gemcitabine et docétaxel peut être une option en cas de contre-indication à la doxorubicine [39-41].

Si la maladie métastatique est contrôlée, un traitement local de la tumeur primitive peut se discuter en cas de résecabilité et si la patiente est opérable. Le traitement repose sur une hystérectomie avec résection chirurgicale complète, plus ou moins annexectomie bilatérale.

Une pelvectomie peut être considérée en fonction de l'étendue tumorale au rectum et/ou à la vessie [42].

En cas de métastase isolée ou maladie oligo-métastatique, le traitement des métastases peut être envisagé (traitement chirurgical, radiofréquence, radiothérapie stéréotaxique) [43].

Le traitement médical en deuxième ligne métastatique, comprend les options thérapeutiques suivantes : gemcitabine seule ou associée à la dacarbazine ou au docétaxel, la trabectedine, le pazopanib, la dacarbazine seule, ou le temozolomide [44-48].

En cas de maladie poly-métastatique ou disséminée, l'inclusion dans un essai clinique doit être privilégiée.

Une option de traitement de maintenance par hormonothérapie (par exemple un inhibiteur d'aromatase) est possible en cas de léiomyosarcome utérin avec expression des récepteurs ER/PR [33].

Une radiothérapie externe palliative peut être proposée afin de contrôler certains symptômes comme des douleurs osseuses, des symptômes thoraciques, gastro-intestinaux et pelviens ou en cas de compression médullaire.

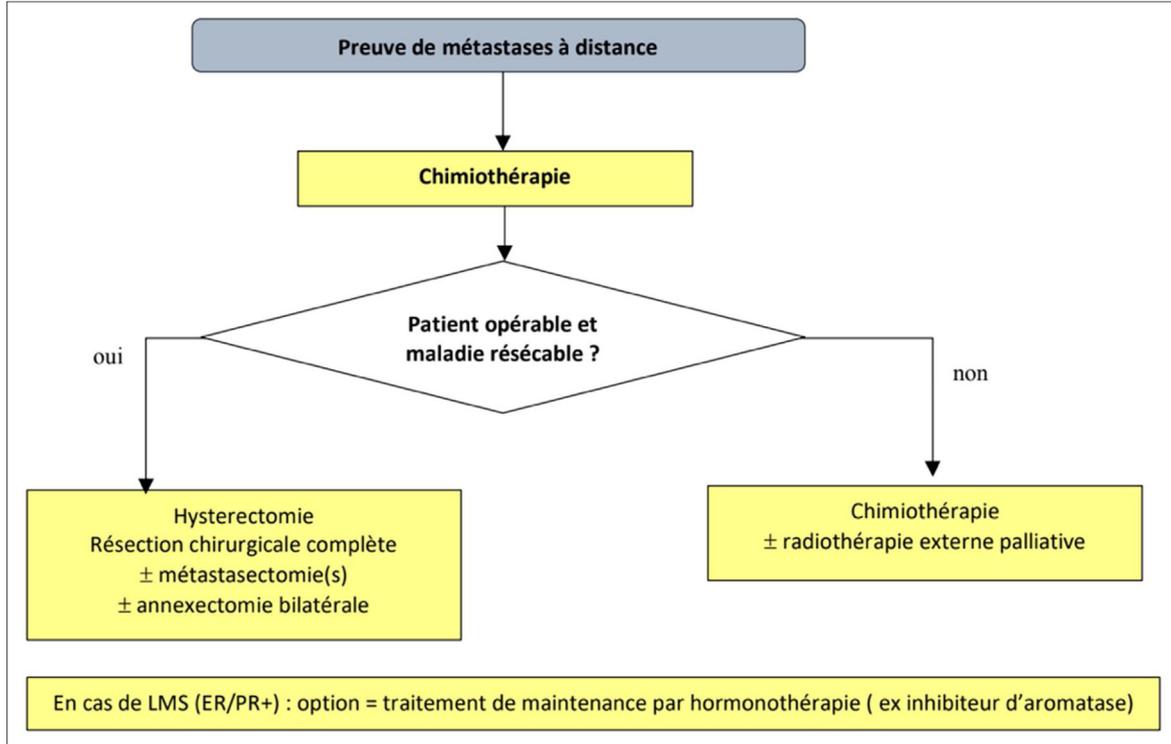


FIGURE 5

Prise en charge des LMS utérins métastatique

En cas d'altération de l'état général trop importante, une prise en charge par soins de support exclusifs est recommandée.

**Déclaration de liens d'intérêts :** les auteurs (B Collineau, S. Bonvalot, S. Croce et C. Llacer-Moscardo) déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.  
I Ray-Coquart : IRC Funded Research : EU, Astra Zeneca, MSD, BMS, Roche, Honoraria/Expenses : Roche, Novartis, Amgen, MSD, Pharmamar, Astra Zeneca, Mersana, Seagen, GSK, Consulting/Advisory Board : Roche, Novartis, Amgen, MSD, Astra Zeneca, Pfizer, Pharmamar, Mersana, Deciphera, GSK.  
P. Pautier : Funded Research : PharmaMar, Onxeo, Consulting/Advisory Board : Roche, MSD, Astra Zeneca, Pharmamar, GSK, Onxeo.

**Relecteurs :** Dr Bonvalot, Dr Toulemonde, Dr Pautier.  
Liste des centres NETSARC :

Trois centres coordonnateurs : Centre Léon Bérard (Lyon), Institut Bergonié (Bordeaux), Institut Gustave Roussy (Villejuif).  
Neuf centres experts missionnés : Centre Oscar Lambret (Lille), Hôpital de La Timone (Marseille), Institut Paoli Calmette (Marseille), Institut de Cancérologie de l'Ouest (CLCC Angers + CLCC Nantes), Centre René Gauducheau (Nantes), Institut Curie (Paris), Hôpital Cochin (Paris), Hôpital St Louis (Paris), Centre Alexis Vautrin (Nancy).  
Dix-sept centres experts : CHU (Besançon), CHU (Brest), Centre François Baclesse (Caen), Centre Jean Perrin (Clermont-Ferrand), Centre G-F Leclerc (Dijon), CHU (Limoges), Institut Régional du Cancer Montpellier/ Val d'Aurelle (Montpellier), Centre A. Lacassagne (Nice), APHP La Pitié Salpêtrière (Paris), APHP Tenon (Paris), CHU (Reims) - Pour GIST uniquement, Institut Jean Godinot (Reims), Centre Eugène Marquis (Rennes), Centre Henri Bequerel (Rouen), Centre Paul Strauss (Strasbourg), Institut Claudius Régaud (Toulouse), CHU (Tours).

## Références

- [1] Seagle BL, Sobocki-Rausch J, Strohl A, et al. Prognosis and treatment of uterine leiomyosarcoma: a National Cancer Database study. *Gynecol Oncol* 2017;146:254-62.
- [2] Hensley ML, Barrette B, Baumann K, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GFIG) Consensus Review for Uterine and Ovarian Leiomyosarcomas. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(S3). S61-S66.
- [3] Kapp DS, Shin JY, Chan JK. Prognostic factors and survival in 1396 patients with uterine leiomyosarcomas: emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy. *Cancer* 2008;112:820-30.
- [4] de Pinieux G, Karanian M, Le Loarer F, et al. Nationwide incidence of sarcomas and connective tissue tumors of intermediate malignancy over four years using an expert pathology review network. *PLoS One* 2021;16. e0246958.
- [5] Robinson E, Neugut AI, Wylie P. Clinical aspects of postirradiation sarcomas. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:233-40.
- [6] Yildirim Y, Inal MM, Sancı M, et al. Development of uterine sarcoma after tamoxifen treatment for breast cancer: report of four cases. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15(6):1239-42.
- [7] Botsis D, Koliopoulos C, Kondi-Pafitis A, et al. Myxoid leiomyosarcoma of the uterus in a patient receiving tamoxifen therapy: a case report. *Int J Gynecol Pathol* 2006;25:173-5.
- [8] Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, et al. Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with p53 germline mutations. *J Clin Oncol* 2009;27(8):1250-6.
- [9] Kaganov H, Ades A, Fraser DS. Preoperative magnetic resonance imaging diagnostic features of uterine leiomyosarcomas: a systematic review. *Int J Technol Assess Health Care* 2018;34:172-9.
- [10] Abdel Wahab C, Jannot A-S, Bonaffini PA, et al. Diagnostic algorithm to differentiate benign atypical leiomyomas from malignant uterine sarcomas with diffusion-weighted MRI. *Radiology* 2020;297:361-71.
- [11] Smadja J, El Zein S, Pierron G, Watson S, Laas E, Ramtohol T, et al. Percutaneous uterine needle biopsy with microscopic and array-CGH analyses for preoperative sarcoma diagnosis in patients with suspicious myometrial tumors on MRI: a prospective pilot study (SARCGYN). *Ann Surg Oncol* 2022. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-022-12697-5>.
- [12] Petousis S, Croce S, Kind M, et al. BIOPARS study: ultrasound-guided pre-operative biopsy to assess histology of sarcoma-suspicious uterine tumors: a new study protocol. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31:1476-80.
- [13] Giuntoli 2nd RL, Gostout BS, DiMarco CS, et al. Diagnostic criteria for uterine smooth muscle tumors: leiomyoma variants associated with malignant behavior. *J Reprod Med* 2007;52(11):1001-10.
- [14] Cui RR, Wright JD, Hou JY. Uterine leiomyosarcoma: a review of recent advances in molecular biology, clinical management and outcome. *BJOG* 2017;124:1028-103.
- [15] Williams E, JCO 2020, Chibon F, et al. Curr Opinion Oncol 2019, comprehensive and integrated genomic characterization of adult soft tissue sarcomas, TCGA. *Cell* 2019;2017.
- [16] Croce S, Chibon F. Molecular prognostication of uterine smooth muscle neoplasms: From CGH array to CINSARC signature and beyond. *Genes Chromosomes Cancer* 2021;60:129-37.
- [17] Croce S, Ducoulombier A, Ribeiro A, et al. Genome profiling is an efficient tool to avoid the STUMP classification of uterine smooth muscle lesions: a comprehensive array-genomic hybridization analysis of 77 tumors. *Mod Pathol* 2018;31(5):816-28.
- [18] Croce S, Lesluyes T, Valle C, et al. The nanocind signature is an independent prognosticator of recurrence and death in uterine leiomyosarcomas. *Clin Cancer Res* 2020;26(4):855-61.
- [19] Prat J, Mbatan N. Uterine sarcomas. *Int J Gynaecol Obstet* 2015;131(Suppl. 2). S105-110.
- [20] Giuntoli 2nd RL, Metzinger DS, DiMarco CS, et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2003;89:460-9.
- [21] Seagle BL, Sobocki-Rausch J, Strohl AE, et al. Prognosis and treatment of uterine leiomyosarcoma: a National Cancer Database study. *Gynecol Oncol* 2017;145:61-70.
- [22] Bogani G, Cliby WA, Aletti GD. Impact of morcellation on survival outcomes of patients with unexpected uterine leiomyosarcoma: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2015;137(1):167-72.
- [23] Raspagliesi F, Maltese G, Bogani G, et al. Morcellation worsens survival outcomes in patients with undiagnosed uterine leiomyosarcomas: a retrospective MITO group study. *Gynecol Oncol* 2017;144(1):90-5.
- [24] Kapp DS, Shin JY, Chan JK. Prognostic factors and survival in 1396 patients with uterine leiomyosarcomas: emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy. *Cancer* 2008;112:820-30.
- [25] Leitao MM, Sonoda Y, Brennan MF, et al. Incidence of lymph node and ovarian metastases in leiomyosarcoma of the uterus. *Gynecol Oncol* 2003;91(1):209-12.
- [26] Zivanovic O, Leitao MM, Iasonos A, et al. Stage-specific outcomes of patients with uterine leiomyosarcoma: a comparison of the international Federation of gynecology and obstetrics and American joint committee on cancer staging systems. *J Clin Oncol* 2009;27:2066-72.
- [27] Reed NS, Mangioni C, Malmstrom H, et al. Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organisation for Research and

- Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). *Eur J Cancer* 2008;44:808–18.
- [28] Chae SH, Shim SH, Chang M, et al. Meta-analyse adjuvant therapy in early LMS. *Gynecol Oncol* 2019;154:638–50.
- [29] Ricci S, Giuntoli RL, 2nd, Eisenhauer E, et al. Does adjuvant chemotherapy improve survival for women with early-stage uterine leiomyosarcoma? *Gynecol Oncol* 2013;131:629–33.
- [30] Chae SH, Shim SH, Chang M, et al. Effect of adjuvant therapy on the risk of recurrence in early-stage leiomyosarcoma: A meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2019;154(3):638–50.
- [31] Pautier P, Floquet A, Gladiéff L, et al. A randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and cisplatin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with localized uterine sarcomas (SARCGYN study). A study of the French Sarcoma Group. *Ann Oncol* 2013;24:1099–104.
- [32] Hensley ML, Wathen JK, Maki R, et al. Adjuvant therapy for high-grade, uterus-limited leiomyosarcoma: results of a phase 2 trial (SARC 005). *Cancer* 2013;119:1555–61.
- [33] Hensley ML, Enserro D, Hatcher H, et al. Adjuvant gemcitabine plus docetaxel followed by doxorubicin versus observation for high-grade uterine leiomyosarcoma: a Phase III NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2018. JCO1800454.
- [34] Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021;32:1348–65.
- [35] Ducassou A, Llacer C, Sargos P, et al. Role of radiotherapy for sarcomas. *Cancer Radiother* 2021;25(6–7):598–602.
- [36] O'Ceirbhail R, Zhou Q, Iasonos A, et al. Treatment of advanced uterine leiomyosarcoma with aromatase inhibitors. *Gynecol Oncol* 2010;116:424–9.
- [37] George S, Feng Y, Manola J, et al. Phase 2 trial of aromatase inhibition with letrozole in patients with uterine leiomyosarcomas expressing estrogen and/or progesterone receptors. *Cancer* 2014;120:738–43.
- [38] Giuntoli 2nd RL, Garrett-Mayer E, Bristow RE, et al. Secondary cytoreduction in the management of recurrent uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 2007;106:82–8.
- [39] Muss HB, Bundy B, DiSaia PJ, et al. Treatment of recurrent or advanced uterine sarcoma. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin and cyclophosphamide (a phase III trial of the Gynecologic Oncology Group). *Cancer* 1985;55:1648–53.
- [40] D'Ambrosio L, Touati N, Blay J-Y, et al. Doxorubicin plus dacarbazine, doxorubicin plus ifosfamide, or doxorubicin alone as a first-line treatment for advanced leiomyosarcoma: A propensity score matching analysis from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Cancer* 2020;126:2637–47.
- [41] Pautier P, Italiano A, Piperno-Neumann S, et al. Doxorubicin alone versus doxorubicin with trabectedin followed by trabectedin alone as first-line therapy for metastatic or unresectable leiomyosarcoma (LMS-04): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022;23(8):1044–54.
- [42] Leitao Jr MM, Zivanovic O, Chi DS, et al. Surgical cytoreduction in patients with metastatic uterine leiomyosarcoma at the time of initial diagnosis. *Gynecol Oncol* 2012;125:409–13.
- [43] Leitao MM, Brennan MF, Hensley. et al. Surgical resection of pulmonary and extrapulmonary recurrences of uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 2002;87:287–94.
- [44] Look KY, Sandler A, Blessing JA, et al. Phase II trial of gemcitabine as second-line chemotherapy of uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group (GOG) Study. *Gynecol Oncol* 2004;92:644–7.
- [45] Hensley ML, Blessing JA, Mannel R, et al. Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as first-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II trial. *Gynecol Oncol* 2008;109:329–34.
- [46] Maki RG, Wathen JK, Patel SR, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002 [corrected]. *J Clin Oncol* 2007;25:2755–63.
- [47] van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;379(9829):1879–86.
- [48] Anderson S, Aghajanian C. Temozolomide in uterine leiomyosarcomas. *Gynecol Oncol* 2005;98:99–103.