

UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2013

THESE N°: 111

SARCOMES UTERINS :
APPROCHE DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE.
A PROPOS DE 10 CAS AVEC REVUE DE LA LITTERATURE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Siham OUGUELLIT
Née le 19 Octobre 1987 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Léiomyosarcome – Sarcome du stroma endométrial – Adénosarcome –
Chirurgie – Radiothérapie

JURY

Mr. D. FERHATI

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

Mme. A. KHARBACH

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

Mr. R. BERRADA

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

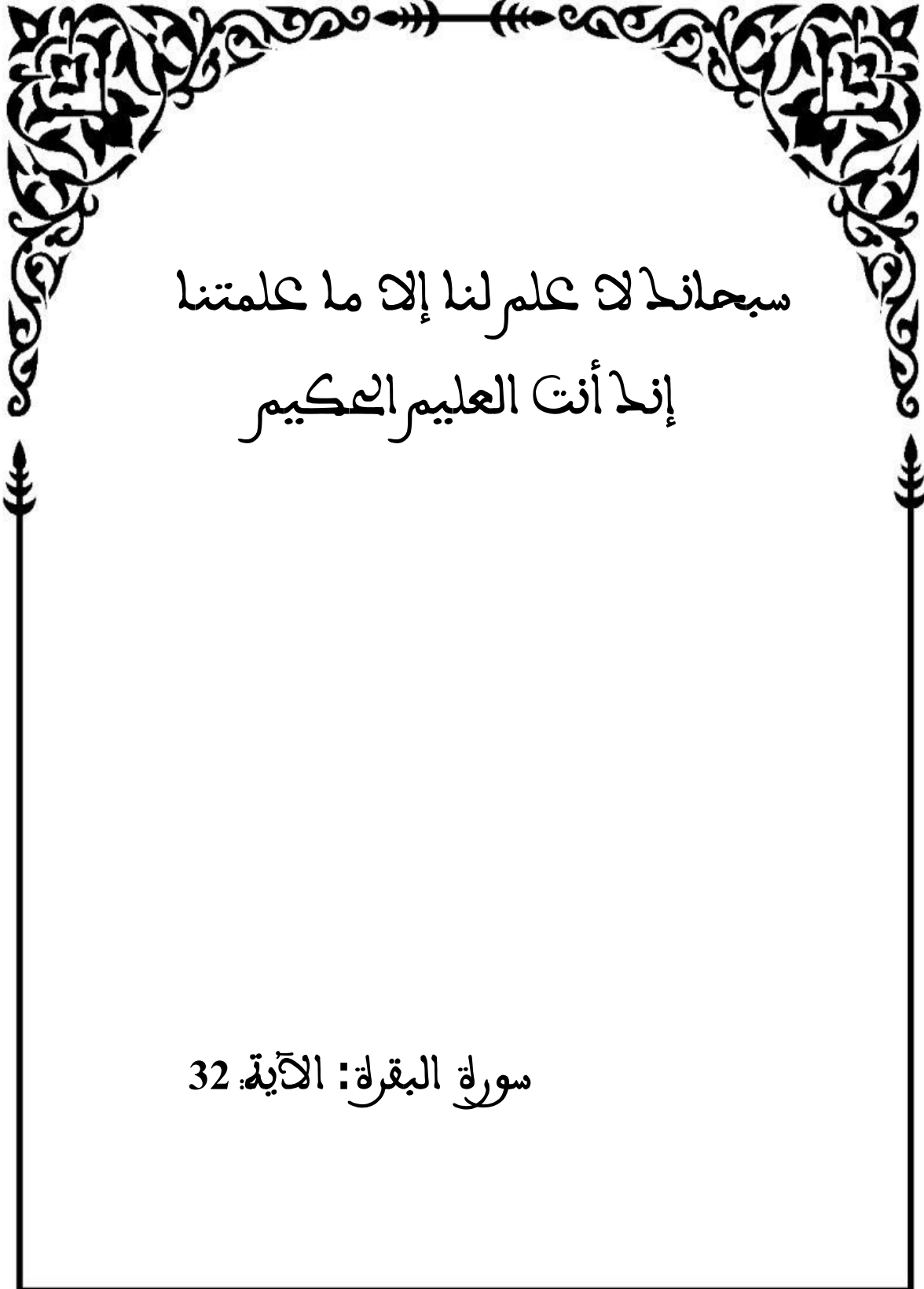
Mr. B. RHRAB

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 32



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT



DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen par intérim : Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Mars, Avril et Septembre 1980

1.

Mai et Octobre 1981

- | | | |
|----|--------------------------|-----------------------------|
| 2. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| 3. | Pr. TAOBANE Hamid* | Chirurgie Thoracique |

Mai et Novembre 1982

- | | | |
|----|------------------------------|------------------------|
| 4. | Pr. ABROUQ Ali* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 5. | Pr. BENSOUHA Mohamed | Anatomie |
| 6. | Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
| 7. | Pr. LAHBABI Naïma ép. AMRANI | Physiologie |

Novembre 1983

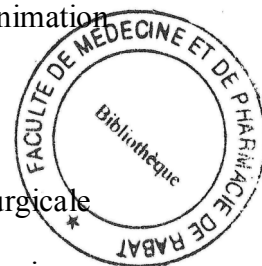
- | | | |
|----|-------------------------------|----------------|
| 8. | Pr. BELLAKHDAR Fouad | Neurochirurgie |
| 9. | Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI | Rhumatologie |

Décembre 1984

- | | | |
|-----|----------------------------------|------------------|
| 10. | Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 11. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 12. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |

13. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
14. Pr. SETTAF Abdellatif

Anesthésie -Réanimation
Chirurgie



Novembre et Décembre 1985

15. Pr. BENJELLOUN Halima
16. Pr. BENSaid Younes
17. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
18. Pr. IRAQI Ghali
- 19.

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Pneumo-phthisiologie

Janvier, Février et Décembre 1987

20. Pr. AJANA Ali
21. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép. TAOBANE
22. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
23. Pr. EL HAITEM Naïma
24. Pr. EL YAACOUBI Moradh
25. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
26. Pr. LACHKAR Hassan
27. Pr. YAHYAOUY Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Pneumo-phthisiologie
Cardiologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

28. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
29. Pr. DAFIRI Rachida
30. Pr. HERMAS Mohamed
31. Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

32. Pr. ADNAOUI Mohamed
33. Pr. AOUNI Mohamed
34. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
35. Pr. CHAD Bouziane
36. Pr. CHKOFF Rachid
37. Pr. HACHIM Mohammed*
38. Pr. KHARBACH Aïcha
39. Pr. MANSOURI Fatima
40. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
41. Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Médecine Interne
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Anesthésie Réanimation

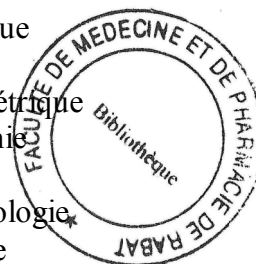
Février Avril Juillet et Décembre 1991

42. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
43. Pr. AZZOUZI Abderrahim
44. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
45. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
46. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
47. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale

48. Pr. BENSOUDA Yahia
49. Pr. BERRAHO Amina
50. Pr. BEZZAD Rachid
51. Pr. CHABRAOUI Layachi
52. Pr. CHERRAH Yahia
53. Pr. CHOKAIRI Omar
54. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
55. Pr. KHATTAB Mohamed
56. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
57. Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie*
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Pharmacologie
Chimie thérapeutique



Décembre 1992

58. Pr. AHALLAT Mohamed
59. Pr. BENSOUDA Adil
60. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
61. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
62. Pr. CHRAIBI Chafiq
63. Pr. DAOUDI Rajae
64. Pr. DEHAYNI Mohamed*
65. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
66. Pr. FELLAT Rokaya
67. Pr. GHAFIR Driss*
68. Pr. JIDDANE Mohamed
69. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
70. Pr. TAGHY Ahmed
71. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

72. Pr. AGNAOU Lahcen
73. Pr. BENCHERIFA Fatiha
74. Pr. BENJAAFAR Noureddine
75. Pr. BENJELLOUN Samir
76. Pr. BEN RAIS Nozha
77. Pr. CAOUI Malika
78. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
79. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
80. Pr. EL AOUAD Rajae
81. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
82. Pr. EL HASSANI My Rachid
83. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
84. Pr. ERROUGANI Abdelkader
85. Pr. ESSAKALI Malika
86. Pr. ETTAYEBI Fouad
87. Pr. HADRI Larbi*

Ophtalmologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne

88. Pr. HASSAM Badredine
89. Pr. IFRINE Lahssan
90. Pr. JELTHI Ahmed
91. Pr. MAHFOUD Mustapha
92. Pr. MOUDENE Ahmed*
93. Pr. OULBACHA Said
94. Pr. RHRAB Brahim
95. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
- 96.

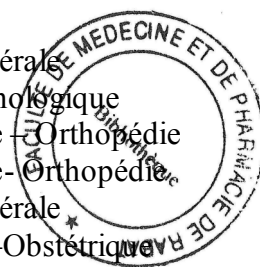
Mars 1994

97. Pr. ABBAR Mohamed*
98. Pr. ABDELHAK M'barek
99. Pr. BELAIDI Halima
100. Pr. BRAHMI Rida Slimane
101. Pr. BENTAHILA Abdelali
102. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
103. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
104. Pr. CHAMI Ilham
105. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
106. Pr. EL ABBADI Najia
107. Pr. HANINE Ahmed*
108. Pr. JALIL Abdelouahed
109. Pr. LAKHDAR Amina
110. Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

111. Pr. ABOUQUAL Redouane
112. Pr. AMRAOUI Mohamed
113. Pr. BAIDADA Abdelaziz
114. Pr. BARGACH Samir
115. Pr. BEDDOUCHE Amocrane*
116. Pr. CHAARI Jilali*
117. Pr. DIMOU M'barek*
118. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
119. Pr. EL MESNAOUI Abbes
120. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
121. Pr. FERHATI Driss
122. Pr. HASSOUNI Fadil
123. Pr. HDA Abdelhamid*
124. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
125. Pr. IBRAHIMY Wafaa
126. Pr. MANSOURI Aziz
127. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia

Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Générale
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie



Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie

128. Pr. SEFIANI Abdelaziz
129. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

130. Pr. AMIL Touriya*
131. Pr. BELKACEM Rachid
132. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
133. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
134. Pr. GAOUZI Ahmed
135. Pr. MAHFOUDI M'barek*
136. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
137. Pr. MOHAMMADI Mohamed
138. Pr. MOULINE Soumaya
139. Pr. OUADGHIRI Mohamed
140. Pr. OUZEDDOUN Naima
141. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

142. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
143. Pr. BEN AMAR Abdesslem
144. Pr. BEN SLIMANE Lounis
145. Pr. BIROUK Nazha
146. Pr. CHAOUIR Souad*
147. Pr. DERRAZ Said
148. Pr. ERREIMI Naima
149. Pr. FELLAT Nadia
150. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
151. Pr. HAIMEUR Charki*
152. Pr. KADDOURI Nouredine
153. Pr. KOUTANI Abdellatif
154. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
155. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
156. Pr. NAZI M'barek*
157. Pr. OUAHABI Hamid*
158. Pr. TAOUFIQ Jallal
159. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

160. Pr. AFIFI RAJAA
161. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
162. Pr. ALOUANE Mohammed*
163. Pr. BENOMAR ALI
164. Pr. BOUGTAB Abdesslam
165. Pr. ER RIHANI Hassan
166. Pr. EZZAITOUNI Fatima

Génétique
Réanimation Médicale



Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie

167. Pr. LAZRAK Khalid *

Novembre 1998

168. Pr. BENKIRANE Majid*

169. Pr. KHATOURI ALI*

170. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Janvier 2000

171. Pr. ABID Ahmed*

172. Pr. AIT OUMAR Hassan

173. Pr. BENCHERIF My Zahid

174. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd

175. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

176. Pr. CHAOUI Zineb

177. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

178. Pr. ECHARRAB El Mahjoub

179. Pr. EL FTOUH Mustapha

180. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*

181. Pr. EL OTMANY Azzedine

182. Pr. HAMMANI Lahcen

183. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim

184. Pr. ISMAILI Hassane*

185. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss

186. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*

187. Pr. TACHINANTE Rajae

188. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

189. Pr. AIDI Saadia

190. Pr. AIT OURHROUI Mohamed

191. Pr. AJANA Fatima Zohra

192. Pr. BENAMR Said

193. Pr. BENCHEKROUN Nabiha

194. Pr. CHERTI Mohammed

195. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma

196. Pr. EL HASSANI Amine

197. Pr. EL IDGHIRI Hassan

198. Pr. EL KHADER Khalid

199. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*

200. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan

201. Pr. HSSAIDA Rachid*

202. Pr. LAHLOU Abdou

203. Pr. MAFTAH Mohamed*

204. Pr. MAHASSINI Najat

Traumatologie Orthopédie

Hématologie

Cardiologie

Anatomie Pathologique



Pneumophtisiologie

Pédiatrie

Ophtalmologie

Pédiatrie

Pneumo-phtisiologie

Ophtalmologie

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Pneumo-phtisiologie

Neurochirurgie

Chirurgie Générale

Radiologie

Anesthésie-Réanimation

Traumatologie Orthopédie

Gastro-Entérologie

Anesthésie-Réanimation

Anesthésie-Réanimation

Médecine Interne

Neurologie

Dermatologie

Gastro-Entérologie

Chirurgie Générale

Ophtalmologie

Cardiologie

Anesthésie-Réanimation

Pédiatrie

Oto-Rhino-Laryngologie

Urologie

Rhumatologie

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Anesthésie-Réanimation

Traumatologie Orthopédie

Neurochirurgie

Anatomie Pathologique

205. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 206. Pr. NASSIH Mohamed*
 207. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Décembre 2001

208. Pr. ABABOU Adil
 209. Pr. BALKHI Hicham*
 210. Pr. BELMEKKI Mohammed
 211. Pr. BENABDELJLIL Maria
 212. Pr. BENAMAR Loubna
 213. Pr. BENAMOR Jouda
 214. Pr. BENELBARHDADI Imane
 215. Pr. BENNANI Rajae
 216. Pr. BENOUACHANE Thami
 217. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 218. Pr. BERRADA Rachid
 219. Pr. BEZZA Ahmed*
 220. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 221. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 222. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 223. Pr. CHAT Latifa
 224. Pr. CHELLAOUI Mounia
 225. Pr. DAALI Mustapha*
 226. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 227. Pr. EL HAJOUJI Ghziel Samira
 228. Pr. EL HIJRI Ahmed
 229. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 230. Pr. EL MADHI Tarik
 231. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 232. Pr. EL OUNANI Mohamed
 233. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 234. Pr. ETTAIR Said
 235. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 236. Pr. GOURINDA Hassan
 237. Pr. HRORA Abdelmalek
 238. Pr. KABBAJ Saad
 239. Pr. KABIRI El Hassane*
 240. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 241. Pr. LEKEHAL Brahim
 242. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 243. Pr. MEDARHRI Jalil
 244. Pr. MIKDAME Mohammed*
 245. Pr. MOHSINE Raouf
 246. Pr. NOUINI Yassine

Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie



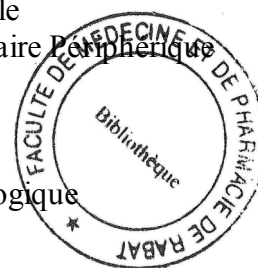
Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie

247. Pr. SABBAH Farid
 248. Pr. SEFIANI Yasser
 249. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

250. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 251. Pr. AMEUR Ahmed *
 252. Pr. AMRI Rachida
 253. Pr. AOURARH Aziz*
 254. Pr. BAMOU Youssef *
 255. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 256. Pr. BENBOUAZZA Karima
 257. Pr. BENZEKRI Laila
 258. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 259. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 260. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
 261. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 262. Pr. CHKIRATE Bouchra
 263. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 264. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
 265. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 266. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 267. Pr. EL MANSARI Omar*
 268. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 269. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 270. Pr. HADDOUR Leila
 271. Pr. HAJJI Zakia
 272. Pr. IKEN Ali
 273. Pr. ISMAEL Farid
 274. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 275. Pr. KRIOUILE Yamina
 276. Pr. LAGHMARI Mina
 277. Pr. MABROUK Hfid*
 278. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 279. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 280. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 281. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 282. Pr. OUJILAL Abdelilah
 283. Pr. RACHID Khalid *
 284. Pr. RAISS Mohamed
 285. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 286. Pr. RHOU Hakima
 287. Pr. SIAH Samir *
 288. Pr. THIMOU Amal

Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire
 Pédiatrie



Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie

289. Pr. ZENTAR Aziz*

Chirurgie Générale

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

- 290. Pr. ABDELLAH El Hassan
- 291. Pr. AMRANI Mariam
- 292. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
- 293. Pr. BENKIRANE Ahmed*
- 294. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
- 295. Pr. BOULAADAS Malik
- 296. Pr. BOURAZZA Ahmed*
- 297. Pr. CHAGAR Belkacem*
- 298. Pr. CHERRADI Nadia
- 299. Pr. EL FENNI Jamal*
- 300. Pr. EL HANCHI ZAKI
- 301. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
- 302. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
- 303. Pr. HACHI Hafid
- 304. Pr. JABOUIRIK Fatima
- 305. Pr. KARMANE Abdelouahed
- 306. Pr. KHABOUZE Samira
- 307. Pr. KHARMAZ Mohamed
- 308. Pr. LEZREK Mohammed*
- 309. Pr. MOUGHIL Said
- 310. Pr. SASSENOU ISMAIL*
- 311. Pr. TARIB Abdelilah*
- 312. Pr. TIJAMI Fouad
- 313. Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

- 314. Pr. ABBASSI Abdellah
- 315. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
- 316. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
- 317. Pr. ALLALI Fadoua
- 318. Pr. AMAZOUZI Abdellah
- 319. Pr. AZIZ Nouredine*
- 320. Pr. BAHIRI Rachid
- 321. Pr. BARKAT Amina
- 322. Pr. BENHALIMA Hanane
- 323. Pr. BENHARBIT Mohamed
- 324. Pr. BENYASS Aatif
- 325. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
- 326. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie



327. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
328. Pr. EL HAMZAoui Sakina
329. Pr. HAJJI Leila
330. Pr. HESSISSEN Leila
331. Pr. JIDAL Mohamed*
332. Pr. KARIM Abdelouahed
333. Pr. KENDOSSI Mohamed*
334. Pr. LAAROUSSI Mohamed
335. Pr. LYAGOURI Mohammed
336. Pr. NIAMANE Radouane*
337. Pr. RAGALA Abdelhak
338. Pr. SBIHI Souad
339. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
340. Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
425. Pr. AKJOUJ Said*
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
428. Pr. BENCHEIKH Razika
429. Pr. BIYI Abdelhamid*
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
432. Pr. CHEIKHAoui Younes
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
434. Pr. DOGHMI Nawal
435. Pr. ESSAMRI Wafaa
436. Pr. FELLAT Ibtiissam
437. Pr. FAROUDY Mamoun
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
439. Pr. HARMOUCHE Hicham
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
442. Pr. JROUNDI Laila
443. Pr. KARMOUNI Tariq
444. Pr. KILI Amina
445. Pr. KISRA Hassan
446. Pr. KISRA Mounir
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
450. Pr. MANSOURI Hamid*
451. Pr. NAZIH Naoual
452. Pr. OUANASS Abderrazzak

Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique



Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L.

Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire
Chirurgie Cardio - Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Médecine Interne
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
O.R.L.
Psychiatrie

453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

458.
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra *
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad *
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq *
 473. Pr. GHARIB Nouredine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid
 484. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUI Sarra
 490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 492. Pr. ACHACHI Leila
 493. Pr. MARC Karima

Endocrinologie

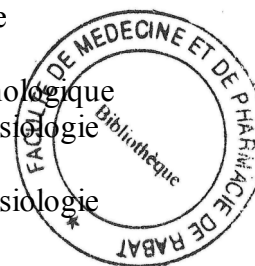
Psychiatrie

Anatomie Pathologique

Pneumo – Phtisiologie

Biochimie

Pneumo – Phtisiologie



Anesthésie réanimation

Anesthésier réanimation

Anesthésie réanimation

Anesthésie réanimation

Cardiologie

Biochimie

Biochimie

Chirurgie cardio vasculaire

Chirurgie cardio vasculaire

Chirurgie cardio vasculaire

Chirurgie générale

Chirurgie générale

Chirurgie générale

Chirurgie générale

Chirurgie plastique

Chirurgie vasculaire périphérique

Dermatologie

Hématologie biologique

Médecine interne

Médecine préventive santé publique et hygiène

Microbiologie

Microbiologie

Microbiologie

Virologie

Neuro chirurgie

Oncologie médicale

Ophtalmologie

Ophtalmologie

Ophtalmologie

ORL

Parasitologie

Parasitologie

Parasitologie

Pneumo phtisiologie

Pneumo phtisiologie

494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAoui Naoual *
 496. Pr. EL OMARI Fatima
 497. Pr. MAHI Mohamed *
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib *
 499. Pr. KEBDANI Tayeb
 500. Pr. SIFAT Hassan *
 501. Pr. HADADI Khalid *
 502. Pr. ABIDI Khalid
 503. Pr. MADANI Naoufel
 504. Pr. TANANE Mansour *
 505. Pr. AMHAJJI Larbi *

Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Réanimation médicale
 Réanimation médicale
 Traumatologie orthopédie
 Traumatologie orthopédie



Décembre 2008

Pr TAHIRI My El Hassan*
 Pr ZOUBIR Mohamed*

Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes
 Pr. AZENDOUR Hicham *
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. AMAHZOUNE Brahim *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. EL OUENNASS Mostapha
 Pr. ZOUHAIR Said*
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. AKHADDAR Ali *

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique
 Hématologie biologique
 Hématologie clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Neuro-chirurgie

Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. BASSOU Driss *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. KADI Said *

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. CHERRADI Ghizlan
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. BOUSSIF Mohamed*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. RAISSOUNI Zakaria*
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. ZOUAIDIA Fouad
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. CHADLI Mariama*

Mai 2012

Pr. Abdelouahed AMRANI
 Pr. Mounir ER-RAJI
 Pr. Mouna EL ALAOUI MHAMDI
 Pr. Ahmed JAHID

Neurologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Rhumatologie
 Traumatologie orthopédique
 Traumatologie orthopédique

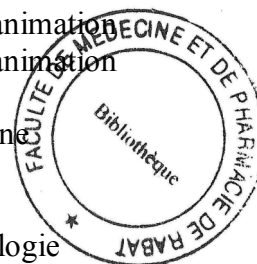


Médecine interne
 Gastro entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie réanimation
 Radiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Médecine aérologique
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Chirurgie pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie Orthopédie
 ORL
 Ophtalmologie
 Hématologie
 Anatomie pathologique
 Anatomie pathologique
 Physiologie
 Biochimie chimie
 Microbiologie

Chirurgie Pédiatrique
 Chirurgie Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. RAISSOUNI Maha*
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. BENCHEBBA Drissi*

Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Psychiatrie
 Psychiatrie
 Pneumophtisiologie
 Traumatologie Orthopédique



ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES **PROFESSEURS**

- | | |
|--|--|
| 1. Pr. ABOUDRAR Saadia | Physiologie |
| 2. Pr. ALAMI OUHABI Naima | Biochimie |
| 3. Pr. ALAOUI KATIM | Pharmacologie |
| 4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma | Histologie-Embryologie |
| 5. Pr. ANSAR M'hammed | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| 6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz | Applications Pharmaceutiques |
| 7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed | Génétique Humaine |
| 8. Pr. BOURJOUANE Mohamed | Microbiologie |
| 9. Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia | Biochimie |
| 10. Pr. DAKKA Taoufiq | Physiologie |
| 11. Pr. DRAOUI Mustapha | Chimie Analytique |
| 12. Pr. EL GUESSABI Lahcen | Pharmacognosie |
| 13. Pr. ETTAIB Abdelkader | Zootechnie |
| 14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas | Pharmacologie |
| 15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed | Chimie Organique |
| 16. Pr. IBRAHIMI Azeddine | Biotechnologie |
| 17. Pr. KABBAJ Ouafae | Biochimie |
| 18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine | Biologie |
| 19. Pr. REDHA Ahlam | Biochimie |
| 20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE M ^{ed} | Chimie Organique |
| 21. Pr. TOUATI Driss | Pharmacognosie |
| 22. Pr. ZAHIDI Ahmed | Pharmacologie |
| 23. Pr. ZELLOU Amina | Chimie Organique |

* *Enseignants Militaires*

Dédicaces

A mes chers parents

Votre volonté de nous voir réussir a été pour moi une motivation tout au long de mes études. Aucune dédicace, aucun mot, ne saurait exprimer réellement mon profond amour, mon respect et ma vive gratitude.

Veillez trouver dans ce travail le fruit de votre patience, votre courage et vos innombrables sacrifices.

Puisse dieu, le tout puissant, vous accorder longue vie et bonne santé.

A ma très chère sœur Hind

Tu as toujours été à mes côtés. Ton amour et tes précieux conseils ne m'ont jamais fait défaut.

Reçois par ce modeste travail, l'expression de toute ma tendresse.

A la mémoire de mes grands parents défunts

Vous avez toujours été dans mon esprit et dans mon cœur, je vous dédie aujourd'hui ma réussite.

Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis.

A ma grand-mère paternelle

Que dieu tout puissant te garde et te procure santé bonheur et longue vie.

A tous mes oncles, tantes, cousins et cousines

A tous mes proches

Je dédie ce modeste travail

A ma chère Jihane

Plus qu'une amie, une sœur et une complice, reçois ce travail en témoignage de ma profonde reconnaissance et en souvenir de nos années d'études de médecine partagées et pour notre amitié toujours aussi solide.

A mes amies de toujours: Asmae, Bouchra ,Houda,

Meryem, Niema, Ouissal,

*En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables
que nous avons passés ensemble.*

*Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond
et mon affection la plus sincère*

A tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer.

A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

A tous mes enseignants tout au long de mes études.

Je vous dédie ce modeste travail

Remerciements

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR Driss FERHATI
Professeur et chef du service de Gynécologie-Obstétrique M1
A la Maternité Souissi de Rabat

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse.
Vos connaissances chirurgicales étendues, votre rigueur et votre précision
ont marqué notre formation.
Veillez trouver ici l'expression de notre plus profond respect.

A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE

MADAME LE PROFESSEUR Aicha KHARBACH

Professeur et chef du service de Gynécologie-Obstétrique M3

à la Maternité Souissi de Rabat

Nous vous remercions d'avoir dirigé ce travail.

Votre disponibilité, vos réponses rapides et votre attention ont favorisé ce travail de thèse.

Votre rigueur et votre gentillesse ont suscité notre admiration.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE

PROFESSEUR Rachid BERRADA

*Professeur de Gynécologie-Obstétrique et chef du service des urgences gynéco-
obstétricales de la Maternité Souissi de Rabat*

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter de juger ce travail.

*Votre modestie, votre sympathie et votre amabilité sont dignes de
considération. Nous vous remercions pour votre écoute attentive et bienveillante
pendant ces années.*

*Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre respect, notre
admiration et notre gratitude.*

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE

PROFESSEUR Brahim RHRAB

*Professeur de Gynécologie- Obstétrique au service
de Gynécologie-Obstétrique M1 à la Maternité Souissi de Rabat*

*Veillez accepter, monsieur, nos plus sincères remerciements pour la
spontanéité et l'amabilité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail.*

Soyez assuré, monsieur, de toute notre estime et de notre profond respect.



Sommaire

PREMIERE PARTIE : THEORIE ET ETAT DES CONNAISSANCES.....	1
I-INTRODUCTION	2
II- GENERALITES.....	3
A.Historique	3
B.Embryologie	5
C.Histologie	6
D.Histopathologie des sarcomes utérins	9
1.Classification histologique OMS	9
1.1.Léiomyosarcomes	11
1.1.1 Macroscopie	11
1.1.2 Microscopie	12
a-Forme habituelle	12
b-Variantes	14
b-1 Léiomyosarcome myxoïde	14
b-2 Léiomyosarcome épithélioïde	14
1.1.3 Immunohistochimie	15
1.1.4 Cytogénétique	17
1.1.5 Diagnostic différentiel	17
1.2 Sarcomes du stroma endométrial.....	18
1.2.1 Macroscopie	19
a- Sarcomes du stroma endométrial de faible grade	19
b- Sarcomes du stroma endométrial indifférenciés	19
1.2.2 Microscopie	20
a- Sarcomes du stroma endométrial de faible grade	20
b- Sarcomes du stroma endométrial indifférenciés	21

1.2.3 Immunohistochimie	22
1.2.4 Cytogénétique	24
1.3 Adénosarcomes.....	24
1.3.1 Macroscopie	24
1.3.2 Microscopie	25
1.3.3 Immunohistochimie	27
2. Classifications FIGO/ TNM	27
3. Grading	31
DEUXIEME PARTIE : ETUDE PRATIQUE.....	32
I.MATERIEL ET METHODES.....	33
1) Objectifs de l'étude	33
2) Moyens de l'étude.....	33
3) Les critères d'inclusion	33
4) Les critères d'exclusion	33
5) Les paramètres étudiés	33
6) Les limites méthodologiques	34
II-RESULTATS.....	38
1. Caractéristiques épidémiologiques	38
1.1. Fréquence	38
1.2. Age	38
1.3. Parité	39
1.4. Contraception orale	39
1.5. Le statut ménopausique	39
1.6. Antécédents pathologiques	40
2. Etude clinique	40

2.1 Délai diagnostique	40
2.2 Circonstances de découverte de la tumeur	40
2.3 Examen clinique	42
3. Etude para clinique	42
3.1. Bilan diagnostique :.....	42
3.1.1. L'échographie pelvienne-endovaginale	42
3.1.2. L'hystéroscopie diagnostique	43
3.1.3. Curetage biopsique	43
3.1.4 Imagerie par résonnance magnétique	43
3.1.5 Tomodensitométrie	43
3.2. Bilan d'extension.....	44
3.2.1 Radiographie du thorax	44
3.2.2 Echographie abdominale	44
3.2.3 TDM thoraco abdomino pelvienne (TAP)	44
3.2.4 Urographie intraveineuse	44
3.3. Bilan d'opérabilité	44
4. Caractéristiques histologiques de la tumeur	45
4.1 Répartition histologique	45
4.2 Stades FIGO	46
4.3 Taille tumorale	46
4.4 Profondeur d'invasion du myomètre	46
4.5 Statut ganglionnaire	47
4.6 Grade	47
4.7 Nécrose, mitoses, embolies vasculaires et lymphatiques	47
4.8 Immunohistochimie	47

5. Traitement	48
5.1. Traitement chirurgical	48
5.1.1. Hystérectomie	48
5.1.2. Curages ganglionnaires pelvien et lomboaortique	49
5.1.3. Omentectomie – Résection digestive	49
5.2. Radiothérapie	49
5.3. Chimiothérapie	49
6. Evolution	50
6.1. Récidives locorégionale et à distance	50
6.2 Traitement des récurrences	50
6.3 Survie	50
TROISIEME PARTIE : DISCUSSION.....	55
I. EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE.....	56
1. Fréquence	56
2. Âge	58
3. Race	58
4. Parité	58
5. Obésité	59
6. Tabagisme	60
7. Facteurs hormonaux	60
a) Exposition au tamoxifène	60
b) Traitement hormonal substitutif (THS)	65
c) Contraception orale	66
8. Irradiation pelvienne	66
9. Ménopause.....	67

10. Hérité	67
II. ETUDE CLINIQUE	69
1. Délai diagnostique	69
2. Circonstances de découverte	69
3. Examen clinique	72
III. BILAN COMPLEMENTAIRE	74
1. Cytologie et histologie	74
1.1. Prélèvements cytologiques	74
1.2 Prélèvements histologiques	75
2. Imagerie	77
2.1. Echographie	77
2.2. Echographie doppler	79
2.3. Hystéoscopie	83
2.4. Imagerie par résonnance magnétique (IRM) pelvienne	83
2.5. Tomodensitométrie	89
2.6. La tomographie par émission de positrons au FDG	90
3. Biologie	92
IV. BILAN D'EXTENSION	94
V. DIAGNOSTIC DEFINITIF	96
VI. TRAITEMENT	98
1. Chirurgie	98
1.1. Diagnostic connu ou suspecté en pré- ou peropératoire	98
1.1.1. Voies d'abord	99
1.1.2. Modalités chirurgicales au stade initial (FIGO I-II) en fonction du type histologique	99

1.1.3 Chirurgie dans les stades avancés, phase métastatique ou en cas de récidive	104
1.2. Diagnostic méconnu avant la chirurgie	108
2. Radiothérapie	109
2.1 Léiomyosarcomes	109
2.2 Sarcomes du stroma endométrial	112
2.3 Adénosarcomes	113
2.4 Modalités de l'irradiation	114
2.5 Curiethérapie	115
3. Chimiothérapie	115
3.1. Chimiothérapie adjuvante	116
3.1.1. Léiomyosarcomes	116
3.1.2. Sarcomes du stroma endométrial	118
3.1.3. Adénosarcomes	119
3.2 Chimiothérapie aux stades avancés, métastatiques ou récidivants	119
4. Traitements combinés Chimiothérapie/ Radiothérapie	121
5. Hormonothérapie	123
6. Thérapies ciblées	126
VII. SURVEILLANCE	129
VIII. HISTOIRE NATURELLE	130
1. Survie	130
2. Potentiel évolutif locorégional et général	132
IX. FACTEURS PRONOSTIQUES	133
CONCLUSION	143
RESUME	145
BIBLIOGRAPHIE	149

Abréviations

AB	: Annexeomie bilatérale
AML	: Actine muscle lisse
ASSO	: Adénosarcome à prolifération stromale exagérée
FIGO	: Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique
HT	: Hystérectomie totale
IA	: Inhibiteurs de l'aromatase
IHC	: Immunohistochimie
INO	: Institut national d'oncologie
LMS	: Léiomyosarcome
LM	: Léiomyome
OMS	: Organisation mondiale de la santé
RA	: Récepteurs androgènes
RE	: Récepteurs des œstrogènes
RP	: Récepteurs de la progestérone
RT	: Radiothérapie
SSE	: Sarcome du stroma endométrial
THS	: Traitement hormonal substitutif
WT1	: Gène de la tumeur de Wilms 1



Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Aspects morphologiques de la différenciation sexuelle féminine

Figures 2-3 : Structure histologique de l'endomètre

Figures 4-5: Aspect macroscopique d'un léiomyosarcome utérin

Figure 6 : Aspect microscopique d'un léiomyosarcome utérin

Figure 7 : Aspects microscopiques des variantes des léiomyosarcomes

Figure 8 : Immunomarquage cytoplasmique, diffus et intense, du LMS par la desmine (IHC×400)

Figure 9 : Aspect macroscopique d'un sarcome du stroma endométrial

Figure 10 : Aspect microscopique d'un sarcome du stroma endométrial de bas grade

Figure 11: Aspect microscopique d'un sarcome du stroma endométrial indifférencié

Figure 12: Sarcome du stroma endométrial: Immunomarquage intense au CD10

Figure 13 : Aspect macroscopique d'un adénosarcome utérin

Figure 14: Aspect microscopique d'un adénosarcome utérin

Figure 15: Aspect microscopique d'un adénosarcome rappelant l'aspect des tumeurs phyllodes du sein à faible grossissement (H&E, ×100)

Figure 16: Répartition des patientes selon l'âge

Figure 17 : Répartition des patientes selon le type histologique

Figure 18: Aspect échographique d'un sarcome du stroma endométrial indifférencié

Figures 19-20 : Aspects d'un sarcome utérin au doppler couleur

Figure 21 : Aspect IRM d'un sarcome du stroma endométrial indifférencié

Figure 22: Aspect d'un sarcome utérin à l'IRM de diffusion

Figure 23: Aspect TDM d'un sarcome du stroma endométrial mimant une pathologie myomateuse bénigne

Figure 24: Aspect PET/TDM d'un léiomyosarcomes utérin

Figure 25: Taux de récurrence locale des différents types histologiques de sarcomes utérins avec ou sans radiothérapie adjuvante à partir des données de la littérature

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification OMS 2003 des sarcomes utérins

Tableau 2 : Classification histologique des sarcomes utérins (OMS 2003)

Tableau 3 : Classifications FIGO/TNM pour les LMS et SSE

Tableau 4: Classifications FIGO/TNM pour les adénosarcomes

Tableau 5: Stadification des sarcomes utérins

Tableau 6: Récapitulatif: Epidémiologie et diagnostic

Tableau 7: Récapitulatif: Traitement, résultats anatomopathologiques et évolution

Tableau 8 : Données de la littérature sur la répartition selon le type histologique

Tableau 9 : Taux de métastases ganglionnaires dans les léiomyosarcomes utérins

Tableau 10 : Taux de métastases ganglionnaires dans le SSE

Tableau 11: Impact sur la survie de la chirurgie des sites de récurrence

Tableau 12 : Effet de la radiothérapie adjuvante sur la récurrence locorégionale et à distance des LMS utérins

Tableau 13: Effet de la radiothérapie adjuvante sur la récurrence locale des SSE

Tableau 14 : Agents chimiothérapeutiques actifs dans les LMS utérins métastatiques et récidivants

Tableau 15: Agents chimiothérapeutiques inactifs dans les stades avancés des LMS

Tableau 16 : Impact de l'association Chimiothérapie+Radiothérapie sur les taux de récurrence et de survie des sarcomes utérins

Tableau 17: Effets indésirables de l'association API+RT dans les sarcomes utérins

Tableau 18: Données de la littérature sur l'hormonothérapie dans les LMS utérins

Tableau 19 : Données de la littérature sur l'hormonothérapie dans le SSE

Tableau 20 : Données de la littérature sur l'efficacité des thérapies ciblées dans les sarcomes utérins

Tableau 21: Survie globale à 5ans dans les léiomyosarcomes utérins

Tableau 22 : Survie globale à 5ans dans les sarcomes du stroma endométrial

Tableau 23: Taux de rechutes locorégionales et à distance dans les sarcomes utérins

Tableau 24 : Evolution des sarcomes utérins en fonction de l'index mitotique

Tableau 25: Impact du stade FIGO sur la survie dans les léiomyosarcomes utérins.

*Première partie :
Théorie et état des
connaissances*

I-INTRODUCTION :

Les sarcomes utérins sont des tumeurs rares, représentant 4 à 9 % seulement des tumeurs malignes de l'utérus ^[1,2]. Il s'agit d'un groupe de tumeurs hétérogènes comprenant schématiquement trois sous-types histologiques: les léiomyosarcomes, les sarcomes du stroma endométrial et les adénosarcomes.

Les carcinosarcomes qui ont longtemps été considérés comme sous-types des sarcomes utérins, sont désormais reconnus en tant que carcinomes métaplasiques par la fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique FIGO depuis 2009.

Une des caractéristiques communes des sarcomes utérins, mis à part les sarcomes du stroma de bas grade, est d'être de pronostic défavorable avec un taux de récurrence locale et surtout métastatique (volontiers pulmonaire) important.

La chirurgie occupe une place centrale dans la prise en charge des sarcomes utérins. Il existe de nombreuses publications sur les traitements adjuvants, mais peu d'entre elles concernent des essais prospectifs.

La prise en charge post-opératoire optimale n'est pas complètement définie. Une meilleure connaissance des facteurs pronostiques par l'étude de nouvelles séries de patientes permettrait de proposer des traitements adjuvants adaptés au profil évolutif de chaque patiente.

Nous rapportons dans ce travail, dix cas de sarcomes utérins traités au service M1 de la Maternité Souissi Rabat durant la période 2008-2012.

Le but de notre étude est d'analyser les données épidémiologiques, cliniques, para-cliniques des sarcomes utérins et discuter les difficultés diagnostiques et thérapeutiques qui leur sont associés à partir de notre série et d'une revue de la littérature.

II- GENERALITES

A. Historique : ^[3]

La notion de sarcome est évoquée en 1837 par HUTCHINSON qui rapporte des observations de fibromes récidivants et métastasiant.

LEBERT ^[4] en 1845 oppose aux tumeurs épithéliales malignes nées de l'endomètre, les tumeurs du tissu conjonctif nées du myomètre normal et des myomes; il les désigne sous le nom de sarcome.

Dans la même année, WAGNER et GUERSANT publient des cas de tumeurs chondro-sarcomateuses et épithélio-sarcomateuses du col utérin, dont les images histologiques sont précisées par WEBER vingt ans plus tard.

C'est VIRCHOW ^[5] (1863-1865), qui dans son traité «die Kran-Klften Geschwülste» opposa les sarcomes du col et les sarcomes du corps de l'utérus.

Le premier cas de "tumeur mixte" a été rapporté par ANDERSON et EDMANSON en 1869. Il s'agit de la tumeur mixte mésoblaslique de KHEREJ (1906) ou mülleroblastome (Mlle GAUTHIER- VILLARD, 1956).

ZENKER ^[6] a été le premier en 1864 à suggérer le concept des tumeurs homologues et hétérologues sur lequel est basée la classification des sarcomes utérins toujours en vigueur.

Depuis le rapport de ZENKER d'autres classifications ont été proposées notamment celles de OBER, BARTISH, AARO ^[7,8, 9]. La classification d'OBER a été la plus complète, il a en effet adopté les recommandations histologiques de ZENKER et a proposé de diviser les sarcomes utérins en tumeurs pures et mixtes.

KEMPSON et BARI ^[10] suivis de CLEMENT et SCULLY ^[11] ont apporté des modifications à cette classification en regroupant les sarcomes du stroma et la myose stromale endolymphatique en une seule catégorie celle des sarcomes du stroma endométrial considérant la myose stromale endolymphatique comme un sarcome du stroma endométrial de bas grade.

En 1905, PIQUAND décrit la première dégénérescence sarcomateuse tandis que MEYER introduit en 1930 la notion de sarcomes typiques et atypiques; il étudie aussi les tumeurs mixtes, les épithéliosarcomes qu'il classe en 3 catégories: tumeurs par collision, tumeurs par combinaison et tumeurs par composition.

TIFFANY et WOODRUFF-VILLARD colligent 299 cas en 1962, tandis que LAFFARGUE P. CABANNE F. et Mlle NOSNY ^[12] étudient en 1968, 711 cas publiés depuis 20 ans et font une étude sur le pronostic des sarcomes utérins. Le travail de LAFFARGUE conclut que l'hystérectomie totale exclusive est le seul traitement efficace pour les sarcomes utérins et que le fait d'y associer une radiothérapie ne prolongerait pas la survie.

BADIB et ses collaborateurs ^[13] contestent en 1969 les conclusions de LAFFARGUE en retrouvant dans les stades I (tumeurs ne dépassant pas le corps utérin) une survie à 5 ans de 74 % après le couple chirurgie / radiothérapie alors qu'elle est de 57% avec un traitement chirurgical exclusif.

Cette optimiste publication de BADIB en 1971 est acceptée avec nuance par VERHAEGHE ^[14] qui argue que le stade I est celui des faux positifs ; ce dernier note l'intérêt de la chimiothérapie locorégionale dans les formes évoluées, il proposa l'association actinomycine D, oncovin, sarcolysine.

SCHAEPMANN-VAN GEUNS ^[15] qui a rapporté en 1970, 66 cas de tumeurs mixtes et carcinosarcomes suivis à 5 ans, doute de l'efficacité de la radiothérapie et de l'hormonothérapie.

B. Embryologie : [16]

Aux stades initiaux de son développement, l'embryon humain possède de manière identique dans les deux sexes, deux systèmes de canaux urogénitaux primitifs : les canaux mésonéphrotiques ou de WOLFF et les canaux paramésonéphrotiques ou de MÜLLER ; de la 4^{ème} à la fin de la 7^{ème} semaine.

Durant la 8^{ème} semaine les voies génitales féminines se différencient et en l'absence d'AMH (Hormone anti Müllérienne) et de testostérone gonadique, les canaux de WOLFF régressent et les canaux de Müller donneront naissance aux futures trompes utérines, à l'utérus et à la partie supérieure du vagin :

- La partie céphalique du canal de Müller s'élargit, reste ouverte dans la cavité cœlomique et au contact de l'ovaire elle devient le pavillon de la trompe.
- La partie moyenne qui croise le canal de Wolff forme le reste du trajet de la trompe : Au moment de la bascule elle entraîne un repli du péritoine qui deviendra le ligament large.
- La partie caudale, accolée à son homologue controlatérale, forme le canal utéro-vaginal qui sera à l'origine de l'utérus et de la partie supérieure du vagin :
 - La cavité utérine s'individualise au 3^{ème} mois du fait de la résorption de la cloison médiane résultant de la zone d'accolement. La paroi des canaux de Müller sera à l'origine de l'endomètre, Les éléments mésenchymateux situés à son contact se différencieront pour donner le myomètre et son enveloppe conjonctive.
 - La région rétrécie sous-jacente est à l'origine des 2/3 supérieurs du vagin.

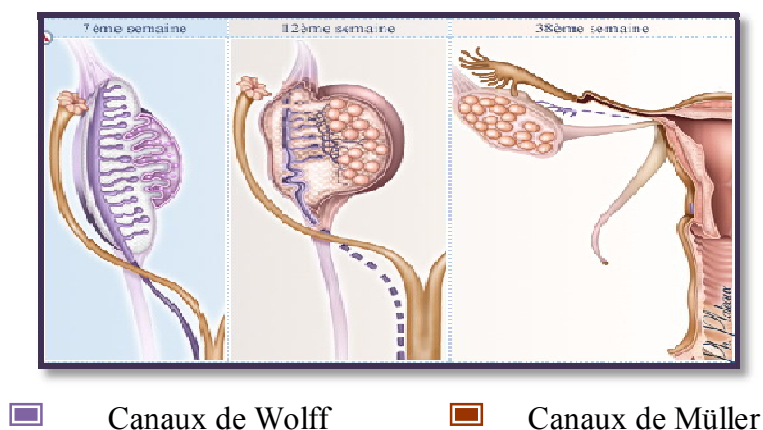


Figure1 : Aspects morphologiques de la différenciation sexuelle féminine^[16]

C. Histologie : [17,18]

Un rappel histologique s'impose pour une meilleure compréhension des différentes combinaisons tissulaires que peut contenir un sarcome utérin.

La paroi du corps utérin se divise en 3 tuniques qui sont de dehors en dedans:

▪ **L'endomètre** : composé d'un épithélium prismatique simple de type müllerien fait de cellules ciliées et de cellules glandulaires, l'épithélium et la membrane basale s'enfoncent dans le chorion sous jacent formant ainsi des glandes tubuleuses simples traversant toute la hauteur de la muqueuse. Le stroma endométrial (chorion cytogène) est un tissu conjonctif de type mésenchymateux dans lequel les glandes sont enrobées.

On distingue à l'endomètre deux couches en fonction de leur comportement pendant le cycle utérin :

- La couche fonctionnelle d'une épaisseur variable allant jusqu'à 5mm. Elle subit des modifications cycliques en réponse aux concentrations sanguines d'hormones ovariennes ; c'est elle qui se desquame au cours de la menstruation.

- La couche basale plus mince (1mm) et plus profonde n'est que peu influencée par le cycle et n'est donc pas éliminée par desquamation. C'est à partir d'elle que la couche fonctionnelle se reconstruit. La limite entre les deux couches n'est pas nette, les fonds des glandes utérines pouvant même par endroits s'enfoncer dans la tunique musculaire.

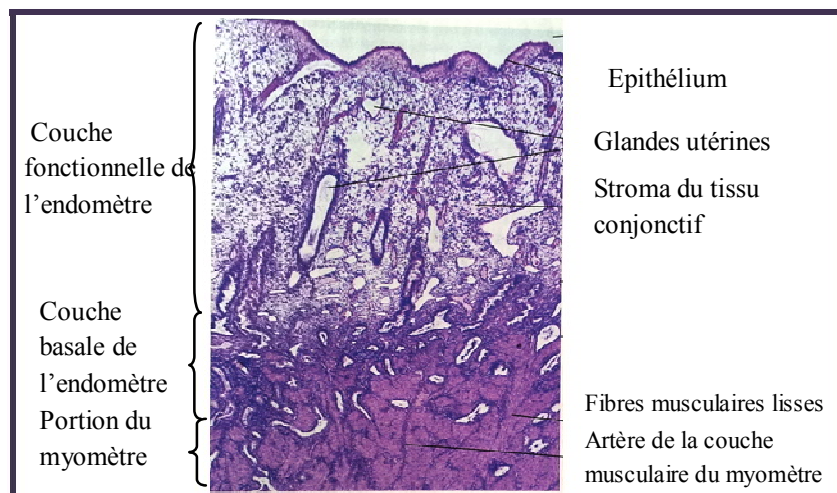
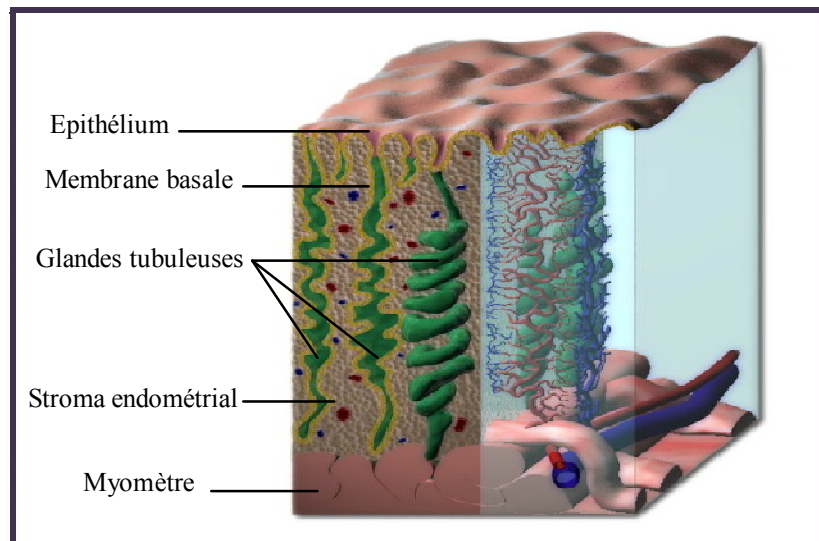
Endomètre post ménopausique : Après la ménopause, la production cyclique d'œstrogène et de progestérone par les ovaires s'interrompt et tout le tractus génital s'atrophie. L'endomètre est réduit à sa couche basale primitive et les glandes deviennent dispersées et inactives.

Les cellules de l'épithélium glandulaire deviennent cubiques ou presque prismatiques, sans signes de prolifération (pas de figure mitotique) ni d'activité sécrétoire. Le stroma est beaucoup moins riche en cellules que pendant la période reproductive et il est dépourvu de mitoses.

▪ Le myomètre : est formé d'un assemblage complexe de faisceaux longitudinaux circulaires et obliques de myocytes lisses qui présentent entre eux des jonctions ouvertes permettant une contraction synchronisée de l'ensemble du muscle .Il contient aussi du tissu conjonctif dans les gaines vasculaires.

Le myomètre s'atrophie également pendant la ménopause et la taille de l'utérus est réduite de moitié.

▪ La séreuse : formée par le péritoine doublé d'une mince couche de tissu conjonctif.



Figures 2-3 : Structure histologique de l'endomètre

D. Histopathologie des sarcomes utérins :

Les sarcomes utérins dérivent des éléments mésenchymateux constituant le corps utérin : le muscle lisse et le stroma endométrial. Elles peuvent s'associer aux tumeurs épithéliales utérines donnant lieu aux tumeurs mixtes. Les autres types tumoraux (angiosarcome, rhabdomyosarcomes....) sont beaucoup plus rares et non spécifiques de l'utérus.

1. Classification histologique OMS :

Plusieurs classifications des sarcomes utérins ont été proposées dont la dernière, celle de l'OMS (Organisation mondiale de la santé) établie en 2003. ^[19]

TUMEURS MÉSENCHYMATEUSES	
TUMEUR DU STROMA ENDOMÉTRIAL	TUMEURS MÉSENCHYMATEUSES DIVERSES
Sarcome du stroma endométrial de bas grade	Tumeur mixte du stroma endométrial et du muscle lisse
Nodule du stroma endométrial	Tumeur des cellules épithélioïdes périvasculaires
Sarcome endométrial indifférencié	Tumeur adénomatoïde
TUMEUR DU MUSCLE LISSE MYOMÉTRIAL	Autres tumeurs mésenchymateuses malignes
Léiomyosarcome	Autres tumeurs mésenchymateuses bénignes
Tumeur du muscle lisse de potentiel de malignité incertain	
Léiomyome	
TUMEURS MIXTES ÉPITHÉLIALES ET MÉSENCHYMATEUSES	
CARCINOSARCOME	ADÉNOFIBROME
ADÉNOSARCOME	ADÉNOMYOME
CARCINOFIBROME	

Tableau 1: Classification OMS 2003 des sarcomes utérins

Les sarcomes utérins y sont classés en fonction de leur caractère pur (présence de cellules malignes mésenchymateuses uniquement) ou mixte (présence de cellules mésenchymateuses et épithéliales) et de leur caractère homologue (présence de cellules malignes dérivant de cellules mésenchymateuses normalement présentes au niveau de l'utérus) ou hétérologue (présence de cellules malignes dérivant de cellules mésenchymateuses normalement absentes de l'utérus).

	Homologue	Hétérologue
Pur	Léiomyosarcome Sarcome du stroma endométrial	Rhabdomyosarcome Chondrosarcome Ostéosarcome Liposarcome
Mixte	Tumeurs malignes mésenchymateuses mixtes avec composantes homologues (carcinosarcomes, adénosarcomes)	Tumeurs malignes mésenchymateuses mixtes avec composantes hétérologues (tumeurs mixtes mésodermiques)

Tableau 2 : Classification histologique des sarcomes utérins (OMS 2003)

On distingue ainsi deux groupes principaux :

▪ Les tumeurs mésenchymateuses pures :

- **Léiomyosarcomes** : de nature conjonctive, ils se développent aux dépens des éléments mésenchymateux du myomètre.
- **Sarcomes du stroma endométrial** : de nature muqueuse, ils se développent à partir du stroma endométrial regroupant les sarcomes du stroma de bas grade et les sarcomes indifférenciés anciennement appelés sarcomes du stroma endométrial de haut grade.

▪ Les tumeurs mixtes mésenchymateuses et épithéliales : tumeurs à double contingent mésenchymateux et épithélial, le contingent stromal étant homologue ou hétérologue ;

- **Carcinosarcomes** : (ou tumeurs mixtes mésenchymateuses mülleriennes) : les carcinosarcomes associent une composante épithéliale maligne à une composante mésenchymateuse sarcomateuse qui peut être homologue (léiomyosarcome, sarcome du stroma endométrial ou fibrosarcome) ou hétérologue (chondrosarcome, ostéosarcome, rhabdomyosarcome ou liposarcome).

Les carcinosarcomes bien que toujours inclus dans la classification histologique 2003 de l'OMS qui n'a pas été renouvelée depuis, ne sont plus considérés comme sous-types des sarcomes utérins par la fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique depuis 2009 (Cf. Classification FIGO).

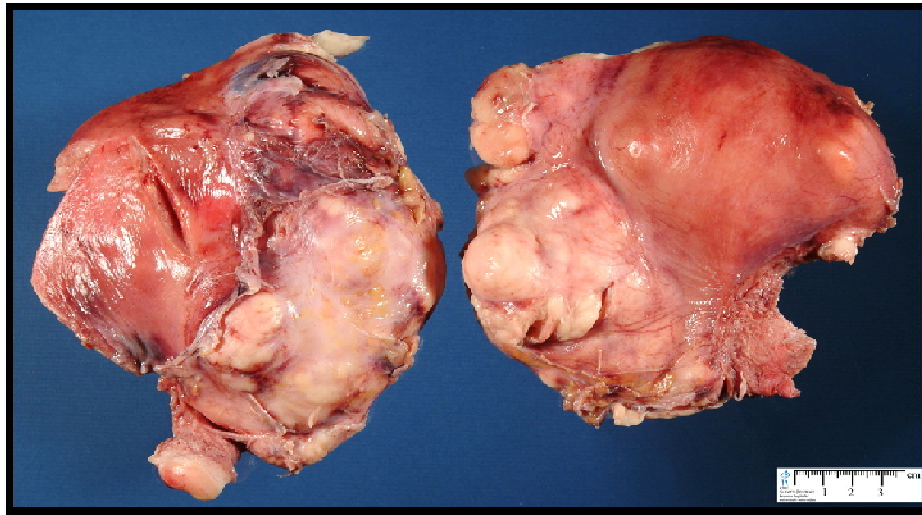
- **Adénosarcomes** associant une composante épithéliale bénigne et mésenchymateuse sarcomateuse.

1.1. Léiomyosarcomes : ^[20]

Le léiomyosarcome utérin est une tumeur mésenchymateuse maligne du corps utérin qui se développe à partir des fibres musculaires lisses.

1.1.1 Macroscopie :

Sur le plan macroscopique, la plupart des léiomyosarcomes sont intramuraux et apparaissent sous forme d'une masse unique d'environ 6 à 10 cm de consistance molle, charnue, friable et à limites floues. La surface de coupe est d'aspect gris-jaunâtre, siège de remaniements nécrotiques et hémorragiques. ^[21]



Figures 4-5 : Aspects macroscopiques d'un léiomyosarcome utérin ^[20,21]

1.1.2 Microscopie : ^[22]

a- Forme habituelle :

Il s'agit d'une tumeur hyper cellulaire formée de cellules ovales ou fusiformes de type musculaire lisse disposées en faisceaux, à cytoplasme éosinophile. Les atypies nucléaires sont marquées avec des noyaux allongés à extrémités arrondies, hyperchromatiques et un nucléole proéminent.

Un envahissement vasculaire est retrouvé dans 25% cas.

Des plages de nécrose tumorale sont classiquement présentes, mais ce critère n'est pas indispensable au diagnostic.

Actuellement, selon la classification 2003 de l'OMS, les critères histologiques d'un léiomyosarcome sont au nombre de 3 ; l'index mitotique élevé, les atypies cytonucléaires avec plus ou moins la présence de nécrose de coagulation. Mais l'index mitotique constitue le meilleur critère de malignité de ces tumeurs.

Pour résumer :

À l'examen au faible grossissement :

- Si une véritable nécrose de coagulation et des atypies nucléaires sont présentes, il s'agit d'un sarcome.
- En l'absence de nécrose, si des atypies nucléaires sont observées, il faut passer à l'objectif 40 pour compter les mitoses ;
 - ≥ 10 mitoses par 10 champs (≥ 5 si épithélioïde ou myxoïde) : il s'agit d'un sarcome; 90% des léiomyosarcomes ont ≥ 15 mitoses/10champs. ^[23]
 - < 10 mitoses par 10 champs : il s'agit d'un léiomyome atypique.

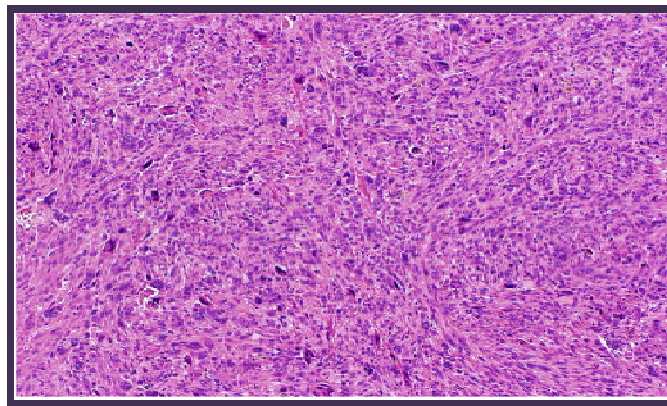


Figure 6 : Aspect microscopique d'un léiomyosarcome utérin^[2]

b- Variantes :

Deux autres types de léiomyosarcomes, beaucoup plus rares et de diagnostic plus difficile, sont parfois retrouvés.

b-1 Léiomyosarcome myxoïde : [24, 25]

Il se présente sur le plan macroscopique sous forme d'une volumineuse masse gélatineuse assez bien limitée.

Histologiquement, c'est une tumeur de faible cellularité, infiltrante avec focalement des bouquets de muscle lisse typique alternant avec des cellules mésenchymateuses indifférenciées, le tout séparé par du matériel myxoïde.

L'activité mitotique qui est le plus souvent faible (≤ 3 mitoses / 10 champs) n'est pas un critère diagnostique ainsi la présence, même focale, d'atypies nucléaires modérées à marquées et l'infiltration du myomètre adjacent sont des critères de malignité dans ce contexte.

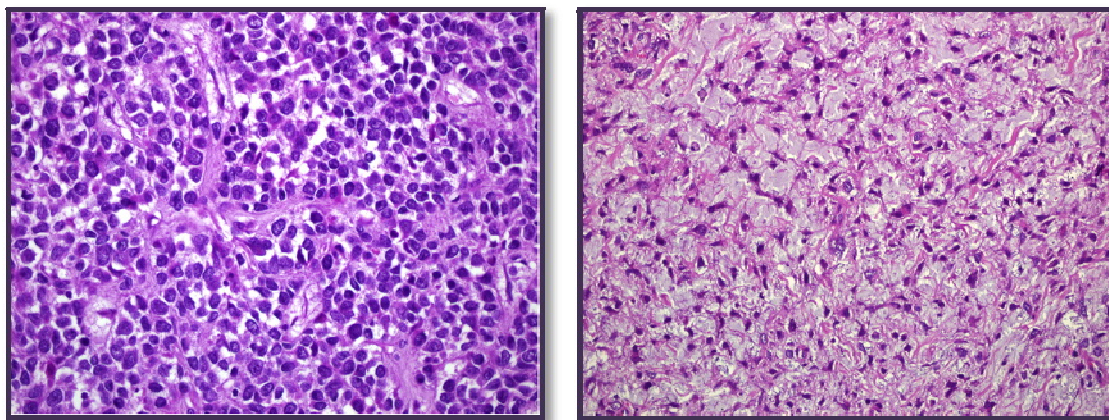
Cette variante se comporte de manière très virulente et doit être considérée comme un léiomyosarcome de haut grade.

b-2 Léiomyosarcome épithélioïde: [26]

Cette tumeur est caractérisée par une prolifération de cellules arrondies avec un cytoplasme éosinophile ou clair (léiomyosarcomes à cellules claires).

Les léiomyomes épithélioïdes avec atypies nucléaires et un index mitotique supérieur à 5 mitoses sur 10 champs X 400 sont considérés comme léiomyosarcomes. L'absence de nécrose de coagulation ne confirme pas à elle seule le caractère bénin de la tumeur.

Les tumeurs épithéloïdes de grande taille avec un index mitotique modéré (2 à 4 mitoses/10 champs) doivent être classées comme tumeurs musculaires lisses épithéloïdes à potentiel de malignité incertain (voir diagnostic différentiel)



Léiomyosarcome myxoïde

Léiomyosarcome épithéloïde

Figure 7 : Aspects microscopiques des variantes des léiomyosarcomes utérins^[2]

1.1.3 Immunohistochimie :^[27,28]

Les léiomyosarcomes expriment les marqueurs conjonctifs tels que l'actine muscle lisse (AML), la desmine, la h-caldesmone et l'histone déacétylase 8 (HDCA8). Les léiomyosarcomes épithéloïdes peuvent exprimer les marqueurs épithéliaux comme la cytokératine et l'antigène de la membrane épithéliale (EMA).

De nombreux auteurs ^[29, 30, 31] concluent à la meilleure spécificité de la h-caldesmone et à la meilleure sensibilité de la desmine et de l'AML dans la différenciation musculaire lisse.

La vimentine qui est aussi un marqueur des cellules mésenchymateuses est souvent positive dans les léiomyosarcomes. ^[2, 32,33]

L'immunomarquage des LMS à l'antigène CD10 est le plus souvent faible, voire absent ^[34] toutefois, un marquage de plus de 50% a été rapporté dans des études plus récentes. ^[2,33]

L'expression des récepteurs œstrogéniques, progestéroniques et androgènes dans les léiomyosarcomes a varié de 0 à 100%. ^[28, 35- 40]. L'expression du ratio RE- α /RE- β dans les LMS a été de 0.06 dans une étude menée par Rodriguez et al. en 2011. ^[41]

Par ailleurs, l'expression des marqueurs de prolifération, les protéines Ki-67, p16 et p53 ainsi que le récepteur de l'acide hyaluronique CD44 permettent de distinguer les léiomyosarcomes des léiomyomes bénins.

L'expression de Ki67 est souvent associée à un mauvais pronostic, contrairement à l'expression de bcl-2 qui serait associée à une survie plus prolongée. ^[42]

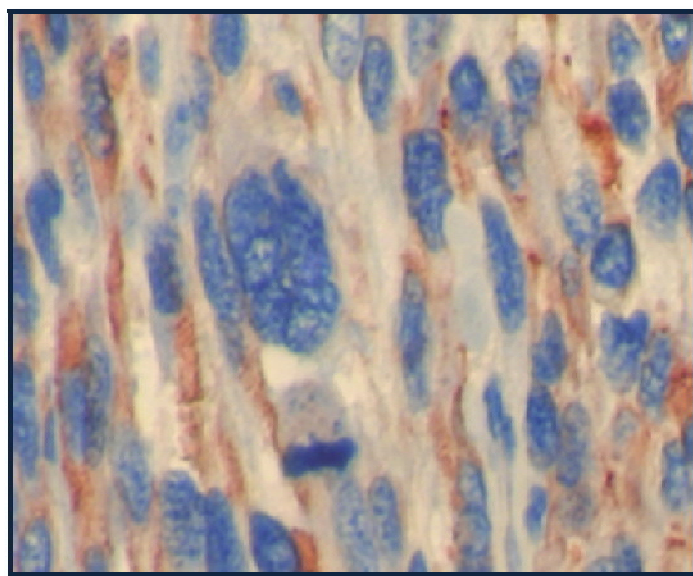


Figure 8: Immunomarquage cytoplasmique, diffus et intense, du LMS par la desmine (IHC×400).^[27]

1.1.4 Cytogénétique :^[43]

Les léiomyosarcomes ne sont pas caractérisés par des anomalies chromosomiques spécifiques néanmoins les anomalies les plus fréquemment rapportées sont :

- Translocations et délétions 1p13 → *1pter*;
- Monosomies des chromosomes 18 et 22.
- Monosomie chromosome 6.

Récemment, A. COOSEMANS et al.^[44] ont identifié l'expression du gène WT1 localisé au niveau du chromosome 11p 13, ce gène a fait l'objet de plusieurs études de thérapies ciblées et pourrait constituer une alternative intéressante dans le traitement adjuvant des sarcomes utérins.

1.1.5 Diagnostic différentiel :

Le diagnostic différentiel avec les tumeurs bénignes, léiomyomes ou les tumeurs musculaires lisses à potentiel malin incertain STUMP (tumeurs qui présentent certains mais pas tous les critères de malignité) s'avère parfois délicat et d'interprétation difficile et subjective.

Certains léiomyomes peuvent présenter des atypies cellulaires, une nécrose ou une activité mitotique importante, rendant le diagnostic différentiel avec les léiomyosarcomes plus difficile, et à l'inverse certains léiomyosarcomes, et plus spécifiquement les variantes épithéloïdes ou myxoïdes peuvent être difficilement différenciables des léiomyomes.

De nombreuses études ont cherché à identifier, sur des critères histologiques et immuno-histochimiques, des marqueurs diagnostiques de LMS notamment celles de Chen L^[46] et O'Neill^[47] qui ont montré la surexpression statistiquement significative en immunohistochimie des protéines **p16** surtout, **p53** , du **MIB1** et de **Ki-67** dans les

léiomyosarcomes alors qu'elles n'étaient pas ou très peu exprimées dans les léiomyomes et les tumeurs musculaires lisses à potentiel malin incertain.

La recherche d'une surexpression de la p 16 pourrait donc être utilisée en cas de doute diagnostique avec ces tumeurs.

Actuellement certains auteurs proposent l'utilisation d'une nouvelle technique cytogénétique, la CGH array pour le diagnostic différentiel des tumeurs musculaires lisses du corps utérin en comparant des profils aCGH de léiomyomes, léiomyosarcomes et léiomyomes à potentiel de malignité incertain pour trouver des profils génomiques permettant de classer les tumeurs à potentiel incertain dans la catégorie des léiomyomes ou des léiomyosarcomes. ^[43]

1.2 Sarcomes du stroma endométrial:

Il s'agit de tumeurs malignes du stroma endométrial infiltrant le myomètre et les espaces vasculaires composées de cellules ressemblant à celles du stroma endométrial lors de la phase proliférative du cycle menstruel.

Actuellement et selon la classification OMS 2003, les SSE sont classés en 2 entités :

- les sarcomes du stroma endométrial de faible grade (communément appelés sarcomes du stroma endométrial par la majorité des auteurs américains qui considèrent que le SSE est par définition une tumeur de bas grade) : tumeur infiltrante, avec extension intra-vasculaire, présentant les aspects morphologiques et immunophénotypiques des cellules du chorion cytogène ;
- et les sarcomes indifférenciés (remplaçant le terme de sarcomes du stroma endométrial de haut grade selon l'ancienne classification) : Il s'agit de sarcomes ne présentant pas obligatoirement les aspects morphologiques ou immunophénotypiques du chorion cytogène.

1.2.1 Macroscopie : [47,48]

a- Sarcomes du stroma endométrial de faible grade :

Tumeur unique à développement endométrial infiltrant diffusément le myomètre avec extension vasculaire et lymphatique le plus souvent.

A la coupe :

- La composante intra- endométriale est de consistance molle, blanc grisâtre, la surface est lisse parfois polypoïde.
- La composante intra- myométriale aux limites très imprécises peut revêtir trois aspects principaux :
 - Epaississement diffus du myomètre sans formation tumorale caractéristique.
 - Formation tumorale nodulaire ou multinodulaire de consistance molle, de coloration jaunâtre ou grisâtre.
 - Infiltration tumorale mal limitée de coloration rosée, jaunâtre ou grisâtre organisée en nodules et en cordons intramyométriaux

Les foyers de nécrose sont rares par définition.

b-Sarcomes du stroma endométrial indifférenciés :

Ils se présentent sous forme de nodules polypoïdes volumineux comblant la cavité utérine et infiltrant massivement le myomètre.

A la coupe, ils sont de consistance charnue et de coloration grisâtre à jaunâtre. Des remaniements nécrotiques et hémorragiques sont souvent observés.

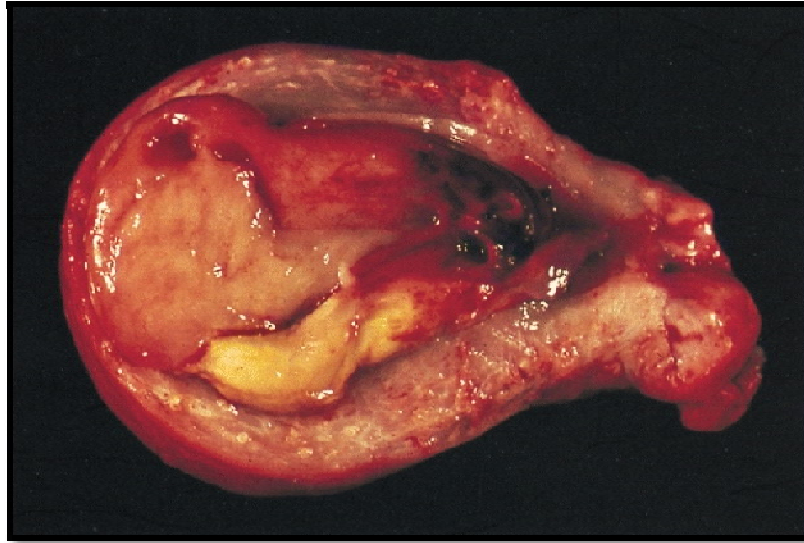


Figure 9 : Aspect macroscopique d'un sarcome du stroma endométrial^[47]

1.2.2 Microscopie : [47,48]

a- Sarcomes du stroma endométrial de faible grade :

Prolifération tumorale faite de cellules de petite taille et d'aspect relativement uniforme. Les noyaux sont arrondis ou ovalaires, avec de fines granulations chromatiques dispersées de manière homogène et un nucléole de petite taille.

Le cytoplasme, peu abondant est souvent mal visible et les limites cellulaires imprécises.

La présence d'artérioles spiralées comme celles retrouvées dans l'endomètre pendant sa phase proliférative est caractéristique des SSE de faible grade de même que l'envahissement de la lumière des structures veineuses et des lymphatiques donnant un aspect vermiforme.

Une hyalinisation périvasculaire parfois marquée est fréquemment observée.

Les atypies nucléaires sont minimales voire absentes et l'activité mitotique est faible, le plus souvent inférieure à 10 pour 10 champs à fort grossissement (X400), néanmoins un index mitotique élevé ne peut à lui seul mettre en doute le diagnostic de SSE de bas grade. La nécrose est absente.

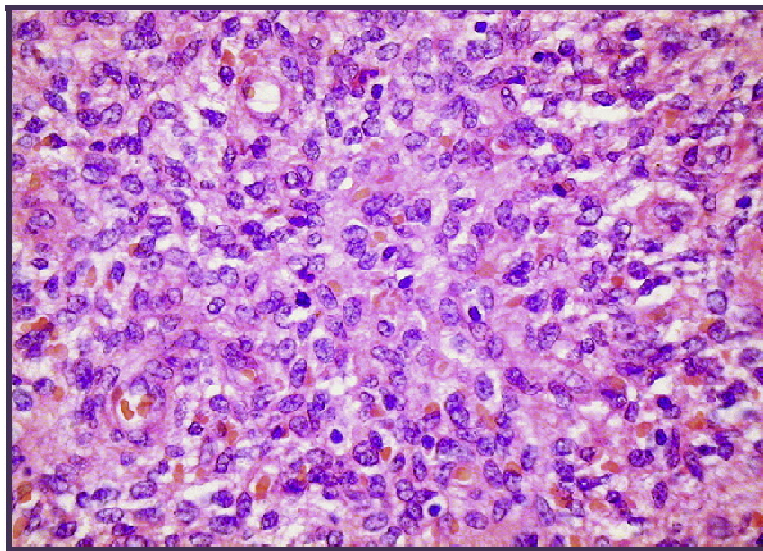


Figure 10 : Aspect microscopique d'un sarcome du stroma endométrial de bas grade^[47]

b- Sarcomes du stroma endométrial indifférenciés :

Prolifération de cellules atypiques plus larges à cytoplasme éosinophile avec des noyaux denses et volumineux, un nucléole plus proéminent et une chromatine moins fine.

Certains critères sont hautement évocateurs du sarcome endométrial indifférencié notamment :

- L'invasion destructive du myomètre.
- Des zones d'hémorragie et de nécrose sont fréquemment présentes.
- L'irrégularité et le pléomorphisme vasculaire.
- L'aspect vermiciforme caractéristique du SSE de faible grade est absent.

- Atypies cellulaires marquées.
- Index mitotique élevé > 10 mitoses / 10 champs approchant parfois les 50 mitoses/10 champs dans les zones de haute activité cellulaire.

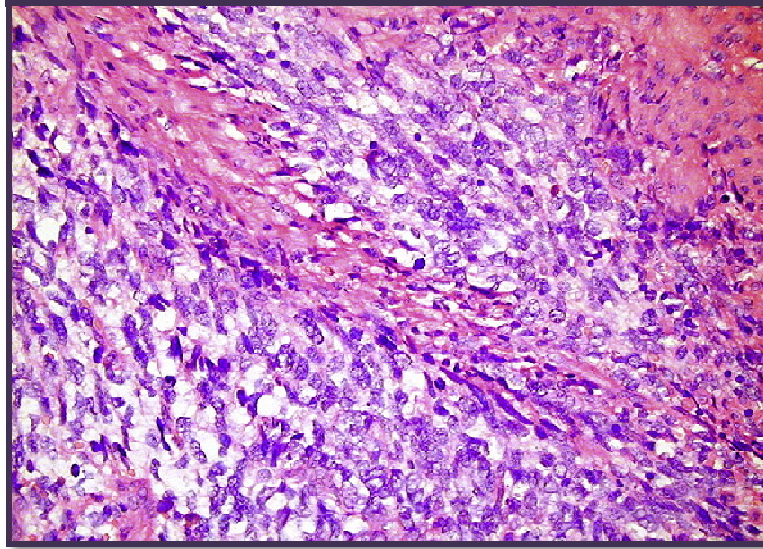


Figure11 : Aspect microscopique d'un sarcome du stroma endométrial indifférencié^[47]

1.2.3 Immunohistochimie :^[27,28]

Le recours à l'immunohistochimie est souvent sollicité pour différencier les sarcomes du stroma endométrial des tumeurs musculaires lisses, les progrès actuels dans ce domaine ont rendu cette distinction plus facile.

La glycoprotéine membranaire CD10 est exprimée par les cellules du stroma endométrial qu'elles soient normales ou tumorales. C'est le marqueur le plus spécifique des SSE néanmoins, les tumeurs musculaires lisses, tumeurs mixtes mülleriennes et même les rhabdomyosarcomes peuvent être positifs au CD10 mais de manière moins intense ainsi l'utilisation de ce marqueur seul n'est pas d'une grande aide dans le diagnostic différentiel, il est recommandé d'y associer d'autres marqueurs

tels que la desmine et la h-caldesmone qui sont généralement négatifs ou du moins ont une positivité focale dans les SSE.

Le diagnostic différentiel est plus difficile avec les léiomyomes à haute cellularité car les deux expriment le CD10 et partagent la même cellularité et dans ce cas les résultats immunohistochimiques doivent être corrélés aux aspects morphologiques.

Au total: la majorité des SSE sont CD10 (+) / h-caldesmone (-) / desmine (+/-), et la plupart des tumeurs musculaires lisses sont h-caldesmone (+) / desmine(-) / CD10 (+/-)

D'autres marqueurs musculaires tels que la myosine, la myogénine, la myoD1 et les récepteurs à l'ocytocine peuvent aider au diagnostic différentiel entre les SSE et les tumeurs musculaires lisses.

Parfois les SSE expriment focalement la vimentine, l'actine et la cytokératine.

Par ailleurs les SSE de bas grade expriment fréquemment les récepteurs hormonaux à l'œstrogène et à la progestérone contrairement aux sarcomes indifférenciés qui manquent d'expression des RE et RP mais sont fortement positif à l'EGFR (récepteur épidermique de facteur de croissance).

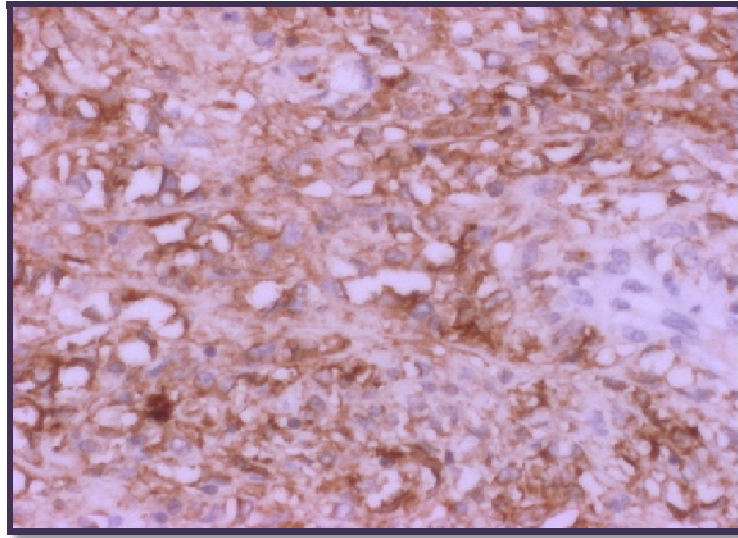


Figure 12 : Sarcome du stroma endométrial : Immunomarquage intense au CD10 (×20)^[27]

1.2.4 Cytogénétique :^[43, 49]

Du point de vue cytogénétique, les aberrations chromosomiques au niveau des sarcomes du stroma endométrial sont nombreuses et hétérogènes. L'anomalie la plus fréquemment rapportée dans la littérature est la translocation $t(7;17)(p15;q21)$ aboutissant à la constitution du gène de fusion JAZF1/JJAZ1(SUZ12) qui est le marqueur génétique des nodules du stroma endométrial et des SSE de bas grade.

1.3 Adénosarcomes^[2, 21, 22]

Tumeur biphasique associant une composante épithéliale bénigne et une composante mésenchymateuse sarcomateuse.

1.3.1 Macroscopie :

Masse unique polypoïde à base d'implantation large, la surface de section est brunâtre avec des remaniements nécrotiques et hémorragiques. Généralement, il n'existe pas d'envahissement myométrial.

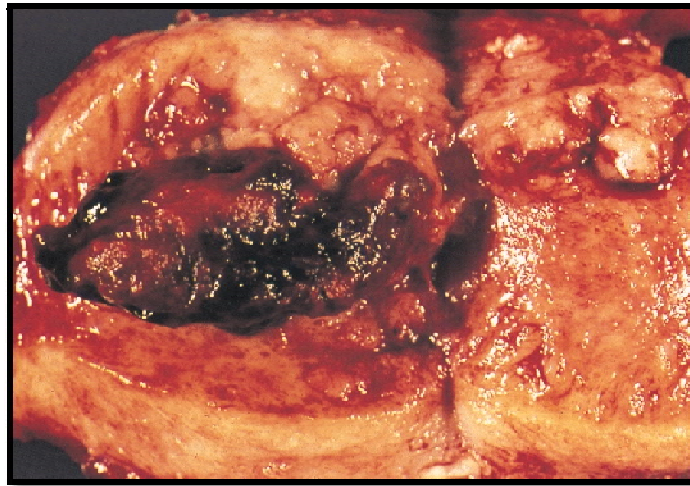


Figure 13 : Aspect macroscopique d'un adénosarcome utérin ^[21]

1.3.2 Microscopie :

Sur le plan histologique, ces tumeurs rappellent les tumeurs phyllodes du sein au faible grossissement.

➤ La composante épithéliale est faite de glandes d'architecture irrégulière, foliacée ou en fentes. On observe souvent des projections stromales polypoïdes intra-glandulaires. Les cellules épithéliales non atypiques sont cylindriques ciliées, parfois pseudo-stratifiées. Des atypies cytonucléaires discrètes peuvent être observées.

➤ La composante conjonctive est très cellulaire, elle est caractérisée par une condensation stromale périglandulaire spécifique aux adénosarcomes. Les atypies cytonucléaires sont modérées à sévères, une activité mitotique supérieure à 2 mitoses par 10 champs est suffisante pour confirmer le diagnostic. On retrouve dans 10 à 15% des cas des foyers de différenciation hétérologue (cartilagineuse, adipeuse..).

Il existe une variante à l'adénosarcome, c'est l'adénosarcome à prolifération stromale exagérée (Uterine adenosarcoma with sarcomatous overgrowth : ASSO) où la composante sarcomateuse de haut grade constitue plus de 25% de la tumeur, l'activité mitotique est élevée >10 mitoses/10champs, les atypies nucléaires sont marquées.

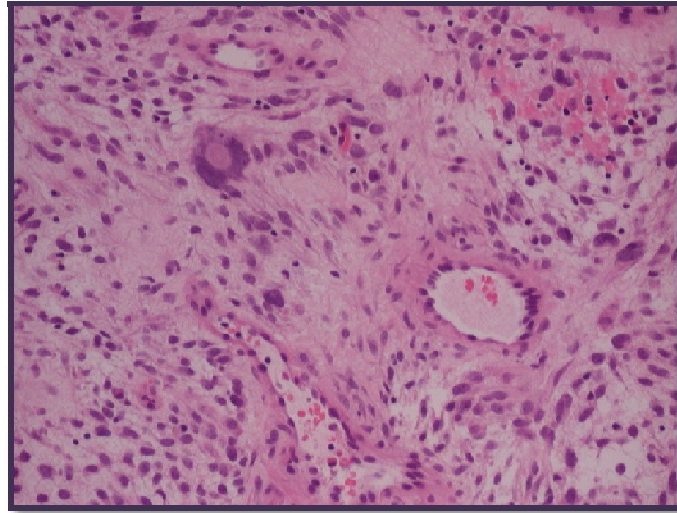


Figure 14: Aspect microscopique d'un adénosarcome utérin ^[2]

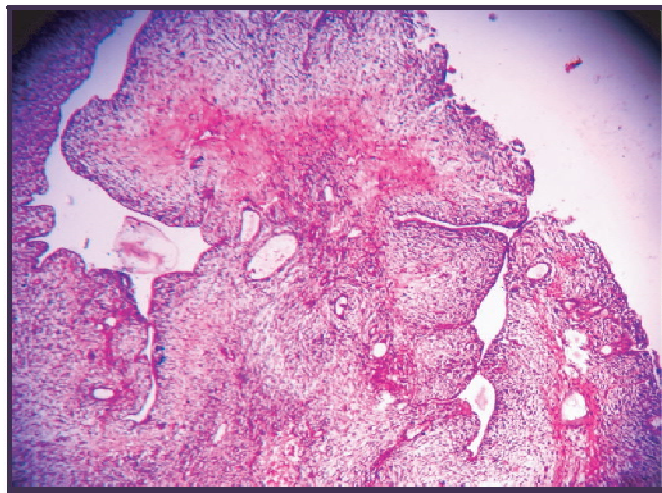


Figure 15: Aspect microscopique d'un adénosarcome rappelant l'aspect des tumeurs phyllodes du sein à faible grossissement (H&E, $\times 100$) ^[28]

1.3.3 Immunohistochimie :

Dans la forme habituelle, l'immunophénotypage ressemble à celui du SSE ; les cellules mésenchymateuses expriment le CD10, les récepteurs à la progestérone et à l'œstrogène et occasionnellement l'actine anti-muscle lisse et la caldesmone. Les cellules épithéliales expriment la cytokératine.

Dans le cas des ASSO, la composante mésenchymateuse présente une prolifération plus importante de Ki-67 et p 53 mais présente une perte d'expression de CD10 et des récepteurs oestrogéniques, les récepteurs à la progestérone peuvent être positifs.

2. Classifications FIGO/ TNM : ^[50]

Les deux classifications les plus utilisées sont celles de la FIGO (Fédération Internationale des Gynécologues-Obstétriciens) et la TNM.

Une nouvelle classification FIGO des sarcomes utérins a été approuvée et publiée en 2009, elle intéresse les léiomyosarcomes, les sarcomes du stroma endométrial et les adénosarcomes et exclut les carcinosarcomes du groupe des sarcomes utérins.

En effet, l'histogenèse des carcinosarcomes a longtemps été un sujet de controverse. Ils sont traditionnellement considérés comme des sous-types de sarcomes utérins, mais ces dernières années, certaines données de la littérature ont suggéré qu'ils évolueraient plus comme des carcinomes métaplasiques que comme de véritables sarcomes. ^[2,51, 52, 53]

Quatre théories ont été proposées : ^[51—54]

- 1) **Théorie de collision ou de convergence :** Considère que les composantes cellulaires carcinomateuses et sarcomateuses se développent indépendamment à partir de clones cellulaires distincts et se forment donc selon un processus biclonal.

- 2) **Théorie de combinaison:** Les deux composantes, épithéliale et mésenchymateuse, dérivent d'une même cellule souche multipotente.
- 3) **Théorie composition :** Caractérisée par une transformation maligne de deux types cellulaires dans un même site.
- 4) **Théorie de conversion :** La plus communément admise, considère que la double composante carcinomateuse et sarcomateuse est monoclonale, provenant du même clone néoplasique, la composante sarcomateuse se développant secondairement au sein des foyers carcinomateux en réponse à la sécrétion locale de facteurs de croissance et/ou de cytokines. Ces différents facteurs locaux seraient à l'origine d'une dédifférenciation des cellules carcinomateuses en cellules sarcomateuses. L'existence de critères de transition entre les composantes sarcomateuse et carcinomateuse sur les plans morphologique, ultrastructural et immuno-histochimique vont dans le sens de cette seconde hypothèse. Cette tumeur est également assimilée aux autres carcinosarcomes retrouvés dans d'autres organes (ovaires, sein, rein, tube digestif, poumon) et dont l'origine monoclonale est bien établie.

D'autres caractéristiques confortent cette théorie :

- L'association fréquente des carcinosarcomes et des adénocarcinomes de l'endomètre dans la même pièce d'hystérectomie.
- La récurrence fréquente des carcinosarcomes sous forme d'adénocarcinomes purs et vice-versa.
- Une tendance métastatique commune aux carcinosarcomes et adénocarcinomes avec une atteinte ganglionnaire fréquente.
- La sensibilité des carcinosarcomes aux mêmes agents chimiothérapeutiques que les adénocarcinomes notamment la cisplatine.

Ainsi, bien que les carcinosarcomes aient longtemps été considérés comme des sous-types des sarcomes utérins, ces tumeurs sont désormais reconnues comme des adénocarcinomes métaplasiques par la FIGO et sont exclues des études récentes menées sur les sarcomes utérins et ne seront donc pas traitées dans notre étude. ^[50]

Les tableaux n° 3-4 reprennent les 2 classifications FIGO et TNM qu'on a fusionné pour les différents types histologiques.

Tableau 3 : Classifications FIGO/TNM pour les LMS et SSE ^[50]

Classification TNM	Stade FIGO	Description
T1	I	Tumeur limitée à l'utérus
T1a	IA	Taille tumorale < 5cm
T1b	IB	Taille tumorale > 5cm
T2	II	Extension au pelvis
T2a	IIA	Atteinte annexielle
T2b	IIB	Extension pelvienne au delà de l'utérus et des annexes
T3	III	Envahissement de l'abdomen
T3a	IIIA	Envahissement d'un seul site
T3b	IIIB	Envahissement > 1site
N1	IIIC	Métastases des ganglions lymphatiques régionaux (pelviens et/ou paraaortiques)
T4	IVA	Atteinte de la vessie ou la muqueuse rectale
M1	IVB	Métastases à distance

Tableau 4 : Classifications FIGO/TNM pour les adénosarcomes^[50]

Classification TNM	Stade FIGO	Description
T1	I	Tumeur limitée à l'utérus
T1a	IA	limitée à la muqueuse (endomètre ou endocol)
T1b	IB	atteinte myomètre $\leq \frac{1}{2}$ épaisseur
T1c	IC	atteinte myomètre $> \frac{1}{2}$ épaisseur
T2	II	Extension au pelvis
T2a	IIA	Atteinte annexielle
T2b	IIB	Extension pelvienne au delà de l'utérus et des annexes
T3	III	Envahissement de l'abdomen
T3a	IIIA	Envahissement d'un seul site
T3b	IIIB	Envahissement > 1 site
N1	IIIC	Métastases des ganglions lymphatiques régionaux (pelviens et/ou paraaortiques)
T4	IVA	Atteinte de la vessie ou la muqueuse rectale
M1	IVB	Métastases à distance

Tableau 5 : Stadification des sarcomes utérins

Stade I	T1	N0	M0
Stade IA	T1a	N0	M0
Stade IB	T1b	N0	M0
Stade IC*	T1c*	N0	M0
Stade II	T2	N0	M0
Stade IIA	T2a	N0	M0
Stade IIB	T2b	N0	M0
Stade IIIA	T3a	N0	M0
Stade IIIB	T3b	N0	M0
Stade IIIC	T1, T2, T3	N1	M0
Stade IVA	T4	∇N	M0
Stade IVB	∇ T	∇N	M1

***Stade IC n'est pas valable pour les léiomyosarcomes et les sarcomes du stroma endométrial**

3. Grading : ^[55]

Il n'existe pas de système de grading propre aux sarcomes utérins. Les différents systèmes servent pour la classification de l'ensemble des sarcomes des tissus mous.

Le plus utilisé est le modèle proposé par les Centres Anti-Cancéreux Français (FNCLCC)

Trois grades sont calculés en additionnant les différents scores.

Différenciation tumorale :

Score 1 : Sarcomes ressemblant à un tissu adulte normal.

Score 2 : Sarcomes pour lesquels le diagnostic histologique est certain.

Score 3 : Sarcomes indifférenciés et sarcomes pour lesquels le type histologique est incertain.

Index mitotique (surface du champ : 0,174 mm²) :

Score 1 : 0 à 9 mitoses pour 10 HPF (pour 10 champs à l'objectif X 40)

Score 2 : 10 à 19 mitoses pour 10 HPF

Score 3 : Plus de 19 mitoses pour 10 HPF

Nécrose tumorale :

Score 0 : Absence de nécrose

Score 1 : < 50 % de nécrose tumorale

Score 2 : > 50 % de nécrose tumorale

Grade 1 : somme des scores = 2-3 (risque métastatique faible)

Grade 2 : somme des scores = 4-5 (risque métastatique réel)

Grade 3 : somme des scores = 6-8 (risque métastatique élevé)

Le grade d'un sarcome peut se modifier au cours de l'évolution

Deuxième partie :
Etude pratique

I. MATERIEL ET METHODES

1) Objectifs de l'étude

Le but de cette étude est de revoir notre expérience sur les sarcomes utérins, d'analyser leurs caractéristiques cliniques et histopathologiques, de discuter des difficultés diagnostiques et thérapeutiques qui leur sont associées et de comparer notre série aux données de la littérature.

2) Moyens de l'étude

Notre étude porte sur 10 cas de sarcomes utérins colligés au service de gynécologie et d'obstétrique M1 de la Maternité Souissi Rabat. C'est une étude rétrospective qui s'étale sur une période de 5 ans du 01 Janvier 2008 au 31 Décembre 2012.

3) Les critères d'inclusion :

Nous avons retenu tous les dossiers ayant pour diagnostic histologique un sarcome primitif du corps de l'utérus.

4) Les critères d'exclusion :

Ont été exclues toutes les patientes chez qui le diagnostic des prélèvements histologiques en préopératoire indiquait un sarcome utérin alors que l'examen anatomopathologique définitif de la pièce opératoire concluait à un carcinome de l'endomètre, à une hyperplasie endométriale ou encore une tumeur musculaire de potentiel de malignité incertain.

5) Les paramètres étudiés :

Les données de cette étude rétrospective ont été recueillies à partir du registre du service de gynécologie et d'obstétrique M1 à la Maternité Souissi, et à partir des dossiers médicaux des malades ayant été hospitalisées au service.

Pour certaines patientes, les données concernant le suivi (date des dernières nouvelles, état aux dernières nouvelles, la survenue de récurrences locorégionales ou métastatiques, et leur prise en charge) ont été recueillies dans les archives de l'institut national d'oncologie à Rabat.

Une fiche d'exploitation a été établie pour chaque patiente permettant de faciliter le recueil et l'analyse des différents paramètres cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs.

6) Les limites méthodologiques :

Comme toute étude rétrospective, les difficultés majeures que nous avons rencontrées étaient liées à l'exploration des dossiers médicaux du service.

Certaines données manquaient : méthodes contraceptives utilisées, antécédents familiaux, poids, données de l'examen clinique des autres appareils et surtout les coordonnées des patientes ce qui a rendu leur suivi post thérapeutique difficile voire impossible dans certains cas.

FICHE D'EXPLOITATION

Nom, prénom : N° d'entrée : Date d'entrée :

Age : Origine : NSE :

Antécédents personnels :

- Gynécologiques :

- Ménarche : Cycles menstruels :

- Contraception : Oui ☐ Non ☐

- Séquentielle ☐ Combinée ☐ Durée :

- Ménopause : Oui ☐ Non ☐

- THS : Oui ☐ Non ☐

- Tamoxifène : Oui ☐ Non ☐

- Obstétricaux :

Parité : Gestité : Nombre enfants vivants :

Age 1^{ère} grossesse : Allaitement :

- Médicaux :

Diabète : Oui ☐ Non ☐ HTA : Oui ☐ Non ☐ Obésité : Oui ☐ Non ☐

Néoplasiques :

Autres :

- Chirurgicaux :

- Toxiques :

Antécédents familiaux :

Circonstances de découverte :

.....
.....

Examen clinique :

Examen général : Etat général :

Poids :

TA :

T° :

Conjonctives :

Examen gynécologique :

- Examen au speculum :

Aspect du col : sain ☐ infiltré ☐

Envahissement des parois vaginales :

- TV :

Augmentation du volume utérin : Oui ☐ Non ☐

Sensibilité de l'utérus :

Mobilité :

Envahissement des parois vaginales :

- TR :

Envahissement des paramètres :

- Examen des seins :

Aires ganglionnaires :

Examen des autres appareils :

.....

.....

Examens complémentaires :

- Echographie pelvienne :
- Hystérocopie :
- Curetage biopsique :
- TDM :
- IRM :

Bilan d'extension :

- Radiographie thorax :
- FCV :
Envahissement cervical : oui ☐ non ☐
- Echographie abdominale :
- TDM thoracoabdominale :
- UIV :
- Cystoscopie :

Traitement :

- **Chirurgie :**
Technique :
- **Radiothérapie :**
- **Chimiothérapie :**
- **Hormonothérapie:**.....

Surveillance post thérapeutique immédiate :

.....

Données anatomo-pathologiques :

- **Type histologique :**

Léiomyosarcome ☐ Sarcome du stroma endométrial ☐ Adénosarcome ☐

Autres

.....

- **Infiltration myométriale :** superficielle ☐ profonde ☐
- **Immunohistochimie :**
- **Grade :**
- **Stade FIGO :**

Surveillance post thérapeutique à distance :

- **Moyens et rythme :**
- **Récidive loco régionale :**
- **Métastases à distance :**
- **Survie :**

II-RESULTATS

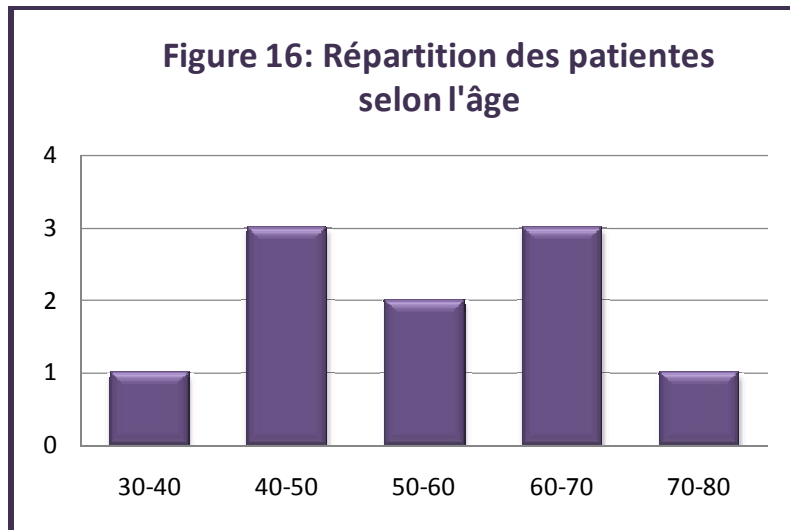
1. Caractéristiques épidémiologiques :

1.1.Fréquence :

Durant une période de cinq ans (s'étalant du 01/01/2008 au 31/12/2012) 107 cas de cancers de l'endomètre ont été colligés au service de gynécologie-obstétrique M1 à la Maternité Souissi Rabat, parmi lesquels on compte 10 sarcomes utérins soit 9 %.

1.2.Age :

L'âge moyen des patientes hospitalisées pour sarcomes utérins est de 54,7 ans avec des âges extrêmes allant de 36 à 72 ans.



Nous avons étudié l'âge moyen des patientes en fonction du type histologique.

Les patientes ayant été traitées pour léiomyosarcome sont en moyenne âgées de 53 ans, celles traitées pour un sarcome du stroma endométrial avaient en moyenne 52 ans, la seule patiente suivie pour sarcome polymorphe avait 72 ans.

1.3.Parité :

Dans notre série, 80 % des patientes étaient multipares, la parité des femmes incluses dans l'étude variait entre 0 et 10 enfants avec une moyenne de 4,4 enfants.

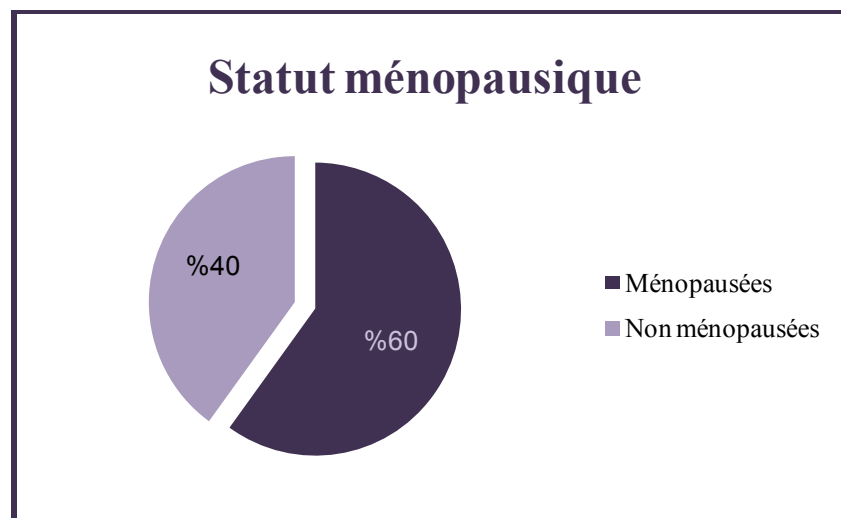
1.4.Contraception orale

La notion de contraception hormonale orale a été retrouvée chez 40 % des patientes, le type de contraceptifs oraux utilisés et la durée moyenne de prise n'étaient pas mentionnés sur les dossiers médicaux.

1.5.Le statut ménopausique :

La majorité des patientes étaient ménopausées à la date du diagnostic (60%), aucune d'entre elles n'était sous traitement hormonal substitutif.

Le pourcentage des patientes ménopausées était de 50 % dans la population des léiomyosarcomes et 66 % pour les sarcomes du stroma endométrial.



1.6. Antécédents pathologiques :

40% de nos patientes n'avaient aucun antécédent pathologique particulier.

Cependant, 20% présentaient un antécédent de diabète ou d'hypertension artérielle et 4 patientes avaient d'autres antécédents :

- ✓ Un cas de tuberculose pulmonaire
- ✓ Une thyroïdectomie pour goitre
- ✓ Une hyperprolactinémie sous traitement médical
- ✓ Un dernier cas d'hystérectomie totale interannexielle avec salpingectomie gauche pour utérus polomyomateux => Anatomopathologie : Leiomyome bénin+ adénomyose utérine.

Aucune patiente n'avait d'antécédents néoplasiques personnels.

2. Etude clinique :

2.1 Délai diagnostique :

Le délai entre l'apparition de la symptomatologie initiale et le diagnostic histologique est très variable allant de 4 à 52 semaines avec une moyenne de 30 semaines.

2.2 Circonstances de découverte de la tumeur :

Les deux symptômes d'appel principaux ont été dans notre série les métrorragies et l'augmentation rapide de volume d'une masse pelvienne.

a) Métrorragies :

Les métrorragies sont de loin le symptôme le plus fréquent, présentes chez 70% de nos patientes.

Dans 57 % des cas, elles survenaient chez des patientes non ménopausées ou en périménopause

b) Masse pelvienne

La présence d'une masse pelvienne augmentant rapidement de volume a été le motif exclusif de consultation dans 20 % des cas, et en association aux autres symptômes dans 40% des cas.

c) Douleurs pelviennes :

Elles sont souvent associées aux métrorragies, retrouvées dans 50% des cas et sont présentes au premier plan dans 20% des cas. Le plus souvent à type de pesanteur.

d) Leucorrhées :

Une seule patiente présentait des leucorrhées fétides, associées aux métrorragies et aux douleurs pelviennes.

e) Autres :

D'autres signes fonctionnels ont été retrouvés chez nos patientes, en effet 40 % des patientes présentaient une altération de l'état général au moment de la consultation, et 20% présentaient des signes urinaires et digestifs (pollakiurie, constipation).

Signes cliniques	Nombre de cas	%
Métrorragies	7	70
Masse abdominopelvienne	6	60
Douleurs pelviennes	5	50
Leucorrhées	1	10
Signes urinaires/digestifs	2	20
AEG	4	40

2.3 Examen clinique :

Les données de l'examen clinique sont très peu spécifiques et ne permettent pas d'évoquer le diagnostic de sarcome utérin :

- A la palpation abdominale, 30% de nos patientes présentaient une masse pelvienne arrivant jusqu'à l'ombilic.
- A l'examen gynécologique, 90% des patientes avaient un utérus augmenté de taille souple et mobile.
- Une seule patiente présentait un bombement du cul-de-sac de Douglas au toucher rectal.
- Une adénopathie inguinale droite a été retrouvée chez une seule patiente.
- Un cas de cystocèle et de colpocèle chez une patiente de 72 ans.

3. Etude para clinique :

3.1. Bilan diagnostique :

3.1.1. L'échographie pelvienne-endovaginale:

L'échographie pelvienne a été réalisée chez toutes les patientes, elle a objectivé une image intra cavitaire dans 70 % des cas avec une augmentation du volume utérin dans 40% des cas, des signes de nécrobiose chez 20% des patientes et un refoulement de la ligne de vacuité dans 10% des cas.

Le diagnostic de sarcome utérin a été évoqué dans 20% des cas.

Une seule patiente a bénéficié d'une échographie endovaginale, qui a conclu à un utérus fibromyomateux d'échostructure hétérogène.

3.1.2. L'hystéroscopie diagnostique :

Elle a été réalisée chez une patiente objectivant une lésion hypertrophique endocervicale avec une atrophie endométriale, la biopsie dirigée des lésions découvertes a permis de poser le diagnostic de léiomyosarcome utérin.

3.1.3. Curetage biopsique :

Une seule patiente a bénéficié de cet examen, permettant de poser le diagnostic de sarcome du chorion cytogène de haut grade.

3.1.4 Imagerie par résonnance magnétique:

Pratiquée chez seulement 3 patientes, le diagnostic de sarcome utérin a été évoqué dans 100% des cas.

Cas n°1 : Processus lésionnel du corps utérin en hyposignal T1, hypersignal T2 hétérogène renfermant des zones de nécrose, se rehaussant de façon modérée et hétérogène => Aspect en faveur d'une tumeur utérine : probablement un léiomyosarcome (Il s'agissait en fait d'un sarcome du chorion cytogène de haut grade).

Cas n°2 : Utérus polymyomateux avec présence d'une volumineuse masse du fond utérin à développement endocavitaire en hyposignal T1, hypersignal T2 hétérogène renfermant des zones de nécrose => Aspect en faveur d'un sarcome utérin ou d'un myome en nécrobiose.

Cas n°3 : Processus lésionnel englobant la totalité de l'utérus à contours bosselés en hyposignal T1, et en léger hypersignal T2 avec de multiples plages de nécrose intralésionnelles, infiltrant le col utérin avec épaissement des parois vaginales => Aspect évoquant en premier lieu un sarcome utérin.

3.1.5 Tomodensitométrie

Aucune patiente n'a bénéficié de TDM pelvienne dans un but diagnostique.

3.2. Bilan d'extension

3.2.1 Radiographie du thorax :

Réalisée chez toutes nos patientes, elle était normale dans 100 % des cas.

3.2.2 Echographie abdominale :

Pratiquée chez 60% des patientes, elle était sans particularités dans 100% des cas.

3.2.3 TDM thoraco abdomino pelvienne (TAP) :

20% des patientes de notre série ont bénéficié d'une TDM TAP n'ayant pas montré de métastases viscérales ou d'envahissement des organes de voisinage au moment du diagnostic.

Par ailleurs, elle a mis en évidence une adénopathie iliaque interne droite chez une patiente ayant un sarcome du stroma endométrial de bas grade.

3.2.4 Urographie intraveineuse

Une seule urographie intraveineuse a été réalisée dans notre série mettant en évidence une dilatation utéropyélocalicielle en amont de l'écrasement des uretères par la masse en regard du promontoire.

3.3. Bilan d'opérabilité :

Toutes nos patientes ont bénéficié d'un bilan préopératoire comportant un bilan biologique (NFS, groupage, ionogramme, TP-TCK), une radiographie pulmonaire de face, ECG, et une consultation pré-anesthésique. Ce bilan était normal chez toutes les patientes, et l'opérabilité était de 100% dans notre série.

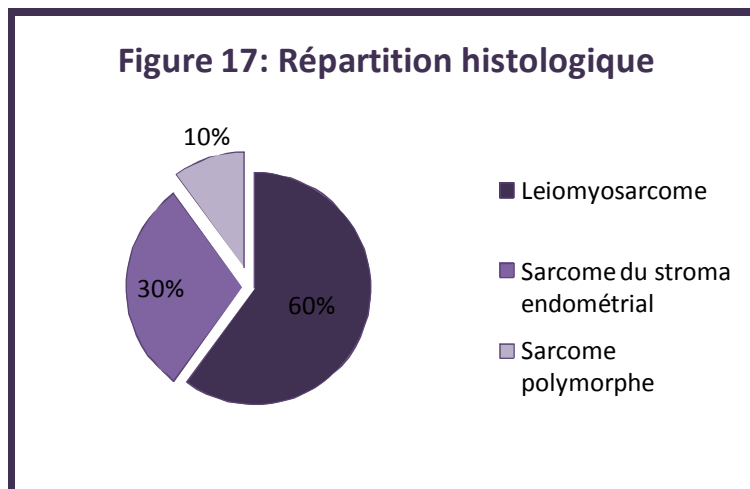
4. Caractéristiques histologiques de la tumeur :

4.1 Répartition histologique :

Notre étude a comporté 3 types histologiques différents de sarcomes utérins :

- Le léiomyosarcome a été le type histologique le plus fréquent dans notre série, retrouvé chez 6 patientes dont une qui présentait la variante myxoïde du léiomyosarcome.
- Les sarcomes du stroma endométrial arrivent en 2^{ème} position retrouvés chez 3 patientes.
- Le dernier cas était un sarcome polymorphe de haut grade.

La répartition des effectifs en fonction du type histologique est représentée ci dessous



4.2 Stades FIGO :

La classification utilisée dans notre série est celle de la FIGO modifiée en 2009.

Le stade de la maladie a été posé dans 8 cas (3 SSE, 5 LMS). Dans les 2 autres cas, certains éléments manquants dans les dossiers rendaient cette classification impossible ou imprécise.

La répartition par stade FIGO, au moment du diagnostic retrouvait :

➤ Léiomyosarcomes:

- **Stade Ia** chez une patiente
- **Stade Ib** chez 3 patientes
- **Stade IVb** chez une patiente

➤ Sarcomes du stroma endométrial :

- **Stade Ia** chez une patiente
- **Stade Ib** chez une patiente
- **Stade IIIb** chez une patiente

4.3 Taille tumorale :

La taille des lésions variait dans notre série de 3 cm à de volumineuses tumeurs pouvant atteindre les 15 cm, avec une taille moyenne de 9 cm.

4.4 Profondeur d'invasion du myomètre :

La profondeur d'envahissement du myomètre est reconnue comme étant un critère pronostique de récurrence locorégionale. Dans notre série, la profondeur d'envahissement du myomètre était renseignée dans 6 cas sur 10. Dans 100% des cas la tumeur infiltrait profondément le myomètre.

4.5 Statut ganglionnaire :

Un seul curage ganglionnaire a été réalisé (iliaque externe), l'étude anatomopathologique n'avait pas montré de propagation tumorale visible.

4.6 Grade :

Le grade était renseigné dans 90 % des cas (3 SSE, 5 LMS et le sarcome polymorphe), les sarcomes du stroma étaient majoritairement de haut grade 66,7% et 60% des LMS étaient classés haut grade, le sarcome polymorphe était également classé en haut grade.

4.7 Nécrose, mitoses, embolies vasculaires et lymphatiques :

Les renseignements des comptes rendus anatomopathologiques au sujet de la présence d'embolies vasculaires et lymphatiques et du nombre de mitoses étaient manquants.

Néanmoins les zones de nécrose étaient renseignées dans 90% des cas, et présentes dans 77% des cas.

4.8 Immunohistochimie :

Une étude immunohistochimique a été réalisée chez 4 patientes : 3 sarcomes du stroma endométrial et un léiomyosarcome.

Les cellules tumorales des 3 SSE exprimaient fortement l'anticorps anti CD10, ce dernier était négatif dans le léiomyosarcome.

L'anticorps anti- α actine muscle lisse était positif dans le LMS, alors que les SSE ne l'exprimaient pas.

Les récepteurs hormonaux étaient précisés chez une seule patiente atteinte de SSE de bas grade, 70% des cellules tumorales exprimaient les récepteurs progestéroniques mais étaient négatives aux récepteurs à l'œstrogène.

5. Traitement :

5.1. Traitement chirurgical

5.1.1. Hystérectomie :

La prise en charge chirurgicale est hétérogène dans notre série, 5 de nos patientes ont subi d'emblée une hystérectomie avec annexectomie bilatérale, le diagnostic de sarcome utérin étant connu en préopératoire pour 3 d'entre elles, les deux autres hystérectomies totales ont été réalisées pour suspicion de sarcome utérin aux examens d'imagerie.

Une myomectomie seule a été réalisée chez 3 patientes chez qui le diagnostic de sarcome utérin était méconnu avant l'intervention chirurgicale, la myomectomie a alors été réalisée dans le but de traiter une pathologie myomateuse bénigne. Le diagnostic de sarcome utérin a été fait sur la pièce opératoire.

Pour deux patientes (2 LMS), une 2^{ème} chirurgie avec hystérectomie totale et annexectomie bilatérale a été indiquée. La troisième patiente âgée de 36 ans chez qui un SSE a été diagnostiqué, une hystérectomie totale avec annexectomie droite et une transposition ovarienne gauche ont été réalisées.

Une hystérectomie subtotale avec annexectomie bilatérale a été réalisée chez une patiente pour utérus polymyomateux, l'examen histologique étant revenu en faveur d'un LMS, une ablation du col utérin restant a été programmée 15 jours plus tard.

Dans le dernier cas, une laparotomie exploratrice a été réalisée chez une femme hystérectomisée pour une masse abdomino pelvienne, avec extirpation de la moitié de la masse, le reste était enclavé dans la cavité pelvienne arrivant jusqu'au rectum. L'examen anatomopathologique indiquait un léiomyosarcome utérin.

La voie d'abord utilisée était dans 90 % des cas une laparotomie médiane tandis qu'une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale par voie vaginale a été réalisée chez la patiente ayant expulsé spontanément le myome.

5.1.2. Curages ganglionnaires pelvien et lomboaortique :

Un curage ganglionnaire iliaque interne unilatéral droit a été pratiqué chez une seule patiente qui présentait au scanner une adénopathie iliaque droite.

5.1.3. Omentectomie – Résection digestive :

Une omentectomie avec résection iléale et cholécystectomie ont été réalisées chez une patiente, l'examen anatomopathologique des pièces opératoires avait mis en évidence une propagation intestinale et appendiculaire du sarcome stromal endométrial. La patiente en question est décédée dans les suites opératoires.

En dehors de la patiente décédée au service même, toutes les patientes incluses dans notre série ont été adressées, une fois le diagnostic histologique de sarcome utérin connu, à l'institut national d'oncologie pour complément thérapeutique.

Néanmoins, la moitié des patientes a été perdue de vue. Les numéros de téléphone n'étant pas mentionnés dans tous les dossiers, nous n'avons pu suivre que 3 patientes grâce aux archives de l'INO et nous avons appris le décès d'une 4^{ème} personne en contactant la famille par téléphone.

5.2. Radiothérapie :

Chez les 3 patientes suivies à l'INO pour léiomyosarcomes utérins, une radiothérapie post opératoire a été indiquée à la dose de 50 grays pendant 25 séances (2 grays par séance).

5.3. Chimiothérapie :

Aucune patiente n'a reçu de chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante.

6. Evolution :

6.1.Récidives locorégionales et à distance :

Une patiente suivie pour léiomyosarcome classé stade IVA selon la classification FIGO a présenté au bout de 4 mois seulement, une récurrence tumorale avec envahissement des anses intestinales, une infiltration de la graisse mésentérique et de nombreux ganglions pelviens et lomboaortiques.

La deuxième patiente, également suivie pour un léiomyosarcome de haut grade classé cette fois stade IB, a présenté 2 ans plus tard des localisations métastatiques péritonéales et pulmonaires.

La troisième patiente est toujours suivie à ce jour à l'INO sans notion de récurrence.

6.2 Traitement des récurrences :

Les deux patientes ayant récidivé ont reçu une chimiothérapie palliative à base d'adriamycine 75mg.

6.3 Survie :

Nous déplorons le décès de ces 2 patientes respectivement à 1 an et 2 ans du diagnostic initial.

Au total sur les 10 patientes de notre série, la moitié était perdue de vue.

Pour l'autre moitié : La survie globale à 1 an était de 60%, la survie à 2 ans était de 40% et 20% à 3 ans.

RECAPITULATIF :

1/ Epidémiologie et diagnostic: Tableau 6

N°	Age	Antécédents	Clinique	Paraclinique
1	50	- G₁P₀ en périménopause. - Hyperprolactinémie sous traitement médical.	- Métrorragies, pesanteur pelvienne, constipation - Ex.clinique : TV : Utérus ↗ de taille TR : Bombement du CDS de Douglas	Echographie pelvienne: Utérus ↗ de taille, contours bosselés siège d'un processus lésionnel à double composante charnue et kystique hypervascularisé (sarcome, myome en nécrobiose ?)
2	46	- G₆P₆Ev₄ - Cycles réguliers.	- Métrorragies abondantes - AEG - TV : utérus de 8SA souple mobile	Echographie pelvienne: Utérus augmenté de taille, myomètre hétérogène.
3	72	G₉P₉Ev₅, ménopausée depuis 20ans	- Métrorragies minimales - Expulsion spontanée d'un myome - Ex : Colpocèle, cystocèle le reste RAS	Echo endovaginale : Utérus fibromyomateux hétérogène.
4	55	- G₄P₂Ev₂, ménopausée depuis 2ans. - Tuberculose pulmonaire il y'a 11ans.	- Métrorragies, leucorrhées fétides - AEG - Ex : Utérus ↗ de taille - Leucorrhées fétides abondantes	Echographie pelvienne: utérus ↗ de taille siège d'une masse hétérogène hypervascularisée. IRM : Utérus polymyomateux avec présence d'une volumineuse masse du fond utérin, à développement endocavitaire : Aspect en faveur d'un sarcome utérin ou d'un myome en nécrobiose.
5	49	- G₇P₄Ev₄, ménopausée depuis 6ans - CO pendant 12ans - Hystérectomie totale interannexielle avec salpingectomie gauche pour utérus polymyomateux => Anatomopathologie : Léiomyome bénin+ adénomyose utérine	- Masse abdominopelvienne, douleurs pelviennes. - AEG - Ex : masse pelvienne ferme mobile douloureuse d'environ 15cm.	Echographie pelvienne: Processus lésionnel pelvien de contours polylobé hypervascularisé hyperéchogène avec interface nette avec la cavité vaginale. IRM : Processus lésionnel englobant la totalité de l'utérus à contours bosselés en hyposignal T1, et en léger hypersignal T2 avec de multiples plages de nécrose intralésionnelles, infiltrant le col utérin avec épaissement des parois vaginales => Aspect évoquant en premier lieu un sarcome utérin.

6	47	▪ G₂P₂Ev₂, cycles réguliers, pas de CO, ménarche à 16ans. ▪ Thyroïdectomie en 2005	▪ Métrorragie, douleurs pelviennes ▪ Examen : utérus augmenté de taille	▪ Echographie pelvienne: Formation intraluminal à double composante kystique et solide
7	65	▪ G₁₀P₁₀Ev₁₀, ménopausée depuis 20ans	▪ Masse abdominopelvienne, douleurs à type de pesanteur, pollakiurie ▪ AEG ▪ Ex : Masse pelvienne arrivant à l'ombilic - TV : utérus ↗ de taille dévié à droite arrivant à l'ombilic	▪ Echographie pelvienne: Utérus ↗ de taille renfermant une masse mal limitée hypoéchogène hétérogène vascularisée=>Sarcome? ▪ IRM : Processus lésionnel du corps utérin en hyposignal T1, hypersignal T2 hétérogène renfermant des zones de nécrose, se rehaussant de façon modérée et hétérogène => Aspect en faveur d'une tumeur utérine : probablement un léiomyosarcome ▪ Curetage biopsique : Sarcome du stroma endométrial de haut grade
8	65	▪ Ménopausée depuis 30ans ▪ HTA sous Métoprolol 50mg	▪ Métrorragies sans autres signes associés. ▪ Ex : Utérus légèrement ↗ de taille, saignement endocavitaire	▪ Echographie pelvienne: Utérus myomateux ▪ Hystéroscopie : Lésion hypertrophique endocervicale, cavité utérine atrophique => Biopsies => Léiomyosarcome utérin (variante myxoïde)
9	36	▪ G₄P₄Ev₄, cycles réguliers ▪ Diabétique sous insuline.	▪ Métrorragies de moyenne abondance	▪ Echographie pelvienne : Myome interstitiel en nécrobiose. ▪ TDM : Utérus de taille normale. Adénopathie iliaque interne droite
10	62	▪ G₈P₃Ev₃ ▪ Ménopausée depuis 10ans	▪ Augmentation du volume abdominal sans autres signes associés. ▪ TV : utérus ↗ de taille.	▪ Echographie pelvienne utérus ↗ de taille à contours irréguliers par la présence de plusieurs myomes au niveau fundique et isthmique.

2/Traitement, résultats anatomopathologiques et évolution : (Tableau 7)

N°	Chirurgie		Anatomopathologie		Traitement complémentaire+ Evolution
	Voie d'abord	Geste	Microscopie	IHC	
1	LMSO	HT+AB	LMS utérin de grade 3	Non faite	▪ Radiothérapie (50 grays en 25séances) ▪ Récidive tumorale après 2ans : Métastases pulmonaires et péritonéales ▪ Chimiothérapie palliative Adriamycine 75mg/m² ▪ Décès ▪
2	LMSO	Myomectomie	LMS utérin	Non faite	▪ HT+AB puis perdue de vue
3	Voie vaginale	HT+AB	Sarcome polymorphe de haut grade	Non faite	▪ Décès (famille contactée par téléphone)
4	LMSO	HT+AB+ résection iléale+ omentectomie+ cholécystectomie	Sarcome stromal endométrial indifférencié (haut grade)	▪ CD10+ ▪ CD20-	▪ Décès dans les suites opératoires
5	LMSO	Laparotomie exploratrice : Extirpation moitié de la masse, le reste enfoui dans le bassin jusqu'au rectum	LMS utérin	Non faite	▪ Radiothérapie (50 grays en 25séances) => tumeur radiorésistante. ▪ Récidive tumorale après 4 mois sur le moignon restant: Envahissement digestif avec infiltration de la graisse mésentérique, métastases ganglionnaires pelviennes et lomboaortiques. ▪ Chimiothérapie palliative (Adriamycine 75mg/m²) ▪ Décès

6	LMSO	Hystérectomie subtotale+AB	LMS utérin	Non faite	▪ Ablation du col utérin restant ▪ Radiothérapie (50 grays en 25séances) ▪ Toujours suivie à l'INO sans récive
7	LMSO	HT+AB	Sarcome du stroma endométrial de haut grade	▪ Un immuno-marquage par l'anticorps anti-cytokératine est resté négatif. ▪ L'anticorps anti-CD10 présente une positivité cytoplasmique franche	Perdue de vue
8	LMSO	HT+AB	LMS	Non faite	Perdue de vue
9	LMSO	Myomectomie	Sarcome du stroma endométrial de bas grade	▪ Ac anti vimentine, anti CD10 :positifs ▪ AC anti actine muscle lisse : négatif ▪ AC anti cytokératine, antidesmine : négatifs ▪ Index Ki67 est de 15% ▪ RE : négatifs ▪ RP : 70% de cellules marquées.	▪ HT+annexectomie droite avec transposition ovarienne gauche+ curage ganglionnaire iliaque interne droit ▪ Perdue de vue
10	LMSO	Myomectomie	LMS	▪ Ac anti cytokératine, anti CD10 : négatifs ▪ Ac anti actine muscle lisse franchement positif	▪ HT+AB ▪ Puis perdue de vue

LMSO : laparotomie médiane sous ombilicale

Troisième partie :
Discussion

I.EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE.

1. Fréquence :

Les sarcomes utérins sont des tumeurs rares qui représentent 4 à 9 % des tumeurs malignes du corps utérin et 1 à 3 % des tumeurs malignes génitales. ^[1,2] L'incidence annuelle des sarcomes utérins approche les 2 par 100.000 femmes ^[56,57].

Dans notre service nous n'avons répertorié que 10 cas de sarcomes utérins sur 107 tumeurs primitives utérines malignes soit 9 % des tumeurs du corps utérin, sur une période de 05 ans.

Répartition selon les différents types histologiques :

Dans la littérature, la fréquence des sous types histologiques des sarcomes utérins varie selon les séries.

Pour la majorité des auteurs, le léiomyosarcome reste le type histologique le plus fréquemment retrouvé ^[57-66,70]. Récemment, Abeler et al ^[71] ont publié une évaluation de 419 cas de sarcomes utérins recensés sur une période de 30 ans en se basant sur la classification OMS 2003 et en excluant les carcinosarcomes qui sont désormais considérés comme des carcinomes métaplasiques, les résultats étaient les suivants : 63% des LMS, 21% des SSE de bas grade ,6% des sarcomes indifférenciés, 6% d'adénosarcomes et 5% des sarcomes non classés.

Sampath et al ^[69] quant à eux ont travaillé sur un large panel de patientes atteintes de sarcomes utérins (3650 cas) et ont retrouvé contrairement aux autres une prédominance des carcinosarcomes (52%) suivis des léiomyosarcomes (25%).

Les carcinosarcomes ne sont plus considérés comme sous types des sarcomes utérins dans la plupart des publications récentes ^[72 -75], il est donc admis actuellement que les léiomyosarcomes constituent le type histologique le plus fréquent des sarcomes utérins suivi des sarcomes du stroma endométrial puis des adénosarcomes.

Le type histologique le plus souvent représenté dans notre série est le léiomyosarcome retrouvé dans 60 % des cas, suivi par les sarcomes du stroma endométrial (30%) et un cas de sarcome polymorphe. Nos résultats sont donc en concordance avec les données de la littérature.

La répartition des sarcomes utérins selon le type histologique dans différentes séries est représentée dans le tableau 8.

Tableau 8 : Répartition des types histologiques des sarcomes utérins dans différentes séries.

Séries	Nombre de patients	LMS		CS		SSE		Autres		Période
		N	%	N	%	N	%	N	%	
Nieminen et al. 1974 ^[58]	117	71	61	9	8	17	14	20	17	1937–1964
Kahanpää et al. 1986 ^[59]	119	51	43	45	38	23	19	0	0	1958–1977
Olah 1991 ^[60]	318	153	48	121	38	20	6	24	8	1967–1976
Nordal et al. 1997 ^[61]	1042	476	46	284	27	124	12	158	15	1956–1992
Chauveinc et al. 1999 ^[62]	73	32	44	23	32	14	19	4	5	1975–1995
Pautier et al. 2000 ^[63]	157	78	50	52	33	27	17	0	0	1976–1995
el Husseiny et al. 2002 ^[64]	59	25	42	20	34	14	24	0	0	1980–1997
Livi et al. 2003 ^[65]	141	72	51	42	30	22	16	5	3	1974–2001
Benoit et al. 2005 ^[66]	72	34	47	25	35	12	17	1	1	1966–2001
Kokawa et al. 2006 ^[67]	97	36	37	46	47	15	16	0	0	1990–2003
Koivisto-Korander et al. 2008 ^[68]	100	39	39	40	40	21	21	0	0	1990–2001
SAMPATH et al. 2009 ^[69]	3650	920	25	1877	52	544	15	309	8	1985–2005
Champetier et al. 2010 ^[70]	111	49	44	45	41	17	15	0	0	1996–2007
Notre série	10	6	60	0	0	3	30	1	10	2008–2012

CS: Carcinosarcomes

2. Âge:

L'âge moyen de survenue des sarcomes utérins, tous types histologiques confondus, est d'environ 64 ans, avec des extrêmes d'âge entre 14 et 100 ans ^[69, 76,77]

Dans notre série, l'âge moyen de survenue de l'ensemble des sarcomes utérins était de 54,7 ans ce qui est en dessous des données retrouvées dans la littérature, ceci peut être expliqué par la prédominance des léiomyosarcomes dans notre série. En effet, il existe une différence de répartition des types histologiques des sarcomes dans la pyramide des âges, les léiomyosarcomes et les sarcomes du stroma endométrial surviennent chez les femmes entre 40 et 50 ans tandis que les adénosarcomes ont tendance à toucher des tranches d'âge moins jeunes 60 ans et plus. ^[2, 78, 79]

La moyenne d'âge de survenue des léiomyosarcomes dans notre série était de 53 ans, celle des sarcomes du stroma endométrial était de 52 ans, ces résultats sont très proches de ceux rapportés dans la littérature.

La patiente la plus jeune de notre série, âgée de 36 ans, présentait un sarcome du stroma endométrial de bas grade.

3. Race :

De nombreux auteurs dont Brooks et al ^[1], Sherman et al ^[80] se sont intéressés à la répartition raciale des sarcomes utérins rapportant une prédominance de ces tumeurs chez les femmes de race noire par rapport aux femmes d'origine caucasienne (risque multiplié par 3). Cette prédominance est valable uniquement pour les léiomyosarcomes.

4. Parité :

Les sarcomes utérins touchent très rarement la femme enceinte. Néanmoins, dans une publication récente de Matsuo et al. ^[81] dans laquelle ont été étudiés 40 sarcomes

de l'appareil génital survenant chez la femme enceinte sur une période de 50 ans, 38 % intéressaient le corps utérin.

L'incidence des sarcomes utérins a été décrite comme plus élevée parmi les femmes non mariées par rapport aux femmes mariées ^[82] Ceci a été expliqué par la nulliparité du premier groupe de femmes.

Ces résultats concordent avec les données des études menées par Olah, Kvale et Alberktsen et al ^[60, 83,84] qui rapportent une faible parité chez les patientes ayant développé un sarcome utérin.

Malgré ces résultats et en raison de la parution d'autres études aux données contradictoires ^[85] la faible parité des patientes n'est pas considérée comme un facteur de risque des sarcomes utérins.

Dans notre série 80% des patientes étaient multipares, une seule patiente était nullipare.

5. Obésité :

L'obésité est un facteur de risque potentiel des sarcomes utérins, en effet Schwartz et al ^[86] ont rapporté une fréquence plus élevée chez les patientes ayant un indice de masse corporelle supérieur à 27 kg/m².

Ceci peut être expliqué par le fait que chez les femmes ménopausées, l'obésité augmente considérablement l'exposition aux œstrogènes par augmentation de l'aromatisation des androgènes en œstrogènes dans les tissus graisseux. On note par ailleurs un taux bas de SHBG (sex hormon binding globulin) chez les femmes obèses, ce qui entraîne une augmentation de l'activité biologique des œstrogènes. ^[87]

Nous n'avons pas pu étudier ce facteur en raison des dossiers souvent incomplets.

6. Tabagisme :

Seuls Schwartz et al ^[88] ont étudié l'association tabac-sarcome utérin, ils ont décrit un risque plus faible de survenue des LMS dans le groupe des patientes fumeuses, le tabac aurait un effet protecteur par la diminution de l'activité œstrogénique au niveau cellulaire et par la survenue précoce de la ménopause.

Aucune patiente dans notre série n'avait d'antécédents tabagiques.

7. Facteurs hormonaux :

Plusieurs études ^[88,89] ont constaté que les femmes soumises à une exposition prolongée aux œstrogènes d'origine endogène ou exogène non contrebalancés par la progestérone, présentaient un risque plus élevé de sarcome utérin.

Ainsi les facteurs connus pour augmenter l'exposition aux œstrogènes endogènes (obésité, ménarche précoce, ménopause tardive), et exogènes non contrôlés (traitement hormonal substitutif, contraception orale séquentielle) sont reconnus comme facteurs de risque, tandis que les facteurs augmentant l'exposition à la progestérone ou diminuant l'exposition aux œstrogènes (utilisation de contraceptifs oraux combinés, ménopause précoce et tabagisme) ont un effet protecteur.

a) Exposition au tamoxifène:^[90,91]

Le tamoxifène est une molécule anti œstrogène triphénylée non stéroïde, douée d'une activité "œstrogène-like" partielle, qui constitue depuis une vingtaine d'années l'hormonothérapie de référence dans les cancers du sein à récepteurs hormonaux positifs.

Il est clairement établi à ce jour, que le tamoxifène augmente de manière significative le risque d'adénocarcinome de l'endomètre chez les femmes traitées par cette hormonothérapie après un cancer du sein ^[92].

Cependant, depuis la première description de l'association d'un sarcome utérin et du tamoxifène par Hardell en 1988 ^[93], la possibilité de survenue de tumeurs au pronostic plus péjoratif sous tamoxifène semble se vérifier. Ainsi, plusieurs cas de sarcomes utérins sous tamoxifène ont été rapportés depuis dans la littérature ^[93—105]. Cette association a été confirmée dès 1994 par van Leeuwen et al. ^[106] qui ont démontré pour la première fois une augmentation statistiquement significative du risque de survenue d'un sarcome utérin après deux ans d'exposition au tamoxifène à raison de 20 mg par jour. Dans la population générale américaine, Zimmerman et Westhoff ^[107] ont estimé en 1999, que le taux de survenue spontanée d'un sarcome utérin était de un à deux pour 100 000 patientes par an, tandis que Wickerham et al. ^[103] ont annoncé trois ans plus tard lors d'une étude de prévention du cancer du sein par tamoxifène, que le taux de sarcomes utérins atteignait 17 pour 100 000 patientes par an dans le groupe recevant le tamoxifène versus aucun dans le groupe placebo.

Influence de la dose reçue et de la durée d'exposition

La notion de durée d'exposition de deux ans avancée par van Leeuwen et al ^[106], a été confirmée par Bergman et al. ^[9] puis Clément et al. ^[108]. Les auteurs ont en effet illustré que le risque de sarcomes utérins aux stades III et IV-FIGO augmente dès la seconde année de traitement par tamoxifène, comparativement aux patientes ne recevant pas de traitement (17,4 % vs 5,4 %). D'autres équipes ont indiqué pour leur part, qu'un second seuil pouvait être fixé à cinq ans, en rapportant respectivement un risque relatif de 1,52 et 1,5 pour une durée de traitement inférieure à cinq ans et un risque de 4,06 et 6,09 quand cette durée excède cinq ans. ^[109,110]

Plus récemment, la notion de durée d'exposition est corrélée à la dose de principe actif reçue par les patientes. À ce titre, van Leeuwen et al. ont estimé que le seuil de traitement de deux ans correspond à une dose cumulée de 15 g de tamoxifène ^[106].

Plusieurs études ont depuis corroboré cette donnée, voire rapporté des cas de sarcomes pour des doses moins importantes de tamoxifène ; ainsi, Arenas et al. ^[98] retrouvent lors d'une revue rétrospective de 65 cas, une dose seuil inférieure de moitié puisque, selon leurs analyses, certains sarcomes ont été décrits chez des patientes sous tamoxifène depuis un an seulement, à la dose de 20 mg par jour également.

Types histologiques

La plupart des études publiées sur le lien de causalité entre le tamoxifène et la survenue de sarcomes utérins incluaient encore les carcinosarcomes comme sous type des sarcomes utérins. Ainsi les tumeurs mixtes müllériennes malignes constituaient habituellement les tumeurs les plus courantes (50 % des cas) alors que les léiomyosarcomes et les sarcomes du stroma endométrial sont retrouvés dans seulement 25 % des cas ^[111] et 10 % à 15 % des cas respectivement ^[97]. La revue de la littérature réalisée en 2006 par Arenas et al. ^[98] a confirmé ces résultats avec 53,8 % de tumeurs malignes müllériennes mixtes ; 8,5 % des adénosarcomes, 9,2 % de sarcomes du stroma endométrial et 7,7 % de léiomyosarcomes.

Seule une série française publiée par Pautier et al. ^[63] ne retrouve pas cette distribution, puisque les auteurs ont observé à partir de 157 patientes, 50 % de léiomyosarcomes, 33 % de tumeurs müllériennes malignes mixtes et 17 % de sarcomes du stroma endométrial lors d'une étude rétrospective menée entre 1976 et 1995.

Recommandations en pratique courante

La survenue de sarcomes utérins sous tamoxifène semble donc être communément admise par les différentes sociétés de gynécologie. À ce titre, l'American College of Obstetricians and Gynecologists a publié en juin 2006 une modification des recommandations pour la pratique clinique concernant les patientes recevant cette hormonothérapie ^[112].

Ils indiquent notamment qu'elles doivent désormais être averties du risque de survenue de tels cancers. Néanmoins, il est impossible à ce jour d'identifier les patientes plus particulièrement à risque de développer un sarcome, une surveillance rapprochée de ces patientes est indispensable, elle repose sur un suivi clinique régulier, au minimum annuel, au cours duquel les signes d'appel doivent être particulièrement recherchés.

Un point particulier est celui des patientes porteuses de fibromes utérins connus avant l'instauration du traitement, pour lesquels les effets du tamoxifène sont contradictoires.

La présence de fibromes ne constitue pas un facteur de risque de développement d'un sarcome après exposition au tamoxifène, mais certains auteurs estiment que le tamoxifène favorise la croissance des fibromes ^[113], il peut être utile de surveiller la taille ou le volume de ces fibromes en échographie et c'est l'évolution rapide d'une image qui devra alerter et justifier la réalisation d'examens d'imagerie de seconde intention.

Alternative au tamoxifène dans le cancer du sein hormonodépendant chez la femme ménopausée : les inhibiteurs de l'aromatase (IA) ^[91]

Actuellement, il existe une alternative au tamoxifène qui est représenté par l'utilisation des antiaromatases. En effet, le sein normal ou néoplasique exprime l'aromatase, qui est l'enzyme clé de la biosynthèse de l'œstrogène et est retrouvée dans de nombreux tissus et non seulement dans les organes reproductifs.

Cette enzyme se retrouve également dans des tissus pathologiques, tels que l'endométriome, les fibromes utérins ou encore le cancer du sein.

La disponibilité récente d'antiaromatases de troisième génération a non seulement renouvelé l'intérêt du traitement hormonal chez les patientes avec cancer du sein, mais de plus, ces derniers se sont montrés efficaces chez la femme ménopausée porteuse de cancer du sein avancé et résistant au tamoxifène. En tant qu'antiaromatases, l'exémestane inhibe la production d'estrogènes en empêchant la prolifération de cellules cancéreuses. Ce traitement a prouvé son efficacité en ce qui concerne les risques de récurrence du cancer du sein, tout en réduisant les effets secondaires. Une étude internationale sur l'exémestane (Intergroup Exemestane Study) a notamment été menée récemment par l'intermédiaire du centre de recherches sur le cancer de l'hôpital Hammersmith de Londres ^[114]. Cette étude a porté sur un essai randomisé chez 4724 patientes ménopausées opérées d'un cancer du sein unilatéral, invasif et à récepteurs d'estrogènes positifs ou indéterminés. Les auteurs de cet essai ont conclu que le passage à l'exémestane, après deux à trois ans de tamoxifène, améliore le taux de non récurrence de cancer du sein, ce qui se traduit par une réduction modeste de la mortalité avec 222 décès pour des patientes traitées par exémestane contre 261 patientes qui ont continué avec le tamoxifène.

Le profil des effets indésirables des IA est différent de celui du tamoxifène. Il y a semble-t-il moins d'effets secondaires gynécologiques (notamment de sarcomes utérins) et moins de complications thromboemboliques qu'avec le tamoxifène. À l'inverse, les complications musculo-squelettiques (arthralgies, myalgies et fractures osseuses) sont plus fréquentes avec les IA.

En l'état actuel des connaissances, les données épidémiologiques sont insuffisantes pour établir un lien de causalité entre l'exposition au tamoxifène et la survenue des sarcomes utérins du fait de la rareté de cette tumeur.

Cependant, cette association potentielle doit être prise en compte dans le choix de la classe thérapeutique en situation adjuvante dans le cancer du sein hormonodépendant chez la patiente ménopausée, d'autant que le pronostic de cette tumeur utérine est péjoratif.

De ce fait, il paraît pertinent de prescrire un IA en traitement adjuvant initial ou d'envisager un switch à un IA après deux à trois ans d'hormonothérapie anti-œstrogénique.

b) Traitement hormonal substitutif (THS) :

Le traitement hormonal substitutif est utilisé de façon commune partout dans le monde, et l'appréciation du rapport bénéfices / risques de ce traitement a fait l'objet de plusieurs études. En effet, après avoir mis en évidence son intérêt dans la prévention de l'ostéoporose, la diminution du risque cardio-vasculaire, du risque de cancer du colon, et la réduction de l'importance de ses manifestations cliniques, ces études ont également démontré que l'utilisation du THS sur une longue période augmentait le risque de survenue du cancer du sein et de l'ovaire mais également du cancer de l'endomètre quand le traitement est à base d'œstrogènes seuls en continu sans progestatifs ou bien en traitement séquentiel.^[115,116,117]

L'utilisation du traitement hormonal substitutif au long cours a été associée à un risque accru de survenue des sarcomes utérins^[88]. En 2011, Jaakkola et al^[89] se sont penchés sur le sujet dans une étude de cohorte menée sur un large nombre de patientes, cette étude a affirmé que les patientes sous THS avaient une incidence 60 % plus élevée de sarcomes utérins. Ce risque plus élevé était plus important pour les LMS (160%) que pour les SSE (91%).

Les patientes sous THS pendant 5 à 10 ans avaient 2 fois plus de risque de développer un sarcome utérin tous type confondus et 2,6 fois de risque de développer un LMS, ce taux est plus élevé quand l'exposition au THS durait plus de 10 ans. Tous ces résultats suggèrent une association entre le THS et le risque de survenue des sarcomes utérins.

La prudence semble également de mise dans l'instauration d'un traitement hormonal substitutif chez une femme ayant un antécédent de sarcome utérin. Il a été prouvé que la prescription d'un THS chez une femme déjà traitée pour sarcome du stroma endométrial favoriserait le risque de récurrences. ^[118].

c) Contraception orale :

Schwartz et al ^[86] ont décrit une augmentation non significative du risque de survenue des LMS chez les patientes ayant été sous contraception orale (œstroprogestatifs séquentiels) pendant plus de 15 ans. En revanche, les œstroprogestatifs combinés auraient un effet protecteur.

Dans notre série, aucune patiente n'était sous tamoxifène ou traitement hormonal substitutif, 40% étaient sous contraception orale.

8. Irradiation pelvienne :

Un des facteurs de risque du sarcome utérin le plus fréquemment retrouvé est l'irradiation pelvienne antérieure, ayant pu être délivrée sept à vingt six ans plus tôt, il a été décrit dans la littérature qu'environ 2-14 % des patientes atteintes de sarcomes utérins avaient un antécédent d'irradiation pelvienne. ^[119,120]

Le délai entre l'irradiation et l'apparition du sarcome (généralement entre 5 et 25 ans) de même que le lien avec les doses d'irradiation utilisées sont mal évalués.

Aucun antécédent d'irradiation pelvienne n'a été retrouvé dans notre série.

9. Ménopause

Différentes séries rapportent une prédominance des sarcomes utérins en péri et en post-ménopause, notamment celles d'Olah et Champetier ^[60,70] où les patientes ménopausées représentaient respectivement 70% et 68% des cas.

Les léiomyosarcomes et les sarcomes du stroma endométrial de bas grade ont tendance à toucher des patientes en péri-ménopause tandis que les sarcomes du stroma endométrial indifférenciés et les adénosarcomes surviennent essentiellement en période post ménopausique ^[2]. Cette différence de répartition se superpose à celle de l'âge.

Dans notre série, 60% des patientes étaient ménopausées au moment du diagnostic rejoignant les données de la littérature.

Dans le groupe des LMS, 50% des patientes étaient ménopausées, le taux est de 66% dans celui des sarcomes endométriaux.

10. Héritéité:

Certaines maladies héréditaires ont été associées à un risque plus élevé de survenue de sarcome utérin dont les 2 principales :

➤ **La léiomyomatose héréditaire et carcinome rénal** : ^[121,122]

C'est une maladie génétique à transmission autosomique dominante. Le gène responsable est nommé HLRCC pour "Hereditary leiomyomas and renal cell cancer" et il est situé en 1q42.3-43. Il code une enzyme mitochondriale, la fumarate hydratase qui joue un rôle dans toutes les cellules de l'organisme. Chez ces malades, l'activité de cette enzyme est très réduite dans les cellules sanguines et quasiment inexistante dans les cellules tumorales.

Sur le plan clinique, ces patients présentent des tumeurs bénignes cutanées et utérines multiples dérivant des cellules musculaires lisses (léiomyomes) et une prédisposition au développement des formes très agressives de carcinomes rénaux papillaires.

Des études ont décrit un risque accru de léiomyosarcomes utérins de développement précoce avant l'âge de 40 ans chez les patients atteints de léiomyomatose héréditaire et carcinome rénal.

➤ **Le rétinoblastome héréditaire** :^[123]

C'est une maladie génétique de transmission autosomique dominante qui atteint la rétine de façon bilatérale et touche environ un enfant sur 200.000 le plus souvent aux alentours de 1 an.

En 2012, Francis et al ^[124] ont décrit dans une étude menée auprès de patientes ayant survécu à un rétinoblastome dans leur enfance, une incidence plus élevée de léiomyosarcomes par rapport à la population générale, en effet ils ont rapporté un risque de LMS avant l'âge de 30 ans estimé à 3,9 /10.000 femmes ayant pour antécédent un rétinoblastome héréditaire. Ce risque augmente considérablement chez les patientes âgées de 30-39 ans pour arriver à 20/10.000 et atteint même les 27/10.000 pour les patientes âgées de plus de 40 ans.

II. ETUDE CLINIQUE :

1. Délai diagnostique :

Dans notre série, la durée moyenne d'évolution de la symptomatologie clinique était de 30 semaines ce qui rejoint les données rapportées dans la littérature notamment par l'étude de Gonzalez Bosquet et al. ^[125] où 47% des patientes étaient symptomatiques pendant plus de 24 semaines avant le diagnostic final avec une période de latence clinique moyenne de 32 semaines.

2. Circonstances de découverte :

Il n'existe habituellement pas de symptomatologie fonctionnelle spécifique aux sarcomes utérins, néanmoins les signes cliniques les plus fréquemment retrouvées dans la littérature sont par ordre décroissant :

➤ Les hémorragies génitales : elles constituent le maître symptôme des sarcomes utérins commun à tous les types histologiques, il peut s'agir de ménométrorragies ou d'irrégularités menstruelles non spécifiques chez la femme non ménopausée, ou de métrorragies post ménopausiques ^[66,126,127]. Classiquement il s'agit de métrorragies spontanées, indolores, souvent abondantes et répétées.

Nos résultats vont dans le sens des données de la littérature car 70 % de nos patientes présentaient des métrorragies parmi lesquelles 57% survenaient avant la ménopause, ceci se conçoit aisément vu la prédominance des LMS et des SSE dans notre série, qui comme décrit plus haut, touchent souvent des femmes en périménopause.

➤ Masse pelvienne de croissance rapide : la notion d'utérus myomateux augmentant de volume est souvent retrouvée chez les patientes atteintes de sarcomes utérins, une augmentation de taille d'environ 6 SA en une année ou qui double de volume en 4 semaines doit faire suspecter un sarcome utérin surtout chez les patientes ménopausées.

Dans notre série la notion de masse pelvienne augmentant rapidement de volume a été notée chez 60% des patientes souvent en association aux métrorragies.

➤ Douleurs pelviennes : sous forme de coliques utérines expulsives ou de pesanteur, elles peuvent être au premier plan du tableau clinique mais sont souvent associées à une augmentation du volume pelvien.

La moitié de nos patientes se plaignait de douleurs pelviennes à type de pesanteur.

➤ Tumeur nécrotique accouchée par le col est une circonstance classique de découverte des sarcomes utérins retrouvée dans la littérature, néanmoins elle n'était présente chez aucune de nos patientes.

➤ Leucorrhées : Environ 10% des sarcomes utérins s'accompagnent de leucorrhées fétides ^[74], c'était le cas d'une seule patiente dans notre série.

Dans le cadre d'un syndrome de masse tumorale avec compression des organes de voisinage, on retrouve parfois des :

- Troubles urinaires : à type de pollakiurie, dysurie, impériosité mictionnelle.
- Troubles digestifs : à type de ténesme, épreintes, faux besoins, constipation terminale, fausse diarrhée, alternance constipation-diarrhée.

Dans notre série, 2 patientes présentaient des signes urinaires et digestifs avec respectivement une pollakiurie et une constipation.

➤ Parfois et dans les stades avancés on retrouve une altération de l'état général avec:

- un amaigrissement important rapide ;
- une asthénie physique;
- une anorexie globale, non sélective;
- un syndrome anémique ;
- une fébricule ;

- d'autres signes non spécifiques et communs à la plupart des néoplasies sont également retrouvés.

40% des patientes incluses dans notre série se sont présentées d'emblée avec une altération de l'état général.

➤ Métastases révélatrices : Le sarcome utérin peut être découvert à un stade avancé avec métastases pulmonaires, hépatiques, osseuses ou cérébrales.

Ces symptômes sont communs à l'ensemble des sarcomes utérins, mais la présentation clinique peut varier quelque peu en fonction du type histologique du sarcome.

Les léiomyosarcomes se présentent plus souvent comme une volumineuse masse pelvienne ou abdominopelvienne à croissance rapide, accompagnée de douleurs pelviennes mais le doute diagnostique peut se poser avec un myome lorsque la patiente n'est pas ménopausée. Les métrorragies sont retrouvées dans les formes avancées dépassant le myomètre et atteignant la cavité endométriale.

Le LMS se manifeste cliniquement comme le léiomyome (LM) et son diagnostic se fait le plus souvent rétrospectivement lors de l'analyse histologique de la pièce d'hystérectomie.

Le taux de LMS chez les patientes ayant subi une hystérectomie pour léiomyomes présumés a fait l'objet de plusieurs études ; ainsi dans la série de Leibsohn et al. ^[128] regroupant 1429 patientes ayant bénéficié d'une hystérectomie pour un myome bénin, le taux du LMS a été de 0,49% .Parker et al, ^[129] dans leur série de 1332 patientes opérées pour des pathologies utérines présumées léiomyomateuses, (dont 371 comportant cette notion d'augmentation rapide de volume), ont retrouvé un seul cas de LMS (taux de 0,08 %) et plus récemment F. Leung et al. ^[130] ont rapporté dans une série de 1297 patientes ayant bénéficié d'une hystérectomie pour des symptomatologies attribuées à des LM, un taux de LMS diagnostiqués a posteriori de 0,23%. Néanmoins ce taux dépasse les 1% chez les femmes au delà de la soixantaine. ^[131]

Les SSE quant à eux se manifestent dans 90% par un saignement génital anormal le plus souvent pérимénopausique, et on retrouve dans 70 % une masse utérine augmentant de volume, ils peuvent également être révélés par des douleurs pelviennes ou encore des dysménorrhées. Par ailleurs 25% des SSE sont asymptomatiques ^[132].

Les adénosarcomes surviennent chez des patientes plus âgées et se manifestent le plus souvent (71% des cas) par des métrorragies post ménopausiques indolores, d'abondance variable. Il peut s'agir également d'algies pelviennes, d'une gêne vaginale, d'un prolapsus d'apparition récente ou d'une infertilité parfois, c'est l'apparition d'une masse pelvienne qui amène la patiente à consulter. ^[133]

Ces symptômes cliniques des sarcomes utérins sont aussi communs aux autres tumeurs utérines épithéliales. La notion de croissance rapide d'une lésion déjà connue ou l'apparition d'une volumineuse masse pelvienne chez une patiente jusque là asymptomatique sont des éléments d'orientation vers une lésion sarcomateuse.

Au final, les symptômes qui orientent le diagnostic et justifient la réalisation d'examens complémentaires sont aspécifiques. Le diagnostic préopératoire de sarcome utérin n'est donc pas aisé, d'où l'importance de réaliser, dès les premiers symptômes, les examens complémentaires et prélèvements histologiques adéquats, afin de ne pas méconnaître le diagnostic de sarcome utérin et de proposer d'emblée le traitement chirurgical adapté.

3. Examen clinique : ^[134,135, 60]

L'examen clinique retrouve une masse pelvienne dans 42 à 54 % des cas, correspondant à une augmentation du volume utérin ou à une masse pelvienne globale sans que l'utérus soit individualisable. C'était le cas chez 30% de nos patientes.

L'examen au spéculum peut visualiser une masse polypoïde endo utérine accouchée par le col, pour les sarcomes à développement endocavitaire, ou une lésion cervicale.

Dans 78 % des cas l'utérus apparaît augmenté de volume, à contours irréguliers.

Nos résultats sont supérieurs à ceux retrouvés dans la littérature puisque 90% des patientes présentaient à l'examen gynécologique un utérus augmenté de taille.

Le toucher rectal est une étape très importante il apprécie l'envahissement des paramètres, la cloison recto vaginale, et recherche un nodule de cul de sac de douglas traduisant une carcinose péritonéale. Un envahissement des paramètres est retrouvé à l'examen clinique dans 12 % des cas.

Si le diagnostic est tardif, en phase métastatique, l'examen clinique peut retrouver une ascite, une hépatomégalie ou des adénopathies inguinales ou sus claviculaires.

L'examen clinique était suspect chez 2 patientes en retrouvant une infiltration du cul de sac de Douglas et une adénopathie iliaque droite dure.

III. BILAN COMPLEMENTAIRE :

Le sarcome utérin est habituellement diagnostiqué à la suite de l'exploration des symptômes précédemment décrits. Le cas le plus fréquent est l'exploration des métrorragies postménopausiques. Tout saignement, même minime, survenant après la ménopause est suspect et doit être correctement évalué, pour ne pas méconnaître une pathologie maligne, le retard au diagnostic aggravant le pronostic et diminuant la survie.

L'exploration des symptômes décrits débute par un examen clinique complet, général, abdominal et gynécologique, avec la réalisation d'un frottis cervicovaginal et d'une biopsie d'endomètre.

On s'oriente ensuite vers les examens complémentaires des moins au plus invasifs et coûteux : échographie pelvienne par voie abdominale et endovaginale, puis en fonction des anomalies retrouvées, on peut réaliser une hystéroscopie, un complément d'imagerie abdominopelvienne par tomodensitométrie, ou mieux une imagerie par résonnance magnétique voire une tomographie par émission de positrons.

1. Cytologie et histologie :

1.1. Prélèvements cytologiques :

Ils peuvent être conventionnels sur l'exocol et l'endocol, ou orientés par diverses techniques de prélèvements endo-utérins. Les techniques cytologiques se heurtent aux difficultés liées au mode d'exfoliation de l'endomètre et à l'identification des états pathologiques. La desquamation endométriale varie en fonction de l'état hormonal et de l'âge des patientes et la reconnaissance des cellules tumorales peut être gênée par l'inflammation et la nécrose qui accompagnent souvent les sarcomes du corps utérin.

Les frottis cervico-vaginaux peuvent méconnaître un cancer de l'endomètre dans 30 à 40% des cas étant donné que l'endomètre desquame peu, leur positivité indique en règle un cancer déjà évolué.

La cytologie cervicale n'est d'aucune utilité dans le diagnostic des sarcomes utérins ^[136]

Le prélèvement cytologique a une totale innocuité et il est bien supporté par la patiente. Il peut être fait par balayage ou brossage, l'étude cytologique permet de diagnostiquer les cancers épithéliaux de l'endomètre avec une sensibilité variant de 75 à 100% ^[17]. Il peut permettre aussi de diagnostiquer les tumeurs endométriales avec une composante sarcomateuse, mais la sensibilité est bien moindre car le diagnostic de lésion à composante sarcomateuse nécessite un échantillon de matériel abondant. Il faut donc lui préférer d'emblée un prélèvement histologique.

Dans une étude de Sagae et al ^[137], seuls 15% de LMS et 5% de SSE ont été diagnostiqués correctement grâce à une cytologie endométriale.

Dans notre série, aucune patiente n'a bénéficié d'un prélèvement cytologique.

1.2 Prélèvements histologiques :

La pierre angulaire du diagnostic préopératoire des tumeurs utérines est le prélèvement endométrial. On peut aussi réaliser en consultation lors de l'examen sous speculum, la biopsie d'une lésion accouchée par le col pour les formes de sarcomes polypoïdes à développement endocavitaire.

Le curetage après dilatation, qui nécessite une anesthésie générale a longtemps été considéré comme la méthode de référence pour prélever la muqueuse endométriale (un prélèvement satisfaisant est obtenu dans 80 à 95% des cas) mais est actuellement beaucoup moins pratiqué, il est réservé aux cas où on ne peut obtenir un matériel suffisant en ambulatoire, en raison d'une sténose cervicale par exemple.

Une seule patiente a bénéficié de cet examen qui a permis de poser un diagnostic préopératoire de sarcome du stroma endométrial confirmé par la suite à l'examen anatomopathologique de la pièce d'hystérectomie.

Cependant, la biopsie d'endomètre, à l'aveugle peut passer à côté d'une lésion maligne.

Seule l'hystéroscopie avec biopsie permet un dépistage avec fiabilité. L'hystéroscopie explore la cavité utérine dans sa totalité, permet de diagnostiquer des lésions focales et de faire des biopsies dirigées. Elle complète le bilan préopératoire en recherchant en particulier une extension à l'endocol. Un curetage peut être réalisé en fin d'hystéroscopie.

Une hystéroscopie diagnostique avec biopsie a été effectuée chez une seule patiente pour explorer des métrorragies post ménopausiques, elle a posé le diagnostic histologique correct d'un léiomyosarcome utérin (variante myxoïde).

La sensibilité de la biopsie endométriale ou du curetage après dilatation pour détecter des éléments sarcomateux est inférieure à celle des carcinomes de l'endomètre car ils ne permettent qu'une simple 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).

Prenons pour exemple, l'une des plus importantes études rétrospectives menées par Bansal et al ^[138] portant sur l'intérêt des prélèvements endométriaux dans le diagnostic préopératoire des sarcomes utérins, la notion de tumeur invasive a été évoquée chez 86% des patientes avec sarcome utérin tandis que le diagnostic histologique correct n'a été rendu que dans 64% des cas, le taux avoisinait les 81% pour les tumeurs utérines épithéliales. Ainsi les auteurs concluaient que contrairement aux carcinomes endométriaux, le prélèvement endométrial était moins précis pour prédire le diagnostic histologique final des patients atteints de sarcomes utérins.

Cette incapacité à échantillonner correctement la tumeur est probablement liée à l'origine mésenchymateuse des LMS et des SSE qui sont donc difficilement accessibles aux techniques classiques d'échantillonnage endométrial.

2. Imagerie :

L'intérêt du diagnostic des sarcomes utérins avant tout traitement est essentiellement lié au développement des traitements non invasifs des fibromes utérins et du risque de dissémination du sarcome. Le risque est faible en cas d'embolisation ; il est majeur si une décision de myomectomie est prise ou si une intervention par voie basse est réalisée avec un risque de morcellement de la lésion. Et comme décrit précédemment 0,1 à 0,5 % ^[129,130, 131] des lésions traitées pour fibromes se révèlent être des sarcomes utérins.

Le challenge est donc d'avoir un diagnostic préopératoire des sarcomes utérins, les méthodes d'imagerie telles que l'échographie, le doppler couleur, la tomodensitométrie (TDM) et l'imagerie magnétique (IRM), peuvent apporter quelques éléments orientant vers la nature sarcomateuse d'une lésion. Cependant, aucune méthode ne peut conduire à un diagnostic préopératoire précis. ^[21, 126, 139]

2.1. Echographie :

L'apport de l'échographie est très limité en matière de sarcomes utérins. En effet, il n'existe pas de signe échographique pathognomonique du sarcome utérin, il s'agit le plus souvent d'une lésion hétérogène à double composante solide et kystique non spécifique.

Le diagnostic des sarcomes du stroma endométrial peut être problématique en particulier chez les jeunes femmes car la probabilité d'une tumeur maligne chez cette tranche d'âge est souvent négligée.

Certaines études dont celle de Kim et al ^[140] retrouvent 4 aspects échographiques certes peu spécifiques mais qui doivent faire évoquer le diagnostic de sarcome du stroma endométrial :

- Une masse polypoïde avec une extension myométriale nodulaire.
- Une masse intramurale aux contours mal définis.
- Une volumineuse masse intracavitaire hétérogène aux limites irrégulières.
- Un épaissement diffus du myomètre.

Parmi les cas de SSE dans notre série, l'échographie pelvienne a évoqué le diagnostic de sarcome dans 1/3 des cas sans pour autant préciser le type histologique, dans les autres cas, le résultat était en faveur de myomes en nécrobiose.

Les tumeurs mixtes se manifestent à l'échographie par un utérus augmenté de taille, de forme irrégulière, un aspect hétérogène du myomètre avec des zones hypo et hyperéchogènes dispersées. L'aspect échographique hétérogène refléterait les composantes épithéliales et mésenchymateuses, ainsi que les plages de nécrose, fréquemment retrouvées dans ces néoplasies. ^[141]

Par contre, pour les léiomyosarcomes, l'aspect échographique est beaucoup moins évocateur puisqu'ils sont difficilement distinguables des léiomyomes ou même d'une adénomyose.

Les léiomyosarcomes sont des tumeurs très volumineuses atteignant parfois les 10 cm, on les décrit sur le plan échographique comme de volumineuses tumeurs ovales d'échostructure hétérogène et qui contiennent des zones d'échogénicité mixte entourées d'un myomètre aminci.

La mise en évidence des plages d'hémorragie et de nécrose peut suggérer le diagnostic de léiomyosarcome, et des signes de dégénérescence kystique sont retrouvés dans 50% des LMS.

Un constat ressort systématiquement dans les LMS c'est l'absence de calcifications. [142]

L'échographie des léiomyosarcomes de notre série concluait dans 83% des cas soit à un myome utérin non compliqué ou un fibrome en nécrobiose.

Le diagnostic définitif de tout sarcome utérin basé sur l'échographie seule est impossible nécessitant souvent le recours à d'autres examens complémentaires.

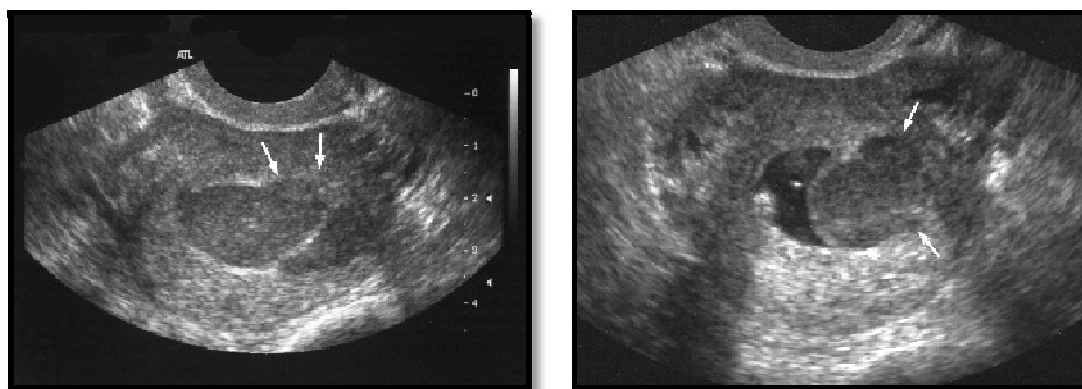


Figure 18 [86] : Aspect échographique d'un sarcome du stroma endométrial indifférencié: Masse hypoéchogène aux limites irrégulières avec infiltration myométriale nodulaire.

2.2. Echographie doppler :

La pathologie tumorale utérine bénéficie du doppler pour une analyse morphologique de la vascularisation d'une tumeur décrivant l'intensité et la localisation de celle-ci mais aussi l'analyse des flux intravasculaires permettant la différenciation entre pathologies bénignes et malignes.

Le doppler couleur endovaginal retrouve dans 88% des léiomyosarcomes utérins, des signes de néovascularisation aussi bien au centre de la tumeur qu'en périphérie [143].

L'analyse au doppler pulsé met en évidence de petits vaisseaux irréguliers dispersés de façon aléatoire avec des flux de très haute vélocité et de faible impédance (IR : Index de résistance = 0.37+/-0.03).

Plusieurs études ont analysé l'apport de l'échographie en mode B et du doppler couleur dans le diagnostic préopératoire des sarcomes utérins.

Pour Kurjak et al ^[144], quand une valeur seuil d'IR < 0.40 est utilisée, la sensibilité de cette technique pour discriminer les sarcomes des fibromes est de 90.82% avec une valeur prédictive positive de 71.43% et une valeur prédictive négative de 99.96%. Pour la même valeur seuil, Aviram et al. ^[145] en 2005, ont montré sur une série plus large de 111 patientes qu'il n'y avait pas de différences concernant les index doppler entre fibromes et léiomyosarcomes avec une sensibilité d'à peine 54%.

Szabò et al ^[146] ont étudié quant à eux les index doppler de 129 patientes en utilisant cette fois une valeur seuil d'IR de 0.5%, le taux de détection des sarcomes utérins était de 67% avec 11.8% de faux positifs.

Le chevauchement des valeurs autour de cet index suggère que son utilisation n'est pas d'une grande aide dans la distinction entre les sarcomes et les fibromes surtout qu'une faible impédance des flux et une augmentation du pic systolique de vélocité peuvent également être retrouvées dans les léiomyomes inflammatoires ou nécrotiques.

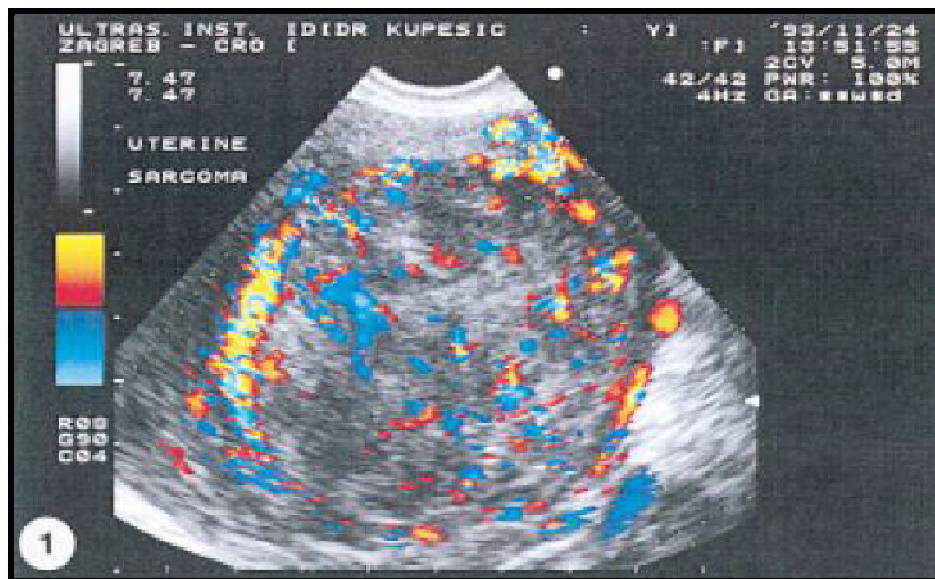
Il n'en demeure pas moins vrai qu'un fibrome ayant une hypervascularisation centrale et périphérique, une croissance rapide et un index de résistance bas est suspect de sarcome et doit donner lieu à un contrôle histologique.

Dans notre série, les résultats de l'échographie doppler ont été rapportés chez seulement 3 patientes et dans les 3 cas on note une hypervascularisation intense.

Jusqu'à présent, les données obtenues par le doppler couleur 2D se sont révélées décevantes. Récemment, une nouvelle technique a vu le jour, c'est l'angiographie par couplage de l'écho 3D au doppler puissance, ce programme d'imagerie pourrait ouvrir de nouveaux horizons du fait de sa sensibilité et de son objectivité. En effet il a réussi à surmonter certaines limitations de l'échographie en mode B et du doppler puissance avec une évaluation plus objective du volume tumoral et de la vascularisation utérine en calculant automatiquement les paramètres suivants :

- l'index de vascularisation (VI) : qui reflète la densité des vaisseaux dans un volume étudié,
- l'index de flux (FI) : évalue l'intensité des flux sanguins,
- l'index de perfusion (VFI) : produit des deux précédents représentant la perfusion du tissu ou de la tumeur. ^[147,148]

En 2009, Alcazar et al ^[149] ont rapporté que le volume de l'endomètre, VI et VFI étaient significativement plus élevés dans les affections malignes vs bénignes. Très peu d'études se sont penchées sur l'intérêt de la 3D-PDA dans le diagnostic préopératoire des sarcomes utérins en raison de leur incidence très faible. Les premiers résultats sont prometteurs mais doivent être confirmés.



Néovascularisation centrale et périphérique démontrée par le Doppler couleur chez une patiente porteuse de sarcome utérin diagnostiqué prospectivement ^[92]

Figures 19-20 : Aspects d'un sarcome utérin au doppler couleur

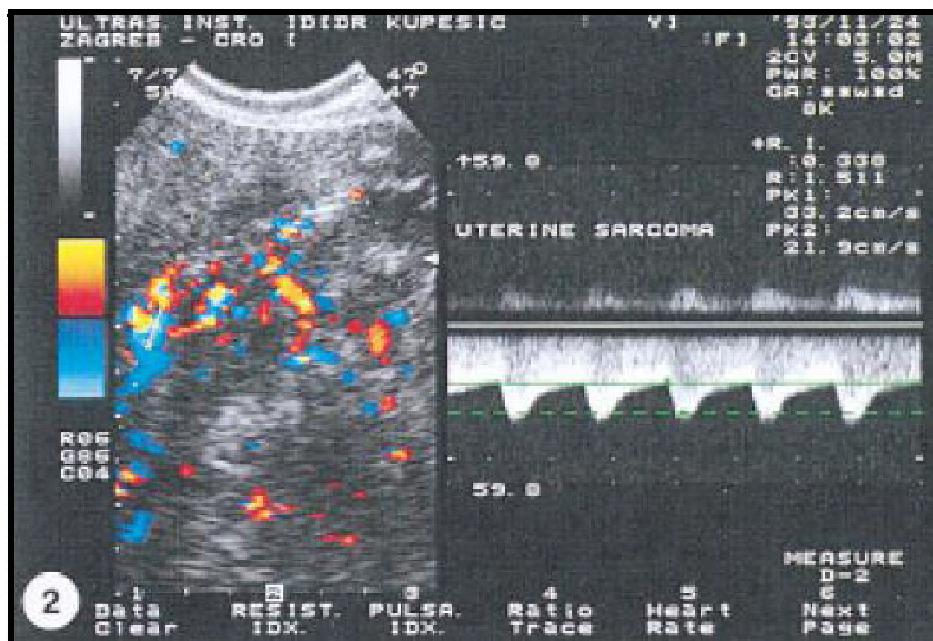


Figure 20 : Chez la même patiente, on note une diminution de l'index de résistance
 $RI=0.33$ ^[92]

2.3. Hystéroscopie : ^[2,21]

Les signes sont peu spécifiques, elle peut montrer des aspects variables d'une tumeur polypoïde siège de végétations ou des bourgeonnements irréguliers avec des remaniements nécrotico hémorragiques.

L'aspect macroscopique est rarement évocateur de sarcome, c'est le résultat anatomopathologique des biopsies réalisées au cours de l'examen qui pose le diagnostic.

2.4. Imagerie par résonnance magnétique (IRM) pelvienne :

L'aspect IRM typique des sarcomes utérins est celui d'une volumineuse masse utérine qui présente un signal intense ou modéré en séquence pondérée T2, et un hyposignal en T1. L'existence d'une prise de contraste supérieure à celle du myomètre à 60 secondes, hétérogène, avec des plages nécrotiques est un argument en faveur d'une origine sarcomateuse. ^[150,151]

Quelques différences dans les aspects IRM des sous- types des sarcomes utérins peuvent aider au diagnostic différentiel.

Les critères IRM qui permettraient de différencier les léiomyosarcomes des léiomyomes bénins restent à identifier clairement. Les aspects IRM des LMS décrits dans la littérature indiquent des signes peu spécifiques, tels qu'une masse utérine lobulée aux bords irréguliers qui présente un hypersignal central T2 témoin de nécrose et un signal hétérogène faible ou modéré en séquence pondérée T1 avec des plages en hypersignal correspondant aux zones hémorragiques. ^[126,141]

Le léiomyome utérin typique est bien délimité et présente un isosignal T1 et un hypersignal T2 homogène après injection, comparativement au signal du myomètre sain adjacent.

Le problème de diagnostic différentiel se pose surtout avec les fibromes compliqués œdémateux ou en dégénérescence hyaline qui peuvent avoir une élévation du signal en pondération T2 ; tout comme les fibromes en nécrobiose qui prennent le contraste de manière hétérogène.

La présence d'un hypersignal T2, de zones hyper intenses en T1, un rehaussement précoce après injection, des remaniements nécrotico hémorragiques, l'absence de calcifications et une irrégularité des marges tumorales sont des critères rapportées dans la littérature et qui peuvent orienter vers le diagnostic de LMS. ^[152, 144,153]

Pour le SSE, le diagnostic différentiel est celui des carcinomes de l'endomètre, notamment pour les formes de petit volume entièrement confinées à l'endomètre. L'analyse des coupes tardives après injection à la recherche des plages de nécrose permet de penser au diagnostic.

En règle générale, le sarcome du stroma endométrial se présente comme une masse volumineuse polypoïde étendue à la cavité endométriale avec un hyposignal en séquences pondérées T1 et un hypersignal en T2. Le rehaussement est hétérogène et intense en raison de sa riche vascularisation. Lorsque le SSE infiltre le myomètre, des bandes intercalaires d'hyposignal correspondant au myomètre sain apparaissent en séquence pondérée T2. ^[21,152,154]

Dans une étude comparative entre les aspects IRM des SSE et des carcinomes endométriaux, Ueda et al ^[155] ont conclu que le SSE apparait fréquemment comme une tumeur plus large aux limites irrégulières avec une extension intramyométriale nodulaire se rehaussant précocement et de manière plus intense que les carcinomes endométriaux.

L'aspect IRM des adénosarcomes est celui d'un utérus augmenté de taille avec un myomètre épaissi, siège d'une masse polypoïde volumineuse étendue au col utérin qui contient des éléments solides en hypersignal aux 2 séquences T1 et T2 et quelques zones kystiques, le rehaussement est généralement hétérogène.

Les adénosarcomes peuvent aussi se manifester par une masse multikystique cloisonnée occupant la cavité utérine, imitant ainsi l'apparence d'une maladie trophoblastique gestationnelle ou d'un carcinosarcome. ^[156,157]

On note que les 3 patientes ayant bénéficié d'une IRM dans notre série présentaient toutes le même aspect radiologique retrouvé dans la littérature à savoir un processus lésionnel du corps utérin aux contours bosselés en hyposignal T1, hypersignal T2 se rehaussant de façon modérée à intense et hétérogène avec des zones de nécrose.

L'IRM s'est imposée depuis plusieurs années comme l'examen d'imagerie de seconde intention dans la majorité des indications d'imagerie pelvienne féminine. Néanmoins, le caractère exclusivement morphologique des informations apportées par les séquences classiques peut limiter l'analyse, tant sur le plan de la détection et de la caractérisation tumorale, que pour le suivi des patientes au cours et au décours des traitements.

Les techniques d'imagerie fonctionnelle en IRM, dominées par l'imagerie de diffusion et les acquisitions dynamiques, représentent un outil diagnostique capital en neuroradiologie depuis de nombreuses années, mais des progrès techniques récents ont permis leur application en pathologie pelvienne.

En effet, l'IRM de diffusion optimise la détection des lésions tumorales utérines de petite taille et permet une meilleure caractérisation tumorale permettant notamment de différencier un myome remanié d'un sarcome utérin.

Enfin, l'IRM de diffusion serait également utile pour l'évaluation d'une réponse précoce au traitement radio-chimiothérapique des tumeurs utérines. ^[158,159]

L'imagerie de diffusion procure deux types d'informations:

- Une information subjective visuelle en rapport avec l'intensité du signal de la lésion étudiée ; en général, une lésion tumorale cellulaire présente un hypersignal fort en diffusion, comparativement au signal bas des organes pelviens non tumoraux.
- Une information quantitative obtenue par le calcul du coefficient apparent de diffusion (*apparent diffusion coefficient* : *ADC*). L'ADC permet une quantification de la diffusion des molécules d'eau dans les tissus. En pathologie tumorale, il existe une diminution de l'ADC dans les lésions malignes comparativement aux tissus normaux, par augmentation de la densité cellulaire.

Tamai et al. ^[160] ont comparé l'ADC de sept tumeurs sarcomateuses avec 51 myomes afin de déterminer une valeur seuil permettant de distinguer les lésions malignes. Les myomes dégénérés avaient un ADC significativement supérieur à celui des tumeurs sarcomateuses ($1,70 \pm 0,11 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ contre $1,17 \pm 0,15 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$).

Il existait en revanche un chevauchement des valeurs d'ADC des sarcomes avec les myomes non remaniés ($0,88 \pm 0,27 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) et les myomes cellulaires ($1,19 \pm 0,18 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$).

La difficulté diagnostique se pose en fait surtout avec les myomes cellulaires car le franc hyposignal T2 homogène des myomes non remaniés permet le plus souvent de les différencier des sarcomes.

La confrontation de ces données aux résultats des séquences classiques et aux courbes de rehaussement après injection pourrait peut-être encore affiner le diagnostic de ces tumeurs.

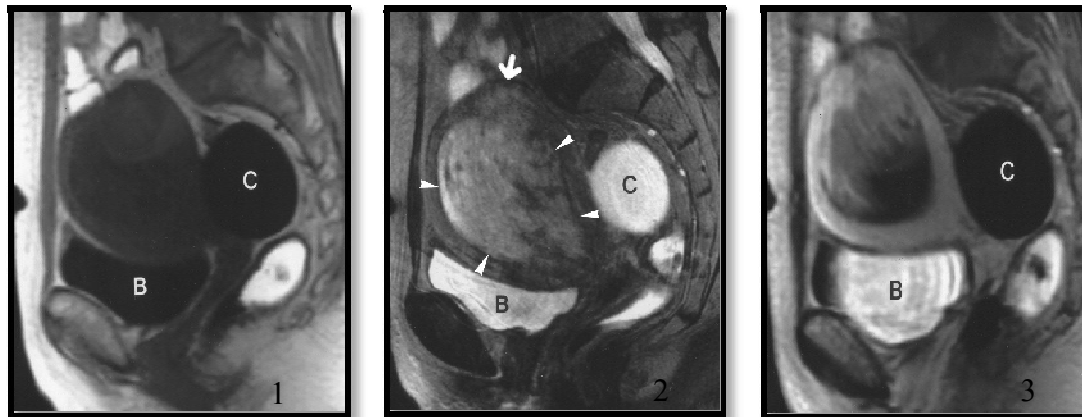
En 2009, Namimoto et al ^[161] ont étudié l'apport de l'IRM de diffusion seule et son utilisation en association aux séquences pondérées T2 en IRM classique dans la différenciation entre sarcomes et léiomyomes bénins.

Ils ont ainsi étudié le coefficient apparent de diffusion et le TCR (the tumour–myometrium contrast ratio) en utilisant la formule :

$$\frac{(\text{Intensité du signal T2}_{\text{tumeur}} - \text{Intensité du signal T2}_{\text{myomètre}})}{\text{Intensité du signal T2}_{\text{myomètre}}}$$

Ils ont conclu qu'un ADC inférieur à $1.05 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ et un TCR supérieur à 0, permettaient de confirmer le diagnostic de sarcome, avec une sensibilité et une spécificité de 100%.

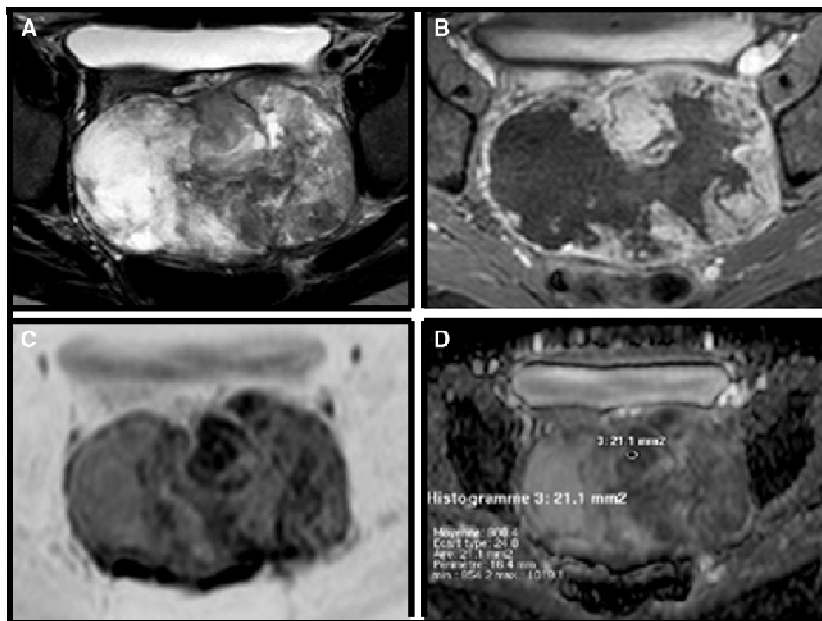
Une combinaison des données de diffusion à celles de la perfusion permettent d'affiner la précision diagnostique pour ces tumeurs difficiles à caractériser en IRM conventionnelle.



B: Vessie C: Kyste ovarien

- 1 Coupe sagittale en séquence pondérée T1 montrant un utérus augmenté de taille siège d'une volumineuse masse homogène en hyposignal T1
- 2 Coupe sagittale en séquence T2 qui montre un hypersignal hétérogène (pointes de flèches), on note par ailleurs une invasion profonde du myomètre (flèche)
- 3 Prise de contraste hétérogène après injection de Gadolinium en séquence T1

Figure 21 : Aspect IRM d'une patiente de 58 ans porteuse de sarcome du stroma Endométrial de haut grade^[162]



Volumineux sarcome utérin. Hétérogène en T2 en raison de l'abondance de la nécrose (A) ; la portion charnue périphérique prend le contraste en T1 3D après injection de chélate de gadolinium (B) et fait l'objet d'une restriction de diffusion sur la DWIBS (b 1000) avec inversion de l'échelle de gris (C) ; ADC mesuré à $0,980 \pm 0,248 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ sur la cartographie (D).

Figure 22 : Aspect d'un sarcome utérin à l'IRM de diffusion^[159]

2.5. Tomodensitométrie ^[154]

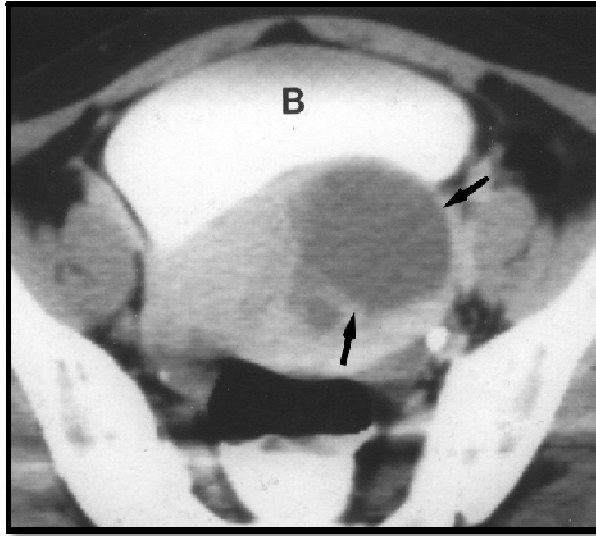
La tomodensitométrie n'est pas le meilleur examen pour l'exploration de la pathologie utérine, mais l'accès au scanner est souvent plus facile et rapide que l'accès à une IRM.

En dehors de l'aspect hypodense du processus tumoral et les zones de nécrose révélées par la présence d'air et /ou de plages hypodenses irrégulières au niveau de la masse, il n'existe pas de caractéristiques TDM spécifiques au sarcome utérin pouvant aider au diagnostic différentiel.

Le scanner est peu performant aussi bien dans la détection tumorale que la caractérisation tissulaire. Il permet de préciser les rapports de la tumeur avec les organes de voisinage, d'explorer les aires ganglionnaires et de suspecter une carcinose péritonéale.

Le scanner est surtout utile dans le bilan d'extension, en particulier au niveau thoracique.

Mais l'exploration de la masse pelvienne proprement dite est moins précise qu'en IRM et la différence entre un léiomyome et léiomyosarcome reste difficile.



B : Vessie

Coupe scannographique après injection de produit de contraste chez une patiente de 40 ans montrant une masse myométriale hypodense relativement bien limitée (Flèches) en faveur d'un fibrome interstitiel, l'examen anatomopathologique de la pièce d'hystérectomie concluait à un SSE de bas grade.

Figure 23 : Aspect TDM d'un sarcome du stroma endométrial mimant une pathologie myomateuse bénigne^[162]

2.6. La tomographie par émission de positrons au FDG

La tomographie par émission de positrons (TEP) au 18-fluoro-2-desoxyglucose (FDG) est une nouvelle modalité d'imagerie de médecine nucléaire utilisant comme produit radiopharmaceutique un analogue radioactif du glucose, le FDG. L'examen est basé sur le principe que le tissu cancéreux consomme davantage de glucose et devient par conséquent plus radioactif que les tissus sains; cette technique permet donc la détection des lésions hypermétaboliques néoplasiques, indépendamment des anomalies morphologiques. D'où l'intérêt de confronter les données recueillies, aux résultats de l'imagerie morphologique (TEP/TDM) pour une information précise sur la situation anatomique des foyers détectés. ^[163,164]

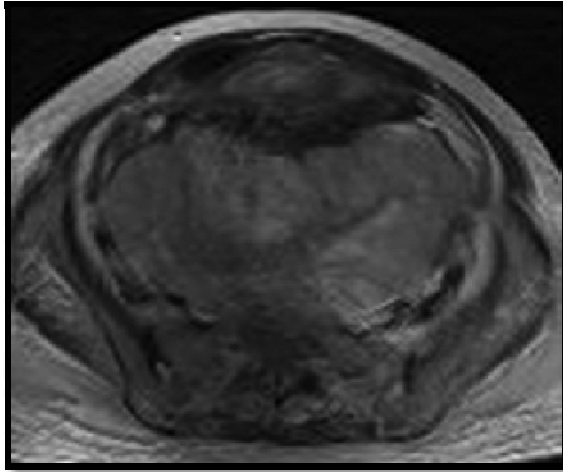
En raison de la faible incidence des sarcomes utérins et du coût relativement élevé de la TEP au FDG, peu d'études ont évalué son utilité dans le diagnostic positif de ces tumeurs.

Umesaki et al ^[165] ont comparé dans leur étude 3 techniques d'imagerie afin d'évaluer leur pertinence dans le diagnostic positif des sarcomes utérins ; la TEP au FDG a détecté 100% des sarcomes utérins avec une SUV moyenne de $4,5 \pm 1,3$ (standardized uptake value : correspond au taux de fixation du FDG au niveau cellulaire). L'IRM a diagnostiqué 80% des sarcomes et l'échographie Doppler 40%.

Cela suggère que l'utilisation du FDG-PET pourrait être un complément intéressant dans l'exploration préopératoire des masses pelviennes. Toutefois, le faible nombre des patientes incluses dans cette étude ne permet pas de tirer des conclusions quant à son utilité dans le diagnostic préopératoire des sarcomes utérins.

Le FDG-PET n'a pas d'intérêt pour évaluer l'extension locale proximale. L'avantage du FDG-PET est la possibilité de réaliser le bilan d'extension sur l'ensemble du corps en un seul examen quelque soit l'organe ou le tissu atteint. De plus, il peut avoir un rôle primordial dans l'évaluation de l'invasion tumorale ganglionnaire qui conditionne le traitement et la survie, et pour laquelle l'imagerie morphologique s'est montrée moins performante.

Dans l'étude d'Horowitz et al ^[166], le FDG-PET permet une détection des métastases ganglionnaires pelviennes ou lomboaortiques des cancers utérins (carcinomes et sarcomes) avec une sensibilité de 60% et une spécificité de 98%.



Léiomyosarcome utérin chez une patiente de 58 ans : Aspect IRM d'une volumineuse masse utérine en hypersignal T2 hétérogène avec envahissement de l'épiploon ^[167]

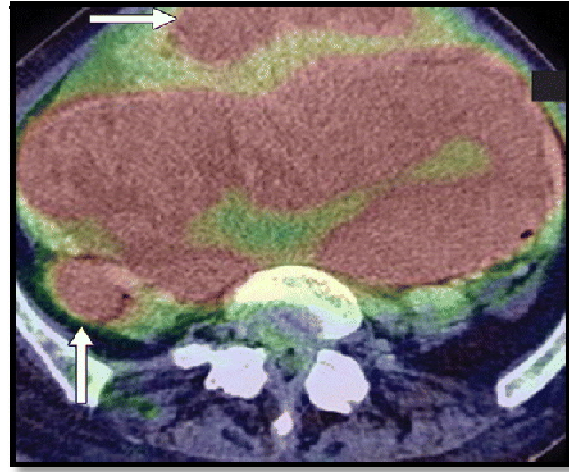


Figure 24: Aspect PET/TDM chez la même patiente: Volumineuse masse utérine présentant une fixation intense de FDG avec une SUV max de 15,7. L'envahissement péritonéal et épiploïque est visible (Flèches) ^[167]

3. Biologie :

Le dosage préopératoire du marqueur tumoral sérique CA-125 est d'une valeur limitée.

Dans l'étude de Duk et al ^[168], 40% des patientes ayant un sarcome utérin confirmé histologiquement avaient des niveaux élevés de CA-125 avant le début du traitement. Cependant, en immunohistochimie aucun sarcome utérin n'exprimait le CA-125, et la positivité n'a été observée que dans la composante épithéliale des carcinosarcomes.

Le marqueur tumoral CA-125 est élevé en particulier en cas de léiomyosarcome avec une propagation extra-utérine, ce qui est comparable aux résultats de l'adénocarcinome utérin ^[13].

He et al. en 2011^[169], puis Moore et al. en 2012^[170] ont rapporté que les léiomyomes utérins peuvent aussi être associés à des niveaux élevés de CA-125 et cela devrait être pris en compte dans le diagnostic des léiomyosarcomes utérins.

Dans notre série, le CA-125 a été demandé chez une seule patiente atteinte d'un léiomyosarcome, il est revenu normal.

Par ailleurs, la lactate déshydrogénase (LDH) qui est une enzyme de la fermentation lactique, peut aussi être un marqueur utile au diagnostic des sarcomes utérins, essentiellement celui des léiomyosarcomes. En effet Goto et ses co-équipiers^[171] ont conclu qu'un taux sérique élevé de LDH combiné à un examen dynamique par résonance magnétique est le meilleur outil pour distinguer entre léiomyosarcomes et myomes.

IV. BILAN D'EXTENSION

Du fait de leur agressivité locale et leur potentiel de dissémination précoce, les sarcomes utérins nécessitent un bilan d'extension minutieux pour une meilleure prise en charge thérapeutique.

1. Bilan clinique :

L'examen clinique est réalisé systématiquement avec une évaluation de l'état général ; un examen locorégional (toucher vaginal associé aux palpers abdominaux et un toucher rectal à la recherche d'une invasion des paramètres) ; la recherche des troubles urinaires ou de transit et des douleurs osseuses ; l'auscultation pulmonaire et la palpation des aires ganglionnaires.

2. Bilan radiologique :

Le rôle du bilan radiologique est assez limité car la meilleure méthode d'évaluation diagnostique reste la laparotomie exploratrice, aussi bien lors du bilan initial d'extension que lors du bilan de réévaluation post thérapeutique.

➤ **La radiographie thoracique** : Elle est systématique à la recherche d'images pathologiques évoquant des métastases pulmonaires. Elle pourrait être complétée par une TDM thoracique.

➤ **L'échographie abdominale** : Elle permet assez souvent le diagnostic positif de l'extension extra-utérine de la tumeur. Elle permet de rechercher des métastases péritonéales, hépatiques ou ganglionnaires.

➤ **Urographie intraveineuse UIV** : Indiquée en cas de signes d'appel urinaires, elle permet de rechercher des signes d'envahissement du bas appareil et le retentissement sur le haut appareil urinaire.

➤ **Bilan radiologique osseux** : Comportant des radiographies standards ou une scintigraphie osseuse.

➤ **La TDM** : Elle n'apporterait aucun argument diagnostique mais fournit une excellente analyse de l'architecture tumorale, en effet, elle permet d'apprécier le volume tumoral ; l'extension régionale aux paramètres, à la vessie et au rectum ; une compression urétérale avec hydronéphrose ; les adénopathies pelviennes et lomboaortiques ; l'état du parenchyme hépatique.

➤ **L'IRM** : Elle est plus onéreuse et permet un contraste spontané de très bonne qualité ainsi qu'une étude de la région explorée dans tous les plans de l'espace. Elle précise les rapports avec les organes de voisinage et permet d'apprécier le volume tumoral, la localisation, l'extension et la profondeur de l'invasion du myomètre et la présence de métastases pelviennes.

V. DIAGNOSTIC DEFINITIF :

Le diagnostic de sarcomes utérins est rarement posé à l'étape clinique ou radiologique. La plupart des diagnostics sont posés sur une pièce opératoire de myomectomie ou d'hystérectomie.

Dans notre série, le diagnostic de sarcome utérin était connu en préopératoire avec une preuve histologique chez seulement 3 patientes grâce aux prélèvements histologiques (curetage et hystéroscopie avec biopsie) et l'analyse histologique d'un myome expulsé spontanément, dans les autres cas, le diagnostic positif de sarcome a attendu l'analyse histologique de la pièce d'hystérectomie ou de myomectomie. Néanmoins le diagnostic de sarcome a été évoqué chez 42% des malades grâce aux données de l'examen clinique et du bilan complémentaire, les autres diagnostics étaient soit un utérus myomateux ou des fibromes en nécrobiose.

Cette difficulté à obtenir un diagnostic préopératoire correct des sarcomes a fait l'objet de plusieurs études :

Dans la série de Gonzalez-Bosquet et al. ^[125], le diagnostic de sarcome a également attendu l'analyse histologique de la pièce d'hystérectomie dans 52,6 % des cas et dans celle de Nickie-Psikuta ^[172], regroupant 310 sarcomes utérins dans 80 % des cas.

Sagae et al ^[137] ont rapporté dans leur série que 65% des LMS et 75% des SSE étaient diagnostiqués comme léiomyomes bénins et c'est l'étude anatomopathologique de la pièce opératoire qui a redressé le diagnostic.

Plusieurs interprétations aux difficultés rencontrées dans le diagnostic positif préopératoire des sarcomes utérins sont possibles :

- La faible incidence de ces tumeurs, leur hétérogénéité histologique et leur cadre nosologique encore flou les rendent relativement méconnues ;
- leur symptomatologie clinique n'est pas spécifique ;
- Sur le plan radiologique, aucun examen ne permet à l'heure actuelle la caractérisation tissulaire d'une tumeur utérine et de confirmer sa nature sarcomateuse ; toutefois les progrès actuels en techniques d'imagerie notamment en IRM et en PET scan ont permis une meilleure approche du type histologique.
- L'apport des prélèvements histologiques en matière de sarcome utérin reste très limité avec un taux non négligeable de faux-négatif. Cette faible sensibilité s'explique par le fait que la biopsie d'endomètre, qu'elle soit réalisée à la curette tranchante ou par résection hystéroscopique, ne réalise qu'une abrasion de la muqueuse endométriale et ne permet pas le diagnostic des sarcomes à développement intramural.

VI. TRAITEMENT

Compte tenu de la rareté de cette pathologie, la stratégie thérapeutique des sarcomes utérins n'est pas consensuelle.

Le traitement repose essentiellement sur la chirurgie, la radiothérapie pelvienne, la curiethérapie et la chimiothérapie. Bien que de plus mauvais pronostic que les sarcomes des tissus mous, ces tumeurs ont un profil évolutif comparable et par extension, la place des traitements adjuvants est souvent calquée sur celle des tissus mous.

1. Chirurgie : ^[130,173]

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 des métastases extra utérines. 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.

1.1.Diagnostic connu ou suspecté en pré- ou peropératoire :

Le diagnostic peut être suspecté en préopératoire par un contexte particulier (croissance rapide d'une masse utérine chez une patiente en post ménopause) ou prouvé lors d'un prélèvement histologique, le diagnostic peut aussi être évoqué en per opératoire, devant l'aspect macroscopique atypique d'un fibrome. Mais la pertinence de l'examen extemporané notamment dans le cadre des léiomyosarcomes reste faible (sensibilité de 20%). ^[174]

Le développement récent d'une nouvelle classification FIGO propre à chaque type de sarcomes utérins a permis une adaptation des méthodes chirurgicales en fonction du type histologique

1.1.1. Voies d'abord : ^[175]

L'objectif est de réaliser un traitement chirurgical répondant aux exigences habituelles de la chirurgie carcinologique, avec une chirurgie sans résidu tumoral microscopique, sans morcellement de la tumeur.

La voie d'abord doit permettre l'exérèse de l'utérus en monobloc et de réaliser les autres gestes d'exérèse ou biopsiques nécessaires.

La laparotomie, en particulier la laparotomie médiane est la voie de choix, surtout en cas d'utérus volumineux.

L'abord vaginal doit être évité car les procédés de réduction du volume utérin pour permettre son extraction par voie vaginale peuvent potentiellement augmenter le risque de dissémination péritonéale et/ou vaginale. Morice et al. ^[176] ont évalué l'impact pronostique du morcellement utérin sur une série de 123 patientes traitées pour un sarcome utérin. Le taux de récurrence pelvienne à trois mois est augmenté chez les patientes ayant eu un morcellement utérin (8,8 % versus 3,6 %). De ce fait, le but du traitement chirurgical des sarcomes utérins étant de réaliser une exérèse chirurgicale sans fragmentation, la voie vaginale doit être évitée.

1.1.2. Modalités chirurgicales au stade initial (FIGO I-II) en fonction du type histologique :

a. Léiomyosarcomes utérins :

La base du traitement chirurgical des LMS est une hystérectomie totale simple (HT). Chez les femmes ménopausées, une annexectomie bilatérale (AB) est recommandée.

L'incidence des métastases ovariennes occultes chez les femmes ayant un stade précoce de LMS se situe entre 3,4% à 3,9% ^[173,177] Par ailleurs, la préservation ovarienne ne semble pas augmenter le risque de récurrence. ^[77, 178,179]

Giuntoli et al. ^[77] ont comparé la survie chez deux groupes de patientes jeunes suivies pour léiomyosarcome, le premier groupe avait subi une HT+AB, l'autre une simple hystérectomie, la survie était la même dans les deux groupes.

Ainsi, chez une patiente ménopausée, une annexectomie bilatérale doit être associée à l'hystérectomie mais une conservation ovarienne peut être envisagée chez les femmes en périménopause sauf évidemment en cas de métastases macroscopiques.

Le mode de dissémination des léiomyosarcomes se fait généralement par voie hématogène plutôt que par voie lymphatique, de nombreuses études ont étudié l'incidence des métastases ganglionnaires chez les femmes ayant un léiomyosarcome utérin, la plupart des auteurs concluaient à un faible taux de métastases ganglionnaires entre 0 et 3,7%, toutefois ce taux atteignait les 75% dans l'étude de Chen et al. (Tableau n°9). Dans d'autres études, une atteinte ganglionnaire n'a été observée que dans les stades avancés de LMS avec une extension péritonéale.

Par conséquent, une lymphadénectomie n'est pas recommandée dans les stades précoces de léiomyosarcomes et ne doit être envisagée qu'en cas d'atteinte ganglionnaire macroscopique ou d'extension péritonéale lors du geste chirurgical. La faible incidence des métastases ganglionnaires dans les LMS utérins est comparable à celle observée dans les LMS des autres tissus mous pour lesquels une lymphadénectomie n'est pas recommandée.

La seule patiente de notre série dont le diagnostic de léiomyosarcome utérin a été posé en préopératoire était ménopausée et a subi une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale par laparotomie médiane sans lymphadénectomie.

Tableau 9 : Taux de métastases ganglionnaires dans les léiomyosarcomes utérins

Auteurs	Année	N	Prélèvement histologique (N)	Métastases ganglionnaires	
				N	%
Chen ^[180]	1989	29	4	3	75
Major ^[181]	1993	59	7	2	3,5
Goff ^[182]	1993	21	15	4	26,7
Gadducci ^[178]	1996	126	7	4	29
Ayhan ^[134]	1997	63	34	3	8,8
Leitao ^[177]	2003	37	37	3	8,1
Giuntoli ^[177]	2003	208	36	4	11
Wu ^[179]	2006	51	21	0	0
Park ^[183]	2008	46	11	0	0
Kapp ^[179]	2008	1396	348	23	6,6
Koivisto ^[168]	2008	39	15	0	0
Total		2066	585	44	7,5

b. Sarcomes du stroma endométrial :

Les sarcomes du stroma endométrial sont pour la plupart des tumeurs hormonodépendantes ^[127], il est donc recommandé d'associer à l'hystérectomie totale une castration chirurgicale par annexectomie bilatérale même chez les patientes jeunes avec un stade précoce de SSE.

En 2012, Beck et al. ^[184] ont rapporté que le taux de récurrence était plus faible chez les patientes ayant subi une annexectomie bilatérale, rejoignant ainsi les résultats de Ning Li et al ^[185] qui ont décrit un taux de récurrence considérablement plus élevé en cas de conservation ovarienne (100% contre 22,7%).

Cependant, des études récentes ^[21,186, 187] ont rapporté un taux de survie similaire chez les patientes jeunes ayant subi ou non une annexectomie bilatérale pour un stade précoce de SSE.

Par ailleurs, le taux de métastases ovariennes semble négligeable, en 2011, Dos Santos et al ^[188] ont rapporté une incidence de ces localisations secondaires ovariennes d'à peine 13% survenant essentiellement à des stades avancés avec un aspect macroscopique souvent évocateur au moment du geste chirurgical.

Les données actuelles dans la littérature sur l'intérêt d'une lymphadénectomie dans les SSE sont rares et les recommandations quant à sa réalisation ou pas ne sont pas concluantes.

Dans de nombreuses études, l'incidence des métastases ganglionnaires dans les SSE variait entre 0 et 9%, toutefois cette incidence atteignait 26 jusqu'à 37% dans les études les plus récentes, la majorité survenant à un stade avancé. (Tableau n° 10)

Une lymphadénectomie ne doit être pratiquée que s'il existe des lésions suspectes extra utérines et/ou adénomégalies (pelviennes ou lomboaortiques) au moment de l'exploration chirurgicale.

Le diagnostic de sarcome du stroma endométrial a été posé en préopératoire chez une seule patiente ménopausée, le geste chirurgical a été une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale par laparotomie médiane sans curage ganglionnaire.

Tableau 10 : Taux de métastases ganglionnaires dans le sarcome du stroma endométrial

Auteurs	Année	N	Prélèvement histologique (N)	Métastases ganglionnaires	
				N	%
Goff ^[182]	1993	10	7	0	0
Gadducci ^[178]	1996	26	2	0	0
Ayhan ^[134]	1997	8	4	0	0
Riopel ^[189]	2005	15	8	3	37
Reich ^[190]	2005	64	9	3	33
Li ^[191]	2005	36	12	0	0
Amant ^[192]	2007	31	6	1	16
Leath ^[193]	2007	72	23	2	9
Li ^[185]	2008	37	1	0	0
Park ^[183]	2008	37	17	17	2
Shah ^[186]	2008	383	100	7	7
Chan ^[187]	2008	831	282	28	9,9
Signorelli ^[194]	2010	64	19	3	16
Dos Santos ^[188]	2011	94	36	7	19,4
Total		1708	526	56	10,6

c. Adénosarcomes :

Comme pour les autres types histologiques, des incertitudes subsistent encore sur la prise en charge chirurgicale des adénosarcomes et surtout du rôle de l'annexectomie bilatérale et la lymphadénectomie.

Les adénosarcomes typiques sont considérés comme des tumeurs de bas grade et les métastases ovariennes sont très rares, en effet ces tumeurs restent souvent confinées à l'utérus et sont emportées en totalité par l'hystérectomie.

Dans l'étude de Michener et al ^[195], une extension ovarienne a été retrouvée chez seulement 2% des patientes, les auteurs ont alors suggéré une conservation ovarienne chez les patientes jeunes avec biopsie des 2 ovaires pour éliminer une extension tumorale.

Kaku et al ^[196] ont rapporté un taux de métastases ganglionnaires pelviennes de seulement 3% et 0 % pour les ganglions para aortiques, ces résultats suggèrent que la lymphadénectomie a une place très limitée dans la prise en charge chirurgicale de ces tumeurs.

Par ailleurs, la variante des adénosarcomes avec prolifération sarcomateuse exagérée (Adenosarcoma with sarcomatous overgrowth : ASSO) est contrairement aux adénosarcomes typiques de très mauvais pronostic ; selon l'étude de Kaku et al. ^[196] le taux de récurrence locale et/ou à distance est de 44% pour les ASSO versus 14% pour les adénosarcomes typiques avec une survie considérablement plus faible (69% contre 93%).

La découverte histologique en préopératoire de cette variante impose un traitement radical d'emblée avec une hystérectomie totale, une annexectomie bilatérale, une lymphadénectomie et une omentectomie.

1.1.3 Chirurgie dans les stades avancés, phase métastatique ou en cas de récurrence :

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 (lymphadénectomie) ^[197].

En cas de sarcome de stade IV (atteinte vésicale, rectale, péritonéale, métastases à distance), la chirurgie est discutée ; néanmoins, l'hystérectomie avec annexectomie bilatérale première semble indiquée quand elle est techniquement réalisable.

Lorsqu'il existe une extension recto-sigmoïdienne sans localisation extrapelvienne et /ou métastatique, la résection de la charnière recto-sigmoïdienne peut se discuter, mais il n'existe pas de consensus dans la littérature concernant cette attitude ^[197].

Plusieurs études rétrospectives, ont étudié l'impact sur la survie d'un traitement chirurgical dans les sarcomes utérins récidivants et principalement les LMS. Les auteurs ont conclu qu'une récurrence tardive, locorégionale et une réduction tumorale chirurgicale optimale étaient associées à une survie considérablement prolongée.

Les résultats des différentes études sont rapportés dans le tableau n° 11.

Une patiente de notre série a été opérée pour suspicion de sarcome utérin à l'échographie et l'IRM, une laparotomie a été réalisée avec à l'ouverture, découverte d'une masse utérine envahissant largement les anses intestinales, le geste chirurgical comprenait une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale, une résection iléale, une omentectomie et une cholécystectomie. L'examen anatomopathologique des pièces opératoires a confirmé la propagation intestinale et appendiculaire de la tumeur qui était un sarcome du stroma endométrial indifférencié. La patiente est décédée dans les suites opératoires.

Chirurgie des métastases pulmonaires et hépatiques isolées :

Le bénéfice de la résection complète des métastases pulmonaires a déjà été montré pour les autres sarcomes des tissus mous. Dans un rapport sur 719 sarcomes des tissus mous, ayant développé des métastases pulmonaires, Billingsley et son équipe ^[198] montrent une augmentation significative de la survie pour les patients ayant subi une résection complète ou incomplète de leurs métastases par rapport à ceux n'ayant pas bénéficié d'un geste chirurgical.

A l'image des autres sarcomes des tissus mous, la résection chirurgicale des métastases pulmonaires a montré un bénéfice sur la survie, chez les patientes avec une récurrence de léiomyosarcomes utérins. Dans un groupe hétérogène de 45 patientes atteintes d'un sarcome utérin, Levenback et al ^[199] ont rapporté des survies respectivement à 5 et 10 ans de 43 et 35 %, après résection des métastases pulmonaires isolées.

Dans plusieurs séries, 34 à 48% de femmes qui ont subi une métastasectomie pulmonaire initiale ont développé par la suite des métastases pulmonaires nécessitant une seconde intervention voire une troisième chez 16 à 37% des patientes. ^[200,201]

Pawlik et al ^[202] ont mené une étude rétrospective sur l'intérêt d'une résection chirurgicale dans les métastases hépatiques sarcomateuses, les 66 patientes incluses dans l'étude ont subi soit une résection chirurgicale seule, soit une résection associée à une ablation par radiofréquence, ou encore une ablation par radiofréquence seule, la médiane de survie globale après l'intervention était de 47 mois. Une survie plus longue a été associée à des métastases ≤ 3 cm et une résection chirurgicale exclusive.

Dans notre série, parmi les patientes qu'on a pu suivre on note deux léiomyosarcomes qui ont récidivé 1 et 2 ans après la prise en charge initiale, les sites de récurrences étaient le poumon et la cavité péritonéale, pour ces 2 patientes l'indication chirurgicale n'a pas été retenue en raison du caractère inextirpable de ces métastases.

Tableau 11 : Impact sur la survie de la chirurgie des sites de récurrence des sarcomes utérins.

Etude	Total patients (Nombre de sarcomes utérins)	Type histologique	Sites de récurrence	Résultats
Anderson et al ^[203] (2001)	19 (12)	LMS, SSE, Sarcomes tissus mous	Poumon	Survie médiane 25 mois dans le groupe des LMS
Anraku et al ^[204] (2004)	133 (11)	LMS, cancer du col utérin, choriocarcinome, adénocarcinome utérin	Poumon	Survie à 5ans 37.9% dans le groupe des LMS
Bernstein-Molho et al ^[205] (2010)	33 (33)	LMS	Poumon, pelvis, abdomen, os, rétropéritoine, cerveau, foie, glandes surrénales	Survie sans progression: 7.9 mois; Survie globale: 45 mois
Clavero et al ^[206] (2006)	70 (41)	LMS, SSE, adénocarcinome, choriocarcinome	Poumon	Survie à 5ans 46.8%; survie à 10 ans : 34.3% tous types histologiques confondus
Giuntoli et al ^[207] (2007)	128 (128)	LMS	Pelvis, abdomen, cavité thoracique	Survie médiane: 2 ans
Leitao et al ^[208] (2002)	41 (41)	LMS	Pelvis, poumon, abdomen, os	Survie à 2 ans 71%
Levenback et al ^[199] (1992)	45 (45)	LMS, SSE, carcinosarcomes	Poumon	Survie à 5ans: 43% Survie à 10 ans : 35%

1.2.Diagnostic méconnu avant la chirurgie :

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

Ceci est surtout valable pour les stades précoces des léiomyosarcomes considérés à tort comme des léiomyomes bénins, ces patientes peuvent subir un morcellement de la tumeur au moment du geste chirurgical ce qui peut compromettre considérablement le pronostic.

En 2011, Park et al ^[209] ont étudié l'impact sur le pronostic d'une fragmentation tumorale chirurgicale d'un léiomyosarcome méconnu, ils ont rapporté un taux de récurrence plus élevé chez les patientes ayant subi un morcellement de la tumeur (44% versus 12%), les récurrences intéressaient essentiellement la cavité péritonéale.

Une reprise chirurgicale avec hystérectomie totale +/- annexectomie bilatérale doit être réalisée chez les patientes ayant subi initialement une chirurgie conservatrice. Par contre une restadification tumorale n'est pas recommandée si la chirurgie initiale a été complète sauf en cas de résidus tumoraux anatomopathologiques.

Dans 50% des cas, le diagnostic de sarcome utérin était méconnu avant l'intervention chirurgicale dans notre série et une myomectomie pour pathologie myomateuse bénigne a été indiquée chez 3 patientes.

Une fois le diagnostic de sarcome utérin posé, une chirurgie de complément avec hystérectomie et annexectomie bilatérale a été réalisée chez 2 patientes, la troisième âgée de 36 ans a subi une hystérectomie totale avec annexectomie droite et une transposition ovarienne gauche.

Une autre patiente avait subi une hystérectomie subtotale avec annexectomie bilatérale pour utérus polymyomateux, l'examen anatomopathologique indiquait un léiomyosarcome, elle a été reprise 15 jours plus tard pour ablation du col utérin restant.

La dernière patiente est une femme hystérectomisée chez qui une laparotomie exploratrice a été indiquée mais l'extirpation complète de la tumeur était impossible au vu des adhérences importantes aux organes de voisinage, cette patiente a été adressée à l'INO pour complément de prise en charge.

2. Radiothérapie : [70,210]

Les recommandations concernant la place de la radiothérapie adjuvante dans le traitement des sarcomes utérins varient et sont principalement basées sur les résultats des études rétrospectives.

Seules deux études randomisées contrôlées ont été menées sur ce sujet :

- Le premier essai du Gynecology Oncology Group (GOG), prospectif, randomisé, comparant une chirurgie seule à une chirurgie associée à la radiothérapie pelvienne adjuvante, a été interrompu en raison du manque d'inclusions.
- Le deuxième essai, réalisé par l'European Organization For Research And Treatment Of Cancer (EORTC), a été publié [211]. Les auteurs ont montré une amélioration significative du taux de contrôle local par la radiothérapie adjuvante, sans bénéfice significatif de survie globale.

Pour faciliter la prise de décision clinique et l'adapter au sous type histologique, nous allons regrouper les données de la littérature et traiter les indications de la radiothérapie adjuvante pour chaque type histologique.

2.1 Léiomyosarcomes :

Les données des différentes études (randomisées et rétrospectives) sur le rôle de la radiothérapie adjuvante dans les léiomyosarcomes sont regroupées dans le tableau n°12.

Dans l'étude de Major et al ^[182], 13 sur 59 léiomyosarcomes utérins ont reçu une radiothérapie adjuvante, aucune récurrence loco régionale n'a été notée dans ce groupe, tandis que 8 des 46 autres LMS n'ayant pas reçu de radiothérapie post opératoire (17%) ont présenté une récurrence au niveau pelvien. En raison de l'effectif limité de cette étude, une analyse statistique ne peut être effectuée mais on peut noter que la radiothérapie adjuvante permet un meilleur contrôle local.

L'essai de l'EORTC-GCG ^[211] a montré des taux similaires de rechutes locales (isolées ou en association aux récurrences à distance), entre le groupe ayant reçu une radiothérapie (20%) et celui de la chirurgie seule (24%) Mais en prenant exclusivement le taux de rechute locale isolée, les femmes dans le groupe radiothérapie avaient de meilleurs résultats (2% v14%).

Cela concorde avec l'étude de Sampath et al. ^[69] qui ont constaté que les femmes atteintes de LMS (n= 920) recevant une radiothérapie adjuvante ont une diminution significative du taux de rechute locale à 5 ans (2% contre 16% dans le groupe chirurgie seule).

Les chercheurs de l'étude EORTC sont contre la radiothérapie adjuvante pour les LMS notamment à cause des taux très élevés de métastases à distance (54% v 33%) dans le groupe ayant reçu une radiothérapie adjuvante.

Dans notre série, les 3 patientes qu'on a pu suivre, atteintes de léiomyosarcomes, ont reçu une radiothérapie adjuvante (50 grays en 25 séances) et deux d'entre elles ont récidivé localement et à distance 1 à 2 ans après la fin d'irradiation.

Une seule étude menée par Giuntoli et al ^[135] sur 208 léiomyosarcomes décrit une amélioration de la survie avec une réduction significative du risque de récurrences pelviennes locales en cas de radiothérapie postopératoire.

Tableau 12 : Effet de la radiothérapie adjuvante sur la récurrence locorégionale et à distance des LMS utérins.

Etudes	RT+/RT-	Stades	Années	N	Détails radiothérapie	Récidive locale	Métastases distantes
Etudes prospectives randomisées							
Reed et al ^[211]	RT-	I-II	1988-2001	49	50.4Gy	24%	33%
	RT+			50		20%	54%
Etudes rétrospectives							
Sampath et al ^[69]	RT-	I-IV	1980-2005	398	Radiothérapie externe +/-	16%	Non précisé
	RT+			131	curiethérapie	2%	
Sorbe et al ^[213]	RT-	I-II	1975-2003	10	19.6-50Gy	20%	Non
	RT+			30		17%	précisé
Major et al ^[182]	RT-	I-II	1979-1988	46	Non précisé	17%	61%
	RT+			13		0%	77%
Gadducci et al ^[178]	RT-	I-II	1980-1994	64	Mixte	17%	33%
	RT+			15		0%	33%
	RT-	III-IV		5		60%	40%
	RT+			5		80%	60%
Hornback et al ^[214]	RT-	I-II	1973-1982	12	50-60Gy	17%	Non
	RT+			11		18%	précisé
Larson et al. ^[215]	RT-	I-IV	1936-1981	69	Mixte	51%	Non
	RT+			37		38%	précisé
Goff et al ^[182]	RT-	I-IV	1981-1991	17	Mixte	50%	Non
	RT+			4		0%	précisé

Selon le consensus publié en 2013 par le NCCN National Comprehensive Cancer Network ^[212] basé sur un niveau de preuve 2A, la radiothérapie postopératoire n'est pas recommandée dans le stade I des léiomyosarcomes mais peut être envisagée en association avec la chimiothérapie dans les stades plus avancés.

2.2 Sarcomes du stroma endométrial :

Comme pour les léiomyosarcomes, la radiothérapie adjuvante dans les SSE n'améliore pas la survie mais permet toutefois un meilleur contrôle local.

Sampath et coll. ^[69] ont démontré dans une analyse rétrospective de 376 sarcomes du stroma endométrial, une diminution significative du taux de récurrence locorégionale (8% contre 2%) après radiothérapie adjuvante.

Malgré l'effectif souvent limité des études rapportées dans le tableau n° 13, on peut noter un effet bénéfique de la radiothérapie adjuvante sur le taux de récurrence locale des SSE, mais il demeure incertain si cette faible amélioration du contrôle local justifie une radiothérapie avec la toxicité et les effets à long terme qu'on lui connaît.

D'après les recommandations 2013 du NCCN ^[212], une radiothérapie adjuvante pour les SSE doit être discutée au cas par cas et ne peut être envisagée qu'à partir du stade II toujours en association avec une chimiothérapie.

Tableau 13 : Effet de la radiothérapie adjuvante sur la récurrence locale des SSE

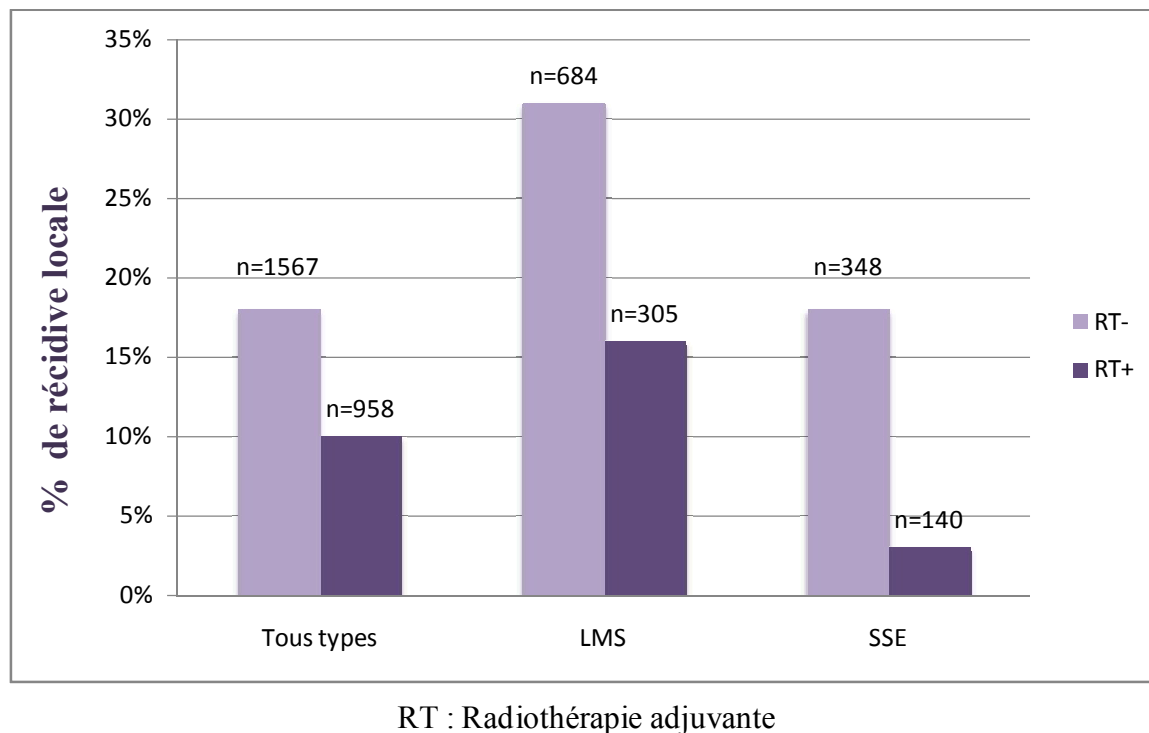
Etudes	RT+/RT-	Stades	Années	N	Détails radiothérapie	Récurrence locale
Sampath et al [69]	RT-	I-IV	1980-2005	252	Radiothérapie externe +/-	7%
	RT+			131	curiethérapie	3%
Sorbe et al. [213]	RT-	I-II	1975-2003	7	19.6-50Gy	14%
	RT+			14		0%
Gadducci et al [178]	RT-	I-II	1980-1994	16	Non	31%
	RT+			3	précisé	0%
Berchuck et al. [216]	RT-	I-IV	1970-1984	28	Non	43%
	RT+			3	précisé	0%
Piver et al [217]	RT-	I-IV	Avant 1984	29	40-49.9Gy	55%
	RT+			5		0%

2.3 Adénosarcomes :

Une seule étude publiée en 2013 par Tanner et al.^[218] évoque l'intérêt de la radiothérapie adjuvante dans le traitement des adénosarcomes, néanmoins le très faible effectif de cette étude ne permet pas de tirer des conclusions, en effet seules 3 des 31 cas d'adénosarcomes inclus dans l'étude ont subi une radiothérapie postopératoire, deux patientes avaient la forme typique des adénosarcomes et n'ont pas présenté de récurrence tumorale avec un recul de 58 mois, la dernière atteinte d'un adénosarcome à prolifération sarcomateuse exagérée a récidivé six mois seulement après la fin d'irradiation.

La forme classique des adénosarcomes est de bon pronostic et les récurrences tumorales sont rares, c'est pourquoi Reichardt et al.^[219] ne proposent pas de traitement adjuvant pour ce type d'adénosarcomes contrairement aux adénosarcomes avec prolifération sarcomateuse qui doivent être traités selon les recommandations des sarcomes utérins de haut grade.

Figure 25 : Taux de récurrence locale des différents types histologiques de sarcomes utérins avec ou sans radiothérapie adjuvante à partir des données de la littérature.



2.4 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.

➤ **Volumes d'irradiation:** Il s'agit d'une irradiation pelvienne, dont le volume doit être défini sur les données chirurgicales et histologiques. On réalisera une TDM 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 totale moyenne habituelle est de 40 à 55 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.

2.5 Curiethérapie :

La place de la curiethérapie du fond vaginal reste à définir. Très peu d'études rétrospectives ont évalué l'intérêt de cette curiethérapie vaginale, seule ou en complément d'une irradiation pelvienne externe et à ce jour aucune étude randomisée n'a été réalisée. Chi et al. ^[220] ont rapporté que l'association curiethérapie vaginale + irradiation externe ne modifiait pas significativement le taux de récurrence pelvienne et l'étude de Champetier et al ^[70] en 2011 rejoint ces résultats puisqu'elle n'a pas montré d'amélioration en terme de contrôle local par la curiethérapie vaginale.

Selon les recommandations 2013 du NCCN ^[212] une curiethérapie n'est indiquée que chez les patientes jugées inopérables d'emblée en association avec la radiothérapie externe.

3. Chimiothérapie :

Le taux important de rechutes métastatiques précoces dans cette pathologie est probablement lié à la présence de micrométastases au moment du diagnostic. Comme pour les autres tumeurs solides à haut risque métastatique, se pose la question de l'influence d'une chimiothérapie sur la survie globale et sur la survie sans récurrence.

Malheureusement, le rôle de la chimiothérapie demeure un sujet d'actualité pour lequel il n'existe pas de consensus international, les indications variant d'un pays à l'autre, de l'expertise et des croyances des investigateurs mais aussi des interprétations souvent contradictoires de la littérature.

3.1. Chimiothérapie adjuvante :

3.1.1. Léiomyosarcomes :

Classiquement, la chimiothérapie adjuvante n'est pas indiquée pour les LMS totalement réséqués et limités à l'utérus mais elle doit être considérée comme option thérapeutique dans les LMS de haut grade au vu du risque important de récides à 2 ans (50-70%) même dans les stades FIGO I et II. [221]

La doxorubicine (*Adriamycine*®) est considérée comme l'agent le plus actif en monothérapie contre les LMS utérins.

Une seule étude randomisée de monochimiothérapie adjuvante a été menée dans les sarcomes utérins par le Gynecologic Oncology Group (GOG) [222]. Elle comparait une chimiothérapie adjuvante par doxorubicine seule (60 mg/m² toutes les trois semaines, durant 8 cycles), à une simple observation chez les patientes opérées pour sarcome utérin, quelque soit son type histologique, de stade I ou II.

L'analyse des résultats n'a pas permis de mettre en évidence une différence statistiquement significative sur la survie sans récides dans le groupe des LMS (44 % de rechutes avec chimiothérapie adjuvante, contre 61% sans traitement adjuvant).

Une autre étude menée cette fois sur une association à base de docétaxel et gemcitabine chez 25 femmes atteintes d'un LMS utérin de haut grade [223]. La gemcitabine est administrée à la dose de 900 mg/m² passés en 90 minutes les jours 1 et 8 avec le docétaxel le 8^{ème} jour à raison de 75 mg/m² en association avec le facteur

de croissance hématopoïétique. Les résultats étaient prometteurs avec une survie sans progression à 2 ans de 59% chez les femmes atteintes de stade I ou II de la maladie.

Actuellement une étude prospective multi institutionnelle est menée par Henley et al ^[224] sur une polychimiothérapie à base de docétaxel et gemcitabine suivis par la doxorubicine.

L'essai comprend 46 femmes avec un LMS de haut grade limité à l'utérus. Toutes les patientes ont reçu quatre cycles de gemcitabine +docétaxel suivis par quatre cycles de doxorubicine, et ont été évaluées par TDM tous les trois mois les 2 premières années puis chaque 6 mois. Les résultats provisoires présentés à l'occasion du colloque scientifique et médical de la Société d'Oncologie des Tissus Conjonctifs (CTOS) à Chicago sont encourageants avec une survie sans progression de 78% à 2 ans et 57% à 3 ans. Ce qui est largement supérieur aux données retrouvées jusque là dans la littérature.

L'essai est toujours en cours, les résultats définitifs seront publiés en 2014.

S'appuyant sur ces résultats prometteurs, une autre étude prospective randomisée est menée actuellement par le GOG, en collaboration avec l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC) et le Cancer Research UK (Essai GOG-0277 : NCT01533207). Les chercheurs comparent 2 groupes de patientes ayant subi une résection chirurgicale pour un LMS de haut grade, le premier groupe a reçu une polychimiothérapie selon le protocole de Henley et al ^[224] (Docétaxel+gemcitabine suivis par la doxorubicine), le 2^{ème} groupe n'a reçu aucun traitement adjuvant.

Les résultats définitifs de cette étude débutée en Février 2012 devraient être publiés en Février 2018.

Dans l'attente des résultats de ces études, le NCCN 2013 ^[212] recommande dans le stade FIGO I des LMS une simple observation des patientes tandis qu'une chimiothérapie adjuvante peut être proposée chez les patientes avec un LMS de haut grade.

Aucune patiente n'a reçu de chimiothérapie adjuvante dans le groupe de léiomyosarcomes qu'on a pu suivre.

3.1.2. Sarcomes du stroma endométrial :

On distingue 2 types histologiques aux SSE aux comportements différents :

- Les sarcomes du stroma endométrial de bas grade qui sont de très bon pronostic et pour lesquels une chimiothérapie est peu utile. Malgré un taux de récurrence à distance de 15 à 30 % ^[193], la survie globale à 5 ans excède les 90% en raison de sa faible agressivité ^[224] Ces tumeurs sont souvent hormonodépendantes et l'indication d'une hormonothérapie semble plus appropriée.
- Les sarcomes du stroma indifférenciés de haut grade ont un comportement plus agressif, et l'indication d'une chimiothérapie adjuvante serait justifiée. Toutefois très peu d'études ont été menées à ce sujet et les schémas de chimiothérapie adjuvante utilisés dans les essais cliniques varient considérablement.

Gadducci et al. ^[178] ont indiqué que l'ifosfamide et la doxorubicine étaient considérées comme très actives dans les SSE.

Une étude a été menée par Li et al ^[185] sur le rôle de la chimiothérapie adjuvante dans le stade I des sarcomes du stroma endométrial de haut grade. Les protocoles utilisés étaient (ifosfamide, épirubicine, cisplatine) et (vincristine, adriamycine, dacarbazine). Les auteurs ont décrit une amélioration de la survie dans le groupe recevant la chimiothérapie avec un taux de survie à 5 ans de 43,5%.

Néanmoins le faible effectif de cette étude ne permet pas de tirer des conclusions et d'autres études plus larges sont nécessaires.

Le NCCN ^[212] ne recommande aucune chimiothérapie dans les sarcomes du stroma de bas grade alors qu'une chimiothérapie adjuvante est indiquée dans les sarcomes du stroma endométrial de haut grade à partir du stade II comme pour les léiomyosarcomes.

3.1.3. Adénosarcomes :

Comme pour les sarcomes du stroma endométrial, on distingue :

- Les adénosarcomes classiques qui sont des tumeurs de bas grade avec un bon pronostic et sont peu sensibles à la chimiothérapie.
- Les adénosarcomes avec prolifération sarcomateuse exagérée sont de moins bon pronostic.

Plusieurs chercheurs ont rapporté des réponses favorables à différentes chimiothérapies systémiques, y compris la doxorubicine liposomale ^[225, 226]. Mais le recours aux schémas standards de chimiothérapie systémique tels que la doxorubicine, l'ifosfamide, ou gemcitabine / docétaxel semble raisonnable pour la plupart des auteurs. ^[218]

3.2 Chimiothérapie aux stades avancés, métastatiques ou récidivants :

Le Gynecologic Oncology Group a mené plusieurs études pour déterminer les agents chimiothérapeutiques les plus actifs en matière de sarcomes utérins métastatiques et récidivants.

Plusieurs protocoles ont été étudiés que ce soit en monochimiothérapie ou en polychimiothérapie, les agents les plus actifs sont représentés dans le tableau n°14.

Plus récemment, la trabectédine a démontré son efficacité chez les patientes atteintes de LMS utérins localement avancés ou métastatiques, elle peut être une option thérapeutique après échec du traitement de première ou de deuxième ligne

avec les protocoles classiques à base de gemcitabine et docétaxel ou de doxorubicine [240, 241].

En 2012, Monk et al.^[242] ont réalisé une étude de phase II dans le but d'évaluer l'efficacité de la trabectédine dans le traitement de première ligne des LMS utérins persistants et récurrents: Seulement 10% des patients ont eu une réponse partielle, 50% avaient stabilisé la maladie, et la durée moyenne de survie sans progression était de 5,8 mois.

Le témozolomide (75 mg/m²/j, 21 j/28) semble également être une arme thérapeutique peu toxique et efficace dans les léiomyosarcomes en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne thérapeutique^[243].

Dans notre série, une chimiothérapie palliative à base de doxorubicine (Adriamycine 75mg) a été indiquée chez deux patientes ayant récidivé localement et à distance, pour lesquelles une reprise chirurgicale était impossible.

Tableau 14 : Agents chimiothérapiques actifs dans les LMS utérins métastatiques et récidivants

	Etudes	Répondeurs/ patients évaluables (N)	Taux de réponse (%)
Doxorubicine	Omura et al. ^[227]	7/28	25
Ifosfamide	Sutton et al. ^[228]	6/35	17
Doxorubicine- Ifosfamide	Leyvraz et al. ^[229]	12/25	48
	Sutton et al. ^[230]	10/33	30
Gemcitabine	Look et al. ^[231]	9/42	20
Mitomycine, doxorubicine et cisplatine	Edmonson et al. ^[232]	8/35	23
Doxorubicine liposomale	Sutton et al. ^[233]	5/32	16
Gemcitabine- Docétaxel	Hensley et al. ^[234]	17/42	40
	Hensley et al. ^[235]	13/48	27
	Hensley et al. ^[236]	15/42	36
Trabectédine	Grosso et al. ^[237]	3/22	14
Témozolomide	Anderson et al. ^[238]	2/12	17
	Talbot et al. ^[239]	2/11	18

Les traitements n'ayant pas fait leurs preuves dans les stades avancés des sarcomes utérins sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableau n°15 : Agents chimiothérapeutiques inactifs dans les stades avancés des LMS utérins

	Etudes	Répondeurs/ patients évaluable (N)	Taux de réponse (%)
Aminothiadiazole	Asbury et al ^[244]	0/20	0
Amonafide	Asbury et al ^[245]	1/26	4
Cisplatine	Thigpen et al ^[246]	1/33	3
Diaziquone	Slayton et al. ^[247]	0/24	0
Etoposide / voie intraveineuse	Thigpen et al ^[248]	0/28	0
Etoposide/ voie orale	Rose et al ^[249]	2/29	7
Mitoxantrone	Muss et al ^[250]	0/12	0
Paclitaxel	Gallup et al ^[251]	4/48	8
	Sutton et al ^[252]	3/33	9
Thalidomide	McMeekin et al ^[253]	0/29	0
Topotécan	Miller et al ^[254]	4/36	11
Trimétrexate	Smith et al ^[255]	1/23	4
Vinorelbine	Fidias et al ^[256]	1/16	6

4. Traitements combinés Chimiothérapie/ Radiothérapie:

Un essai français de phase III de l'Institut de cancérologie Gustave Roussy avec une étude cas-témoin prospective a été réalisé sur un nombre limité de patientes ^[257]. Il portait sur 81 patientes, de moins de 65 ans, atteintes d'un sarcome utérin de stade FIGO $\leq$ III dont l'exérèse chirurgicale avait été complète. Le but de l'essai était de comparer un groupe traité par une chimiothérapie adjuvante API avec adriamycine, cisplatine et ifosfamide suivie de radiothérapie au groupe traité par radiothérapie seule en traitement adjuvant. La curiethérapie vaginale était en option dans les deux groupes.

Cette étude débutée en 2001, incluait encore les carcinosarcomes comme sous type des sarcomes utérins, nous ne rapporterons ici que les résultats des léiomyosarcomes et sarcomes indifférenciés, les sarcomes du stroma de bas grade étant exclus de l'étude.

Tableau 16 : Impact de l'association Chimiothérapie+Radiothérapie sur les taux de récurrence et de survie des sarcomes utérins.

	Chimiothérapie*+Radiothérapie N=30	Radiothérapie seule N=32
Rechutes	35%	65%
SSP à 3ans	51%	40%
SG à 3ans	83%	75%
SG à 5ans	70%	57%

* Adriamycine: 50 mg/m² J1 Ifosfamide: 3g/m² J1-2 Cisplatine: 75 mg/m² J3

Facteur de croissance G-CSF : 150 pg/m²/j J7-14

SSP= Survie sans progression SG= Survie globale

L'auteur Pautier conclut que la chimiothérapie adjuvante par protocole API suivie de radiothérapie est un protocole réalisable dans les sarcomes utérins avec une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression à 3 ans, cependant cette chimiothérapie par API a été associée à une forte toxicité (grade 3/4).

Tableau 17 : Effets indésirables de l'association API+RT dans les sarcomes utérins

Toxicité (38 patientes)	Grade 3-4
Anémie	22 [58%]
Neutropénie	22 [58%]
Neutropénie fébrile	9 [24%]
Thrombocytopénie	29 [76%]
Nausées-vomissements	8 [21%]
Rénale	1 [3%]
Décès toxiques	2 [5%]

D'autres essais randomisés sont nécessaires pour étudier d'avantage l'intérêt d'un traitement combiné dans le traitement adjuvant des sarcomes utérins.

5. Hormonothérapie:

Plus de 80 % des sarcomes du stroma endométrial de bas grade expriment des récepteurs hormonaux aux œstrogènes et/ou à la progestérone ^[258]. Ces tumeurs sont de bon pronostic, mais elles peuvent récidiver localement, très longtemps après l'exérèse initiale.

Pendant longtemps, le SSE a été considéré comme le seul sous-type des sarcomes utérins répondant à l'hormonothérapie ^[259]. Néanmoins une partie des léiomyosarcomes expriment les récepteurs d'œstrogènes (7-71%) récepteurs de la progestérone, (17-60%), récepteurs androgènes (40%) ^[260] et l'hormonothérapie constitue une alternative intéressante à la chimiothérapie dans les LMS exprimant ces récepteurs.

Actuellement, il n'existe pas d'études prospectives randomisées permettant de prouver l'efficacité de l'hormonothérapie dans le traitement adjuvant des LMS et SSE, étant donné la faible incidence de ces tumeurs. Même les études rétrospectives sont rares à ce sujet et portent essentiellement sur les progestatifs (médroxyprogestérone et de mégestrol) et les inhibiteurs de l'aromatase (létrozole et anastrozole). (Tableaux 18 et 19)

Dans l'étude de Chu et ses collègues ^[261], la survie sans récurrence était de 75% dans les SSE de stade I traités par chirurgie puis hormonothérapie à base de mégestrol contre 29% dans le groupe chirurgie exclusive. Ils recommandent ainsi un traitement adjuvant à base de mégestrol 160 mg par jour pendant 2 ans dans les stades précoces de SSE.

Entre 40 % à 100 % des patientes atteintes de LMS traitées par les inhibiteurs de l'aromatase ont répondu au traitement (réponse complète ou partielle) dans deux études rétrospectives menées récemment par O'Cearbhaill et al. ^[260] et Ioffe et al. ^[39]

En 2012, Altman et al ^[262] ont publié une étude rétrospective sur l'efficacité d'un traitement par anti-aromatases sur l'évolution des SSE et LMS, 67% des SSE ont répondu au traitement tandis que 11% seulement des LMS ont présenté une réponse partielle au traitement, il a été conclu que les IA ont un rôle efficace dans le traitement du SSE et pourraient aider à stabiliser la progression des LMS exprimant les récepteurs hormonaux.

Une étude de phase II sur la place du létrozole (un inhibiteur de l'aromatase) dans le traitement des LMS est en cours aux États-Unis. (<http://clinicaltrials.gov: NCT00414076>).

Hormonothérapie dans les sarcomes du stroma endométrial métastatiques :

Comme nous l'avons cité plus haut, les sarcomes du stroma endométrial sont des tumeurs qui expriment souvent les récepteurs aux œstrogènes. Des possibilités de blocage œstrogénique existent avec les inhibiteurs des récepteurs aux œstrogènes comme le fulvestrant, et les inhibiteurs de l'aromatase, stéroïdiens (exémestane) ou non stéroïdiens (anastrozole et létrozole). C'est en 2001 qu'est décrit le premier cas de récurrence de SSE contrôlé par hormonothérapie par le létrozole ^[263]. Depuis, d'autres observations témoignent d'un bon contrôle sous létrozole de SSE au stade métastatique ^[264, 265]. L'observation la plus récente, publiée dans une revue française en 2007 ^[266], fait état d'un sarcome du stroma endométrial métastatique aux poumons de manière bilatérale, 12 ans après le traitement initial par hystérectomie. La résection chirurgicale a permis un bon contrôle des métastases pulmonaires droites, une disparition complète de la métastase pulmonaire gauche était constatée 3 mois après la mise sous létrozole et cette réponse complète était maintenue à 2 ans.

Aucune patiente dans notre série n'a reçu d'hormonothérapie même quand les récepteurs hormonaux étaient positifs.

Tableau 18: Données de la littérature sur l'hormonothérapie dans les LMS utérins

	N	Récepteurs ciblés	Hormone	Réponse clinique	Durée de réponse
Uchida ^[267] (1996)	1	Récepteurs à la progestérone	Médroxyprogestérone	RP	3-75 ans
Hardman ^[268] (2007)	1	Récepteurs à l'œstrogène	Anastrozole	RP	1an
Koivisto-Korander ^[269] (2007)	1	Récepteurs à la progestérone	Mifépristone	RP	3ans
O'Cearbhaill ^[260] (2010)	34	Récepteurs à l'œstrogène	Anti-aromatase (74% Létrozole)	9% RP	5moins

Tableau 19 : Données de la littérature sur l'hormonothérapie dans les SSE

	N	Traitement	Réponse clinique	Durée de réponse (mois)
Progestatifs				
Pink ^[118] (2006)	3	MPA	PM RC MS	0 50 9
Brons ^[270] (1980)	2	MPA	RC RP	9 12
Scribner ^[271] (1998)	1	Meg	9% RP	20
Chu ^[261] (2003)	8	Meg (N=4) NOS (N=4)	RC=4 MS=3 NP=1	18-180
Anti-aromatases				
Pink ^[118] (2006)	5	Létrozole	RP RP RP RP PM	37 9 10 3 0
Maluf ^[263] (2001)	1	Létrozole	RP	9
Spano ^[264] (2003)	2	Aminoglutéthimide	RC RC	168 84
Leunen ^[265] (2004)	1	Létrozole	RP	36
Analogues GnRH				
Burke ^[272] (2004)	1	Triptoréline	RP	12

MPA=Médroxyprogestérone PM : progression de la maladie

RC : rémission complète Meg : Mégestrol acétate

RP : Rémission partielle RP : Réponse partielle

GnRH: Gonadolibérine NP=Non précisé

MS : Maladie stabilisée

6. Thérapies ciblées:

La chimiothérapie conventionnelle agit sans discrimination sur les cellules à division rapide des tissus normaux et sur les cellules tumorales, cette absence de spécificité est à l'origine de nombreux effets indésirables qui limitent considérablement l'usage de la chimiothérapie. Une nouvelle famille thérapeutique appelée "thérapie ciblée" a vu le jour avec une plus grande spécificité d'action envers les cellules tumorales et par conséquent une moindre toxicité.

Ces thérapeutiques ciblées constituent un domaine de recherche et d'espoir dans le traitement des sarcomes utérins. Plusieurs essais principalement de phase II ont été réalisés. (Tableau20)

Le thalidomide est une des premières substances explorées comme antiangiogène dans différents types de tumeurs solides dont les sarcomes. Deux études de phase II, menées sur un petit nombre de patientes (respectivement 17 et 29 patientes) atteintes de sarcomes gynécologiques ^[273] ou de léiomyosarcomes exclusivement utérins ^[263], avancés, en rechute ou métastatiques, ont testé l'efficacité du thalidomide en monothérapie. Les deux études concluent à une inactivité du thalidomide (aucune réponse objective observée et une médiane de survie sans progression inférieure à trois mois).

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase tels que l'imatinib, sunitinib, sorafénib et le pazopanib ont été évalués dans les sarcomes utérins et sarcomes des tissus mous, le taux de réponse a toujours été inférieur à 10%. ^[274, 275,276]

Le Bévacizumab, qui est un anticorps monoclonal bloquant le VEGF (Vascular Endothelial GRowth Factor) un facteur de croissance naturel nécessaire à l'angiogenèse, a fait l'objet de deux études sur les sarcomes des tissus mous en association avec la doxorubicine seule (Adamo et al 2005 ^[277]) ou avec la gemcitabine et le docétaxel (Verschraegen et al 2008 ^[278]).

Adamo et al ont rapporté une réponse partielle chez 28% (2/7) des patientes avec un LMS utérin contre 40% (2/5) dans l'étude de Verschraegen et al.

Dans les deux études, ces combinaisons ont montré une efficacité dans les stades avancés des sarcomes des tissus mous, mais la toxicité cardiaque de la doxorubicine et autres effets indésirables du bévacicumab (perforation intestinale, hémorragies, pneumothorax..) justifient la réalisation d'études supplémentaires.

Une étude de phase III sur l'association gemcitabine et docétaxel, avec ou sans bévacicumab dans le traitement des patientes à un stade avancé ou récidivant des LMS utérins est en cours aux Etats-Unis (<http://clinicaltrials.gov: NCT01012297>).

À l'avenir, les cibles potentielles du traitement des sarcomes utérins pourraient être le gène Wilms Tumor 1 (WT1, facteur de transcription impliqué dans l'oncogenèse) et la cyclo-oxygénase-2 (COX-2, enzyme favorisant la prolifération tumorale et la mise en place du processus métastatique).^[21] Une surexpression de la COX-2 a été retrouvée dans les LMS utérins et le WT1 dans les LMS et les SSE.^[44, 279]

Ainsi une immunothérapie ciblant le WT1 peut être envisagée dans le traitement des sarcomes utérins et les inhibiteurs de la COX-2 (sulindac, le célécoxib) peuvent être utilisés dans les léiomyosarcomes COX-2-positifs.^[21]

Tableau 20 : Données de la littérature sur l'efficacité des thérapeutiques ciblées dans les sarcomes utérins.

Etudes	Protocole	Phase/Population	Taux de réponse
Verschraegen et al. [278] 2008	Gemcitabine+ docétaxel + bévacicumab, toutes les 2 semaines	Phase I/II Sarcomes tissus mous	11/25 (44%)
Hensley et al. [274] 2009	Sunitinib 50 mg/j 4 semaines / 6	Phase II, Léiomyosarcomes utérins	2/23 (8.7%) 4/23 (17%) : Survie sans progression à 6 mois
D'Adamo et al. 2005 [277]	Doxorubicine 75 mg/m ² + bévacicumab 15 mg/kg	Phase II Sarcomes tissus mous; 11/17:léiomyosarcomes 7/11 : LMS utérins	2/17 (12%)
Maki et al. [275] 2009	Sorafenib 400 mg 2x/j	Phase II Léiomyosarcomes	1/37 (2.7%)
Sleijfer et al. [276] 2009	Pazopanib 800 mg/j	Phase II Léiomyosarcomes	1/41 (2.4%)

VII. SURVEILLANCE :

Elle vise à diagnostiquer une récurrence de manière suffisamment précoce pour permettre un traitement utile. Les rechutes surviennent souvent dans les 2 premières années suivant le diagnostic. La surveillance vise aussi à mettre en évidence les problèmes de réadaptation, les effets secondaires des traitements et à les prendre en charge.

La surveillance préconisée par les standards du NCCN publiés en 2013 ^[212] comporte un examen clinique tous les 3 mois pendant deux ans puis tous les 6-12 mois,

Une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne doit être réalisée tous les 3-6 mois pendant 3 ans, tous les 6 mois pendant 2 ans puis tous les ans.

Pour les patientes sous chimiothérapie et notamment sous anthracyclines, un bilan biologique s'impose avec un examen cardiaque et échographie transthoracique.

D'autres examens peuvent être demandés en fonction des signes d'appels.

VIII. HISTOIRE NATURELLE :

1. Survie :

Les sarcomes utérins ont un pronostic sombre. La survie est plus faible que celle rapportée dans les adénocarcinomes de l'endomètre. L'histoire naturelle des sarcomes utérins est relativement mal connue, du fait de la faible incidence de cette pathologie. Les études comprenant un nombre assez important de cas sont toujours rétrospectives et multicentriques, avec un recueil des données s'étendant sur une très longue période (souvent vingt ou trente ans). Il existe donc, au sein de ces études une grande hétérogénéité de la prise en charge et parfois un changement de classification histologique durant cette période, ce qui rend les comparaisons difficiles.

Dans notre série, nous n'avons pu suivre que la moitié des patientes, la survie globale était de 60% à 1 an, 40% à 2 ans et 20% à 3 ans.

La survie varie en fonction de l'âge, avec un pronostic d'autant plus défavorable que l'âge est élevé (42 mois de survie médiane pour les patientes de moins de 60 ans, contre 15 mois pour les patientes de plus de 60 ans).^[280]

Le taux de survie varie également en fonction du type histologique, en effet les sarcomes du stroma endométrial ont un meilleur taux de survie à 5 ans que les autres types histologiques.

Tableau 21: Survie globale à 5ans dans les léiomyosarcomes utérins

Etudes	Nombre patients	Survie à 5ans (%)
Wu et al. 2006 ^[179]	51	67.4
Kapp et al. 2008 ^[79]	1396	65.7
Nieminen et al. 1974 ^[58]	71	66.2
Kahanpää et al. 1986 ^[59]	51	39
Gadducci et al. 1996 ^[178]	126	40
Nordal and Thoresen 1997 ^[61]	476	45.9–50.4
Chauveinc et al. 1999 ^[62]	32	33
Mayerhofer et al. 1999 ^[94]	71	65
Pautier et al. 2000 ^[63]	78	35
Benoît et al. 2005 ^[66]	34	30.2
Kokawa et al. 2006 ^[67]	36	16
Denschlag et al. 2007 ^[281]	30	40
Abeler et al. 2009 ^[71]	235	43
Albrektsen et al. 2009 ^[282]	249	68

Tableau 22 : Survie globale à 5ans dans les sarcomes du stroma endométrial.

Etudes	Nombre patients	Survie à 5ans (%)
Nieminen et al. 1974 ^[58]	17	52.9
Kahanpää et al. 1986 ^[59]	23	61
Nordal and Thoresen 1997 ^[61]	124	73-83.7
Chauveinc et al. 1999 ^[62]	14	84
Pautier et al. 2000 ^[63]	7	57
Bodner et al. 2001 ^[240]	31	62
Sagae et al. 2004 ^[137]	20	94.7
Benoît et al. 2005 ^[66]	12	58.5
Kokawa et al. 2006 ^[67]	15	25
Denschlag et al. 2007 ^[281]	28	82
Chan et al 2008 ^[187]	831	76.2
Abeler et al. 2009 ^[71]	85	76
Albrektsen et al. 2009 ^[282]	126	74

2. Potentiel évolutif locorégional et général :

Les différentes études montrent que les sarcomes utérins sont des tumeurs agressives avec un taux élevé de rechutes locales et métastatiques. Ces rechutes surviennent, le plus fréquemment dans les deux premières années suivant le traitement.

Les rechutes locorégionales se font, le plus souvent, sous forme d'une tumeur pelvienne, envahissant la vessie, le rectum et la cavité péritonéale.

L'organe le plus souvent envahi par une évolution métastatique est le poumon. ^[62]

C'est le premier organe envahi dans tous les sarcomes utérins, mais principalement dans les léiomyosarcomes (> 60 % des métastases pulmonaires). Les poumons sont, en effet, le premier organe filtre du drainage veineux de l'utérus.

Une étude autopsique ancienne, menée au Roswell Park Memorial Institute ^[284], concernant 73 patientes décédées d'un sarcome utérin, a classé les sites métastatiques par ordre de fréquence. Les métastases les plus fréquemment retrouvées sont les métastases pulmonaires et de la cavité péritonéale, suivies des adénopathies pelviennes et lomboaortiques et du parenchyme hépatique. L'atteinte osseuse et cérébrale est plus rare.

Tableau 23 : Taux de rechutes locorégionales et à distance dans les sarcomes utérins

Etudes	Taux de rechutes	Rechutes locales	Locales + métastases	Métastases seules
Chauveinc et al ^[62]		25.7%		48,6%
Pautier et al. ^[63]	64%	18%	16%	30%
El Hussein et al ^[64]	71%	27.5		31%

IX. FACTEURS PRONOSTIQUES :

L'étude des facteurs pronostiques cherche à évaluer le risque de dissémination métastatique et de récurrences locorégionales de ces tumeurs. Leur identification permet de mieux comprendre l'évolution de la maladie et fournit des éléments importants d'aide à la décision thérapeutique. Les facteurs pronostiques sont étudiés selon leur influence sur la survie globale et sur les délais entre la fin du traitement et la première récurrence locorégionale ou métastatique.

La validation d'un facteur pronostique pour son utilisation en pratique clinique nécessite que la valeur pronostique du facteur soit confirmée en analyse multivariée et qu'elle soit indépendante des facteurs déjà identifiés.

1. Tous sarcomes utérins confondus :

1.1.Caractéristiques de la population :

1.1.1. Age

La majorité des études retrouvent l'âge de la patiente au moment du diagnostic comme facteur pronostique^[79, 187,285]. La survie globale et la survie sans récurrence sont significativement associées à l'âge. Les patientes jeunes ont un meilleur pronostic que les patientes plus âgées avec une limite située à 50 ans pour Kokawa et al^[67].

1.1.2. Statut ménopausique :

Les études de Chauveinc^[62] et de l'Institut Curie et de George^[286] retrouvent le statut ménopausique comme facteur pronostique avec une survie plus faible pour les patientes ménopausées au moment du diagnostic.

1.2.Critères histologiques :

1.2.1. Type histologique :

La valeur pronostique du sous-type histologique des sarcomes utérins a fait l'objet de peu d'études.

Dans une étude italienne ^[289], le risque de décès était significativement plus faible chez les patientes atteintes de sarcome du stroma endométrial de bas grade par rapport aux patientes atteintes de LMS confirmant ainsi les résultats de l'étude norvégienne ^[61] où la survie des patientes atteintes de SSE était meilleure par rapport aux autres types histologiques.

1.2.2. Taille tumorale :

Dans les stades précoces (I et II), tous sarcomes utérins confondus, Rovirosa et al ^[287] retrouvent une influence de la taille tumorale sur la survie. Une taille tumorale supérieure à 8 centimètres est un facteur de mauvais pronostic.

1.2.3. Invasion myométriale :

Les résultats, retrouvant l'invasion myométriale comme facteur pronostique, sont divergents dans la littérature.

Certains auteurs ^[62,64] ont décrit l'invasion myométriale comme un facteur pronostique important pour l'adénocarcinome de l'endomètre mais n'ont pas trouvé d'impact sur la survie dans les sarcomes utérins.

Cependant d'autres auteurs ^[287, 288] retrouvent un impact de l'invasion myométriale sur la survie notamment la survie sans récurrences locales, en effet, le taux de récurrences locales est significativement plus élevé dans les lésions où il existe un envahissement de plus de 50% de l'épaisseur du myomètre.

1.2.4. Nécrose tumorale :

La présence d'une nécrose tumorale a été indépendamment associée à un mauvais pronostic chez les patientes atteintes de SSE ^[71]. Cette caractéristique pathologique a également été liée au pronostic des LMS ^[26] mais les données de la littérature sont contradictoires ^[71].

1.2.5. Envahissement vasculaire ou lymphatique :

Dans la série de Rovirosa ^[287] un envahissement vasculaire ou lymphatique est retrouvé dans 89 % des cas dans les stades avancés (stades III et IV) contre 23 % dans les stades précoces. Aucun envahissement des espaces vasculaires ou lymphatiques n'a été retrouvé chez les patientes en vie à long terme.

C'est le seul facteur pronostique significatif de survie sans évolution métastatique.

Cependant, cet envahissement des espaces vasculaire et lymphatique ne semble pas jouer de rôle sur la survie globale ni sur la survie sans récurrences locales sauf pour les léiomyosarcomes selon l'étude de Denschlag ^[281] en 2007.

1.2.6. Grade histologique

Le grade histologique est souvent retrouvé comme facteur pronostique, avec une survie plus faible pour les sarcomes de haut grade ^[62, 64,280]. En parallèle d'autres études ne retrouvent pas cette association entre le grade histologique et le pronostic. ^[63, 179]

Plus particulièrement, l'index mitotique semble être un facteur pronostique pour la plupart des auteurs ^[288, 289, 290] sauf pour Chauveinc ^[62] pour lequel, l'index mitotique n'est pas prédictif de survie ou de contrôle local.

Tableau 24 : Evolution des sarcomes utérins en fonction de l'index mitotique

Etudes	Index mitotique	N	Evolution
Major et al. ^[182]	<10	3	Pas de récurrence
	10-20	21	Taux de récurrence à 3ans : 61%
	>20	35	Taux de récurrence à 3ans : 79%
Gadducci et al. ^[178]	<10	26	SSM à 5ans : 80%
	10-19	46	SSM à 5ans : 48%
	> 20	54	SSM à 5ans : 20%
Abeler et al. ^[71]	≤5	67	SG à 5ans : 73%
	6-10	48	SG à 5ans : 60%
	11-15	28	SG à 5ans : 48%
	16-20	38	SG à 5ans : 48%
	>20	61	SG à 5ans : 23%
Ayhan et al. ^[291]	≤ 5	22	SG moyenne : 7.20 ans
	> 6	33	SG moyenne : 1.73 ans

SSM : survie sans maladie SG : Survie globale

1.2.7. Immunohistochimie :

Plusieurs marqueurs immunohistochimiques ont été étudiés comme facteurs pronostiques des sarcomes utérins ^[285]. De nombreux chercheurs se sont penchés sur la valeur pronostique des récepteurs hormonaux (œstrogène, progestérone et androgène) ^[37_40].

La positivité de ces récepteurs a été associée à une meilleure survie chez les patientes atteintes de LMS ^[37, 38,40], et l'expression des récepteurs oestrogéniques a été associée à une survie globale améliorée tous types histologiques confondus. ^[39]

La surexpression de la protéine p53 a été considérée comme un facteur pronostique des sarcomes utérins dans plusieurs études avec une survie significativement plus faible, en cas d'expression de la p53 [28,290, 292]. Cependant, Nordal et al. [61] n'ont trouvé aucun impact de l'expression de la p53 sur le pronostic des sarcomes utérins, ils estiment que la p53 peut jouer un rôle important dans la carcinogénèse mais n'a pas d'impact sur le pronostic.

Une faible expression de Ki-67 a été liée à une meilleure survie dans les LMS et une survie sans récurrence prolongée dans les SSE. [28, 38,293]

La surexpression de la protéine p16 a été associée à un effet négatif sur la survie des patientes atteintes de LMS, et les gènes Twist qui inhibent l'apoptose, pourraient être associés à une dégradation de la survie dans les LMS. [28]

Dans des études récentes, COX-2, WT1 et Bcl-2 (marqueur de l'apoptose) ont été évalués dans les sarcomes utérins.

La COX-2 a été reconnue comme un marqueur pronostique négatif dans les LMS [294] et le WT1 dans tous les types histologiques. [44]

Par ailleurs, un immunomarquage positif par la protéine Bcl-2 dans les LMS a été associé à une prolongation de la survie sans récurrence et de la survie globale. [28, 258,295]

1.2.8. Analyse de l'ADN : ploïdie et pourcentage de cellules en phase S :

Les études de cytométrie en flux des tumeurs gynécologiques variées ont montré que les tumeurs aneuploïdes et un pourcentage élevé de cellules en phase S > 10% étaient des facteurs de mauvais pronostic

La première étude réalisée par Malmström [296] a étudié la ploïdie et le pourcentage des cellules en phase S par cytométrie en flux chez 37 patientes atteintes de sarcomes utérins de stade I à IV.

Le pourcentage de cellules en phase S était trois fois plus élevé dans les tumeurs aneuploïdes que dans les tumeurs diploïdes. La proportion des tumeurs aneuploïdes était significativement plus élevée dans les stades avancés, les tumeurs peu différenciées et les tumeurs avec un index mitotique élevé, sans différence significative entre les différents sous-types histologiques. Le taux de survie à 5 ans était de 11 % pour les tumeurs aneuploïdes versus 59 % pour les tumeurs diploïdes. Le pronostic était également significativement plus mauvais pour les tumeurs avec un pourcentage élevé de cellules en phase S.

Enfin l'étude de Blom ^[297] qui a étudié la ploïdie et le pourcentage des cellules en phase S chez 49 cas de léiomyosarcomes, conforte ces résultats en identifiant ces deux facteurs comme ayant une valeur pronostique indépendante.

1.2.9. Stade FIGO :

Toutes les études identifient le stade FIGO au moment du diagnostic comme le facteur pronostique le plus important quelque soit le type histologique. C'est un facteur prédictif de survie globale et de survie sans récurrence. Le pronostic est d'autant plus défavorable et la survie d'autant plus diminuée, que le stade FIGO est avancé.

Nous rapportons dans le tableau ci-dessous l'impact du stade FIGO sur la survie dans les léiomyosarcomes. (Tableau 25)

Tableau 25 : Impact du stade FIGO sur la survie dans les léiomyosarcomes utérins

Etudes	Stade FIGO	N	Pronostic
Salazar et al ^[298]	I	113	SG à 5ans : 53%
	II-IV	50	SG à 5ans : 8%
Gadducci et al ^[178]	I-II	90	SSM à 5ans : 54%
	III	16	SSM à 5ans : 6%
	IV	20	SSM à 5ans : 0%
Kapp et al ^[79]	I	951	SS à 5ans : 75.8%
	II	43	SS à 5ans : 60.1%
	III	99	SS à 5ans : 44.9 %
	IV	303	SS à 5ans : 28.7%
Salazar et al ^[299]	I	103	SG à 5ans : 56%
	II-IV	45	SG à 5ans : 7%
Kahanpaa et al ^[59]	I	23	SG à 5ans : 74%
	II-IV	45	SG à 5ans : 39%
Blom et al ^[297]	I-II	29	SG à 5ans : 52%
	II-IV	20	SG à 5ans : 0%
Mayerhofer et al ^[94]	I	49	SG à 5ans : 75%
	II	5	SG à 5ans : 14%
	III-IV	17	SG à 5ans : 0%
Giuntoli et al ^[135]	I	130	SS médiane à 5ans : 7.8ans
	II	13	SS médiane à 5ans : 3.7ans
	III	18	SS médiane à 5ans : 2.3ans
	IV	41	SS médiane à 5ans : 1.3ans

SG : Survie globale SS : survie spécifique SSM : Survie sans maladie

1.3.Prise en charge thérapeutique :

1.3.1 Annexectomie bilatérale :

La valeur pronostique de l'annexectomie bilatérale a été évaluée seulement dans les LMS et SSE. L'impact de l'ovariectomie sur la survie des patientes atteintes de LMS âgées de moins de 50 ans a été rapporté dans quelques études ^[178, 135, 79]. les auteurs avaient conclu qu'une préservation ovarienne n'affectait pas la survie dans ce sous-groupe des sarcomes utérins.

D'autre part, une annexectomie bilatérale serait associée à une amélioration de la survie dans les SSE selon les études de Li et al. 2008, Gadducci 2011 et Beck 2012. ^[185, 287,184] Certains rapports, cependant, ont indiqué que la préservation ovarienne n'a pas d'influence négative sur la survie des stades précoces des SSE ^[21, 186, 187, 192].

1.3.2 Statut ganglionnaire et lymphadénectomie :

La valeur pronostique de la lymphadénectomie dans les différents sous-types de sarcomes utérins reste ambiguë ^[285]. Dans une étude réalisée par Kokawa et al. ^[67] une lymphadénectomie a été réalisée chez 42% des patientes atteintes tous types confondus sans aucune amélioration statistiquement significative de la survie.

Kapp et al. ^[79] ont indiqué que la survie à 5 ans des patientes atteintes de LMS était de 26% en cas de métastases ganglionnaires contre 64,2% en analyse univariée, mais en analyse multivariée le statut ganglionnaire n'était pas associé à la survie. Dans d'autres études, la lymphadénectomie n'a pas eu d'effet sur la survie des patientes atteintes de LMS ^[135, 137, 291].

En 2008, Chan et al. ^[187] ont indiqué qu'une atteinte ganglionnaire au moment de la chirurgie dans les stades précoces des SSE indifférenciés (n = 831) était associée à une faible survie. Dans la même année, Shah et al. ^[186] ont évalué les SSE de haut et de bas grade (n = 970) et ont rapporté que la survie à 5 ans était meilleure en l'absence d'atteinte ganglionnaire (80% contre 35%).

Cependant, les deux groupes de chercheurs ont conclu que la lymphadénectomie n'a eu aucun impact sur la survie des patients atteints de SSE.

2. Facteurs pronostiques selon le type histologique :

2.1 Léiomyosarcomes

Dans l'étude de Wu ^[179], les facteurs pronostiques significativement associés à une augmentation de la survie et à une diminution des récurrences étaient un âge inférieur à 50 ans au moment du diagnostic, un index mitotique inférieur à 15, un stade FIGO précoce (stade 1), un bas grade et une petite taille tumorale (inférieure à 8 cm). S'y ajoutent pour Bodner ^[35], une absence d'envahissement vasculaire et une faible invasion myométriale.

2.2 Sarcomes du stroma endométrial :

Le pronostic global des sarcomes du stroma endométrial reste meilleur que celui des autres sarcomes utérins.

Le facteur pronostique prépondérant des sarcomes du stroma endométrial est le grade. Les autres facteurs pronostiques retrouvés sont un stade précoce, une faible invasion myométriale, un index mitotique faible ^[283], une résection en marges saines lors de la chirurgie première, une petite taille tumorale, l'absence d'atypies cellulaires et le statut ménopausique ^[300].

2.3 Adénosarcomes :

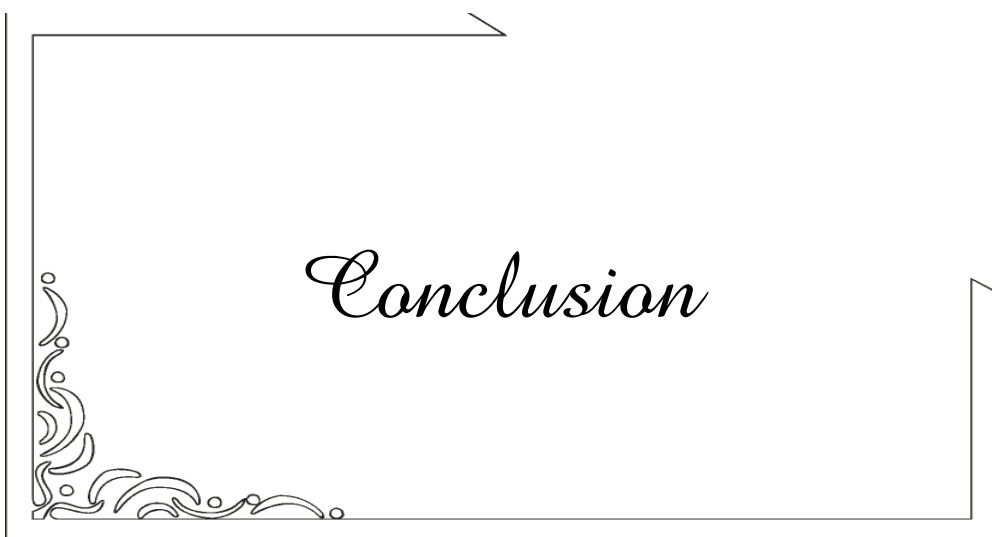
Le facteur pronostic des adénosarcomes le plus souvent retrouvé dans la littérature est la nécrose tumorale, dans l'étude d'Abeler et al ^[71], la survie à 5 et 10 ans était de 92% et 72% lorsque la nécrose était absente contre 43% et 29% en cas de nécrose tumorale.

L'invasion myométriale a également été associée à une diminution du taux de survie globale. ^[108]

CONCLUSION

Les facteurs pronostiques des sarcomes utérins que l'on peut retenir sont donc :

- Le **stade FIGO** au moment du diagnostic : il représente le facteur pronostique essentiel, retrouvé dans toute la littérature.
- Le **grade**
- La **profondeur d'envahissement du myomètre** : elle joue un rôle significatif sur la survie sans récurrences locales et sur le délai entre la fin du traitement et la survenue de la première récurrence locorégionale. Un envahissement de plus de la moitié de l'épaisseur du myomètre devra être considéré comme un facteur de risque plus élevé de récurrence locorégionale.
- L'existence d'un **envahissement des espaces vasculaires et lymphatiques** : majore le risque de voir la tumeur évoluer sur un mode métastatique (pour les tumeurs de stade I et II de la FIGO)
- La **taille tumorale** : une taille supérieure à 8 centimètres a une influence péjorative sur la survie globale.
- Le **type histologique** : les sarcomes du stroma sont les seuls sarcomes utérins de relativement bon pronostic. Les léiomyosarcomes semblent avoir un plus mauvais pronostic lorsque le diagnostic est fait à un stade avancé.
- **L'âge** avancé de la patiente au moment du diagnostic semble également être un facteur de mauvais pronostic.



Les sarcomes utérins sont des tumeurs rares dont le pronostic reste mauvais.

Le diagnostic est le plus souvent postopératoire et les sarcomes utérins représentent 0,1 à 0,5 % ^[129,130,131] des lésions opérées avec un diagnostic préopératoire de fibromes utérins. Ils sont caractérisés par une grande diversité sur le plan histopathologique et par une hétérogénéité sur le plan clinique.

L'échographie ne permet pas de différencier les sarcomes utérins des fibromes. L'IRM, et notamment les séquences dynamiques après injection de gadolinium, peut aider au diagnostic en montrant des lésions se rehaussant précocement après injection, l'existence de plages de nécrose intralésionnelles est également très spécifique.

Le diagnostic doit être précoce car le stade tumoral constitue le facteur pronostique majeur, l'amélioration du diagnostic préopératoire de ces cancers de mauvais pronostic passera par une meilleure appréhension de ces tumeurs par le clinicien qui devra savoir évoquer le sarcome utérin devant tout « utérus fibromateux » de présentation ou d'évolution atypique, notamment chez la femme ménopausée.

Si la chirurgie reste le traitement principal des sarcomes utérins, les indications des différentes thérapies adjuvantes restent très discutées. Les recommandations actuelles sont en faveur d'une radiothérapie adjuvante. La plupart des auteurs s'accordent sur le fait que l'irradiation adjuvante apporte un bénéfice en terme de contrôle local. Même si le bénéfice sur la survie n'est pas certain, une diminution du nombre de récidives pelviennes, souvent accompagnées de douleurs, peut justifier la prescription d'une radiothérapie adjuvante. Ce bénéfice est souvent attendu pour les tumeurs de haut grade histologique.

Pour la chimiothérapie, son intérêt demeure incertain, et aucun argument scientifique formel ne peut être retenu dans le choix des protocoles de chimiothérapie. Les indications devront être discutées au cas par cas en fonction des caractéristiques de la tumeur, de l'âge, l'état général et les souhaits de la patiente.



Résumé

Titre : Sarcomes utérins: Approche diagnostique et thérapeutique. A propos de 10 cas avec revue de la littérature.

Auteur : OUGUELLIT SIHAM

Mots clés : léiomyosarcome-sarcome du stroma endométrial-adénosarcome-chirurgie-Radiothérapie

Les sarcomes utérins sont des tumeurs rares. Nous avons analysé les difficultés diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques posées par ces tumeurs en insistant sur la nécessité d'un diagnostic précoce.

Nous avons décrit 10 cas de sarcomes utérins pris en charge au service de gynécologie et obstétrique M1 de la maternité Souissi Rabat entre 2008 et 2012.

De 2008 à 2012, dix cas de sarcomes utérins ont été pris en charge. Notre étude comportait trois types histologiques: léiomyosarcomes (n=6), sarcomes du stroma endométrial (n=3) et un sarcome polymorphe. L'âge moyen au diagnostic était de 54,7 ans. Les métrorragies étaient le symptôme révélateur le plus fréquent (70%), l'histologie préopératoire diagnostiquait un sarcome utérin dans seulement 30 % des cas.

Toutes les patientes ont bénéficié d'un traitement chirurgical et pour 40 % des patientes initialement opérées pour fibromes utérins, une 2^{ème} chirurgie a été indiquée. les patientes, sauf une décédée dans les suites opératoires, ont été adressées à l'INO de Rabat pour complément de prise en charge, cinq patientes ont été perdues de vue, trois patientes ont bénéficié d'une radiothérapie adjuvante, l'évolution a été favorable chez une patiente, les deux autres ont présenté une récurrence locorégionale et à distance à 1 et 2 ans du diagnostic initial et ont bénéficié d'une chimiothérapie palliative. La survie globale à 1 an était de 60 %, 40 % à 2 ans et 20 % à 3 ans.

En attendant de nouvelles stratégies thérapeutiques efficaces, un diagnostic précoce en préopératoire ou peropératoire s'avère nécessaire car la survie des patientes est corrélée au stade tumoral au moment du diagnostic.

ABSTRACT

Title: Uterine sarcomas: Diagnostic and therapeutic approach of 10 cases and review of literature

Author: OUGUELLIT SIHAM

Keywords: Leiomyosarcoma – endometrial stromal sarcoma- adenosarcoma- surgery- radiotherapy

Sarcomas of the uterus are rare uterine cancers with poor prognosis. They are characterised by pathological diversity and their symptomatology is not specific. We analyzed diagnostic, prognostic and therapeutic difficulties encountered with these tumors by insisting on the importance of early diagnosis.

We describe ten cases of uterine sarcomas treated in the obstetrics and gynecology M1 unit at the Rabat maternity Souissi from 2008 to 2012.

From 2008 to 2012, ten patients with uterine sarcoma were included in this retrospective study. There were six cases of leiomyosarcoma, three cases of endometrial stromal sarcoma and one pleomorphic *sarcoma*. Patients mean age at the time of diagnosis was 54.7 years. Abnormal uterine bleeding was the most common clinical presentation (70%) and a preoperative diagnosis was possible only in 30% of cases.

All patients had first intention surgery, 75% were in FIGO stage I. All patients except the one who died after surgery, were sent to the National Institute of Oncology in Rabat for additional treatment, five patients were lost to view, three patients benefited from adjuvant radiotherapy, the outcome was favorable for one patient, the other two showed a locoregional recurrence 1 and 2 years after the initial diagnosis, they received palliative chemotherapy. Overall survival at 1 year was 60 %, 40 % at 2 years and 20 % at 3 years.

Uterine sarcomas are rare cancers with poor prognosis. Their symptomatology is non-specific and they are characterized by histopathological diversity. While awaiting for more effective chemotherapy protocols or therapeutic strategies. Early diagnosis is essential because patients' survival is correlated to tumour stage.

الملخص

العنوان: الأغران الرحمية : الجوانب السريرية والعلاجية حول 10 حالات مع مراجعة الأدبيات

من طرف: اوكليت سهام

الكلمات الأساسية: ساركومة عضلية ملساء -ساركومة بطانة الرحم- غرن غدي -جراحة -العلاج الإشعاعي

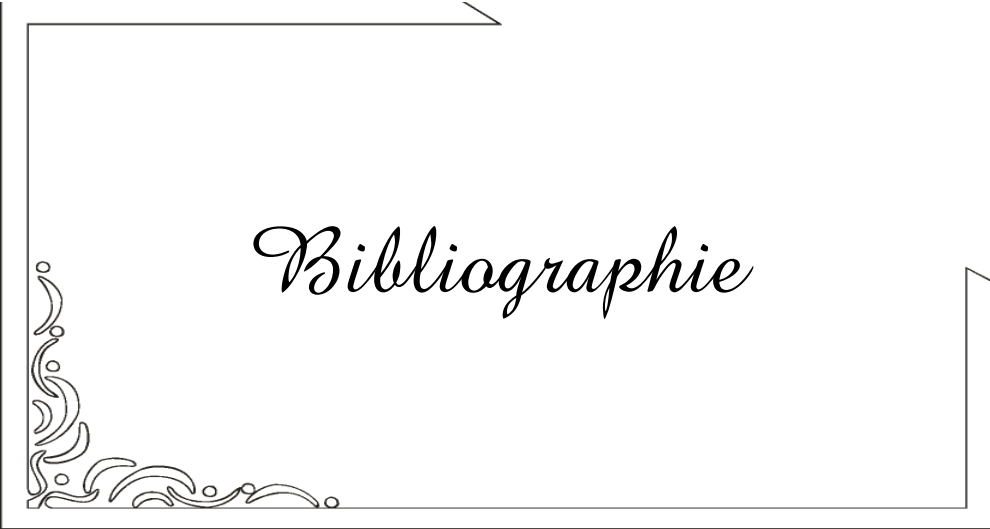
الأغران الرحمية هي أورام خبيثة نادرة ،صعبة التشخيص على المستوى السريري،التصوير بالأشعة وكذا التشريح الدقيق .غالبا ما يتم اكتشافها أثناء الفحص المجهرى لقطع جراحية خاصة الأورام الليفية العضلية ، قمنا بتحليل الصعوبات التشخيصية والعلاجية التي تشكلها هذه الأورام وضرورة التركيز على التشخيص المبكر.

تتركز دراستنا على سلسلة من عشر حالات من الأغران الرحمية دونت يقسم أمراض النساء M1 بمستشفى الولادة السويسي بالرباط على امتداد خمس سنوات من 2008 إلى 2012.

تم احصاء ثلاثة أنواع على الصعيد النسيجي: ساركومة عضلية ملساء (ع = 6)، ساركومة بطانة الرحم (ع = 3) وساركومة واحدة متعددة الأشكال ، متوسط العمر عند التشخيص هو 54،7 عاما و كان النزيف الرحمي أكثر الأعراض شيوعا (70%).

خضع جميع المرضى للعلاج الجراحي في مرحلة أولية بينما توجب على 40 % منهم الخضوع لعملية جراحية ثانية لتكملة العلاج .عند التشخيص ، كان 75 ٪ من المرضى في مرحلة مبكرة من المرض.

تم إرسال جميع المرضى إلى مستشفى سيدي محمد مولاي عبد الله للتكنولوجيا بالرباط لمتابعة العلاج باستثناء مريضة توفيت مباشرة بعد الجراحة. ثلاث مريضات تعرضن للعلاج بالأشعة و قد لوحظ تكرار المرض لدى إثنين منهما تم وضعهما تحت العلاج الكيميائي .نسبة الحياة قدرت ب 60 % بعد عام، 40% بعد عامين و 20 % بعد 3 أعوام



Bibliographie

- [1] **S. E. Brooks, M. Zhan, T. Cote and C. R. Baquet**, “Surveillance, Epidemiology, and End Results Analysis of 2677 Cases of Uterine Sarcoma 1989-1999,” *Gynecologic Oncology*, Vol. 93, No. 1, 2004, pp. 204-208.
- [2] **D'Angelo, E et Prat, J.** Uterine sarcomas: a review. *Gynecologic oncology*, 2010, vol. 116, no 1, p. 131-139.
- [3] **Blythe J, Bari W.** Uterine Sarcoma: Histology, Classification, and Prognosis. The Global Library of Women's Medicine, 2008,
- [4] **Lebert, Hermann.** Physiologie pathologique ou recherches cliniques, expérimentales et microscopiques. J.-B. Baillière, 1845.
- [5] **Virchow, Rudolf Ludwig Karl.** Die krankhaften geschwülste. Vol. 2. A. Hirschwald, 1865.
- [6] **Zenker FA:** Über die Veränderungen der Wükührlichen Muskel im Typhus Abdominalis pp 84–86. Leipzig, Vogel, 1864.
- [7] **Ober WB, Tovell HM.** Mesenchymal sarcomas of the uterus. *The American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1959; 77: 246-68.
- [8] **Bartish eg, Bowie, Moore jg:** Leiomyosarcoma of the uterus. *Obstet Gynecol* 32: 101, 1968.
- [9] **Aaro LA, Symmonds Re, Dockerty Mb:** Sarcoma of the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 94: 101, 1966.
- [10] **Kempson RL, Bari W:** Uterine sarcomas: Classification, diagnosis and prognosis. *Hum Pathol* 1: 331, 1970.

- [11] **Coppelson M:** Gynecologic Oncology Fundamental Principles and Clinical Practice, Vol 2, pp 591–607. New York, Churchill Livingstone, 1981.
- [12] **Laffargue P.** Prognosis of *sarcoma* of the uterine body. Bull Cancer 55:229 ,1968.
- [13] **Badib Ao, Vongtama V, Kurohara Ss, Webster Jh.** Radiotherapy in the treatment of sarcomas of the corpus uteri. Cancer. 1969 Oct; 24 (4):724-9.
- [14] **Verhaeghe M, Leroy JI, Codaccioni X, Crépin G, Demaille A, Flipo-Chatelain M.** Therapeutic indications in malignant mesenchymal tumors of the uterus Rev Fr Gynecol Obstet. 1971.
- [15] **Schaepman-Van Guens, E. J.:** Mixed tumors and carcinosarcomas of the uterus evaluated 5-year after treatment. *Cancer* 25:72-77, 1970.
- [16] **P. Barrière, M.-L. Langlois, S. Mirallié, M. Jean.** Embryologie de l'appareil génital féminin Encycl. Med. Chir, Gynécologie, 10-A-08, 2007
- [17] **C. Bergeron.** Histologie et physiologie de l'endomètre normal Encycl. Med. Chir, Gynécologie, 31-L-10,2006
- [18] **Elaine Nicpon Marieb, Katja Hoehn .**Anatomie et Physiologie Humaines 8ème édition 2010.
- [19] **Tavassoli F, Devilee P.** World Health Organization classification of tumours: Tumours of the breast and female genital organs. Lyon, IARC 2003.
- [20] **Brennan, M. F., Antonescu, C. R., & Maki, R. G.** Leiomyosarcoma. In *Management of Soft Tissue Sarcoma* (pp. 113-127). Springer New York. 2013
- [21] **Amant F, Coosemans A, Debiec-Rychter M, Timmerman D, Vergote I.** Clinical management of uterine sarcomas. Lancet Oncol 2009 ;10:1188-1198.
- [22] **Memarzadeh S,Mundt AJ, Berek JS.** Uterine sarcoma: Classification, clinical manifestations, and diagnosis UpToDate sept. 10, 2012.

- [23] **C. Zaloudek and M. R. Hendrickson**, “Mesenchymal tumors of the uterus,” in *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*, R. J. Kurman, Ed., pp. 561–578, Springer, New York, NY, USA, 5th edition, 2002
- [24] **Karpathiou G, Sivridis E, Giatromanolaki A**. Myxoid leiomyosarcoma of the uterus: a diagnostic challenge. *Eur J Gynaecol Oncol* 2010; 31:446.
- [25] **Burch, David M., and Fattaneh A. Tavassoli**. "Myxoid leiomyosarcoma of the uterus." *Histopathology* 59.6 (2011): 1144-1155.
- [26] **IP, Philip PC, Cheung, Annie NY**. Pathology of uterine leiomyosarcomas and smooth muscle tumours of uncertain malignant potential. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 2011, vol. 25, no 6, p. 691-704
- [27] **Farah-Klibi, F., et al**. "Étude immunohistochimique des sarcomes du stroma endométrial et des tumeurs musculaires lisses de l’utérus." *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 37.5 (2008): 457-462.
- [28] **D'Angelo, E., Spagnoli, L. G., & Prat, J**. Comparative clinicopathologic and immunohistochemical analysis of uterine sarcomas diagnosed using the World Health Organization classification system. *Human pathology* 2009, 40(11), 1571-1585.
- [29] **Zhu XQ, Shi YF, Cheng XD, Zhao CL, Wu YZ**. Immunohistochemical markers in differential diagnosis of endometrial stromal sarcoma and cellular leiomyoma. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 71—9.
- [30] **Oliva E, Young RH, Amin MB, Clement PB**. An immunohistochemical analysis of endometrial stromal and smooth muscle tumors of the uterus. A study of 54 cases emphasizing the importance of using a panel because of overlap in immunoreactivity for individual antibodies. *Am J Surg Pathol* 2002; 26:403—12.
- [31] **Rush DS, Tan J-Y, Beargen RN, Soslow RA**. H-caldesmon, a novel smooth muscle-specific antibody, distinguishes between cellular leiomyoma and endometrial stromal sarcoma. *Am J Surg Pathol* 2001; 25:253—8.

- [32] **McCluggage WG.** Recent advances in immunohistochemistry in gynaecological pathology. *Histopathology* 2002;40:309-326.
- [33] **Abeler VM, Nenodovic M.** Diagnostic immunohistochemistry in uterine sarcomas: a study of 397 cases. *Int J Gynecol Pathol* 2011;30:236-243.
- [34] **Chu PG, Arber DA, Weiss LM, Chang KL.** Utility of CD10 in distinguishing between endometrial stromal sarcoma and uterine smooth muscle tumors: an immunohistochemical comparison of 34 cases. *Mod Pathol* 2001;14:465-471.
- [35] **Bodner K, Bodner-Adler B, Kimberger O, Czerwenka K, Leodolter S, Mayerhofer K.** Estrogen and progesterone receptor expression in patients with uterine leiomyosarcoma and correlation with different clinicopathological parameters. *Anticancer Res* 2003;23:729-732.
- [36] **Kitaoka Y, Kitawaki J, Koshiba H, Inoue S, Ishihara H, Teramoto M, Honjo H.** Aromatase cytochrome P450 and estrogen and progesterone receptors in uterine sarcomas: correlation with clinical parameters. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;88:183-189.
- [37] **Leitao MM, Soslow RA, Nonaka D, Olshen AB, Aghajanian C, Sabbatini P, Dupont J.** Tissue microarray immunohistochemical expression of estrogen, progesterone, and androgen receptors in uterine leiomyomata and leiomyosarcoma. *Cancer* 2004;101:1455-1462.
- [38] **Akhan SE, Yavuz E, Tecer A, Iyibozkurt CA, Topuz S, Tuzlali S, Bengisu E, Berkman S.** The expression of Ki-67, p53, estrogen and progesterone receptors affecting survival in uterine leiomyosarcomas. A clinicopathologic study. *Gynecol Oncol* 2005;99:36-42.
- [39] **Ioffe YJ, Li AJ, Walsh CS, Karlan BY, Leuchter R, Forscher C, Cass I.** Hormone receptor expression in uterine sarcomas: prognostic and therapeutic roles. *Gynecol Oncol* 2009;115:466-471.

- [40] **Leitao MM,Jr, Hensley ML, Barakat RR, Aghajanian C, Gardner GJ.**
Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors and outcomes in patients with newly diagnosed uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 2012;124:558-562.
- [41] **Rodriguez Y, Baez D, de Oca FM, Garcia C, Dorta I, Reyes R, Valladares F, Almeida TA, Bello AR.** Comparative analysis of the ERalpha/ERbeta ratio and neurotensin and its high-affinity receptor in myometrium, uterine leiomyoma, atypical leiomyoma, and leiomyosarcoma. *Int J Gynecol Pathol* 2011;30:354-363.
- [42] **Jomaa, W., et al.** "Expression des récepteurs hormonaux, du Ki67 et du bcl-2 dans les léiomyosarcomes utérins." *Annales de Pathologie*. Vol. 32. No. 5. Elsevier Masson, 2012.
- [43] **Chibon F, Lagarde P, Ribeiro MF.** Biologie des sarcomes utérins 2012 INSERM ;
<http://www.gsf-geto.com/images/vendredi/vendredi%20matin/11H50-MAC-GROGAN.pdf>
page consultée le 03/04/2013
- [44] **Coosemans A, Van Calster B, Verbist G, Moerman P, Vergote I, Van Gool SW.**
Wilms tumor gene 1 (WT1) is a prognostic marker in high-grade uterine sarcoma. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21:302-308
- [45] **Chen, Longwen, and Bin Yang.** "Immunohistochemical analysis of p16, p53, and Ki-67 expression in uterine smooth muscle tumors." *International Journal of Gynecologic Pathology* 27.3 (2008): 326-332.
- [46] **O'Neill, C. J., et al.** Uterine leiomyosarcomas are characterized by high p16, p53 and MIB1 expression in comparison with usual leiomyomas, leiomyoma variants and smooth muscle tumours of uncertain malignant potential. *Histopathology* (2007): 851-858.
- [47] **Xue, W. C., & Cheung, A. N.** Endometrial stromal sarcoma of uterus. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2011, 25(6), 719-732.
- [48] **OLIVA, Esther.** ENDOMETRIAL STROMAL TUMORS. *PATHOLOGY OF THE UTERUS*, International Society of Gynecologic Pathologists, USCAP Companion Meeting 2009. p 90

- [49] **Lee, Cheng-Han, et al.** The clinicopathologic features of YWHAЕ-FAM22 endometrial stromal sarcomas: a histologically high-grade and clinically aggressive tumor. *The American Journal of Surgical Pathology* 36.5 (2012): 641.
- [50] **FIGO Committee on Gynecologic Oncology.** Corrigendum to “FIGO staging for uterine sarcomas” [*International Journal of Gynecology and Obstetrics* (2009) 104:179] . *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 106: 277.
- [51] **Kernochan, Lauren E., and Rochelle L. Garcia.** "Carcinosarcomas (malignant mixed Müllerian tumor) of the uterus: advances in elucidation of biologic and clinical characteristics." *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 7.5 (2009): 550-557.
- [52] **McCluggage WG.** Uterine carcinosarcomas (malignant mixed Mullerian tumors) are metaplastic carcinomas. *Int J Gynecol Cancer*. 2002; 12:687-90
- [53] **McCluggage WG.** Malignant biphasic uterine tumours: carcinosarcomas or metaplastic carcinomas ? *J Clin Pathol* 2002;55:321–5.
- [54] **Kochbati, L., et al.** Le carcinosarcome de l’utérus est-il vraiment un sous-type des sarcomes utérins? À propos de 17 cas. *Cancer/Radiothérapie* 15.6 (2011): 624-625
- [55] Standards Options et Recommandations 2006 pour la prise en charge des patients atteints de sarcomes des tissus mous, FNLCC.
- [56] **Gadducci A, Cosio S, Romanini A, et al.** The management of patients with uterine sarcoma: a debated clinical challenge. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;65:129-142.
- [57] **Toro JR, Travis LB, Wu HJ, Zhu K, Fletcher CD, Devesa SS.** Incidence patterns of soft tissue sarcomas, regardless of primary site, in the surveillance, epidemiology and end results program, 1978 – 2001: An analysis of 26,758 cases. *Int J Cancer* 2006; 119:2922 – 30.
- [58] **Nieminen U, Soderlin E. Sarcoma of the corpus uteri.** Results of the treatment of 117 cases. *Strahlentherapie* Jul 1974;148(1):57–61.

- [59] **Kahanpaa KV, Wahlstrom T, Grohn P, Heinonen E, Nieminen U, Widholm O.** Sarcomas of the uterus: a clinicopathologic study of 119 patients. *Obstet Gynecol Mar* 1986;67(3):417–24.
- [60] **K.S. Olah, H.Gee, S.Blunt, J.A. Dunn, K. Kelly and K.K. Chan;** Retrospective Analysis of 318 Cases of Uterine sarcoma ; *Eur Cancer*, Vol.27, No.9,pp, 1095-1099, 1991.
- [61] **Nordal RR, Thoresen SO.** Uterine sarcomas in Norway 1956–1992: incidence, survival and mortality. *Eur J Cancer May* 1997;33(6):907–11.
- [62] **Chauveinc L, Deniaud E, Plancher C, Sastre X, Amsani F.** Uterine sarcomas: the Curie Institut experience. Prognosis factors and adjuvant treatments. *Gynecol Oncol* 1999;72:232-237
- [63] **Pautier P, Genestie C, Rey A, Morice P, Roche B, Lhomme C, et al.** Analysis of clinicopathologic prognostic factors for 157 uterine sarcomas and evaluation of a grading score validated for soft tissue sarcoma. *Cancer Mar* 15 2000;88(6):1425–31.
- [64] **El Hussein G, Al Bareedy N, Mourad WA, Mohamed G, Shoukri M, Subhi J, et al.** Prognostic factors and treatment modalities in uterine sarcoma. *Am J Clin Oncol Jun* 2002;25(3):256–60.
- [65] **LIVI, L., PAIAR, F., SHAH, N., et al.** Uterine sarcoma: twenty-seven years of experience. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2003, vol. 57, no 5, p. 1366-1373.
- [66] **Benoit L, Arnould L, Cheynel N, Goui S, Collin F, Fraisse J, et al.** The role of surgery and treatment trends in uterine sarcoma. *Eur J Surg Oncol May* 2005;31(4):434–42.
- [67] **Kokawa K, Nishiyama K, Ikeuchi M, Ihara Y, Akamatsu N, Enomoto T, et al.** Clinical outcomes of uterine sarcomas: results from 14 years worth of experience in the Kinki district in Japan (1990–2003). *Int J Gynecol Cancer May–Jun* 2006;16(3):1358–63.

- [68] **Koivisto-Korander, Riitta, Butzow, Ralf, Koivisto, Anna-Maija, Et Al.** Clinical outcome and prognostic factors in 100 cases of uterine sarcoma: Experience in Helsinki University Central Hospital 1990–2001. *Gynecologic oncology*, 2008, vol. 111, no 1, p. 74-81.
- [69] **Sampath, Sagus, Schultheiss, Timothy E., Ryu, Janice K., Et Al.** The role of adjuvant radiation in uterine sarcomas. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2010, vol. 76, no 3, p. 728-734.
- [70] **C. Champetier, J.-M. Hannoun-Levi, M. Resbeut, et al.** Radiothérapie postopératoire dans les sarcomes utérins : étude rétrospective multicentrique. *Cercle des oncologues radiothérapeutes du Sud. Cancer Radiother.* 2011
- [71] **Abeler VM, Røyne O, Thoresen S, Danielsen HE, Nesland JM, Kristensen GB.** Uterine sarcomas in Norway. A histopathological and prognostic survey of a total population from 1970 to 2000 including 419 patients. *Histopathology* 2009;54:355-64.
- [72] **Wilson McCluggage, Cyril Fisher, Lynn Hirschowitz,** Dataset for histological reporting of uterine sarcomas. The royal college of pathologists. Mars 2011
- [73] **Tropé, Claes G., Abeler, Vera M., Et Kristensen, Gunnar B.** Diagnosis and treatment of sarcoma of the uterus. A review. *Acta Oncologica*, 2012, vol. 51, no 6, p. 694-705.
- [74] **American Cancer Society.** Uterine sarcoma. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2013.
- [75] **Fernandez, G., Pérez, V. N., & Guedea, F.** Treatment of pure uterine sarcoma at the Institut Català D'Oncologia. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy.* 2013
- [76] **M. Abbes, B. Guillaume, J. Vershoore and M. Namer,** “A Propos de 27 cas de Forme Rare du Cancer du Corps de l’Utérus,” *Revue Française de Gynécologie et d’Obstétrique*, Vol. 79, No. 2, 1984, pp. 97-100.
- [77] **S. G. El Haloui, F. Bensaid, S. Nabil, R. Bezzad, S. El Fihri, M. T. Alaoui,** “Les Sarcomes Utérins à Propos de 7 cas Avec Revue de la Littérature,” *Revue Française de Gynécologie et d’Obstétrique*, Vol. 91, No. 3, 1996, pp. 94-100.

- [78] **Naim, A., Bouchbika, Z., Aksim, M., Benchakroune, Net al.** Management of Uterine Sarcomas. *Journal of Cancer Therapy* 2012, 3(5), 621-626..
- [79] **Kapp DS, Shin JY & Chan JK.** Prognostic factors and survival in 1396 patients with uterine leiomyosarcomas. Emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy. *Gynecol Oncol* 2008; 111: 82–88.
- [80] **Sherman ME, Devesa SS.** Analysis of racial differences in incidence, survival, and mortality for malignant tumors of the uterine corpus. *Cancer* 2003; 98:176.
- [81] **Matsuo K, Eno ML, Im DD, Rosenshein NB.** Pregnancy and genital sarcoma: a systematic review of the literature. *Am J Perinatol* 2009; 26:507-518.
- [82] **Schwartz SM, Weiss NS.** Marital status and the incidence of sarcomas of the uterus. *Cancer Res* 1990; 50:1886- 1889.
- [83] **Kvale G, Heuch I, Ursin G.** Reproductive factors and risk of cancer of the uterine corpus: a prospective study. *Cancer Res* 1988; 48:6217-6221.
- [84] **Albrektsen G, Heuch I, Wik E, Salvesen HB.** Parity and time interval since childbirth influence survival in endometrial cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19:665-669.
- [85] **Schwartz SM, Weiss NS, Daling JR, Newcomb PA, Liff JM, et al.** Incidence of histologic types of uterine sarcoma in relation to menstrual and reproductive history. *Int J Cancer* 1991;49:362-367.
- [86] **Schwartz SM, Weiss NS, Daling JR, Gammon MD, Liff JM, Watt J, Lynch CF, et al.** Exogenous sex hormone use, correlates of endogenous hormone levels, and the incidence of histologic types of sarcoma of the uterus. *Cancer* 1998;77:717-724.
- [87] **Kirschner MA, Samojlik E, Drejka M, et al.** Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990 ; 70 : 473-9
- [88] **Schwartz SM, Weiss NS, Daling JR, Gammon MD, Liff JM, Watt J, Lynch CF.** Exogenous sex hormone use, correlates of endogenous hormone levels, and the incidence of histologic types of sarcoma of the uterus. *Cancer* 1996; 77:717-724.

- [89] **Jaakkola S, Lyytinen HK, Pukkala E, Ylikorkala O.** Use of estradiol-progestin therapy associates with increased risk for uterine sarcomas. *Gynecol Oncol* 2011;122:260-263.
- [90] **Homer, L., Muller, M., Dupré, P. F., Lucas, B., & Pradier, O.** Sarcomes utérins après exposition au tamoxifène dans les suites d'un cancer du sein: mise au point sur l'étiopathogénie. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 2009 38(8), 629-633.
- [91] **Leung, F., Terzibachian, J.-J., Govyadovskiy, A.** Traitement adjuvant du cancer du sein par le tamoxifène: réflexions sur le risque de carcinosarcome utérin. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 2009, vol. 37, no 5, p. 447-451.
- [92] **Bergman L, Beelen ML, Gallee MP, Hollema H, Benraadt J, van Leeuwen FE.** Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. Comprehensive Cancer Centres' ALERT Group. Assessment of liver and endometrial cancer risk following tamoxifen. *Lancet* 2000;356:881—7.
- [93] **Hardell L.** Tamoxifen as risk factor for carcinoma of corpus uteri. *Lancet* 1988;2:563.
- [94] **Mayerhofer K, Obermair A, Windbichler G, Petru E, Kaider A, Hefler L, et al.** Leiomyosarcoma of the uterus: a clinicopathologic multicenter study of 71 cases. *Gynecol Oncol* 1999;74:196—201.
- [95] **Le Bouedec G, Auvray H, Cure H, de Latour M, Penault-Llorca F, Dauplat J.** Uterine sarcoma in patients receiving tamoxifène therapy. A propos of 2 cases. *Rev Med Interne* 2001;22:881—5.
- [96] **Varras M, Polyzos D, Akrivis C.** Effects of tamoxifen on the human female genital tract: review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003;24:258—68.
- [97] **Ferguson SE, Soslow RA, Amsterdam A, Barakat RR.** Comparison of uterine malignancies that develop during and following tamoxifen therapy. *Gynecol Oncol* 2006;101:322—6.

- [98] **Arenas M, Rovirosa A, Hernandez V, Ordi J, Jorcano S, Mellado B, et al.** Uterine sarcomas in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:861—5.
- [99] **Yildirim Y, Inal MM, Sancı M, Yildirim YK, Mit T, Polat M, et al.** Development of uterine sarcoma after tamoxifen treatment for breast cancer: report of four cases. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:1239—42.
- [100] **Curtis RE, Freedman DM, Sherman ME, Fraumeni Jr JF.** Risk of malignant mixed mullerian tumors after tamoxifen therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:70—4.
- [101] **Kloos I, Delaloge S, Pautier P, Di Palma M, Goupil A, Duvillard P, et al.** Tamoxifen-related uterine carcinosarcomas occur under/after prolonged treatment: report of five cases and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2002;12:496—500.
- [102] **Fotiou S, Hatjieleftheriou G, Kyrousis G, Kokka F, Apostolikas N.** Long-term tamoxifen treatment: a possible aetiological factor in the development of uterine carcinosarcoma: two case-reports and review of the literature. *Anticancer Res* 2000;20:2015—20.
- [103] **Wickerham DL, Fisher B, Wolmark N, Bryant J, Costantino J, Bernstein L, et al.** Association of tamoxifen and uterine sarcoma. *J Clin Oncol* 2002;20:2758—60.
- [104] **Wysowski DK, Honig SF, Beitz J.** Uterine sarcoma associated with tamoxifen use. *N Engl J Med* 2002;346:1832—3.
- [105] **McCluggage WG, McManus DT, Lioe TF, Hill CM.** Uterine carcinosarcoma in association with tamoxifen therapy. *BJOG* 1997;104:748—50.
- [106] **Van Leeuwen FE, Benraadt J, Coebergh JW, Kiemeny LA, Gimbrere CH, Otter R, et al.** Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. *Lancet* 1994;343:448—52.

- [107] **Zimmerman R, Westhoff CL. Gynecologic Cancers. In: Neugut AI, Meadows AT, Robinson E, editors.** Multiple primary cancers. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 397—416.
- [108] **Clement PB, Oliva E, Young RH.** Mullerian adenosarcoma of the uterine corpus associated with tamoxifen therapy: a report of six cases and a review of tamoxifen-associated endometrial lesions. *Int J Gynecol Pathol* 1996;15:222—9.
- [109] **Sasco AJ, Ah-Song R, Gendre I, Zlatoff P, Bobin JY, Hallonet P, et al.** Endometrial cancer and tamoxifen. Discussion a propos of a series of cases. *Bull Cancer* 1997;84:51—60.
- [110] **Bernstein L, Deapen D, Cerhan JR, Schwartz SM, Liff J, McGann- Maloney E, et al.** Tamoxifen therapy for breast cancer and endometrial cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1654—62.
- [111] **Zaloudek CJ, Norris HJ.** Adenofibroma and adénosarcome of the uterus: a clinicopathologic study of 35 cases. *Cancer* 1981;48:354—66.
- [112] **ACOG Committee Opinion. No. 336:** Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol* 2006;107:1475—8.
- [113] **Ang WC, Farrell E, Vollenhoven B.** Effect of hormone replacement therapies and selective estrogen receptor modulators in postmenopausal women with uterine leiomyomas: a literature review. *Climacteric* 2001;4:284—92.
- [114] **Coombes RC, Kilburn LS, et al.** Intergroup exemestane study: survival and safety of exemestane versus tamoxifen after two to three years' tamoxifène treatment (intergroup exemestane study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:559—70.
- [115] **Beral V, Bull D, Reeves G.** Million women study. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the million women study. *Lancet* 2005;365: 1543—51.

- [116] **Doherty JA, Cushing-Haugen KL, Saltzman BS, Voigt LF, Hill DA, Beresford SA, et al.** Long-term use of postmenopausal estrogen and progestin hormone therapies and the risk of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(139):e1–7.
- [117] **Jaakkola S, Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O.** Nationwide study on endometrial cancer in postmenopausal women using estradiol–progestin therapy. *Obstet Gynecol* 2009;114: 1197–204.
- [118] **Pink D, Lindner T, Mrozek A, Kretzschmar A, Thuss-Patience PC, Dorken B, Reichardt P.** Harm or benefit of hormonal treatment in metastatic low-grade endometrial stromal sarcoma: single center experience with 10 cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2006; 101:464-9.
- [119] **Harlow, Bernard L., Weiss, Noel S., Et Lofton, Steven.** The epidemiology of sarcomas of the uterus. *Journal of the National Cancer Institute*, 1986, vol. 76, no 3, p. 399-402.
- [120] **Pothuri B, Ramondetta L, Eifel P, Deavers MT, Wilton A, Alektiar K, et al.** Radiation-associated endometrial cancers are prognostically unfavorable tumors: a clinicopathologic comparison with 527 sporadic endometrial cancers. *Gynecol Oncol* 2006;103:948—51.
- [121] **Lehtonen HJ, Kiuru M, Ylisaukko-Oja SK, Salovaara R, Herva R, et al.** Increased risk of cancer in patients with fumarate hydratase germline mutation. *J Med Genet* 2006;43:523–6.
- [122] **Ylisaukko-oja SK, Kiuru M, Lehtonen HJ, Lehtonen R, Pukkala E, et al.** Analysis of fumarate hydratase mutations in a population-based series of early onset uterine leiomyosarcoma patients. *Int J Cancer* 2006;119:283–7.
- [123] **Kleinerman RA, Yu CL, Little MP, Li Y, Abramson D, Seddon J, Tucker MA.** Variation of second cancer risk by family history of retinoblastoma among long-term survivors. *J Clin Oncol* 2012, 309(9):950-957.

- [124] **Francis, Jasmine H., et al.** Increased risk of secondary uterine leiomyosarcoma in hereditary retinoblastoma. *Gynecologic Oncology* 124.2 (2012): 254-259.2012
- [125] **E. Gonzalez-Bosquet, J. M. Martinez-Palones, J. González-Bosquet, A. García Jiménez and Xercavins,** “Uterine Sarcoma: A Clinicopathological Study of 93 Cases,” *European Journal of Gynaecological Oncology*, Vol. 18, No. 3, 1997, pp. 192-195.
- [126] **Wu TI, Yen TC, Lai CH.** Clinical presentation and diagnosis of uterine sarcoma, including imaging. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25:681-689.
- [127] **McMeekin, D. Scott.** Sarcoma of the uterus. *Clinical Gynecologic Oncology* 2012 eighth edition p 175.
- [128] **Leibsohn S, d’Alblaing G.** Leiomyosarcoma in a series of hysterectomies performed for presumed uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:968–76.
- [129] **Parker WH, Yao SF, Jonathan SB.** Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. *Obstet Gynecol* 1994;83:414–8.
- [130] **Leung, F., Terzibachian, J et al.** Hystérectomies pour léiomyomes présumés: la crainte du léiomyosarcome doit-elle faire appréhender la voie d’abord chirurgicale autre que laparotomique ?. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2009, 37(2), 109-114.
- [131] **Chu CS, Lin LL, Rubin SC.** Cancer of the uterine body. DeVita, Hellman, and Rosenberg’ s cancer: Principles & practice of oncology. 8th ed. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2008. pp 1543 – 63.
- [132] **Puliyath.G,Krishman.N.**Endometrial stromal sarcoma :A review of the literature. *Indian journal of medical and paediatric oncology* vol33 issue1. 2012
- [133] **Farhat, Mirna H., Hobeika, Elie M., Moumneh, Ghada, Et Al.** Uterine mullerian adenosarcoma with sarcomatous overgrowth fatal recurrence within two weeks of diagnosis: a case report. *Journal of medical case reports*, 2007, vol. 1, no 1, p. 103.

- [134] **Ayhan A, Tuncer Z S, Tanir M, Yuce K, Ayliail A.** Uterine sarcoma: The Hacettepe hospital experience of 88 consecutive pateints. *Eus J Gynaecol Oncol.* 1997; 18(2): 146-8.
- [135] **Giuntoli RL, Metzinger DS, DiMarco CS, et al.** Retrospective review of 208 patients with léiomyosarcome of the uterus: prognostic indicators, surgical managment, and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol.* 2003;89(3):460-9.
- [136] **Wang X, Khoo US, Xue WC, Cheung AN.** Cervical and peritoneal fluid cytology of uterine sarcomas. *Acta Cytol* 2002;46:465-469.
- [137] **Sagae S, Yamashita K, Ishioka S, Nishioka Y, Terasawa K, Mori M, Yamashiro K, Kanemoto T, Kudo R.**Preoperative diagnosis and treatment results in 106 patients with uterine sarcoma in Hokkaido, Japan. *Oncology* 2004;67:33-39.
- [138] **Bansal N, Herzog TJ, Burke W, et al.** The utility of preoperative endometrial sampling for the detection of uterine sarcomas. *Gynecol Oncol* 2008; 110:43.
- [139] **Brocker KA, Alt CD, Eichbaum M, Sohn C, Kauczor HU, Hallscheidt P.** Imaging of female pelvic malignancies regarding MRI, CT, and PET/CT : part 1. *Strahlenther Onkol* 2011;187:611-618.
- [140] **Kim, J. A., Lee, M. S., & Choi, J.** Sonographic findings of uterine endometrial stromal sarcoma. *Korean Journal of Radiology*, 2006 7(4), 281-286.
- [141] **Shah, S. H., Jagannathan, J. P., Krajewski, K., O'Regan, K. N., George, S., & Ramaiya, N. H.** Uterine Sarcomas: Then and Now. *American Journal of Roentgenology*, 2012 (199, 213-223).
- [142] **Ying, Huang, Da, Liu, Et Luo, Jiang.** Uterine leiomyosarcoma misdiagnosis as leiomyomatosis by sonography: case reports and review of the literature. 2012
- [143] **Exacoustos C, Romanini ME, Amadio A, Amoroso C, Szabolcs B, Zupi E, Arduini D.** Can Gray-Scale and Color Doppler Sonography Differentiate between Uterine Leiomyosarcoma and Leiomyoma?[J] *J Clin Ultrasound* 2007; 35: 449-457.

- [144] **Kurjak A, Kupesic S, Shalan H, Jukic S, Kosuta D, Ilijas M.** Uterine sarcoma: a report of 10 cases studied by transvaginal colour and pulsed doppler sonography. *Gynecol Oncol* 1995;**59**:342-6.
- [145] **Aviram R, Ochshorn Y, Markovitch O, Fishman A, Cohen I, Altaras MM, Tepper R.** Uterine sarcomas versus leiomyomas: gray-scale and Doppler sonographic findings[J] . *J Clin Ultrasound* 2005; 33: 10-13.
- [146] **Szabo I, Szantho A, Csabay L, Csapo Z, Szirmai K, Papp Z.** Color Doppler ultrasonography in the differentiation of uterine sarcomas from uterine leiomyomas[J] . *Eur J Gynaecol Oncol* 2002; 23: 29-34.
- [147] **Vignal, P.** Angiographie par couplage de l'écho 3D au Doppler puissance :Application clinique en gynécologie. *Imagerie de la Femme*, (2009). 19(3), 163-170.
- [148] **Kupesic, S., Kupesic, S., & Kurjak, A.** *Color Doppler, 3D and 4D Ultrasound in Gynecology, Infertility and Obstetrics*. Jaypee Brothers Medical Pub. 2011.
- [149] **Alcazar JL & Galvan R.** Three-dimensional power Doppler ultrasound scanning for the prediction of endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding and thickened endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 2009
- [150] **Tirumani, S. H., Ojili, V., Shanbhogue, A. K. P., Fasih, N., Ryan, J. G., & Reinhold, C.** Current concepts in the imaging of uterine sarcoma. *Abdominal Imaging*, 2012. P 1-15.
- [151] **Taïeb, S., Narducci, F., Chevalier, A., Baranzelli, M. C., Ceugnart, L., & Leblanc, É.** Imagerie des sarcomes utérins. *Imagerie de la Femme* 2008; 18:229-235
- [152] **Sohaib, S. A., Verma, H., Attygalle, A. D., & Ind, T. E.** Imaging of uterine malignancies. In *Seminars in Ultrasound, CT, and MRI* 2010 (Vol. 31, No. 5, pp. 377-387). WB Saunders.
- [153] **Cornfield D, Israel G, Martel M, et al.** MRI appearance of mesenchymal tumors of the uterus. *Eur J Radiol* 2010 (74:241–249)

- [154] **Gandolfo, N., Gandolfo, N. G., Serafini, G., & Martinoli, C.** Endometrial stromal sarcoma of the uterus: MR and US findings. *European radiology*, (2000). 10(5), 776-779.
- [155] **Ueda M, Otsuka M, Hatakenaka M** MR imaging findings of uterine endometrial stromal sarcoma: differentiation from endometrial carcinoma *Eur Radiol* 2001;11:28–33
- [156] **Takeuchi, M., Matsuzaki, K., Yoshida, S., Kudo, E., Bando, Y., Hasebe, H.** Adenosarcoma of the uterus: magnetic resonance imaging characteristics. *Clinical imaging*, (2009). 33(3), 244-247.
- [157] **Yoshizako, Takeshi, Wada, Akihiko, Kitagaki, Hajime, et al.** MR Imaging of Uterine Adenosarcoma: Case Report and Literature Review. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*, 2011, vol. 10, no 4, p. 251-254.
- [158] **Chassang, M., et al.** "Apport des nouvelles séquences d'IRM dans l'exploration de la pathologie gynécologique pelvienne." *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 40.5 (2011): 399-406.
- [159] **Carteret, Thibault, et al.** "IRM de diffusion des cancers utérins." *Imagerie de la Femme* 21.2 (2011): 55-62.
- [160] **Tamai K, Koyama T, Saga T, Morisawa N, Fujimoto K, Mikami Y, et al.** The utility of diffusion-weighted MR imaging for differentiating uterine sarcomas from benign leiomyomas. *Eur Radiol* 2008;18(4):723—30.
- [161] **Namimoto T, Yamashita Y, Awai K et al.** Combined use of T2-weighted and diffusion-weighted 3-T MR imaging for differentiating uterine sarcomas from benign leiomyomas. *Eur Radiol* 2009; 19: 2756–2764.
- [162] **Rha, Sung Eun, et al.** "CT and MRI of uterine sarcomas and their mimickers." *American Journal of Roentgenology* 181.5 (2003): 1369-1374.
- [163] **Rousseau, C., Lacombe, M., Rusu, D., & Kraeber-Bodéré, F.** Imagerie TEP/TDM FDG du pelvis de la femme. *Médecine Nucléaire*. 2012

- [164] **Kolesnikov-Gauthier H.** TEP au 18FDG et cancers gynécologiques pelviens. EMC, Radiologie et imagerie médicale - génito-urinaire - gynéco-obstétricale - mammaire, 34-628-A-10, 2009.
- [165] **Umesaki N, Tanaka T, Miyama M, Kawamura N, Ogita S, Kawaba J, et al.** Positron emission tomography with (18)F-fluorodeoxyglucose of uterine sarcoma: a comparison with magnetic resonance imaging and power Doppler imaging. *Gynecol Oncol* 2001; 80:372-7.
- [166] **Horowitz NS, Dehdashti F, Herzog TJ, et al.** Prospective evaluation of FDG-PET for detecting pelvic and para-aortic lymph node metastasis in uterine corpus cancer. *Gynecol Oncol*. 2004; 95(3):546-51.
- [167] **Kitajima, K., Murakami, K., Kaji, Y., & Sugimura, K.** Spectrum of FDG PET/CT findings of uterine tumors. *American Journal of Roentgenology* 2010, 195(3), 737-743.
- [168] **Duk JM, Bouma J, Burger GT, Nap M, De Bruijn HW.** CA 125 in serum and tumor from patients with uterine sarcoma. *Int J Gynecol Cancer* 1994; 4:156-160.
- [169] **He RH, Yao WM, Wu LY, Mao YY.** Highly elevated serum CA-125 levels in patients with non-malignant gynecological diseases. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283:107-10
- [170] **Moore RG, Miller MC, Steinhoff MM, Skates et al.** Serum HE4 levels are less frequently elevated than CA125 in women with benign gynecologic disorders. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Apr; 206:351.e1-8.
- [171] **Goto A, Takeuchi S, Sugimura K, et al.** Usefulness of Gd-DTPA contrast-enhanced dynamic MRI and serum diagnosis of leiomyosarcoma from degenerated leiomyoma of the uterus. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12:47–52.
- [172] **Nickie-Psikuta M, Gawrychowski K.** Different types and different prognosis study of 310 uterine sarcomas. *Eur J Gynaecol Oncol* 1993;14 suppl:105–13.
- [173] **Nam JH.** Surgical treatment of uterine sarcoma. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25:751-760.

- [174] **Schwartz L, Diamond MP, Schwatz PE.** Leiomyosarcomas : a clinical presentation. Am J Obstet Gynecol. 1993; 168: 180-3.
- [175] **SARCOMES et CARCINOSARCOMES UTÉRINS PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE et THERAPEUTIQUE .Réseau Régional de Cancérologie de Basse-Normandie "ANCELOT".Version 4.1 – 24 février 2011**
- [176] **Morice P, Rodrigues A, Rey A.** Prognostic value of initial surgical procedure for patients with uterine sarcoma: analysis of 123 patients. Eur J Gynaecol Oncol 2003;24:237–40.
- [177] **Leitao MM, Sonoda Y, Brennan MF, Barakat RR, Chi DS.** Incidence of lymph node and ovarian metastases in leiomyosarcoma of the uterus. Gynecol Oncol 2003;91:209-212.
- [178] **Gadducci A, Landoni F, Sartori E et al.** Uterine leiomyosarcoma: analysis of treatment failures and survival. Gynecol Oncol 1996; 62: 25–32.
- [179] **Wu TI, Chang TC, Hsueh S et al.** Prognostic factors and impact of adjuvant chemotherapy for uterine leiomyosarcoma. Gynecol Oncol 2006; 100: 166–172.
- [180] **Chen SS.** Propensity of retroperitoneal lymph node metastasis in patients with stage I sarcoma of the uterus. Gynecol Oncol 1989; 32: 215–217.
- [181] **Major FJ, Blessing JA, Silverberg SG et al.** Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma: a Gynecologic Oncology Group study. Cancer 1993; 71(4 Suppl.): 702–709.
- [182] **Goff BA, Rice LW, Fleischhacker D et al.** Uterine leiomyosarcoma and endometrial stromal sarcoma: lymph node metastases and sites of recurrence. Gynecol Oncol 1993; 50: 105–109.
- [183] **Park JY, Kim DY, Suh DS et al.** Prognostic factors and treatment outcomes of patients with uterine sarcoma: analysis of 127 patients at a single institution, 1989–2007. J Cancer Res Clin Oncol 2008; 134: 1277–1287.

- [184] **Beck TL, Singhal PK, Ehrenberg HM, Rose PG, Lele SB, Krivak TC.** Endometrial stromal sarcoma: analysis of recurrence following adjuvant treatment. *Gynecol Oncol* 2012;125:141-144.
- [185] **LI, Ning, WU, Ling-Ying, ZHANG, Hong-Tu, et al.** Treatment options in stage I endometrial stromal sarcoma: a retrospective analysis of 53 cases. *Gynecologic oncology*, 2008, vol. 108, no 2, p. 306-311.
- [186] **Shah JP, Bryant CS, Kumar S, Ali-Fehmi R, Malone JM,Jr, Morris RT.** Lymphadenectomy and ovarian preservation in low-grade endometrial stromal sarcoma. *Obstet Gynecol* 2008;112:1102-1108.
- [187] **Chan JK, Kavar NM, Shin JY, Osann K, Chen LM, Powell CB.** Endometrial stromal sarcoma: a population-based analysis. *Britain J Cancer* 2008; 99:1210-1215.
- [188] **Dos Santos LA, Garg K, Diaz JP et al.** Incidence of lymph node and adnexal metastasis in endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol* 2011; 121: 319–322.
- [189] **Riopel J, Plante M, Renaud MC et al.** Lymph node metastases in low-grade endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 402–406.
- [190] **Reich O, Winter R & Regauer S.** Should lymphadenectomy be performed in patients with endometrial stromal sarcoma? *Gynecol Oncol* 2005; 97: 982. author reply 82–83.
- [191] **Li AJ, Giuntoli 2nd RL, Drake R et al.** Ovarian preservation in stage I low-grade endometrial stromal sarcomas. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 1304–1308.
- [192] **Amant F, De Knijf A, Van Calster B et al.** Clinical study investigating the role of lymphadenectomy, surgical castration and adjuvant hormonal treatment in endometrial stromal sarcoma. *Br J Cancer* 2007; 97: 1194–1199.
- [193] **Leath 3rd CA, Huh WK, Hyde Jr. J et al.** A multi-institutional review of outcomes of endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 630–634.

- [194] **Signorelli M, Fruscio R, Dell'Anna T et al.** Lymphadenectomy in uterine low-grade endometrial stromal sarcoma: an analysis of 19 cases and a literature review. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 1363–1366.
- [195] **Michener, Chad M., and Nancy L. Simon.** "Ovarian conservation in a woman of reproductive age with Müllerian adenosarcoma." *Gynecologic oncology* 83.2 (2001): 424-427.
- [196] **Kaku T, Silverberg SG, Major FJ, Miller A, Fetter B, Brady MF.** Adenosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group clinicopathologic study of 31 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1992;11:75–88.
- [197] **Morice P, Rodrigues A, Pautier, Rey A, Camatte S.** Surgical procedures for uterine sarcoma. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité.* 2003;3 l(2): 147-50.
- [198] **Billingsley KG, Burt ME, Jara E, Ginsberg RJ, Woodruff JM.** Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of pattern of disease and postmetastasis survival. *Ann Surg.* 1999; 229:602-12.
- [199] **Levenback C, Rubin SC, McCormack PM, Hoskins WJ, Atkinson EN, Lewis JL Jr.** Resection of pulmonary metastases from uterine sarcomas. *Gynecol Oncol.* 1992; 45:202-5.
- [200] **Burt BM, Ocejo S, Mery CM, et al.** Repeated and aggressive pulmonary resections for leiomyosarcoma metastases extends survival. *Ann Thorac Surg.* 2011; 92:1202-1207.
- [201] **Korets, Sharmilee B. Et Curtin, John P.** Surgical Options for Recurrent Uterine Sarcomas. 2012.
- [202] **Pawlik TM, Vauthey JN, Abdalla EK, et al.** Results of a single-center experience with resection and ablation for sarcoma metastatic to the liver. *Arch Surg.* 2006; 141:537-543, discussion 543-534.
- [203] **Anderson TM, McMahon JJ, Nwogu CE, et al.** Pulmonary resection in metastatic uterine and cervical malignancies. *Gynecol Oncol.* 2001;83:472- 476.

- [204] **Anraku M, Yokoi K, Nakagawa K, et al.** Pulmonary metastases from uterine malignancies: results of surgical resection in 133 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127:1107-1112.
- [205] **Bernstein-Molho R, Grisaro D, Soyfer V, et al.** Metastatic uterine leiomyosarcomas: a single-institution experience. *Int J Gynecol Cancer.* 2010;20:255-260.
- [206] **Clavero JM, Deschamps C, Cassivi SD, et al.** Gynecologic cancers: factors affecting survival after pulmonary metastasectomy. *Ann Thorac Surg.* 2006;81:2004-2007.
- [207] **Giuntoli RL 2nd, Garrett-Mayer E, Bristow RE, et al.** Secondary cytoreduction in the management of recurrent uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol.* 2007;106:82-88.12.
- [208] **Leitao MM, Brennan MF, Hensley M, et al.** Surgical resection of pulmonary and extrapulmonary recurrences of uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol.* 2002;87:287-294.
- [209] **Park, Jeong-Yeol, et al.** "The impact of tumor morcellation during surgery on the prognosis of patients with apparently early uterine leiomyosarcoma." *Gynecologic oncology* 122.2 (2011): 255-259.
- [210] **Sampath, Sagus, and David K. Gaffney.** "Role of radiotherapy treatment of uterine sarcoma." *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 25.6 (2011): 761-772
- [211] **Reed NS, Mangioni C, Malmstrom H et al.** Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). *Eur J Cancer* 2008; 44: 808–818.
- [212] **Greer BE, Koh WJ, Abu-Rustum NR, et al:** Uterine Neoplasms. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version I. 2013. Accessible en ligne sur : www.nccn.org. Page consultée le 19 mars 2013
- [213] **Sorbe B & Johansson B.** Prophylactic pelvic irradiation as part of primary therapy in uterine sarcomas. *Int J Oncol* 2008; 32: 1111–1117.

- [214] **Hornback NB, Omura G & Major FJ.** Observations on the use of adjuvant radiation therapy in patients with stage I and II uterine sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 2127–2130.
- [215] **Larson B, Silfversward C, Nilsson B et al.** Prognostic factors in uterine leiomyosarcoma. A clinical and histopathological study of 143 cases. The Radiumhemmet series 1936–1981. *Acta Oncol* 1990; 29: 185–191.
- [216] **Berchuck A, Rubin SC, Hoskins WJ et al.** Treatment of endometrial stromal tumours. *Gynecol Oncol* 1990; 36: 60–65.
- [217] **Piver MS, Rutledge FN, Copeland L et al.** Uterine endolymphatic stromal myosis: a collaborative study. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 173–178.
- [218] **Tanner, E. J., Toussaint, T., Leitao Jr, M. M., Hensley, M. L.** Management of Uterine Adenosarcomas with and without Sarcomatous Overgrowth. *Gynecologic oncology*. (2012).
- [219] **Reichardt, P.** The treatment of uterine sarcomas. *Annals of Oncology*, 2012, vol. 23, no suppl 10, p. x151-x157
- [220] **Chi DS, Mychalczak B, Saigo PE, Rescigno J, Brown CL.** The role of whole-pelvic irradiation in the treatment of early-stage uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol* 1997;65(3):493-8.
- [221] **Koivisto-Korander, R.:** Uterine carcinosarcoma, leiomyosarcoma and endometrial stromal sarcoma - Epidemiological, clinical and prognostic aspects. Doctor's Thesis. University of Helsinki. Helsinki 2012.
- [222] **Omura GA, Blessing JA, Major F, et al.** A randomized clinical trial of adjuvant adriamycin in uterine sarcomas: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1985; 3:1240.

- [223] **Hensley ML, Ishill N, Soslow R, et al.** Adjuvant gemcitabine plus docetaxel for completely resected stages I-IV high grade uterine leiomyosarcoma: Results of a prospective study. *Gynecol Oncol* 2009; 112:563.
- [224] **HENSLEY, Martee L.** Role of chemotherapy and biomolecular therapy in the treatment of uterine sarcomas. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 2011, vol. 25, no 6, p. 773-782.
- [225] **Carmen MG, Lovett D, Goodman A.** A case of Mullerian adenosarcoma of the uterus treated with liposomal doxorubicin. *Gynecol Oncol* 2003;88:456–8.
- [226] **Krivak TC, Seidman JD, McBroom JW, MacKoul PJ, Aye LM, Rose GS.** Uterine adenosarcoma with sarcomatous overgrowth versus uterine carcinosarcoma: comparison of treatment and survival. *Gynecol Oncol* 2001;83:89–94.
- [227] **Omura GA, Major FJ, Blessing JA *et al.*** A randomized study of adriamycin with and without dimethyl triazenoimidazole carboxamide in advanced uterine sarcomas. *Cancer* 52(4), 626–632 (1983).
- [228] **Sutton GP, Blessing JA, Barrett RJ, McGehee R.** Phase II trial of ifosfamide and mesna in leiomyosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 166(2), 556–559 (1992)
- [229] **Leyvraz S, Zweifel M, Jundt G *et al.*** Long-term results of a multicenter SAKK trial on high-dose ifosfamide and doxorubicin in advanced or metastatic gynecologic sarcomas. *Ann. Oncol.* 17(4), 646–651 (2006).
- [230] **Sutton G, Blessing JA, Malfetano JH.** Ifosfamide and doxorubicin in the treatment of advanced leiomyosarcomas of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 62(2), 226–229 (1996)
- [231] **Look KY, Sandler A, Blessing JA, Lucci JA 3rd, Rose PG.** Phase II trial of gemcitabine as second-line chemotherapy of uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group (GOG) study. *Gynecol. Oncol.* 92(2), 644–647 (2004).

- [232] **Edmonson JH, Blessing JA, Cosin JA, Miller DS, Cohn DE, Rotmensch J.** Phase II study of mitomycin, doxorubicin, and cisplatin in the treatment of advanced uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 85(3), 507–510 (2002).
- [233] **Sutton G, Blessing J, Hanjani P, Kramer P.** Phase II evaluation of liposomal doxorubicin (Doxil) in recurrent or advanced leiomyosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 96(3), 749–752 (2005).
- [234] **Hensley ML, Anderson S, Soslow R *et al.*** Activity of gemcitabine plus docetaxel in leiomyosarcoma (LMS) and other histologies: report of an expanded Phase II trial. *J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts)* 22(14 Suppl.), (2004) (Abstract 9010).
- [235] **Hensley ML, Blessing JA, Degeest K, Abulafia O, Rose PG, Homesley HD.** Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as second-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group Phase II study. *Gynecol. Oncol.* 109(3), 323–328 (2008).
- [236] **Hensley ML, Blessing JA, Mannel R, Rose PG.** Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as first-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group Phase II trial. *Gynecol. Oncol.* 109(3), 329–334 (2008).
- [237] **Grosso F, Sanfilippo R, Jones RL *et al.*** Role of trabectedin (T) in the management of advanced uterine leiomyosarcoma (U-LM). *J. Clin. Oncol.* 27(15S), (2009) (Abstract 10530).
- [238] **Anderson S, Aghajanian C.** Temozolomide in uterine leiomyosarcomas. *Gynecol. Oncol.* 98(1), 99–103 (2005).
- [239] **Talbot SM, Keohan ML, Hesdorffer M *et al.*** A Phase II trial of temozolomide in patients with unresectable or metastatic soft tissue sarcoma. *Cancer* 98(9), 1942–1946 (2003).
- [240] **Sanfilippo R, Grosso F, Jones RL, Banerjee S, Pilotti S, D'Incalci M.** Trabectedin in advanced uterine leiomyosarcomas: A retrospective case series analysis from two reference centers. *Gynecol Oncol* 2011;123:553-556.

- [241] **Ray-Coquard I.** An increasing role for trabectedin in gynecological cancers: efficacy in uterine sarcomas. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:S3-5.
- [242] **Monk BJ, Blessing JA, Street DG, Muller CY, Burke JJ, Hensley ML.** A phase II evaluation of trabectedin in the treatment of advanced, persistent, or recurrent uterine leiomyosarcoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2012;124:48-52.
- [243] **Ferriss, J. Stuart, et al.** "Temozolomide in advanced and recurrent uterine leiomyosarcoma and correlation with o6-methylguanine DNA methyltransferase expression: a case series." *International Journal of Gynecological Cancer* 20.1 (2010): 120-125.
- [244] **Asbury R, Blessing JA, Smith DM, Carson LF.** Aminothiadiazole in the treatment of advanced leiomyosarcoma of the uterine corpus. A Gynecologic Oncology Group study. *Am. J. Clin. Oncol.* 18(5), 397–399 (1995).
- [245] **Asbury R, Blessing JA, Buller R, Malfetano JH, Walker J, Sevin BU.** Amonafide in patients with leiomyosarcoma of the uterus: a Phase II Gynecologic Oncology Group study. *Am. J. Clin. Oncol.* 21(2), 145–146 (1998).
- [246] **Thigpen JT, Blessing JA, Beecham J, Homesley H, Yordan E.** Phase II trial of cisplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced or recurrent uterine sarcomas: a Gynecologic Oncology Group study. *J. Clin. Oncol.* 9(11), 1962–1966 (1991).
- [247] **Slayton RE, Blessing JA, Look K, Anderson B.** A Phase II clinical trial of diaziquone (AZQ) in the treatment of patients with recurrent leiomyosarcoma of the uterus. A Gynecologic Oncology Group study. *Invest. New Drugs* 9(2), 207–208 (1991).
- [248] **Thigpen T, Blessing JA, Yordan E, ValeaF, Vaccarello L.** Phase II trial of etoposide in leiomyosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 63(1), 120–122 (1996).
- [249] **Rose PG, Blessing JA, Soper JT, Barter JF.** Prolonged oral etoposide in recurrent or advanced leiomyosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 70(2), 267–271 (1998).

- [250] **Muss HB, Bundy BN, Adcock L, Beecham J.** Mitoxantrone in the treatment of advanced uterine sarcoma. A Phase II trial of the Gynecologic Oncology Group. *Am. J. Clin. Oncol.* 13(1), 32–34 (1990).
- [251] **Gallup DG, Blessing JA, Andersen W, Morgan MA.** Evaluation of paclitaxel in previously treated leiomyosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 89(1), 48–51(2003)
- [252] **Sutton G, Blessing JA, Ball H.** Phase II trial of paclitaxel in leiomyosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 74(3), 346–349 (1999).
- [253] **McMeekin DS, Sill MW, Darcy KM *et al.*** A Phase II trial of thalidomide in patients with refractory leiomyosarcoma of the uterus and correlation with biomarkers of angiogenesis: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 106(3), 596–603 (2007).
- [254] **Miller DS, Blessing JA, Kilgore LC, Mannel R, Van Le L.** Phase II trial of topotecan in patients with advanced, persistent, or recurrent uterine leiomyosarcomas: a Gynecologic Oncology Group study. *Am. J. Clin. Oncol.* 23(4), 355–357 (2000).
- [255] **Smith HO, Blessing JA, Vaccarello L.** Trimetrexate in the treatment of recurrent or advanced leiomyosarcoma of the uterus: a Phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol. Oncol.* 84(1), 140–144 (2002).
- [256] **Fidias P, Demetri G, Harmon D.** Navelbine shows activity in previously treated sarcoma patients: Phase II results from MGH/Dana Farber/Partner's CancerCare study. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* (1998) (Abstract 1977).
- [257] **Pautier P, Floquet A, Berton-Rigaud D, Piperno-Neumann S.** A randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and cisplatin in localized uterine sarcomas: Results from 81 randomized patients (abstract 10022). *J Clin Oncol* 2011; S:10022.
- [258] **PAUTIER, P.** Sarcomes utérins. *Oncologie*, 2007, vol. 9, no 2, p. 137-143.

- [259] **Garrett A, Quinn MA.** Hormonal therapies and gynaecological cancers. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008;22:407-421.
- [260] **O’Cearbhaill R, Hensley ML.** "Optimal management of uterine leiomyosarcoma." *Expert review of anticancer therapy* 10.2 (2010): 153-169.
- [261] **Chu MC, Chu, Mor G, Lim C, Zheng W, Prakash V, Schwart PE.** Low-grade endometrial stromal sarcoma: Hormonal aspects. *Gynaec Oncol* 2003; 90:170-6.
- [262] **Altman AD, Nelson GS, Chu P, Nation J, Ghatage P.** Uterine sarcoma and aromatase inhibitors: Tom Baker cancer centre experience and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:1006-12.
- [263] **Maluf, Fernando Cotait, et al.** "Endometrial stromal sarcoma: objective response to letrozole." *Gynecologic oncology* 82.2 (2001): 384-388.
- [264] **Spano, J-P., et al.** "Long-term survival of patients given hormonal therapy for metastatic endometrial stromal sarcoma." *Medical Oncology* 20.1 (2003): 87-93
- [265] **Leunen, M., et al.** "Low-grade endometrial stromal sarcoma treated with the aromatase inhibitor letrozole." *Gynecologic oncology* 95.3 (2004): 769-771.
- [266] **Bréchet J, Kamboucher M, Brauner M, Destable MD, Duperron F, Morère JF.**

Pulmonary metastases from endometrial stroma sarcoma may benefit from hormone therapy. *Rev Mal Respir.* 2007;24(1):69-72.
- [267] **Uchida, Tatsuo, et al.** "The effectiveness of medroxyprogesterone in the treatment of multiple metastasizing leiomyosarcomas: report of a case." *Surgery today* 26.2 (1996): 138-141.
- [268] **Hardman, Mary Pat, et al.** "Metastatic uterine leiomyosarcoma regression using an aromatase inhibitor." *Obstetrics & Gynecology* 110.2, Part 2 (2007): 518-520.

- [269] **Koivisto-Korander R, Leminen A, Heikinheimo O.** Mifepristone as treatment of recurrent progesterone receptor-positive uterine leiomyosarcoma. *Obstet Gynecol* 2007; **109**: 512–14.
- [270] **Brons, J., Jensen, L. K., & Rasmussen, J.** Hormone treatment of stromal endometriosis. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, (1980)59(5), 471-473.
- [271] **Scribner Jr, Dennis R., and Joan L. Walker.** "Low-grade endometrial stromal sarcoma preoperative treatment with Depo-Lupron and Megace." *Gynecologic oncology* 71.3 (1998): 458-460.
- [272] **Burke, Cathy, and Kevin Hickey.** "Treatment of endometrial stromal sarcoma with a gonadotropin-releasing hormone analogue." *Obstetrics & Gynecology* 104.5, PART 2 (2004): 1182-1184.
- [273] **Stacchiotti S, Tamborini E, Marrari A.** Response to sunitinib malate in advanced alveolar soft part sarcoma. *Clin Cancer Res* 2009 ; **15** : 1096-104.
- [274] **Hensley ML, Sill MW, Scribner Jr. DR et al.** Sunitinib malate in the treatment of recurrent or persistent uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II study. *Gynecol Oncol* 2009; **115**: 460–465.
- [275] **Maki RG, D’Adamo DR, Keohan ML et al.** Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 3133–3140.
- [276] **Sleijfer S, Ray-Coquard I, Papai Z et al.** Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: a phase II study from the European organisation for research and treatment of cancer-soft tissue and bone sarcoma group (EORTC study 62043). *J Clin Oncol* 2009; **27**: 3126–3132.
- [277] **D’Adamo DR, Anderson SE, Albritton K et al.** Phase II study of doxorubicin and bevacizumab for patients with metastatic soft-tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 7135–7142.

- [278] **Verschraegen CF, Quinn R, Rabinowitz I et al.** Phase I/II study of docetaxel, gemcitabine, and bevacizumab in patients with advanced or recurrent soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 2008; 26 [abstract 10534] .
- [279] **Tesfaye A, Di Cello F, Hillion J, Ronnett BM, Elbahloul O, Ashfaq R, Dhara S.** The high-mobility group A1 gene up-regulates cyclooxygenase 2 expression in uterine tumorigenesis. *Cancer Res* 2007;67:3998-4004.
- [280] **Wolfson AH, Wolfson DJ, Sittler SY, Breton L, Markoe AM et al.** A multivariate analysis of clinicopathologic factors for predicting outcome in uterine sarcomas. *Gynecol Oncol.* 1994;52(1):56-62.
- [281] **Denschlag D, Masoud I, Stanimir G, Gilbert L.** Prognostic factors and outcome in women with uterine sarcoma. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33:91-5.
- [282] **Albrektsen G, Heuch I, Wik E, Salvesen HB.** Prognostic impact of parity in 493 uterine sarcoma patients. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1062-1067.
- [283] **Bodner K, Bodner-Adler B, Obermair A, Windbichler G, Petru E.** Prognostic parameters in endometrial stromal sarcoma: a clinicopathologic study in 31 patients. *Gynecol Oncol* 2001;81:160-165.
- [284] **Rose PG, Piver MS, Tsukada Y, Lau T.** patterns of metastasis in uterine sarcomas: an autopsy study. *Cancer.* 1989;63(5):935-8.
- [285] **Gadducci A.** **Prognostic factors in uterine sarcoma.** *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25:783-795.
- [286] **George M, pejovic MH, Kramar A.** Uterine sarcomas: prognostic factors and treatment modalities, study on 209 patients. *Gynecol Oncol.* 1986;24(1):58-67.
- [287] **Rovirosa A, Ascaso C, Ordi J, et al.** is vascular and lymphatic space invasion a main prognostic factor in uterine neoplasms with a sarcomatous component ? A retrospective study of prognostic factors of 60 patients stratified by stages. *Int J Radiat Oncol Bi01 Phys.* 2002;52(5): 1320-9.

- [288] **Wolfson AH, Wolfson DJ, Sittler SY, Breton L, Markoe AM et al.** A multivariate analysis of clinicopathologic factors for predicting outcome in uterine sarcomas. *Gynecol Oncol.* 1994;52(1):56-62.
- [289] **Gadducci A, Sartori E, Landoni F. et al.** The prognostic relevance of histological type in uterine sarcomas: a Cooperation Task Force (CTF) multivariate analysis of 249 cases. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2002;23(4):295-9.
- [290] **Kim SH, Kim JW, Kim YT, Kim JH, Yoon BS, Ryii HS.** Prognostic factors and expression of p53 and mdm-2 in uterine sarcomas. *Int J Gynecol Obstet.* 2006;95(3):272-7.
- [291] **Ayhan A, Aksan G, Gultekin M, Esin S, Himmetoglu C, Dursun P, Usubutun A, Yuce K.** Prognosticators and the role of lymphadenectomy in uterine leiomyosarcomas. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280:79-85.
- [292] **Anderson SE, Nonaka D, Chuai S, Olshen AB, Chi D, Sabbatini P, Soslow RA.** P53, Epidermal Growth Factor, and Platelet-Derived Growth Factor in Uterine Leiomyosarcoma and Leiomyomas. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:849-853.
- [293] **Mayerhofer K, Lozanov P, Bodner K, Bodner-Adler B, Obermair A, Kimberger O, Czerwenka K.** Ki-67 and vascular endothelial growth factor expression in uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 2004;92:175-179.
- [294] **Lee CH, Roh JW, Choi JS, Kang S, Park IA, Chung HH, Jeon YT, Kim JW, Park NH.** Cyclooxygenase-2 is an independent predictor of poor prognosis in uterine leiomyosarcomas. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:668-672
- [295] **Leiser AL, Anderson SE, Nonaka D, Chuai S, Olshen AB, Chi DS, Soslow RA.** Apoptotic and cell cycle regulatory markers in uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 2006;101:86-91.
- [296] **Malmstrom H, Schmidt H, Persson PD, Carstensen J, Nordenskjold N, Simonsen E.** Flow cytometric analysis of uterine sarcoma : ploidy and S-phase rate as prognostic indicators. *Gynecol Oncol.* 1992;44(2): 172-7.

- [297] **Blom R, Guerrieri C, Stål O et al.** Leiomyosarcoma of the uterus: a clinicopathologic, DNA flow cytometric, p53, and mdm-2 analysis of 49 cases. *Gynecol Oncol* 1998; 68: 54–61.
- [298] **Salazar OM & Dunne ME.** The role of radiation therapy in the management of uterine sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 899–902.
- [299] **Salazar OM, Bonfiglio TA, Patten SF et al.** Uterine sarcomas: natural history, treatment and prognosis. *Cancer* 1978; 42: 1152–1160.
- [300] **Nordal RR, Kristensen GB, Kaern J, Stenwig AE, Pettersen EO, Tropé CG.** The prognostic significance of surgery, tumor size, malignancy grade, menopausal status, and DNA ploidy in endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol.* 1996;62(2):254-9.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.
- Les médecins seront mes frères.
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بشريفي .

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس - السويسي
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 111

سنة : 2013

الأغران الرحمية : الجوانب السريرية والعلاجية

بصدد 10 حالات مع مراجعة الأدبيات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: سهام أوكليت

المزودة في: 19 أكتوبر 1987 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: ساركومة عضلية ملساء – ساركومة بطانة الرحم – غرن غدي –
جراحة – العلاج الإشعاعي

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: إدريس فرحاتي

أستاذ في أمراض النساء والتوليد

السيدة: عائشة خرباش

أستاذة في أمراض النساء والتوليد

السيد: رشيد براءة

أستاذ في أمراض النساء والتوليد

السيد: إبراهيم غراب

أستاذ في أمراض النساء والتوليد