



SARCOMES et CARCINOSARCOMES UTÉRINS

PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE et THERAPEUTIQUE

Version 4.1 – 24 février 2011

- Ce référentiel a été réalisé en 2008 sur la demande du conseil scientifique du Réseau Régional de Cancérologie de Basse-Normandie "ANCELOT".
- Il a été rédigé par l'Unité d'Oncologie Gynécologique du Centre François Baclesse .
- Il a été corrigé et validé en réunion plénière du Réseau Régional de Cancérologie de Basse-Normandie le 13 juin 2008.
- La Mise à jour 2011 a été corrigée et validée en réunion plénière du Réseau Régional de Cancérologie de Basse-Normandie le 24 février 2011.

Rédacteurs (2008-2011)	Contributeurs (participants plénière) - suite
Dr Nejla ALLOUACHE, Radiothérapeute	Dr BRACHET Pierre-Emmanuel, Caen
Dr Cécile BLANC-FOURNIER, Pathologiste	Dr CONSTANT Jacques, Gynécologue, Caen
Dr Hubert CROUET, Gynécologue, coordonnateur	Dr CROUET Hubert, Gynécologue, Caen
Dr Corinne DELCAMBRE, Oncologue médical	Dr DEON Gregory, Gynécologue, Alençon
Pr Jean-François HERON, Oncologue médical	Dr GUARNIERI Séverine, Radiothérapeute, Caen
Pr Florence JOLY, Oncologue médical	Dr JEANNE-PASQUIER Corinne, Pathologiste, Caen
Dr Joëlle LACROIX, Radiologue	Dr KALUZINSKI Laure, Oncologue, Cherbourg
Dr Delphine LEROUGE, Radiothérapeute	Dr LEBLANC François, Gynécologue, Bayeux
Dr François LESAUNIER, Radiothérapeute	Dr LESAUNIER François, Radiothérapeute, Caen
Dr Sandrine MARTIN-FRANCOISE, Gynécologue	Dr LHEUREUX Stéphanie, Oncologue, Caen
Dr Laura MOÏSE, Oncologue médicale	Dr LUCAS Vincent, Gynécologue, Lisieux
Dr Emmanuel SEVIN, Oncologue médical	Dr MARIE Gilles, Gynécologue, Cherbourg
Dr Marlon SILVA, Radiothérapeute	Dr MARON Dominique, Radiothérapeute, Avranches
Dr Henri SOUFARAPIS, Anesthésiste-Réanimateur	Dr MARTIN-FRANCOISE Sandrine, Gynécologue, Caen
Sociétés savantes relectrices (2008)	Dr MICHELS Jean-Jacques, Pathologiste, Caen
Collège de gynécologie de Normandie	Dr MOISE Laure, Oncologue, Caen
Collège de gynécologie-gbistétrique de Basse-Normandie	Dr NGUYEN Nghia, Gynécologue, Caen
Revue externe (2008)	Dr PITON Serge, Gynécologue, Alençon
Docteur Catherine LHOMME, Villejuif	Dr PURNICHESCU Vlad, Gynécologue, Cherbourg
Contributeurs (participants à la plénière 2011)	Dr SELLAM Raphaël, Gynécologue, Caen
Dr AIDE Nicolas, Med. Nucléaire, Caen	Dr SEVIN Emmanuel, Oncologue, Caen
Dr ALLOUACHE Nejla, Radiothérapeute, Caen	Dr SILVA Marlon, Radiothérapeute, Caen
Dr ANDRE Michel, Gynécologue, Flers	Dr TURCK Mélusins, Gynécologue, Caen
Dr BARJOT Philippe, Gynécologue, Caen	Dr VERNET Dominique, Gynécologue, Caen
Dr BAZILLE Céline, Pathologiste, Caen	Pr JOLY Florence, Oncologue, CFB
Dr BOURRET Antoine, Gynécologue, Caen	

Sarcomes et carcinosarcomes utérins

SOMMAIRE

RÉSUMÉ, RECOMMANDATIONS, ARBRES DE DÉCISION	2-3
- 1 – ENREGISTREMENT – PRISE EN CHARGE	4
- 2 – DOMAINE	5
- 3 – CLASSIFICATIONS	6
- 3.1 – Classification clinique	6
- 3.2 – Classification histologique	7
- 4 – FACTEURS PRONOSTIQUES	8
- 4.1 - Pour la survie globale	8
- 3.1.1 - Facteurs cliniques	8
- 3.1.2 - Facteurs histologiques	8
- 4.2 - Pour la survie sans récurrence	9
- 4.3 – Conclusion	9
- 5 – MODALITES DU DIAGNOSTIC	8
- 5.1 – Arguments cliniques	8
- 5.2 – Arguments paracliniques	8
- 6 – TRAITEMENTS	9
- 6.1 – Chirurgie	10
- 6.2 – Radiothérapie	12
- 6.3 – Chimiothérapie	13
- 7 – RECHERCHE – ENREGISTREMENT	15
ANNEXES	
ANNEXE 1 : CLASSIFICATION FIGO	16
ANNEXE 2 : DESCRIPTION HISTOLOGIQUE	17
ANNEXE 3 : REFERENCES	20
ANNEXE 4 : RECHERCHE CLINIQUE	22

SARCOMES et CARCINOSARCOMES UTÉRINS : RÉSUMÉ, RECOMMANDATIONS, ARBRES DE DECISION

Standard : Concertation pluridisciplinaire

Compte tenu de la rareté de ces situations, tous les cas de sarcome utérin doivent être soumis à une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire de recours, au centre expert régional du réseau Netsarc (UCP sarcomes du Centre François Baclesse), sous couvert du respect de l'information et des droits des patients.

Standard : Enregistrement

Dans le cadre des réseaux nationaux des tumeurs rares, labellisés par l'INCa, tous les cas de sarcomes des tissus mous et des viscères doivent être soumis au centre expert régional (UCP sarcomes du CFB), dans le cadre du réseau NetSarc. La révision des lames histologiques doit être systématique auprès du réseau RRePS sous couvert du respect de l'information et des droits des patients. NetSarc/RRePS : <http://www.netsarc.org/>

Standard : Classifications

- Classification clinique : classification de la FIGO 2009. La classification est différente selon le type histologique du sarcome.
- Classification histologique : classification de l'OMS 1994

Éléments du pronostic

Les sarcomes utérins sont des tumeurs de mauvais pronostic en dehors des sarcomes du stroma endométrial de bas grade. Les études publiées sont inégales par leur dimension, le nombre et le type de paramètres étudiés. Il n'y a pas de consensus sur les facteurs pronostiques des sarcomes utérins en dehors du grade défini par Norris et Taylor dans les sarcomes du stroma endométrial (niveau de preuve A). Le stade et l'âge sont des facteurs pronostiques indépendants pour la survie globale dans la plupart des études (niveau de preuve B) et pour l'ensemble des sarcomes.

Standard : diagnostic sur la pièce opératoire

La chirurgie est la première étape thérapeutique et l'analyse de la pièce histologique est indispensable au diagnostic.

Prise en charge chirurgicale des sarcomes utérins

Standard :

- Si le diagnostic est suspecté avant l'intervention, l'abord doit se faire par laparotomie.
- L'hystérectomie avec annexectomie bilatérale est l'intervention de référence.
- Les compléments par omentectomie et lymphadénectomie entrent dans le bilan standard des carcinosarcomes. Ils ne doivent pas être systématiques dans les autres formes histologiques

Options à discuter en RCP :

- Lorsque le diagnostic histologique est fait en postopératoire, une réintervention peut se discuter (complément d'une hystérectomie subtotale, annexectomie) et, dans les carcinosarcomes, omentectomie et lymphadénectomie.
- Dans les formes évoluées, une chirurgie large doit être discutée en présence du chirurgien qui opérera la patiente et en fonction des arguments d'imagerie.
- En cas de récurrence métastatique, la chirurgie des métastases devra être discutée.

Standard : radiothérapie postopératoire des carcinosarcomes

- La radiothérapie adjuvante postopératoire améliore le contrôle local des carcinosarcomes, même si elle ne modifie pas la survie globale ou sans récurrence (niveau de preuve A).
- Dans les autres types histologiques, le bénéfice sur le contrôle local de la maladie est plus discuté (niveau de preuve B).

Standard : chimiothérapie des sarcomes utérins

- Aucun argument scientifique formel ne peut être retenu dans le choix des protocoles de chimiothérapie.
- Les indications devront en être discutées au cas par cas en RCP, en fonction des caractéristiques de la tumeur, de l'âge, l'état général et les souhaits de la patiente.
- Dans tous les cas, une inclusion dans un essai thérapeutique devra être recherchée.



SARCOMES et CARCINOSARCOMES UTÉRINS

PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE et THERAPEUTIQUE

Version 4.1 – 24 février 2011

Les sarcomes utérins sont des tumeurs rares (1 à 3 % des cancers génitaux chez la femme, 3 à 5 % des tumeurs malignes de l'utérus) le plus souvent de découverte fortuite [1, 2].

Le protocole de prise en charge des Sarcomes utérins du Réseau régional de Cancérologie de Basse-Normandie a été établi en se basant sur :

- Les référentiels des réseaux OncoNormand, Oncolor, CancerAquitaine et de la SFOG.
- Les SOR de la FNCLCC [3]
- Les données de la littérature scientifique récente [*Annexe 3 : Références*]

- 1 – ENREGISTREMENT – PRISE EN CHARGE

Les sarcomes des tissus mous et des viscères et les tumeurs conjonctives sont des tumeurs rares et de diagnostic difficile. Le réseau de référence clinique des sarcomes NETSARC a été labellisé par l'INCa en 2009. Il est coordonné par 3 sites : Centre Léon Bérard à Lyon, Institut Bergonié à Bordeaux et Institut Gustave Roussy à Villejuif, collaborant étroitement avec 25 centres experts répartis sur tout le territoire national.

Les objectifs de ce réseau sont de :

- Définir les bonnes pratiques de la prise en charge des sarcomes et tumeurs conjonctives,
- Assurer une activité de recours pour la prise en charge de ces patients,
- Initier et coordonner les recherches sur ce cancer rare,
- Participer à la surveillance épidémiologique,
- Structurer une filière de soins pour les patients.

Un enregistrement des cas dans le cadre de ce réseau Netsarc et une relecture des lames histologiques dans le cadre du réseau de référence en pathologie des sarcomes (RRePS) sont indispensables.

Standard : Enregistrement

Dans le cadre des réseaux nationaux des tumeurs rares, labellisés par l'INCa, tous les cas de sarcomes des tissus mous et des viscères doivent être soumis au centre expert régional (UCP sarcomes du CFB), dans le cadre du réseau NetSarc. La révision des lames histologiques doit être systématique auprès du réseau RRePS sous couvert du respect de l'information et des droits des patients. NetSarc/RRePS : <http://www.netsarc.org/home.htm>

Ce réseau constitue l'outil de recueil et de gestion des cas de sarcomes discutés lors des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) des centres du réseau. Le réseau

NETSARC, en collaboration étroite avec le réseau de référence en pathologie des sarcomes (RRePS), permettra la structuration et l'amélioration de la qualité des RCP sarcomes et de recours en France et facilitera l'accès aux protocoles cliniques et aux thérapeutiques les plus récentes pour tous les patients. Il conduira ainsi à l'amélioration et à l'homogénéisation de la prise en charge des patients atteints de sarcome grâce à l'investissement et la collaboration des médecins référents en sarcome. Une discussion dans une réunion de concertation pluridisciplinaire du réseau NETSARC de tous les cas de sarcomes utérins est nécessaire.

Standard : Concertation pluridisciplinaire

Compte tenu de la rareté de ces situations, tous les cas de sarcome utérin doivent être soumis à une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire de recours, au centre expert régional du réseau Netsarc (UCP sarcomes du Centre François Baclesse), sous couvert du respect de l'information et des droits des patients.

- 2 – DOMAINE -

La classification des tumeurs de l'OMS isole trois grands sous-types histologiques, dont le pronostic est globalement défavorable, à l'exception des sarcomes du stroma endométrial de bas grade.

- Les **Leïomyosarcomes** représentent 2 à 3% des tumeurs malignes de l'utérus et environ 40% des sarcomes utérins. L'âge moyen du diagnostic est de 55 ans avec 30% des patientes ayant moins de 50 ans. 83% sont diagnostiqués à un stade FIGO I [4]. Ce sont des tumeurs souvent volumineuses, de diamètre moyen de 10 cm (25% mesurent moins de 5 cm). La survie globale est médiocre, de 22 à 40% à 5 ans, quel que soit le stade [3]. 70% des rechutes ont lieu dans les trois ans dont 85% métastatiques (poumon 65%), abdomen, foie.

- Les **Sarcomes du stroma endométrial** (< 10% des sarcomes utérins) ont une survie plus élevée que pour les autres sous-groupes histologiques : 57 à 70% à 5 ans selon les études. Ces résultats sont liés essentiellement au bon pronostic des sarcomes du stroma de bas grade de malignité. La survie a été respectivement pour ces tumeurs de 80 et 90% dans 2 études [5, 6] contre 48 et 10% pour les tumeurs de haut grade [6, 7]. Par rapport aux sarcomes de haut grade, les bas grades semblent survenir à un âge plus jeune (âge moyen 44 versus 55 ans) avec un stade plus localisé (stade I-II 77% versus 50%) [8]. Il existe un risque de récurrence locale et tardive fréquente ainsi que des métastases ganglionnaires possibles.

- Les **Tumeurs mixtes mésoenchymateuses**, carcinosarcomes et adénosarcomes, sont des tumeurs malignes à double contingent, épithélial et sarcomateux. Elles représentent 50 à 60% des sarcomes utérins.

- Les adénosarcomes sont exceptionnels, ayant donné lieu à peu de publications. La récurrence est essentiellement locale, devenant de plus en plus agressive avec un aspect fréquemment de sarcome pur.

- Les carcinosarcomes (ou tumeur müllérienne ou tumeur mésodermique ou carcinome sarcomatoïde) représente moins de 5% des tumeurs de l'utérus. Ils sont caractérisés par la présence d'une double différenciation maligne : l'une épithéliale (carcinomateuse), et l'autre mésoenchymateuse (sarcomateuse). Les données d'études immuno-histochimique et moléculaires, de même que les techniques de culture cellulaire sont en faveur d'une origine monoclonale de ces deux contingents tumoraux [21]. Ainsi, bien que les carcinosarcomes aient traditionnellement été considérés comme des sous-types de sarcomes utérins, ces tumeurs sont désormais reconnues comme des adénocarcinomes métaplasiques [22] Depuis 2003, l'OMS les a exclus du groupe des sarcomes utérins. Ils sont souvent découverts à un stade localement avancé. L'âge médian de survenue est de 65 ans [3]. Parmi les facteurs de

risque, la prise de tamoxifène pourrait jouer un rôle (5 à 10% des cas) de même qu'un antécédent d'irradiation pelvienne (0 à 29% selon les études). Le pronostic est sombre avec une survie à 5 ans de 6 à 41% ; une patiente sur deux rechute à 3 ans. La médiane de survie s'étend d'environ 10 à 18 mois. Les rechutes sont initialement pelviennes dans 20 à 30% des cas. Les métastases ganglionnaires siègent préférentiellement dans les ganglions pelviens et para aortiques (15 à 20% des cas), plutôt de type adénocarcinomeux, rarement mixte et très exceptionnellement sarcomateuses pures. Ces sarcomes sont réputés diffuser par voie hématogène. Une atteinte vasculaire est retrouvée dans 40 à 45% des cas. La cytologie péritonéale est positive dans 20% des cas. Après chirurgie, une modification de la stade est nécessaire dans 30 à 40% des cas avec seulement 57% des tumeurs qui restent classées stade I-II.

En Basse-Normandie, on peut estimer le nombre de nouveaux cas incidents par an à 20 à 30.

- 3 - CLASSIFICATIONS

- 3.1 – Classification clinique [Annexe I]

La classification clinique de le FIGO a été modifiée en 2009. C'est cette classification qui est retenue dans ce référentiel. Elle est différente selon le type histologique avec des particularités pour les adénosarcomes. Les carcinosarcomes restent classés comme les adénocarcinomes.

Standard : Classification FIGO (2009) des sarcomes utérins : Leïomyosarcomes, Sarcomes du stroma endométrial

Stade I = Tumeur limitée au corps utérin

- Stade I A : tumeur limitée à l'utérus et < 5 cm
- Stade I B : tumeur limitée à l'utérus et > 5 cm

Stade II = Tumeur étendue au pelvis

- Stade II A : atteinte annexielle
- Stade II B : extension au tissu pelvien extra-utérin

Stade III = Tumeur étendue à l'abdomen

- Stade III A : extension abdominale sur 1 seul site
- Stade III B : extension abdominale plus de 1 site
- Stade III C: métastase ganglionnaire pelvienne et/ou lombo-aortique

Stade 4 = Localisation ou Métastase à distance

- Stade IV A: extension à la vessie et/ou au rectum
- Stade IV B : métastase à distance incluant les ganglions extra abdominaux y compris les ganglions inguinaux.

Standard : Classification FIGO (2009) des sarcomes utérins : Adénosarcomes

Stade I = Tumeur limitée au corps utérin

- Stade I A : tumeur limitée à la muqueuse de l'endomètre ou l'endocol
- Stade I B : atteinte du myomètre < ½ interne
- Stade I C : atteinte du myomètre ≥ ½ interne

Stade II = Tumeur étendue au pelvis

- Stade II A : atteinte annexielle
- Stade II B : extension au tissu pelvien extra-utérin

Stade III = Tumeur étendue à l'abdomen

- Stade III A : extension abdominale sur 1 seul site
- Stade III B : extension abdominale plus de 1 site
- Stade III C : métastase ganglionnaire pelvienne et/ou lombo-aortique

Stade 4 = Localisation ou Métastase à distance

- Stade IV A : extension à la vessie et/ou au rectum
- Stade IV B : métastase à distance incluant les ganglions extra abdominaux y compris les ganglions inguinaux.

**Standard : Classification FIGO (2009) des sarcomes utérins :
Carcinosarcomes (classés comme les adénocarcinomes de l'endomètre)**

Stade I = Tumeur limitée au corps utérin

- Stade I A : tumeur limitée à l'endomètre ou ne dépassant pas la moitié du myomètre
- Stade I B : tumeur envahissant la moitié ou plus de la moitié interne du myomètre

Stade II = Tumeur envahissant le col mais ne dépassant pas l'utérus

- Stade II : atteinte du stroma cervical

Stade III = Tumeur ayant dépassé l'utérus, limitée au pelvis

- Stade III A : séreuse envahie, et/ou annexes envahies **
- Stade III B : envahissement vaginal et/ou paramétrial
- Stade III C : métastase ganglionnaire
 - Stade III C1 : métastase ganglionnaire pelvienne
 - Stade III C2 : métastase ganglionnaire lombo-aortique ± pelvienne

Stade IV = Extension aux organes de voisinage ou Métastase à distance

- Stade IV A : atteinte de la muqueuse de la vessie et/ou du rectum
- Stade IV B : métastase à distance incluant les atteintes péritonéales, les ganglions extra-abdominaux y compris les ganglions inguinaux.

- 3.2 – Classification histologique

Standard : Classification histologique des sarcomes utérins

La classification histologique utilisée dans ce référentiel est basée sur la classification OMS 1994. [Annexe 2]

- 4 – FACTEURS PRONOSTIQUES

- 4.1 -Facteurs pronostiques pour la survie globale

Critères basés sur 8 études publiées de 1992 à 2000 [6, 9-15].

- 4.1.1 - Facteurs cliniques

- **Le stade modifié de la classification FIGO** a été étudié dans 7 études et considéré comme variable linéaire dans 5 d'entre elles. Au total, le stade a été retrouvé comme facteur pronostique indépendant dans toutes les études sauf dans celle de Lennart *et al.*

- **L'âge** a été étudié dans 6 des 8 études. Le *cut-off* a été établi à 50 ans dans 3 études avec un troisième groupe 50-60 ans dans l'étude de Chauveinc *et al.* et 50-70 dans l'étude de Nordal *et al.*. Il a été établi à 60 ans dans les deux autres études et a été étudié comme une variable linéaire dans l'étude de Nordal *et al.* L'âge a été retrouvé comme un facteur pronostique indépendant dans 5 des 6 études et les tumeurs sont apparues de meilleur pronostic chez les femmes jeunes.

- **Le statut ménopausique** a été étudié dans 2 études. Seule l'étude de Chauveinc *et al.* a retrouvé le statut ménopausique des patientes comme un facteur de mauvais pronostic.

- **La maladie résiduelle après chirurgie** n'a été évaluée que dans 2 études mais n'est apparue comme un facteur pronostique indépendant que dans une étude.

- 4.1.2 - Facteurs histologiques

- **Le type histologique** a été étudié dans toutes les études et n'a été retrouvé comme facteur pronostique que dans une seule étude sur 1 042 patients, uniquement en faveur des sarcomes du stroma endométrial (les léiomyosarcomes et les tumeurs mixtes ayant présenté le même pronostic).

- **Le nombre de mitoses** pour 10 champs a été évalué dans 4 études sur 8. Une seule étude a retrouvé une valeur pronostique de ce facteur, mettant en évidence un pronostic plus mauvais lorsque le nombre de mitoses était supérieur à 10 pour 10 champs.

- **La différenciation** a été évaluée dans 3 études. Une seule étude a retrouvé une valeur pronostique de ce critère.

- La valeur pronostique de la **ploïdie** a été étudiée dans trois essais. Un seul d'entre eux a retrouvé une valeur pronostique pour ce facteur.

-Aucune valeur pronostique de **l'invasion myométriale** n'a été retrouvée dans les 2 études qui ont évalué ce facteur.

- **La définition du grade** est hétérogène entre les différentes études. Les études de Wolfson *et al.* et Malmstrom *et al.* n'ont pas défini le grade utilisé et n'ont pas retrouvé d'impact pronostique. Nordal *et al.* ont utilisé le *grading* de Angerval utilisé dans les sarcomes des tissus mous (STM) et ont mis en évidence une valeur pronostique de ce système sur la survie.

- Deux études françaises ont évalué le grade pronostique de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC) validé dans les sarcomes des tissus mous.

Ce système de *grading* utilise le nombre de mitoses pour 10 champs, la nécrose et la différenciation tumorale. L'étude de Pautier *et al.* n'a pas mis en évidence de valeur pronostique du grade sur la survie (la valeur du grade a été testée de façon linéaire). L'étude de Chauveinc *et al.* a retrouvé une valeur pronostique significative du grade défini par la FNCLCC (l'analyse a été réalisée en regroupant les tumeurs de grade 1 et 2 pour former un groupe de meilleur pronostic par rapport aux tumeurs de grade 3).

- Le pourcentage de cellules en phase S a été étudié dans deux séries. Aucune valeur pronostique n'a été retrouvée pour ce critère. La réponse lymphocytaire, le diamètre tumoral, et l'accumulation de la p53 n'ont été respectivement évalués que dans une seule étude et seul le diamètre tumoral a été retrouvé comme facteur pronostique en analyse multivariée ($p = 0,002$).

4-2 Facteurs pronostiques pour la survie sans récurrence

Seules 2 études ont rapporté les facteurs pronostiques pour la survie sans récurrence de l'ensemble des sarcomes quelle que soit l'histologie.

L'étude de Chauveinc *et al.* [15] a étudié séparément la survie sans récurrence métastatique et la survie sans récurrence locale alors que l'étude de Pautier *et al.* [6] n'a rapporté que la récurrence globale.- **L'âge et le stade** ont été retrouvés comme des facteurs pronostiques uniquement dans l'étude de Pautier *et al.*[6].

- **Le grade histopronostique** de la FNCLCC, décrit dans les sarcomes des tissus mous, a été étudié dans les 2 études. Il n'est pas ressorti comme un facteur pronostique dans l'étude de Pautier *et al.* En revanche, il est ressorti comme un facteur pronostique dans l'étude de Chauveinc *et al.* uniquement en cas d'une comparaison tumeurs de grade 1 *versus* tumeurs de grade 2-3.

4-3 Conclusion

Les sarcomes utérins sont des tumeurs de mauvais pronostic en dehors des sarcomes du stroma endométrial de bas grade. Les études publiées sont inégales par leur dimension, le nombre et le type de paramètres étudiés. Il n'y a pas de consensus sur les facteurs pronostiques des sarcomes utérins en dehors du grade défini par Norris et Taylor dans les sarcomes du stroma endométrial (niveau de preuve A). Le stade et l'âge sont des facteurs pronostiques indépendants pour la survie globale dans la plupart des études (niveau de preuve B) et pour l'ensemble des sarcomes.

- 5 – MODALITES DU DIAGNOSTIC

- 5-1. Arguments cliniques

Il n'existe pas de symptomatologie fonctionnelle spécifique (métrorragie, douleurs pelviennes). Cependant la découverte d'une tumeur nécrotique accouchée par le col est une circonstance classique de découverte d'autant plus qu'il existe des antécédents de prise de tamoxifène (dose cumulative de 15g) et de radiothérapie pelvienne. Assez souvent, on peut noter une augmentation rapide d'un fibrome utérin.

- 5-2. Arguments para cliniques

- Faible sensibilité de la biopsie endométriale car ne permet qu'une abrasion de la muqueuse endométriale ne permettant pas le diagnostic des sarcomes dérivant du muscle utérin ou du mésenchyme (sauf si envahissement de l'endomètre associé).
- Sur le plan radiologique, aucun examen ne permet à l'heure actuelle d'orienter vers la nature de la maladie et le type histologique. Il sert donc essentiellement au bilan d'extension de la maladie s'appuyant une échographie ou un scanner abdomino-pelvien, associé à une radiographie thoracique voire un scanner du thorax.

Standard : diagnostic sur la pièce opératoire

La chirurgie est la première étape thérapeutique et l'analyse de la pièce histologique est indispensable au diagnostic.

- 6 - TRAITEMENTS

Compte tenu de la rareté de cette pathologie, la stratégie thérapeutique n'est pas consensuelle. Elle associe, à des degrés divers, chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie.

- 6.1 – Chirurgie

La chirurgie est souvent le premier temps thérapeutique. Elle permet de réaliser le bilan d'extension, d'effectuer l'exérèse de la tumeur utérine et éventuellement de métastases extra-

utérines. Compte tenu de la rareté des sarcomes utérins, la description des modalités chirurgicales a fait l'objet de très peu d'études spécifiques et surtout d'aucune étude prospective randomisée.

On peut distinguer deux situations :

- le diagnostic est connu ou suspecté avant la chirurgie,
- le diagnostic est fait lors de l'analyse histologique d'une pièce opératoire.

- 6.1.1 – Diagnostic connu ou suspecté en pré- ou peropératoire

Le diagnostic de sarcome utérin peut, en préopératoire, être suspecté sur les examens d'imagerie ou prouvé par une biopsie ; il peut aussi être évoqué en cours d'intervention sur l'aspect macroscopique atypique d'un myome. L'examen extemporané peut être discuté, mais sa pertinence pour le diagnostic des léiomyosarcomes est faible (sensibilité de 20 %).

Dans ces circonstances, les gestes chirurgicaux sont bien codifiés.

- 6.1.1.a – Voie d'abord

L'objectif est une exérèse de la tumeur utérine sans morcellement. La voie d'abord doit permettre l'exérèse de l'utérus en monobloc et de réaliser les autres gestes d'exérèse ou biopsiques nécessaires.

Si le diagnostic est fortement suspecté ou connu avant l'intervention ou en cas d'utérus volumineux, la laparotomie est la voie d'abord de choix. L'abord vaginal doit être évité pour diminuer le risque d'une récurrence précoce liée à la dissémination péritonéale ou vaginale lors de la fragmentation ou l'extraction de la pièce.

- 6.1.1.b – Bilan de stadification chirurgicale des sarcomes utérins

- Exploration : L'intervention doit débiter par une exploration de la totalité de la cavité abdomino-pelvienne à la recherche d'une extension locorégionale de la tumeur (pelvis, péritoine, aires ganglionnaires pelvienne et lombo-aortique, foie). Tout élément suspect devra être prélevé et une cytologie péritonéale devra être réalisée.

- Hystérectomie : L'intervention de référence est l'hystérectomie totale simple. En cas de tumeur du ou étendue au col (stade II), certains ont proposé une hystérectomie élargie.

- Chirurgie des annexes : Chez une patiente ménopausée une annexectomie bilatérale doit être associée à l'hystérectomie. Certains auteurs ont discuté l'intérêt de l'annexectomie, chez les patientes non ménopausées, en particulier dans les léiomyosarcomes et les sarcomes du stroma. Les données de la littérature sont discordantes à ce sujet : l'annexectomie a été retrouvée parfois comme bénéfique sur l'évolution carcinologique et d'autres fois délétère ou sans effet. Néanmoins, compte tenu de la possibilité de localisations secondaires ovariennes, la réalisation d'une annexectomie bilatérale semble préférable, quels que soient l'âge de la patiente et le type de sarcome.

- Omentectomie, lymphadénectomie : L'omentectomie et la lymphadénectomie doivent être pratiquées s'il existe des lésions suspectes sur l'épiploon et/ou une adénomégalie (pelvienne ou lombo-aortique). L'étude de Chen *et al.* a porté sur 20 patientes traitées pour un sarcome de stade I, dont 9 (45 %) avec atteinte ganglionnaire. Les auteurs ont montré que l'atteinte ganglionnaire était plus fréquente en cas de grosse tumeur, lorsqu'il existait une atteinte profonde du myomètre, dans les léiomyosarcomes et chez les patientes de plus de 65 ans. Dans une série de Goff *et al.*, l'atteinte ganglionnaire n'a été retrouvée que dans les stades avancés des léiomyosarcomes (récurrence ou dissémination intrapéritonéale) et dans aucun des sarcomes du stroma endométrial. **Hors les carcinosarcomes (§ 5.1.1.C), omentectomie, biopsies péritonéales et ganglionnaires n'ont pas d'intérêt à titre systématique.**

- 6.1.1.c – Cas particulier des carcinosarcomes

Dans les carcinosarcomes, les localisations extra-utérines sont très fréquentes. Ainsi, dans l'étude de Podczaski *et al.*, une extension extra-utérine a été observée chez 39 % des 52 patientes présentant une tumeur *a priori* de stade I. Ces extensions sont le plus souvent ganglionnaires (de 18 % à 35 %) ou péritonéales.

Dans le cas particulier des carcinosarcomes, hystérectomie et annexectomie seront associées systématiquement à une lymphadénectomie pelvienne (voire lombo-aortique en cas d'adenomégalie), à une omentectomie et à des biopsies péritonéales multiples.

- 6.1.1.d – Chirurgie des stades évolués

- En cas de sarcome utérin de stade III (atteinte ovarienne, ganglionnaire), l'hystérectomie avec annexectomie bilatérale reste l'intervention de référence associée à l'exérèse des localisations métastatiques éventuelles (adénectomie ou lymphadénectomie).

- En cas de sarcome de stade IV (atteinte au rectum ou à la vessie, atteinte péritonéale, métastase à distance), la chirurgie est discutée mais l'hystérectomie avec annexectomie bilatérale première semble indiquée quand elle est techniquement réalisable. Lorsqu'il existe une extension rectosigmoïdienne sans localisation extrapelvienne et/ou métastatique, la résection de la charnière rectosigmoïdienne peut se discuter mais il n'existe pas de consensus concernant cette attitude : chirurgie initiale ou après traitements néo-adjuvants.

- 6.1.2 – Sarcome, surprise histologique postopératoire

Le diagnostic de sarcome utérin est, en pratique, très souvent rétrospectif, sur l'analyse histologique d'une pièce de myomectomie ou d'hystérectomie.

Lorsqu'il s'agit d'un léiomyosarcome ou d'une tumeur du stroma endométrial et si la chirurgie initiale a été complète (hystérectomie avec annexectomie bilatérale), aucune chirurgie complémentaire n'est indiquée.

Lorsqu'il y a eu une hystérectomie subtotalaire ou une hystérectomie sans annexectomie, une chirurgie de complément (totalisation de l'hystérectomie ou annexectomie bilatérale) peut se discuter.

Lorsqu'il s'agit d'un carcinosarcome, une chirurgie de complément pour réaliser une omentectomie, une lymphadénectomie, des biopsies péritonéales peut se discuter.

- 6.1.3 – Cas particulier de la chirurgie des métastases

Lorsqu'il existe une récurrence du sarcome sous la forme d'une métastase unique pulmonaire ou hépatique accessible à une résection chirurgicale, la chirurgie d'exérèse (hépatectomie ou résection pulmonaire) doit être discutée car elle peut permettre un contrôle de la maladie.

Prise en charge chirurgicale des sarcomes utérins

Standard :

- Si le diagnostic est suspecté avant l'intervention, l'abord doit se faire par laparotomie.
- L'hystérectomie avec annexectomie bilatérale est l'intervention de référence.
- Les compléments par omentectomie et lymphadénectomie entrent dans le bilan standard des carcinosarcomes. Ils ne doivent pas être systématiques dans les autres formes histologiques

Options à discuter en RCP :

- Lorsque le diagnostic histologique est fait en postopératoire, une réintervention peut se discuter (totalisation d'une hystérectomie subtotalaire, annexectomie) et, dans les carcinosarcomes, omentectomie et lymphadénectomie.
- Dans les formes évoluées, une chirurgie large doit être discutée en présence du chirurgien qui opérera la patiente et en fonction des arguments d'imagerie.
- En cas de récurrence métastatique, la chirurgie des métastases devra être discutée.

- 6.2 – Radiothérapie

Il n'existe pas dans la littérature d'étude randomisée concernant les indications de la radiothérapie externe dans la thérapeutique des sarcomes utérins. Plusieurs études rétrospectives regroupent des expériences très diverses. Ce sont le plus souvent des études monocentriques, avec des effectifs de patients faibles et des périodes d'étude longues.

- 6.2.1 – Radiothérapie adjuvante postopératoire

C'est la séquence thérapeutique la plus utilisée, avec une radiothérapie dont le volume et la dose dépendent des comptes rendus opératoires et anatomopathologiques. Un certain nombre d'études rétrospectives ont tenté de préciser la place de cette radiothérapie adjuvante.

RECHUTES LOCALES		
AUTEURS	CHIRURGIE	CHIRURGIE + RT
SALAZAR 1978	13/33	7/31
MARCHESE 1984	12/21	1/3
SORBE 1985	17/30	4/18
WHEELLOCK 1985	11/42	0/15
GEORGES 1986	18/46	0/15
FERRER 1999	31/49	14/54
TOTAL	91/221 (41 %)	26/136 (19 %)

Certaines études ont montré un bénéfice de la radiothérapie sur le contrôle local en cas de sarcome de haut grade quelle que soit l'histologie, mais pas pour les sarcomes de bas grade. D'autres retrouvent un bénéfice pour les sarcomes du stroma, mais pas pour les léiomyosarcomes. Ces conclusions, concernant des sous-groupes, sont à analyser avec prudence en raison des nombreux biais de ces études rétrospectives. Ainsi, certains auteurs n'ont rapporté aucun bénéfice de l'irradiation postopératoire.

Sur la survie globale, certaines études rétrospectives ont conclu à un bénéfice de la radiothérapie postopératoire, mais il est possible ce bénéfice soit lié à la sélection des patientes.

L'essai EORTC 55874 [16] a randomisé 224 patientes (LMS 103, CS 91, SSE 28) aux stades I et II, entre radiothérapie postopératoire (50 Gy, 112 patientes) et simple observation (112).

Aucune différence n'est apparue en survie globale ou sans récurrence, mais une réduction de la récurrence locale dans le bras radiothérapie (14 vs 24; $p=0,004$). Cette amélioration du contrôle local n'a été observée que pour les carcinosarcomes, aucun bénéfice de la radiothérapie n'est apparu pour les léiomyosarcomes.

Standard : radiothérapie postopératoire des carcinosarcomes

- La radiothérapie adjuvante postopératoire améliore le contrôle local des carcinosarcomes, même si elle ne modifie pas la survie globale ou sans récurrence (niveau de preuve A).

- Dans les autres types histologiques, le bénéfice sur le contrôle local de la maladie est plus discutable (niveau de preuve B).

- 6.2.2 – Radiothérapie en situation palliative

- En postopératoire, une radiothérapie palliative peut être proposée lorsque l'exérèse est incomplète du fait de l'extension de la maladie

- Lorsque le geste chirurgical est contre-indiqué ou refusé par la patiente, une radiothérapie palliative exclusive peut également être discutée.

Très peu de patientes ont été traitées selon ce schéma dans les études rétrospectives. Cette approche ne peut se concevoir que dans le but de contrôler les symptômes, telles que les douleurs pelviennes ou les métrorragies, qui accompagnent l'évolution locale de ces tumeurs.

- 6.2.3 – Modalités de l'irradiation

Les modalités d'irradiation externe dans le traitement des sarcomes utérins restent non standardisées, elles sont, le plus souvent, calquées sur celles utilisées dans le traitement des adénocarcinomes de l'endomètre (cf référentiel endomètre).

- Volumes d'irradiation : Il s'agit d'une irradiation pelvienne, dont le volume doit être défini sur les données chirurgicales et histologiques. On réalisera un scanner en position de traitement en vue d'une dosimétrie permettant de définir les volumes à traiter ou à éviter.

- Doses : Dans les séries publiées, la dose varie de 40 à 55 Gy au niveau du pelvis. La dose totale moyenne la plus habituelle est de 45 à 50 Gy au niveau pelvien. La dose par fraction varie selon le volume et les différentes études de 1,8 à 2 Gy par fraction, à raison d'une fraction par jour et de 5 fractions par semaine.

- Techniques : Énergie : photons de haute énergie ≥ 15 MV. L'irradiation pelvienne se fait par deux ou quatre faisceaux orthogonaux (deux opposés antéro-postérieur et postéro-antérieur plus ou moins deux faisceaux latéraux) en utilisant une technique isocentrique. L'irradiation par quatre faisceaux, quand elle est possible, est à privilégier afin de réduire la dose délivrée aux organes critiques (grêle, rectum et côlon). Tous les faisceaux sont traités le même jour.

- 6.2.4 – Place de la curiethérapie

Aucune étude randomisée et très peu d'études rétrospectives n'ont évalué l'intérêt d'une curiethérapie vaginale, seule ou en complément d'une irradiation pelvienne externe. Chi et al. ont rapporté que l'addition de la curiethérapie vaginale en complément de l'irradiation externe ne modifiait pas de façon significative le taux de récurrence pelvienne.

Cependant, les récurrences pelviennes, notamment vaginales, posent le problème des complications rectales et/ou urologiques fréquentes et des douleurs souvent importantes. Du fait de la bonne tolérance de la curiethérapie vaginale complémentaire, celle-ci peut être proposée pour les patientes à risque de récurrence locale (niveau de preuve D).

Si elle est réalisée, ses modalités (dose, volume, technique bas débit vs haut débit) sont les mêmes qu'en cas de cancer de l'endomètre (cf référentiel de l'endomètre).

- 6.3 – Chimiothérapie

Il existe peu d'études prospectives randomisées de chimiothérapie en phase métastatique ou adjuvante et la prise en charge optimale de ces tumeurs n'est pas clairement définie. Ces tumeurs étant rares, les patientes ont souvent été incluses dans des protocoles incluant les sarcomes des tissus mous. Peu de protocoles ont été spécifiquement consacrés aux sarcomes utérins. Inclure les malades dans des protocoles de recherche clinique est souhaitable.

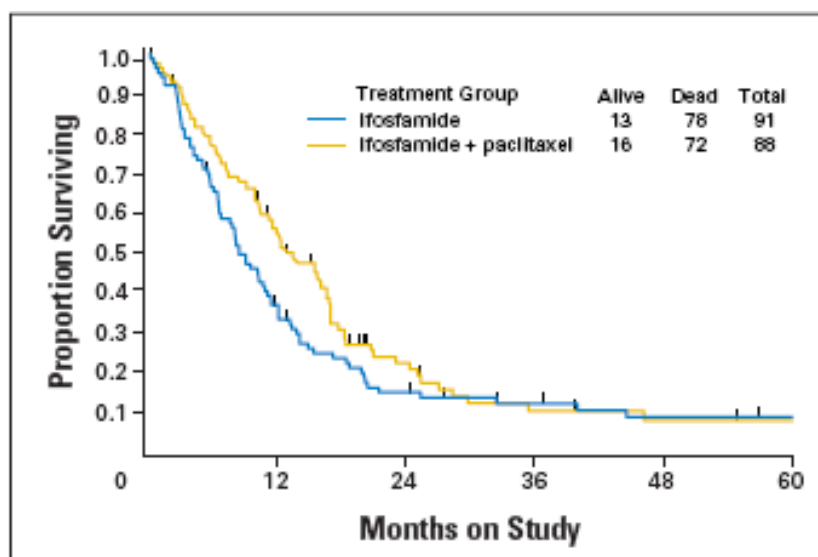
- 6.3.1 – En situation métastatique

En phase métastatique, les taux de réponse varient entre 17 et 42%. Les protocoles étudiés sont différents en fonction du type histologique.

En monothérapie, les drogues les plus efficaces concernent la Doxorubicine (10 à 25% de réponse), l'ifosfamide (17 à 32% de réponse), le Cisplatine (3 à 42% de réponse), le Vépéside (6 à 11% de réponse). Pour les leiomyosarcomes, 2 drogues ont montré des résultats intéressants : la Gemcitabine (18% de réponse) et la Trabectedine (7,7% de réponse objective et 36,6% de stabilisation, et surtout un contrôle tumoral prolongé).

Plusieurs études montrent un avantage à la polychimiothérapie en terme de taux de réponse. Un essai randomisé récent du GOG [19] montre une amélioration significative de la survie

globale et de la survie sans récurrence ($p=0,03$) en comparant Ifosfamide seul versus Ifosfamide-Paclitaxel dans les carcinosarcomes.



Leiomyosarcomes			
	Produit	Dose	Taux de réponse %
monothérapie	Ifosfamide	1,5g/m ² /j – 5j/4sem	17 %
	Doxorubicine	60 mg/m ² /j/3sem	25 %
	Gemcitabine	1000 mg/m ² J1-J8-J15	18%
	Yondélis ®	1,5 mg/m ² /3 semaines	7,7%, 36,6 % stabilisation
polythérapie	Doxorubicine	60 mg/m ² /j/3sem	30%
	Déticène	250 mg/m ² J1-5	
	Doxorubicine	50 mg/m ² J1	30 %
	Ifosfamide	5g/m ² J1	
	Gemcitabine	900 mg/m ² J1-8	53 %
Docetaxel	100 mg/m ² J8		

Dans ce contexte, le choix entre l'un ou l'autre des protocoles se fera en RCP en fonction de l'état général, des comorbidités associées et de l'évolutivité de la maladie. Il faudra au mieux favoriser l'inclusion dans des protocoles thérapeutiques.

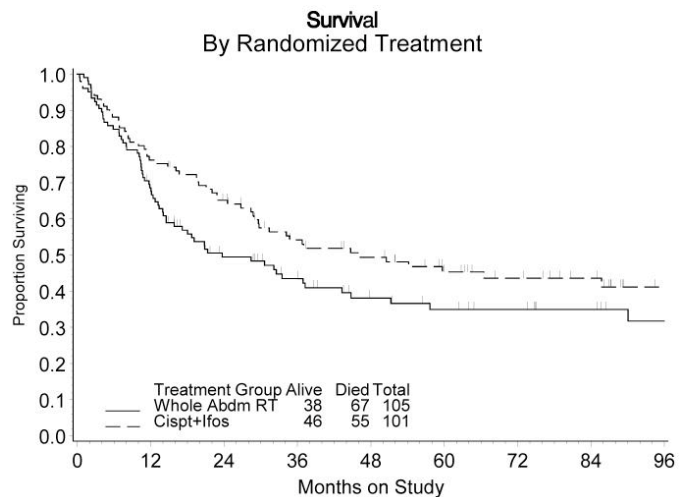
Carcinosarcomes			
	Produit	Dose	Taux de réponse %
monothérapie	Ifosfamide	1,5g/m ² /j – 5j/4sem	30 %
	Doxorubicine	60 mg/m ² /j/3sem	10 %
	Cisplatine	50 mg/m ² /3sem	18 %
	Paclitaxel	170 mg/m ² /3sem	18 %
polythérapie	Cisplatine	50 mg/m ² J1	54 %
	Ifosfamide	1,5g/m ² /j – 5j/4sem	
	Paclitaxel	135 mg/m ² /J1	45 %
	Ifosfamide	1,5g/m ² /j – 5j/4sem	

Pour les SSE de haut grade, les chimiothérapies utilisées sont l'Ifosfamide. Dans les SSE de bas grade plusieurs études rapportent des réponses parfois longues avec des hormonothérapies par acétate de médroxyprogésterone, acétate de Mégestrol, mais aussi parfois Tamoxifène ou antiaromatases.

- 6.3.1 – Chimiothérapie adjuvante

Le taux important de rechutes métastatiques précoces, le pronostic à ce stade (survie médiane 1 an) fait poser la question de l'influence d'une chimiothérapie adjuvante.

Le seul essai randomisé publié est celui du GOG 150 [18] qui compare, dans les CS de stades I à IV, une irradiation abdominale totale (30 Gy + Boost pelvien 20 Gy) à une chimiothérapie par 3 cycles d'une association Cisplatine (20 mg/m²/j × 4 j), Ifosfamide (1.5 g/m²/j IV × 4j), Mesna (120 mg/m² IV bolus J1, suivi de 1.5 g/m²/j IV continu J1-J4). Aucune différence significative en survie globale ou sans récurrence n'est montrée entre les deux bras. Les auteurs concluent toutefois à une différence en faveur du bras chimiothérapie qui devra servir de base aux futurs essais.



Standard : chimiothérapie des sarcomes utérins

- Aucun argument scientifique formel ne peut être retenu dans le choix des protocoles de chimiothérapie.
- Les indications devront en être discutées au cas par cas en RCP, en fonction des caractéristiques de la tumeur, de l'âge, l'état général et les souhaits de la patiente.
- Dans tous les cas, une inclusion dans un essai thérapeutique devra être recherchée.

- 7 –RECHERCHE

Compte tenu de la rareté de ces situations pathologiques les protocoles de recherche clinique sont conduits par de grands groupes internationaux.

ANNEXE 1 : CLASSIFICATION CLINIQUE

Sarcomes utérins : Classification FIGO (2009) Léiomyosarcomes, Sarcomes du stroma endométrial

Stade I = *Tumeur limitée au corps utérin*

- Stade I A : limitée à l'utérus et < 5 cm
- Stade I B : limitée à l'utérus et > 5 cm

Stade II = *Tumeur étendue au pelvis*

- Stade II A : atteinte annexielle
- Stade II B : extension au tissu pelvien extra-utérin

Stade III = *Tumeur étendue à l'abdomen*

- Stade III A : extension abdominale sur 1 seul site
- Stade III B : extension abdominale plus de 1 site
- Stade III C : métastase ganglionnaire pelvienne et/ou lombo-aortique

Stade 4 = *Localisation ou Métastase à distance*

- Stade IV A : extension à la vessie et/ou au rectum
- Stade IV B : métastase à distance incluant les ganglions extra abdominaux y compris les ganglions inguinaux.

Sarcomes utérins : Classification FIGO (2009) Adénosarcomes

Stade I = *Tumeur limitée au corps utérin*

- Stade I A : limitée à la muqueuse de l'endomètre ou l'endocol
- Stade I B : atteinte du myomètre < ½ interne
- Stade I C : atteinte du myomètre ≥ ½ interne

Stade II = *Tumeur étendue au pelvis*

- Stade II A : atteinte annexielle
- Stade II B : extension au tissu pelvien extra-utérin

Stade III = *Tumeur étendue à l'abdomen*

- Stade III A : extension abdominale sur 1 seul site
- Stade III B : extension abdominale plus de 1 site
- Stade III C : métastase ganglionnaire pelvienne et/ou lombo-aortique

Stade 4 = *Localisation ou Métastase à distance*

- Stade IV A : extension à la vessie et/ou au rectum
- Stade IV B : métastase à distance incluant les ganglions extra-abdominaux y compris les ganglions inguinaux.

**Standard : Classification FIGO (2009) des sarcomes utérins :
Carcinosarcomes (classés comme les adénocarcinomes de l'endomètre)**

Stade I = Tumeur limitée au corps utérin

- Stade I A : tumeur limitée à l'endomètre ou ne dépassant pas la moitié du myomètre
- Stade I B : tumeur envahissant la moitié ou plus de la moitié interne du myomètre

Stade II = Tumeur envahissant le col mais ne dépassant pas l'utérus

- Stade II : atteinte du stroma cervical

Stade III = Tumeur ayant dépassé l'utérus, limitée au pelvis

- Stade III A : séreuse envahie, et/ou annexes envahies **
- Stade III B : envahissement vaginal et/ou paramétrial
- Stade III C : métastase ganglionnaire
 - Stade III C1 : métastase ganglionnaire pelvienne
 - Stade III C2 : métastase ganglionnaire lombo-aortique ± pelvienne

Stade IV = Extension aux organes de voisinage ou Métastase à distance

- Stade IV A : atteinte de la muqueuse de la vessie et/ou du rectum
- Stade IV B : métastase à distance incluant les atteintes péritonéales, les ganglions extra-abdominaux y compris les ganglions inguinaux.

ANNEXE 2 : DESCRIPTION HISTOLOGIQUE

3 types principaux de sarcome sont identifiés

- 1 - Leiomyosarcomes (LMS) :

- **Macroscopie** : tumeur souvent volumineuse, diamètre moyen 10 cm, 25% de moins de 5 cm. Masse charnue, unique, mal limitée, molle avec des territoires hémorragiques ou nécrotiques.

- **Microscopie** : la prolifération, dans sa forme indifférenciée, s'agence en faisceaux de fibres musculaires lisses croisées dans les différents plans de l'espace. Elle est constituée de cellules allongées à cytoplasme éosinophile, au noyau effilé.

Pour retenir le diagnostic des LMS, 3 critères sont demandés :

- les atypies cyto-nucléaires
- la nécrose
- l'index mitotique +++ supérieur à 5 mitoses pour 10 champs au grossissement 40

- **Immuno-histochimie** :

- expression des marqueurs conjonctifs : vimentine, actine muscle lisse, ± desmine,
- caldesmone,
- récepteurs hormonaux inconstants, souvent négatifs,
- CD10 non exprimé,
- Expression du C117 (cKit) controversé.

- **Grading** : ?

- **Diagnostic différentiel** : léiomyomes à activité mitotique élevé, léiomyomes épithélioïdes

- 2 - Sarcomes du stroma endométrial :

- **Macroscopie** : Au début de leur évolution, ils se développent volontiers à la jonction endomètre-myométriale pour envahir tout l'endomètre et pénétrer dans le muscle utérin. Ils peuvent former des masses bombant à la coupe de la cavité utérine, en regard du muscle utérin qu'ils refoulent secondairement. Ils peuvent prendre un aspect vermiculaire par invasion endovasculaire fréquente. Ils sont classiquement de consistance mollasse, de couleur légèrement jaunâtre.

- **Microscopie** : présence de cellules ressemblant aux cellules du stroma endométrial, souvent fusiforme, de petite taille avec des vaisseaux plexiformes ressemblant aux artères spiralées.

- **Immunohistochimie** :

- expression de la vimentine, CD10 +,
- absence de la caldesmone, du C117,
- expression inconstante de actine et desmine,
- Récepteurs hormonaux quasi constant dans le bas grade, absent dans les hauts grades

- **Grading** :

- **Nodule stromal** : bénin, cellules ressemblant à des cellules du stroma endométrial avec une interface de refoulement avec le muscle utérin

- *Sarcome de bas grade* : anomalies nucléaires discrètes, mitoses peu nombreuses (moins de 10 pour 10 champs au grossissement 40). Envahissement possible du muscle utérin par des expansions digiformes et présence habituel d'envahissement vasculaire et/ou lymphatique. Parfois ils peuvent donner des métastases par voie hématogène.

- *Sarcome de haut grade* : lésion mal limitée, ayant tendance à envahir dans la cavité utérine, se substituant à l'endomètre en respectant les tubes glandulaires. Elle est formée de coulées de cellules mésoenchymateuses indifférenciées formant des faisceaux allongés, parallèles ou enchevêtrés, constituées de petites cellules peu atypiques mais avec de fréquentes mitoses (> 10 pour 10 champs au grossissement 40). Parfois foyers de hyalinisation, de métaplasie musculaire lisse, de remaniements histiocytaires, de structures glandulaires, ressemblant aux tumeurs des cordons sexuels. Les critères nucléaires sont capitaux pour le diagnostic différentiel.

- 3 - Tumeurs mixtes : adénosarcome, carcinosarcome :

ADENOSARCOME

- **Macroscopie** : masse polypoïde occupant la partie corporelle de la cavité utérine qui est dilatée, souvent prolapsée par l'orifice du col. 10% de ces tumeurs naissent de l'endocol. Elle peut siéger en plein muscle utérin sans concerner la muqueuse utérine.

- **Microscopie** : composante épithéliale constituée de glandes souvent dilatées tapissées par un revêtement régulier avec ou sans atypies, associée parfois à des foyers de métaplasie malpighienne. Le stroma présente une densification péri glandulaire formant parfois des projections intra glandulaires. A distance des glandes, le stroma est moins cellulaire. 25% de ces néoplasmes envahissent le muscle utérin.

CARCINOSARCOME

- **Macroscopie** : tumeur polypoïde, végétante dans la cavité corporelle qui est dilatée. Elle peut faire protrusion par l'orifice du col. La surface est généralement lisse. Sur les tranches de section, elle est charnue ou kystique avec des territoires hémorragiques ou nécrotiques. L'envahissement du myomètre est souvent macroscopiquement évident : 80 % le 1/3 interne, 50% jusqu'au 1/3 externe.

- **Microscopie** : composantes épithéliales et mésoenchymateuses étroitement intriquées mais avec parfois des composantes de territoires sarcomateux ou épithéliaux purs juxtaposés. La composante épithéliale correspond dans 90% des cas à un adénocarcinome endométrioïde, où sinon à cellules claires ou séreuses ou indifférenciées.

La composante sarcomateuse peut-être :

- *homologue* : sarcome à cellules fusiformes ressemblant à un sarcome stromal, leiomyosarcome ou fibrosarcome ou sarcome indifférencié ou même histiocytofibrome malin ;
- *hétérologue* : formé de l'une ou plusieurs variétés suivantes : rhabdomyosarcome, tissus cartilagineux matures ou malins, tissus ostéoïdes (os ou ostéosarcome), liposarcome.

ANNEXE 3 : REFERENCES*

Les références complètes peuvent être obtenues auprès des rédacteurs (DL)

- 1- Harlow Bull, Natl. Cancer Inst .1986
- 2- Young JL, Natl. Cancer Inst.1981
- 3- SOR 2006
- 4- Major, 1993
- 5- Evans, 1992
- 6- Pautier, 2000
- 7- De Fusco, 1989
- 8- Gadduci, 1996
- 9- Olah, 1992
- 10- Malmstrom, 1992
- 11- Wolfson, 1994
- 12- Lennart, 1994
- 13- Nordal, 1997
- 14- Nordal, 1998
- 15- Chauveinc, 1999

- 16 – Reed NS., Mangioni C., Malmström 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 EORTC GCG study (protocol 55874). Eur J Cancer 2008; 44 (6):808-18

- 17 – Makker V, Abu-Rustum NR, Alektiar KM, et al. A retrospective assessment of outcomes of chemotherapy-based versus radiation-only adjuvant treatment for completely resected stage I-IV uterine carcinosarcoma. Gynecol Oncol 2008, 111:249-54.

- 18 – Wolfson AF., Brady MF., Rocereto T. et al. A Gynecologic Oncology Group Randomized Phase III Trial of Whole Abdominal Irradiation (WAI) vs Cisplatin-Ifosfamide and Mesna (CIM) as Post-Surgical Therapy in Stage I-IV Carcinosarcoma (CS) of the Uterus. Gynecol Oncol. 2007; 107(2): 177–185.

- 19 – Homesley HD, Filiaci VL, Markman M., et al: Phase III trial of ifosfamide with or without paclitaxel in advanced uterine carcinosarcoma : A Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 2007;25(5):526-31

- 20 – Fleming GF. Systemic Chemotherapy for Uterine Carcinoma: Metastatic and Adjuvant. J Clin Oncol 2007;25(20):2983-90

- 21 – McCluggage WG. Malignant biphasic uterine tumours: carcinosarcomas or metaplastic carcinomas? J Clin Pathol. 2002;55(5):321-5.

- 22 – McCluggage WG. Uterine carcinosarcomas (malignant mixed Mullerian tumors) are metaplastic carcinomas. Int J Gynecol Cancer. 2002;12(6):687-90.

- 23 – D'Angelo E, Prat J. Uterine sarcomas: a review. Gynecol Oncol. 2010;116(1):131-9.

- 24 – Amant F, Coosemans A, Debiec-Rychter M, Timmerman D, Vergote I. Clinical management of uterine sarcomas. Lancet Oncol. 2009;10(12):1188-98.

- 25 – Nam JH, Park JY. Update on treatment of uterine sarcoma. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2010;22(1):36-42.

- 26 – Malouf GG, Duclos J, Rey A, Duvillard P, Lazar V, Haie-Meder C, Balleyguier C, Morice P, Lhommé C, Pautier P. Impact of adjuvant treatment modalities on the management of patients with stages I-II endometrial stromal sarcoma. *Ann Oncol.* 2010;21(10):2102-6.

ANNEXE 4 : RECHERCHE :

Essais cliniques actuellement répertoriés pour les sarcomes et carcinosarcomes utérins sur les principaux sites internationaux

1. The Addition of Polychemotherapy to Adjuvant Radiotherapy in the Treatment of Non-Metastatic Uterine Sarcomas. Phase III. SARC-GYN1, NCT00162721
2. Phase III Randomized Study of Paclitaxel With Carboplatin Versus Ifosfamide in Chemotherapy-Naive Patients With Newly Diagnosed Stage I-IV Persistent or Recurrent Uterine or Ovarian Carcinosarcoma. Phase III. GOG-0261, NCT00954174
3. Study Comparing Isolated Pelvic Perfusion With TNF-a 0.3 mg and Melphalan 1.5 mg/kg Versus Standard Treatment in Patients With Non Resectable, Recurrent Gynaecologic or Digestive Pelvic Cancer. Phase III. PIP2, CSET 1443, NCT00949039
4. Phase III Randomized Study of Gemcitabine Hydrochloride and Docetaxel With or Without Bevacizumab in Patients With Advanced or Recurrent Uterine Leiomyosarcoma. Phase III. GOG-0250, GOG-0250, NCT01012297
5. Randomized Controlled Trial of Group Psychotherapy Interventions for Cancer Patients. Phase III. Protocol IDs: 07-094, NCT00494910
6. Study of Palifosfamide-tris in Combination With Doxorubicin in Patients With Front-line Metastatic Soft Tissue Sarcoma. Phase III. IPM3001, NCT01168791
7. PCI-24781 in Combination With Doxorubicin to Treat Sarcoma. Phase II, Phase I. Protocol IDs: 09-352, NCT01027910
8. Bevacizumab, Chemotherapy and Valproic Acid in Advanced Sarcomas. Phase II, Phase I. AVF4761s, 200911736, NCT01106872
9. Phase I/II Partially Randomized Study of Hedgehog Antagonist GDC-0449 in Combination With Gamma-Secretase Inhibitor RO4929097 in Patients With Advanced or Metastatic Sarcoma. MSKCC-10049, 10-049, 8406, NCT01154452
10. Phase II Randomized Study of Gemcitabine With Versus Without Docetaxel as Second-Line Therapy in Patients With Metastatic or Relapsed, Unresectable Uterine or Soft Tissue Leiomyosarcoma. Phase II. FRE-FNCLCC-SARCOME-07/0410, EU-20518, NCT00227669
11. Oxaliplatin and Gemcitabine Followed by Radiation Therapy in the Management of Mixed Mullerian Tumors of the Uterus. Phase II. Protocol IDs: 06-063, NCT00476086
12. Letrozole in Women With Advanced Estrogen/Progesterone Receptor Positive Uterine Leiomyosarcoma. Phase II. Protocol IDs: 08-341, NCT00856050
13. Gemcitabine, Vincristine and Cisplatin as Second Line Combination Therapy in Patients With Sarcoma. Phase II. GVP-SAR, NCT01192633

14 Phase II Study of Ixabepilone in Patients With Recurrent or Persistent Leiomyosarcoma of the Uterus Who Have Failed One Prior Chemotherapy Regimen. Phase II. GOG-0131H, GOG-0131H, NCT01220609

15. Endoxifen in Adults With Hormone Receptor-Positive Solid Tumors. Phase I. Protocol IDs: 110061, 11-C-0061, NCT01273168

16. Outcomes From Home in Patients Recovering From Major Gynecologic Cancer Surgery: Measuring Symptoms and Health-related Quality of Life. Protocol IDs: 08-155, NCT00870233

17. Pain Prevalence and Risk Factors Among Sarcoma/Melanoma Oncology Patients in an Outpatients Setting. Protocol IDs: CCR3224, NCT01034696

18. Stereotactic Radiosurgery Using CyberKnife in Treating Women With Advanced or Recurrent Gynecological Malignancies. CASE13808, NCI-2010-00285, NCT01079832