

	<b>SARCOMES UTERINS</b>		
	<b>Réseau ONCO-NORMAND</b>		
	<b>Date : 2003</b>	<b>Annexes : 3</b>	<b>Page 1 sur 20</b>

## SARCOMES UTERINS

<b>FONCTION</b>	<b>IDENTITE</b>	<b>DATE</b>
<b><u>Rédacteur :</u></b>	Joëlle d'ANJOU (anatomo-pathologiste au Centre Henri Becquerel) Marc BARON (chirurgien au CHU) Marc DEBLED (oncologue médical au Centre Henri Becquerel) Hadji HAMIDOU (oncologue radiothérapeute au Centre Henri Becquerel)	16/01/2004
<b><u>Vérificateur :</u></b>	Paule CHINET (oncologue médicale au Centre Henri Becquerel)	21/01/2004
<b><u>Approbateur :</u></b>	Philippe DESSOGNE (chirurgien au Centre Henri Becquerel)	22/01/2004

<b>CETTE PROCEDURE REMPLACE :</b>	
<b><u>Titre :</u></b> Arbre décisionnel de prise en charge des sarcomes utérins	<b><u>N° :</u></b>  <b><u>Version :</u></b>
<b><u>Nature de la modification :</u></b>	
<b><u>Éléments modifiés (pages, §...) :</u></b>	

### **DESTINATAIRES :**

Médecins – Pharmaciens Centre Henri Becquerel  
Réseau Onco-Normand

	<b>SARCOMES UTERINS</b>		
	<b>Réseau ONCO-NORMAND</b>		
	<b>Date : 2003</b>	<b>Annexes : 3</b>	<b>Page 2 sur 20</b>

## SOMMAIRE

### **1-Objet**

### **2-Domains d'applications**

### **3- Documents de référence**

### **4- Définitions et abréviations**

### **5-Responsabilités**

### **6-Développement du document**

#### 6.1- BILAN PRE THERAPEUTIQUE

##### 6.1.A. Classification FIGO

##### 6.1.B. Bilan initial

##### 6.1.B.a. Examen clinique

##### 6.1.B.b. Imagerie

##### 6.1.B.c. Apport AP

#### 6.2- MOYENS THERAPEUTIQUES

##### 6.2.A. La chirurgie

##### 6.2.B. La radiothérapie

##### 6.2.C. Les TRT médicaux

#### 6.3- INDICATIONS THERAPEUTIQUES

##### - Stade

##### ▪ Ia2

##### ▪ Ib2

##### ▪ Iia, Iib Proximal

##### ▪ Iib distal – III – IV

#### 6.4- SURVEILLANCE

#### 6.5- ARBRE DECISIONNEL

### **7-Annexes**

A- Tumours of the Uterine Corpus

B- Morphologic Definition of Uterine Smooth Muscle Neoplasms

C- Arbre décisionnel

D- Bibliographie

	<b>SARCOMES UTERINS</b>		
	<b>Réseau ONCO-NORMAND</b>		
	<b>Date : 2003</b>	<b>Annexes : 3</b>	<b>Page 3 sur 20</b>

## **1-OBJET**

## **2-DOMAINE D'APPLICATION**

## **3-DOCUMENTS DE REFERENCE**

↳ Références qui ont permis l'élaboration du présent document

↳ Documents internes rattachés au présent document

## **4-DEFINITIONS ET ABREVIATIONS**

## **5-RESPONSABILITES**

	<b>SARCOMES UTERINS</b>		
	<b>Réseau ONCO-NORMAND</b>		
	<b>Date : 2003</b>	<b>Annexes : 3</b>	<b>Page 4 sur 20</b>

## 6-DEVELOPPEMENT DE LA PROCEDURE

### 6.1- BILANS THERAPEUTIQUES

#### **6.1.A. - CLASSIFICATION FIGO**

Les définitions des catégories T, N et M correspondent aux différents stades adoptés par la FIGO. Les deux systèmes de classification sont présentés à titre comparatif.

#### **Règles de classification**

Cette classification s'applique uniquement aux carcinomes. Une confirmation histologique est indispensable, précisant le degré de différenciation. Le diagnostic doit être basé idéalement sur l'examen des prélèvements obtenus par curetage biopsique mais il faut reconnaître qu'il est le plus souvent porté sur la pièce opératoire.

La classification FIGO est basée sur les données chirurgicales (la classification TNM est basée sur les données cliniques et histo-pathologiques).

#### **Sites anatomiques**

1. Isthme utérin
2. Corps utérin
3. Col utérin

#### **Ganglions lymphatiques régionaux**

Les ganglions lymphatiques régionaux sont :

##### *1 Les ganglions pelviens*

- hypogastriques (iliaques externes) incluant les ganglions obturateurs
- ganglions iliaques communs
- ganglions iliaques internes
- ganglions du paramètre (non figurés)
- ganglions sacrés

##### *2 Les ganglions para aortiques*

#### **N- Adénopathies régionales**

- NX Les adénopathies régionales ne peuvent être évaluées  
 N0 Pas d'adénopathie régionale métastatique  
 N1 Adénopathies régionales métastatiques

#### **Classification histo-pathologique pTN**

Les catégories pT et pN correspondent aux catégories T et N.

PN0 L'examen histologique d'un curage ganglionnaire pelvien doit porter sur 10 ou plus ganglions.

<b>SARCOMES UTERINS</b>		
<b>Réseau ONCO-NORMAND</b>		
<b>Date : 2003</b>	<b>Annexes : 3</b>	<b>Page 5 sur 20</b>

**T- Tumeur primitive**

<b>Catégories TNM</b>	<b>Stades FIGO</b>	
TX T0 Tis	0	La tumeur primitive ne peut être évaluée Pas de tumeur primitive décelable Carcinome in situ (carcinome préinvasif)
T1 T1a T1b T1c	I IA IB IC	Tumeur limitée au corps utérin Tumeur limitée à l'endomètre Envahissement ≤ 50 % du myomètre Envahissement > 50 % du myomètre
T2 T2a T2b	II IIA IIB	Tumeur envahissant le col mais ne dépassant pas les limites de l'utérus Envahissement des glandes endocervicales uniquement Envahissement du stroma cervical
T3 et/ou N1 T3 a T3b N1	III IIIA IIIB IIIC	Envahissement local ou régional codifié comme suit en T3a, b, N1 et FIGO IIIA, B, C Tumeur envahissant la séreuse et/ou les annexes (extension directe ou métastase) et/ou avec cytologie positive dans l'ascite ou dans le lavage péritonéal Envahissement vaginal (extension directe ou métastase) Adénopathie métastatique pelvienne et/ou para-aortique
T4 M1	IVA IVB	Tumeur envahissant la muqueuse vésicale et/ou la muqueuse intestinale Métastase à distance (à l'exclusion des métastases vaginales, péritonéales, pelviennes ou annexielles, mais comprenant les adénopathies intra abdominales autres que para-aortiques et/ou les adénopathies inguinales)

**Note :** La présence d'un lymphoedème ne suffit pas pour classer la tumeur en T4

<b>SARCOMES UTERINS</b>		
<b>Réseau ONCO-NORMAND</b>		
<b>Date : 2003</b>	<b>Annexes : 3</b>	<b>Page 6 sur 20</b>

### **6.1.B. - BILAN INITIAL**

Existe-il des arguments en faveur d'un sarcome utérin au cours de l'évaluation pré-opératoire ?

#### **6.1.B a- Arguments cliniques :**

**Absence de symptomatologie fonctionnelle spécifique** (métrorragies, douleurs pelviennes). Néanmoins, des métrorragies après 40 ans et la découverte à l'examen clinique d'une tumeur nécrotique accouchée par le col sont des circonstances fréquentes sinon « classiques » de diagnostic.

Notion d'exposition au tamoxifène à partir d'une dose cumulative de 15 g (20 mg/j pendant 2 ans) (Avertissement de la FDA en 2002 ; expérience du CH Becquerel).Egalement il doit être recherché une notion d'antécédent de radiothérapie pelvienne (carcinosarcomes, adénosarcomes) ;

Volume utérin important ou augmentation rapide d'un fibrome utérin (notions communes peu référencées) car il faudrait définir la vitesse de croissance normale d'un fibrome utérin (ou d'un utérus fibromateux) ce qui paraît utopique.

#### **6.1.B b- Arguments para-cliniques :**

**Faible sensibilité de la biopsie endométriale** car elle ne réalise qu'une abrasion de la muqueuse endométriale et ne permet pas le diagnostic des sarcomes dérivant du muscle utérin ou du mésenchyme (exception faite d'un envahissement de l'endomètre associé, composante épithéliale souvent peu différenciée).

TDM, IRM ou échographie Doppler pelviennes ne préjugent ni de la nature ni du type histologique de la lésion.

Perspective hypothétique : imagerie métabolique (PET-scan), quantification de l'activité fonctionnelle d'une tumeur...

Sans oublier la **radiographie thoracique**.

#### **Exploration radiologique des sarcomes utérins**

##### Diagnostic

L'imagerie ne permet que rarement de préjuger de la nature sarcomateuse de la lésion.

⇒ **Echographie pelvienne** : suspicion si augmentation rapide de volume d'un fibrome ou de l'utérus.

⇒ **IRM** : le diagnostic différentiel avec un fibrome remanié est difficile. Suspicion si les limites de la lésion ne sont pas bien définies.

##### Bilan d'extension

Radiographie thoracique +/- TDM thoracique

Aussi la chirurgie s'impose indispensable au diagnostic et première étape thérapeutique.

#### **6.1.B c- Apport de l'AnatomoPathologie :**

##### **GENERALITES**

##### **3 types principaux de sarcomes sont identifiés :**

#### **Les léiomyosarcomes (LMS)**

\* Fréquence : 2 à 3 % des Tumeurs malignes de l' utérus, 45 % des sarcomes utérins

\* Macroscopie :  
 - Tumeurs souvent volumineuses ++  
 - Diamètre moyen 10 cm  
 - 25 % mesurent moins de 5 cm

	<b>SARCOMES UTERINS</b>		
	<b>Réseau ONCO-NORMAND</b>		
	<b>Date : 2003</b>	<b>Annexes : 3</b>	<b>Page 7 sur 20</b>

L'âge médian de diagnostic d'un LMS utérin est de 55 ans (de 10 ans inférieur aux CS); 30 % des patientes ont moins de 50 ans ; 83 % sont diagnostiqués à un stade FIGO I (Major, 1993).

- Siège : 2/3 des cas intrapariétaux, 5 % au niveau du col
- Aspect : masse charnue, molle avec des territoires hémorragiques ou nécrotiques

\* Histologie : la prolifération , dans sa forme bien différenciée, s'agence en faisceaux et est constituée de cellules allongées à cytoplasme éosinophile, au noyau effilé.

Pour retenir le **diagnostic des LMS** : 3 critères histologiques sont exigés (réf 10):

- le plémorphisme nucléaire
- la nécrose de coagulation
- l'index mitotique +++ supérieur à 5 mitoses pour 10 champs au grossissement 40

Deux problèmes essentiels se posent : celui du diagnostic différentiel illustré sur le tableau mis en annexe 2 (réf 1)

1) avec les autres lésions léiomyomateuses de malignité potentielle incertaine, en particulier les léiomyomes cellulaires associés ou non à des phénomènes de nécrobiose. Heureusement ces lésions sont rares et ne posent des problèmes de diagnostic différentiel qu'avec les LMS de bas grade. Les critères retenus sont l'hypercellularité la nécrose (à distinguer de la nécrobiose ! (Ce qui n'est pas toujours facile) et surtout l'index mitotique +++ (critère le plus reproductible)

2) avec les autres lésions tumorales utérines

- non pas tant les métastases rares
- ni les tumeurs épithéliales sauf si elles sont très indifférenciées
- que les autres tumeurs mésenchymateuses de l'utérus.

*Dans tous ces cas l'apport de l'immunohistochimie est indispensable en sachant néanmoins que cette technique doit être appliquée à bon escient, qu'elle a ses limites et doit impérativement compléter l'examen morphologique.*

Typiquement le LMS exprime :

- les marqueurs conjonctifs, vimentine, actine muscle lisse, desmine + ou -
- la caldesmone
- les récepteurs hormonaux inconstants plutôt négatifs
- Cd10 non exprimé

Récemment un nouvel anticorps ocytocyne récepteur semble d'un apport séduisant mais est encore à valider.

L'expression du c117 (ckit) est controversé.

\*Le Grading est calqué sur celui des tumeurs des tissus mous établi par la F.N.L.C.C.II comprend :

- le % de différenciation
- le % de nécrose
- l'index mitotique

\* Les variétés histologiques LMS épithéloïde,myxoïde de reconnaissance mal aisées( atypies souvent moins marquées et index mitotique moins élevé rendant le diagnostic différentiel très difficile).

• Facteurs pronostiques :3 essentiels sont reconnus par les analyses multivariées :

- le stade Figo : I vs II vs III et IV
- l'index mitotique > ou < à 10 mitoses pour 10 champs au grossissement 40
- l'âge supérieur ou inférieur à 50 ans (meilleur pronostic < à 50 ans)

*A noter que le grade tumoral facteur pronostic des tissus mous en général, de rechute locale ou à distance n'est retrouvé que dans une seule étude.*

<b>SARCOMES UTERINS</b>		
<b>Réseau ONCO-NORMAND</b>		
<b>Date : 2003</b>	<b>Annexes : 3</b>	<b>Page 8 sur 20</b>

\* **Evolution** :taux de guérison faible, rechute dans 70 % des cas dans les 3 ans dont 85 % de rechutes métastatiques poumon ++ 65 %, abdomen, foie.

Les rechutes ganglionnaires sont rares voir exceptionnelles et doivent faire douter du diagnostic.

Le taux de guérison reste faible. 70 % des patientes rechutent dans les 3 ans. 85 % des rechutes sont métastatiques, essentiellement pulmonaires (65 %), plus rarement abdominales ou hépatiques. Les rechutes ganglionnaires sont rares.

Sept analyses pronostiques multifactorielles ont été réalisées.

Auteur	Nbre	Stade	Compte mitotique	Age	Att vasculaire	Autre
Pautier* 2000	78	I-II / III-IV RR 2.20 (0,02)	1 / 2 / 3 1 / 2.21 / 0.93 0,03	ns	NA	La différenciation, le grade, la nécrose, les atypies n'ont pas de valeur
Mayerhofer* 1999	71	I-II / III-IV (0,007)	Uniquement pour st I-II	/ 50 ans 1.06 (0,002)	4.12 (0,0003)	
Blom 1998	49	0,007	Valeur pronostique du grade pour les FIGO 1	-	-	Ploïdie (0,045) Phase S (0,041) Valeur de p53 pour la DFS des stades I-II.
Gadducci* 1996	126	6.517 (0.0001)	2.577 0.0002	2.07 (0.048)	-	-
Major* 1993	59	-	PFI 3 ans < 10 mitoses : 100 % 10 – 20 : 39 % > 20 : 21 %	-	-	-
Nordal* 1995	70	3.88 (< 0.001)	NS même en unifactoriel	-	NS même en unifactoriel	Diamètre tumoral 1.51 (0.016) atypies 3.43 (0.007) (les atypies ont une valeur > au grade)
Larson 1990	143	Oui	OS 5 ans < 10 mitoses : 65 % > 10 : 17 %	-	-	Statut ménopausique

## **II - Les sarcomes du stroma endométrial (ESS) :**

### **GENERALITES**

Auparavant étaient distingués : le nodule stromal, la myose endolymphatique, le sarcome stromal. Dès la fin des années 60, une autre classification a été proposée gardant le nodule stromal et individualisant sur la base du compte mitotique (+ ou - 10 mitoses pour 10 champs au grossissement 40) [Norris et Taylor (Cancer 1966)]. L'étude de Gadduci (1996) confirme cette classification.

- le sarcome stromal de bas grade
- le sarcome stromal de haut grade.

D'individualisation parfois difficile, il est indispensable de connaître les connexions avec le myomètre et il est donc hasardeux de porter un diagnostic de certitude de cette forme sur un produit de curetage (tout au plus peut-on dire "compatible avec" à confirmer après étude de la pièce).

Macroscopie : au début de leur évolution, ils se développent volontiers à la jonction endométromyométriale pour envahir tout l'endomètre et pénétrer dans le myomètre. Ils peuvent former des masses bombant à la coupe dans la cavité utérine, en regard du myomètre qu'ils refoulent secondairement. Ils peuvent prendre

<b>SARCOMES UTERINS</b>		
<b>Réseau ONCO-NORMAND</b>		
<b>Date : 2003</b>	<b>Annexes : 3</b>	<b>Page 9 sur 20</b>

un caractère vermiculaire par invasion endo-vasculaire fréquente. Ils sont classiquement de consistance molle, de couleur légèrement jaunâtre.

Histologiquement :

La prolifération est faite classiquement de cellules ressemblant aux cellules du stroma endométrial, souvent fusiforme, de petite taille. Elles s'accompagnent de vaisseaux plexiformes ressemblant aux artères spiralées.

- **Le nodule stromal** : difficile à reconnaître sur un produit de curetage, cette lésion bénigne est constituée de cellules ressemblant à celles du stroma endométrial avec une interface de refoulement avec le myomètre.
- **Le sarcome de bas grade** montre des anomalies nucléaires discrètes, des mitoses peu nombreuses : moins de 10 mitoses pour 10 champs au grossissement 40. Ils peuvent envahir le myomètre par des expansions digitiformes et s'accompagner d'envahissement vasculaire et/ou lymphatiques qui sont habituels. Ils peuvent même dépasser l'utérus et donner des métastases à distance par voie hémotogène.
- **Le sarcome de haut grade**

La lésion est mal limitée, a tendance à envahir vers la cavité utérine, se substituant à l'endomètre en respectant les tubes glandulaires. Elle est formée de coulées de cellules mésenchymateuses indifférenciées formant des faisceaux allongés parallèles ou enchevêtrés, constituées de petites cellules peu atypiques mais avec de fréquentes mitoses (> 10 au grossissement 40). Possibilité de foyers de hyalinisation, de métaplasie musculaire lisse, de remaniements histiocytaires, de structures glandulaires, ressemblant aux tumeurs des cordons sexuels, les critères nucléaires sont d'une importance capitale ++ pour le diagnostic différentiel.

**L'étude immuno-histo-chimique** a apporté récemment une aide diagnostique souvent déterminante : expression de la vimentine, du cd10+, absence d'expression de la caldesmone, du c117, actine et desmine inconstamment exprimés.

R.H. quasi constamment exprimés dans les ESS de bas grades ; par contre, les tumeurs de haut grade ne les expriment pas

Malheureusement dans un nombre non négligeable de cas, cette assertion est en défaut.

**Le Grading** : L'analyse multifactorielle de 1996 (Gaducci Réf 4) a montré et confirmé que l'estimation de l'index mitotique inférieur ou supérieur à 10 mitoses pour 10 champs grossissement 40 est le principal facteur pronostic en terme de récurrence et de survie.

**Les Facteur pronostiques concernent** essentiellement :

- l'index mitotique +++
- les facteurs prédictifs accessoires sont : le stade Figo au moment du diagnostic et l'invasion du myomètre

**L'évolutivité** de ces tumeurs est en principe faible.

- récurrence locale et tardive fréquente
- métastase ganglionnaire possible.

Etude de Gadduci (1996) : (Réf. 4)

	<b>Bas grade</b>	<b>Haut grade</b>
<b>nbre</b>	26	40
<b>âge &lt; 40</b>	27 %	10 %
<b>40-50</b>	46 %	7 %
<b>50-59</b>	15 %	35 %
<b>&gt; 60</b>	11 %	47 %
<b>médian</b>	44 (18-68)	57 (25-83)
<b>stade I-II</b>	77 %	50 %
<b>stade III-IV</b>	23 %	50 %

<b>SARCOMES UTERINS</b>		
<b>Réseau ONCO-NORMAND</b>		
<b>Date : 2003</b>	<b>Annexes : 3</b>	<b>Page 10 sur 20</b>

Une seule étude pronostique multifactorielle a été réalisée (Gaducci, 1996 – référence 1). Celle-ci confirme les analyses monofactorielles :

- le grade de Norris basé sur l'estimation (Index mitotique) est le principal facteur pronostique pour la rechute et la survie. Le pronostic des tumeurs de bas grade est excellent, même en absence de traitement complémentaire. A l'inverse, les tumeurs de haut grade rechutent dans l'immense majorité des cas, avec un délai médian de 11 mois.
- il existe des facteurs prédictifs accessoires : le stade FIGO au diagnostic et l'invasion du myomètre.

### **III - Les tumeurs mixtes : adénosarcomes, carcinosarcomes :**

L'adénosarcome mérite une mention particulière du fait de sa rareté et surtout des difficultés de son diagnostic différentiel avec une tumeur bénigne adénofibromateuse. Il est observé chez des femmes en post-ménopause.

L'examen macroscopique est souvent évocateur : il apparaît comme une masse polypoïde occupant la partie corporelle de la cavité utérine qui est dilatée, souvent prolabée par l'orifice du col.

10 % de ces tumeurs naissent dans l'endocol.

Elle peut siéger en plein myomètre sans concerner la muqueuse utérine.

L'aspect est parfois spongieux sur les tranches de section.

L'examen histologique montre une 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 diagnostic différencie les atypies cytologiques et architecturales pouvant évoquer un adénocarcinome endométrioïde in situ ; mais les structures d'un authentique adénocarcinome invasif sont exclues par définition. De façon caractéristique, le stroma présente une **densification péri-glandulaire** formant parfois des projections intra-glandulaires ; à distance des glandes, le stroma est moins cellulaire. Dans 25 % des cas, le stroma renferme des structures hétérologues bénignes ou malignes. 25 % de ces néoplasmes envahissent le myomètre.

Le diagnostic différentiel avec un adénofibrome est très difficile ; du fait de sa rareté, de son aspect faussement bénin en particulier au niveau de la composante épithéliale, le diagnostic ne doit être porté qu'avec la plus grande prudence après s'être assuré de la faible cellularité, de l'absence de densification cellulaire péri glandulaire et d'un index mitotique faible (inférieur à 2 mitoses pour 10 champs au grossissement 40).

**Evolution** : récurrence essentiellement locale, sous la forme d'une même structure morphologique mixte que celle de la tumeur primitive mais plus souvent elle montre un aspect morphologique de plus en plus agressif au niveau des récurrences successives et un aspect fréquemment sarcomateux pur.

Le carcinosarcome aussi appelé tumeur müllerienne .ou Tumeur mésodermique ou carcinome sarcomatoïde.

\* **Généralités** : rare (inférieur à 5% des tumeurs de l'utérus)

tumeur de la femme plutôt âgée supérieur 55 ans ; âge médian de survenue 67 ans

selon l'étude de Major, l'âge médian de survenue est de 67 ans ; seulement 4% des patientes ont moins de 50 ans.

La prise de tamoxifène pourrait être en cause (exposition observée chez 5 à 10% des patientes) ; une notion d'irradiation pelvienne est parfois retrouvée.

**La pathogénie de ces tumeurs** carcinosarcomateuses est encore très discutée : certains auteurs prônent le caractère biphasique de la lésion, d'autres, plus nombreux, pensent qu'il s'agit d'une variété de

	<b>SARCOMES UTERINS</b>		
	<b>Réseau ONCO-NORMAND</b>		
	<b>Date : 2003</b>	<b>Annexes : 3</b>	<b>Page 11 sur 20</b>

carcinome métaplasique. C'est à dire que la prolifération épithéliale adénocarcinomeuse prendrait le masque d'une différenciation conjonctive. ; les Carcinosarcomes seraient en fait d'authentiques carcinomes sur un plan génotypique , mais présenteraient une inflexion sarcomateuse sous l'effet d'un mitogène .

\* La macroscopie est particulière, évocatrice : il s'agit généralement d'une tumeur polypoïde, végétant dans la cavité corporelle qui est dilatée. Elle peut faire protrusion par l'orifice du col.

La surface de la tumeur est généralement lisse. Sur les tranches de section, elle est charnue ou kystique, molle avec des territoires hémorragiques et nécrotiques.

L'envahissement du myomètre est souvent macroscopiquement évident.

\* Histologie : les composantes épithéliales et mésenchymateuses sont étroitement intriquées mais elles peuvent comporter des territoires sarcomateux ou épithéliaux purs juxtaposés :

- la composante épithéliale : dans 90 % des cas correspond à un adénocarcinome endométrioïde. Les autres formes étant à cellules claires, séreux ou indifférencié.

- la composante sarcomateuse peut être homologue ou hétérologue :

- homologue : sarcome à cellules fusiformes ressemblant à un sarcome stromal, léiomyosarcome ou fibrosarcome ou sarcome indifférencié ou même fibro-histiocytofibrome malin

- hétérologue : formé de l'une ou de plusieurs des variétés suivantes : rhabdomyosarcome, tissus cartilagineux, matures ou malins. Tissus ostéoïdes( Os ou ostéosarcome) Liposarcome.

80 % des carcinosarcomes envahissent le 1/3 interne du myomètre,

50 % le 1/3 externe en sus

**Les facteurs pronostiques** : ils sont variés et conjuguent ceux des 2 composants adénocarcinomeux et sarcomateux.

Sont notés (comme pour les adénocarcinomes) :

- l'infiltration du myomètre
- l'atteinte du col
- le grade de la composante glandulaire

L'injection vasculaire essentiellement lymphatique pour les adénocarcinomes, veineuses pour la composante sarcomateuse

- le grade, l'index mitotique, la notion de composante homologue ou hétérologue → pour la composante sarcomateuse

- la cytologie péritonéale de valeur contestée est positive dans 20 % des cas

**Importance du grade +++ et en particulier du grade 3 ; pour les grades 1 et 2 les facteurs pronostics décrits en supra sont pris en compte.**

*Les hypothèses pathogéniques évoquées plus haut entraînent une importante variabilité d'appréciation des facteurs pronostics, certains pensant que la composante carcinomeuse est un facteur pronostic déterminant et que les métastases seraient plus fréquentes lorsque cette composante est de grade élevé ou de type séro-papillaire.*

**L'évolution** : métastases ganglionnaires de siège électif dans les ganglions pelviens et paraortiques (15 à 20% des cas)

Le plus souvent, elles sont de type adénocarcinomeuse, rarement mixtes, très exceptionnellement sarcomateuses pures :

<b>SARCOMES UTERINS</b>		
<b>Réseau ONCO-NORMAND</b>		
<b>Date : 2003</b>	<b>Annexes : 3</b>	<b>Page 12 sur 20</b>

- atteinte vasculaire dans 40 à 45 % des cas
- métastases à distance poumon +++
- cerveau

**Le pronostic** des carcinosarcomes est sombre :

Les rechutes sont initialement pelviennes dans 20 à 30 % des cas.

La durée moyenne de survie tous stades confondus est de 7 à 18 mois, 90 % des récurrences surviennent dans les 2 ans.

Les métastases ganglionnaires siègent préférentiellement dans les ganglions pelviens et para-aortiques. Elles sont rarement mixtes, très exceptionnellement sarcomateuses pures.

Le degré d'atypie et l'index mitotique de la composante sarcomateuse permettent de calquer leur pronostic sur celui des léiomyosarcomes.

Ces sarcomes sont réputés diffuser par voie **hématogène** et justifient donc un bilan d'extension, en particulier pulmonaire et cérébral lors de leur découverte.

Une atteinte vasculaire est retrouvée dans 40 à 45 % des cas, une cytologie péritonéale positive dans 20 % des cas, une atteinte ganglionnaire dans 15 à 20 % des cas. Ainsi après chirurgie, une restadification est-elle nécessaire dans 30 à 40 %, seuls 57 % des tumeurs demeurant de stade I-II.

Les rechutes sont initialement pelviennes chez 20 à 30 % des patientes ; La survie sans progression serait moins défavorable que dans les LMS, mais une patiente sur deux rechute dans les 3 ans.

Ces constatations se traduisent par une importante variabilité des facteurs pronostiques :

Certains pensent que la composante carcinomateuse est un facteur pronostique prépondérant et que les métastases seraient plus fréquentes lorsque cette composante est de grade élevé ou de type séreux.

Sept analyses pronostiques multifactorielles ont été réalisées. Celles-ci retrouvent comme premier facteur pronostique, le stade FIGO.

Stade	survie médiane	survie 2 ans
Stade I	20 m	74 %
Stade II	14 m	40 %
Stade III	10 m	30 %
Stade IV	3 m	3 %

Pour les stades I-II, les facteurs pronostiques retenus sont :

- l'atteinte du myomètre
- l'atteinte vasculaire,
- la composante sarcomateuse : grade, index, composante homologue ou hétérologue,
- la composante carcinomateuse : le grade.

***Pour mémoire*** : il est décrit, comme dans d'autres localisations, des tumeurs non spécifiques à l'utérus : fibro-sarcome, histio-cytofibrome malin, angiosarcome...

L'étude immuno-histo-chimique permet de reconnaître les formes histologiques rares et particulières telles que angio-sarcome et fibro-sarcome.

	<b>SARCOMES UTERINS</b>		
	<b>Réseau ONCO-NORMAND</b>		
	<b>Date : 2003</b>	<b>Annexes : 3</b>	<b>Page 13 sur 20</b>

<b>6.2- MOYENS THERAPEUTIQUES</b>
-----------------------------------

### **6.2.A – LA CHIRURGIE**

La chirurgie des sarcomes utérins s'intègre dans le cadre d'un traitement pluridisciplinaire. La connaissance des possibilités respectives des autres modalités thérapeutiques permet d'adapter au mieux le geste chirurgical.

#### ***Chirurgie curative***

Conduite à tenir chirurgicale établie par analogie et à partir des SOR Cancer de l'endomètre

Voie d'abord : abdominale, par médiane sous-ombilicale

Exploration du péritoine par une inspection et une palpation ; réalisation systématique d'une cytologie péritonéale

Exploration de l'épiploon ; systématiquement inspecté. En présence de lésions suspectes, il paraît recommandé de réaliser une omentectomie.

Nécessité d'une hystérectomie totale justifiée par le risque d'un envahissement cervical (stade II FIGO). Il faut proscrire toute technique de morcellation.

Nécessité d'une hystérectomie extrafasciale justifiée par la présence de fibres musculaires myométriales dans le fascia utérin.

Nécessité d'une annexectomie justifiée par les risques d'une atteinte annexielle (stade III FIGO)

Nécessité d'une colpectomie ? Pas de colpectomie en dehors d'une lésion évidente du col utérin ou du tiers supérieur du vagin.

Nécessité d'une paramétrectomie ? absence d'arguments en faveur de l'hystérectomie élargie pour les stades I et II. Peut être évoquée à partir des stades II en prenant en compte sa morbidité et l'absence d'impact démontré en termes de survie.

Nécessité de la lymphadénectomie pelvienne : pas de bénéfice prouvé à sa réalisation en dehors des carcinosarcomes.

***Chirurgie palliative*** : la prise en charge chirurgicale des sarcomes utérins peut nécessiter la réalisation de gestes palliatifs divers (bypass digestifs, métastasectomie...)

#### Remarques

Une revue de la littérature de ces tumeurs rares regroupées sous le titre général de « sarcomes utérins » sans distinguer les sous-types histologiques, rend difficile l'interprétation des résultats thérapeutiques et des facteurs pronostiques.

Il n'existe pas d'études prospectives randomisées portant uniquement sur une comparaison de différentes techniques chirurgicales. D'autres thérapeutiques sont associées, ce qui rend difficile l'évaluation de la part de la chirurgie dans les résultats thérapeutiques.

Par convention, la classification FIGO 1988 est utilisée pour le staging des sarcomes utérins.

### **6.2.B - RADIOTHERAPIE DANS LES SARCOMES UTERINS**

	<b>SARCOMES UTERINS</b>		
	<b>Réseau ONCO-NORMAND</b>		
	<b>Date : 2003</b>	<b>Annexes : 3</b>	<b>Page 14 sur 20</b>

La revue de la littérature en matière de sarcomes utérins pose plus de questions qu'elle ne donne de réponses, notamment en ce qui concerne la RTE.

En effet, il s'agit de tumeurs rares (environ 1 à 3% des cancers utérins). Les séries publiées sont souvent courtes, avec des histologies disparates et des modalités thérapeutiques différentes. D'où la difficulté à mettre en place des essais thérapeutiques randomisés pour évaluer les modalités thérapeutiques envisageables.

### **La RTE**

Les modalités pratiques de l'irradiation sont grossièrement superposables à celles du cancer de l'endomètre.

Volume- cible : lit tumoral, tranche de section vaginale, aires ganglionnaires iliaques externes et internes

Champs

- Antéro-postérieurs
- limite supérieure : interligne L5-S1
- limite inférieure : ischions
- limites latérales : environ 1.5 cm en dehors du détroit supérieur
- Latéraux : centrés grossièrement sur les têtes fémorales
- limite antérieure : en AV des têtes fémorales
- limite postérieure : en AR de l'interligne S1-S2

Doses : 45 à 50 Gy à raison de 5 fois 1.8 Gy par semaine

### **La Curiethérapie**

Elle délivre environ 15 à 20 Gy dans la tranche vaginale de section (et c'est sans doute un inconvénient, car seuls les 5 mm péricatriciels sont convenablement irradiés, en situation post-opératoire).

## **6.2.C – LES TRAITEMENTS MEDICAUX (CHIMIOThERAPIE ET HORMONOTHERAPIE)**

### **Léiomyosarcome**

ADRIAMYCINE est le produit de référence

DTIC et IFOSFAMIDE donnent également des résultats intéressants

CISPLATINE non efficace

GEMCITABINE et DOCETAXEL : quelques réponses

### **Carcinosarcome**

Les produits de référence sont le CISPLATINE et l'IFOSFAMIDE, puis l'ADRIAMYCINE et le PACLITAXEL.

Amélioration du taux de réponse et de la survie sans progression avec la polychimiothérapie CISPLATINE-IFOSFAMIDE par rapport à une monochimiothérapie.

### **Tumeurs stromales**

#### **> haut grade**

IFOSFAMIDE est le produit le plus efficace

Hormonothérapie non efficace

#### **> bas grade**

Des réponses avec l'hormonothérapie :

- progestatifs
- tamoxifène
- antagonistes, LH-RH

La chimiothérapie n'a pas été testée.

	<b>SARCOMES UTERINS</b>		
	<b>Réseau ONCO-NORMAND</b>		
	<b>Date : 2003</b>	<b>Annexes : 3</b>	<b>Page 15 sur 20</b>

### 6.3- INDICATIONS THERAPEUTIQUES

#### **6.3.A – CHIRURGIE**

Il existe peu d'arguments cliniques ou para-cliniques en faveur d'un sarcome utérin au cours de l'évaluation pré-opératoire.

La biopsie endométriale (faible sensibilité) permet parfois le diagnostic de sarcome utérin et du sous-type histologique.

Il faut par voie abdominale, réaliser au minimum une hystérectomie totale extra-fasciale avec annexectomie bilatérale. Si le sous-type histologique est connu, savoir que :

#### **Carcinosarcomes**

Une chirurgie extensive de debulking (stades avancés ou récidives) ne semble pas influencer la survie. Certains auteurs prônent une lymphadectomie pelvienne.

#### **Léiomyosarcomes**

Hystérectomie totale non conservatrice. Un curage pelvien n'apporterait pas d'information utile.

Cas particulier (très rare) : léiomyosarcome sur une myomectomie chez une patiente jeune (désirant préserver sa fertilité). Un traitement radical doit être réalisé pour les haut-grades. Pour les bas-grades, un traitement conservateur peut être envisagé.

Récidive tardive : indication d'exérèse chirurgicale, surtout pour les bas-grades (métastase pulmonaire).

#### **Sarcomes du stroma endométrial**

Approche plus radicale qu'une extra-fasciale ?

Hystérectomie élargie si atteinte paramétriale.

#### **6.3.B – RADIOTHERAPIE**

Les modalités de la RTE proposée dans la littérature :

RTE préopératoire ± curiethérapie et chirurgie

RTE postopératoire

RTE exclusive, palliative, éventuellement complétée par une curiethérapie.

Les questions qui se posent sont :

- faut-il faire une RTE en complément de la chirurgie ? (ou quand ne faut-il pas la faire ?)

La RTE semblerait diminuer seulement le taux de rechutes loco-régionales, (en dépit du fait que ces tumeurs ne sont classiquement pas considérées comme radio sensibles) mais sans modifier la survie, sauf pour certains auteurs pour lesquels la survie est également améliorée.

Certaines équipes considèrent à part les LMS, plus enclins à la dissémination métastatique, qui ne devraient bénéficier d'irradiation pelvienne qu'en cas de rechute seulement, à titre palliatif.

- les modalités de la RTE sont rarement explicitées, notamment les volumes irradiés.

- faut-il faire une curiethérapie ? pas de réponse nette. Certains auteurs la proposent en cas d'atteinte isthmique.

Certains préconisent une RTE pelvienne a priori dans tous les cas (au moins pour éviter l'inconfort d'une récidive pelvienne).

	<b>SARCOMES UTERINS</b>		
	<b>Réseau ONCO-NORMAND</b>		
	<b>Date : 2003</b>	<b>Annexes : 3</b>	<b>Page 16 sur 20</b>

### **6.3.C – LES TRAITEMENTS MEDICAUX**

#### **Traitement adjuvant**

Pas d'indication de chimiothérapie adjuvante, en dehors d'essai thérapeutique, que ce soit pour les léiomyosarcomes, les carcinosarcomes ou les tumeurs stromales.

#### **Traitement des formes métastiques**

##### **➤ Léiomyosarcomes**

Préférentiellement monochimiothérapique par ADRIAMYCINE

Eventuellement polychimiothérapique avec ADRIAMYCINE – DTIC ou ADRIAMYCINE – IFOSFAMIDE  
GEMCITABINE – DOCETAXEL encore à l'étude

##### **➤ Carcinosarcomes**

Polychimiothérapique avec IFOSFAMIDE – CISPLATINE

##### **➤ Tumeurs stromales**

- haut grade : chimiothérapique par IFOSFAMIDE

- bas grade : hormonothérapie si évolutivité car il s'agit de tumeur évoluant très lentement

#### **Surveillance**

##### **➤ Léiomyosarcomes**

Rechute principalement pulmonaire

70 % des patientes rechutent dans les 3 ans

Radio pulmonaire tous les 6 mois pendant 5 ans

##### **➤ Carcinosarcomes**

Rechute pulmonaire dans 20 à 25 % des cas

50 % des patientes rechutent dans les 3 ans

TDM pelvienne et radio pulmonaire tous les 6 mois pendant 5 ans

##### **➤ Tumeurs stromales**

- haut grade :

rechutes très fréquentes et rapides (<1 an)

TDM thoraco abdomino pelvienne tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant 3 ans

- bas grade :

Radio pulmonaire tous les 6 mois pendant 5 ans

	<b>SARCOMES UTERINS</b>		
	<b>Réseau ONCO-NORMAND</b>		
	<b>Date : 2003</b>	<b>Annexes : 3</b>	<b>Page 17 sur 20</b>

## 7-ANNEXES

### **TUMOURS OF THE UTERINE CORPUS (Réf. 3)**

2.3- Mixed endometrial stromal and smooth muscle tumours

2.4- Adenomatoid tumour

2.5- Other mesenchymal tumours

2.5.1- Homologous

2.5.2- Heterologous

### **3- Mixed Epithelial and Mesenchymal Tumours**

3.1- Benign

3.1.1- Adenofibroma

3.1.2- Adenomyoma

3.1.2.1- Atypical polypoid adenomyoma (variant)

3.2- Malignant

3.2.1- Adenosarcoma

3.2.1.1- Homologous

3.2.1.2- Heterologous

3.2.2- Carcinofibroma

3.2.3- Carcinosarcoma (malignant mesodermal mixed tumour ; malignant mullerin mixed tumour)

3.2.3.1- Homologous

3.2.3.2- Heterologous

<b>SARCOMES UTERINS</b>		
<b>Réseau ONCO-NORMAND</b>		
<b>Date : 2003</b>	<b>Annexes : 3</b>	<b>Page 18 sur 20</b>

**MORPHOLOGIC DEFINITION OF UTERINE SMOOTH MUSCLE NOEPLASMS**

D'après Bell Kempson Henrickson (Réf.

. Moderate to Marked Atypia . Cellularity Increased	Atypical (Symplastic) or Epithelioid Leiomyoma	UMP	Leiomyosarcoma	
. Minimal Atypia . Cellularity Increased	Cellular Leiomyoma	Uncertain Malignant Potential		
. Cellularity & Cytology of Normal Myometrium	Usual Leiomyoma	Leiomyoma with Increased Mitotic Counts (See Text)		Uncertain Malignant Potential (Rare)
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 >15				

	<b>SARCOMES UTERINS</b>		
	Réseau ONCO-NORMAND		
	Date : 2003	Annexes : 3	Page 19 sur 20

**Diagnostic majoritairement  
Sur pièce opératoire**

**STANDARD :**  
Chirurgie avec exérèse optimale

**Importance +++ de l'anatomopathologie**

Type histologique . grading

Radiothérapie pelvienne si grade 2 ou 3 ou si N+ pelvien

Pas de chimiothérapie adjuvante quels que soient le type histologique et le grading en dehors d'essais thérapeutiques (SARC - GYN-1)

	<b>SARCOMES UTERINS</b>		
	<b>Réseau ONCO-NORMAND</b>		
	<b>Date : 2003</b>	<b>Annexes : 3</b>	<b>Page 20 sur 20</b>

### Bibliographie

**1) BLOM R., GUERRIERI C., STAL O., MALMSTROM H., SIMONSEN E.**

*Leiomyosarcoma of the uterus : A clinicopathologie, DNA fl cytometric,p53, and mdm-2 analysis of 49 cases*

Gynecol Oncol. 1998 Jan ; 68 (1) : 54-61

**2) FARHOOD A.I., ABRAMS J.**

*Immunohistochemistry of Endometrial Stromal Sarcoma*

Human Pathology. 1991, 22, 224-230.

**3) GADDUCCI A., LANDONI F., SARTORI E., ZOLA P., MAGGINO T., LISSONI A, BAZZURINI L., ARISIO R., ROMAGNOLO C., CRISTOFANI R.**

*Uterine Leiomyosarcoma : analysis of Treatment Failures and Survival*

Gynecologic Oncology. 1996, 62, 25-32

**4) LARSON B., SILFVERSWARD C., NILSSON B., PATTERSSON F.**

*Prognostic factors in uterine leiomyosarcoma. A clinical an histopathological study of 143 cases. The Radiumhemmet 1936-1981*

Acta Oncol. 1990 ; 29 (2) : 185-91

**5) MAJOR F.J., BLESSINS J.A., SILVERBERG S.G., MORROW C.P., CREASMAN W.T., J.L., YORDAN E., BRADY M.F.**

*Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma*

Cancer. 1993 Feb 15 ; 71 (4 Suppl) : 1702-9

**6) MAYERHOFER K., OBERMAIR A., WINDBICHLER G., PETRU E., KAIDER A., H. CZERWENKA K., LEODOLTER S., KAINZ C.**

*Leiomyosarcoma of the uterus : a clinicopathologie multice study of 71 cases*

Gynecol Oncol. 1999 Aug ;74 (2) : 196-201

**7) NORDAL R.R., KRISTENSEN G.B., KAERN J., STENWIG A.E., PETTERSEN E.O.**

*The prognostic signifiicance of stage, tumor size, cellular at DNA ploidy in uterine leiomyosarcoma*

Acta Oncol. 1995 ; 34 (6) :797-802

**8) PAUTIER P., GENESTIE C., REY A., MORICE P., ROCHE B., LHOMME C., HAIE C., DUVILLARD P.**

*Analysis of clinicopathologie factors for 157 ute sarcomas and evaluation of a grading score validated for so sarcoma*

Cancer. 2000 Mar 15 ; 88 (6) : 1425-31

**9) SCULLY R.E., BONFIGLIO T.A., KURMAN R.J., SILVERBERG S.G., WILKINSON E.J. In Collaboration With Pathologists in 10 countries.**

*Histological Typing of Female Genital Tract Tumours*

*In : World Health Organization International Histological Classification of Tumours*

Second edition, Springer-Verlag 1994

**10) SMADJA A., BRUCH J.F., SEVESTRE H., HOANG-NGOC MINH**

*Apport de l'immunohistochimie à l'histogénèse des sarcomes utérins*

Arch. Anat. Cytol. Path. 1988, 36, 143-149