

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Impact des curages ganglionnaires sur la survie des patientes
présentant un carcinosarcome utérin de stade précoce.**

Présentée et soutenue publiquement le 30 Juin 2021 à 16h
au Pôle Recherche
Par Manon LEFEBVRE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Pierre COLLINET

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Damien HUGLO

Monsieur le Professeur Philippe PUECH

Monsieur le Docteur Fabrice NARDUCCI

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Yohan KERBAGE

AVERTISSEMENT

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

TABLES DES MATIERES

RÉSUMÉ.....	5
INTRODUCTION.....	7
ARTICLE ORIGINAL.....	9
Abstract.....	11
Introduction.....	14
Methods.....	15
Results.....	18
Figure 1. Flowchart.....	18
Table 1. Patients characteristics.....	19
Table 2. treatments and complications.....	24
Figure 2. Kaplan-Meier analysis of 5-year overall survival.....	27
Figure 3. Kaplan Meier analysis of progression-free survival.....	28
Table 3. Univariate analysis of overall survival and progression-free survival...29	
Table 4. Multivariate analysis of overall survival and progression-free.....	29
Discussion.....	30
Conclusion.....	34
DISCUSSION.....	36
CONCLUSION.....	42
REFERENCES.....	43

RÉSUMÉ

Titre : Impact des curages ganglionnaires sur la survie des patientes présentant un carcinosarcome utérin de stade précoce.

Contexte : Les carcinosarcomes utérins sont des tumeurs rares de l'endomètre qui représentent moins de 5% de tous les cancers endométriaux. Ce sont des sous types histologiques très agressifs. Bien que le traitement initial de ces tumeurs reste la chirurgie, le bénéfice thérapeutique des curages ganglionnaires reste encore très débattu dans la littérature. Notre objectif était d'évaluer la survie des patientes présentant un carcinosarcome utérin de stade précoce traité par chirurgie première, selon le type de curage ganglionnaire pratiqué.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective multicentrique de 2000 à 2018. Les patientes ont été identifiées en utilisant les bases de données des centres respectifs, et leurs informations ont été recueillies à partir des dossiers médicaux. Les patientes ont été classées en 3 groupes : Pas de curage, curage pelvien seul, et curage pelvien et lombo-aortique.

Résultats : 62 patientes présentant un carcinosarcome utérin de stade précoce (FIGO I/II) et traitées par chirurgie première, ont été incluses : 15 dans le groupe sans curage, 23 dans le groupe curage pelvien seul, et 24 dans le groupe curage pelvien et lombo-aortique. La survie globale était significativement augmentée ($p=0.025$), et la survie sans récurrence semblait être améliorée ($p=0.14$) sur les analyses univariées lorsqu'un curage ganglionnaire était réalisé. Ces résultats n'étaient cependant pas significatifs sur les analyses multivariées. La survie globale ($p=0.76$) et la survie sans récurrence ($p=0.49$) n'étaient pas améliorées lorsqu'un curage lombo-aortique complémentaire était réalisé. Le curage pelvien était associé à une amélioration de la survie globale (HR 0.38, $p=0.029$) contrairement au curage pelvien et lombo-aortique, sur les analyses univariées uniquement. La radiothérapie adjuvante (HR 0.36, $p=0.039$ et HR 0.30, $p=0.02$) était le seul traitement adjuvant qui apportait un bénéfice sur la survie globale et sur la survie sans récurrence respectivement, indépendamment du type de curage ganglionnaire réalisé.

Le curage pelvien et lombo-aortique était associé à plus de complications post opératoires (n=7, 29%), et à plus de complications spécifiques aux curages (n=4, 16.7%), comparé au groupe curage pelvien seul (n=1, 4.5% and n=2, 9% respectivement), et au groupe sans curage (n=1, 6.7%).

Conclusion : Les curages ganglionnaires n'apportent pas de bénéfice sur la survie globale et sur la survie sans récurrence des patientes présentant un carcinosarcome utérin de stade précoce.

La radiothérapie adjuvante améliore à la fois la survie globale et la survie sans récurrence.

INTRODUCTION

Les carcinosarcomes utérins sont des tumeurs rares de l'endomètre qui représentent moins de 5% des carcinomes du corps utérin avec une incidence inférieure à 2 cas pour 100 000 femmes (1–4). Ces tumeurs aussi appelées tumeurs mixtes mullériennes de l'utérus sont des tumeurs agressives avec une double composante histologique : un contingent mésenchymateux (sarcome) et un contingent épithélial (carcinome de haut grade). Initialement rattachés aux sarcomes utérins, les études ont montré qu'ils résultaient plutôt d'une transformation métaplasique d'un précurseur épithélial commun, et donc que le contingent sarcomateux était issu d'une dédifférenciation du contingent carcinomateux. Concernant la composante mésenchymateuse, celle-ci peut contenir du tissu utérin natif (stroma, muscle lisse) qui définit le sous type de sarcome "homologue", ou contenir du tissu non classiquement présent dans l'utérus (muscle strié, cartilage, os), ce qui correspond au sous-type "hétérologue" de sarcome (5–7). Ainsi, compte-tenu de leurs caractéristiques histologiques, les carcinosarcomes utérins sont aujourd'hui considérés comme des tumeurs endométriales de haut risque. En effet, ils possèdent plus de similitudes avec ces dernières qu'avec les sarcomes utérins. Ils sont par ailleurs de mauvais pronostic avec un taux de récurrence globale de 40 à 63% et une survie globale à 5 ans estimée entre 26 et 41% (8). Le traitement principal des carcinosarcomes utérins reste la chirurgie qui comprend une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale, une lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique (1–3,9). Cependant, il n'existe actuellement pas de consensus sur le curage ganglionnaire, et son rôle thérapeutique reste controversé (2,10,11). Certaines études rétrospectives décrivent une amélioration de la survie pour les patientes chez qui une lymphadénectomie a été pratiquée. (12–14). Les mécanismes possibles de cette amélioration incluent notamment l'exérèse de foyers de micro métastases et la réduction du risque de récurrence ganglionnaire (10). Cette théorie est en accord avec d'autres études sur des sous-types agressifs de carcinomes endométriaux tels que les endométrioïdes de

haut grade et les carcinomes séreux. Néanmoins, il est nécessaire de prendre en compte que les carcinosarcomes utérins sont des tumeurs touchant surtout des femmes âgées. La grande majorité des patientes atteintes de cette pathologie ont 60 ans ou plus et sont significativement plus âgées que les patientes atteintes d'autres sous types de carcinomes de l'endomètre (15,16). En général, les femmes plus âgées sont plus à même d'avoir des comorbidités et un état général parfois plus altéré. Tous ces facteurs peuvent compliquer la réalisation de chirurgies lourdes et extensives telles que les curages ganglionnaires. En effet, cela reste une procédure invasive avec des risques per et post-opératoires importants comme les lymphocèles, les lymphœdèmes, les plaies vasculaires, d'autant plus quand un curage lombo-aortique est pratiqué (17,18). Il faut garder à l'esprit que toutes ces complications peuvent aussi parfois retarder le traitement adjuvant des patientes. Pour toutes ces raisons, la lymphadénectomie reste encore débattue dans la littérature dans la mesure où toutes les patientes atteintes de carcinosarcomes utérins sont censées recevoir un traitement adjuvant après la chirurgie.

L'objectif de notre étude était de déterminer si les curages ganglionnaires permettaient d'améliorer la survie des patientes présentant un carcinosarcome utérin de stade précoce.

ARTICLE ORIGINAL

Impact of lymphadenectomy on survival outcomes in patients with early-stage uterine carcinosarcoma

Manon Lefebvre^{1,2}, David Vandendriessche MD¹, Pierre Collinet MD, PhD^{1,2}, Jérôme Phalippou MD¹, Eric Leblanc MD³, Fabrice Narducci MD³, Yohan Kerbage MD^{1,2}

Affiliations

¹ CHU Lille, Service de chirurgie gynécologique F-59000 Lille, France

² Univ. Lille, CHU Lille, F-59000 Lille, France

³ Oncologic Surgery, Centre Oscar Lambret, Lille, France.

Short title

Lymphadenectomy in uterine carcinosarcoma

Corresponding author:

Manon LEFEBVRE

CHU Lille, Gynecological Surgery Department, Rue Eugène Avinée 59037 Lille Cedex, France

Tel: 0033320446388

Mail address: manon.lefebvre59830@gmail.com

Disclosure of interest: The authors have no conflicts of interest.

Funding: No funding source was necessary for this work.

SYNOPSIS

We evaluated the overall survival and progression-free survival of patients with early-stage uterine carcinosarcoma undergoing primary surgery according to the type of lymph node staging performed: no lymph node staging, pelvic lymphadenectomy or pelvic and para-aortic lymphadenectomy.

ABSTRACT

Background – We aimed to evaluate the survival outcomes of patients with early-stage (FIGO I and II) uterine carcinosarcoma undergoing primary surgery, according to the type of lymph node dissection performed.

Methods – A retrospective multicentric study was conducted between 2000 and 2018. Patients were identified using an institutional database and pathology records. They were classified into three groups: No lymphadenectomy, pelvic lymphadenectomy only and pelvic and paraaortic lymphadenectomy.

Results – We identified 62 patients with early-stage uterine carcinosarcoma who underwent primary surgery: 15 had no lymphadenectomy, 23 had pelvic lymphadenectomy only, and 24 had pelvic and paraaortic lymphadenectomy. Overall survival was significantly longer, and progression-free survival seemed to be improved ($p=0.14$) with a lymphadenectomy ($p=0.025$) compared to no lymphadenectomy on univariate analysis but was not significant on multivariate analysis. Overall survival ($p=0.76$) and progression-free survival ($p=0.49$) were not improved with an additional para-aortic lymphadenectomy performed. Pelvic lymphadenectomy was associated with improved overall survival (HR 0.38, $p=0.029$) unlike pelvic and para-aortic lymphadenectomy only on univariate analysis. Adjuvant radiotherapy (HR 0.36, $p=0.039$ and HR 0.30, $p=0.02$), was the only treatment that significantly improved overall survival and progression-free survival respectively regardless of lymphadenectomy performed. Pelvic and para-aortic lymphadenectomy is responsible for more post-operative complications ($n=7$, 29%) and specific lymphadenectomy complications ($n=4$, 16.7%) compared to the pelvic lymphadenectomy group ($n=1$, 4.5% and $n=2$, 9% respectively) and the no lymphadenectomy group ($n=1$, 6.7%).

Conclusions – Lymphadenectomy was not associated with improvement of overall survival and progression-free survival in women with early-stage uterine carcinosarcoma. Adjuvant radiotherapy improves both overall survival and progression-free survival.

KEYWORDS: Uterine carcinosarcoma, early-stage, pelvic lymphadenectomy, paraaortic lymphadenectomy, survival

INTRODUCTION

Uterine carcinosarcomas (UCS) are rare endometrial tumors that account for less than 5% of all uterine malignancies with an incidence of less than 2 per 100,000 women (1–4). These biphasic tumors (previously called malignant mixed Müllerian tumors) are histologically aggressive with a mesenchymal (sarcoma) and epithelial (carcinoma) component within the uterine tumor. They are thought to arise from a metaplastic conversion due to a strong epithelial-to-mesenchymal transition (EMT), and the sarcoma component results from a dedifferentiation of the carcinoma component based on common precursor cell. The mesenchymal component may contain cell types native to the uterus which define the “homologous” subtypes, or extrauterine subtypes, which are termed “heterologous” (5–7). Given their histologic characteristics, carcinosarcomas are considered a high-risk subtype of endometrial cancers because they share more similarities in epidemiology and clinical behavior with endometrial carcinomas than with uterine sarcomas. They are associated with a dismal prognosis, with an overall recurrence rate of 40–63%, and an estimated 5-year overall survival (OS) ranging from 26% to 41% (8). The primary treatment for uterine carcinosarcoma remains surgery for both staging and initial treatment with total hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy and pelvic and paraaortic lymphadenectomy (1–3,9). However, no current consensus exists on lymph node dissection and the therapeutic role of lymphadenectomy (LND) remains controversial (2,10,11). Some retrospective studies describe an improved survival of patients on whom lymphadenectomy was performed (12–14). The possible mechanisms for this improvement include removal of micro-metastatic foci and reduction of lymph node recurrence (10). This is in accordance with studies on other aggressive subtypes of endometrial cancer like high-grade endometrial and serous endometrial cancer. Nevertheless, UCS is a disease of the elderly. The vast majority of women with UCS are 60 years old or over, which is significantly

older than women diagnosed with other histologic types of endometrial cancer (15,16). In general, older women are more likely to have medical comorbidities and a decreased physical condition. These factors make it difficult to pursue extensive surgery like lymph node (LN) dissection, which is an invasive procedure with associated risks and significant perioperative and postoperative complications - such as lymphocele, lymphoedema, and vascular wounds - especially for the paraaortic dissection (17,18). We must keep in mind that all these complications may delay the adjuvant therapy. Lymphadenectomy is still under debate in the literature knowing that all the patients are supposed to receive adjuvant therapies in any case.

Our objective was to determine whether lymphadenectomy resulted in an improvement in survival among patients with early - stage UCS who underwent primary surgery.

METHODS

A multicenter retrospective study was performed in Lille University Hospital and in Lille Oscar Lambret Center. All patients with early-stage uterine carcinosarcoma (stages I and II) who underwent primary surgery between 2000 and 2018 were included. Cases were identified using an institutional database or pathology records in both participating institutions. Exclusion criteria included neoadjuvant radiotherapy and/or chemotherapy, and cases in which surgery has never been performed. The study protocol received ethical approval from the Institutional Review Board of the College National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CEROG 2020-GYN-1214).

For eligible cases, the following information were abstracted from the medical records: patient demographics, pre-operative and post-operative FIGO stages, surgery type, histopathology results, treatment type, time between diagnosis-surgery and surgery-adjuvant therapy, and survival outcomes.

For patient demographics: patient age at surgery, body mass index (BMI), performance status, history of high blood pressure, diabetes and tobacco were collected. Survival outcomes included progression-free survival (PFS) and overall survival (OS).

Surgeries were performed by laparotomy, laparoscopy or robotic assisted laparoscopy. The surgical procedure included total hysterectomy, removal of adnexa, pelvic and/or paraaortic lymphadenectomy, peritoneal washing cytology, and surgical excision or biopsy for suspected peritoneal seeding lesions. Omentectomy was performed at the discretion of the surgeon. Bilateral pelvic LN dissection consisted in removing LNs from the internal iliac, the external iliac and common iliac vessels, and the obturator fossa. Paraaortic LNs were dissected from precaval, aortocaval, and lower right and left paraaortic LNs to the level of the left renal vein.

Tumor characteristics included carcinoma type, sarcoma type, tumor size, depth of myometrial invasion, LVSI, invasion of cervix or paracervix, necrosis, and lymph node status (pelvic and paraaortic). An expert anatomopathologist reviewed all the results.

Adjuvant treatments included chemotherapy, brachytherapy and radiotherapy. Types of chemotherapy (CT) administered in this study were classified in 3 categories: Platinum based +/- Taxanes, Anthracyclines and Taxanes only. For radiotherapy (RT), the total dose received was 45 or 50.4 Grays. Brachytherapy was performed with a dose of 6.2 Grays per session.

Patients were divided into three groups: no LN dissection, pelvic lymphadenectomy exclusively, and both pelvic and paraaortic lymphadenectomy. Stage of disease was determined using the FIGO system for endometrial carcinoma. Apparently early carcinosarcoma was defined as disease confined to the uterus without any evidence of extrauterine disease or lymph node enlargement (FIGO stages I and II).

Clavien Dindo classification was used for postoperative complications.

Concerning the survival outcomes, PFS was defined as the time interval between the date of hysterectomy and the date of first recurrence/progression of disease. OS was defined as the time interval between the date of hysterectomy and the date of death from UCS or last follow-up. We classified recurrences by location: vaginal, pelvic (including pelvic node metastasis), and extra-pelvic recurrence (including liver, bone and lung damage, peritoneal carcinosis, and paraaortic lymph node metastasis).

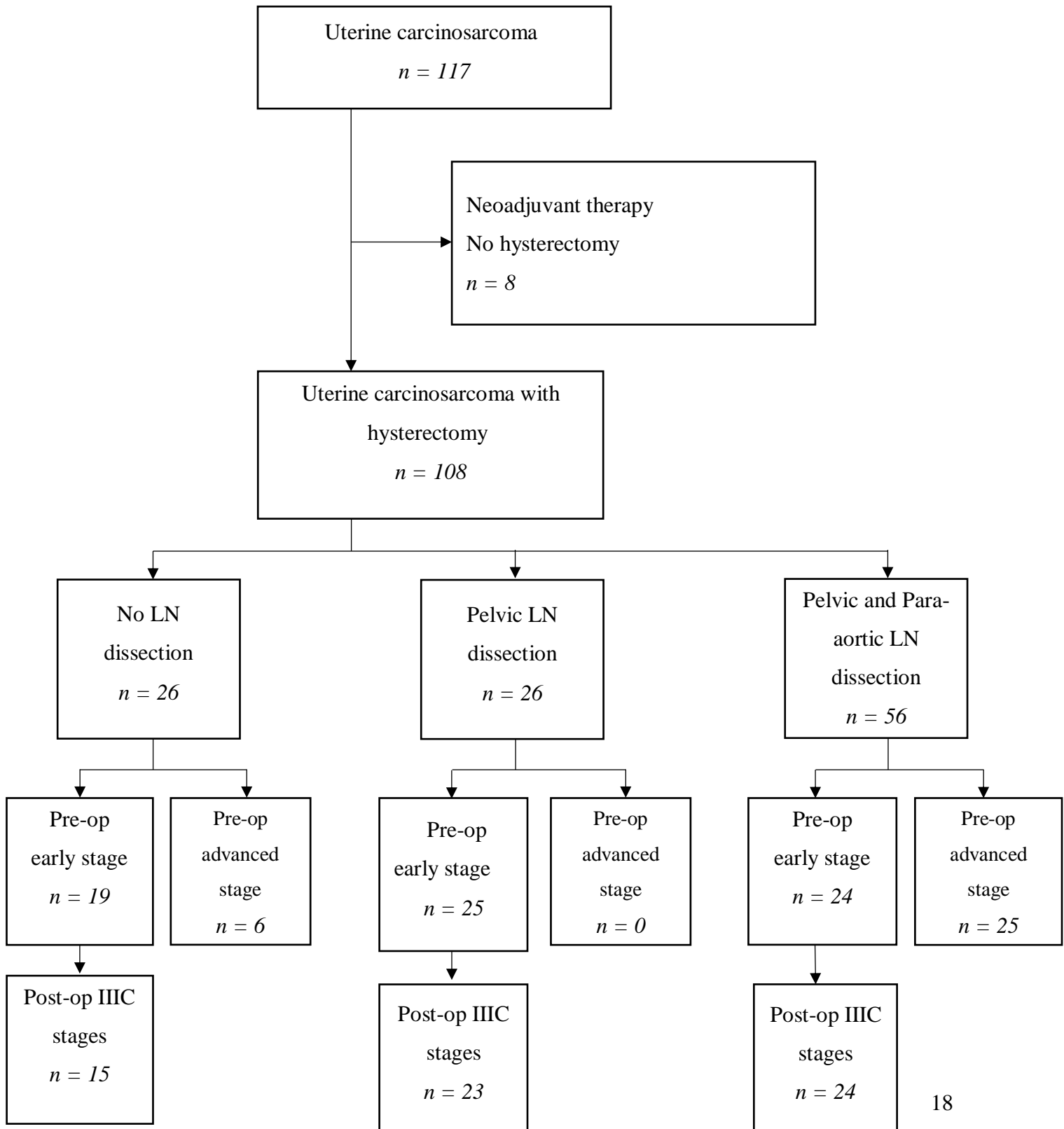
Quantitative variables were described by mean and standard deviation or by median and interquartile range. The normality of the distributions was verified graphically and by the Shapiro-Wilk test. Qualitative variables were described by frequency and percentage. When the numbers were sufficient, the qualitative variables were compared between groups using chi-square tests. If these tests were not valid (theoretical numbers <5), Fisher's exact tests were used. When the numbers were sufficient, quantitative variables were compared using Student's

t-tests. In cases of non-normality of the data, non-parametric Wilcoxon tests were used. Overall survival and recurrence-free survival were estimated by the Kaplan-Meier method and compared between groups using Cox proportional hazards models. The significance level was set at 0.05. Analyses were performed using R software.

RESULTS

Among 62 patients with early - stage UCS were included during the study period: 40 patients in Lille Oscar Lambret Center and 22 in Lille Hospital University (**Fig. 1**).

Figure 1. Flowchart of the population



Patient, disease, and surgical characteristics are highlighted in **Table 1 and Table 2**. For the purposes of this analysis, we divided patients into three treatment groups based on whether they had a lymph node dissection or not as follows : 15 had no LND (group n.1), 23 had pelvic LND only (group n.2), and 24 had pelvic and paraaortic LND (group n.3). There was no statistically significant difference between the three groups except the age at diagnosis ($p=0.0003$) and length of surgery ($p=0.001$). Patients were significantly younger in the pelvic and paraaortic LND group with a median age of 62 years (range 50 – 76), compared to the pelvic LND group: 73 years (range 44 – 84), and the no LND group: 80 years (range 42 – 87). All the patients initially had stage I or II disease except for 3 patients in the pelvic and paraaortic LND group with a IIIC2 pre-operative FIGO stage, but which were finally classified as IB postoperative FIGO stage after surgery.

Table 1. Patients characteristics

	No LND <i>n = 15</i>		Pelvic LND <i>n = 23</i>		Pelvic and para- aortic LND <i>n = 24</i>		p
	n	%	n	%	n	%	
Age (years)							0.0003
Median	80		73		62		
Range	42.0 87.0		44.0 84.0		50.0 76.0		
Ethnicity							0.45
Caucasien	14	93.3	23	100.0	21	87.5	
African	1	6.7	0	0.0	3	12.5	
BMI							0.45
Mean	29.2		30.8		28.4		
Range	18.6 46.0		19.0 45.0		20.0 41.0		
Missing data	4		7		4		
Performance status							0.26
0	6	42.9	15	75.0	15	75.0	

1	3	21.4	3	15.0	5	25.0	NA
2	4	28.6	2	10.0	0	0.0	NA
3	1	7.1	0	0.0	0	0.0	NA
Missing data	1		3		4		
High blood pressure							
Yes	9	60.0	10	55.6	11	55.0	0.95
No	6	40.0	8	44.4	9	45.0	
Missing data	0		5		4		
Diabetes							
Yes	4	26.7	5	27.8	1	5.0	NA
No	11	73.3	13	72.2	19	95.0	
Missing data	0		5		4		
Tobacco							
Yes	1	6.7	1	5.6	4	20.0	NA
No	14	93.3	17	94.4	16	80.0	
Missing data	0		5		4		
Tumor size (mm)							
Mean	82.9		69.3		67.6		0.75
Median	85.0		60.0		60.0		
Range	35.0 150.0		15.0 155.0		0.0 150.0		
Deep myometrial invasion							
< 50%	5	38.5	14	60.9	14	58.3	0.42
> 50%	8	61.5	9	39.1	10	41.7	
Missing data	2		0		0		
Carcinoma type							
Endometrioid	4	26.7	10	45.5	9	52.9	NA
Serous	7	46.6	4	18.2	2	11.8	
Clear cell	0	0.0	1	4.5	1	5.9	
Undifferentiated	4	26.7	5	22.7	5	29.4	
Others	0	0.0	2	9.1	0	0.0	
Missing data	0		1		7		
Sarcoma type							
Homologous	6	40.0	11	50.0	14	63.6	NA
Heterologous	9	60.0	9	40.9	8	36.7	
Undifferentiated	0	0.0	2	9.1	0	0.0	

Missing data	0		1		2		
Sarcoma dominance							
Yes	9	69.2	9	39.1	10	45.5	NA
No	4	30.8	14	60.9	12	54.5	
Missing data	2		2		2		
LVSI							
Yes	4	28.6	9	42.9	11	45.8	0.56
No	10	71.4	12	57.1	13	54.2	
Missing data	1		2		0		
Necrosis							
Yes	8	61.5	13	59.1	11	50.0	
No	5	38.5	9	40.9	11	50.0	
Missing data	2		1		2		
Post-op FIGO stage							
IA	6	40.0	14	60.9	10	41.7	NA
IB	7	46.7	5	21.7	7	29.2	
II	2	13.3	2	8.7	3	12.5	
IIIC1	0	0.0	2	8.7	2	8.3	
IIIC2	0	0.0	0	0.0	2	8.3	
Pelvic LND results							
Negative	.	0.0	21	91.3	21	87.5	NA
Positive	.	0.0	2	8.7	3	12.5	
Missing data	15		0		0		
Paraortic LND results							
Negative	.	0.0	.	0.0	22	91.7	NA
Positive	.	0.0	.	0.0	2	8.3	
Missing data	15		23		0		
Nb of pelvic nodes							NA
Missing data	15		0		0		
Mean	. ± .		14.6		15.6		
Median	.		13.0		16.0		
Range	.		2.0 38.0		2.0 27.0		
Nb of positive pelvic nodes							NA
Missing data	15		1		3		
Mean	. ± .		3.0		1.7		

Median	.		3.0		1.0		
Range	. . .		3.0 3.0		1.0 3.0		
Nb of paraaortic nodes							NA
Missing data	15		23		0		
Mean	. ± .		. ± .		20.7		
Median	.		.		16.0		
Range		2.0 57.0		
Nb of positive paraaortic nodes							NA
Missing data	15		23		0		
Mean	. ± .		. ± .		3.0		
Median	.		.		3.0		
Range		3.0 3.0		
Recurrence							
Yes	8	53.3	12	52.2	7	29.2	0.19
No	7	46.7	11	47.8	17	70.8	
Recurrence location							
Vaginal	2	25.0	1	8.3	1	14.3	
Pelvic	0	0.0	1	8.3	1	14.3	
Extra-pelvic	3	37.5	7	58.4	5	71.4	
Pelvic + extra-pelvic	3	37.5	3	25.0	0	0.0	

Abbreviations: LND, lymph node dissection; BMI, body mass index; LVSI, lymphovascular space invasion; Nb, number

Surgical complications are described in **Table 2**. General postoperative complications occurred more often in the pelvic and paraaortic LND group (n=7, 29.2%) with 16.6% (n=4) of grade 3 and 4.2% (n=1) of grade 4 in Clavien Dindo classification (septic shock on ureteral fistula), compared to the no LND group (n=1, 6.7%) and the pelvic LND group (n=1, 4.5%). Concerning the specific LND complications, they were more present in group n.3 (n=4, 16.7%) compared

to group n.2 (n=2, 9.0%). One per operative complication occurred (pancreas wound) in the pelvic and paraaortic group.

Anatomopathological characteristics are shown in **Table 1**. The average number of pelvic nodes removed was 14.6 (range 2.0 - 38.0) in the pelvic LND group with positive nodes in 8.7 % (n=2) of patients. In the pelvic and paraaortic LND group, the average number of pelvic nodes removed was 15.6 (range 2.0 - 27.0) with positive pelvic nodes in 12.5% (n=3) of patients. The average number of paraaortic nodes removed in group n.3 was 20.7 (range 2.0 - 57.0) with positive nodes in 8.3 % (n=2) of patients. In this group, only 1 patient had positive paraaortic nodes with negative pelvic LND. To summarize, 2 patients (8.7%) were upstaged as FIGO IIIC1 in the pelvic LND group, and 4 patients (16.7%): 2 as FIGO IIIC1 (8.3%) and 2 (8.3%) as FIGO IIIC2 in the pelvic and paraaortic LND group.

The adjuvant therapy is detailed in **Table 2**. Adjuvant therapy was more – but not significantly – administered in groups n.2 and n.3: 91.3% (n=21) and 91.7% (n=22) compared to group n.1: 66.7% (n=10), (p=0.07). There was no significant difference between the three groups in terms of radiotherapy (p=0.32) and brachytherapy (p=0.52). However, chemotherapy was significantly more administered in the pelvic and paraaortic group compared to the two other groups: 70.8 % (n=17) vs 26.7 % (n=4) in group n.1 and 26.1% (n=6) in group n.2. Platinum-based +/- Taxanes was the most commonly used type of chemotherapy.

Recurrence data is described in **Table 1**. The number of recurrences was less important in the pelvic and paraaortic LND group: 29,2% (n=7) compared to the other groups (p=0,19). The recurrence location was mostly extra pelvic in the three groups in the form of peritoneal carcinosis, lung and liver damage. In the pelvic LND group, only one patient had a paraaortic lymph node recurrence with concomitant lung metastasis. In the paraaortic LND group, 1 patient had a paraaortic lymph node recurrence despite prior positive lymph node removal.

Table 2. Treatments and complications

	No LND <i>n</i> = 15		Pelvic LND <i>n</i> = 23		Pelvic and para-aortic LND <i>n</i> = 24		p
	n	%	n	%	n	%	
Interval cs/surgery (weeks)							
Mean	4.3		5.0		4.8		0.85
Range	0.4 9.48		0.7 14.7		0.4 12.0		
Type of surgery							
Laparotomy	9	64.3	11	47.8	16	66.7	NA
Coeloscopy	4	28.6	12	52.2	6	25.0	
Robotic surgery	1	7.1	0	0.0	2	8.3	
Missing data	1		0		0		
Length of surgery (minutes)							
Mean	155.6		238.6		335.6		0.001
Range	90.0 250.0		85.0 420.0		120.0 570.0		
Peritonectomy							
Yes	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
No	15	100.0	23	100.0	24	100.0	
Restaging							
No	0	0.0	0	0.0	20	83.3	
Para-aortic	0	0.0	0	0.0	4	16.7	
Pelvic and para- aortic	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
Per-op complications							
No	15	100.0	23	100.0	23	95.8	NA
Yes	0	0.0	0	0.0	1	4.2	

Post-op complications								
No	14	93.3	21	95.5	17	70.8	NA	
Grade 1	0	0.0	0	0.0	1	4.2		
Grade 2	1	6.7	0	0.0	1	4.2		
Grade 3	0	0.0	1	4.5	4	16.6		
Grade 4	0	0.0	0	0.0	1	4.2		
Missing data	0		1		0			
Type of post-op complications								
Lymphocele	0	0.0	1	100.0	0	0.0	NA	
Urologic	0	0.0	0	0.0	1	14.3		
Digestive	0	0.0	0	0.0	4	57.1		
Infectious	1	100.0	0	0.0	2	28.6		
Specific LND complications								
None	0	0.0	20	91.0	20	83.3	NA	
Lymphocele	0	0.0	0	0.0	1	4.2		
Lymphoedema	0	0.0	1	4.5	3	12.5		
Both	0	0.0	1	4.5	0	0.0		
Missing data	15		1		0			
Adjuvant therapy								
Yes							0.07	
No	10	66.7	21	91.3	22	91.7		
Radiotherapy	5	33.3	2	8.7	2	8.3		
Yes	8	53.3	17	73.9	18	75.0	0.32	
No	7	46.7	6	26.1	6	25.0		
Missing data	0		0		0			
Dose (Gray)								
Mean	47.2		48.6		48.3		0.5	

Median	45.0		50.4		50.4		
Range	45.0 50.4		44.0 50.4		45.0 52.2		
Brachytherapy							
Yes	6	40.0	11	47.8	14	58.3	0.52
No	9	60.0	12	52.2	10	41.7	
Dose (Gray)							
Mean	10.3		11.8		6.6		0.54
Median	6.2		6.2		6.2		
Range	6.2 24.8		6.2 24.8		6.2 12.4		
Chemotherapy							
Yes	4	26.7	6	26.1	17	70.8	0.003
No	11	73.3	17	73.9	7	29.2	
Type of chemotherapy							
Platinum-based +/- Taxanes	3	75.0	3	50.0	13	86.7	NA
Anthracyclines	0	0.0	3	50.0	2	13.3	
Taxanes only	1	25.0	0	0.0	0	0.0	
Missing data	0		0		2		
Chemotherapy cycle							
Mean	3.75		5.0		3.8		NA
Median	4.0		5.0		4.0		
Range	3.0 4.0		4.0 6.0		1.0 5.0		
Interval surgery / adjuvant treatment (weeks)							
Mean	8.8		9.3		9.8		0.35
Range	6.0 15.1		6.1 13.9		6.2 15.8		

Abbreviations : LND, lymph node dissection ; cs, consultation

Moreover, we performed the Kaplan-Meier analysis of survival in the three groups. We found that 5-year OS was significantly longer in the pelvic LND group ($p=0.0036$) compared to the no LND group with a median OS of 14 months in the no LND group versus 36 months in the pelvic LND group but was no longer significant when adjusted on radiotherapy (**Fig 2**).

Figure 2. Kaplan-Meier analysis of 5-year overall survival for patients with early-stage UCS according to lymph node dissection performed

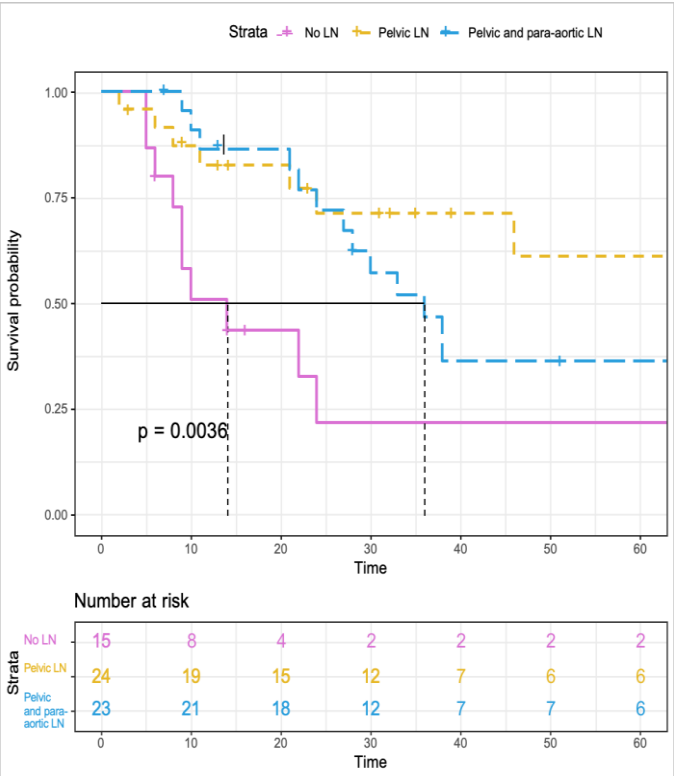


Fig 2a. No LND, pelvic LND and pelvic and para-aortic LND 5-year OS

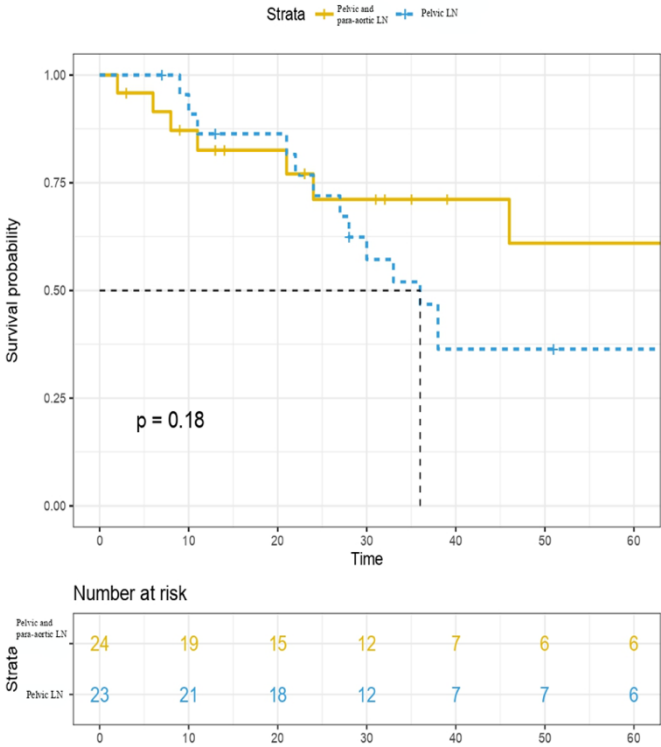


Fig 2b. Pelvic LND and pelvic and paraaortic LND 5-year OS

However, there was no significant improvement in 5-year OS in the pelvic and paraaortic LND group compared to the pelvic LND group ($p=0.18$). Concerning the PFS (**Fig 3**), we found that it was not significantly improved in the pelvic group and in the pelvic and para-aortic group compared to the no LND group ($p=0.14$). Median PFS was 11 months in the no LND group versus 26 months in the pelvic LND group. PFS was not significantly longer either in the pelvic

and para-aortic LND group compared to the pelvic LND group ($p=0.47$). Median PFS and median OS were not reached in the pelvic and para-aortic LND group.

Figure 3. Kaplan Meier analysis of progression-free survival for patients according to the type of lymph node dissection performed

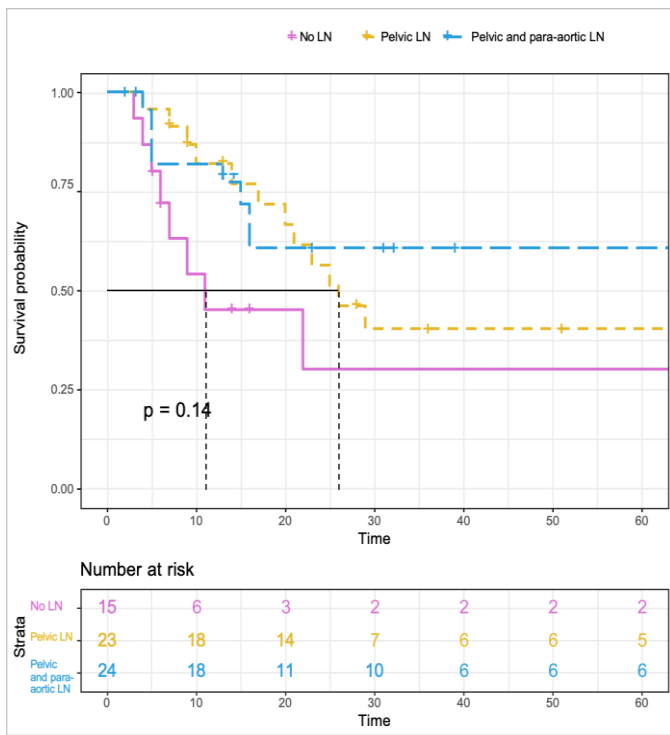


Fig 3a. Comparison of no LND, pelvic LND and pelvic and para-aortic LND progression-free survival

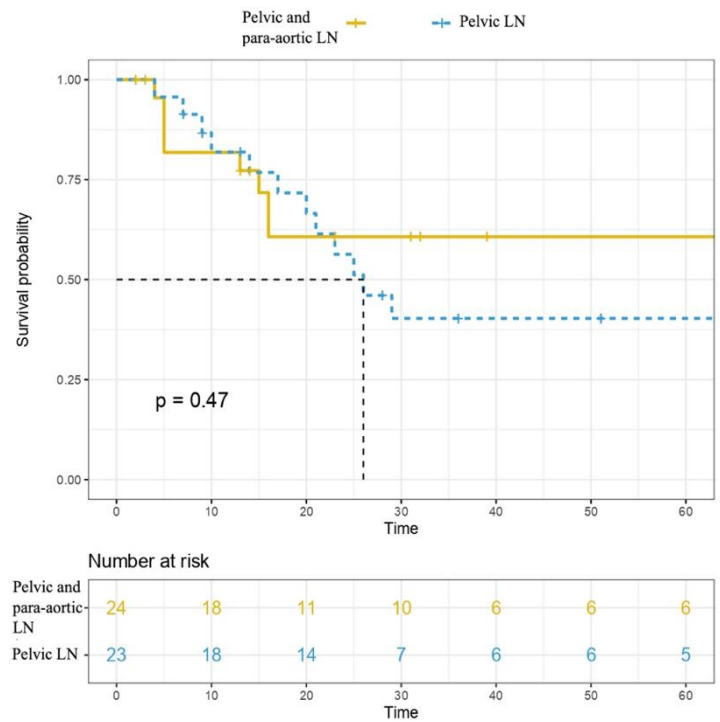


Fig 3b. Pelvic LND and pelvic and para-aortic LND PFS

In univariate analysis (**Table 3**), pelvic LND but not pelvic and para-aortic LND was related to improve OS (HR 0.38 [CI 95% 0.16-0.91], $p=0.029$ and HR 0.88 [CI 95% 0.4-2.00], $p=0.76$ respectively). RT, RT+CT, RT + brachytherapy were related to improve OS (HR 0.37 [CI 95% 0.19-0.75], $p=0.005$; HR 0.39 95% [CI 95% 0.17-0.91], $p=0.029$ and HR 0.44 [CI 95% 0.21-0.92], $p=0.029$, respectively) and PFS (HR 0.28 [CI 95% 0.13-0.60], $p=0.0009$; HR 0.40 [CI 95% 0.16-0.98], $p=0.045$; and HR 0.43 [CI 95% 0.19-0.98], $p=0.045$, respectively). RT + CT + brachytherapy (HR 0.28 [CI 95% 0.085-0.91], $p=0.035$) was related to improve OS only.

Table 3. Univariate analysis of overall survival and progression-free survival by risk factor in early-stage uterine carcinosarcoma

	Overall survival Hazard ratio (95% CI)	p	Recurrence-free survival Hazard ratio (95% CI)	p
Age	1 (1-1.1)	0.013	1 (1-1.1)	0.025
LND	(0.37-0.94)	0.025	0.62 (0.37-1)	0.069
Pelvic only	0.38 (0.16-0.91)	0.029	0.45 (0.17-1.2)	0.12
Pelvic and para- aortic	0.88 (0.4-2)	0.76	0.73 (0.3-1.8)	0.49
Adjuvant therapy				
Chemotherapy	0.74 (0.37-1.5)	0.39	0.87 (0.41-1.8)	0.72
Radiotherapy	0.37 (0.19-0.75)	0.005	0.28 (0.13-0.6)	0.0009
RT + CT	0.39 (0.17-0.91)	0.029	0.4 (0.16-0.98)	0.045
RT + brachytherapy	0.44 (0.21-0.92)	0.029	0.43 (0.19-0.98)	0.045
RT + CT + brachytherapy	0.28 (0.085-0.91)	0.035	0.42 (0.14-1.2)	0.11

In multivariate analysis (**Table 4**), only RT was related to improve OS (HR 0.36 [CI 95% 0.14-0.95], p=0.039) and PFS (HR 0.30 [CI 95% 0.11-0.83], p=0.02).

Table 4. Multivariate analysis of overall and recurrence-free survival by risk factor in early-stage uterine carcinosarcoma

	Overall survival Hazard ratio (95% CI)	p	Recurrence-free survival Hazard ratio (95% CI)	p
Age	1.03 (0.99-1.07)	0.13	1.04 (1.00-1.08)	0.037
LND	0.77 (0.44-1.33)	0.35		
Radiotherapy	0.36 (0.14-0.95)	0.039	0.30 (0.11-0.83)	0.02
RT + CT	0.92 (0.33-2.54)	0.87	0.98 (0.3 -3.01)	0.9
RT + brachytherapy	1.15 (0.22-5.97)	0.86	0.82 (0.28-2.34)	0.7

DISCUSSION

The role of lymphadenectomy in early-stage endometrial cancer and more specifically in UCS is still under debate, knowing that patients will have an adjuvant therapy after surgery. It is important for both prognosis and adjuvant management of these patients, but its therapeutic benefit remains controversial. Although lymph node biopsy is considered for staging in patients with low-risk/intermediate-risk disease, several studies were conducted to evaluate the therapeutic effect of lymphadenectomy, and the possibility of lymph node biopsy in high-risk endometrial carcinoma, including UCS.

In assessing patients with apparently early-stage uterine carcinosarcoma, we identified a trend of OS improvement when performing pelvic lymphadenectomy. However, performing paraaortic lymphadenectomy in addition to pelvic lymphadenectomy, may not provide any additional survival benefit. Moreover, only 8.3% (2 patients) were upstaged as FIGO IIIC2 after a pelvic and paraaortic lymphadenectomy and only one patient had paraaortic lymph node metastasis with negative pelvic LND. Concerning the PFS, our results show that performing a lymphadenectomy was not related to improve it. However, although it's not significant ($p=0.14$), we can observe a statistical trend on the PFS with a median PFS of 11 months in the no LND group versus 26 months in the pelvic LND. Moreover, on univariate analysis, pelvic LND was related to improve PFS unlike pelvic and para-aortic LND. Adjuvant therapy also seems to improve both OS and PFS on univariate and multivariate analysis.

Our study is original because we analyzed separately the impact of pelvic LND only and with an additional paraaortic LND on survival outcomes. In general, the majority of the literature compares lymphadenectomy regardless of the type of lymphadenectomy.

The strength of our study is that we have collected one of the largest European cohorts in the literature. Uterine carcinosarcoma is a rare pathology so few cases are identified and there are

few articles on this subject. Moreover, our study was conducted in 2 centers that follow the same oncology guidelines. This allows a harmonization of patients' management.

As mentioned above, the literature remains divergent about the interest of pelvic and paraaortic lymphadenectomy in early-stage UCS. In a 2008 retrospective study using Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program data, Nemani and al. evaluated the effect of lymphadenectomy on patients with UCS (12). Their findings showed an improvement in 5-year overall survival in patients undergoing lymph node dissection. However, no information on adjuvant chemotherapy was found in the study, thus removing a potential confounder from this data analysis. Moreover, no significant overall survival advantage was noted in patients with < 12 or ≥ 12 nodes removed, calling into question the therapeutic value of lymph node removal. A more recent retrospective study by Versluis and al. also suggested that full lymphadenectomy may improve survival in all FIGO stages and with a significant cutoff of 10 nodes removed unlike the SEER analysis (19). Nevertheless, the groups were not totally comparable, because LND was more performed on patients with FIGO stage IIIC who also significantly received more chemotherapy in this study. This raises the question of the benefit of systemic therapy rather than lymphadenectomy on an already spread disease. Another recent retrospective study from Vatansever and al. aimed to evaluate the effect of pelvic and paraaortic lymphadenectomy on survival in early-stage type II endometrial carcinoma and UCS (20). Their results showed that systematic LND of both pelvic and paraaortic areas improve OS and PFS. However, the LND+ group received more combined RT+CT compared to the other one. In these three studies, we can highlight the fact that pelvic and paraaortic lymphadenectomy were never analyzed separately on survival outcomes. In addition, in the last two studies, chemotherapy was more administered in the LND groups. Therefore, it is difficult to say whether the survival improvement is due to lymph node dissection or chemotherapy, as its benefits on survival outcomes have been showed in several studies. (8,21–23)

No other study has evaluated the difference between pelvic lymphadenectomy only and pelvic and paraaortic lymphadenectomy on survival outcomes of this population like ours. However, pelvic lymph node staging with the sentinel lymph node mapping technique has been evaluated compared to a full pelvic and paraaortic lymphadenectomy in several studies, which showed no difference in terms of survival and accuracy of lymph node staging.

Our findings are in accordance with the last European guidelines (ESGO/ESTRO/ESP) for the management of endometrial carcinoma which suggest that sentinel node biopsy is an acceptable alternative to systematic lymphadenectomy for patients with high-risk disease in stage I/II (9). Furthermore, our results are consistent with a recent retrospective study. In 2016, Schiavone and al. evaluated the role of sentinel node mapping on 136 patients with UCS on survival outcomes compared to full lymphadenectomy (4). Their results showed no statistically significant difference on PFS between the two cohorts and suggested that survival outcomes are similar with sentinel lymph node mapping and adjuvant therapy. Another prospective study, FIRES trial from Rossi and al. demonstrated that sentinel lymph node biopsy is equivalent to lymphadenectomy in the staging of endometrial cancer (type II included), with a negative predictive value of 99%. In this study only 3% patients with nodal metastases had their disease unrecognized by lymph node biopsy (24). The same results are found in the prospective SENTOR study (25).

One of our results that should be discussed is the benefit of adjuvant therapy on survival outcomes. In multivariate analysis, only RT was related to improve both OS and PFS but looking at the results of the other adjuvant treatments, we can assume that there is probably a lack of statistical power. Our results are consistent with three retrospective studies on adjuvant therapy in uterine carcinosarcoma. In 2008, Wright and al. showed that adjuvant radiotherapy was associated with an improvement of OS in patients with early-stage UCS, especially when they had not undergone a lymphadenectomy (26). The same results are found in Clayton Smith

and al. 2008 study (27). Later in 2015, Rauh-Hain and al. evaluated the effect of chemotherapy in UCS. They demonstrated that adjuvant chemotherapy but also chemoradiation were associated with improved survival (8). Concerning the rate of recurrence, it is less important in the pelvic and para-aortic group with 7 recurrences (29.7%, $p=0.19$) compared to the no LND group and the pelvic LND group (53.3% and 52.2% respectively). It should be noted that the patients received significantly more adjuvant chemotherapy in the pelvic and para-aortic group ($p=0.003$). It was demonstrated in the literature that adjuvant chemotherapy reduces the rate of recurrence. In 2017, a retrospective study was conducted by Matsuo and al. on 443 patients with stage I UCS (23). Their results found that chemotherapy was associated with improved PFS and decreased risk of both local and distant recurrences despite the fact that only 43% of the patients had a paraaortic lymphadenectomy (73.8% had a pelvic lymphadenectomy). Given that, it can be assumed that chemotherapy may have contributed to reduce the rate of recurrence more than the paraaortic lymphadenectomy itself in our study.

Moreover, it is necessary to remember that UCS is a disease of the elderly and patients are more likely to have comorbidities and decreased physical condition (15,16). Lymphadenectomy and even more paraaortic LND is a procedure that increases the length of surgery. In our study, surgery lasts significantly longer with paraaortic lymphadenectomy (335.6 mn) compared to pelvic lymphadenectomy only (238.6 mn) or no lymphadenectomy (155.6 mn). It is proved in the literature that a longer operative time is associated with increased postoperative morbidity and complications (28,29). Likewise, patients who had an additional paraaortic lymphadenectomy suffered more postoperative complications (4 of grade 3 in Clavien Dindo classification and 1 of grade 4). They had more lymphoedema and lymphocele as well, compared to the two other groups. These results are consistent with the Volpi and al. study which demonstrated that the extent of lymphadenectomy is correlated with the risk of developing long term lymphatic complications and that the addition of paraaortic LND is an

independent predictor of both lymphoedema and lymphocele (17). It seems important to take into consideration this potential morbidity to adapt the surgical strategy to the patients and not delay the adjuvant therapy.

The limitations of our study are mainly its retrospective nature over a significant period, potentially involving a loss of data and a memory bias. Moreover, by assessing only the early stages, the relatively small sample size studied could lead to a lack of statistical power.

In conclusion, our study shows that lymphadenectomy may not provide a benefit on overall survival and progression-free survival in early-stage UCS but is responsible for more postoperative morbidity especially when a para-aortic lymphadenectomy is performed. Adjuvant therapy appears to be correlated with an improvement of both OS and PFS and a decreased rate of recurrence. Although a comprehensive staging is needed for both prognosis and adjuvant management of patients, it is necessary to take into account in the therapeutic decision, the fact that patients with UCS are older and have more comorbidities. Pelvic lymphadenectomy only may be sufficient for the staging of patients with early-stage UCS with an adequate adjuvant treatment involving mainly radiation. Further studies with prospective design and larger population sample are needed to confirm these results.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Dr Lemaire from the Oscar Lambret Center anatomical pathology department for the review of the results.

DISCUSSION

Le rôle de la lymphadénectomie dans les carcinomes endométriaux de stade précoce et plus spécifiquement dans les carcinosarcomes utérins reste encore débattu, sachant que les patientes recevront un traitement adjuvant après la chirurgie. La stadification ganglionnaire est importante à la fois pour le pronostic mais aussi pour adapter la stratégie thérapeutique adjuvante des patientes, cependant son bénéfice thérapeutique reste controversé. Bien que la technique du ganglion sentinelle n'est admise que pour la stadification des carcinomes de bas risque et de risque intermédiaire, plusieurs études ont été réalisées dans les carcinomes endométriaux de haut risque dont les carcinosarcomes utérins, afin d'évaluer l'effet thérapeutique du curage ganglionnaire et la possibilité d'utiliser le ganglion sentinelle dans la stadification ganglionnaire de ces cancers.

En étudiant les patientes présentant un carcinosarcome utérin de stade précoce, nos résultats montrent une tendance statistique d'amélioration de la survie globale de ces patientes lorsqu'un curage pelvien était réalisé. Cependant, la réalisation d'un curage ganglionnaire lombo-aortique en complément du curage pelvien ne semble pas apporter de bénéfice supplémentaire sur la survie. De plus, seulement 8.3% (2 patientes) ont été sur stadifiées après lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique, et une seule patiente a présenté des métastases ganglionnaires para-aortiques avec un curage pelvien négatif. Concernant la survie sans récurrence, nos résultats montrent que la réalisation des curages ganglionnaires ne semblait pas apporter de bénéfice. Cependant, bien que le résultat ne soit pas significatif ($p=0.14$), nous pouvons observer une tendance statistique d'amélioration de la survie sans récurrence qui est de 11 mois dans le groupe sans curage versus 26 mois dans le groupe curage pelvien. De plus, sur les analyses univariées, la lymphadénectomie pelvienne semblait apporter un bénéfice sur la survie sans récurrence, contrairement à la lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique. Les traitements adjuvants

et principalement la radiothérapie, semblent améliorer à la fois la survie globale et la survie sans récurrence sur les analyses univariées et multivariées.

Notre étude est originale car nous avons décidé d'analyser séparément l'impact sur la survie de la lymphadénectomie pelvienne seule ou associée à une lymphadénectomie lombo-aortique. La plupart des études dans la littérature comparent la lymphadénectomie sans distinction versus pas de lymphadénectomie.

La principale force de notre étude, est que nous avons recueilli l'une des plus grosses cohortes européennes de la littérature. Le carcinosarcome utérin est une pathologie rare, de ce fait, peu de cas sont identifiés, et nous retrouvons peu d'articles sur le sujet. Par ailleurs, notre étude a été menée dans deux centres qui suivent les mêmes recommandations oncologiques. Cela permet une harmonisation dans la prise en charge des patientes.

Comme évoqué précédemment, la littérature reste divergente quant à l'intérêt des curages ganglionnaires pelvien et lombo-aortique dans les carcinosarcomes utérins de stade précoce. Dans une étude rétrospective de 2008 de la SEER, Nemani et al. ont évalué l'effet de la lymphadénectomie sur les patientes présentant un carcinosarcome utérin (12). Leurs résultats ont montré une amélioration sur la survie globale à 5 ans des patientes chez qui le curage ganglionnaire a été pratiqué. Cependant, aucune information sur le traitement adjuvant n'a été retrouvée dans l'étude, ce qui enlève un potentiel facteur de confusion dans leurs résultats. Par ailleurs, aucun bénéfice sur la survie n'a été retrouvé selon le nombre de ganglions retirés (moins de 12 ou plus de 12 ganglions), posant donc la question de l'intérêt thérapeutique du curage ganglionnaire. Une étude rétrospective plus récente de Versluis et al suggérait également qu'une lymphadénectomie complète améliorerait la survie tous stades FIGO confondus, mais avec un seuil significatif de 10 ganglions retirés (contrairement à l'étude SEER) (19). Néanmoins, les groupes n'étaient pas totalement comparables, car la lymphadénectomie a plus été pratiquée chez les patientes avec une tumeur classée FIGO IIIc, qui ont également reçu plus

de chimiothérapie dans cette étude. Cela soulève la question du bénéfice d'un traitement systémique plutôt que du curage ganglionnaire sur une maladie déjà disséminée. Une autre étude récente de Vatansever et al. avait pour but d'évaluer l'effet du curage pelvien et lombo-aortique sur la survie des patientes présentant un carcinome endométrial de type II ou un carcinosarcome utérin, de stade précoce (20). Leurs résultats ont montré qu'une lymphadénectomie systématique pelvienne et lombo-aortique améliorait la survie globale et la survie sans récurrence des patientes. Cependant, les patientes du groupe curage ont reçu plus de radiochimiothérapie comparé au groupe sans curage. Dans ces trois études, nous pouvons relever le fait que les curages ganglionnaires pelvien et lombo-aortique n'ont jamais été analysés séparément. De plus, dans les deux dernières études mentionnées, la chimiothérapie adjuvante était plus administrée dans les groupes curages. Par conséquent, il semble difficile de dire si l'amélioration de la survie est due à la réalisation de la lymphadénectomie ou à la chimiothérapie. En effet, son bénéfice sur la survie a déjà été prouvé dans plusieurs études (8,21–23).

Aucune autre étude avant la nôtre n'avait évalué la différence entre la lymphadénectomie pelvienne seule ou associée à une lymphadénectomie lombo-aortique sur la survie des patientes. Cependant, la technique du ganglion sentinelle pour la stadification ganglionnaire a déjà été évaluée dans plusieurs études, en comparaison à un curage ganglionnaire complet. Leurs résultats n'ont pas montré de différence en termes de survie, de fiabilité et précision dans la stadification.

Nos résultats sont en accord avec les dernières recommandations européennes (ESGO/ESTRO/ESP) concernant la prise en charge des carcinomes endométriaux. Celles-ci suggèrent que la technique du ganglion sentinelle est une alternative acceptable à la lymphadénectomie systématique pour les patientes avec un carcinome de haut risque au stade I/II (9). De plus, nos résultats sont cohérents avec ceux d'une étude retrospective récente. En

2016, Schiavone et al. ont évalué le rôle du ganglion sentinelle sur la survie de 136 patients présentant un carcinosarcome utérin comparé au curage ganglionnaire complet (4). Leurs résultats n'ont pas montré de différence significative sur la survie sans récurrence entre les deux groupes. Ils suggèrent que la survie pourrait être similaire avec une stadification par ganglion sentinelle, complétée d'un traitement adjuvant. L'étude prospective FIRES de Rossi et al. a démontré que le ganglion sentinelle était équivalent à la lymphadénectomie complète dans la stadification des carcinomes endométriaux (types II inclus), avec une valeur prédictive négative de 99%. Dans cette étude, seulement 3% des patientes avec des métastases ganglionnaires n'ont pas été détectées par la technique du ganglion sentinelle (24). Des résultats identiques sont retrouvés dans l'étude prospective SENTOR (25).

Un de nos résultats qui doit être discuté est le bénéfice des traitements adjuvants sur la survie. Sur les analyses multivariées, la radiothérapie était le seul traitement améliorant à la fois la survie globale et la survie sans récurrence, mais en regardant les résultats des autres traitements évalués, nous pouvons supposer qu'il y a probablement un manque de puissance statistique. Nos résultats sont concordants avec 3 études rétrospectives. En 2008, Wright et al. ont montré que la radiothérapie adjuvante était associée à une amélioration de la survie globale chez des patientes avec un carcinosarcome utérin de stade précoce, d'autant plus quand aucune chirurgie ganglionnaire n'avait été pratiquée (26). Des résultats identiques ont été trouvés dans l'étude de Clayton Smith et al. en 2008 (27). Un peu plus tard en 2015, Rauh-Hain et al. ont évalué l'effet de la chimiothérapie adjuvante dans les carcinosarcomes. Ils ont démontré que la chimiothérapie adjuvante mais également la radiochimiothérapie étaient associées à une amélioration de la survie (8). Concernant le taux de récurrence, le nombre est moins important dans le groupe curage pelvien et lombo-aortique avec 7 récurrences (29.7%, $p=0.19$) comparé au groupe sans curage et au groupe curage pelvien seul (53.3% et 52.2% respectivement). Il convient de noter que les patientes ont reçu significativement plus de chimiothérapie adjuvante

dans le groupe curage pelvien et lombo-aortique ($p=0.003$). Il a été montré dans la littérature, que la chimiothérapie adjuvante permettait une diminution du taux de récurrence. En 2017, une étude rétrospective a été menée par Matsuo et al. sur 443 patientes avec un carcinosarcome utérin de stade I (23). Leurs résultats ont montré que la chimiothérapie était associée à une amélioration de la survie sans récurrence et une diminution du risque de récurrence locale et à distance, malgré le fait que seulement 43% des patientes avaient eu une lymphadénectomie lombo-aortique (73.8% ont eu une lymphadénectomie pelvienne). Sachant cela, nous pouvons donc supposer dans notre étude, que la chimiothérapie a probablement contribué à diminuer le taux de récurrence plus que le curage lombo-aortique en lui-même.

De plus, il est nécessaire de rappeler que les carcinosarcomes utérins sont une pathologie de la personne âgée, et donc que les patientes sont plus susceptibles d'avoir des comorbidités et une altération de l'état général (15,16). Le curage ganglionnaire et encore plus le curage lombo-aortique, sont des gestes qui augmentent le temps opératoire. Dans notre étude, la chirurgie durait significativement plus longtemps avec une lymphadénectomie lombo-aortique (335.6 mn) comparé à une lymphadénectomie pelvienne seule (238.6 mn) ou pas de curage ganglionnaire (155.6 mn). Il a été prouvé dans la littérature, qu'une durée opératoire plus longue était associée à un risque accru de morbidité post-opératoire, et de complications (28,29). De même, les patientes chez qui un curage lombo-aortique complémentaire a été pratiqué, ont plus de complications post-opératoires (4 complications de grade 3 de la classification Clavien Dindo, et 1 de grade 4). Elles ont également à moyen et long terme, plus de lymphoedèmes et plus de lymphocèles comparés aux deux autres groupes de notre étude. Ces résultats sont en adéquation avec l'étude de Volpi et al. qui a démontré que l'extension de la lymphadénectomie était corrélée à un plus grand risque de complications lymphatiques à long terme, et que le curage lombo-aortique complémentaire était un facteur prédictif indépendant de lymphocèle et

lymphœdème (17). Il semble donc important de prendre en compte cette morbidité potentielle pour adapter la prise en charge chirurgicale des patientes.

Les limites de notre étude sont avant tout son caractère rétrospectif qui implique une potentielle perte de données et un biais de mémorisation. De plus, en étudiant uniquement les stades précoces, notre échantillon de population est relativement petit et peut induire un manque de puissance statistique.

CONCLUSION

En conclusion, notre étude montre que les curages ganglionnaires ne semblent pas apporter de bénéfice sur la survie globale et sur la survie sans récurrence dans les carcinosarcomes utérins de stades précoces, mais sont responsables d'une morbidité post opératoire plus importante surtout lorsqu'un curage lombo-aortique est réalisé. La thérapie adjuvante semble être corrélée à une amélioration à la fois de la survie globale et de la survie sans récurrence. Bien qu'une stadification ganglionnaire soit nécessaire à la fois pour évaluer le pronostic, mais aussi pour guider la stratégie thérapeutique adjuvante, il est nécessaire de prendre en compte que les patientes atteintes de cette pathologie sont plus âgées et ont plus de comorbidités. Le curage ganglionnaire pelvien pourrait être suffisant pour la stadification des patientes présentant un carcinosarcome utérin de stade précoce, avec un traitement adjuvant adéquat impliquant principalement de la radiothérapie. D'autres études, notamment à caractère prospectif et avec une population plus importante sont cependant nécessaires pour confirmer ces résultats.

REFERENCES

1. Artioli G, Wabersich J, Ludwig K, Gardiman MP, Borgato L, Garbin F. Rare uterine cancer: Carcinosarcomas. Review from histology to treatment. *Crit Rev Oncol Hematol.* avr 2015;94(1):98-104.
2. Cantrell LA, Blank SV, Duska LR. Uterine carcinosarcoma: A review of the literature. *Gynecol Oncol.* juin 2015;137(3):581-8.
3. Denschlag D, Ulrich UA. Uterine Carcinosarcomas - Diagnosis and Management. *Oncol Res Treat.* 2018;41(11):675-9.
4. Schiavone MB, Zivanovic O, Zhou Q, Leitao MM, Levine DA, Soslow RA, et al. Survival of Patients with Uterine Carcinosarcoma Undergoing Sentinel Lymph Node Mapping. *Ann Surg Oncol.* janv 2016;23(1):196-202.
5. Cherniack AD, Shen H, Walter V, Stewart C, Murray BA, Bowlby R, et al. Integrated Molecular Characterization of Uterine Carcinosarcoma. *Cancer Cell.* mars 2017;31(3):411-23.
6. Matsuo K, Takazawa Y, Ross MS, Elishaev E, Podzielinski I, Yunokawa M, et al. Significance of histologic pattern of carcinoma and sarcoma components on survival outcomes of uterine carcinosarcoma. *Ann Oncol.* juill 2016;27(7):1257-66.
7. Zhao S, Bellone S, Lopez S, Thakral D, Schwab C, English DP, et al. Mutational landscape of uterine and ovarian carcinosarcomas implicates histone genes in epithelial–mesenchymal transition. *Proc Natl Acad Sci.* 25 oct 2016;113(43):12238-43.
8. Rauh-Hain JA, Starbuck KD, Meyer LA, Clemmer J, Schorge JO, Lu KH, et al. Patterns of care, predictors and outcomes of chemotherapy for uterine carcinosarcoma: A National Cancer Database analysis. *Gynecol Oncol.* oct 2015;139(1):84-9.
9. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* janv 2021;31(1):12-39.
10. Vorgias G, Fotiou S. The role of lymphadenectomy in uterine carcinosarcomas (malignant mixed mullerian tumours): a critical literature review. *Arch Gynecol Obstet.* déc 2010;282(6):659-64.
11. Menczer J. Review of Recommended Treatment of Uterine Carcinosarcoma. *Curr Treat Options Oncol.* nov 2015;16(11):53.
12. Nemani D, Mitra N, Guo M, Lin L. Assessing the effects of lymphadenectomy and radiation therapy in patients with uterine carcinosarcoma: A SEER analysis. *Gynecol Oncol.* oct 2008;111(1):82-8.
13. Temkin SM, Hellmann M, Lee Y-C, Abulafia O. Early-stage carcinosarcoma of the uterus: the significance of lymph node count. *Int J Gynecol Cancer.* janv 2007;17(1):215-9.

14. Harano K, Hirakawa A, Yunokawa M, Nakamura T, Satoh T, Nishikawa T, et al. Prognostic factors in patients with uterine carcinosarcoma: a multi-institutional retrospective study from the Japanese Gynecologic Oncology Group. *Int J Clin Oncol*. févr 2016;21(1):168-76.
15. Matsuo K, Ross MS, Yunokawa M, Johnson MS, Machida H, Omatsu K, et al. Tumor characteristics and outcome of uterine carcinosarcoma in women aged ≥ 80 years. *Surg Oncol*. juin 2019;29:25-32.
16. Matsuo K, Ross MS, Machida H, Blake EA, Roman LD. Trends of uterine carcinosarcoma in the United States. *J Gynecol Oncol*. 2018;29(2):e22.
17. Volpi L, Sozzi G, Capozzi VA, Ricco' M, Merisio C, Di Serio M, et al. Long term complications following pelvic and para-aortic lymphadenectomy for endometrial cancer, incidence and potential risk factors: a single institution experience. *Int J Gynecol Cancer*. févr 2019;29(2):312-9.
18. Frost JA, Webster KE, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Gynaecological, Neuro-oncology and Orphan Cancer Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2 oct 2017 [cité 8 nov 2020]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007585.pub4>
19. Versluis MAC, Pielsticker C, van der Aa MA, de Bruyn M, Hollema H, Nijman HW. Lymphadenectomy and Adjuvant Therapy Improve Survival with Uterine Carcinosarcoma: A Large Retrospective Cohort Study. *Oncology*. 2018;95(2):100-8.
20. Vatansever D, Sozen H, Sahin Ersoy G, Giray B, Topuz S, Iyibozkurt AC, et al. Effect of Lymphadenectomy on Survival in Early-Stage Type II Endometrial Carcinoma and Carcinosarcoma. *J Oncol*. 10 avr 2020;2020:1-6.
21. Seagle B-LL, Kanis M, Kocherginsky M, Strauss JB, Shahabi S. Stage I uterine carcinosarcoma: Matched cohort analyses for lymphadenectomy, chemotherapy, and brachytherapy. *Gynecol Oncol*. avr 2017;145(1):71-7.
22. Powell MA, Filiaci VL, Rose PG, Mannel RS, Hanjani P, DeGeest K, et al. Phase II Evaluation of Paclitaxel and Carboplatin in the Treatment of Carcinosarcoma of the Uterus: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 1 juin 2010;28(16):2727-31.
23. Matsuo K, Omatsu K, Ross MS, Johnson MS, Yunokawa M, Klobocista MM, et al. Impact of adjuvant therapy on recurrence patterns in stage I uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol*. avr 2017;145(1):78-87.
24. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, Cantrell L, Schuler K, Hanna RK, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol*. mars 2017;18(3):384-92.
25. Cusimano MC, Vicus D, Pulman K, Maganti M, Bernardini MQ, Bouchard-Fortier G, et al. Assessment of Sentinel Lymph Node Biopsy vs Lymphadenectomy for Intermediate- and High-Grade Endometrial Cancer Staging. *JAMA Surg*. 1 févr 2021;156(2):157.

26. Wright JD, Seshan VE, Shah M, Schiff PB, Burke WM, Cohen CJ, et al. The role of radiation in improving survival for early-stage carcinosarcoma and leiomyosarcoma. *Am J Obstet Gynecol.* nov 2008;199(5):536.e1-536.e8.
27. Clayton Smith D, Kenneth Macdonald O, Gaffney DK. The impact of adjuvant radiation therapy on survival in women with uterine carcinosarcoma. *Radiother Oncol.* août 2008;88(2):227-32.
28. Singh S, Swarer K, Resnick K. Longer operative time is associated with increased post-operative complications in patients undergoing minimally-invasive surgery for endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* déc 2017;147(3):554-7.
29. Cheng H, Clymer JW, Po-Han Chen B, Sadeghirad B, Ferko NC, Cameron CG, et al. Prolonged operative duration is associated with complications: a systematic review and meta-analysis. *J Surg Res.* sept 2018;229:134-44.

AUTEUR : Nom : Lefebvre

Prénom : Manon

Date de soutenance : 30 Juin 2021

Titre de la thèse : Impact des curages ganglionnaires sur la survie des patientes présentant un carcinosarcome utérin de stade précoce.

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Chirurgie gynécologique et cancérologique

DES + spécialité : Gynécologie-obstétrique

Mots-clés : Carcinosarcome utérin, stades précoces, curages ganglionnaires, survie

Résumé :

Contexte : Notre objectif était d'évaluer la survie des patientes présentant un carcinosarcome utérin de stade précoce traité par chirurgie première, selon le type de curage ganglionnaire pratiqué.

Méthodes : Étude rétrospective multicentrique menée 2000 à 2018. Les patientes ont été identifiées en utilisant les bases de données des centres respectifs, et leurs informations ont été recueillies à partir des dossiers médicaux. Les patientes ont été classées en 3 groupes : Pas de curage, curage pelvien seul, et curage pelvien et lombo-aortique.

Résultats : 62 patientes présentant un carcinosarcome utérin de stade précoce (FIGO I/II) et traitées par chirurgie première, ont été incluses : 15 dans le groupe sans curage, 23 dans le groupe curage pelvien seul, et 24 dans le groupe curage pelvien et lombo-aortique. La survie globale était significativement augmentée ($p=0.025$), et la survie sans récurrence semblait être améliorée ($p=0.14$) sur les analyses univariées uniquement lorsqu'un curage ganglionnaire était réalisé. La survie globale ($p=0.76$) et la survie sans récurrence ($p=0.49$) n'étaient pas améliorées lorsqu'un curage lombo-aortique complémentaire était réalisé. Le curage pelvien était associé à une amélioration de la survie globale (HR 0.38, $p=0.029$) contrairement au curage pelvien et lombo-aortique, sur les analyses univariées uniquement. La radiothérapie adjuvante (HR 0.36, $p=0.039$ et HR 0.30, $p=0.02$) était le seul traitement adjuvant apportant un bénéfice sur la survie globale et sans récurrence respectivement, indépendamment du type de curage ganglionnaire réalisé. Le curage lombo-aortique était associé à plus de complications post opératoires ($n=7$, 29%), et spécifiques aux curages ($n=4$, 16.7%), comparé au groupe curage pelvien seul ($n=1$, 4.5% and $n=2$, 9% respectivement), et au groupe sans curage ($n=1$, 6.7%).

Conclusion : Les curages ganglionnaires n'apportent pas de bénéfice sur la survie globale et sur la survie sans récurrence des patientes présentant un carcinosarcome utérin de stade précoce. La radiothérapie adjuvante améliore à la fois la survie globale et la survie sans récurrence.

Composition du Jury :

Président : Pr Pierre Collinet

Asseseurs : Pr Damien Huglo, Pr Philippe Puech, Dr Fabrice Narducci

Directeur de thèse : Dr Yohan Kerbage