

PLAN

PLAN	1
PREMIERE PARTIE.....	7
I. INTRODUCTION	8
II. GENERALITES ET RAPPELS	10
A. Historique	10
B. EMBRYOLOGIE	11
C. ANATOMIE	13
1. Généralités	13
2. Les moyens de fixité.....	14
3. Les rapports de l'utérus	15
4. VASCULARISATION ET INNERVATION	17
D. Histologie:	20
E. CANCEROGENESE.....	22
F. Histopathologie des sarcomes utérins.....	25
1. Classification histologique OMS	25
1.1. Léiomyosarcome utérin	26
1.2. Sarcomes du stroma endométrial.....	31
1.3. Adénosarcomes	36
1.4. Autres tumeurs mésoenchymateuses rares	38
2. Stadification	39
3. Grading	41
DEUXIEME PARTIE: ETUDE PRATIQUE.....	42
I. MATERIEL ET METHODES	43
1. Objectifs de l'étude	43
2. Moyens de l'étude	43

3. Paramètres étudiés	43
4. Limites méthodologiques	44
II. RESULTATS.....	45
1. Caractéristiques épidémiologiques	45
2. Etude clinique	48
3. Etude para clinique	51
4. Résultats anatomopathologiques	55
5. Bilan d'opérabilité	57
6. Traitement	57
7. Surveillance.....	59
III. LES OBSERVATIONS.....	60
1. Epidémiologie	60
2. Diagnostic	61
3. Traitement et résultats anatomopathologiques	67
TROISIEME PARTIE: DISCUSSION.....	76
I. EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE.	77
II. Diagnostic	93
1. Délai diagnostique :	93
2. Circonstances de découverte	93
3. Examen clinique	97
III. BILAN COMPLEMENTAIRE	99
1. Cytologie et histologie	99
2. Imagerie	101
3. Biologie	125
IV. BILAN D'EXTENSION.....	126

1. Bilan clinique	126
2. Bilan radiologique	126
V. DIAGNOSTIC PREOPERATOIRE	128
VI. TRAITEMENT	130
1. Chirurgie	130
2. Radiothérapie.....	144
3. Chimiothérapie	154
4. Traitements combinés Chimiothérapie/ Radiothérapie	161
5. Hormonothérapie	162
6. Thérapies ciblées	166
7. Evolution	169
VII. SURVEILLANCE.....	170
VIII. PRONOSTIC	171
IX. FACTEURS PRONOSTIQUES	176
CONCLUSION	187
RESUMES.....	191
ANNEXES	199
BIBLIOGRAPHIE.....	204

Abréviations

AB	: Annexectomie bilatérale
AML	: Actine muscle lisse
ASSO	: Adénosarcome à prolifération stromale exagérée
ATCD	: Antécédents
BCLR	: bon contrôle locorégional
CA	: Conservation annexielle
CBE	: Curetage biopsique de l'endomètre
CO	: Contraception orale
CP	: Cytologie péritonéale
CP	: Curage pelvien
CS	: Carcinosarcome
FCV	: Frottis cervico-vaginal
FIGO	: Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique
HO	: hopital d'oncologie
HPF	: Champs à fort grossissement
HT	: Hystérectomie totale
HTA	: Hypertension artérielle
IA	: Inhibiteurs de l'aromatase
IHC	: Immunohistochimie
IM	: Index mitotique
INO	: Institut national d'oncologie
IRM	: Imagerie par résonnance magnétique
LA	: Léiomyome typique
LHC	: Léiomyome à haute cellularité

LMS	: Léiomyosarcome
LM	: Léiomyome
MAP	: Masse abdomino–pelvienne
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PDC	: Produit de contraste
RA	: Récepteurs androgènes
RCP	: Réunion de concertation pluridisciplinaire
RE	: Récepteurs des oestrogènes
RMS	: Rhabdomyosarcome
RP	: Récepteurs de la progestérone
RT	: Radiothérapie
SSE	: Sarcome du stroma endométrial
STUMP	: Tumeurs musculaires lisses à potentiel malin incertain.
TDM	: Tomodensitométrie
THS	: Traitement hormonal substitutif
TMMM	: Tumeur müllérienne mixte maligne
WT1	: Gène de la tumeur de Wilms 1
UIV	: Urographie intraveineuse

PREMIERE PARTIE

I. INTRODUCTION :

Les sarcomes utérins sont des tumeurs rares, représentant 3 à 7% 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 et aussi par la nouvelle classification OMS 2014.

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, Trèze cas des sarcomes utérins traités au service de gynécologie et d'obstétrique II au CHU Hassan II de Fès durant la période 2012-2016.

Le but de cette étude est de :

- ✓ Revoir notre expérience sur les sarcomes utérins.

- ✓ Répondre aux questions suivantes:
 - Quelles sont les Caractéristiques cliniques et histopathologiques des sarcomes uterins?
 - Quelles sont les Difficultés diagnostiques : cliniques et paracliniques qui leur sont associées ?
 - Quelle est la meilleure prise en charge thérapeutique?
 - Quels sont les facteurs pronostiques?
- ✓ Comparer notre série aux données de la littérature.

II. GENERALITES ET RAPPELS:

A. Historique⁽³⁾

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

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 mésoblasique de KHEREJ (1906) ou 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 de 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.

B. EMBRYOLOGIE : (13)

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 4ème à la fin de la 7ème semaine.

Durant la 8ème 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 coelomique 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 controlatéral, forme le canalutéro-vaginal qui sera à l'origine de l'utérus et de la partie supérieure du vagin :

- La cavité utérine s'individualise au 3ème 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 (Figure1).
- La région rétrécie sous-jacente est à l'origine des 2/3 supérieurs du vagin.

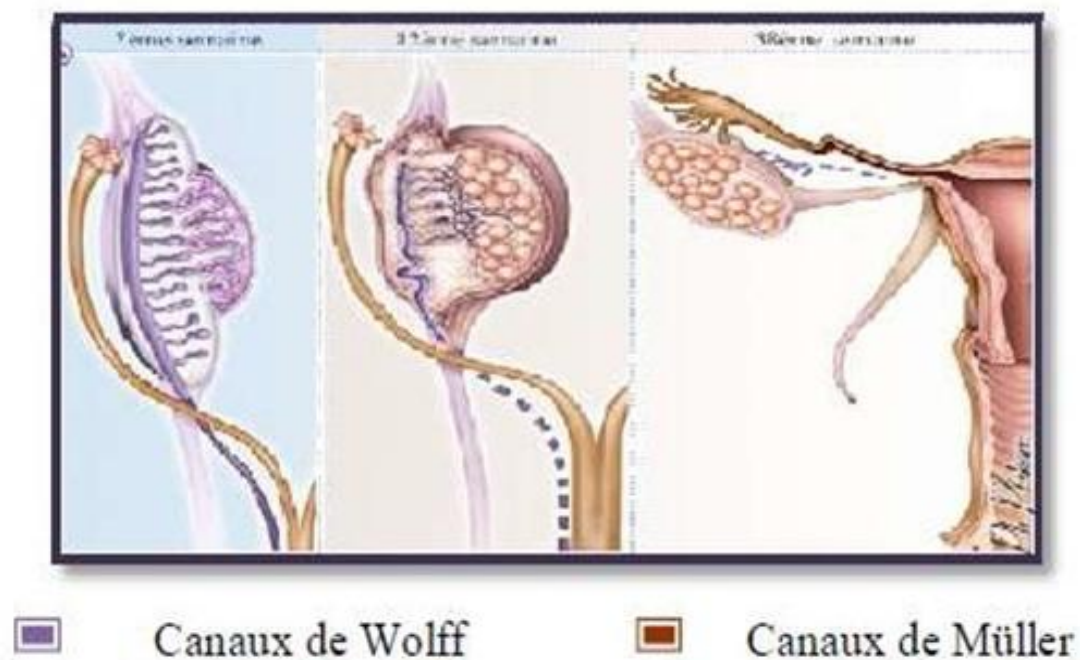


Figure 1 : Aspects morphologiques de la différenciation sexuelle féminine (13)

C. ANATOMIE:(15,16)

1. Généralités :



Figure 2 : une coupe mediastinosagiale du bassin montre la forme et la position de l'utérus

L'utérus est l'organe de gestation, il est situé dans la partie médiane du pelvis, entre la vessie en avant, le rectum en arrière, le vagin en bas, les anses grêles et le colon ilio-pelvien en haut.

L'utérus a une forme de cône à sommet tronqué, aplatie d'avant en arrière. Il présente dans sa partie moyenne un léger étranglement : l'isthme utérin qui sépare le corps et le col.

Normalement, chez la femme pubère, l'utérus a une position antéfléchie et antéversée. Les dimensions de la cavité utérine prises après hystérométrie sont les suivantes :

- Pour une nullipare : -La longueur totale de l'utérus est de 55mm
 - La largeur de l'utérus est de 40mm
- Pour une multipare: -La longueur totale de l'utérus est de 75mm
 - La largeur de l'utérus est de 60mm

2. Les moyens de fixité:

➤ Les ligaments larges:

Le péritoine des faces et du fond de l'utérus s'étend de chaque côté, au delà de ses bords latéraux, jusqu'à la paroi latérale de la cavité pelvienne. Il forme, ainsi, de chaque côté de l'utérus, un repli transversal : le ligament large qui relie l'utérus à la paroi pelvienne.

➤ Les ligaments ronds ou antérieurs :

Ce sont des cordons du tissu conjonctif et musculaire contenant l'artère du ligament rond. Ils s'étendent des angles latéraux de l'utérus, au dessous et en avant des trompes, et se terminent sur les parois du canal inguinal et dans le tissu cellulograisieux du mont venus et des grandes lèvres.

➤ Les ligaments utero ovariens :

Ils se fixent sur les angles latéraux de l'utérus, au dessous et en arrière de la trompe, et se terminent sur le mésovarium et l'ovaire.

➤ Les ligaments utero sacrés ou postérieurs :

Ils s'étendent de la face postérieure du col à la face antérieure du sacrum en dehors des trous sacrés.

On oppose le corps utérin qui est mobile au col qui est fixe :

- Le corps utérin est mobile et il est maintenu dans sa position par la pression abdominale, les ligaments larges et les ligaments ronds.
- Le col utérin est fixé grâce au vagin, les paramètres et les ligaments utero sacrés.

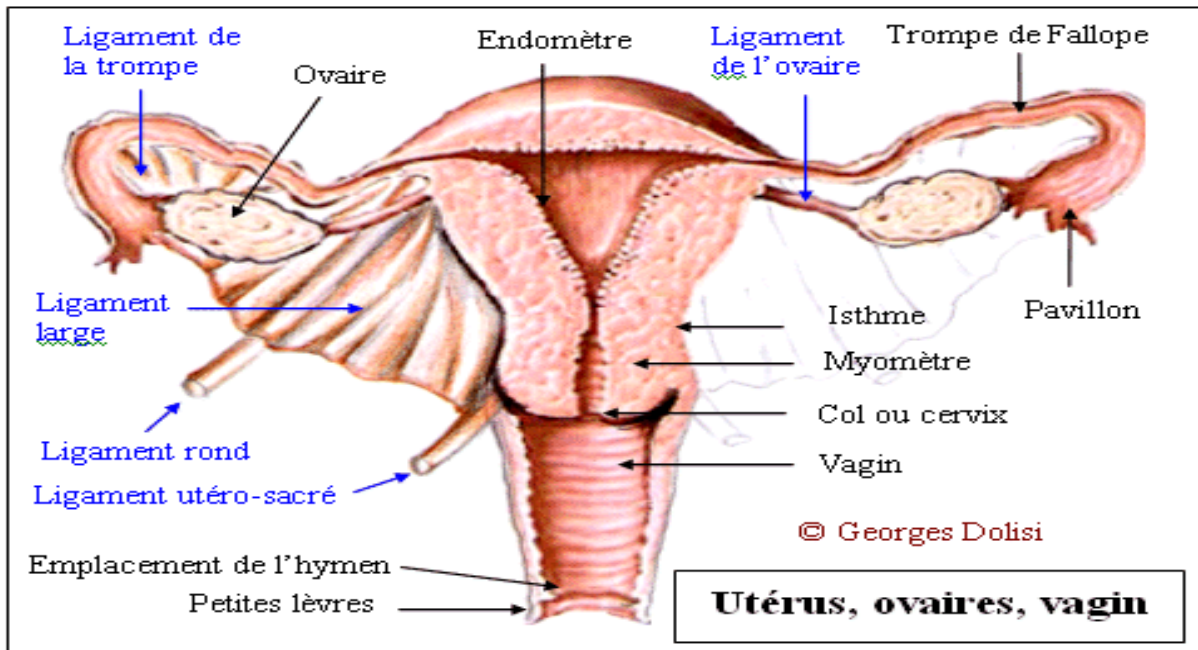


Figure 3: Moyens de fixité de l'utérus(17)

3. Les rapports de l'utérus :

L'utérus présente :

Une face antérieure

Une face postérieure

2 bords latéraux

Une base dirigée en haut

Un sommet tourné vers le bas

2 angles latéraux ou cornes utérine

➤ La face antérieure :

Répond à la face supérieure de la vessie, elle est recouverte par le péritoine qui forme, au niveau de l'isthme, le cul de sac vésico-utérin.

➤ La face postérieure :

Répond aux anses intestinales et au rectum. Elle est tapissée par le péritoine qui descend jusqu'à la partie supérieure de la face postérieure du vagin, puis se réfléchit sur la face antérieure du rectum en formant le cul de sac de Douglas.

➤ Les bords latéraux :

Répondent aux ligaments larges. Ils sont longés par les artères et les veines utérines.

➤ La base ou le fond utérin :

Situé au dessous du détroit supérieur. Il est coiffé par les anses intestinales et le colon ilio pelvien.

➤ Le sommet :

Représenté par la portion intra vaginale du col de l'utérus et appelés museau de rat.

➤ Les angles latéraux ou cornes utérines donnent insertion de chaque côté :

- A la trompe utérine au sommet de l'angle
- Le ligament rond antéro inférieur
- Le ligament utero ovarien postérieur

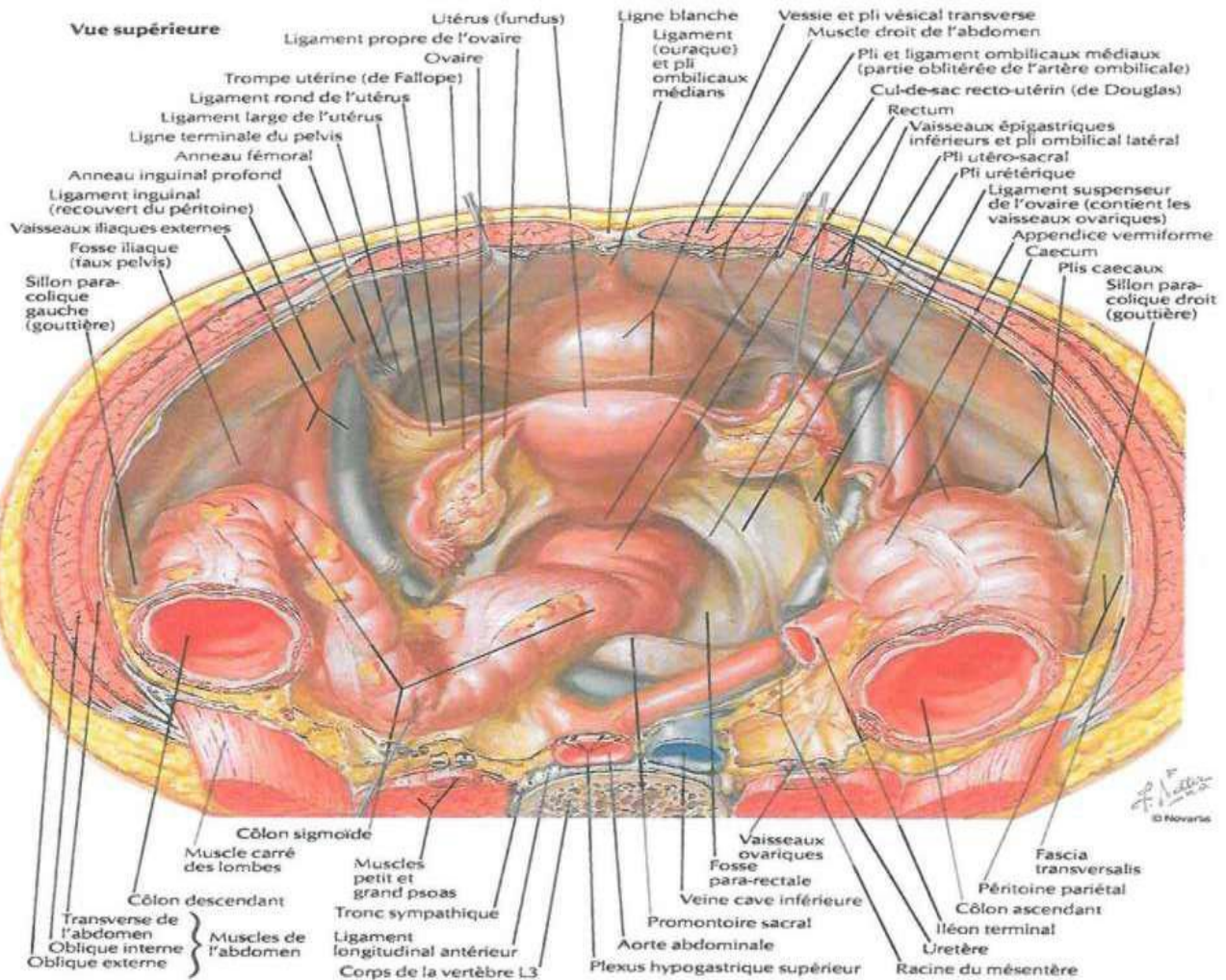


Figure 4 : coupe transversale du pelvis féminin montrant les rapports de l'utérus (18)

4. VASCULARISATION ET INNERVATION :

a. Les artères :

➤ l'artère utérine :

C'est l'artère principale de l'utérus. Elle naît du tronc antérieur de l'artère iliaque interne, elle donne des branches collatérales :

- Des rameaux vésico-vaginaux: avant le croisement avec l'uretère.
- Une artère cérvico-vaginale : naît après le croisement avec l'uretère, destinée à la partie inférieure du col utérin.
- De nombreux rameaux flexueux pour le col et le corps de l'utérus.

Elle se termine au niveau de la corne de l'utérus et donne 3 trois branches terminales:

- Artère rétrograde du fond utérin.
- Artère tubaire médiale.
- Artère ovarienne médiale.

➤ les artères accessoires :

- Artère ovarienne ;
- Artère du ligament rond, née de l'artère épigastrique inférieure.

b. Les veines :

Elles sont satellites des artères.

Les veinules issues des différentes tuniques et surtout de la musculuse forment à la surface utérine un réseau veineux plexiforme, celui-ci se draine de chaque côté de l'utérus dans les plexus veineux situés le long des bords latéraux de l'utérus. Le sang de ces plexus richement anastomosés se déverse dans les troncs hypogastriques par l'intermédiaire des veines utérines.

c. Les lymphatiques :

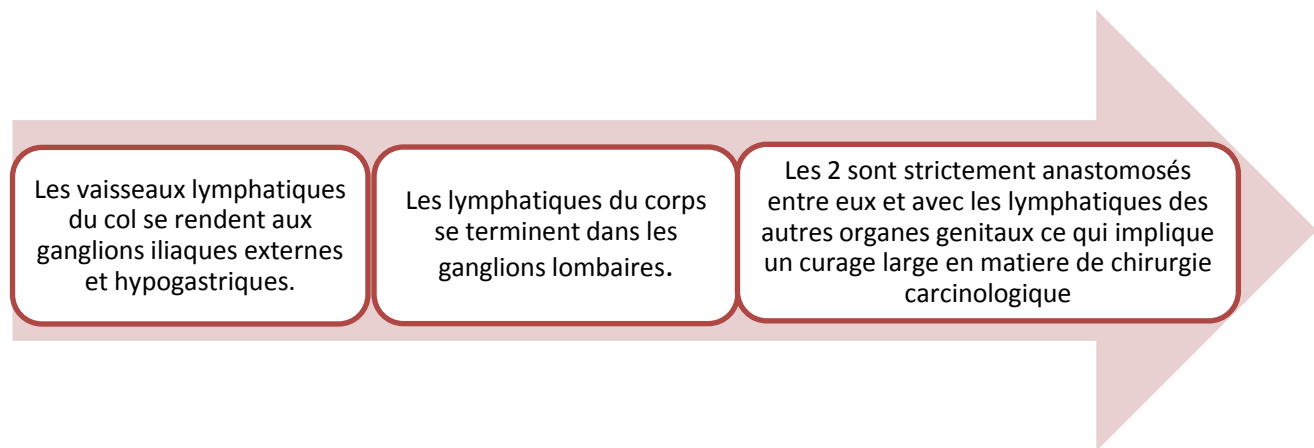
Les différents noeuds lymphatiques régionaux sont le noeud aortique près de l'artère rénale et mésentérique supérieure, les noeuds para-utérin et inter-iliaque, et le noeud lymphatique fémoral profond. Il existe 2 groupes de collecteurs lymphatiques: – 2 craniaux qui drainent le corps de l'utérus.

– 3 caudaux qui drainent le col de l'utérus.

Pour les craniaux, le premier pédicule lymphatique gonadique se situe au niveau du fond de l'utérus et ses conduits se dirigent le long du ligament suspenseur de l'ovaire, jusqu'aux lymphatiques du pédicule rénal. Le second pédicule est celui du ligament rond, qui est plus antérieur par rapport au premier. Les conduits suivent

le trajet du ligament rond et gagnent la région inguinale vers les ganglions inguinaux superficiels.

Pour les caudaux ; le premier pédicule lymphatique iliaque externe, se situe à la partie antérieure du col et de l'isthme de l'utérus, qu'il draine tous les deux. Le deuxième est la voie lymphatique rétro urétérique : elle draine le col en postérieur par rapport à l'urètre et rejoint les ganglions iliaques primitifs. La troisième est la voie dorsale qui se situe à la face postérieure du corps et du col de l'utérus et suit les ligaments utéro sacrés puis l'aorte jusqu'à constituer le canal lymphatique. (437)



d. L'innervation :

L'innervation de l'utérus provient essentiellement du plexus hypogastrique inférieur, qui est complété par les filets sympathiques qui accompagnent les artères de l'utérus.

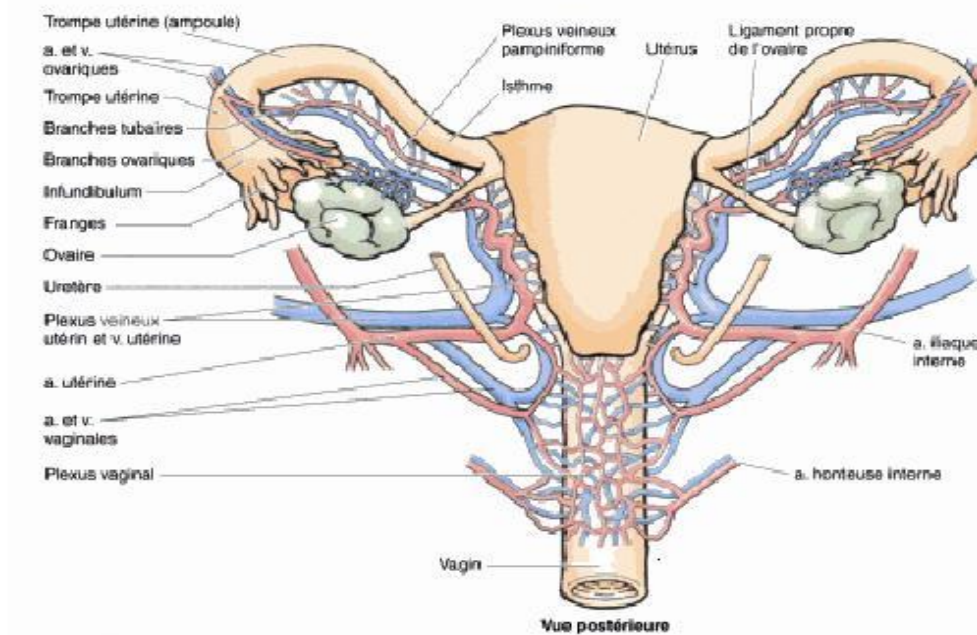


Figure 5 : la vascularisation et drainage veineux de l'utérus, du vagin et des ovaires
(19)

D. Histologie: (20.21)

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.

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.

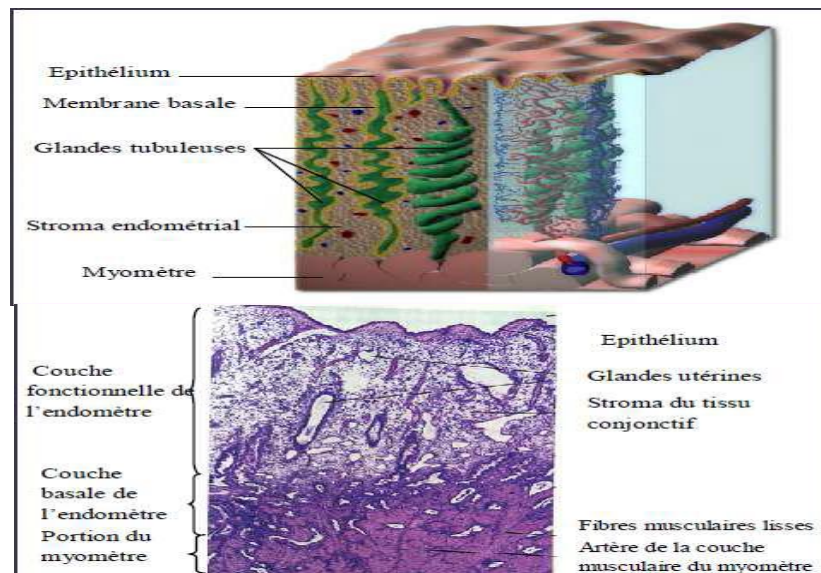


Figure 5-6: Structure histologique de l'endomètre (22)

E. CANCEROGENESE:

1. Déséquilibre d'un tissu sain :

Physiologiquement, l'organisme sain possède un équilibre entre le niveau de mort et de survie cellulaire. Mais en cas de cancer, les mécanismes qui régulent cet équilibre sont altérés et les cellules cancéreuses prolifèrent de façon incontrôlée, ce qui entraîne un déséquilibre dans l'architecture cellulaire normale d'un organisme sain.

Actuellement, il est admis que le cancer est une maladie génétique (23). Il y a deux types de mutations qui peuvent enclencher la transformation d'une cellule saine en cellule cancéreuse : les mutations oncogènes et les mutations dans les gènes suppresseurs de tumeurs.

Les oncogènes sont des gènes qui codent pour des oncoprotéines. Les oncoprotéines sont des protéines mutées de façon à suractiver leur activité normale.

Normalement, ces protéines ont un rôle, soit dans le contrôle positif du cycle cellulaire, soit dans le contrôle négatif de l'apoptose. Lorsque l'un de ces deux phénomènes est amplifié, il en résulte un déséquilibre de la balance entre la mort et la survie cellulaire en faveur de la survie.

Une mutation dans un gène suppresseur de tumeur survient à un gène qui code pour une protéine dont le rôle normal aurait été d'inhiber le cycle cellulaire. Cette inhibition se fait par inhibition des protéines impliquées dans l'activation du cycle cellulaire, ou par activation de l'apoptose. Les mutations de type oncogène engendrant des augmentations de la survie cellulaire ou augmentant le rendement d'inhibition de l'apoptose, portent le nom de mutation gain-de-fonction. Dans le cas contraire, les mutations dans des gènes suppresseurs de tumeur qui, normalement, diminueraient le cycle cellulaire ou augmenteraient l'apoptose, portent le nom de mutation perte-de fonction (24).

Les mécanismes d'épigénétiques ont aussi un rôle à jouer dans la transformation d'une cellule saine en une cellule cancéreuse. L'épigénétique est l'ensemble des phénomènes gouvernant l'expression génique, qui doit être transmissible pendant la division cellulaire, sans modification dans la séquence d'acide nucléique. Et il faut savoir que l'état local de la chromatine influence l'efficacité des signaux cellulaires et environnementaux à induire l'expression génique : lorsque la chromatine est condensée, on dit de l'état du gène qu'il est réprimé ; et lorsque la chromatine est ouverte, on dit alors que l'état du gène est induit.

Il y a trois mécanismes qui peuvent influencer cet état du gène : la modification des histones, la méthylation de l'ADN et la répression génique par micro ARN.

Dans les cancers, une hypométhylation globale de l'ADN engendre une augmentation de l'expression de gènes due au relâchement de la chromatine. Si ces gènes sont des oncogènes, il y aura donc une augmentation de l'expression d'oncoprotéines et, par le fait même, une augmentation du contrôle positif sur le cycle cellulaire ou une augmentation du contrôle négatif de l'apoptose. L'hypométhylation de l'ADN engendre l'effet contraire. S'il y a hyperméthylation localisée d'un promoteur qui

code pour un gène suppresseur de tumeur, on observe alors une diminution de son expression génique et, par le fait même, ce gène ne pourra plus exercer son rôle d'inhibiteur sur le cycle cellulaire ou d'activateur de l'apoptose (25). Enfin, il faut savoir que le cancer n'apparaît généralement pas à la suite d'une seule mutation. En effet, une cellule se transforme le plus souvent à la suite d'une multitude de mutations, prônant la survie cellulaire (24).

2. Développement d'un cancer:

Lorsque survient un tel déséquilibre dans la balance entre la survie et la mort cellulaire dans un organisme, les cellules se mettent à croître de façon incontrôlée et peuvent alors conduire à la formation d'une tumeur. Une tumeur qui n'est pas capable de croître indéfiniment et qui n'envahit pas largement les tissus sains environnants est qualifiée de tumeur bénigne (26). D'autre part, une tumeur qui continue à croître et devient progressivement invasive est qualifiée de tumeur maligne.

En général, le terme cancer désigne toujours des tumeurs malignes. En plus d'une croissance incontrôlée, les tumeurs malignes peuvent produire ce qu'on appelle des métastases. Ce sont quelques cellules cancéreuses qui atteignent la circulation sanguine, soit par les capillaires, soit par les vaisseaux lymphatiques et qui peuplent d'autres endroits dans le corps de l'hôte, dans le but d'y proliférer. Autrement dit, une tumeur primaire dans un site quelconque peut engendrer des tumeurs secondaires dans un tout autre site (26).

Les cancers sont classés selon leur lieu d'origine d'où dérive la tumeur. La plupart des tumeurs malignes sont des carcinomes (environ 80%). Le terme carcinome signifie que le cancer s'est développé à partir des tissus épithéliaux, mais lorsque le cancer se localise dans le muscle ou d'autres tissus de soutien de l'utérus (tissus adipeux ou d'un tissu fibreux), il est désigné comme le **sarcome** de l'utérus. Les

sarcomes utérins peuvent être des sarcomes du stroma, qui se développent dans le tissu conjonctif endométrial (stroma), ou des léiomyosarcomes utérins qui se développent dans la paroi de l'utérus musculaire.

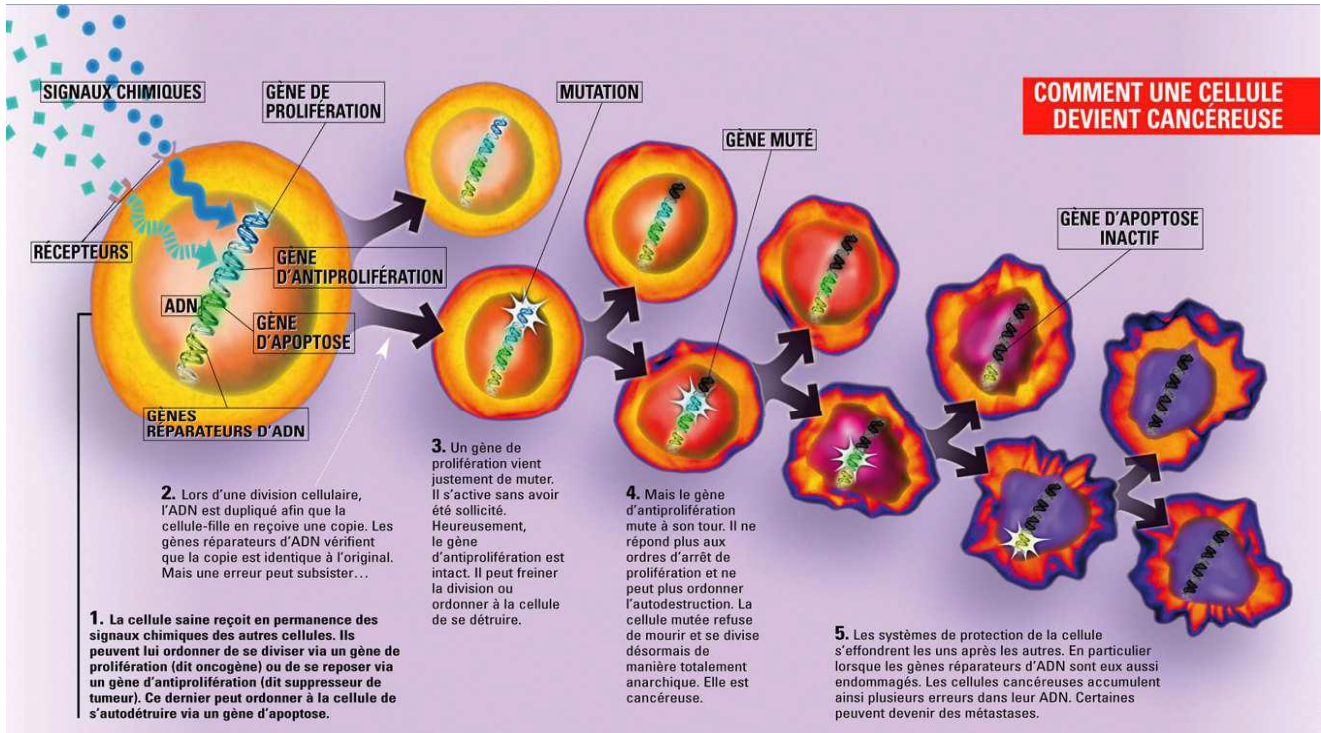


Figure 7 : Vue schématique des étapes de la cancérogenèse

F. Histopathologie des sarcomes utérins : (27-38)

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 2014 : (28.29.30)

➤ **Léiomyosarcomes :**

- Léiomyosarcome épithélioïde
- Léiomyosarcome myxoïde

➤ **Tumeurs du stroma endométrial :**

- Nodule du stroma endométrial
- Sarcome du stroma endométrial de bas grade
- Sarcome du stroma endométrial de haut grade
- Sarcome utérin indifférencié.

➤ **Adénosarcome**

➤ **Autres:** PECome, rhabdomyosarcome...

1.1. Léiomyosarcome utérin :

Définition : tumeur maligne de nature conjonctive, formée par des cellules reproduisant les caractéristiques histologiques du muscle lisse.

a. Aspect macroscopique :

La plupart des léiomyosarcomes ont un développement intramural, un diamètre moyen de la tumeur est compris entre 6 et 10 cm. Elles sont habituellement mal limitées, de consistance molle ; gélatineuse ; et de coloration jaune ou blanc grisâtre, avec présence de territoires de nécrose et d'hémorragie, et parfois associés à des léiomyomes. (29–37)

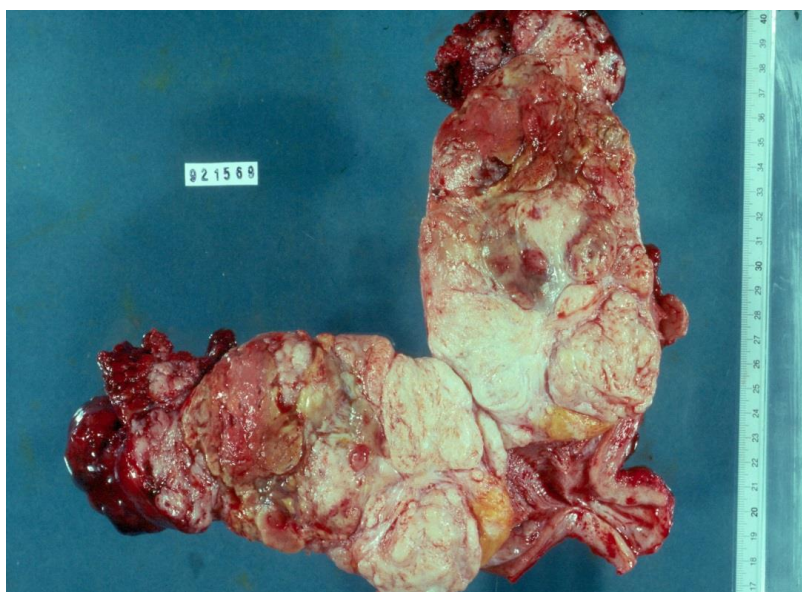


Figure 8: léiomyosarcome : présence à la surface, d'extension hémorragique et nécrotique (29).

b. Aspect microscopique :

○ **Le léiomyosarcome de type habituel :**

Le léiomyosarcome de type habituel est une tumeur d'architecture fasciculée constituée par la prolifération de cellules fusiformes de taille inégale à cytoplasme éosinophile le plus souvent abondant et à noyaux ovalaires à chromatine épaisse et irrégulière et à nucléole proéminent. Des cellules plasmodiales multinuclées ou même ostéoclaste-like sont rencontrées dans 50% des cas. Des embolies vasculaires sont retrouvés dans environ 10 à 20 % des cas.

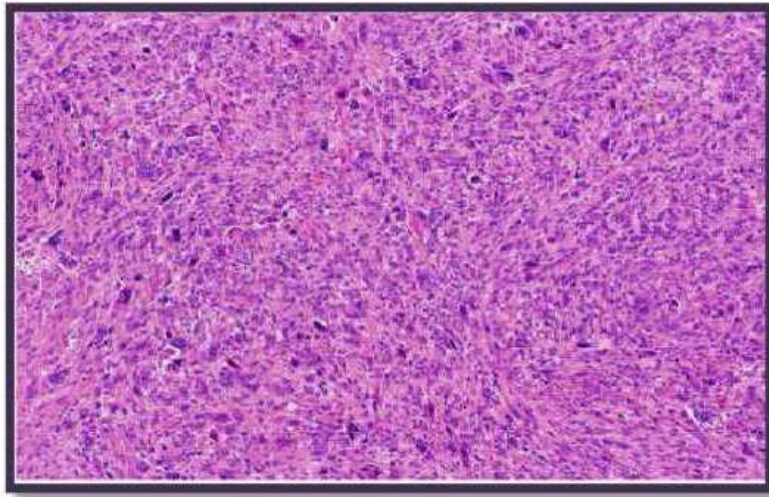


Figure 9: Aspect microscopique d'un léiomyosarcome utérin (38).

➤ Les variantes histologiques de léiomyosarcome :

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

○ Le léiomyosarcome épithéloïde :

Cette tumeur est caractérisée par :

- Une Architecture diffuse, cordonale, trabéculaire, pseudo glandulaire, et un fond hyalin abondant (29).
- une prolifération de cellules arrondies avec un cytoplasme éosinophile ou clair (léiomyosarcomes à cellules claires) (39).
- une atypie nucléaires et un index mitotique supérieur à 5 mitoses sur 10 champs X 400 (29).
- La présence de nécrose tumorale = LMS mais son absence ne confirme pas seule le caractère bénin de la tumeur.

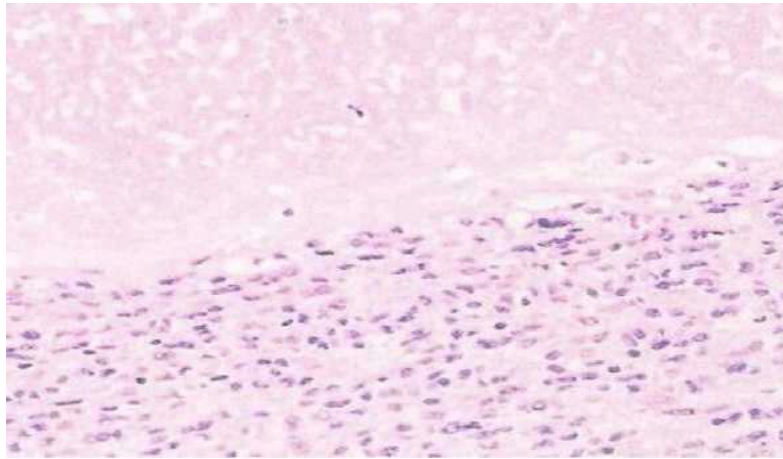


Figure 10: Léiomyosarcome épithéloïde : La nécrose cellulaire tumorale est associée au pléomorphisme cellulaire important (40).

○ Le léiomyosarcome myxoïde :

Il se présente sur le plan macroscopique sous forme d'une volumineuse masse gélatineuse assez bien limitée (39,40).

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 (41, 42).

L'activité mitotique qui est le plus souvent faible (≤ 3 mitoses / 10 champs) (29) n'est pas un critère diagnostique. La présence même focale, d'atypies nucléaires modérées à marquées et l'infiltration du myomètre adjacent sont des critères de malignité dans ce contexte.

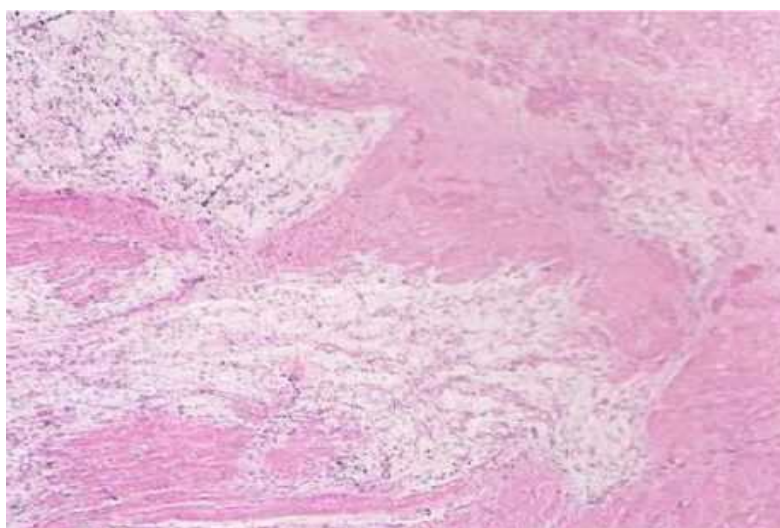


Figure 11 : Léiomyosarcome myxoïde tumeur pauci cellulaire infiltrant le myomètre (43).

c. Immunohistochimie : (29)

Les léiomyosarcomes expriment les marqueurs conjonctifs tels que l'actine muscle lisse (AML), la desmine, l'h-caldesmone et l'histone déacétylase 8 (HDCA8) (44, 45, 46), ils peuvent exprimer aussi les marqueurs épithéliaux comme la cytokératine et l'antigène de la membrane épithéliale (EMA).

La vimentine qui est aussi un marqueur des cellules mésenchymateuses est souvent positive dans les léiomyosarcomes (38, 48, 49).

L'immunomarquage des LMS à l'antigène CD10 est le plus souvent faible (51, 52), voire absent (50).

L'expression des récepteurs oestrogéniques, progestéroniques et androgènes dans les léiomyosarcomes a varié de 0 à 100%. (45, 49, 50).

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. Chen L et O'Neill (53).

d. Cytogénétique :

Les anomalies communes à tous les léiomyosarcomes(64). Les anomalies les plus fréquemment rapportées sont :

- Translocations et délétions 1p13 ~1pter (64).
- Monosomies des chromosomes 18 et 22 (65–68).
- Monosomie chromosome 6 (64, 71) –Perte chromosome 18, 22 [69].
- Polyploïdie par gain partiel ou total du chromosome 8 (70).
- –Un gain au niveau du bras long du chromosome 1 concernant la région 1q21–1q22 (69, 70, 71).
- L'expression du proto-oncogène C- Kit (72).
- –L'expression du gène WT1 localisé au niveau du chromosome 11p 13 confirmant. (54) 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.

1.2. Sarcomes du stroma endométrial:**• Définition:**

Il s'agit de tumeurs malignes du stroma endométrial infiltrant le myomètre et les espaces vasculaires composées de cellules ressemblant à celles du stromaendométrial lors de la phase proliférative du cycle menstruel (40, 46).

a. Nodule du stromal endometrial (ESN) :(29)

Nodule solitaire circonscrit, mesurant 7 cm en moyenne, bien démarqué du tissu musculaire avoisinant, expansif, très discrètes irrégularités des contours: projections $\leq$ 3mm, au nombre maximum de 3, pas d'invasion vasculaire.

Les Cellules du chorion cytogènesont présentées en phase proliférative, 1 à 5 mitoses/10 HPF, enroulements autour de nombreuses petites artéριοles.

b. Sarcomes du stroma endométrial de faible grade :**• Macroscopie : 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.

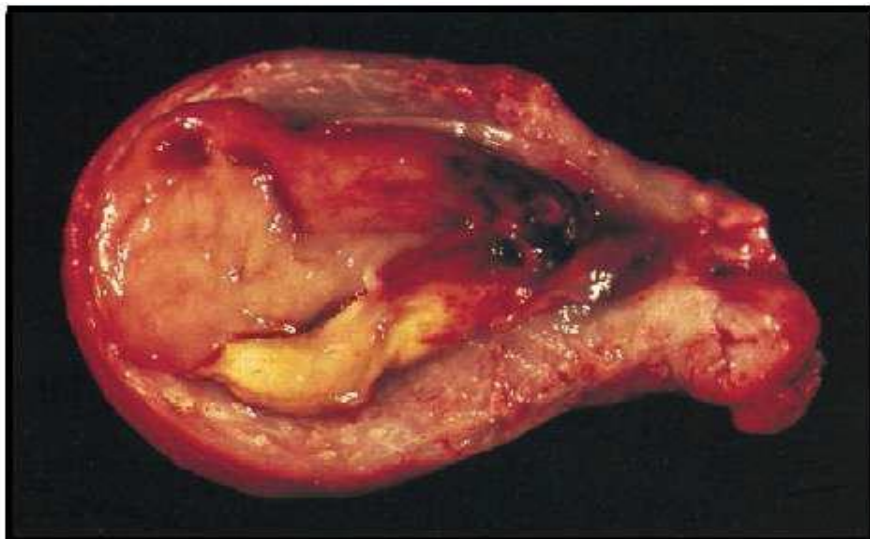


Figure 12: Aspect macroscopique d'un sarcome du stroma endométrial (75)

• Microscopie :

Une prolifération tumorale faite de cellules fusiformes monotones et basophiles.

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 vermiciforme (bourgeons endolymphatiques classiques).

Une hyalinisation périvasculaire parfois marquée est fréquemment observée.

Les atypies nucléaires sont minimales voire absentes et l'activité mitotique est faible, le plus souvent inf à de 10 mitoses/10 HPF (29).

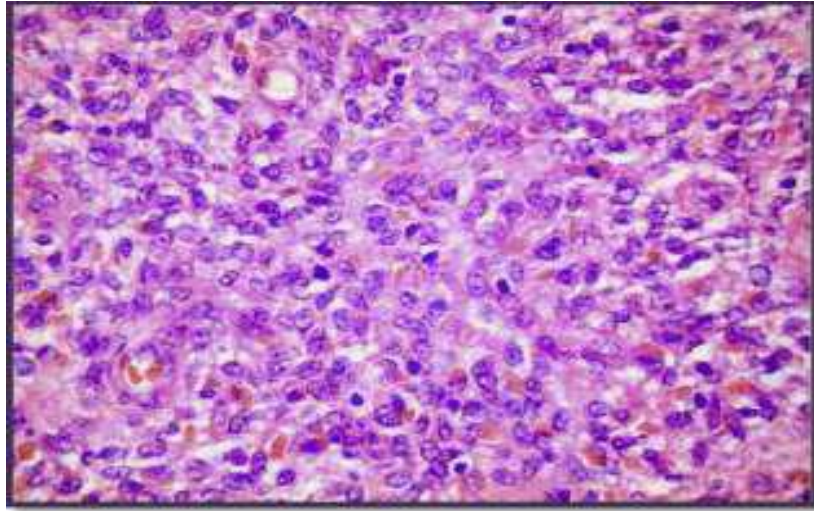


Figure 13: Aspect microscopique d'un sarcome du stroma endométrial de bas grade (75)

- **Immunohistochimie:**(29)

Les Sarcomes du stroma endométrial de faible grade expriment les marqueurs conjonctifs tels que l'actine muscle lisse (AML), plus ou moins la desmine, et rarement l'h-caldesmone.

L'immunomarquage des SSE de BG à l'antigène CD10 est le plus souvent diffus mais non spécifique.

L'expression des récepteurs oestrogéniques, progestéroniques est positifs.

- **Biologie moléculaire:** (29)

Translocation (7;17) (p21;q15), transcrit de fusion JAZF1-SUZ12 (JJAZ1), la plus fréquente (50% des cas).

c. Sarcome du stroma endométrial de haut grade : (29,30)

Le sarcome de stroma endométrial de haut grade présente les caractères suivant :

- Une localisation intracavitaire, intramurale avec une extension extra utérine.

- Un mode d'infiltration en doigts de gant et vascularisation fine typiques.
- Une hypercellularité avec des nids de cellules rondes atypiques et mitotiques (> 10 mitoses/10HPF).
- Presence d'association à des cellules fusiformes de BG sur un fond fibromyxoïde, des embolies vasculaires fréquents et une nécrose focale.

- **Immunohistochimie:**

- Le sarcome de stroma endométrial de haut grade exprime fortement les marqueurs de cycline D1, mais L'expression des récepteurs oestrogéniques, progestéroniques et L'immunomarquage à l'antigène CD10 sont plutôt négatifs

- **Biologie moléculaire:**

Une translocation spécifique: fusion YWHAE-NUTM2A/B(FAM22A/B) (10;17) (q22;p13).

d. Sarcomes du stroma endométrial indifférenciés :(29,30)

- **Macroscopie :**

Ils se présentent sous forme de nodules polypoïdes volumineux comblant la cavité utérine et infiltrant massivement le myomètre (46).

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

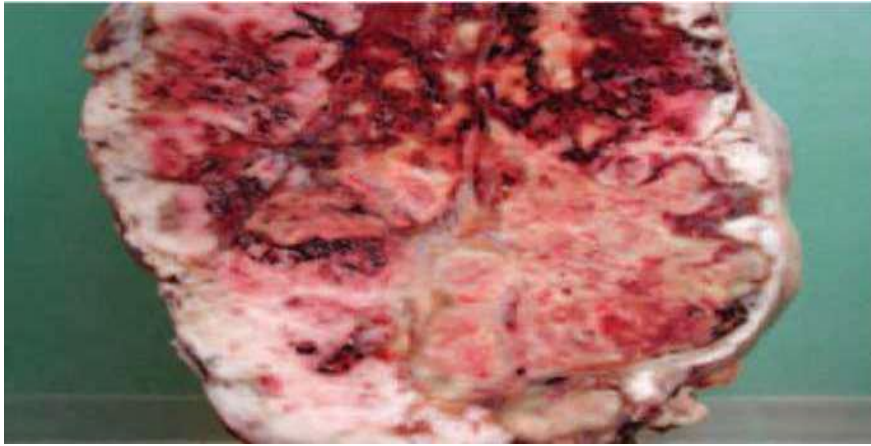


Figure 14: Sarcome du stroma endométrial de haut grade. La tumeur a complètement remplacé le myomètre. Présence de zone de nécroses et hémorragiques (55).

- **Microscopie :**

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 (46):

- ✓ L'invasion destructive du myomètre.
- ✓ Des zones d'hémorragie et de nécrose sont fréquemment présentes.
- ✓ L'irrégularité et le pléomorphisme vasculaire.
- ✓ L'aspect vermiforme 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.

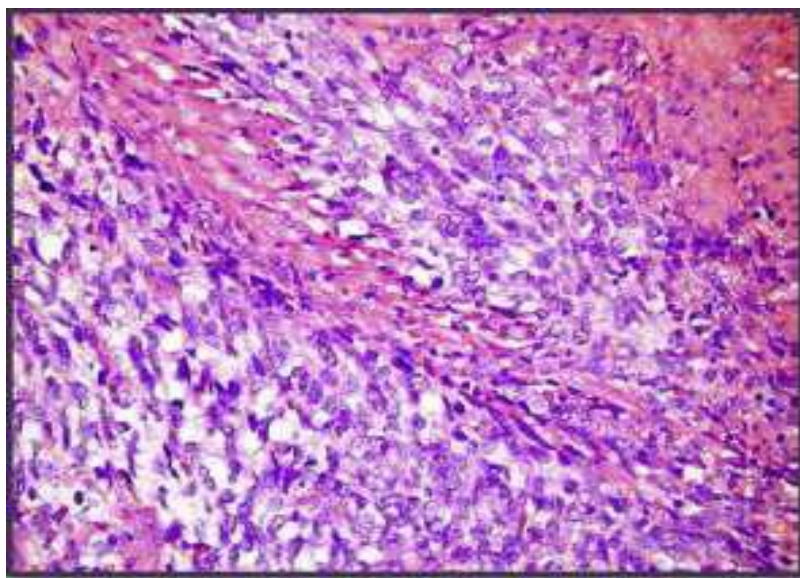


Figure 15: Aspect microscopique d'un sarcome du stromaendométrial indifférencié (66).

1.3. Adénosarcomes :

- Définition :

Tumeur biphasique associant une composante épithéliale bénigne et une composante mésenchymateuse sarcomateuse (30, 40,56–59).

- Macroscopie :

L'adénosarcome se présente généralement comme une énorme formation polypoïde grisâtre ou jaunâtre, occupant la partie corporelle de la cavité utérine qui est dilatée, souvent prolabée par l'orifice du col. Il est généralement unique à point de départ endométrial (87 % des cas), parfois cervical (9 % des cas) ; des localisations multicentriques ou extra-utérines sont exceptionnelles (60–63).

A la coupe, la tumeur présente des zones nécrotiques, hémorragiques et de nombreuses formations kystiques à contenu mucoïde.



Figure16: aspect macroscopique d'un adénosarcome utérin (74).

- 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 intraglandulaires. 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 (60–63).

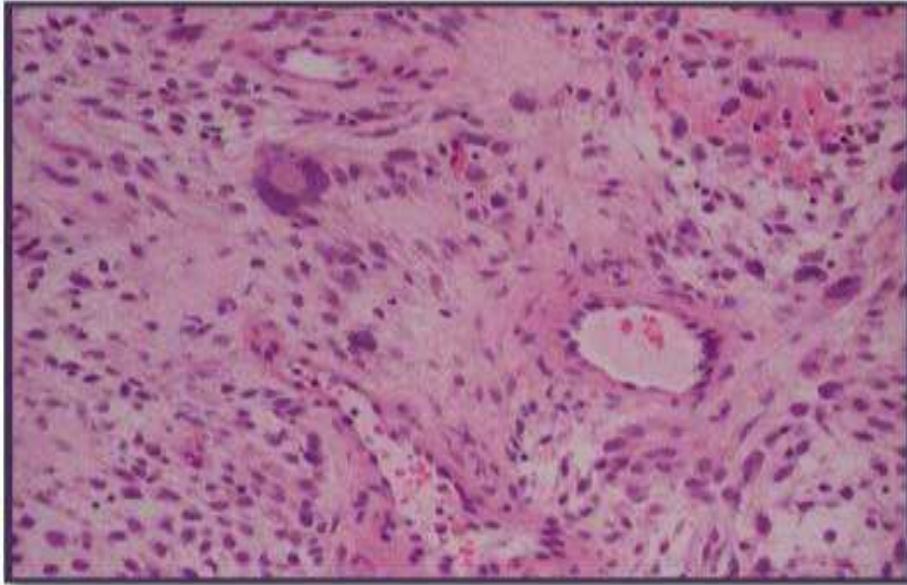


Figure 17: Aspect microscopique d'un adénosarcome utérin (74).

- **Immuno-histochimie :**

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'oestrogène et occasionnellement l'actine anti-muscle lisse et la caldesmone. Les cellules épithéliales expriment la cytokératine (46).

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 (46).

1.4. Autres tumeurs mésenchymateuses rares :

Le rhabdomyosarcome embryonnaire de type botryoïde Suvenant surtout chez la femme jeune, situé souvent au niveau du col utérin (vagin chez enfant) se présente sous forme d'un polype, en grappe et de 3–4 cm en moyenne.

Son pronostic lié à l'invasion pariétale (29).

2. Stadification :

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

La classification FIGO [119] est basée sur des données chirurgicales alors que la TNM est basée sur les données cliniques et histopathologiques (27).

Tableau 1 : Classifications FIGO/TNM pour les LMS et SSE (27)

Catégorie	Catégorie	Catégorie	Stades FIGO	Définition
T	N	M		
T1	N0	M0	Stade I	Tumeur limitée au corps utérin
T1a	N0	M0	Stade I A	Tumeur limitée à l'utérus et ≤ 5 cm
T1b	N0	M0	Stade I B	Tumeur limitée à l'utérus et >5 cm
T2	N0	M0	Stade II	Tumeur étendue au pelvis
T2a	N0	M0	Stade II A	Atteinte annexielle
T2b	N0	M0	Stade II B	Extension au tissu pelvien extra-utérin
T3	N0	M0	Stade III	Tumeur étendue à l'abdomen*
T3a	N0	M0	Stade III A	Extension abdominale sur 1 seul site
T3b	N0	M0	Stade III B	Extension abdominale plus de 1 site
T1, T2, T3	N1	M0	Stade III C	Métastase ganglionnaire pelvienne et/ou lombo-aortique
T4	Tous N	M0	Stade IV	Localisation ou métastases à distance
T4	Tous N	M1	Stade IV A	Extension à la vessie et/ou au rectum
Tous T	Tous N	M1	Stade IV B	Métastase à distance incluant les ganglions extra-abdominaux y compris les ganglions inguinaux

* Dans ce stade, les lésions doivent infiltrer les tissus de l'abdomen et non juste faire protrusion dans la cavité abdominale.

Tableau 2 : Classifications FIGO/TNM pour les adénosarcomes (27).

Catégories TNM	Stade FIGO	Définition
T1	Stade IA	Tumeur limitée au corps utérin
T1a	Stade IA	Tumeur limitée à la muqueuse de l'endomètre ou l'endocol
T1b	Stade IB	Tumeur ne dépassant pas la moitié du myomètre
T1c	Stade IC	Tumeur envahissant la moitié ou plus du myomètre
T2	Stade II	Tumeur étendue au pelvis
T2a	Stade IIA	Atteinte annexielle
T2b	Stade IIB	Extension au tissu pelvien extra-utérin
T3	Stade III	Tumeur étendue à l'abdomen
T3a	Stade IIIA	Extension abdominale sur 1 seul site
T3b	Stade IIIB	Extension abdominale sur plus de 1 site
N1	Stade IIIC	Métastase ganglionnaire pelvienne et/ou lombo-aortique
T4	Stade IV	Localisation ou métastases à distance
T4	Stade IVA	Extension à la vessie et/ou au rectum métastases à distance
M1	Stade IVB	incluant les ganglions extra-abdominaux y compris les ganglions inguinaux

3. Grading :

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

Le plus utilisé est le modèle français de la fédération nationale des centres de lutte contre le cancer FNCLCC représenté ci-dessous (73) :

Système de grade histologique de la FNCLCC :

- Différentiation tumorale :
 - Score1: sarcome qui ressemble à un tissu adulte normal.
 - Score2: sarcome pour lesquels le diagnostic de type histologique est certain.
 - Score3: sarcomes indifférenciés.
- Index mitotique :
 - Score 1: 0 à 9 mitoses pour 10 champs **
 - Score 2: 10 à 19 mitoses 10 champs **
 - Score 3: plus de 19 mitoses pour 10 champs **
- Nécrose tumorale :
 - Score 0: pas de nécrose.
 - Score 1: moins de 50% de nécrose tumorale.
 - Score 2: plus de 50% de nécrose tumorale.

Grade 1 : Scores 2–3 **Grade 2** : Scores 4–5 **Grade 3** : Scores 6–8

NB : Le score total est la somme des scores de la différenciation tumorale, l'index mitotique et la nécrose tumorale.

DEUXIEME PARTIE:

ETUDE PRATIQUE

I. MATERIEL ET METHODES :

1. Objectifs de l'étude :

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

2. Moyens de l'étude :

Notre étude porte sur Trèze cas de sarcomes utérins pris en charge au sein du service de gynécologie – obstétrique II au CHU Hassan II de Fès entre 2012 et 2016 ont été analysés rétrospectivement.

3. Paramètres étudiés :

Les paramètres étudiés étaient:

- ✓ Les données épidémiologiques: âge, gestité, parité, le statut ménopausique.
- ✓ Les antécédents: diabète, HTA, obésité, tabac, antécédents carcinologiques, radiothérapie pelvienne, expositions au tamoxifène, l'éthénie.
- ✓ Les données cliniques: le délai entre l'apparition des symptômes et la consultation, les circonstances de découverte :
 - Métrorragies.
 - Ménométrorragies.
 - Douleur pelvienne.
 - Leucorrhées.
 - AEG.
 - Masse abdominopelvienne.
 - Métastases locorégionales ou à distance.
- ✓ Les données des examens paracliniques.

- ✓ Les données thérapeutiques.
- ✓ Les données anatomo-pathologiques macroscopiques et histologiques.
- ✓ Les données évolutives.

Les données concernant le suivi ont été recueillies à partir la liste d'RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire), des archives du service de GOII, de radiothérapie et de l'hôpital d'oncologie au CHU Hassan II de Fès.

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.

4. Limites méthodologiques :

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

Pour 2 patientes cas n: 12 et 13 les données ont été recueillies à partir de la fiche d'RCP seulement.

Certaines données manquaient : la durée et le type contraceptif utilisés, poids, IMC, 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.

II. RESULTATS

1. Caractéristiques épidémiologiques :

1.1 Fréquence :

Durant une période de 5 ans (s'étalant du 01/01/2012 au 31/12/2016) 72 cas de cancers de l'endomètre ont été colligés au service de gynécologie –obstétrique II au CHU Hassan II de Fès, parmi lesquels on compte 13 sarcomes utérins soit 5,5%.

1.2 Age :

L'âge moyen de nos patientes, lors de la découverte du sarcome utérin est de 56,4 ans avec des âges extrêmes entre 44 et 73 ans.

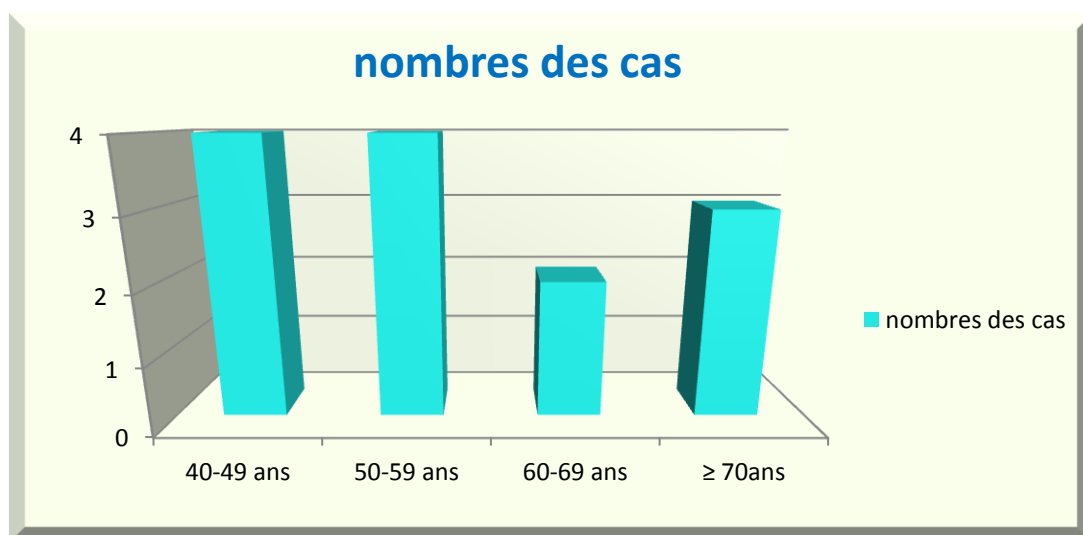


Figure 18: Répartition des cas par tranche d'âge de 10 ans.

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 55,2 ans et celles été traitées pour un sarcome du stroma endométrial sont en moyenne âgées de 63ans (figure: 19).

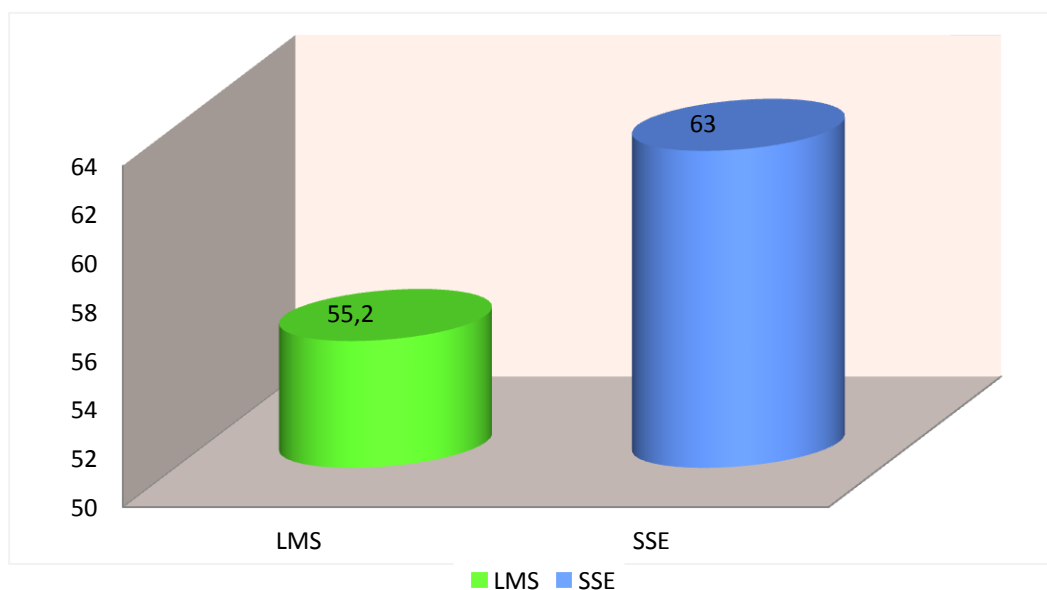


Figure19: L'âge moyen pour chaque type histologique.

1.3 Antécédents gynéco-obstétricaux :

1.3.1 Parité :

Dans notre série, 61,5% des patientes étaient multipares, la parité des femmes incluses dans l'étude variait entre 0 et 10 enfants.

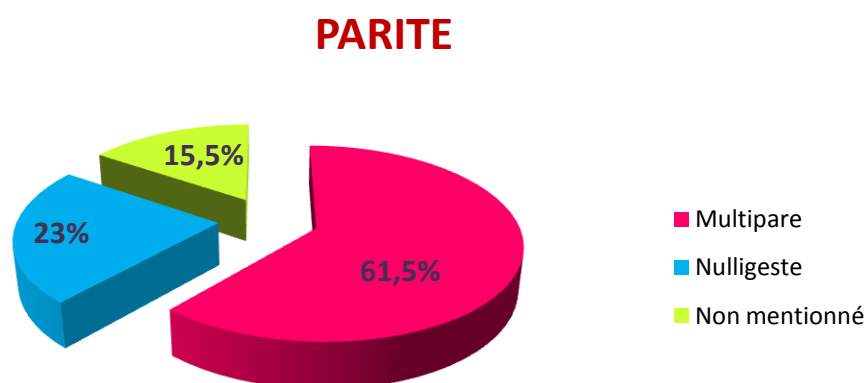


Figure 20: Répartition des malades selon la parité.

1.3.2 Contraception orale :

La notion de contraception hormonale orale a été retrouvée chez 15 % des patientes, dont sa durée et son type n'ont pas été mentionnés.

1.3.3 Ménarche:

L'âge moyen de la ménarche chez nos patientes était de 12,5 ans avec une variante de 12 à 13 ans

1.3.4 statut ménopausique :

La majorité des patientes étaient ménopausées à la date du diagnostic (69%), aucune d'entre elles n'était sous traitement hormonal substitutif. Le pourcentage des patientes ménopausées était de 64% dans la population des Léiomyosarcomes et 100 % dans les sarcomes du stroma endométrial.

Chez toutes nos patientes la ménopause était à 50 ans.

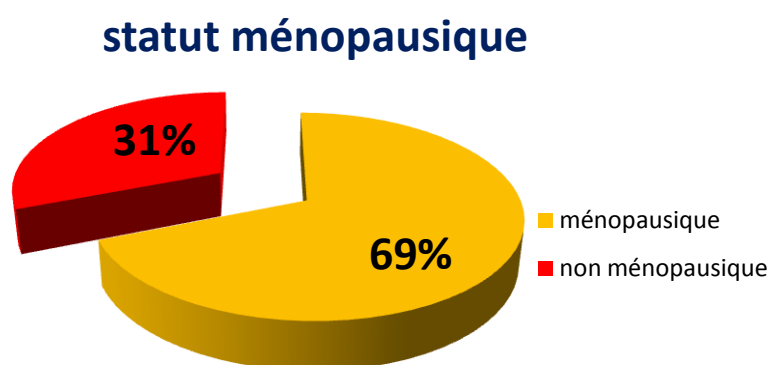


Figure 21: Répartition des malades selon leur statut hormonal.

1.4 Antécédents médico-chirurgicaux:

- 31% de nos patientes n'avaient aucun antécédent pathologique particulier.
- 3 patientes avaient un antécédent de diabète (cas n°: 1, 3, 9).
- Une patiente avait un antécédent d'hypertension artérielle (cas n°: 7).
- Une valvulopathie (cas n°: 6).
- Une thyroïdectomie pour goitre (cas n°: 7).

- Une suivie pour la goutte (cas n° : 2).
- Myomectomie (cas n°: 3, 12).
- Néo de sein opérée et traitée par chimiothérapie adjuvante et radiothérapie (cas n° : 5, 11).
 - Aucune patiente n'avait d'antécédents de radiothérapie pelvienne.
 - Aucune patiente n'avait d'antécédents néoplasiques familiaux.

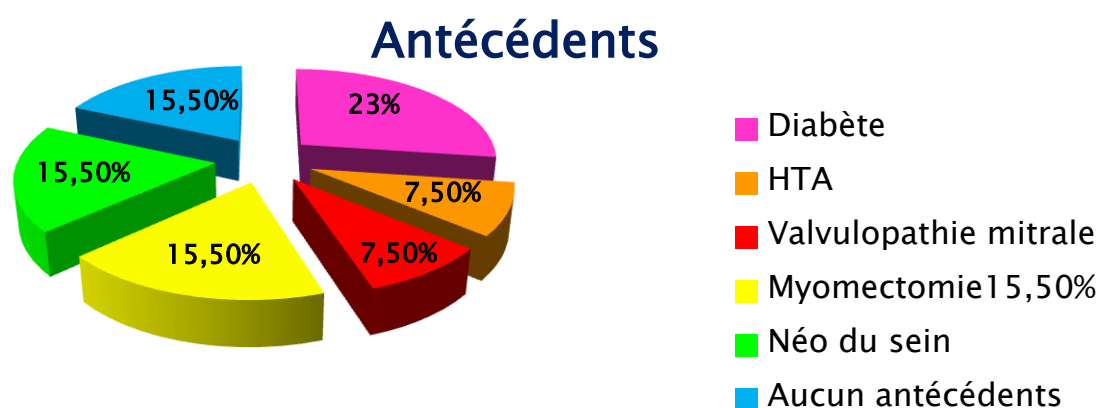


Figure22 : Répartition des malades selon leurs Antécédents.

2. Etude clinique :

2.1. Délai de consultation :

Le délai entre l'apparition des symptômes et la consultation varie entre 1 et 9 mois avec une moyenne de 5 mois.

Nous avons constaté que:

- 3malades ont consulté dans un délai inférieur à 3 mois,
- 7 malades à un délai entre 3 et 6 mois,
- Alors, que 3 femmes ont consulté dans un délai supérieur à 6 mois.

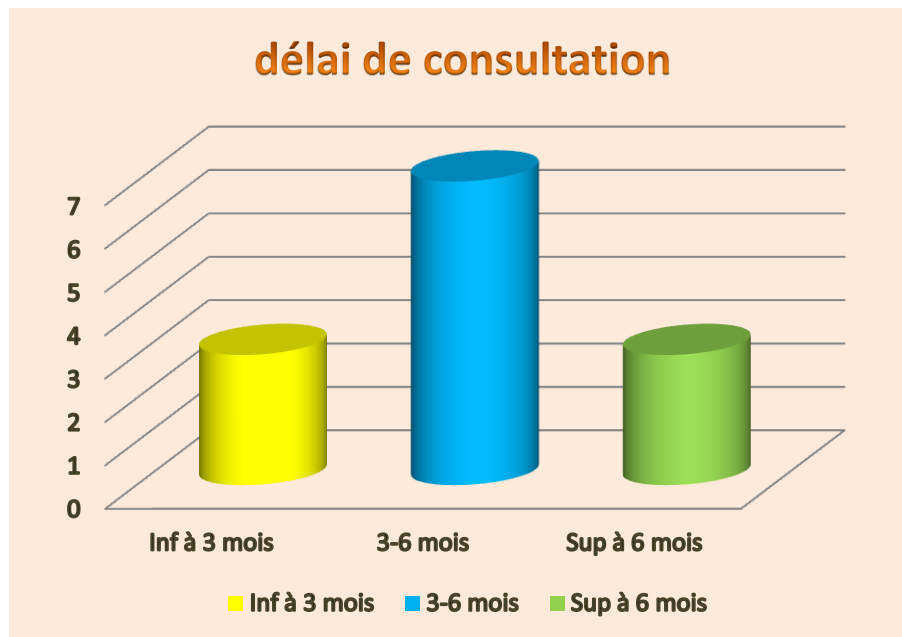


Figure 23 : Répartition des patientes en fonction du délai de consultation.

2.2 Circonstances de découverte de la tumeur :

a. Métrorragies :

Les métrorragies sont de loin le symptôme le plus fréquent, présentes chez 92% de nos patientes, avec une importance allant de faible à moyenne abondance.

b. Ménométrorragies:

Les ménométrorragies présentent le motif de consultation chez 8% de nos patientes (cas n° : 10).

c. Douleurs pelviennes :

Elles sont retrouvées dans 23% des cas. Le plus souvent à type de pesanteur.

d. Masse abdominopelvienne :

Elle est retrouvée chez une patiente, associée aux métrorragies.

e. Leucorrhées post ménopausiques:

Elles sont retrouvées chez 23% des patientes, associées aux métrorragies et aux douleurs pelviennes.

f. Autres :

D'autres signes fonctionnels ont été retrouvés chez nos patientes, en effet 31% des patientes présentaient une altération de l'état général au moment de la consultation, et 8% présentaient des signes compressifs urinaires et digestifs (incontinence urinaire, constipation).

Tableau 3: Différents signes cliniques retrouvés dans notre série.

Signes cliniques	Nombre des cas	Pourcentage %
Métrorragies	12	92
Ménométrorragies	1	8
Douleurs pelviennes	3	23
Masse abdominopelvienne	1	8
Leucorrhées	3	23
Signes compressifs	1	8
AEG	4	31

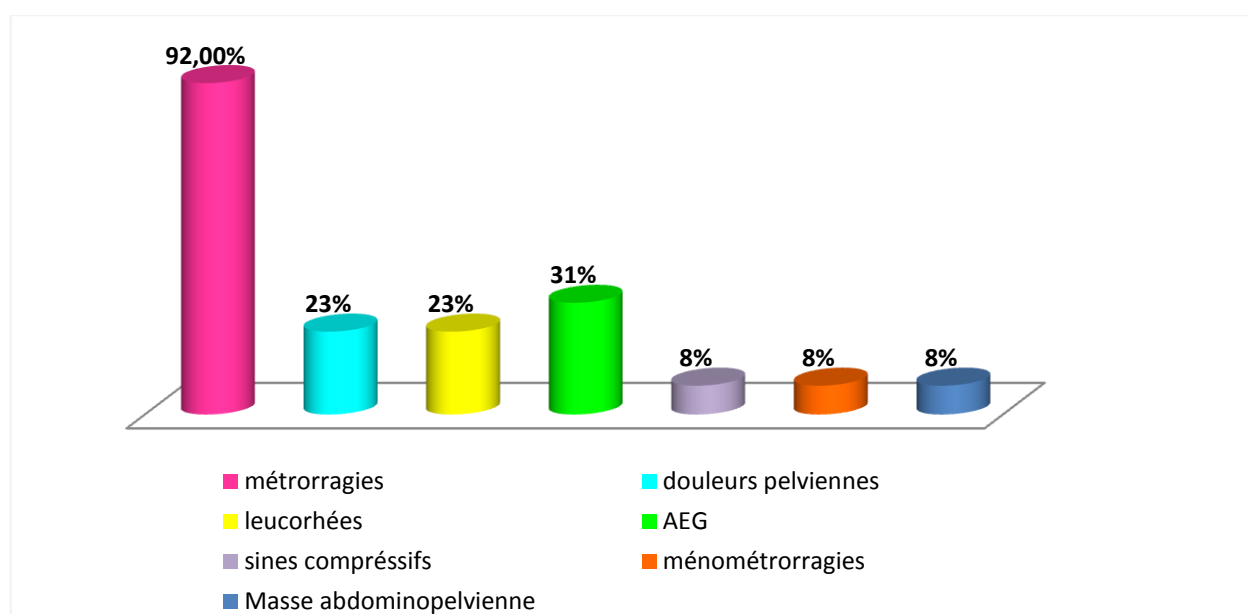


Figure 24: Répartition des signes cliniques.

2.3 Examen clinique :

Les données de l'examen clinique sont très peu spécifiques :

- A la palpation abdominale, une patiente présentait une masse pelvienne (cas n°: 8).
- A l'examen gynécologique : 69% des patientes avaient un utérus augmenté de taille, dans 2 cas difficiles à apprécier (cas n° : 3, 7).
- Une masse nécrosée accouchée par le col saignant au contact, était présentée chez 3 de nos patientes (cas n° : 5, 10, 11) dont le sarcome utérin a été suspecté.
- L'examen clinique est non mentionné dans 2 cas (cas n° : 12, 13).

3. Etude para clinique :

3.1. Bilan diagnostique :

3.1.1. Echographie pelvienne– endovaginale:

L'échographie pelvienne a été réalisée chez 10 de nos patientes (pour les 3 patientes restants : une patiente a été bénéficiée d'une TDM pelvienne sans échographie et pour les autres l'échographie n'a pas été mentionnée dans la fiche d'RCP), il s'agissait d'une échographie surtout par voie endovaginale et sus pubienne et qui avait montré :

- ✓ Un utérus augmenté de taille + une image intra cavitaire hétérogène chez 6 patientes dont une infiltre le myomètre sup à 50% évoquant un sarcome (cas n° :9) et une autre vascularisée au doppler (cas n° :7).
- ✓ Un utérus polymyomateux (cas n° :7).
- ✓ Une Image myométiale +image cervico vaginale vascularisée au doppler (cas n°: 4).
- ✓ Image cervico–isthmique évoquant un myome (cas n°: 10).

- ✓ ligne d'interface épaissie hétérogène, irrégulière et **hyper vascularisée** au **Doppler**. (cas n ° 11)

Données échographiques

- Image intracavitaire
- Non mentionnée
- Epaississement de la ligne d'interface + hypervascularisation
- Une Image myométiale + image cervico vaginale vascularisée au doppler
- utérus polomyomateux

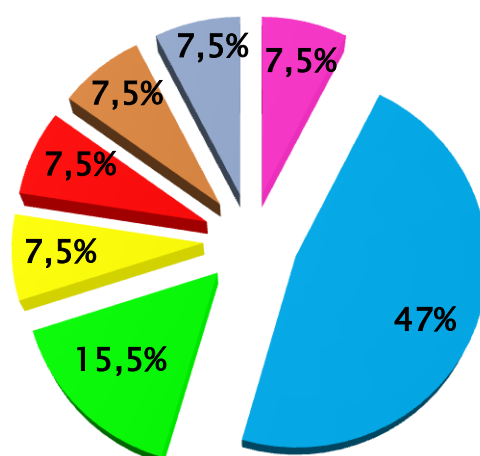


Figure 25: Répartition des données échographiques.

3.1.2. Hystéroscopie diagnostique :

Elle a été réalisée chez 8 patientes objectivant :

- ✓ Hypertrophie jaunâtre irrégulière avec aspect chevelu très suspect (cas n°: 1).
- ✓ Une hypertrophie polypoïde au niveau de la face ant de la paroi utérine (cas n° : 2, 7).
- ✓ Un fibrome de type 2 (cas n°: 3).
- ✓ Volumineux polype avec présence de multiples taches de bougies (cas n° : 5).
- ✓ Une masse prenant toute la cavité à surface lisse et à vascularisation atypique (cas n° :6) + présence d'hypertrophie suspecte au niveau isthmique et au niveau du col avec formation polyloïde brunâtre extériorisée par le col (cas n° : 9).

- ✓ Hypertrophie de l'endomètre + polype + myome à base d'implantaion findique.(cas ° : 11)

Données de l'hysteroscopie

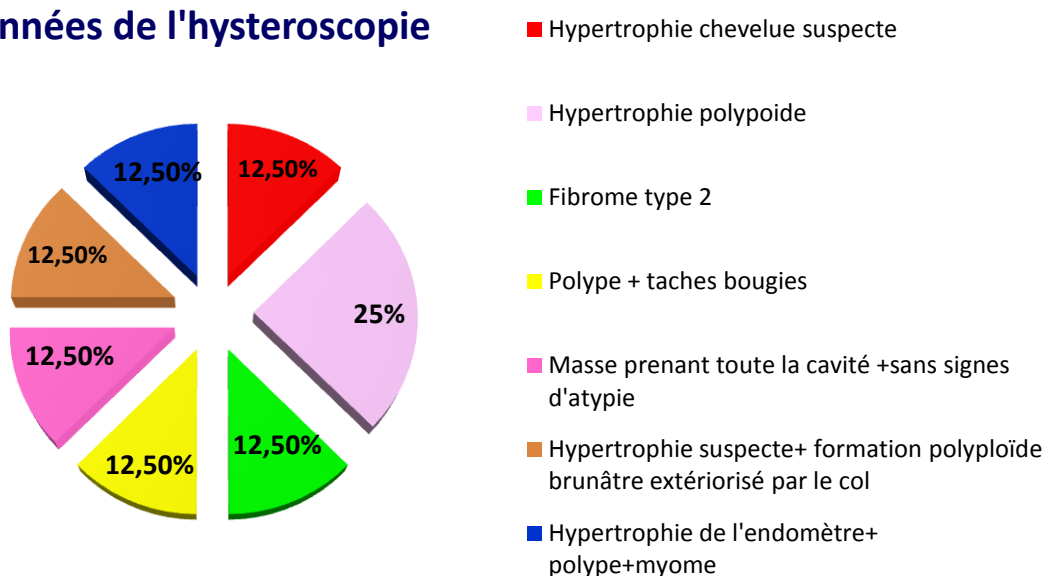


Figure 26: Répartition selon les données de l'hystéroscope.

3.1.3. Curetage biopsique:

Pratiqué chez 5 patientes, soit au niveau de l'endomètre et/ou du col, il a permis de poser le diagnostic de :

- ✓ Léiomyosarcome utérin dans un cas (n° : 7).
- ✓ Sarcome du stroma utérin dans un cas (n° : 5).
- ✓ Tumeur mullérienne maligne dans un cas (n° : 2).

3.1.4. Imagerie par résonance magnétique:

Pratiquée chez 4 patientes soit 31% des cas (n° :1, 3, 9, 10), elle a objectivé :

- Epaissement d'endomètre irrégulier + envahissement de myomètre sup à 50% + rétention hématique endocavitaire. (cas n° :1)
- Masse endométriale envahissant le myomètre + nodule de carcinose péritonéale. (cas n° : 3)
- Masse intracavitaire arrivant jusqu'à l'exocol en faveur d'un myome compliqué d'une nécrobiose. (cas n° : 9)

- Masse tissulaire intracavitaire +cervico-isthmiue suspecté une lésion tumorale maligne aussi u'un myome complié d'un nécrobiose.

Le diagnostic de sarcome utérin n'a été évoqué chez aucune patiente.

3.1.5. Tomodensitométrie pelvienne:

- La TDM pelvienne est pratiquée chez 2 patientes (cas n° :2, 8).
- Elle a objectivé :
 - Une masse intra cavitaire faisant évoquer un processus tumoral endométrial (cas n° :2).
 - Un utérus polymyomateux (cas n° : 8).
- La TDM n'a été évoquée le diagnostic de sarcome utérin chez aucune patiente.

3.1.6. Examen extemporané :

Il a été indiqué chez une patiente pour analyser une énucléation avec morcellement d'une masse en nécrobiose accouchée par le col dont le diagnostic de sarcome utérin a été posé ultérieurement.

3.2. Bilan d'extension :

A comporté en plus de l'examen clinique :

a. Radiographie pulmonaire :

Réalisée chez toute les patientes dans le cadre du bilan d'extension et le bilan préopératoire, était normale.

b. IRM lombo-pelvienne:

Réalisée chez 2 patientes en préopératoire dans notre série et qui a été objectivée :

- Envahissement de myomètre inf. à 50% du fond utérin associé à un envahissement du stroma cervical et de 2/ 3 sup de la paroi post du vagin. Paramètres sains (cas n° :5).

- Envahissement de myomètre avec circonférence sup à 50% (cas n° :2).

c. TDM thoraco-abdomino pelvienne (TAP):

Il a été réalisé chez 7 patientes objectivant des métastases pulmonaire (cas n° : 2, 4, 5, 8, 9), péritonéale: (cas n° :2 ,5), hépatique (cas n° :8), et osseuse (cas n° :8).

Il a été sans anomalies chez deux patientes (cas n° :1, 7).

d. TDM cérébrale :

N'a été pratiquée chez aucune patiente.

e. I'UIV :

N'a été pratiquée chez aucune patiente.

➤ **Au total**

Le diagnostic positif de sarcome utérin a été posé chez seulement 5 patientes :

- ✓ Chez 3 patientes après curetage biopsique de l'endomètre et/ou du col.
- ✓ Une après Enucléation avec morcellement d'une masse accouchée par le col (cas n° 10).
- ✓ Une après étude anatomopathologique d'un produit expulsé par l'endomètre (cas n° 4).

Pour les patientes qui restent, seul l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire a permis le diagnostic de sarcome utérin.

4. Résultats anatomopathologiques:

4.1. Répartition histologique :

Notre étude a comporté 2 types histologiques différents de sarcomes utérins:

- Le Léiomyosarcome a été le type histologique le plus fréquent dans notre série, retrouvé chez 11 patientes soit 85%.
- Le sarcome du stroma endométrial arrive en 2ème position retrouvé chez 2 patientes soit 15 %.

Types histologiques

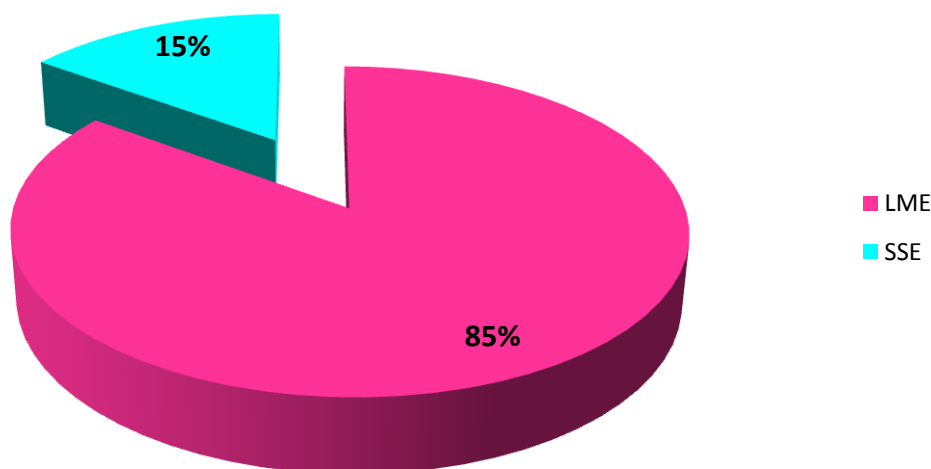


Figure 27: Répartition des types histologiques.

4.2. Immunohistochimie :

Une étude immunohistochimique a été réalisée chez 6 patientes : 2 sarcomes du stroma endométrial et 04 léiomyosarcomes.

Les cellules tumorales des 2 SSE exprimaient fortement l'anticorps anti CD10, ce dernier était négatif dans le Léiomyosarcome.

Le Desmine était positif dans le LMS, alors que les SSE ne l'exprimaient pas.

Les récepteurs hormonaux progestéroniques et oestrogéniques) étaient précisés chez une patiente atteinte de LMS et qui était négatif.

4.3. Grade :

Le grade était renseigné dans 3 cas de léiomyosarcome dont 2 sont de grade II (cas n° :2,8), et un grade III (cas n°13).

4.4. 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 11 cas (1 SSE, 5 LMS). Dans Deux cas, certains éléments manquants dans le dossier rendaient cette classification imprécise.

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

➤ **Léiomyosarcomes :**

- Stade I A chez 02 patientes.
- Stade I B chez 03 patientes.
- Stade IIB chez une patiente
- Stade IVA chez une patiente.
- Stade IVB chez 02 patientes.

➤ **Sarcomes du stroma endométrial :**

- Stade IB chez une patiente.
- Stade IV B chez une patiente.

5. 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 78 % des cas, et l'opérabilité était de 100% dans notre série.

6. Traitement :

6.1. Traitement chirurgical :

6.1.1. Hystérectomie :

Dans notre série, le traitement chirurgical a constitué la première thérapeutique envisagée. La voie d'abord utilisée était dans 100 % des cas une laparotomie médiane sous ombilicale, devant la taille augmentée de l'utérus, suspicion d'un sarcome.

12 de nos patientes ont subi d'emblée une hystérectomie avec annexectomie bilatérale, le diagnostic de sarcome utérin étant connu en préopératoire pour cinq d'entre elles.

Chez une patiente dont le diagnostic de sarcome utérin n'a pas été évoqué avant ou pendant la chirurgie, le traitement était une myomectomie (le cas n° :13), et ce n'est qu'après l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire que le diagnostic de sarcome utérin a été posé et la patiente avait bénéficié d'une hystérectomie avec annexectomie bilatérale.

Pour nos patientes les suites opératoires immédiates étaient simples.

6.1.2. Curage ganglionnaire pelvien et lomboaortique :

Un curage lomboaortique et pelvien bilatéral (iliaque droit et gauche) a été pratiqué chez une patiente (cas n° : 2) qui elle a été un diagnostic de tumeur mullérienne maligne en préopératoire.

6.1.3. Omentectomie – Résection digestive :

Une résection de l'intestin grêle a été indiquée chez une patiente où l'intestin était envahis par la tumeur (cas n° : 12).

Aucune patiente n'en a bénéficié d'une omentectomie.

6.2. Radiothérapie :

Chez cinq patientes présentant un LMS, une radiothérapie externe postopératoire a été indiquée à la dose de 50 Gy pendant 25 séances. (cas n° :1, 7, 10, 11, 13).

6.3. Chimiothérapie :

Une chimiothérapie palliative en post opératoire a été indiquée Chez 3 patientes ayant des métastases (pulmonaires, hépatique et osseuse).

➡ Les 3 patientes présentant un LMS. (cas ° : 4, 8, 9)

7. Surveillance:

➤ Moyens:

A adapter en fonction de l'agressivité de la tumeur :

- **Examen clinique** : tous les 6 mois.
- **Scanner TAP** : tous les 6 mois les 2 premiers année puis annuel.

➤ Récidives locorégionales et à distance :

Une patiente (cas n° : 3) suivie pour un SSE, a présenté 6mois plus tard un récive sur moignon + vessie et rectum envahis, la CAT était d'adresser la patiente pour chimiothérapie palliative, la patiente est décédée avant de terminer ses cures.

Une patiente suivie pour LMS ayant des localisations métastatiques pulmonaires après une durée de 6 mois, la CAT était de garder la patiente sous surveillance clinique et radiologique, la patiente est toujours en vie avec stabilisation radiologique des images pulmonaires (cas n° :1).

➤ Survie :

Au total sur les 13 patientes de notre série, 38% étaient perdues de vue. (Cas n° :2, 5,6, 12,13), 31% étaient décédées (cas n° :3, 4, 8, 9) après un intervalle de temps de 9mois, 18mois ,9mois et 10mois respectivement de diagnostic initial ; dont le contexte est méconnu ; et 31% patientes sont toujours suivies (cas n° :1, 7, 10, 11).

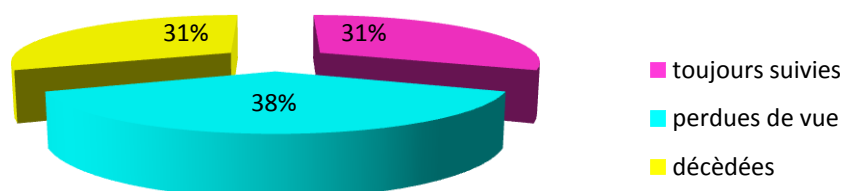


Figure 28: Evolution des patientes.

III. LES OBSERVATIONS

1. Epidémiologie :

CAS	AGE (ans)	PARITE	ATCD	Ménopause	Délai de consultation
1	57	G10P10	Diabétique sous régime.	OUI (7ans)	2 mois
2	73	G8P8	Suivie pour la goutte depuis 2ans sous traitement	OUI (20ans)	2 mois
3	55	G4P4	Diabétique sous ADO. Myomectomie il ya 10 ans (non documenté)	OUI (5ans)	8 mois
4	47	G4P3	G4 : Fausse couche cureté Contraception +	NON	5 mois
5	71	G9P9	Cancer de sein bilatéral il ya +chimio adjuvante+ dernier séance il ya 6 ans.	OUI (20)	5 mois
6	60	G4P4	Valvulopathie (non documenté)	OUI (10ans)	5 mois
7	70	G8P8	HTA sous traitement Thyroïdectomie il ya 20 ans.	OUI (20ans)	3 mois
8	52	G0P0	RAS	OUI (2ans)	5 mois
9	62	G0P0	Diabétique	OUI(12ans)	8 mois
10	44	G0P0	RAS	NON	6 mois
11	50	G6P6	Patey gauche CCI depuis 2 ans, mise sous chimiothérapie et radiothérapie dernier cure il ya 1 an	OUI	1 mois
12	46	NP	Myoméctomie il ya 10 ans	NP	9mois
13	46	NP	NP	NP	6mois

2. Diagnostic :

CAS	CLINIQUE	
	SIGNES FONCTIONNELS	SIGNES PHYSIQUES
1	Métrorragies post ménopausiques Amaigrissement non chiffré	Utérus augmenté de taille faisant 12SA
2	Métrorragies post ménopausiques Douleurs pelviennes Leucorrhées	Col aspiré. Utérus augmenté de taille faisant 12SA. Leucorrhée verdâtre
3	Métrorragies post ménopausiques Leucorrhées	Utérus augmenté de taille difficile à apprécier à cause de l'obésité Leucorrhées jaunâtre
4	Métrorragies périménopausiques	Sp : masse bourgeonnante prolabée à travers le vagin, dont les limites de la masse sont difficiles à apprécier. Tv : masse faisant 12cm de gd axe TR :RAS
5	Métrorragies post ménopausiques Douleur pelvienne Sx compressifs digestifs et urinaires (Incontinence urinaire, constipation)	Masse nécrosée accouchée par le col saignant au contact Utérus augmenté de taille faisant 12SA
6	Métrorragies post ménopausiques AEG	Utérus augmenté de taille faisant 12SA
7	Métrorragies post ménopausiques Amaigrissement non chiffrée	Utérus augmenté de taille difficile à apprécier à cause de l'obésité
8	Métrorragies post ménopausiques AEG	Utérus augmenté de taille faisant 13 SA
9	Métrorragies post ménopausiques Douleurs pelviennes Amaigrissement non chiffrée	Utérus augmenté de taille faisant 13 SA
10	Ménométrorragies	Examen gynéco au bloc : masse irrégulière fétide en nécrobiose accouchée par le col, saignant au contact Enucléation avec morcellement de la masse, pièce adressée en anapath : LMS
11	Métrorragies post ménopausiques spontanées	Utérus augmenté de taille faisant 12SA Masse accouchée par le col à surface lisse évoquant un myome Cicatrice de patey gch
12	Métrorragies périmépausiques +masse abdominopelvienne	NP

CAS	RADIOLOGIE			Diagnostic préopératoire	
	ECHOGRAPHIE	IRM	TDM	HYSTEROSCOPIE	CURTAGE BIOPSIQUE
1	Utérus augmenté de taille faisant 63/55mm, image hétérogène mal limité faisant 31/ 36mm, ligne d'interface non suivie.	(avant la biopsie) Pelvienne : Epaississement endométrial irrégulier intéressant la paroi utérin ant présentant des signes d'envahissement du myomètre sur une circonférence sup à 50% et accompagné d'une importance rétention hématique endocavitaire		Présence d'une hypertrophie jaunâtre irrégulière latéralisé au niveau de la paroi gche, dte et ant, avec aspect chevelu très suspect ;	Endomètre : aspect d'un processus tumoral malin Endocol : discrètement inflammatoire
2			Pelvienne : Gros utérus siège d'un processus lésionnel tissulaire intracavitaire évoquant un processus tumoral endométrial	Un endomètre hypervasculaire, présence d'une forme polypoïde au niveau de la face ant de la paroi utérine, présence au niveau de la région lat. dte de plusieurs tache de bougies avec hypertrophie irrégulière arrivant jusqu'à la région isthmique.	De l'endomètre et l'endocol : tumeur mullérienne maligne
13	Métrorragies périmépausiques		NP		

3	Utérus augmenté de taille Masse hétérogène, de 10cm faisant partie probablement de l'utérus, non vasculaire au doppler	(en préop) Pelvienne: Masse endométriale invasive de 13x10x12cm associé à une invasion myométriale >50%. Absence d'atteinte isthmique ou cervicale, présence d'un nodule de carcinose péritonéal de la FIG de 10cm associé à quelques ganglions iliaques sous veineux gche et inguinaux bilat		Présence d'un fibrome de type 2 au niveau de la face ant de l'utérus, signe d'atrophie endométriale. Ostium dt vu, ostium gche non vu	
4	–Utérus augmenté de taille –Présence d'1 image myométriale irrégulière~29mm –Présence d'une image cervico-vaginale~ 68mm de gd axe semblant prolabée dans le vagin vascularisé au doppler				étude anatomopathologique d'un produit expulsé par l'endomètre: LMS

5	Utérus augmenté de taille, épaissement endométriale réalisant une masse hétérogène intracavitaire de 36x59mm.			Volumineux polype prenant toute la cavité avec présence de taches blanchâtres et deux taches de bougies	Col : pas de signe de malignité Endomètre : LMS IHC : SSE
6	Utérus augmenté de taille Masse endo utérine hétérogène.			masse comblant toute la cavité, partiellement cachée par des caillots de sang, la paroi découverte à surface lisse sans vascularisation atypique ; endomètre atrophique sans atypie	
7	Utérus faisant 89/63mm avec présence d'une image intracavitaire de 45mm, partiellement vascularisé dont les limites avec le myomètre ne sont pas nettes,			Atrophie diffuse avec pétéchies, hypertrophie polypoïde localisé au niveau de la paroi ant avec polype au niveau de l'isthme	Endocol : prolifération fusocellulaire atypique Endomètre : Aspect histologique et IHC : LMS

	petit épanchement péritonéal				
8	Utérus polomyomateux, endomètre vu par endroit faisant 7,7mm		Pelvienne : Gros utérus siège des multiples masse tissulaires hétérogènes certaines sont calcifiées, la plus grosse (100mm), réalisant un aspect évocateur d'un utérus polomyomateux ;		
9	Utérus de taille + Image intra cavitaire utérine qui semble s'infiltrer dans le myomètre sup à 50%, sarcome est évoqué	(en préop et après la biopsie) Pelvienne : utérus augmenté de taille faisant 118*75*85, siège d'une masse intra cavitaire s'emblant s'étendant de la face ant de fond utérin jusqu'au nv de l'exocol en faveur d'un myome intracavitaire compliqué d'une nécrobiose		Masse prenant toute la cavité utérine à surface lisse et à vascularisation atypique, présence d'hypertrophie suspecte au nv isthmique et au nv du col avec formation polypoïde brunâtre extériorisé	
10	Image cervico-isthmique=64 faisant évoquer un myome	(avant la biopsie) Pelvienne : masse tissulaire de 6 cm intra cavitaire cervico isthmique qui semb			

		le respecté le col, à point de départ myométrial, une lésion maligne est suspect aussi qu'un myome en nécrobiose			
11	Utérus augmenté de taille 88/45mm, ligne d'interface épaissie de 22 mm hétérogène irrégulière hyper vascularisée Col augmenté de volume 62mm, un myome post faisant 20 mm s/s séreux			hypertrophie de l'endomètre, présence d'un polype et myome à base d'implantation fundique lat gauche	De l'endomètre : résultats non concluante
12	Elements Manquant dans la fiche de l'RCP				
13	Elements Manquant dans la fiche de l'RCP				

3. Traitement et résultats anatomopathologiques :

CAS	Chirurgie			Conclusion histologique et immunohistochimique	Traitement complémentaire Et l'évolution
	Voie d'Abord	Exploration	Geste		
1	LMSO	Utérus augmenté de taille fait 12SA +kyste de l'ovaire gauche de 2-3 cm	HT+AB	- LMS Desmine : (+) Hcaldesmone :(-) AC anti-CK8/18 : (+) focalement Anti-CD : (-)	-Radiothérapie (50 grays en 25 séances) -métastase pulmonaire après 6mois. -Surveillance clinique et radiologique chaque 3mois puis chaque 6mois Toujours suivie (2ans et 2mois)
2	LMSO	Utérus augmenté de taille fait 20SA, annexe: RAS, petite nodule au dessus de la vessie enlevé	HT+AB + curage ganglionnaire pelvien bilatéral et lomboaortique	-LMS grade II -gg : sans anomalie IHC : Non fait	Perdue de vue
3	LMSO	-Masse polylobée au dépend de l'utérus faisant 20SA Carcinose péritonéale et	- HT+AB Biopsie épiploïque	-SSE -Epiploon tumorale -Néoplasie intracervicale grade I(CIN1) IHC :-Desmine : (-) -Hcaldesmone :(-)	Perdue de vue PUIS S'est présentée après 6mois avec des métastases : vessie rectum péritonéales et récurrence sur moignon Chimiothérapie palliative: Doxo monothérapie

		de multiples nodules au niveau de l'épiploon		-Anti-CD : (+)	Décédée après 9mois de diagnostique : (famille contactée par téléphone)
4	LMSO	Utérus augmenté de taille globuleux	HT+AB	LMS IHC : -Desmine : (+) - AML : (+) -CK, AE1 /AE3 /(-)	Chimiothérapie palliative (métastases pulmonaire) :3 cure de docetaxol 75m+gemcitabine après il a perdue de vue Décédée après 18 mois de diagnostic
5	LMSO	Utérus augmenté de taille fait 12SA, granulations au niveau de la trompe gauche, formation arrondie du ligt large gche 0 ,5 cm enlevé	- HT+AB	SSE IHC : -Cytokératine : (-) -Actine muscle lisse : (-) -CD 10 : (-) -RH : (-) -CD 117 : (+) -Anti D : (+)	Perdue de vue
6	LMSO	Extraction utérine difficile ; utérus augmenté de taille Masse endocavitaire blanchâtre friable qui a été	- HT+AB	LMS IHC : non fait	Perdue de vue

		morcelée			
7	LMSO	Ascite de faible abondance, utérus augmenté de taille faisant 12SA, présence d'une formation interstitielle en antéro-fundique de 5cm, présence d'une granulation de moins de 5mm sur la trompe gauche	- HT+AB	LMS IHC : -AC anti AML: (+) -Anti H-caldesmone: (+) -Anti D: (-)	Radiothérapie adjuvante: 50gy pdt 25fractions Toujours suivie (11 moi)
8	LMSO	Utérus polymyomateux avec nodules péritonéaux (carcinose péritonéale)	- HT+AB+ Biopsie d'épiploon	LMS grade II Epiploon tumorale IHC : Non fait	Chimiothérapie palliative (métastases pulmonaires+hépatique+osseuses) : cabo/pacli 3 cures (la 3ème cure non faite) Décédée après 9mois de diagnostic
9	LMSO	Utérus augmenté de taille faisant 12SA, probablement une masse intra utérine dilatant	HT+AB	LMS IHC : -AC anti AML : (+) -Anti desmine: (+) -RO et RP: (-)	Chimiothérapie palliative (métastases : pulmonaires) docetaxol 75m+gemcitabine 5cure puis Patiente décédée après 10mois de diagnostic

		la région cervico-isthique,			
10	LMSO	Utérus de taille normale les 2 annexes bodinés et inflammés en faveur d'une infection à chlamydiae	HT+AB	LMS IHC : Non fait	Radiothérapie (50 grays en 25 séances) PATIENTE TOUJOUR SUIVIE
11	LMSO	NM	HT+AB	LMS IHC : Non fait	Radiothérapie (50 grays en 25 séances) PATIENTE TOUJOUR SUIVIE
12	LMSO	NM	HT+AB +resection intestinale	LMS Intestin grêle: LMS IHC : Non fait	Perdue de vue
13	LMSO	NM	HT+AB	LMS grade III IHC : Non fait	Radiothérapie (50 grays en 25 séances) Perdue de vue

HT : Hystérectomie totale AB : annexectomie bilatérale NM : non mentionné



**Figure29: Aspect échographique d'un LMS : image pelvienne echogène hétérogène
faisant 107/86 mm**



**Figure 30 : Aspect échographique
D'un ESS : masse echogène
hétérogène au dépend probablement
de la paroi myometriale**

**Figure 31 : Aspect échographique
d'un ESS : Utérus irrégulier,
augmenté de taille à paroi
hétérogène**



Figure 32 : Aspect échographique d'un LMS : image hétérogène prenant le doppler par endroits.

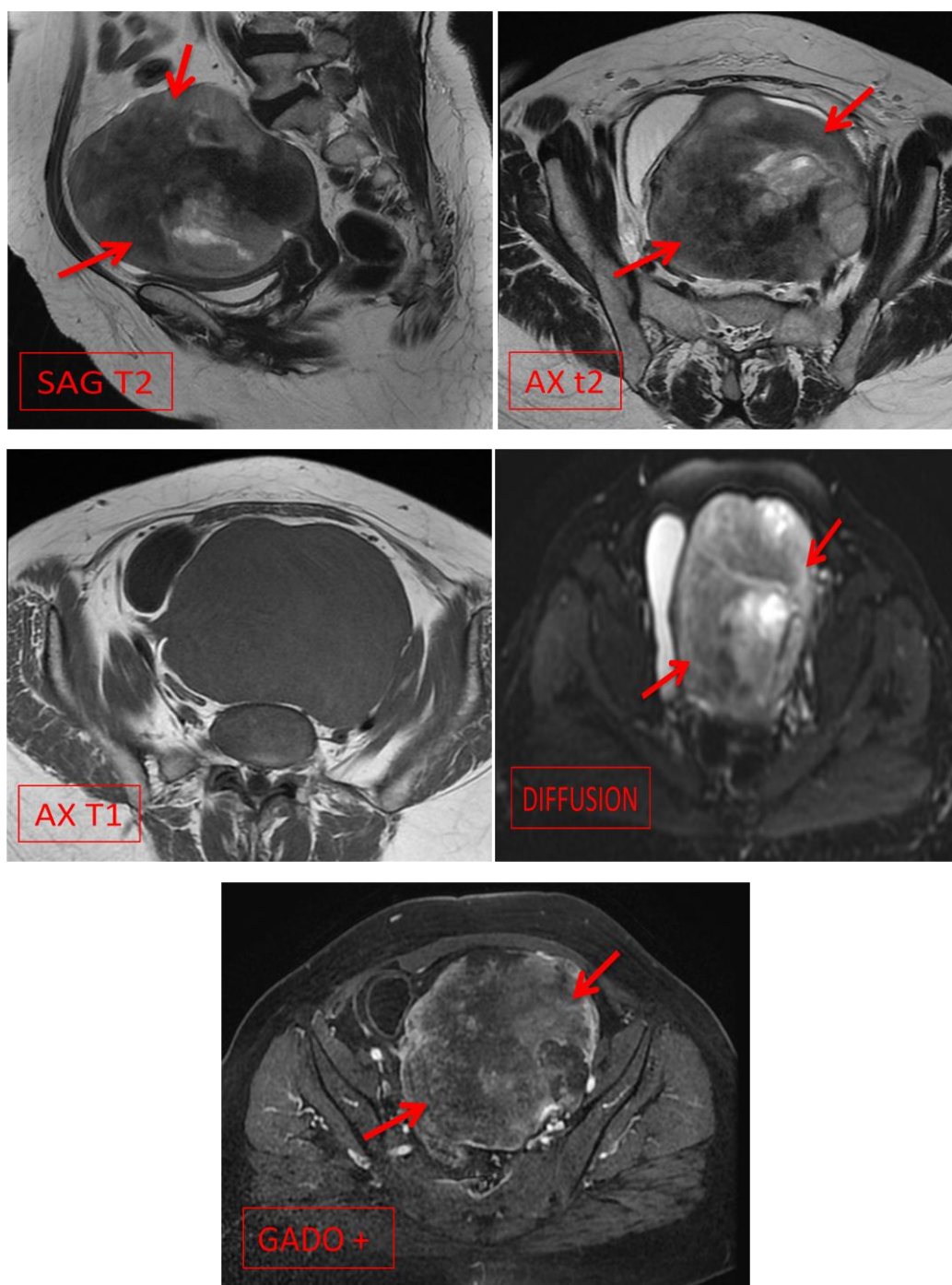


Figure 33: Aspect IRM d'un sarcome du stroma Endométrial : cas n° 3

Une volumineuse masse tumorale utérine à développement intracavitaire hétérogène et à composante hémorragique restrictive en diffusion se rehaussant modérément après contraste, envahissant le myometre, et mesurant 13 /10/12 cm

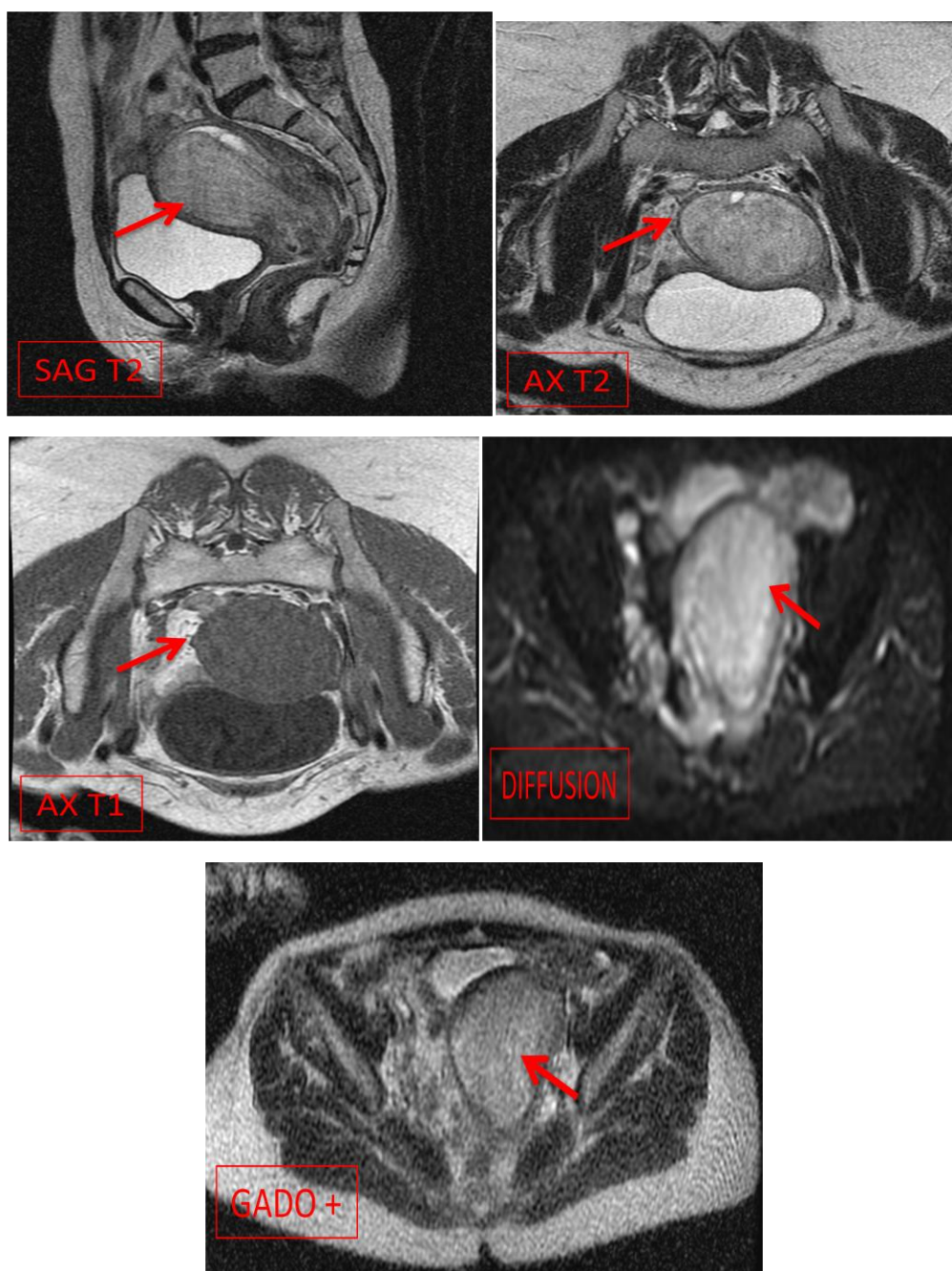


Figure 34: Aspect IRM d'un Léiomyosarcome cas n° :9

Une volumineuse masse tumorale utérine à développement intracavitaire hétérogène et à composante hémorragique restrictive en diffusion se rehaussant modérément après contraste, en hyposignal en T1 et en hypersignal en T2, mesurant 118/76/83 mm

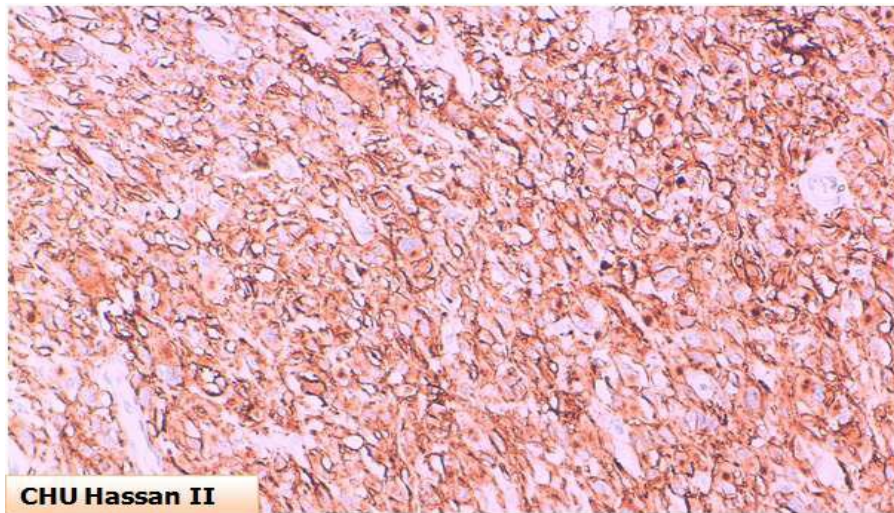


Figure 35 : Sarcome du stroma : Immunomarquage positif (membranaire) par l'anticorps anti CD10.

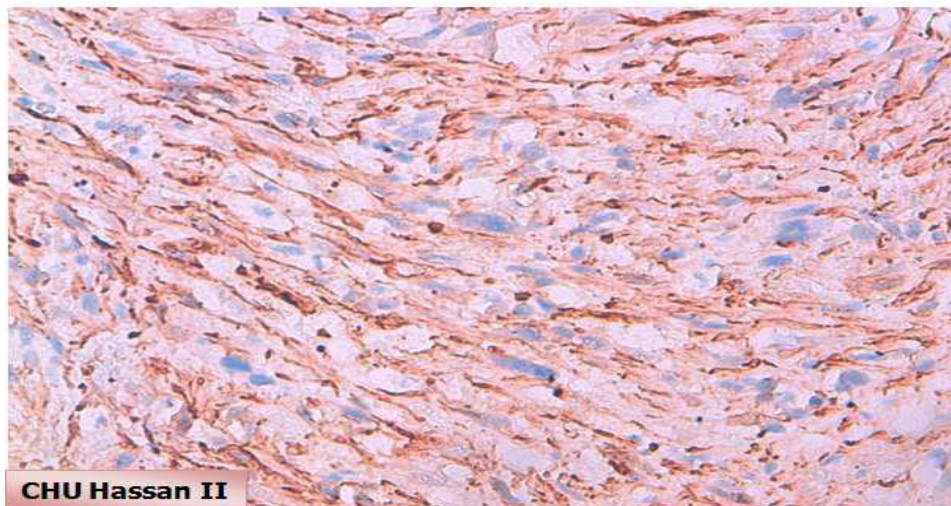


Figure 36 : Léiomyosarcome : Immunomarquage positif (cytoplasmique) par l'anticorps anti Hcaldesmone.

TROISIEME PARTIE:

DISCUSSION

Les sarcomes utérins constituent une entité pathologique relativement rare.

L'incidence paraît augmentée ces dernières années. Elles ne sont plus considérées comme des tumeurs très rares. Ceci est dû d'une part à une meilleure connaissance des différents aspects anatomopathologiques des sarcomes utérins surtout avec le développement de l'immuno-histochimie et d'autre part à l'exposition de plus en plus aux différents facteurs prédisposant comme l'irradiation pelvienne et l'utilisation du tamoxifène dans le cancer du sein [126].

I. EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE.

A. Fréquence :

Les sarcomes utérins sont des tumeurs rares qui représentent 3–7 % des tumeurs malignes du corps utérin (75,2) et 1 à 3 % des tumeurs malignes génitales. (1,2) L'incidence annuelle des sarcomes utérins approche les 2 pour 100.000 femmes (77–79), l'incidence en France est de 3,3 / 100000. (76)

C. Stiller, dans une étude de 45568 cas étalée sur une période de 7 ans à l'europe, trouve une incidence annuelle de 1.0/100000 femmes. (3)

Olah et coll. rapportent en Angleterre une incidence annuelle de 1.23/100000 femmes (80) Sengupta et coll. évaluent l'incidence en Jamaïque à 4.5 cas / Million d'habitant soit 9 cas / Million femmes. (81) .S. Brooks, dans une étude de 2677 cas étalée sur une période de 10 ans aux USA, trouve que les sarcomes utérins représentent 8% des tumeurs primitives utérines malignes. (82)

Dans notre service nous n'avons répertorié que 13 cas de sarcomes utérins sur 72 tumeurs primitives utérines malignes soit 5.5% des tumeurs du corps utérin, sur une période de 5 ans.

➤ Répartition selon les différents types histologiques:

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

La répartition des sarcomes utérins selon le type histologique dans différentes séries est représentée dans le tableau suivant :

Tableau 4: Répartition des types histologiques des sarcomes utérins dans différentes séries.

Séries	Nombre des patientes	LMS		CS		SSE		Autres		Période
		N	%	N	%	N	%	N	%	
Olah 1991(80)	318	153	48	121	38	20	6	24	8	1967– 1976
Chauveincet al. 1999(88)	73	32	44	23	32	14	19	4	5	1975– 1995
Pautier et al.2000(89)	157	78	50	52	33	27	17	0	0	1976– 1995
ElHusseiny et al.2002(90)	59	25	42	20	34	14	24	0	0	1980– 1997
Livi et al.2003 (91)	141	72	51	42	30	22	16	5	3	1974– 2001
Benoit et al.2005(92)	72	34	47	25	35	12	17	1	1	1966– 2001
Kokawa et al.2006(96)	97	36	37	46	47	15	16	0	0	1990– 2003
Koivisto– Korander et al.2008(97)	100	39	39	40	40	21	21	0	0	1990– 2001
Abeler	419	264	63	0	0	114	27	41	11	1970–

etal2009.(94)										2000
SAMPATHet al.2009(95)	3650	920	25	1877	52	544	15	30 9	8	1985– 2005
Champetier etal.2010(93)	111	49	44	45	41	17	15	0	0	1996– 2007
N. Bouzidet al. 2014(83)	14	3	21	7	50	4	29	0	0	1995– 2008
Chalermrat Potikul et al;2016(85)	46	15	32.6	25	54.3	6	13.1	0	0	1994– 2014
S. Majdoul et C. Lahmamssi 2017(84)	47	21	45	0	0	10	21	16	34	2000– 2015
Notre série	13	11	85	0	0	2	15	0	0	2012– 2016

CS: Carcinosarcomes

Dans notre série et en concordance avec la littérature les léiomyosarcomes sont de loin les plus fréquents mais à une fréquence supérieure à celles des autres séries (85%) alors que contrairement à la littérature, les SSE ont une fréquence de 15%.

B. Âge:

Le sarcome utérin peut survenir tout au long de la vie (98–100).

2 cas sont décrits dans la littérature chez des patientes âgées de 14 et 16 ans présentant respectivement un leiomyosarcome et un sarcome du stroma endométrial. (101–103)

L'âge de survenue, tous types histologiques confondus dans différentes séries est représenté dans le tableau suivant :

Tableau 5: l'âge de survenue des sarcomes utérins dans différentes séries

Série	Extrême d'âge (ans)	Age moyen (ans)
Sampathet al(95) M.Abbeset al(102) S.G. ElHalouietal(103)	14 –100	64
OLAH et coll.(80);	24–95	60.5
L. Carvalho et coll.au Portugal (113);	15 –85	54
Livi et coll. (114);	19 – 85	56
Ali Haberal et coll.(115)	17–63	43
N. Bouzid et al.2014(83)	15–78	48.5
Chalermrat Potikul et al;2016 (85)	25–82	54
S. Majdoul et C. Lahmamssi 2017(84)	14–84	48
Notre série	44–73	56.4

Dans notre série, l'âge moyen de survenue de l'ensemble des sarcomes utérins était de 56,4 ans avec un extrême d'âge de 44–73ans.

Dans la littérature, l'âge varie avec les différents types histologiques de sarcomes : le léiomyosarcome et le sarcome du stroma endométrial semblent intéresser plutôt la femme de la cinquantaine. Inversement, le carcinosarcome et l'adénosarcome paraissent survenir après 60 ans.

La moyenne d'âge de survenue des léiomyosarcomes dans notre série était de 55,2 ans, celle des sarcomes du stroma endométrial était de 63 ans. De ce fait nos résultats se rapprochent de ceux de la littérature, mais vu le nombre limité de cas il est difficile d'établir des conclusions définitives. (2, 7–8, 104–111)

C. facteurs de risques :

Certains facteurs sont discutés comme facteurs de risque de survenue de sarcomes utérins : la race, la parité, l'obésité, l'hypertension artérielle, la ménopause, influence hormonale, le tabagisme, les antécédents d'irradiation pelvienne et les antécédents de myome ou fibrome.

D'autres facteurs n'auraient aucune influence sur les sarcomes utérins, en particulier: le niveau socio-économique et l'activité sexuelle.

1. Race :

Plusieurs auteurs dont Brooks et al (82), Sherman et al (112) se sont intéressés à la répartition raciale des sarcomes et rapportent une prédominance de ces tumeurs dans la race noire par rapport à la race blanche (risque multiplié par 3) surtout concernant les léiomyosarcomes. Ces résultats concordent avec les données des études menées par Brooks et coll. (116) HARLOW et collaborateurs (128), de Polednak et coll. (117) Arrastia et Coll. (118) Nous ne pourrions pas voir la différence entre deux races parce que la notion de la race était non marquée dans nos dossiers.

2. Parité :

L'incidence des sarcomes utérins a été décrite comme plus élevée parmi les femmes non mariées par rapport aux femmes mariées (119) Ceci a été expliqué parla nulliparité du premier groupe de femmes.

La parité des sarcomes utérins dans différentes séries est représentée dans le tableau suivant :

Tableau 6: la parité des sarcomes utérins dans différentes séries.

Series	Femmes Nullipares (%)	Femmes Multipares (%)	Femmes Paucipares (%)
Olah (80). Kvale (120). Et Alberktsen et Al (121). (122).	20	14	Np
Schwartz. (123) (125) Kmayerhofer. (124)	28	20	52
GERACI et Collaborateurs (126).	25	41,5	Np
Haberal (115)	Np	70	Np
S. Majdoul et C. Lahmamssi 2017(84)	25	75	Np
Notre série	23	61,5	Np

Dans notre série la parité était très variable allant de 0 à 10, 62 % des patientes étaient multipares, et 23% des patientes étaient nullipares. Et d'après POTIER l'incidence des sarcomes utérins n'est pas influencée par la parité. (127)

Les sarcomes utérins touchent très rarement la femme enceinte. Néanmoins, dans une publication récente de Matsuo et al. (129) 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.

3. Obésité et hypertension artérielle :

L'obésité est un facteur de risque potentiel des sarcomes utérins pour tous les types histologiques. (125), en effet Schwartz et al (131) ont rapporté une fréquence plus élevée chez les patientes ayant un indice de masse corporelle supérieur à 27 kg/m².

Nous n'avons pas pu étudier ce facteur en raison des dossiers souvent incomplets. 7.5 % de nos patientes sont hypertendues.

4. Tabagisme :

Seuls Schwartz et al (131) 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 oestrogénique au niveau cellulaire et par la survenue précoce de la ménopause.

Ce paramètre n'a aucune influence dans notre série puisque toutes nos patientes n'ont pas d'habitude tabagique.

5. Facteurs hormonaux :

Plusieurs études (131-133) ont constaté que les femmes soumises à une exposition prolongée aux oestrogènes 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 oestrogènes endogènes, et exogènes sont reconnus comme facteurs de risque, tandis que les facteurs augmentant l'exposition à la progestérone ou diminuant l'exposition aux estrogènes ont un effet protecteur.

D'autres facteurs de risque ont été rapportés dans des séries courtes de sarcomes utérins et qui nécessitent d'être consolidés par des études sur de longues séries. Schwartz et Thomas (438) ont rapporté dans une étude cas-contrôle de 29 cas, que le risque de sarcome augmenterait chez les femmes avec un âge précoce de la première grossesse ; par contre la ménarche tardive et la ménopause précoce seraient associées à un risque faible. Des résultats opposés ont été rapportés par Kvale (438)

a. Exposition au tamoxifène:

Le tamoxifène est une molécule anti oestrogène triphénylée non stéroïde, douée d'une activité "oestrogène-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 (134–136)

Les premiers cas de cancers de l'utérus développés sous tamoxifène ont été rapportés par KILLACKY et collaborateurs en 1985 : il s'agissait d'adénocarcinome de l'endomètre bien différenciés. (137) Cependant, depuis la première description de l'association d'un sarcome utérin et du tamoxifène a été rapportée par Hardell en 1988 (138), 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. (139–154)

➤ 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 (153), a été confirmée par Bergman et al. (156) puis Clément et al. (155). Les auteurs sont en effet illustrés 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.

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 (155). Plusieurs études ont depuis corroboré cette donnée, voire rapporté des cas de sarcomes pour des doses moins importantes de tamoxifène ; ainsi, Arenas et al. (145) retrouvent lors d'une revue rétrospective de 65 cas, une dose seuil inférieure de moitié.

➤ **Types histologiques:**

La plupart des études publiées sur le lien de causalité entre le tamoxifène et la survenue de sarcomes utérins incluait 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 (155) (157) et 10 % à 15 % des cas respectivement (144). La revue de la littérature réalisée en 2006 par Arenas et al. (145).

Contrairement à une étude française publiée par Pautier et al. (89) qui retrouve 50 % de léiomyosarcomes, et 17 % de sarcomes du stroma endométrial lors d'une étude rétrospective menée entre 1976 et 1995.

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 (158) (159), 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.

La survenue de sarcome utérin après traitement par Tamoxifène dans différents séries est représentée dans le tableau suivant :

Tableau 7 : Séries rapportant des cas de sarcome utérin après traitement par Tamoxifène

Auteurs	Age «ans»	Type histologique	Durée de traitement par Tamoxifène (mois)	Dose totale de tamoxifène (g)
Altras ,1993 (160)	82	SSE	108	65
Fisher, 1994 (161)	44	SSE	59	35,4
Silva ,1994 (162)	71	LMS	12	7,2
	82	LMS	29	17,4
Mc clugge 1996 (163)	54	LMS	120	72
Chew 1996 (164)	64	LMS	54	32
Beer 1997 (165)	61	SSE	60	36,5
Sasco1997 (166)	52	LMS	38	23
Pang 1998 (167)	65	SSE	42	25
	62	SSE	60	36
Sabatini 1999 (168)	64	LMS	90	90
Le Bouedec 2000 (169)	52	LMS	38	23
	67	SSE	42	25

b. Traitement hormonal substitutif (THS) :

L'utilisation du traitement hormonal substitutif au long cours a été associée à un risque accru de survenue des sarcomes utérins (131). En 2011, Jaakkola et al (133) 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 types 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. (170)

c. Contraception orale :

Schwartz et al (131) ont décrit une augmentation non significative du risque de survenue des LMS chez les patientes ayant été sous contraception orale type oestroprogestatifs séquentiels pendant plus de 15 ans. En revanche, les oestroprogestatifs combinés auraient un effet protecteur.

Dans notre série, aucune patiente n'était sous tamoxifène, 15% étaient sous contraception orale, aucune patiente n'était sous traitement hormonal substitutif et la

notion de la ménarche précoce était absente chez nos patientes ainsi que la ménopause tardive.

6. Irradiation pelvienne :

Le Cancer du col utérin est l'un des néoplasmes les plus communs chez les femmes qui ont besoin d'une irradiation de bassin. Néanmoins, le tissu endométrial peut persister après la radiothérapie et subir la transformation néoplasique. (171)

L'effet cancérogène provoqué par l'irradiation a été un sujet de controverse et de discussion. En effet, LORIGAN et collaborateurs ont suggéré que pour que le rayonnement provoque la transformation maligne, les dommages des différentes cellules doivent être suffisants pour causer la mutation génétique mais insuffisants pour causer la mort de cellules ; une situation qui surgit apparemment aux marges du champ de rayonnement. (171)

BOICE et collaborateurs ont étudié le risque de malignités secondaires à un traitement radioactif du cancer du col utérin et ont rapporté que la dose très élevée augmente le risque de cancer de la vessie, du rectum, du vagin, du corps utérin, et de l'os. (174)

Dans la série de BAHAVANA POTHURI et collaborateurs étudiant tous les cancers de l'endomètre diagnostiqués après radiothérapie pour des carcinomes du col utérins ; le délai moyen de développement de ces tumeurs utérines radio induites était de 14 ans avec un intervalle de 6 à 27 ans.

Il a été décrit dans la littérature qu'environ 2-14 % des patientes atteintes des sarcomes utérins avaient un antécédent d'irradiation pelvienne. (177,178)

Aucune patiente de notre série n'avait un antécédent d'irradiation pelvienne.

Ils existent plusieurs hypothèses impliquant le rôle de la radiothérapie dans la genèse de ce type de tumeur. La dégénérescence du tissu sain, l'apparition de ces

tumeurs longtemps après irradiation, et le haut grade de ces tumeurs confortent l'hypothèse de cause à effet de la radiothérapie vis-à-vis de ces tumeurs ; d'où l'intérêt d'une surveillance à long terme des patientes traitées par radiothérapie pour un carcinome du col utérin.

7. Ménopause

Les différentes séries rapportent une prédominance des sarcomes utérins en péri et en post-ménopause.

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, 69 % des patientes étaient ménopausées au moment du diagnostic rejoignant les données de la littérature. Dans le groupe des LMS, 64% des patientes étaient ménopausées, le taux est de 100% dans les sarcomes endométriaux et les adénosarcomes.

Le statut ménopausique des types histologiques des sarcomes utérins dans différentes séries est représenté dans le tableau suivant:

Tableau 8: le statut ménopausique des types histologiques des sarcomesutérins dans différentes séries

Séries	Femmes ménopausées		Femmes pré-ménopausées	
	%	Type histologique Le plus fréquent	%	Type histologique Le plus fréquent
Olah (80)	70	tumeurs mixtes épithéliales et mésenchymateuses	30	Léiomyosarcome
Champetier (93)	68	Np	32	Np
Carvalho et coll. (179)	54.8	Np	45.2	Np
A.Harebal, (115)	32	Np	68	SSE
Notre série	69	Léiomyosarcome	31	Léiomyosarcome

8. Fibrome et sarcome utérin :

La relation entre fibrome et sarcome n'a jamais été prouvée ou eu une signification statistique, et les tentatives de distinguer entre les sarcomes nés sur un myome et ceux nés sur un myomètre indemne n'ont pas réussi. (180)

Il existerait une corrélation entre l'existence d'un utérus myomateux et l'apparition de léiomyosarcome, en fait, l'augmentation rapide du volume utérin chez une patiente présentant un fibrome connu doit faire suspecter un léiomyosarcome. (181)

Dans notre série, nous avons trouvé 2 patientes qui ont été opérées, 10 ans avant, pour un fibrome utérin (myomectomie).

9. 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 : (182.183)

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 dont l'activité est très réduite dans les cellules sanguines et quasiment inexistantes 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.

Le rétinoblastome héréditaire : (184)

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 (185) ont rapporté un risque de LMS avant l'âge de 30ans 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. Diagnostic :

Le diagnostic de sarcome utérin est rarement posé à l'examen clinique ou radiologique. La confirmation diagnostique est souvent obtenue par l'étude anatomo-pathologique de la pièce opératoire d'une myomectomie ou hystérectomie.

1. Délai diagnostique :

Variable allant de 06 mois à plus d'une année dans la série d'Olah [131].

Dans notre série, la durée moyenne d'évolution de la symptomatologie clinique était de 5 mois avec des extrêmes allant de 1 mois à 9 mois, ce qui rejoint les données rapportées dans la littérature notamment par l'étude de Gonzalez Bosquet et al. (186), dans une série portant sur 93 cas de sarcomes, ont compté 47% des patientes étaient symptomatiques pendant plus de 6 mois avant le diagnostic final avec une période de latence clinique moyenne de 8 mois.

Le délai entre l'apparition de la symptomatologie initiale et le diagnostic histopathologique de sarcome utérin a été en moyenne de 6,9 mois avec des extrêmes allant de 1 à 24 mois dans la série de N. Bouzid et al. 2014(83) ce qui rejoint les données de notre série.

2. Circonstances de découverte :

Il n'existe habituellement pas de symptomatologie fonctionnelle spécifique aux sarcomes utérins, néanmoins les signes cliniques les plus fréquemment retrouvés 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 (92, 190, 191). Classiquement il s'agit de métrorragies spontanées, indolores, souvent abondantes et répétées.

On les retrouve chez 76% des patientes de la série d'Olah (192) ; 70% des patientes de la série turque de D. Etiz (193); 73% des patientes de la série de Lennart (194), 58% de la série de A. Haberal (115) et 92 % de la série de **M. Bamohamed et al.** (189).

Nos résultats vont dans le sens des données de la littérature car 92% de nos patientes présentaient des métrorragies post ménopausiques, et 08% de nos patientes présentaient des ménométrorragies.

✓ **Distension abdominale avec masse abdominale:**

Signe clinique le plus fréquent. Il est rapporté dans 20% de la série d'Olah (195), 15% de la série de Lennart (194), 13% de la série d'Etiz (193) et 41% de la série de **M. Bamohamed et al.** (189).

Une masse abdominopelvienne a été constatée chez 08% de nos patientes,

A noter que l'augmentation rapide d'un fibrome utérin décrite par les auteurs anciens (80), n'est plus considérée aussi spécifique puisqu'une telle modification peut se voir au cours de la grossesse ainsi que lors des remaniements hémorragiques et oedémateux (196). Dans une étude de Parker et coll. Intéressant 198 patientes opérées pour augmentation rapide d'un fibrome utérin, c'est-à-dire, une augmentation de taille d'environ 6 SA en une année, aucune patiente n'avait un sarcome utérin. (197,198)

Ainsi, Parker et collaborateurs, dans leur série de 1332 patientes opérées pour un utérus présumé fibromateux (dont 371 comportant cette notion d'augmentation rapide de volume), ont retrouvé un seul cas de léiomyosarcome (0,08 %). (196)

✓ **Douleur abdomino- pelvienne :**

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.

Ce symptôme est retrouvé chez 58% de la série de *M. Bamohamed et al. (189)*, chez 23% de nos patientes en corcondance avec la série d'Olah (27%) (192) et à une fréquence plus importante que celle de série d'Etiz (16%) (193).

✓ **Tumeur nécrotique accouchée par le col :** est une circonstance classique de découverte des sarcomes utérins retrouvée dans la littérature (199), c'était le cas de 23 % de nos patientes.

✓ **Leucorrhées :** Environ 10% des sarcomes utérins s'accompagnent de leucorrhées fétides (200), c'était le cas de 3 patientes dans notre série.

Un sarcome utérin peut être révélé par une inversion sur utérus non gravide (Figure), ou encore dans le cadre du bilan d'infertilité (80, 201,202)

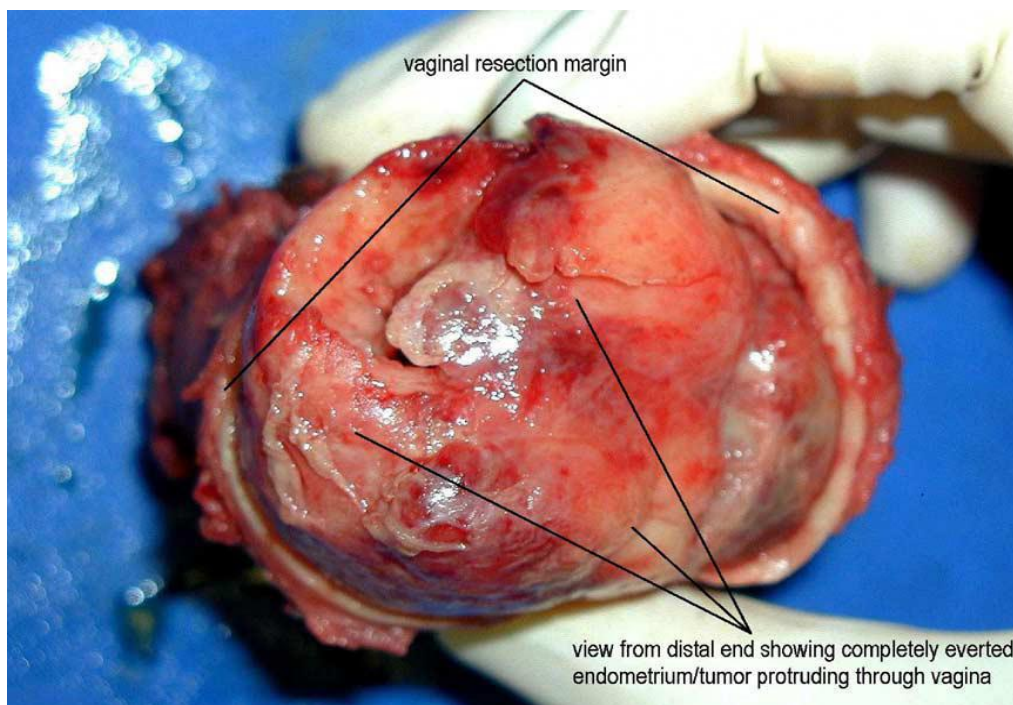


Figure 37: Sarcome du stroma endométrial diagnostiqué à l'occasion d'une inversion utérine non puerpérale (75)

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

Dans notre série, une patiente présentait des signes urinaires et digestifs avec respectivement une incontinence urinaire et constipation.

- ✓ **Autres symptômes** : une altération de l'état général, un amaigrissement; une asthénie physique; une anorexie globale, non sélective; un syndrome anémique ; une fébricule. Dans notre série, 31% des patientes se sont présentées 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.

Stephanie Ricci. (86) rapporte que les saignements utérins présentent 56% des symptômes, une augmentation de la circonférence ou masse utérine palpable 52% et

douleur pelvienne et / ou pression (22%) et que historiquement, une femme avec une croissance rapidemasse utérine (définie comme une augmentation de 6 cm en 6–12 mois) considéré comme étant à risque accru de sarcome

Les SSE quant à eux se manifestent dans 90% par un saignement génital anormal le plus souvent périménopausique, 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 (203).

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, c'est l'apparition d'une masse pelvienne qui amène la patiente à consulter. (204)

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 :

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.

L'examen au spéculum peut visualiser une masse polypoïde endoutérine accouchée par le col, pour les sarcomes à développement endocavitaire, ou une lésion cervicale. (205, 206, 80)

Dans 78 % des cas l'utérus apparaît augmenté de volume, à contours irréguliers. (205, 206)

Nos résultats sont en concordance à ceux retrouvés dans la littérature puisque 69 % 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 n'est retrouvé à l'examen clinique chez aucun cas. (80)

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 physique a évoqué le diagnostic de sarcome utérin chez 3 de nos patientes présentaient des masses nécrosées acouchées par le col.

III. BILAN COMPLEMENTAIRE :

L'exploration des symptômes précédemment 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 Hysteroscopie, 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.

La cytologie cervicale n'est aucune utilité dans le diagnostic des sarcomes utérins (207).

Le prélèvement cytologique endométrial 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 (208), 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.

Le curetage après dilatation, qui nécessite une anesthésie générale along temps été considéré comme la méthode de référence pour prélever la muqueuse endométriale mais il est actuellement beaucoup moins pratiqué, il est réservé aux cas où on ne peut obtenir un matériel suffisant en ambulatoire, en raison d'unesténose cervicale par exemple.

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

Seule l'hystéroscopie avec biopsie orientée 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.

Une hystéroscopie diagnostique avec biopsie a été effectuée chez 6 patientes pour explorer des métrorragies post ménopausiques, elle a posé le diagnostic histologique chez 3 patientes : un léiomyosarcome utérin, un sarcome de stroma endométrial et Tumeur mullérienne maligne dans un cas.

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.

Une des plus importantes études rétrospectives menées par Bansal et al (209) 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 patientes atteints de sarcomes utérins.

2. Imagerie :

Le challenge est d'avoir un diagnostic préopératoire des sarcomes utérins, les méthodes d'imagerie telles que l'échographie, le doppler couleur, la tomодensitométrie (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. (40, 43, 44)

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. (210–212)

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 (213) 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.

Quelques aspects moins fréquents peuvent être rencontrés telle la présence de calcification curviligne dans un sarcome du stroma endométrial indifférencié décrite par Gokhan et coll, ou encore un aspect kystique. (211, 212, 213, 30)

Par contre, pour les léiomyosarcomes, l'aspect échographique est beaucoup moins évocateur puisqu'ils sont difficilement distinguables des léiomyomes ou même d'une adénomyose. (214)

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. (215)

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. (215)

Un constat ressort systématiquement dans les LMS c'est l'absence de calcifications. (215)

Dans notre série, le diagnostic de sarcome utérin a été évoqué par l'échographie pelvienne chez une patiente qui présente une image intra cavitaire utérine qui semble s'infiltrer dans le myomètre sup à 50%.

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

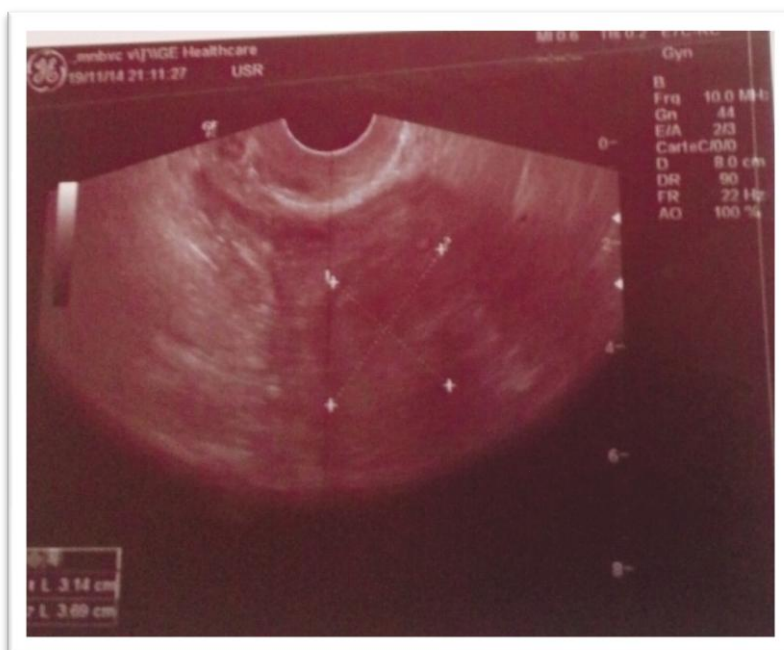


Figure 38: Aspect échographique d'un léiomyosarcome (CAS n° :1): Masse hypoéchogène hétérogène aux limites irrégulières faisant 31/36 mm



Figure 39: Aspect échographique d'un sarcome du stroma endométrial (cas n° 3):
Masse hypoéchogène hétérogène aux limites irrégulières de 10 cm



Figure 40: Aspect échographique d'un sarcome du stroma endométrial indifférencié:
Masse hypoéchogène hétérogène aux limites irrégulières avec infiltration myométriale
nodulaire. (143)

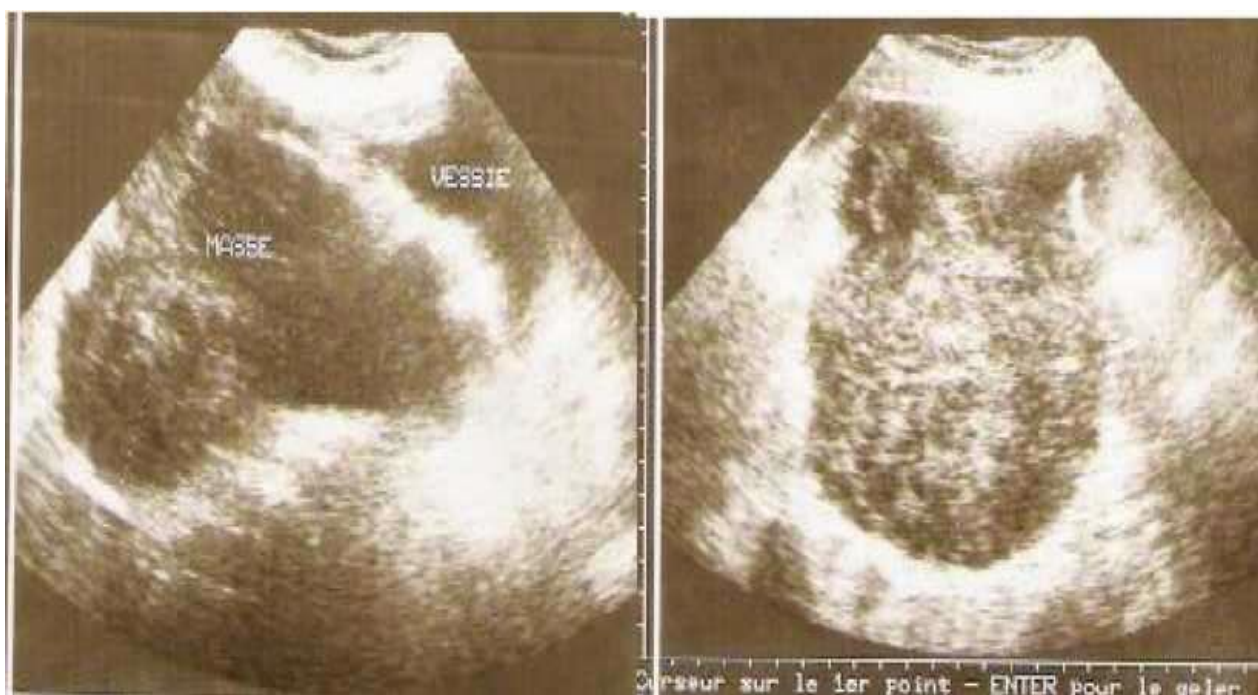


Figure 41: Aspect échographique d'un sarcome du stroma endométrial : Masse hétérogène 137/58mm (224)



Figure 42: échographie abdomino-pelvienne d'un sarcome du stroma endométrial chez une patiente de 24 ans : masse utérine à double composante solide et kystique, avec des petits nodules myométriaux kystiques hyperéchogènes [les flèches pleines] associée à une inclusion péritonéale kystique [flèches]. On note aussi la présence d'un kyste ovarien gauche [flèches vides] (19)

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.

Quant à Hata (240), il rapporte un pic de vélocité systolique PVS significativement plus élevé dans les lésions sarcomateuses que celles léiomyomateuses sans aucune différence concernant l'IR de même que l'index de pulsatilité IP. Alors que Sase et al. (241) ne rapportent aucune différence des IR, IP, PVS entre les deux lésions ; par contre ils constatent un flux vasculaire plus important dans les sarcomes.

Le doppler couleur endovaginal retrouve dans 88% des léiomyosarcomes utérins, des signes de néovascularisation aussi bien au centre de la tumeur qu'en périphérie (216).

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). (216).

Pour Kurjak et al (217), 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. (218).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 (219) 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.

Dans notre série, les résultats de l'échographie doppler ont été rapportés chez 3 patientes dont une était en hypervascularisation. L'IR n'a pas été calculé.

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 (3D-PDA). 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. (220,212).

En 2009, Alcazar et al (222).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.

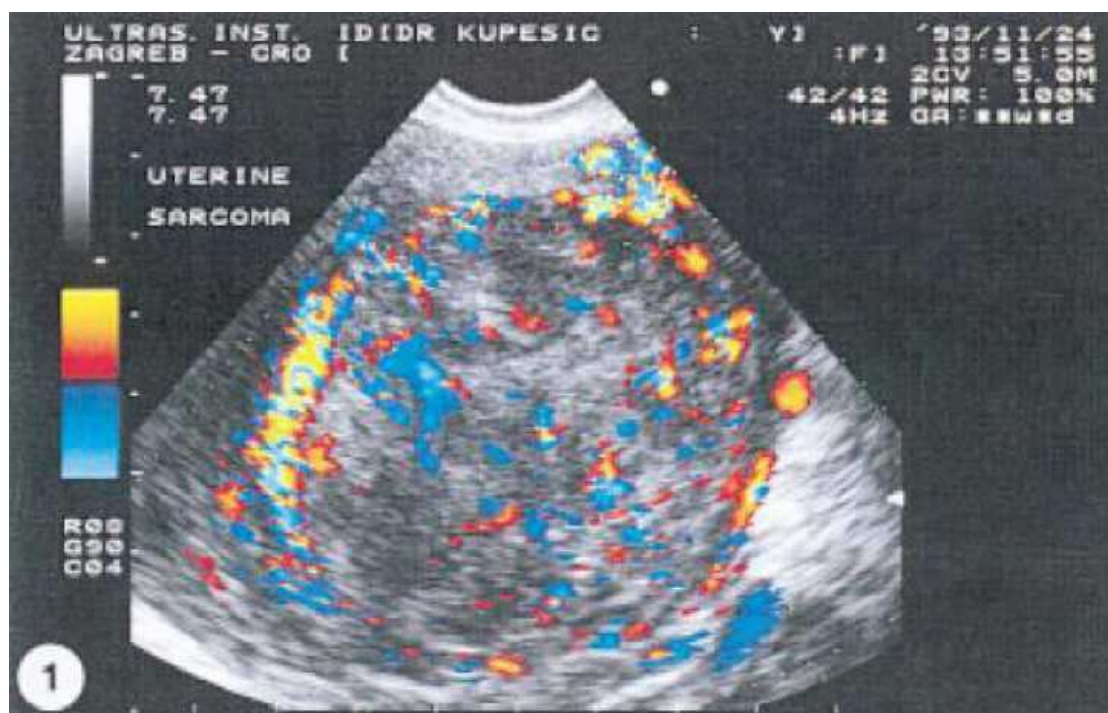


Figure 43 : Dispersion aléatoire des néovaisseaux démontrée par le Doppler couleur chez une patiente porteuse de sarcome utérin diagnostiqué prospectivement (223).

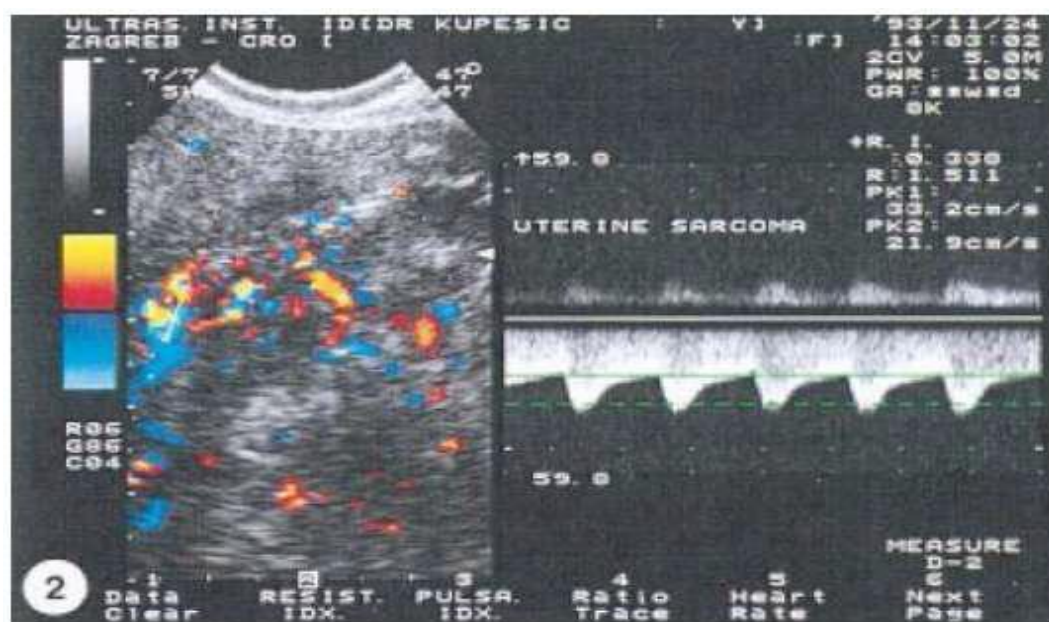


Figure 44: Chez la même patiente, on note à gauche une homogénéité de la tumeur produite par la dégénérescence et l'hémorragie ainsi que la présence d'un réseau vasculaire irrégulier ; à droite le doppler pulsé met en évidence une diminution de l'index de résistance $RI=0.33$ (223)

2.3. Hystéroscopie :

Faite sous anesthésie, elle peut être diagnostique ou thérapeutique, elle peut être indiquée dans le bilan de métrorragies ou pour faire une biopsie dirigée.

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. (2,31)

L'aspect endoscopique est rarement évocateur de sarcome, c'est le résultat anatomopathologique des biopsies réalisées au cours de l'examen qui pose le diagnostic. (2,31)

Elle a été réalisée chez 8 de nos patientes, dont les signes sont peu.

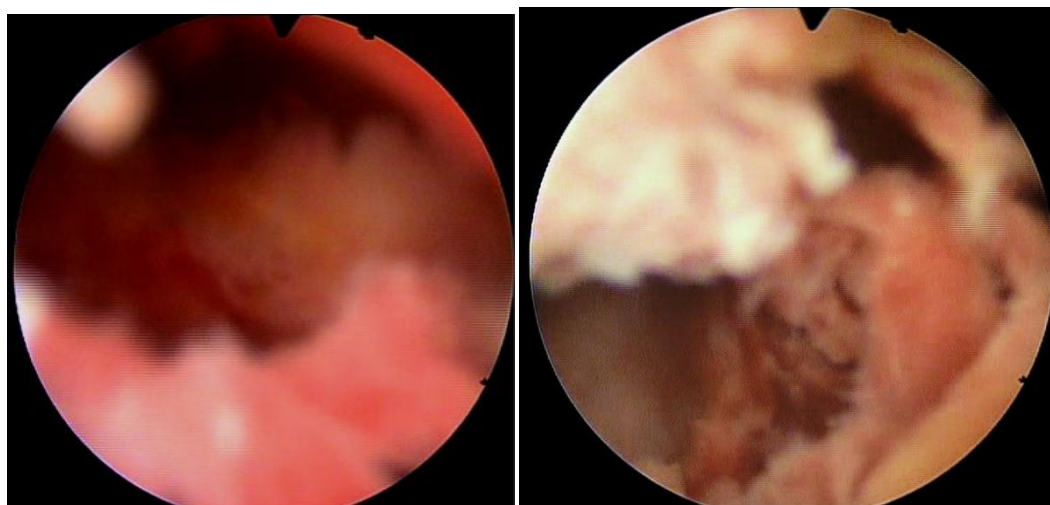


Figure 45: aspect hystéroscopique d'un léiomyosarcome ; cas n°1 : Hypertrophie jaunâtre irrégulière latéralisé au niveau de paroi gche avec aspect chevelu très suspect

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. (226,227)

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. (190,214)

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

Le problème de diagnostic différentiel se pose surtout avec les fibromes compliqués oedémateux ou en dégénérescence hyaline qui peuvent avoir une élévation du signal en pondération T2, plages éparpillées à signal plus intense donnant un aspect mouchetées ou encore une large zone en hyper signal entourée d'une masse à signal plus faible (228-231) 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. (217, 232,233)

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 (210, 234,235).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. (31,232 ,236)

Dans une étude comparative entre les aspects IRM des SSE et des carcinomes endométriaux, Ueda et al (237) ont conclu que le SSE apparaît 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. (238, 239)

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. (238,239)

On note que les 4 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, en hyposignal T1, hypersignal T2 se rehaussant de façon modérée à intense et hétérogène avec des zones de nécroses et d'hémorragies, mais le diagnostic de sarcome n'a été évoqué dans aucun cas.

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. (242.243)

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.

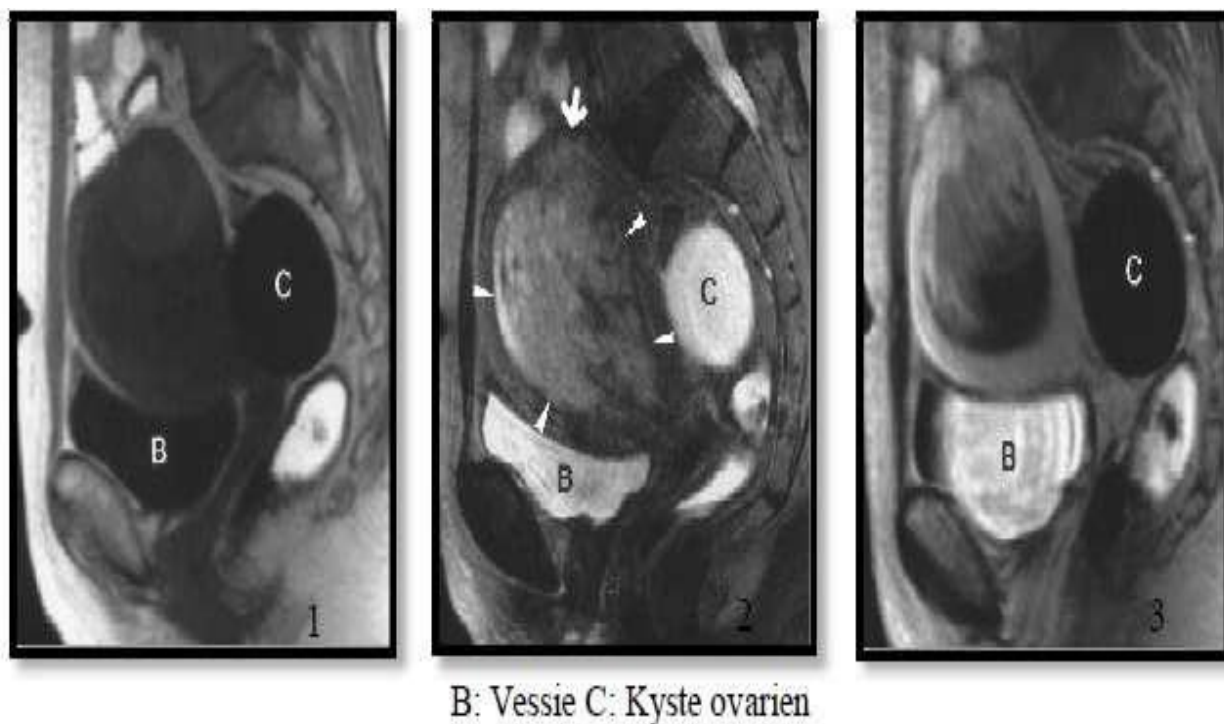
- ❖ Une information quantitative obtenue par le calcul du coefficient apparent de diffusion (apparent diffusion coefficient : ADC). L'ADC permet une quantification de la diffusion des molécules d'eau dans les tissus. En pathologie tumorale, il existe une diminution de l'ADC dans les lésions malignes comparativement aux tissus normaux, par augmentation de la densité cellulaire.

Tamai et al. (244) 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.

En 2009, Namimoto et al (245) 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.



- 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 46 : Aspect IRM d'une patiente de 58 ans porteuse de sarcome du stroma Endométrial de haut grade (228)

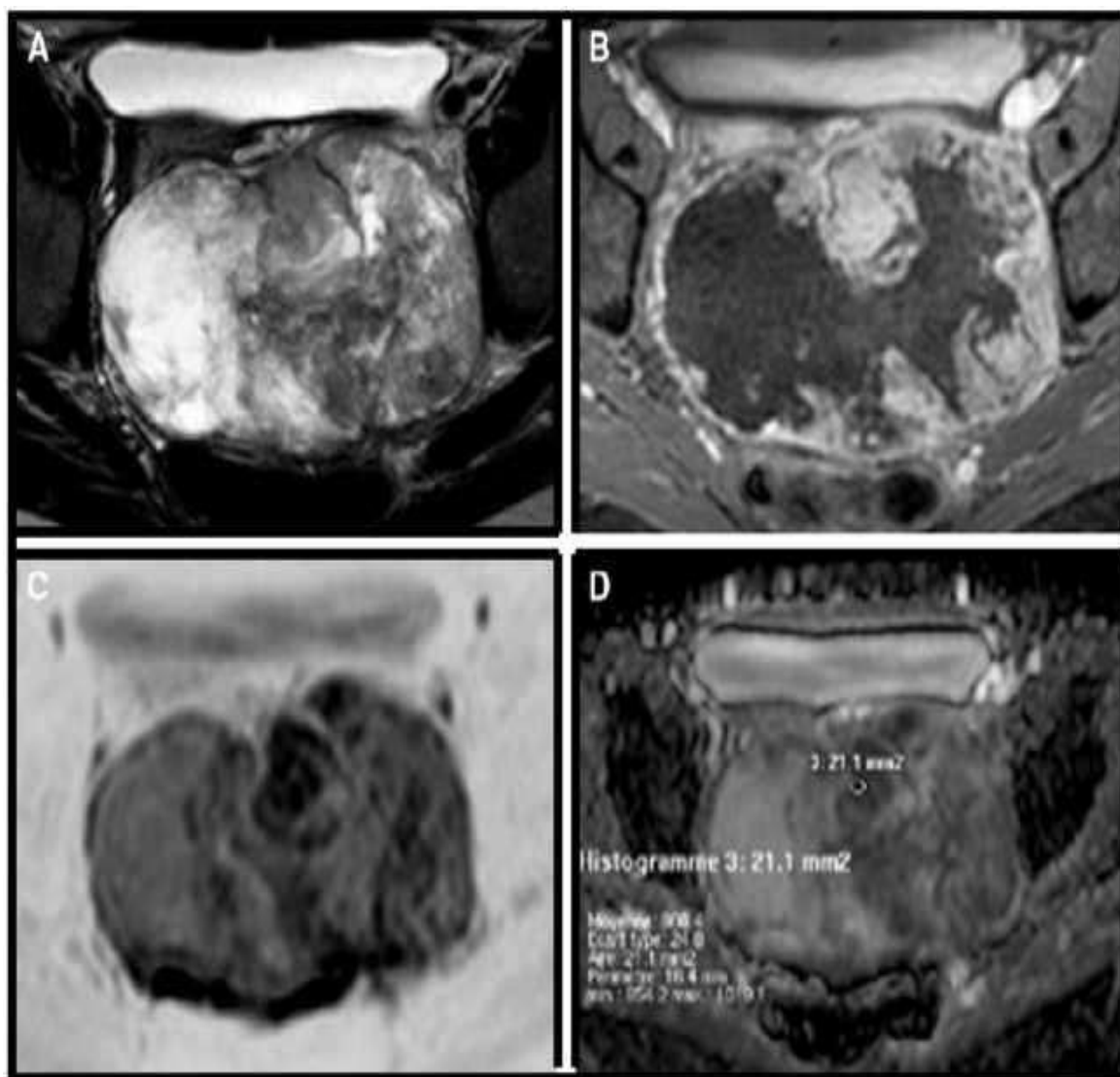


Figure 47: Aspect d'un sarcome utérin à l'IRM de diffusion (243)

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).

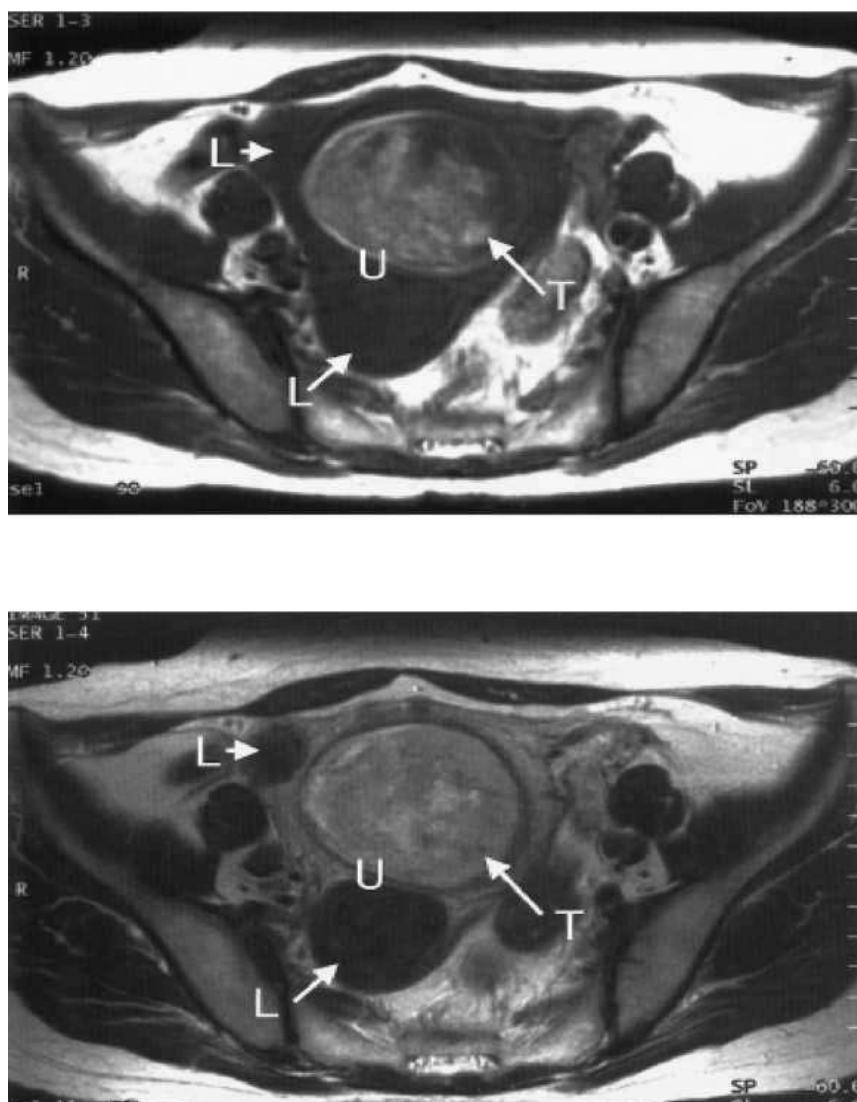


Figure 48: Patiente de 52 ans porteuse d'un SSE ; image IRM du pelvis en coupe transaxiale (A) : en séquence T1 la tumeur présente un hyper signal T dans l'utérus U. Le léiomyome L est localisé en postérieur et à droite du SSE. (B). en séquence T2Le SSE parait hétérogène (247)

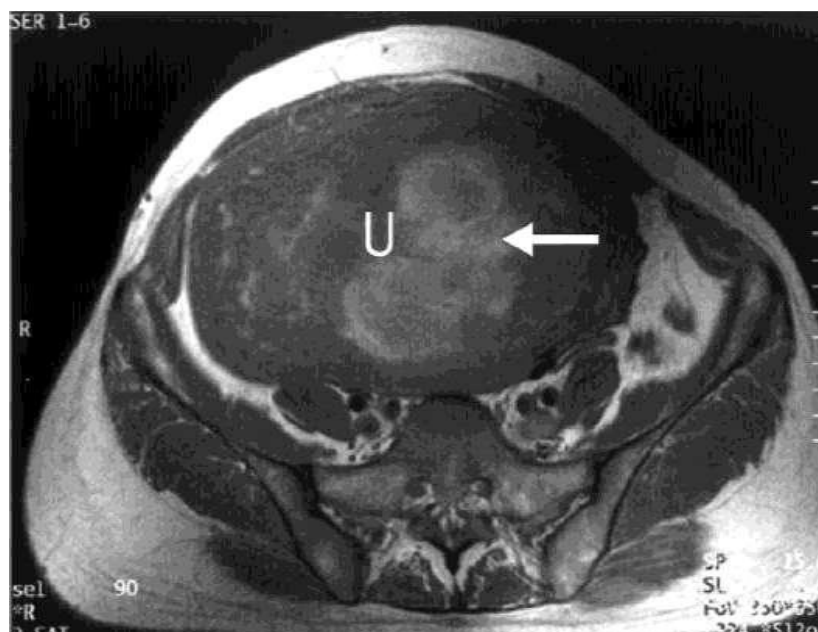


Figure 49 : Patiente de 50 ans porteuse d'un LMS .On observe une lésion hyperintense (flèche) au niveau de l'utérus U (247)

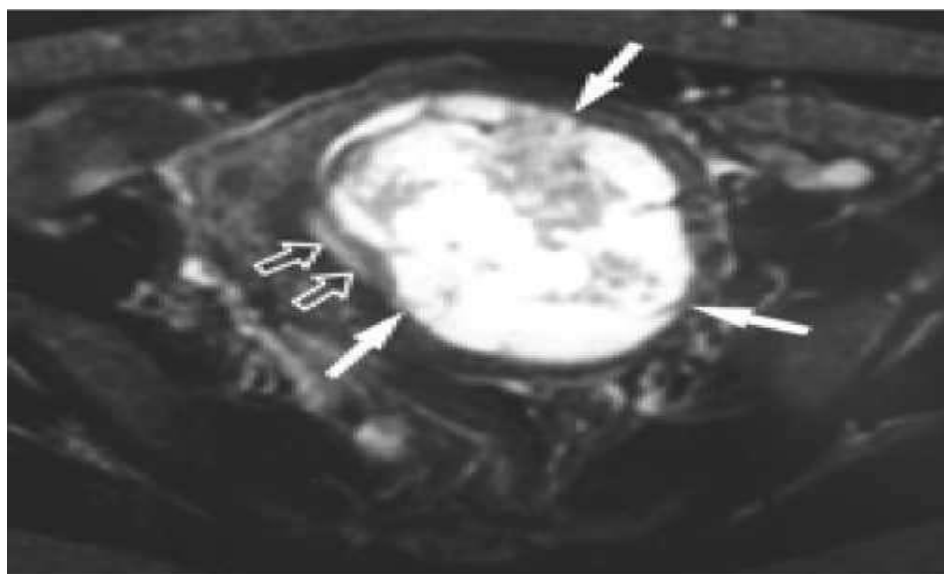


Figure 50: Patiente de 42 ans porteuse d'un SSE de bas grade. Coupe axiale en séquence pondérée T2 fat-saturated montrant une masse large relativement bien limitée (Flèches blanches) au niveau de la partie latérale de l'utérus. La cavité endométriale n'est pas distendue (Flèches noires) (228)

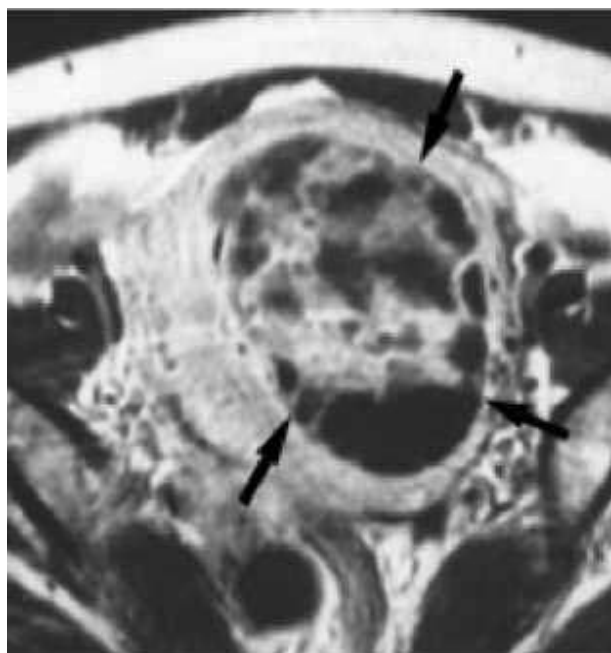


Figure 51: Coupe axiale d'IRM en T1. Masse hétérogène avec des septas rehaussés par le PDC (SSE de bas grade) (41)

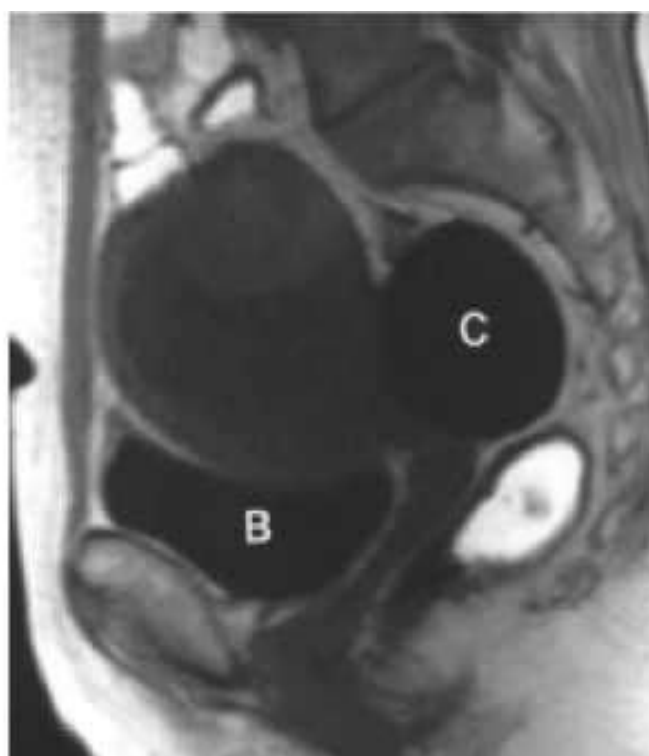


Figure 52 : Coupe sagittale d'IRM en T1. Large masse hypointense occupant la cavité endométriale (sarcome indifférencié) (41)

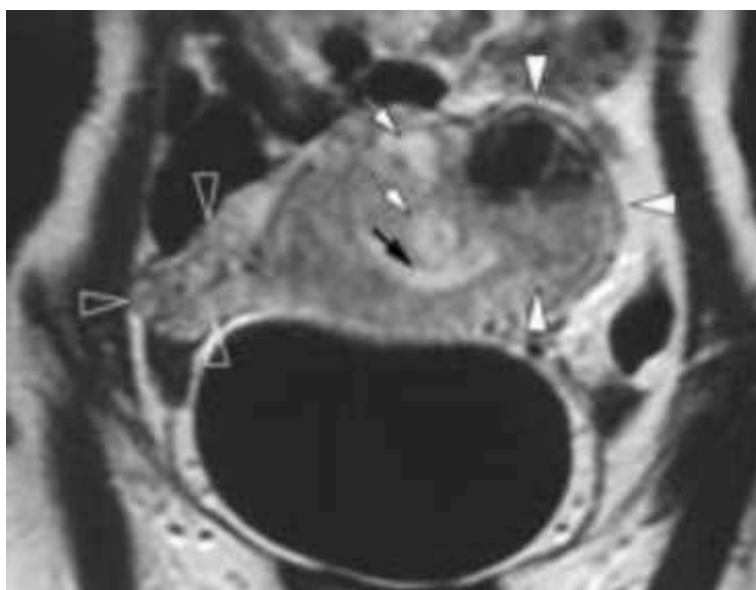


Figure 53 : IRM en T1 (coupe coronale) après injection de gadolinium chez la même patiente (Figure 54) montrant : l'aspect hétérogène de la masse utérine [flèches pleines], les nodules kystiques myométriaux [flèches blanches], la compression endométriale [la flèche noire] ainsi que l'invasion de la trompe droite [flèches vides]

(19)

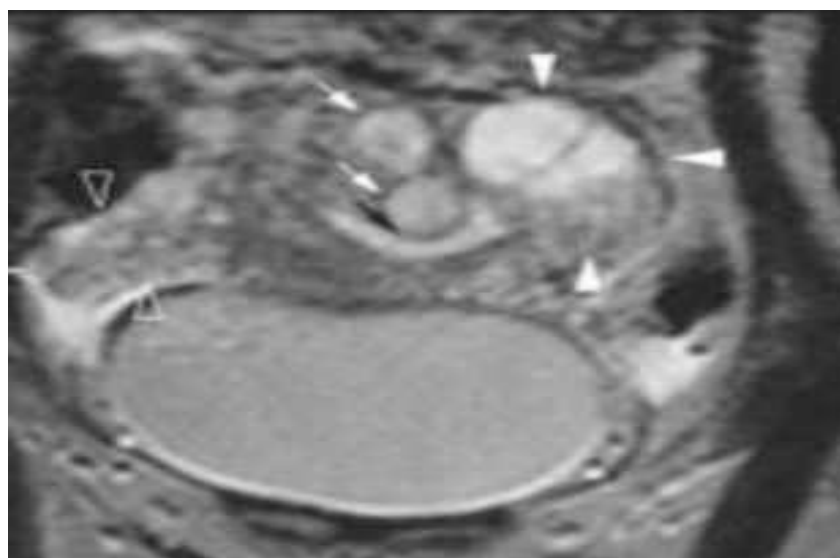


Figure 54: IRM en T2 (même niveau que la figure 47) chez la même patiente, qui montre les mêmes éléments de la figure 3, avec en plus un hypersignal en T2 de la masse utérine hétérogène. (19)

2.5. Tomodensitométrie :

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. (236)

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 (227,248), il n'existe pas de caractéristiques TDM spécifiques au sarcome utérin pouvant aider au diagnostic différentiel. (227)

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.

Dans notre étude 2 patientes objectivant :

- ✓ un gros utérus siège des multiples masse tissulaires hétérogènes certaines sont calcifiées réalisant un aspect évocateur d'un utérus polomyomateux ;
- ✓ un gros utérus siège d'un processus lésionnel tissulaire intracavitaire hétérogène et rehaussé faiblement après injection du produit de contraste

Le TDM ne permettait pas de poser le diagnostic dans notre étude.

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. (248)

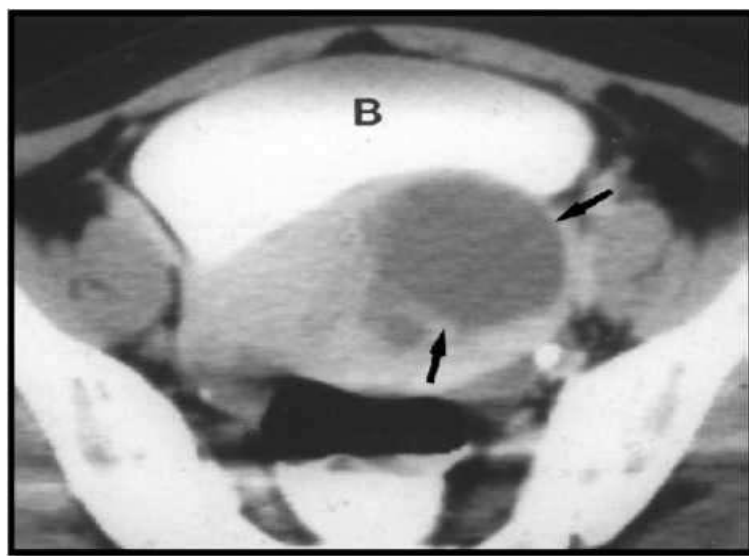


Figure 55: Aspect TDM d'un sarcome du stroma endométrial mimant une pathologie myomateuse bénigne (228)

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.

2.6. La tomographie par émission de positrons au FDG :

La tomographie par émission de positrons (TEP) au 18-fluoro-2desoxyglucose(FDG) est une nouvelle modalité d'imagerie de médecine nucléaire qui diffère considérablement des moyens de l'imagerie conventionnelle, 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. (249, 250)

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 (251) ont comparé dans leur étude préopératoire (concernant 05 patientes) 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 (standardized uptake value : correspond au taux de fixation du FDG au niveau cellulaire) moyenne de $4,5 \pm 1,3$. 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 (252), 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%.

L'équipe de Murakami (253) a évalué l'intérêt du F-18 FGD-PET dans le suivi et la détection des sarcomes utérins récidivants. Ils ont été capables de détecter 05 récidives à des stades précoces dans différents sites (intrapéritoine, foie, poumon, os, nodules lymphatiques rétropéritonéales) dont deux ont été traité avec succès par chirurgie associée à une chimiothérapie adjuvante.

Dans notre étude aucune patiente n'a été bénéficié d'une tomographie par émission de positrons au FDG (non disponible).

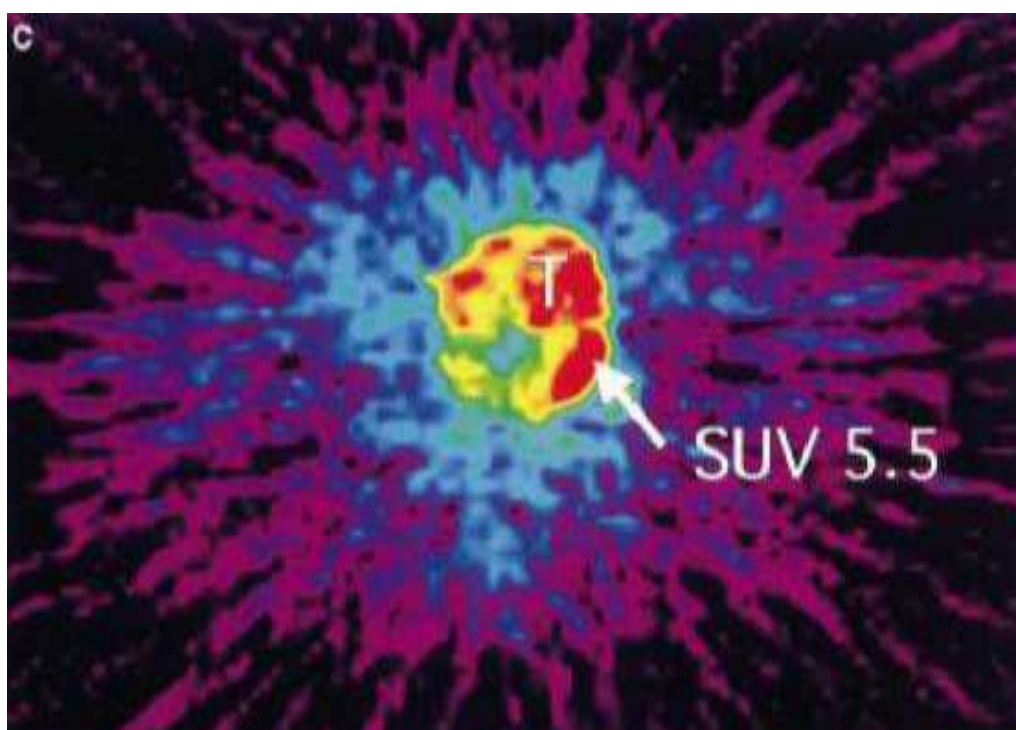


Figure 56: Image PET-FDG en coupe transaxiale de la même patiente porteuse de SSE (figure IRM) montrant une accumulation de FDG au niveau de la tumeur T (247)

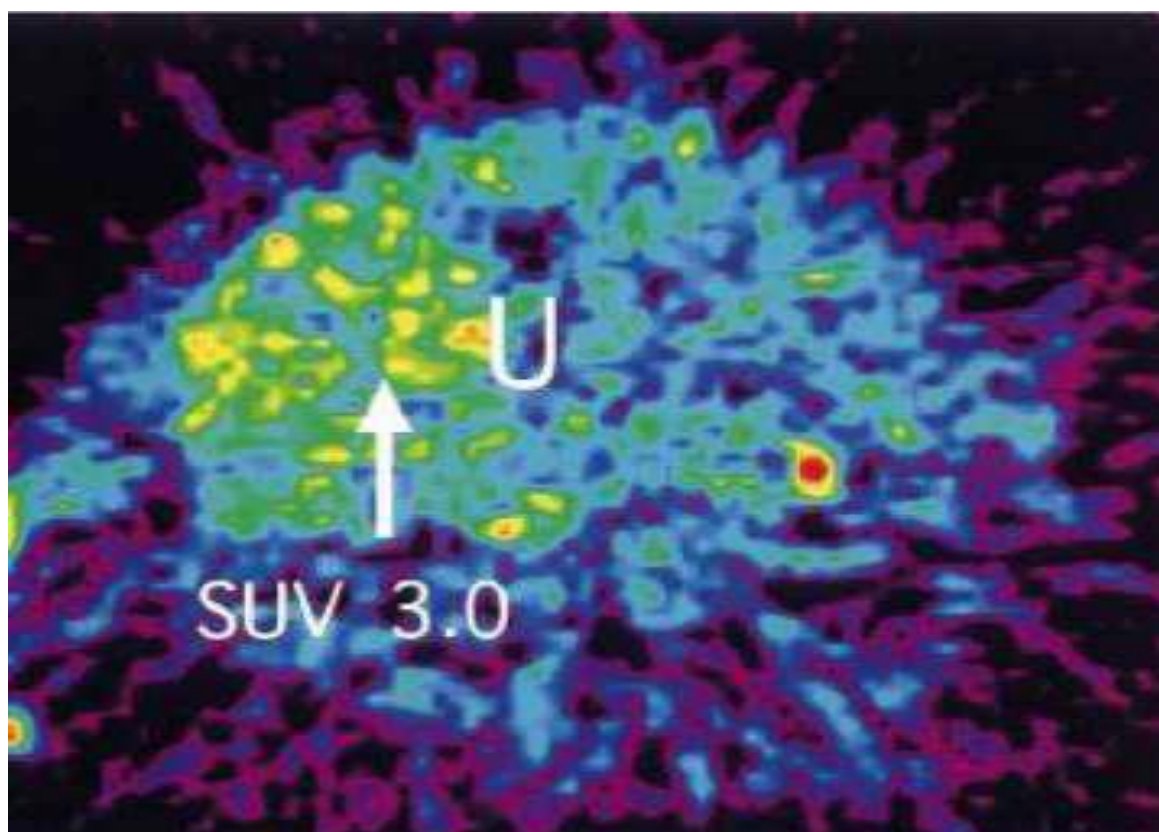


Figure 57: Image PET-FDG de la même patiente porteuse de LMS (figure IRM) mettant en évidence une accumulation du FDG au niveau de l'utérus U (Flèche). L'hyper signal vu dans 2A correspond à de la nécrose. (247)

3. Biologie :

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

Dans l'étude de Duk et al (255), 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 (255).

He et al. En 2011(256), puis Moore et al. en 2012 (257) ont rapporté que les léiomyomes utérins peuvent aussi être associés à des niveaux élevés de CA-125 et selon eux cela devrait être pris en compte dans le diagnostic des léiomyosarcomes utérins.

Dans notre série, le CA-125 n'a été demandé chez aucune patiente.

Par ailleurs, le lactate déshydrogénase (LDH) qui est une enzyme de la fermentation lactique, peut être un marqueur utile au diagnostic des sarcomes utérins, essentiellement celui des léiomyosarcomes. En effet Goto et ses coéquipiers (258) 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 complète et minutieux est réalisé systématiquement avec une évaluation de l'état général ; un examen abdominalet gynécologique ; 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.
- IRM lombo-pelvienne avec pour objectifs d'apprécier :
 - l'infiltration du myomètre l'appréciation du volume tumoral
 - la présence d'adénopathies iliaques
 - l'atteinte éventuelle du col

- la taille de l'utérus l'atteinte des organes du voisinage et les aires ganglionnaires lombo-aortiques.
- 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 TAP : elle permet d'apprécier le volume tumoral ; l'extension régionale aux paramètres, à la vessie et au rectum ; qui permettra de visualiser d'éventuelles lésions abdominales ou pulmonaires possiblementsecondaires à ce cancer.
- et Le PET-Scan n'a pas d'indication en première intention.
- Par ailleurs, dans le cadre de la découverte ou de la suspicion d'une pathologie cancéreuse relevant d'une prise en charge chirurgicale, une **consultation d'anesthésie**, un **bilan nutritionnel (en cas d'obésité)**, une **consultation oncogériatrique** en fonction de l'âge de la patiente peuvent être indispensable à la bonne prise en charge

V. DIAGNOSTIC PREOPERATOIRE:

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 5 patientes ; chez 3 patientes après une hystéroscopie avec biopsie, une après Enucléation avec morcellement d'une masse accouchée par le col et une après étude anatomopathologique d'un produit expulsé par l'endomètre ; dans les autres cas, le diagnostic positif de sarcome a attendu l'analyse histologique de la pièce d'hystérectomie.

Néanmoins le diagnostic de sarcome a été évoqué chez 30,7% des malades grâce aux données d'IRM pelvienne.

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. (259) 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 (260), regroupant 310 sarcomes utérins dans 80 % des cas.

Sagae et al (208) 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.

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.

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. (264) regroupant 1429 patientes ayant bénéficié d'une hystérectomie pour un myome bénin, le taux du LMS a été de 0,49% .Parker et al, (261) 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. Leung et al.(262) 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. (263)

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 :

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. (262,265)

Lorsque le diagnostic est suspecté avant l'intervention, l'abord privilégié est par laparotomie. Une hystérectomie totale par voie haute est l'intervention de référence (éviter la morcellation) en cas de sarcome du stroma endométrial de bas grade, une annexectomie bilatérale est préconisée du fait de la sensibilité hormonale de ces tumeurs en revanche, en cas de léiomyosarcome ou de sarcome indifférencié de haut grade, l'annexectomie bilatérale n'a pas démontré son intérêt. En l'absence d'atteinte macroscopique, elle n'est pas systématique chez la femme non ménopausée. (266)

Et lorsque le diagnostic histologique est fait en postopératoire, une réintervention peut se discuter (totalisation d'une hystérectomie subtotale, annexectomie) dans les formes évoluées, une chirurgie large doit être discutée en

fonction des arguments d'imagerie en cas de récurrence métastatique, la chirurgie des métastases devra être discutée en RCP (266).

On peut donc 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.

➡ **Bilan préopératoire :**

- Examen général, consultation d'anesthésie et bilan cardiaque.
- Bilan biologique comprenant : NFS, plaquettes, bilan de coagulation, bilan hépatique, bilan rénal.
- Bilan oncogériatrique en fonction de l'âge et/ou comorbidités (score de Balducci).
- Bilan nutritionnel en cas d'obésité.

1.1. Diagnostic connu ou suspecté en pré- ou peropératoire : (271)

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 peropératoire, 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%). (267)

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 :

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. (268,269)

La voie d'abord doit permettre l'exérèse de l'utérus en monobloc et de réaliser les autres gestes d'exérèse ou biopsiques nécessaires. (268)

La laparotomie, en particulier la laparotomie médiane est la voie de choix, surtout en cas d'utérus volumineux. (269,270).

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. (269) 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. (269)

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

L'intervention débute par une exploration de la totalité de la cavité abdominopelvienne à la recherche d'une extension loco-régionale de la tumeur (pelvis, péritoine, aires ganglionnaires pelvienne et lombo-aortique, foie).

Tout élément suspect sera prélevé. Une cytologie péritonéale sera réalisée.

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. (272)

L'incidence des métastases ovariennes occultes chez les femmes ayant un stade précoce de LMS se situe entre 3,4% à 3,9% (272,273). Par ailleurs, la préservation ovarienne ne semble pas augmenter le risque de récurrence. (246,274, 275)

Giuntoli et al. (246) 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 péri-ménopause sauf évidemment en cas de métastases macroscopiques.

Une chirurgie conservatrice (myomectomie) a été adoptée par Berchuck et coll. (276) chez 46 patientes jeunes présentant un léiomyosarcome. L'exploration ultérieure de 03 de ses patientes a objectivé un leiomyosarcome résiduel chez deux d'entre elles. Van Dinh et Woodruff (277) ont répertorié une seule récurrence chez les 06 patientes qui ont bénéficié d'un traitement conservateur pour léiomyosarcome.

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. (278). 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 des léiomyosarcomes et ne doit être envisagée qu'en cas d'atteinte ganglionnaire macroscopique ou d'extension péritonéale lors du geste chirurgical. (272, 273) 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. (272, 273)

Dans notre série, et chez les 3 patientes dont le diagnostic de léiomyosarcome utérin a été posé ou suspecté en préopératoire, ont subi d'une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale par laparotomie médiane, sauf une seule qui a été bénéficiée de plus une lymphadénectomie (le diagnostic initial était TMM) dont leur résultats anatomopathologique était négatifs.

Tableau 9: Taux de métastases ganglionnaires dans les léiomyosarcomes utérins

Auteurs	N	Prélèvement histologique (N)	Métastases ganglionnaires	
			N	%
Chen1989 (278)	29	4	3	75
Major1993 (279)	59	7	2	3,5
Goff1993 (280)	21	15	4	26,7
Gadducci 1996 (284)	126	7	4	29
Ayhan1997 (205)	63	34	3	8,8
Leitao2003 (273)	37	37	3	8,1
Giuntoli 2003 (246)	208	36	4	11
Wu2006 (275)	51	21	0	0
Park 2008 (281)	46	11	0	0
Kapp 2008 (104)	1396	348	23	6,6
Koivisto2008(97)	39	15	0	0
Notre série	11	1	0	0
Total	2077	586	44	7,5

b. Sarcomes du stroma endométrial :

Les sarcomes du stroma endométrial sont pour la plupart des tumeurs hormono-dépendantes (283, 30), 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.

La chirurgie conservatrice était Exceptionnellement réalisée, chez des patientes jeunes désirantes de grossesse, elle a été pratiquée par l'équipe de Stadsvold (285)

aux USA, chez une adolescente de 16 ans atteinte d'un sarcome du stroma endométrial. La chirurgie a été complétée par un traitement adjuvant à base d'acétate de megestrol. Le suivi jusqu'à 21 mois n'a pas objectivé de récurrence.

En 2012, Beck et al. (286) 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 (287) qui ont décrit un taux de récurrence considérablement plus élevé en cas de conservation ovarienne (100% contre 22,7%).

Cependant, des études récentes (293,288, 289) 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 (290) ont rapporté une incidence de ces localisations secondaires ovariennes de 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° :9 P 136)

- ➡ 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.

Dans notre série, et chez 2 patientes (soit 100% des cas de SSE) dont le diagnostic de SSE utérin a été posé en préopératoire, ont subi d'une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale par laparotomie médiane sans lymphadénectomie.



Figure 58: Pièce opératoire d'hystérectomie pour sarcome du stromaendométrial (75)



Figure 59: Hystérectomie emportant une masse sus utérine pour un
Sarcome de basgrade localement avancé. (75)

Tableau 9: Taux de métastases ganglionnaires dans le sarcome du stroma endométrial

Auteurs	N	Prélèvement Histologique (N)	Métastases ganglionnaires	
			N	%
Goff 1993 (280)	10	7	0	0
Gadducci 1996 (274)	26	2	0	0
Ayhan 1997 (205)	8	4	0	0
Riopel 2005 (291)	15	8	3	37
Reich 2005 (292)	64	9	3	33
Li 2005 (284)	36	12	0	0
Amant 2007 (294)	31	6	1	16
Leath 2007 (295)	72	23	2	9
Li 2008 (287)	37	1	0	0
Park 2008 (281)	37	17	17	2
Shah 2008 (288)	383	100	7	7
Chan 2008 (289)	831	282	28	9,9
Signorelli 2010 (296)	64	19	3	16
Dos Santos 2011 (290)	94	36	7	19,4
Notre série	2	0	0	0
Total	1710	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 (30,297), 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 (298) 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 contraire mentaux adénosarcomes typiques de très mauvais pronostic ; selon l'étude de Kaku et al. [340] 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. (298)

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 et une lymphadénectomie(299).

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 (271, 266).

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 (299).

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 traitée une réduction tumorale chirurgicale optimale est associée à une survie considérablement prolongée.

Les résultats des différentes études sont rapportés dans le tableau n° :10 (p : 138)

En cas 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(300) 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 (301) 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 porteuses d'un sarcome utérin 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. (302,303)

Pawlik et al (304) 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 étude, une patiente a été bénéficiée d'une résection chirurgicale de l'intestin grêle métastatique.

Tableau 10: Impact sur la survie de la chirurgie des sites de récurrence des sarcomes utérins

Etude	Total patients (Nombre des sarcomes utérins)	Type histologique	Sites de récurrence	Résultats
Anderson et al (305)(2001)	19 (12)	LMS, SSE, Sarcomes mous	Poumon	Survie médiane 25 mois dans le groupe des LMS
Anraku et al (306)(2004)	133 (11)	LMS, cancer du col utérin, choriocarcinome, adénocarcinome utérin	Poumon	Survie à 5 ans 37.9% dans le groupe des LMS
Bernstein- Molho et al (307) (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 (308)(2006)	70 (41)	LMS, SSE, adénocarcinome, choriocarcinome	Poumon	Survie à 5 ans 46.8%; survie à 10 ans : 34.3% tous types histologiques confondus
Giuntoli et al (309)(2007)	128 (128)	LMS	Pelvis, abdomen, cavité thoracique	Survie médiane: 2 ans
Leitao et al (310)(2002)	41	(41)	LMS	Pelvis, poumon, abdomen, os Survie à 2 ans 71%
Levenback et al (301)(1992)	45 (45)	LMS, SSE, Carcinosarcomes	Poumon	Survie à 5 ans: 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 (311) 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 8 patientes soit 61,5% des cas, le diagnostic de sarcome utérin était méconnu avant l'intervention chirurgicale dans notre série. 7 de nos patientes ont subi d'emblée une hystérectomie avec annexectomie bilatérale vue l'âge. Une patiente avait subi une myomectomie, une fois le diagnostic de sarcome utérin était posé chez elle, une hystérectomie totale avec une annexectomie bilatérale a été réalisée chez elle.

1.3. La chirurgie palliative :

Elle consiste en une réduction de la masse tumorale, une dérivation urinaire ou une dérivation digestive. Elle intéresse les sarcomes évolués.

2. Radiothérapie : (93,312)

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 (313). 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° :11 (p:142).

Dans l'étude de Major et al (272), 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 postopératoire (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 ils peuvent noter que la radiothérapie adjuvante permet un meilleur contrôle local.

L'essai de l'EORTC-GCG (313) a montré des taux similaires de rechutes locales (isolées ou en association aux récidives 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. [147] 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).

Dans notre série, les 5 patientes qu'on a pu suivre, atteintes de léiomyosarcomes ont reçu une radiothérapie adjuvante (50 grays en 25 séances) et une d'entre elle a récidivé à distance (pulmonaire) à 6mois après la fin d'irradiation.

Une seule étude menée par Giuntoli et al (314) sur 208 léiomyosarcomes décrit une amélioration de la survie avec une réduction significative du risque de récidives pelviennes locales en cas de radiothérapie postopératoire.

Tableau 11: 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 (313)	RT-	I-II	1988-	49	50.4Gy	24%	33%
	RT+		2001	50		20%	54%
Etudes rétrospectives							
Sampath et al (95)	RT-	I-	1980-	398	Radiothérapie externe +/- curiethérapie	16%	Non
	RT+	IV	2005	131		2%	précisé
Sorbe et Al (315)	RT-	I-II	1975- 2003	10	19.6-50Gy	20%	Non
	RT+			30		17%	précisé
Major et Al (279)	RT-	I-II	1979-	46	Non précisé	17%	61%
	RT+		1988	13		0%	77%
Gadducci Et al (274)	RT-	I-II	1980-	64	Mixte	17%	33%
	RT+		1994	15		0%	33%
	RT-	III-	5	60%		40%	
	RT+	IV	5	80%		60%	
Hornback et al (316)	RT-	I-II	1973-	12	50-60Gy	17%	Non
	RT+		1982	11		18%	précisé
Larson et al. (317)	RT-	I-	1936-	69	Mixte	51%	Non
	RT+	IV	1981	37		38%	précisé

Goff et al (280)	RT-	I-	1981-	17	Mixte	50%	Non précisé
	RT+	IV	1991	4		0%	
Notre série	RT-	I-	2012-	6	50Gy	Perdu de vue	Perdu de vue
	RT+	IV	2016	5		0%	20%

Selon le consensus publié en 2013 par le NCCN National Comprehensive Cancer Network (318) 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.

Pour les **léiomyosarcomes et sarcomes peu différenciés** : la radiothérapie pelvienne (50 Gy en 25 fractions sans curiethérapie) pourrait diminuer les récives pelviennes mais n'augmente pas la survie globale. Elle est optionnelle, à discuter en fonction des risques de toxicité (âge, antécédents et chimiothérapie adjuvante). En postopératoire, une radiothérapie peut être proposée lorsque l'exérèse est incomplète du fait de l'extension de la maladie. Et lorsque le geste chirurgical est contre-indiqué ou refusé par la patiente, une radiothérapie exclusive peut également être discutée. (266)

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. (95) ont démontré dans une analyse rétrospective de 376 sarcomes du stroma endométrial, une diminution significative du taux de récive locorégionale (8% contre 2%) après radiothérapie adjuvante.

Malgré l'effectif souvent limité des études rapportées dans le tableau n° :12 (P : 144), on peut noter un effet bénéfique de la radiothérapie adjuvante sur le taux de récive 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 (318), une radiothérapie adjuvante pour les SSE doit être discutée au cas pas cas et ne peut être envisagée qu'à partir du stade II toujours en association avec une chimiothérapie.

Dans notre série, aucune patiente atteinte de SSE n'a reçu une radiothérapie adjuvante l'indication était posé chez une patiente, mais elle a été perdue de vue.

Tableau 12: Effet de la radiothérapie adjuvante sur la récurrence locale des SSE

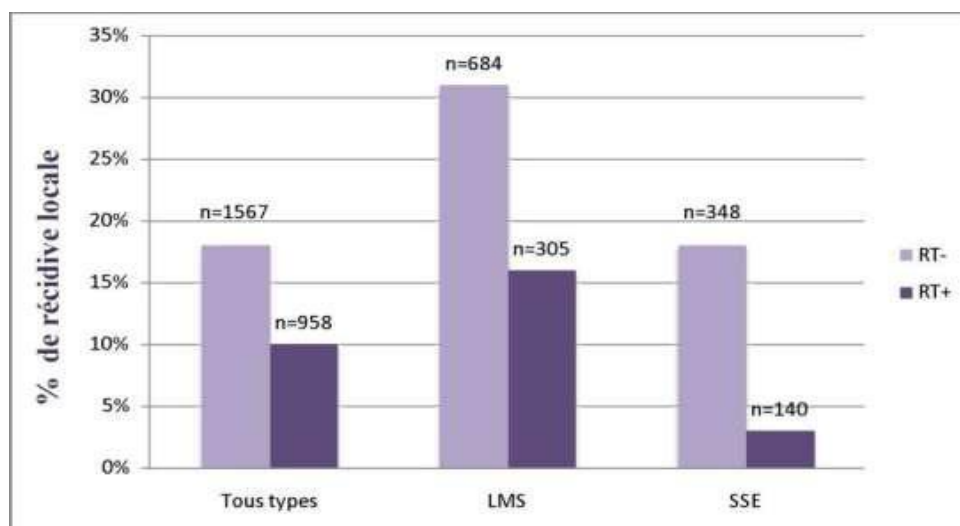
Etudes	RT+/RT-	Stades	Années	N	Détails radiothérapie	Récurrence locale
Sampath et al (95)	RT-	I-IV	1980-2005	252	Radiothérapie externe +/- curiethérapie	7%
	RT+			131		3%
Sorbe et al. (319)	RT-	I-II	1975-2003	7	19.6-50Gy	14%
	RT+			14		0%
Gadducci et al (274)	RT-	I-II	1980-1994	16	Non précisé	31%
	RT+			3		0%
Berchuck et al. (320)	RT-	I-IV	1970-1984	28	Non précisé	43%
	RT+			3		0%
Piver et al (321)	RT-	I-IV	Avant 1984	29	40-49.9Gy	55%
	RT+			5		0%
Notre série	RT-	I-IV	2012-2016	2	-	Perdue de vue
	RT+			0		

2.3. Adénosarcomes :

Une seule étude publiée en 2013 par Tanner et al.(322)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 (342) 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.

Effet de la radiothérapie sur la récurrence locale et la survie à partir des données de la littérature est représenté dans le tableau 13.



RT : Radiothérapie adjuvante

Figure 60: Taux de récurrence locale des différents types histologiques de sarcomes utérins avec ou sans radiothérapie adjuvante à partir des données de la littérature (323)

Tableau 13: Effet de la radiothérapie sur la récurrence locale et la survie

Références	Traitements	Effectifs	Rechute locale	Survie 2
Livi (324)	Chirurgie seule	21	70%	np
	Chirurgie+	23	40%	np
	Radiothérapie			
HOFFMANN (171)	Chirurgie seule	22	3/22 (14%)	3 %
	Chirurgie + radiothérapie	32	0/32	90 %
ECHT 63 patientes (258)	Chirurgie seule	27	9/27 (33%)	25 %
	Chirurgie+Radiothérapie	36	0/36	44 %
CHI 38 patientes (325)	Chirurgie seule	10	5/10 (50 %)	63 % (stadel)
	Chirurgie + radiothérapie	28	6/38 (21 %)	50 % (stadesII) 62 %(stadesI); 40 %(stades II)
FERRER	Chirurgie seule	48	32/48 (66 %)	32/48 (66 %)

103 patientes (326)	Chirurgie + radiothérapie	55	14/55 (25 %)	14/55 (25 %)
SHIMM (327)	Chirurgie seule	10	7/10 (70 %)	Np
	Chirurgie + radiothérapie	14	7/14 (50 %)	
GERSZTEN (328)	Chirurgie seule	31	17/31(55%)	Np
	Chirurgie+radiothérapie	29	1/29 (3 %)	

a : stades I et II ; b : résultats à 05 ans ; np : non précisé

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. SOR 2006(73)

🌈 **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 (73)

🌈 **Doses :** Dans les séries publiées, la dose totale moyenne habituelle est de 40 à 55 Gy au niveau pelvien, La dose totale la plus fréquemment rapportée est une dose moyenne de 45 à 50 Gy au niveau pelvien. (326)(327). 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 antéropostérieur 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. (325) 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 (93) en 2011 rejoint ces résultats. Contrairement à Livi et al (329) qui ont retrouvé un taux de récurrence locale à 03 ans de 23% Chez les patientes ayant reçu une curiethérapie en addition à une radiothérapie externe contre 40% chez celle ayant reçu une radiothérapie complémentaire et 70% chez celles qui ont bénéficié d'une chirurgie seule.

Selon les recommandations 2013 du NCCN (318) une curiethérapie n'est indiquée que chez les patientes jugées inopérables d'emblée en association avec la radiothérapie externe.

Dans notre série, toutes nos patientes étaient opérables et aucune entre elle n'a été bénéficiée d'une curiethérapie

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 récurrences à 2 ans (50–70%) même dans les stades FIGO I et II. (330)

Une seule étude randomisée de monochimiothérapie adjuvante a été menée dans les sarcomes utérins par le Gynecologic Oncology Group (GOG) (331). 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 récurrences 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

(332).Lagemcitabine est administrée à la dose de 900 mg/m² passés en 90 minutes les jours 1 et 8 avec le docétaxel le 8ème 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.

Le NCCN 2013 [360] 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

Actuellement une étude prospective multi institutionnelle est menée par Hensley et al (333) 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. Les schémas thérapeutiques de première intention comprennent la doxorubicine ayant un taux de réponse de 19%, doxorubicine plus ifosfamide (taux de réponse de 17% pour l'ifosfamide seul, et 30% pour la combinaison), gemcitabine (taux de réponse de 20%), et gemcitabine plus docetaxel (taux de réponse de 36%), et la thérapie de deuxième ligne comprend pazopanib, la trabectédine, la dacarbazine ou le témozolomide ou gemcitabine plus docetaxel après l'échec du traitement par la doxorubicine (taux de réponse de 20%) (28, 172, 173). Ce qui est largement supérieur aux données retrouvées jusque là dans la littérature.

Une 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 Hensley et al (333) (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 notre série, aucune patiente n'a reçu une chimiothérapie adjuvante dans le groupe de léiomyosarcomes

3.1.2. Sarcomes du stroma endométrial :

 **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 % (295) la survie globale à 5 ans excède les 90% en raison de sa faible agressivité (333). Ces tumeurs sont souvent hormonodépendantes et l'indication d'une hormonothérapie semble plus appropriée.

 **Les sarcomes du stroma indifférenciés et 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. (274) 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 (287) 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 (318) 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.

Dans notre série, aucune patiente n'a reçu une chimiothérapie adjuvante dans le groupe de Sarcomes du stroma endométrial.

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 [395, 396]. 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. (322)

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° :13 P : 148.

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 (336,337).

En 2012, Monk et al (338) 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 2ème ou 3^{ème} ligne thérapeutique (339).

Dans notre série 3 patientes ont reçu de chimiothérapie palliative dans le groupe de léiomyosarcome ((Docétaxel+gemcitabine) : chez deux patiente et de (carboplastine + paclitaxel) : chez une patiente) et qui sont décédées avant de terminer leurs cures. Et dans le groupe de Sarcomes du stroma endométrial, une seule patiente

a été bénéficiée d'une chimiothérapie palliative et elle est décédée avant de terminer sa 2^{ème} cure de doxorubicine monothérapie.

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

Agents Chimiothérapiques	Etudes	Répondeurs/patients évaluable (N)	Répondeurs/patients évaluable (N)
Doxorubicine	Omura et al. (340)	7/28	25
Ifosfamide	Sutton et al. (341)	6/35	17
Doxorubicine– Ifosfamide	Leyvraz et al. (342)	12/25	48
	Sutton et al. (343)	10/33	30
Gemcitabine	Look et al. (344)	9/42	20
Mitomycine, doxorubicine et cisplatine	Edmonson et al. (345)	8/35	23
Doxorubicine liposomale	Sutton et al. (346)	5/32	16
Gemcitabine– Docétaxel	Hensley et al (347)	17/42	40
	Hensley et al (348)	13/48	27
	Hensley et al (349)	15/42	36
Trabectédine	Grosso et al. (350)	3/22	14
Témozolomide	Anderson et al (351)Talbot et al	2/12	17
	(352)	2/11	18

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

Tableau 15: Agents chimiothérapiques inactifs dans les stades avancés des LMS utérins.

Agents chimiothérapiques	Etudes	Répondeurs/patients évaluable (N)	Taux de réponse (%)
Aminothiadiazole	Asbury et al (353)	0/20	0
Amonafide	Asbury et al (354)	1/26	4
Cisplatine	Thigpen et al (355)	1/33	3
Diaziquone	Slayton et al. (356)	0/24	0
Etoposide / voie intraveineuse	Thigpen et al [(357)	0/28	0
Etoposide/ voie orale	Rose et al (358)	2/29	7
Mitoxantrone	Muss et al (359)	0/12	0
Paclitaxel	Gallup et al (360)	4/48	8
	Sutton et al (361)	3/33	9
Thalidomide	McMeekin et al (362)	0/29	0
Topotécan	Miller et al (363)	4/36	11
Trimétrexate	Smith et al (364)	1/23	4
Vinorelbine	Fidias et al (365)	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 (366). 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 (adria-CDDP-ifo) 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) à type : Anémie (58%), Neutropénie (58%), Neutropénie fébrile (24%), Thrombocytopénie (76%), Nausées-vomissements (21%), Rénale (3%), Décès toxiques (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 oestrogènes et/ou à la progestérone (367). 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 (368). Néanmoins une partie des léiomyosarcomes expriment les récepteurs d'oestrogènes (7-71%) récepteurs de la progestérone, (17-60%), récepteurs androgènes (40%) (369) 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). Dans l'étude de Chu et ses collègues (370), 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. (369) et Ioffe et al. (371)

En 2012, Altman et al (372) 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.

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 oestrogènes. Des possibilités de blocage oestrogénique existent avec les inhibiteurs des récepteurs aux oestrogènes comme le fulvestrant, et les inhibiteurs de l'aromatase, stéroïdiens (exémestane) ou non stéroïdiens (anastrozole et létrozole). C'est en 2001 qu'a été décrit le premier cas de récurrence de SSE contrôlé par hormonothérapie par le létrozole (374). Depuis, d'autres observations témoignent d'un bon contrôle sous létrozole de SSE au stade métastatique (375,376). L'observation la plus récente, publiée dans une revue française en 2007 (377), 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 lamétastase pulmonaire gauche était constatée 3 mois après la mise sous létrozole etcette réponse complète était maintenue à 2 ans.

Aucune patiente dans notre série n'a reçu d'hormonothérapie.

Tableau 17: Données de la littérature sur l'hormonothérapie dans les LMS utérin

Etudes	N	Récepteurs ciblés	Hormone	Réponse clinique	Durée de réponse
Uchida (378) (1996)	1	Récepteurs à La progestérone	Médroxyprogestérone	RP	3-75 ans
Hardman(379) (2007)	1	Récepteurs à l'oestrogène	Anastrozole	RP	1 an
Koivisto-Korander (380) (2007)	1	Récepteurs à La progestérone	Mifépristone	RP	3 ans
O'Cearbhaill (369)(2010)	34	Récepteurs à l'oestrogène	Anti-aromatase (74% Létrozole)	9% RP	5moins

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

Etudes	N	Traitement	Réponse clinique	Durée de Réponse (mois)
Progestatifs				
Pink (170) (2006)	3	MPA	PM RC MS	0 50 9
Brons (381) (1980)	2	MPA	RC RP	9 12
Scribner (382) (1998)	1	Meg	9% RP	20
Chu (370) (2003)	8	Meg (N=4) NOS (N=4)	RC=4 MS=3 NP=1	18-180
Anti-aromatases				
Pink (170) (2006)	5	Létrozole	RP RP RP RP PM	37 9 10 3 0
Maluf (373)(2001)	1	Létrozole	RP	9
Spano (375) (2003)	2	Aminoglutéthimide	RC RC	168 84
Leunen(376) (2004)	1	Létrozole	RP	36
Analogues GnRH				
Burke (383) (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 B 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. (Tableau n° : 18 P : 160)

La 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 utérins (384) ou de léiomyosarcomes exclusivement utérins (383), avancés, en rechute ou métastatiques, ont testé l'efficacité du thalidomide en monothérapie. Les deux études concluent à une inactivité de la 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, sorafenib 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%. (385, 386, 387)

Le Bévacicumab, 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 (388) ou avec la gemcitabine et le docétaxel (Verschraegen et al 2008 (389)).

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 bévacizumab (perforation intestinale, hémorragies, pneumothorax..) justifient la réalisation d'études supplémentaires.

Une étude de phase III sur l'association gemcitabine et docétaxel, avec ou sans bévacizumab dans le traitement des patientes à un stade avancé ou récidivant des LMS utérins est en cours aux Etats-Unis.

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). [18] Une surexpression de la COX-2 a été retrouvée dans les LMS utérins et le WT1 dans les LMS et les SSE. (54, 390)

Ainsi une immunothérapie ciblant le WT1 peut être envisagée dans le traitement des sarcomes utérins et les inhibiteurs de la COX-2 (sulindac, lécélécoxib) peuvent être utilisés dans les léiomyosarcomes COX-2-positifs. (31)

Tableau 19: Données de la littérature sur l'efficacité des thérapeutiques ciblées dans les sarcomes utérins.

Etudes	Protocole	Phase/Population	Taux de réponse
Verschraegen et al. (389)2008	Gemcitabine+ docétaxel + bévacizumab, toutes les 2 semaines	Phase I/II Sarcomes tissus mous 11/25 (44%)	11/25 (44%)
Hensley et al. (385)2009	Sunitinib 50 mg/j 4 semaines / 6	Phase II, Léiomyosarcomes utérins	2/23 (8.7%) 4/23 (17%) : Survie sans progression à 6mois
D'Adamo et al.2005 (388)	Doxorubicine 75 mg/m2 + bévacizumab 15 mg/kg	Phase II Sarcomes tissus mous;	11/17:léiomyosarcomes 7/11 : LMS utérins 2/17 (12%)
Maki et al. [(386)2009	Sorafenib 400 mg 2x/j	Phase II Léiomyosarcomes	1/37 (2.7%
Sleijfer et al. (387)2009	Pazopanib 800 mg/j	Phase II Léiomyosarcomes	1/41 (2.4%)

7. Evolution :

- ❖ Dissémination : les sarcomes utérins se disséminent par voie péritonéale aux ganglions lymphatiques régionaux et par voie hématogène particulièrement aux poumons, foie, cerveau, reins et os (391, 30, 28) par contiguïté vers les organes de voisinage.
- ❖ Rechutes : fréquentes surtout concernant les leiomyosarcomes qui rechutent dans 70 % des cas dans les 03 ans. 85% des rechutes sont métastatiques essentiellement pulmonaires (65%), plus rarement abdominales ou hépatiques. Les rechutes ganglionnaires sont rares. (392) Contrairement aux sarcomes du stroma endométrial SSE qui rechutent en intrapelvien dans 25% à 50% des cas, avec atteinte des organes pelviens, le péritoine et le grand épiploon. En fait les sarcomes endométriaux indifférenciés rechutent plus fréquemment et plutôt à distance que les SSE de bas grade. En ce qui concerne les adénosarcomes, ils récidivent dans 25% à 40% des cas (393, 394). Les récidives sont généralement pelviennes ou vaginales, mais une métastase à distance survient chez 5% des cas. [433, 435, 436]. (392, 394, 395).

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 (318) 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. PRONOSTIC:

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 62% des patientes.

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). (396–402).

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.

🚦 Léiomyosarcome utérin est également une tumeur de pronostic assez médiocre. La survie globale des patientes varie entre 22 % et 40 % à 5 ans, quelque soit le stade (398, 403–411).

La survie globale, rapportée pour l'ensemble de la population atteinte d'un ESS, est plus élevée que pour les autres sous-groupes histologiques (de 57 % à 70 % à 5 ans selon les études) [PAUTIER2000][NORDAL1996] [ECHT1990] . Ceci est essentiellement dû au très bon pronostic global des sarcomes du stroma de bas grade de malignité.

Ainsi, pour les tumeurs de bas grade, la survie à 05 ans a été respectivement de 80% et 90% dans les séries d'Evans et al. Et Pautier et al. (411).

Alors que pour les tumeurs de haut grade, la survie à 05 ans a été respectivement de 48 % et 10 % dans les séries de De Fusco et al. et Pautier et al. (412)

L'adénosarcome : est considéré comme une tumeur de bas grade mais dont l'évolution est marquée par la récurrence dans 25% –40% des cas.

Tableau 20: Survie globale à 5ans dans les léiomyosarcomes utérins.

Etudes	Nombre patients	Survie à 5ans (%)
Wu et al. 2006 (275)	51	67.4
Kapp et al. 2008 (105)	1396	65.7
Nieminen et al. 1974 (173)	71	66.2
Kahanpää et al. 1986 (176)	51	39
Gadducci et al. 1996 (274)	126	40
Nordal and Thoresen 1997 (175)	476	45.9–50.4
Chauveinc et al. 1999 (88)	32	33
Mayerhofer et al. 1999 (141)	71	65
Pautier et al. 2000 (89)	78	35
Benoit et al. 2005 (92)	34	30.2
Kokawa et al. 2006 (96)	36	16
Denschlag et al. 2007 (413)	30	40
Abeler et al. 2009 (94)	235	43
Albrektsen et al. 2009 (414)	249	68
Notre série	11	31

Tableau 21 : Survie globale à 5ans dans les sarcomes du stroma endométrial.

Etudes	Nombre patients	Survie à 5ans (%)
Nieminen et al. 1974 (173)	17	52.9
Kahanpää et al. 1986 (176)	23	61
Nordal and Thoresen 1997 (175)	124	73–83.7
Chauveinc et al. 1999 (88)	14	84
Pautier et al. 2000 (89)	7	57
Bodner et al. 2001 (223)	31	62
Sagae et al. 2004 (208)20 94.7	20	94.7
Benoit et al. 2005 (92)	12	58.5
Kokawa et al. 2006 (96)	15	25
Denschlag et al. 2007 (413)	28	82
Chan et al 2008 (289)	831	76.2
Abeler et al. 2009 (94)	85	76
Albrektsen et al. 2009 (414)	126	74
Notre série	2	0

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. (88). 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. Ce qui est en concordance avec notre étude où la première métastase était pulmonaire chez 25% des patientes atteintes de LMS et ui sont toujours en surveillance. (le nombre de patientes ui sont toujours suivie est de 4 patientes dont une entre elles présente une métastase pulmonaire) .

Une étude autopsique ancienne, menée au Roswell Park Memorial Institute (401), 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 22 : Taux de rechutes locorégionales et à distance dans les sarcomes Utérins

Etudes	Taux de Rechutes	Rechutes locales	Locales + métastases	Métastases seules
Chauveinc et al (88)	–	25.7%	–	48,6%
Pautier et al. (89)	64%	18%	16%	30%
El Hussein et al (90)	71%	27.5%	–	31%
Notre série	15,4%	0%	7,7%	7,7%

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 (105, 289,415). 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 (96).

L'âge a été étudié dans 6 études. Le cut-off été établi à 50 ans dans 3 études (434) avec un troisième groupe 50-60 ans dans l'étude de Chauveinc et al. et 50-70 dans l'étude de Nordal et al. Alors qu'il a été établi à 60 ans dans les études de Pautier et Wolfson et a été étudié comme une variable linéaire dans l'étude de Nordalet al.

1.1.2. Statut ménopausique :

Les études de Chauveinc (88) et de l'Institut Curie et de George (416) 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 (417), 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(175) 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 (418) 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 (88,90) 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 (406–408) retrouvent un impact de l'invasion myométriale sur la survie notamment la survie sans récives locales, en effet, le taux

de récidives 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 (94). Cette caractéristique pathologique a également été liée au pronostic des LMS (172) mais les données de la littérature sont contradictoires (94).

1.2.5. Envahissement vasculaire ou lymphatique :

Dans la série de Rovirosa (418) 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 récidives locales sauf pour les léiomyosarcomes selon l'étude de Denschlag (413) 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 (410, 426, 427). En parallèle d'autres études ne retrouvent pas cette association entre le grade histologique et le pronostic. (89, 275)

Plus particulièrement, l'index mitotique semble être un facteur pronostique pour la plupart des auteurs (413, 417) sauf pour Chauveinc (88) pour lequel, l'index mitotique n'est pas prédictif de survie ou de contrôle local.

Tableau 23: Evolution des sarcomes utérins en fonction de l'index mitotique.

Etudes	Index mitotique	N	Evolution
Major et al. (279)	<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. (274)	<10	26	SSM à 5ans :80%
	10-19	46	SSM à 5ans :48%
	> 20	54	SSM à 5ans :20%
Abeler et al. (94)	≤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. (419)	≤ 5	22	SG moyenne : 7.20 ans
	> 6	33	SG moyenne : 1.73 ans

1.2.7. Immunohistochimie :

Plusieurs marqueurs immunohistochimiques ont été étudiés comme facteurs pronostiques des sarcomes utérins [443]. De nombreux chercheurs se sont penchés sur la valeur pronostique des récepteurs hormonaux (œstrogène, progestérone et androgène)[462,436,463 ,56].

La positivité de ces récepteurs a été associée à une meilleure survie chez les patientes atteintes de LMS (420, 395, 50), et l'expression des récepteurs ostrogéniques a été associée à une survie globale améliorée tous types histologiques confondus. (421)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 (27,422, 423).Cependant, Nordal et al. (175) n'ont trouvé aucun impact de l'expression de la p53sur 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. (45, 395,424)

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. (45)

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 (205) (425) et le WT1 dans tous les types histologiques. (428)

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. (44, 367, 429)

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 (430) 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. 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 (431) 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 récive. 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 24 : Impact du stade FIGO sur la survie dans les léiomyosarcomes Utérins

Etudes	Stade FIGO	N	Pronostic
Salazar et al (432)	I II-IV	113 50	SG à 5ans : 53% SG à 5ans : 8%
Gadducci et al (274)	I-II III IV	90 16 20	SSM à 5ans : 54% SSM à 5ans : 6% SSM à 5ans : 0%
Kapp et al (105)	I II III IV	951 43 99 303	SS à 5ans : 75.8% SS à 5ans : 60.1% SS à 5ans : 44.9 % SS à 5ans : 28.7%
Salazar et al (433)	I II-IV	103 45	SG à 5ans : 56% SG à 5ans : 7%
Kahanpaa et al (176)	I II-IV	23 45	SG à 5ans : 74% SG à 5ans : 39%
Blom et al (431)	I-II II-IV	29 20	SG à 5ans : 52% SG à 5ans : 0%
Mayerhofer et al. (141)	I II III-IV	49 5 17	SG à 5ans : 75% SG à 5ans : 14% SG à 5ans : 0%
Giuntoli et al (206)	I II III IV	130 13 18 41	SS médiane à 5ans : 7.8ans SS médiane à 5ans : 3.7ans SS médiane à 5ans : 2.3ans 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 (274, 206, 05) 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 Beck2012. (287, 417, 286) Certains rapports, cependant, ont indiqué que la préservation ovarienne n'a pas d'influence négative sur la survie des stades précoces des SSE (31, 180, 181).

1.3.2. Statut ganglionnaire et lymphadénectomie :

La valeur pronostique de la lymphadénectomie dans les différents sous-types de sarcomes utérins reste ambiguë (432). Dans une étude réalisée par Kokawa et al. (95) une lymphadénectomie a été réalisée chez 42% des patientes atteintes tous types confondus sans aucune amélioration statistiquement significative de la survie. Kapp et al. (105) 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 (206, 208, 434).

En 2008, Chan et al. (289) 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. [348] 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 (275), 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). Pour Bodner (49), d'autres facteurs : 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 (436), une résection en marges saines lors de la chirurgie première, une petite taille tumorale, l'absence d'atypies cellulaires et le statut ménopausique (435).

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 (94), 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. (155)

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 récidives 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.

CONCLUSION

Les sarcomes utérins sont des tumeurs rares. Le diagnostic est le plus souvent postopératoire. Ils représentent 0,1 à 0,5 % 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. Et le pronostic reste mauvais.

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 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.

La chirurgie reste le traitement principal des sarcomes utérins, elle doit être radicale. Elle permet de réaliser le bilan d'extension, d'effectuer l'exérèse de la tumeur utérine et éventuellement des métastases extra utérines. Les indications des différentes thérapeutiques 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. 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.

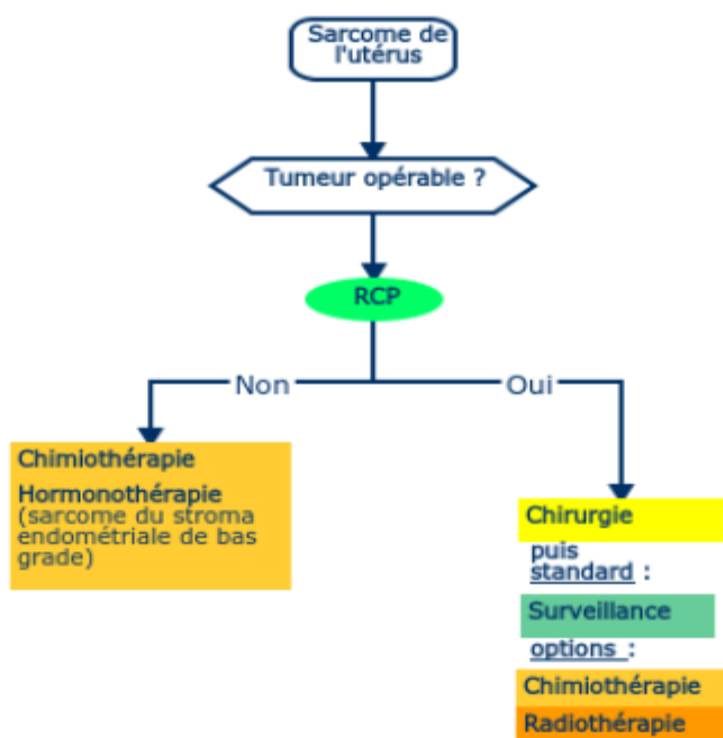


Figure 61 : vue schématique de la prise en charge initiale d'un sarcome utérin. (266)

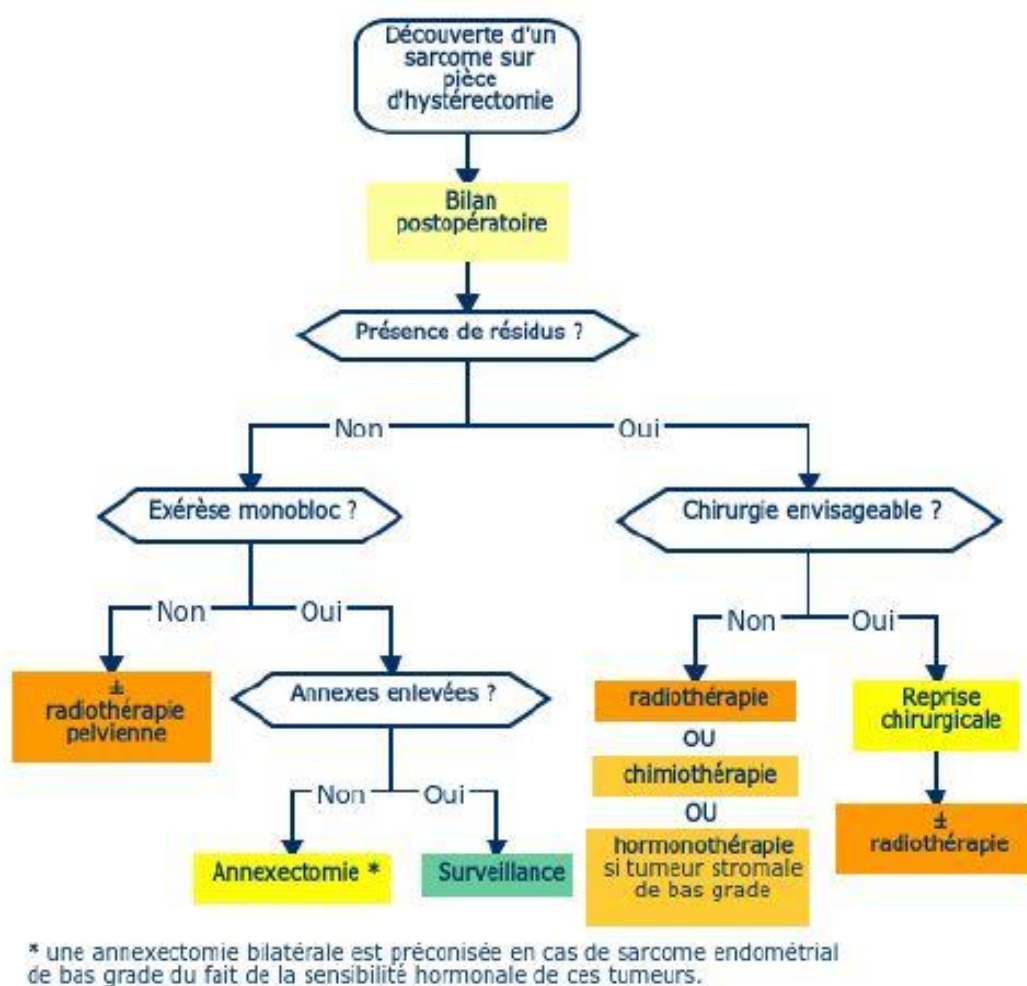


Figure 62: vue schématique de la prise en charge d'un sarcome utérin. (266)

RESUMES

RESUME

Les sarcomes utérins sont des tumeurs malignes rares, qui représentent un groupe hétérogène formé par plusieurs types histologiques.

Objectif : L'objectif de notre travail est de préciser les caractéristiques épidémiologiques des sarcomes utérins, les difficultés diagnostiques auxquelles sont confrontés les praticiens à l'étape clinique, radiologique et anatomopathologique, les modalités de la prise en charge ainsi que les différents déterminants du pronostic de ces tumeurs rares.

Patientes et méthodes : Treize cas de sarcomes utérins pris en charge au sein du service de gynécologie – obstétrique II au CHU Hassan II de Fès entre 2012 et 2016 ont été analysés rétrospectivement.

Résultats : L'âge moyen de nos patientes varie entre 44 et 73ans avec une moyenne de 56.4 ans. Des 13 patientes, 62 % sont multipares, 69 % ménopausées et 02 patientes ont un antécédent de fibrome utérin. Toutes nos patientes ont consulté pour des métrorragies. Sur le plan para-clinique, nous avons réalisé une échographie chez Dix patientes dont les résultats étaient en faveur d'un sarcome utérin dans un seul cas, l'hysteroscopie chez 08 patientes pour exploration des métrorragies post-ménopausiques et l'imagerie par résonance magnétique chez 04 patientes. Le diagnostic a été posé à l'étape préopératoire 5 fois chez 03 patientes ayant bénéficiés de l'hysteroscopie, chez une patiente ayant bénéficié d'énucléation avec morcellement d'une masse accouchée par le col et chez une patiente après étude anatomopathologique d'un produit expulsé par l'endomètre. Toutes nos patientes ont bénéficié d'un traitement chirurgical. L'analyse anatomopathologique des pièces opératoires a objectivé 11 léiomyosarcomes, et 02 sarcomes du stroma endométrial.

Cinq patientes ont bénéficié d'une radiothérapie adjuvante, l'évolution a été favorable chez 04 patiente, deux patientes ont présenté une récurrence à distance à 6mois du diagnostic initial et une entre elles ayant bénéficié d'une chimiothérapie palliative et 05patientes ont été perdues de vue.

Discussion :

Dans notre service nous avons pris en charge 13 cas de sarcomes utérins sur 72 tumeurs utérines primitives malignes opérées durant la période d'étude. soit 5,5%, en effet les léiomyosarcomes sont le type histologique le plus fréquent (85%), suivi par les sarcomes du stroma endométrial 15%.

L'âge moyen de nos patientes (56,4ans) ainsi que le statut ménopausique correspond aux données de la littérature, 69% des patientes étaient ménopausées au moment du diagnostic. L'apport de la radiologie est pauvre. L'Imagerie par résonance magnétique et tomographie par émission de positon sont les examens les plus performants. Le diagnostic de certitude est posé après analyse anatomopathologique des pièces opératoires. En ce qui concerne la prise en charge thérapeutique, la séquence chirurgie consistant en une hystérectomie avec annexectomie bilatérale suivie dans certains cas d'une radiothérapie postopératoire est le gold standard. La place de la chimiothérapie est encore discutée. Le développement de nouvelles thérapeutiques hormonales et géniques pourrait améliorer le pronostic sombre de ces tumeurs. Dont les facteurs pronostiques sont : Le stade FIGO au moment du diagnostic ; le grade ; la profondeur d'envahissement du myomètre ; le type histologique ; l'âge ; l'envahissement des espaces vasculaires et lymphatiques ; et la taille de la tumeur

Conclusion : Les sarcomes utérins sont des tumeurs malignes de mauvais pronostic dont le diagnostic est posé essentiellement à posteriori sur la pièce opératoire.

L'anatomopathologiste est souvent confronté à plusieurs difficultés diagnostiques d'où tout l'intérêt des avancées de l'immunohistochimie et de la cytogénétique. En attendant de nouvelles stratégies thérapeutiques efficaces, un diagnostic précoce en préopératoire ou préopératoire s'avère nécessaire car la survie des patientes est corrélée au stade tumoral au moment du diagnostic.

Abstract

Objective: Our study's aim was to evaluate the epidemiology, clinicopathological features, diagnosis difficulties, treatment and prognosis of uterine sarcomas.

Materials and methods: The retrospective study of THIRTEEN cases of uterine sarcoma was conducted in the department of gynecology and obstetrics II, university hospital Hassan II, Fes.

Results: The age range of presentation was from 44 to 73 years with mean of 56, 4 years. From 13 patients, 62 % was multiparous, 87, 5% menopausal. Two patients were operated for uterine leiomyoma. The main presenting symptom and clinical sign present at diagnosis are vaginal bleeding, pelvic pain and pelvic mass. Imaging procedure consisted on ultrasonography in the ten cases, hysteroscopy with biopsy in 05 cases and magnetic resonance imaging in 04 cases. The diagnosis of sarcoma was established preoperatively in three patients who benefited from hysteroscopy, in one patient who had benefited from enucleation with fragmentation of a mass delivered by the cervix and in one patient after pathological study of an endometrial expulsion product. All patients except the one, had first intention surgery, Postoperative pathohistologic analysis showed that leiomyosarcoma was present in 11 cases, endometrial sarcoma in 02 case, 04 patients were lost to view, three patients benefited from adjuvant radiotherapy, the outcome was favorable for 04 patients, two patients had a distant recurrence 6 months from the initial diagnosis and one receiving palliative chemotherapy.

Discussion: Uterine sarcomas are a heterogeneous group of rare gynecological malignant neoplasms. Our finding about frequency of leiomyosarcoma (85%) correlates with current data, followed by endometrial stromal sarcomas 15%.

The mean age of our patients (56, 4%) was compatible with the one of other reported series, 69% of patients were postmenopausal at diagnosis joining the data in the literature, contrary to the frequency of multiparous patients. Generally diagnosis is established after surgery. Actually, the gold standard is hysterosalpingoovariectomy associated with postoperative radiotherapy. Place of chemotherapy is still discussed.

Conclusion: Uterine sarcomas are rare tumors with poor prognosis. There diagnosis is almost established postoperatively. The histopathologic analysis is the main important pattern to diagnostic these tumors. While waiting for more effective chemotherapy protocols or therapeutic strategies. Early diagnosis is essential because patients' survival is correlated to tumour stage.

الملخص

السرطان الضامي للرحم هو ورم خبيث نادر ,صعب التشخيص على المستوى السريري ,التصوير بالأشعة, وكذا التشريح الدقيق. غالبا ما يتم اكتشافه اثناء الفحص المجهرى للقطع الجراحية الخاصة, الأورام الليفية العضلية, في واقع الأمر السرطان الضامي للرحم هو مجموعة من الأورام النادرة, جلها يتمثل في الساركومة العضلية الملساء, الساركومة الباطنية السودية الرحمية, والساركومة السرطانية.

قمنا بتحليل العوبات التشخيصية والعلاجية التي تشكلها هذه الأورام وضرورة التركيز على التشخيص المبكر .

وترتكز دراستنا على سلسلة من ثلاثة عشر حالة للسرطان الضامي للرحم, دونت بقسم امراض النساء والتوليد 2 بالمركز الاستشفائي الجامعي الحسن الثاني على امتداد خمس سنوات من 2012 الى 2016 .

في قسم امراض النساء و التوليد بالمركز الاستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس تم احصاء ثلاثة عشرة حالة حالة للسرطان الضامي للرحم من بين اثنان و سبعون حالة مرض خبيث للرحم وهذا على توافق مع الدراسات السابقة مثل الساركومة العضلية الملساء 85 بالمائة متبوعة ب الباطنية السودية للرحم بنسبة خمسة عشر بالمئة. العمر المتوسط للمرضى 54, 4 سنة وهو على تتوافق مع الدراسات المتواجدة. في مجموعتنا اثنان من المرضى لديهم سوابق اورام الليف العضلي.

خضع 92 بالمئة من المرضى الى عملية جراحية اولية بينما توجب على واحدة منهم الخضوع لعملية جراحية ثانية لتكملة العلاج ,المتابعة و المراقبة لذى المرضى كانت ايجابية لذى اربعة مرضى بينما سجل انتشار المرض في اعضاء اخرى عند اثنان من المرضى بعد مدة ستة اشهر, فيما فقدنا التواصل مع خمس من المرضى.

مردودية الفحص السريري وكذا الفحوصات المكملّة محدودة, تشخيص المرض تم في جل الاحيان بعد الفحص النسيجي للقطع الجراحية , يركز العلاج على الجراحة المتمثلة في استئصال الرحم بالضافة الى العلاج بالاشعة.

ANNEXES

Fiche d'Exploitation des dossiers

Nom, prénom : Identité du patient(IP) :

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 1ère grossesse : Allaitement :

Médicaux:

Diabète : OUI ☐ NON ☐

HTA : OUI ☐ NON ☐

Obésité : OUI ☐ NON ☐

Radiothérapie pelvienne : OUI ☐ NON ☐

Néoplasiques :

Autres :

Chirurgicaux:

Toxiques:

Antécédents familiaux :

Circonstances de découverte :

.....

Examen clinique :

Examen général : Etat général : ☐ Poids : ☐ TA : ☐ T° : ☐ IMC : ☐

Conjonctives :

Examen gynécologique :

Examen au speculum :

Aspect du col : sain ☐ pathologique :

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 : Sus pubienne ☐ Endovaginale : ☐

.....

Hystéroscopie:

Curetage biopsique:

TDM:

IRM:

Bilan d'extension :

Radiographie thorax:

FCV :

Echographie abdominale:

TDM thoracoabdominale:

UIV:

Cystoscopie :

Rectoscopie :

Traitement :

Chirurgie :

Geste:

→ Complication immédiats :

.....

→ Données anatomo-pathologiques :

Type histologique :

Léiomyosarcome ☐ Sarcome du stroma endométrial ☐ Adénosarcome ☐

Autres.....

Infiltration myométriale : superficielle ☐ profonde ☐

Immunohistochimi :

Grade :

Stade FIGO :

→ **Décision de l'RCP :**

Curithérapie:

Radiothérapie:

Chimiothérapie:

Hormonothérapie:

Surveillance:

Moyens et rythme :

→Complications :

Court terme :.....

Long terme :.....

Récidive loco régionale :

OUI ☐

NON ☐

Quand :..... Type :.....CAT :.....

Métastases à distance :

Survie : 5ans ☐

BIBLIOGRAPHIE

1. Sarcomes utérins : expérience du centre du cancer de Lalla Salma de Casablanca S. Majdoul*, C. Lahmamssi Service de radiothérapie, CHU Ibn-Rochd, Casablanca, Maroc P5
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 imTyphus Abdominalis , pp 84–86. Leipzig, Vogel, 1864.
7. Ober WB, Tovell HM : Mesenchymal sarcomas of the uterus.The American Journal of Obstetrics and Gynecology1959; 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 Gynecol94:101, 1966.
10. Kempson RI, 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. P. Barrière, M.-L. Langlois, S. Mirallié, M. Jean : Embryologie de l'appareil génital féminin Encycl. Med. Chir, Gynécologie, 10-A-08, 2007.
14. Elaine M. Marieb. Physiologie et Anatomie humaine. Traduction française : c ERPI, 1999.
15. A. Lahlaïdi. Anatomie topographique. Volume II
16. H. Rouviere. Anatomie humaine. Descriptive et Topographique. Tome II
17. [http// : Georges Dolisi. free. fr / Schemas/ ovaires-utérus](http://www.georgesdolisi.free.fr/Schemas/ovaires-uterus)
18. Frank H. Netter, MD : atlas d'anatomie humaine ,4em edition 2007,p :370-371
19. Keith Lean Moore, Arthur F. Dalley, Jean-Pol Beauthier. Anatomie médicale.
20. C. Bergeron : Histologie et physiologie de l'endomètre normal. Encycl. Med. Chir, Gynécologie, 31-L-10, 2006
21. Elaine Nicpon Marieb, Katja Hoehn : Anatomie et Physiologie Humaines. 8ème édition 2010.
22. Siham ouguilit : Sarcomes uterins : approche diagnostic et therapeutique apropos de 10 cas, these N : 111, FMPR, 2013
23. Weinberg A. R. The biology of cancer Garland science. Taylor and Francis group LLC 2007; 57: 759-75.
24. Griffiths A, Miller, Jeffrey H, Suzuki, David T, Lewontin al. Introduction à l'analyse génétique. New York W.H. Freeman and company 2002; 19: 1645-55.
25. Gronbaek K, Hother C, Jones P.A. "Epigenetic changes in cancer." Aprnis 2007; 115: 1039-59.
26. Goldsby R, Kindt, Thomas J, Osborne, Barbara A. Immunologie. New York Freeman and company 2003; 40: 125-9.

27. Sarcoma of the Uterus. Guideline of the DGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/074, August 2015) Uterine Sarkome. Leitlinie der DGGG (S2k-Level, AWMF-Registernummer 015/074, August 2015)
28. Uterine sarcoma Part I Uterine leiomyosarcoma: The Topic Advisory Group systematic review Kuo-Chang Wen 1, Huann-Cheng Horng , Peng-Hui Wang *, Yi-Jen Chen Ming-Shyen Yen Heung-Tat Ng, the Taiwan Association of Gynecology Systematic Review Group 2017
29. SARCOMES UTERINS Les différentes entités anatomopathologiques Céline Charon Barra Réunion Annuelle Bourgogne / Franche-Comté 2015
30. Uterine sarcoma Part II Uterine endometrial stromal sarcoma: The TAG systematic review Huann-Cheng Horng a, Kuo-Chang Wen , Peng-Hui Wang , Yi-Jen Chen Ming-Shyen Yen a, b, Heung-Tat Ng a, d, The Taiwan Association of Gynecology Systematic Review Group
31. Amant F, Coosemans A, Debiec-Rychter M, Timmerman D, Vergote I : Clinical management of uterine sarcomas. Lancet Oncol 2009 ; 10:1188-1198.
32. D. CREASMAN : Clinical gynecologic oncology. Six edition 2002
33. M. R. HENDRICKSON, F. A. TAVASSOLI, R. L. KEMPSON ET AL : World Health Organisation Classification of Tumours. Pathology and genetic tumours of the breast and female genital organs. Edition 2003.
34. W. J. HOSKIN, CARLOS. A. PEREZ. ROBERT C. YOUNG : Corpus: Mesenchymal Tumors. Principles and practice of gynecologic oncology. Third edition 2000.
35. P. J. RIDDLE, C. B. ECHETA, S. MANEK ET AL : Retrospective study of management of uterine sarcomas at Oxford 1990-1998: Role of adjuvant treatment. Clinical Oncology 2002; 14: 54-61

36. EPU : Pathologie tumorale du corps utérin. 1er et 2 octobre 1998 Académie Internationale de pathologie. Division française.
37. S. RAMMEH-ROMMANI, M. MOKNI, W. STITA ET AL : Les tumeurs musculaires lisses de l'utérus : Etude épidémiologique et anatopathologique rétrospective de 2760 cas. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2005 ; 34 : 568–571.
38. Endometrial stromal tumours revisited: an update based on the 2014 WHO classification
Rola H Ali, 1 Marjan Rouzbahma 2015
39. D'Angelo, E et Prat, J : Uterine sarcomas: a review. Gynecologic oncology, 2010, vol. 116, no 1, p. 131–139. IP, Philip PC, Cheung, Annie NY : Pathology of uterine leiomyosarcomas and smooth muscle tumours of uncertain malignant potential. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gy
40. Fatteneh, A Travassoli and D Peter : world health organization classification of tumors, Pathology and genetics Tumors of the breast and genital female organs, Lyon, Edited by IARC
2003 naecology, 2011, vol. 25, no 6, p. 691–704
41. Atkins K, Bell S, Kempson R, Hendrickson M (2001) : Myxoid smooth muscle tumors of the uterus. Modern Pathol 14:132A.
42. Kung ME, Dickersin Gr, Scully RE (1982) : Myxoid leiomyosarcoma of the uterus. A report of six cases. Am J Surg Pathol 6:589–598.
43. N .boussefeha : les sarcomes utérins à propos de 8 cas, FMPF, n° :75, FMPF, 2008
44. 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.

45. 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.
46. R.J, Kurman, M D : Blaustein's pathology of the female genital tract, 5^{eme} édition, 2002
47. McCluggage WG : Recent advances in immunohistochemistry in gynaecological Pathology. *Histopathology* 2002;40:309–326.
48. Abeler VM, Nenodovic M : Diagnostic immunohistochemistry in uterine sarcomas: a study of 397 cases. *Int J Gynecol Pathol* 2011;30:236–243.
49. Leitaó 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.
50. Toki T, Shimizu M, Takagi Y, Ashida T, Konishi I : CD10 is a marker for normal and neoplastic endometrial stromal cells. *Int J Gynecol Pathol* 2002;21:41–7.
51. 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: 465–71.
52. 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.
53. Sotobori T, Ueda T : Prognostic significance of Wilms tumor gene (WT1) mRNA expression in soft tissue sarcoma. *Cancer* 2006 : 106 :2233–40.

-
54. F .Boubker les sarcomes uterins : aspects cliniques et therapeutiques (serie de l'INO à propos de 11 cas), FMPR, these n°164,2008.
 55. Memarzadeh S, Mundt AJ, Berek JS : Uterine sarcoma: Classification, clinical manifestations, and diagnosis UpToDate sept. 10, 2012.
 56. L. KABWA, J. P. MATTEI. S. ELOITet al : L'adénosarcome utérin : A propos d'un cas d'adénosarcome utérin et vaginal dans un contexte de prolapsus remanié. Journal de chirurgie 1997. 134 : 80–85.
 57. F. FATNASSI, F. AMRI : L'adénosarcome utérin : A propos d'un cas. J de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 2005 ; 34 : 270–272.
 58. P. B. CLÉMENT, R. E. SCULLY : Mullerian adenosarcoma of the uterus: A clinicopathologic analysis of ten cases of a distinctive type of mullerian mixed tumor. Cancer 1974; 34: 1138 1149.
 59. Clement PB, Scully RE (1990) : Müllerian adenosarcoma of the uterus: a clinicopathologic analysis of 100 cases with a review of the literature. Hum Pathol 21:363–381.
 60. Oda Y, Nakanishi I, Tateiwa T (1984) : Intramural müllerian adenosarcoma of the uterus with adenomyosis. Arch Pathol Lab Med 108(10):798–801.
 61. Kaku T, Silverberg SG, Major FJ et al (1992) : Adenosarcoma of the uterus: A Gynecologic Oncology Group clinicopathologic study of 31 cases. In J Gynecol Pathol 11:75–88.
 62. Kerner H, Lichtig C (1993) : Müllerian adenosarcoma presenting as cervical polyps; a report of seven cases and review of the literature. Obstet Gynecol 81:655–659.

63. Chiang S, Oliva E. Cytogenetic and molecular aberrations in endometrial stromal tumors. *Hum Pathol* 2011;42:609–17 [Erratum: *Hum Pathol* 42(10):1580 (2011)]
64. Sait SN, Dal Cin P (1988) : Consistent chromosome changes in leiomyosarcoma. *Cancer Genet Cytogenet* 35 : 47–50.
65. Sreekantaiah C, Davis JR (1993) : Chromosomal abnormalities in leiomyosarcoma. *Am J Pathol* 142 :293–305.
66. Iliszko M, Mandahl M (1998) : Cytogenetics of uterine sarcomas : presentation of eight new cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 71 :172–176.
67. Han K, Lee W (1994) : Comparison of chromosome aberrations in leiomyoma and leiomyosarcoma using FISH on archival tissues. *Cancer Genet Cytogenet* 74 : 19–24.
68. Brynn Levy, Tanmoy Mukherjee : Molecular Cytogenetic Analysis of Uterine Leiomyoma and leiomyosarcoma by Comparative Genomic Hybridization : *Cancer Genet Cytogenet* 121 : 1–8 (2000).
69. Lessick M, Israel (1990) : Leiomyosarcoma in a patient with trisomy 8 mosaicism. *J Med Genet* 27 : 643–644.
70. Forus A, Weghuis DO (1995) : Comparative genomic hybridization analysis of human sarcomas I : occurrence of genomic imbalances and identification of a novel major amplicon at 1q 21– q22 in soft tissue sarcomas. *Genes Chromosomes Cancer* 14 :8–14.
71. Lina Wang, M.D, Juan C. Felix, USA, the Proto-oncogene C-Kit is expressed in leiomyosarcoma of the uterus, *Gynecologic Oncology*, 90, 402–406 , 2003
72. Standards Options et Recommandations 2006 pour la prise en charge des patients atteints de sarcomes des tissus mous, FNLC.

73. N.M'JAHAD les sarcomes uterins : (à propos de 8 cas), FMPF, these n°035,2015.
74. Uterine sarcoma – current perspectives Charlotte Benson¹ Aisha B Miah^{1,2} Sarcoma Unit, Royal Marsden Hospital, ²Department of Radiotherapy and Imaging, The Institute of Cancer Research, London, UK International Journal of Women's Health 2017
75. Prise en charge des sarcomes utérins en 2015 Patricia Pautier GUSTAVE ROUSSY cancer campus grand Paris
76. Gadducci A, Cosio S, Romanini A, et al. The management of patients with uterine sarcoma debated clinical challenge. Crit Rev Oncol Hematol. 2008;65:129–142.
77. 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.
78. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: Report from the RARECARE project C.A. Stiller a, [†], A. Trama b, D. Serraino c, S. Rossi d, C. Navarro e, M.D. Chirilaque e, P.G. Casali b, The RARECARE Working Group 2012
79. K.S. Olah, H.Gee, S.Blunt, J.A. Dunn, K. Kelly and K.K. Chan ; art1 Retrospective Analysis of 318 Cases of Uterine sarcoma Eur Cancer, Vol.27, No.9,pp, 1095–1099, 1991.
80. Sengupta cBS, Sparke B : Uterine sarcoma in Jamaican women : A 15-year clinicopathologic study ; JR Coll Surg Edinb 26 : 94–98,1981.
81. 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.

82. Les sarcomes utérins en Tunisie : étude rétrospective à propos de 14 cas
Uterine sarcoma in Tunisia: Retrospective study about 14 cases N. Bouzid a*, S. Kanoun Belajouza a, H. Boussen b, N. Bouaouina a
83. Sarcomes utérins : expérience du centre du cancer de Lalla Salma de Casablanca S. Majdoul*, C. LahmamssiService de radiothérapie, CHU Ibn-Rochd, Casablanca, Maroc 2017 P54
84. Uterine Sarcoma: Clinical Presentation, Treatment and Survival Outcomes in ThailandChalermrat Potikul, Siriwan Tangjitgamol*, Jakkapan Khunnarong, Sunamchok Srijaipracharoen, Thaovalai Thavaramara, Kamol Pataradool 2016
85. Uterine leiomyosarcoma: Epidemiology, contemporary treatment strategies and the impact of uterine morcellationStephanie Ricci , Rebecca L. Stone , Amanda N. Fader a Division of Gynecologic Oncology,Women's Health Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA b Kelly Gynecologic Oncology Service, Department of Gynecology and Obstetrics, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, MD, USA 2017
86. Uterine leiomyosarcoma: epidemiology, pathology, biology,diagnosis, prognosis and treatment Julien Hadoux1, Philippe Morice2, Catherine Lhommé1, Pierre Duvillard3, Corinne Balleyguier4, Christine Haie-Meder5, Sébastien Gouy2, Catherine Uzan2, Renaud Mazon5, Youssef Tazi1, Alexandra Leary1, Florence Duffaud6, Patricia Pautier1 2013
87. 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

88. 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.
89. El Husseiny 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.
90. 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. 234
91. Benoit L, Arnould L, Cheynel N, Goui S, Collin F, Fraise J, et al. The role of surgery and treatment trends in uterine sarcoma. *Eur J Surg Oncol* May 2005;31(4):434–42. (93) 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
92. Abeler VM, Røyne O, Thoresen S et al : 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.
93. Sampath, Sagus, Schultheiss., 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.
94. Kokawa K, Nishiyama K, Ikeuchi M, 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. 157

95. Koivisto-Korander, Riitta, Butzow, 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
96. Oliva E, Young RH, Clement PB, Scully RE. Myxoid and fibrous endometrial stromal tumors of the uterus: a report of 10 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1999;18(4):310– 9.
97. Michalas S, Creatsas G, Deligeoroglou E, Markaki S. High-grade endometrial stromal sarcoma in a 16-year-old girl. *Gynecol Oncol* 1994;54(1):95– 8.
98. Wang KC, Liang DC, Su TH, Hung FY, Yang YC. High-grade endometrial stromal sarcoma in a 10-year-old girl: case report.
99. A. Berchuck, S.C. Rubin, W.J. Hoskins, Treatment of endometrial stromal tumors. *Gynecol Oncol* 36 (1990), pp. 60–65.
100. Abbes M, Guillaume B, Vershoore J, Namer M. A propos de 27 cas de forme rare du cancer du corps de l'utérus. *Rev fr Gynecol. Obstet.*, 1984, 79, 2: 97–100
101. El Haloui SG, Bensaid F, Nabil S, et al : 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.
102. Naim, A., Bouchbika, Z., et al. Management of Uterine Sarcomas. *Journal of Cancer Therapy* 2012, 3(5), 621–626..
103. 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.
104. Tinkler SD, Cowie VJ. Uterine sarcomas: a review of the Edinburgh experience from 1974 to 1992. *Br J Radiol* 1993;66:998–1001.

105. Oliva E, Clement PB, Young RH. Mesenchymal tumours of the uterus: selected topics emphasizing diagnostic pitfalls. *Curr Diagn Pathol* 2002;8: 268–82
106. New York State cancer registry: Time Trends in Cancer Incidence in New York State, 1977–85 Albany, NY, New York State department of Health, 1990.
107. Polednak AP: Incidence of soft-tissue cancers in blacks and whites in new York State. *Int. J cancer* 38: 21–26, 1986.
108. Arrasta, M.D., R G. Rachel G .F Ruchter, M. clark, B.A, M .maiman. Uterine Carcinosarcomas Incidence and Trends in Management and Survival *Gynecologic Oncology* 65, 158–163 (1997)
109. R.R Nordal and S.O. Thoresen, Uterine Sarcomas in Norway 1956–1992 : Incidence, Survival and mortality, norway, *European Journal of cancer* vol. 33, No. 6, pp. 907–911, 1997.
110. Sherman ME, Devesa SS. Analysis of racial differences in incidence, survival, and mortality for malignant tumors of the uterine corpus. *Cancer* 2003; 98: 176.
111. L. Carvalho, O. Sousa, N. Stas, M.J. Bento, E. Vieira : Uterine Sarcomas confined to the corpus : A twenty year experience at instituto português de oncologia– Centro Do Porto
112. L. Ivi, F. paiar, N. Shah, P. Blake, A. Villanucci : uterine Sarcoma : twenty–seven years of experience, *int J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, vol. 57, no. 5, pp. 1366–1373, 2003
113. Ali haberal, Fluya Kayikçioğlu, et al: Endometrial stromal sarcoma of the uterus : analysis of 25 patients. *Turkey European Journal of obstetrics and Gynecology and Reproductive biology*, Volume 109, Issue 2 pages 209–213, 15 August 2003

114. D. S. SHIMM, D. A. BELL, A. F. FULLER ET AL. Sarcoma of the uterine corpus: Prognostic factors and treatment. *Radiotherapy and Oncology* 1984; 2: 201–207.
115. Polednak AP: Incidence of soft-tissue cancers in blacks and whites in new York State. *Int. J cancer* 38: 21–26, 1986.
116. Arrasta, M.D., R G. Rachel G .et al :Uterine Carcinosarcomas Incidence and Trends in Management and Survival *Gynecologic Oncology* 65,158–163 (1997)
117. Schwartz SM, Weiss NS. Marital status and the incidence of sarcomas of the uterus. *Cancer Res* 1990; 50:1886– 1889.
118. 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.
119. 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.
120. K.S.Olah, H.Gee, S.Blunt, et al :art1 Retrospective Analysis of 318 Cases of Uterine sarcoma, ; *Eur Cancer*, Vol.27, No.9, pp, 1095–1099, 1991.
121. Z. SCHWARTZ, R. DGANI, M. LANCET, I. KESSLER. Uterine sarcoma in Israel: A study of 104 cases. *Gynecologic Oncology* 1985; 20: 354–363.
122. Klaus mayerhofer, Andreas Obermair, et al: leiomyosarcoma of the uterus: A Clinicopathologic multicenter study of 71 cases,. *Gynecologic oncology* 74, 196– 201, 1999
123. Schwartz SM, Weiss NS, 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.

124. Geracy P., Maggio S., Adragna F : Uterine sarcoma: a retrospective study of 17 cases; Eur. J. Gynecol., Oncol.; 1988; 9, 6:497–501
125. Pautier P.Sarcomes utérins.Oncologie 2007;9:137–43.
126. Harlow B, Weiss N, Lofton S : The epidemiology sarcoma 1989–1999.Gynecol Oncol 2004; 93: 204–8of sarcomas of the uterus.JNCI 1986 76: 399–402
127. 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.
128. Omura GA, Blessing JA, Major F et al : A randomised clinical trial of adjuvantadriamycin in uterine sarcomas : a gynecologic oncology group study. J clinoncol1985 ; 3 :1240.
129. 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.
130. 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
131. 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.
132. 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.

133. 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.
134. Bergman L, Beelen ML, Gallee MP, et al : Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. *Comprehensive Cancer Centres' ALERT Group. Assessment of liver and endometrial cancer risk following*
135. M.A. Killackey, T.B. hakes and V.K. Pierce : Endometrial adenocarcinoma in breast cancer patients receiving antioestrogens. *Cancer Treat Rep* 69 (1985), pp. 237–238
136. Hardell L. Tamoxifen as risk factor for carcinoma of corpus uteri. *Lancet* 1988;2:563.
137. Martin EA, Brown K, Gaskell M, et al : Tamoxifen DNA damage detected in human endometrium using accelerator mass spectrometry. *Cancer Res* 2003;63:8461—5.
138. Giorda G, Franceschi L, Crivellari D, et al : Determination of tamoxifen and its metabolites in the endometrial tissue of long-term treated women. *Eur J Cancer* 2000;36:S88—9.
139. Mayerhofer K, Obermair A, et al. Leiomyosarcoma of the uterus: a clinicopathologic multicenter study of 71 cases. *Gynecol Oncol* 1999;74:196—201.
140. Le Bouedec G, Auvray H, et al : Uterine sarcoma in patients receiving tamoxifène therapy. A propos of 2 cases. *Rev Med Interne* 2001;22:881—5.
141. 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.

142. 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.
143. 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.
144. Yildirim Y, Inal MM, Sancı M, et al : Development of uterine sarcoma after tamoxifen treatment for breast cancer: report of four cases. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:1239—42.
145. 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.
146. Kloos I, Delaloge S, Pautier 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.
147. Fotiou S, Hatjieleftheriou G, et al : 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.
148. Wickerham DL, Fisher B, et al : Association of tamoxifen and uterine sarcoma. *J Clin Oncol* 2002;20:2758—60.
149. Wysowski DK, Honig SF, Beitz J : Uterine sarcoma associated with tamoxifen use. *N Engl J Med* 2002;346:1832—3.
150. McCluggage WG, McManus DT, Lioe TF, Hill CM : Uterine carcinosarcoma in association with tamoxifen therapy. *BJOG* 1997;104:748—50.

151. Van Leeuwen FE, Benraadt J, et al. Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. *Lancet* 1994;343:448—52.
152. Zimmerman R, Westhoff CL : Multiple primary cancers. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 397—416.
153. 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.
154. Aaro LA, Symmonds Re, Dockerty Mb: Sarcoma of the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 94:101, 1966.
155. ACOG Committee Opinion. No. 336: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol* 2006;107:1475—8.
156. 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.
157. Coombes RC, Kilburn LS, et al. Intergroup exemestane study: survival and safety of exemestane versus tamoxifen after two to three years' tamoxifen treatment (intergroup exemestane study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:559–70.
158. Altaras MM et al. Role of prolonged stimulation of tamoxifen therapy in the etiology of endometrial sarcomas. *Gynecol Oncol* 1993 ; 49 :255–8.
159. Fisher B, Costantino JP, et al. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer Patients : findings from the national surgical adjuvant breast and bowel project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994 ; 86 : 527–37.

160. Silva EG, Tornos CS, Follen-Mitchel M : Malignant neoplasms of the uterine corpus in patients treated for breast carcinoma : the effects of tamoxifen. *Int J Gynecol Pathol* 1994 ; 13 : 248–58
161. McCluggage WG, Varma M, Weir P, Bharucha H :Uterine leiomyosarcoma in patient receiving tamoxifen therapy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996 ; 75 : 593–5.
162. Chew SB, Carmald H, Gillett D. Leiomyosarcoma of the uterus in a woman on adjuvanttamoxifen therapy. *The Breast* 1996 ; 5 : 429–31.
163. Beer TW, Buchanan R, Buckley CH : Uterine stromal sarcoma following tamoxifen treatment. *J Clin Pathol* 1995 ; 18 : 596
164. Sasco AJ, Ah-Song R, Gendre I, Zlatoff P, et al.Cancer de l'endomètre et tamoxifène. Discussion à partir d'une série de cas. *Bull Cancer* 1997 ; 84 : 51–60
165. Pang LC. Endometrial stromal sarcoma with sex cord-like differentiation associated with tamoxifen therapy. *Southern Med J* 1998; 91 : 592–4.
166. Sabatini R, Difazio F, Loizzi P : Uterine leiomyosarcoma in a postmenopausal woman treated with tamoxifen : case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 1999; 20 : 327–9.
167. G. Le Bouëdec et al : Sarcome utérin survenant au cours d'une hormonothérapie par tamoxifène. *4Rev Méd Interne* 2001 ; 22: 881–5.
168. Pink D, Lindner T, Mrozek A, et al : 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.
169. Hoffman M, Roberts W.S, Cavanagh D.Second pelvic malignancies following radiation therapy for cervical cancer.*Obstet Gynecol Surv* 1985 ; 40 : 611–7

170. 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
171. Nieminen U, Soderlin E. Sarcoma of the corpus uteri : Results of the treatment of 117 cases. Strahlentherapie Jul 1974;148(1):57–61.
172. Boice J.D Jr, Day N.E, Anderson a. Second cancers following radiation treatment for cervical cancer : an international collaboration among cancer registries. J . Natl Cancer Inst 1985 ; 74 : 955–75
173. Nordal RR, Thoresen SO. Uterine sarcomas in Norway 1956–1992: incidence, survival and mortality. Eur J Cancer May 1997;33(6):907–11.
174. Kahanpaa KV, Wahlstrom T, Grohn P, et al :. Sarcomas of the uterus: a clinicopathologic study of 119 patients. Obstet Gynecol Mar 1986;67(3):417–24.
175. Pothuri B, Ramondetta L, Martino M : Deavers MT, Development of Endometrial cancer After Radiation Treatment For Cervical Carcinoma. Obstetrics & Gynecology 2003 ;101 : 941– 945
176. Boice JD Jr, Engholm G, et al. Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. Radiat Res 1988 ; 116 : 3–55.
177. L.Carvalho, O.Sousa, N.Stas, M.J. Bento, E.Vieira : Uterine Sarcomas confined to the corpus : A twenty year experience at Instituto português de oncologia– Centro Do Porto
178. Phillippe E, Charpin C (1992) : Utérus, tumeurs malignes. In : pathologie gynécologique et obstétricale. Paris, Masson, pp 141–3
179. 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– 5.

180. Lehtonen HJ, Kiuru M, et al :Increased risk of cancer in patients with fumarate hydratase germline mutation. *J Med Genet* 2006;43:523–6.
181. Ylisaukko-oja SK, Kiuru M, Lehtonen HJ, 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.
182. Kleinerman RA, Yu CL, Little MP, et al : Variation of second cancer risk by family history of retinoblastoma among long-term survivors. *J Clin Oncol* 2012, 30(9):950– 957.
183. Francis, Jasmine H., et al. Increased risk of secondary uterine leiomyosarcoma in hereditary retinoblastoma. *Gynecologic Oncology* 124.2 (2012): 254–259. 2012
184. E. Gonzalez-Bosquet, J. M. Martinez-Palones, et al : —Uterine Sarcoma: A Clinicopathological Study of 93 Cases, || *European Journal of Gynaecological Oncology*, Vol. 18, No. 3, 1997, pp. 192–195.
185. Hensley ML, Barrette BA, Baumann K, Gaffney D, Hamilton AL, Kim JW, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review: uterine and ovarian leiomyosarcomas. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:S61e6.
186. Hensley ML, Ishill N, Soslow R, Larkin J, Abu-Rustum N, Sabbatini P, et al. Adjuvant gemcitabine plus docetaxel for completely resected stages IeIV high grade uterine leiomyosarcoma: results of a prospective study. *Gynecol Oncol* 2009;112:563e7.
187. Aspects thérapeutiques et pronostiques des sarcomes utérins: à propos de 12 cas de l'Institut National d'Oncologie de Rabat 2 Service de gynécologie obstétrique et endocrinologie, Maternité Souissi, Université Mohammed V Souissi, Rabat, Morocco ISSN : 2351–8014 Vol. 28 No. 2, Jan. 2017

188. 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.
 189. McMeekin, D. Scott. Sarcoma of the uterus. *Clinical Gynecologic Oncology* 2012 eighth edition p 175.
 190. Olah, Coindre JM, Trojani M et al. Reproducibility of a histopathologic grading system for adult soft tissue sarcoma. *Cancer* 1986;58(2):306–9.
 191. E. Vieira L. Carvalho, O. Sousa, N. Stas, M. J. Bento: Uterine Sarcomas confined to the corpus : A twenty year experience at Instituto Português de Oncologia–Centro Do Porto
 192. Kjellberg Lennart, Boquist Lennart, et al: Flow cytometric analysis of uterine sarcomas. *Sweden Gynecologic Oncology* 55, 339–342 (1994)
 193. K.S. Olah, H. Gee, S. Blunt et al : art1 Retrospective Analysis of 318 Cases of Uterine sarcoma, *Eur Cancer*, Vol.27, No.9, pp, 1095–1099, 1991.
 194. Potier A, Opinel M :(1994) *Ecographie en gynécologie* Editions Techniques–EncyclMed Chir (Paris–France), gynécologie 69–A–10, 23 p.102
 195. Parker WH, Fu YS, Berek JS : Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. *Obstet Gynecol* 1994;82: 414–8.
 196. Peter E. Schwartz, MDT, Michael G. Kelly : Malignant Transformation of Myomas: Myth or Reality? , *Obstet Gynecol Clin N Am* 33 (2006) 183– 198
 197. Ben Amara F, Idrissi A, Khemiri H , et al : Le Léiomyosarcome utérin. À propos de 7 observations et revue de la littérature. *Tunis Med* 2004 ; 82 : 223–8.(200)
- American Cancer Society. Uterine sarcoma. Atlanta, Ga: American Cancer Society;2013.

198. Aaron Lupovitcha,T, Edwin R :Englandb, Ruey Chen Non-puerperal uterine inversion inassociation with uterine sarcoma Case report in a 26-year-old and review of the literature.Gynecologic Oncology 97 (2005) 938-941
199. Ashley S. Casea, Tyler O. Kirbya : A case report of rhabdomyosarcoma of the uterusassociated with uterine inversion, Gynecologic Oncology 96 (2005) 850-853
200. Puliyaath.G, Krishman.N : Endometrial stromal sarcoma : A review of the literature.Indian journal of medical and paediatric oncology vol33 issue1. 2012
201. Farhat, Mirna H., Hobeika, Et Al : Uterine mullerian adenosarcoma with sarcomatousovergrowth fatal recurrence within two weeks of diagnosis: a case report. Journal of medical case reports, 2007, vol. 1, no 1, p. 103
202. Ayhan A, Tuncer Z S, Tanir M,et al :Uterine sarcoma: The Hacettepe hospital experience of88 consecutive pateints. Eus J Gynaecol Oncol. 1997; 18(2): 146-8.
203. Giuntoli RL, Metzinger DS, DiMarco CS, et al : Retrospective review of 208 patientswith léiomyosarcome of the uterus: prognostic indicators, surgical managment, andAdjuvant therapy. Gynecol Oncol. 2003;89(3):460-9.
204. Wang X, Khoo US, Xue WC, Cheung AN : Cervical and peritoneal fluid cytology of uterine sarcomas. Acta Cytol 2002;46:465-469.
205. Sagae S, Yamashita K, Ishioka S et al : Preoperative diagnosis and treatment results in 106 patients with uterine sarcoma in Hokkaido, Japan. Oncology 2004;67:33-39.
206. 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.

-
207. M.Ueda ; M. Otsuka ; M.Hatakenaka;S.sakai : MR imaging findings of uterine endometrial stromal sarcoma : differentiation from endometrial carcinoma. Eur Radiol 28–33 ; 11 ; 2001.
 208. Ghokhan Pekindil, Ozum Tuncyurek, sebnem orgue: A case of endometrial stromalsarcoma with curvilinear calcification. Gynaecologic oncology; volume 98, Issue 2, pages 318–321, august 2005.
 209. Cacciatore B, Lehtovirta P, Wahlstrom T : ultrasound findings on uterine mixed mullerian sarcomas and endometrial stromal sarcomas ; Gynecol Oncol.35 ; 1989 ; 290–293.
 210. Kim, J. A., Lee, M. S., & Choi, J : Sonographic findings of uterine endometrial stromalsarcoma. Korean Journal of Radiology, 2006 7(4), 281–286.
 211. Shah, S. H., Jagannathan, J. P., Krajewski : Uterine Sarcomas: Then and Now.American Journal of Roentgenology, 2012 (199, 213–223).
 212. Ying, Huang, Da, Liu, Et Luo, Jiang : Uterine leiomyosarcoma misdiagnosis as leiomyomatosis by sonography: case reports and review of the literature. 2012
 213. Exacoustos C, Romanini ME, Amadio A et al : Can Gray–Scale and Color Doppler Sonography Differentiate between Uterine Leiomyosarcoma and Leiomyoma?[] J Clin Ultrasound 2007; 35: 449–457.
 214. Kurjak A, Kupesic S, Shalan H, et al : Uterine sarcoma: a report of 10 cases studied by transvaginal colour and pulsed doppler sonography. Gynecol Oncol 1995; 59: 342–6.
 215. Aviram R, Ochshorn Y, Markovitch O, et al : Uterine sarcomas versus leiomyomas: gray–scale and Doppler sonographic findings[]. J Clin Ultrasound 2005; 33: 10–13.

216. Szabo I, Szantho A, Csabay L, et al : Color Doppler ultrasonography in the differentiation of uterine sarcomas from uterine leiomyomas[J]. Eur J Gynaecol Oncol 2002;23: 29–34.
217. 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.
218. Kupesic, S., Kupesic, S., & Kurjak : A. Color Doppler, 3D and 4D Ultrasound in Gynecology, Infertility and Obstetrics. Jaypee Brothers Medical Pub. 2011.
219. 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
220. Kurjak A., kupesic S., Shalan H : Uterine sarcoma: a report of 10 cases studied by transvaginal color and pulsed Doppler sonography. Gynecol Oncol;1997; 75; 376 9.
221. 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.
222. Papiernik E, Rozenbaum, Belaisch– Allart JC (1990) : Hysterosalpingographie. In. :Gynécologie, Flammarion Médecine sciences.
223. Tirumani, S. H., Ojili, V., Shanbhogue, Current concepts in the imaging of uterine sarcoma. Abdominal Imaging, 2012. P 1– 15.
224. Taïeb, S., Narducci, F., Chevalier, A. : Imagerie des sarcomes utérins. Imagerie de la Femme 2008; 18:229–235

-
225. Sung Eun Rha, Jae Young Byun, Seung Eun Jung: "CT and MRI of uterine sarcomas and their mimickers." *American Journal of Roentgenology* 181.5 (2003): 1369–1374.
226. K.Togashi, H.Ozasa, I.Koshini, et al. Enlarged uterus : differentiation between adenomyosis and leiomyoma with MR imaging. *Radiology* 171, 531–534 ; 1989
227. H.Hricak, D.Tscholaakoff, L.Heinrichs, et al : Uterine leiomyomas : Correlation of MR,histopathologic findings, and symptoms. *Radiology* 158 : 385–391 ; 1989
228. Y.Yamashita, M.Torashima, M.Takahashi, et al : Hyperintense uterine leiomyoma at T2- weighted MR imaging : Differentiation and Dynamic enhanced MR imaging and clinical implications. *Radiology* 189 : 721–725 ; 1993
229. Sohaib, S. A., Verma, H., Attygalle, A. D., et al : Imaging of uterine malignancies.In *Seminars in Ultrasound, CT, and MRI* 2010 (Vol. 31, No. 5, pp. 377–387). WB Saunders.
230. Cornfield D, Israel G, Martel M, et al : MRI appearance of mesenchymal tumors of the uterus. *Eur J Radiol* 2010 (74:241–249)
231. S.Sironi, G. Taccagni, Garancini : Myometrial invasion by endometrial carcinoma.*Am.J.Roentgenol.* 158, 556–569, 1992.
232. Sung Eun Rha, Jae Young Byun, Seung Eun Jung: CT and MRI of Uterine Sarcomas and Their Mimickers.
233. Gandolfo, N., Gandolfo, N. G., Serafini, G., et al : Endometrial stromal sarcoma of the uterus: MR and US findings. *European radiology*, (2000). 10(5), 776–779.

-
234. Ueda M, Otsuka M, Hatakenaka M : MR imaging findings of uterine endometrial stromal sarcoma: differentiation from endometrial carcinoma Eur Radiol 2001;11:28– 33
235. Takeuchi, M., Matsuzaki, K., Yoshida, S., et al : Adenosarcoma of the uterus: magneticresonance imaging characteristics. Clinical imaging,(2009). 33(3), 244–247.
236. Yoshizako, Takeshi, Wada, Akihiko, 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.
237. Hata K.,Uterine sarcoma: can it be differentiated from uterine leiomyoma with Doppler ultrasonography? A preliminary report; Ultrasound obstet gynecol 1997; 9; 101.
238. Sase M, Ogata T, Numa F: Findings of uterine sarcoma and uterine myoma by color and power Doppler. Acta Obst Gynaecol jpn 1996, 48, 1159–60
239. Chassang, M., et al : "Apport des nouvelles séquences d'IRM dans l'exploration de lapathologie gynécologique pelvienne." Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de laReproduction 40.5 (2011): 399–406.
240. Carteret, Thibault, et al : "IRM de diffusion des cancers utérins." Imagerie de la Femme 21.2 (2011): 55–62.
241. Tamai K, Koyama T, Saga T, Morisawa N, et al : The utility of diffusion-weighted MRimaging for differentiating uterine sarcomas from benign leiomyomas. Eur Radiol2008;18(4):723—30.
242. Namimoto T, Yamashita Y, Awai K et al : Combined use of T2-weighted anddiffusionweighted 3-T MR imaging for differentiating uterine sarcomas from benignleiomyomas. Eur Radiol 2009; 19: 2756–2764.

-
243. 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.
244. Naohiko Umesaki M.D. et al : positron Emission Tomography with F Fluorodeoxyglucose of Uterine sarcoma : a comparison with magnetic resonance imaging and power Doppler imaging. *Gynecologic Oncology* 80,372–377 (2001).
245. Scott O., Trerotola: Computed tomography of uterine sarcomas, *Clinical imaging* 1989;13;208–211.
246. Rousseau, C., Lacombe, M., Rusu, D., el al : Imagerie TEP/TDM FDG du pelvis de la femme. *Médecine Nucléaire.* 2012
247. 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.
248. Umesaki N, Tanaka T, Miyama M, et al : Positron emission tomography with (18)Ffluorodeoxyglucose of uterine sarcoma: a comparison with magnetic resonance imaging and power Doppler imaging. *Gynecol Oncol* 2001;80:372–7.
249. 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.
250. Murakami M, Tsukada H : Whole body positron emission tomography with F-18fluorodeoxyglucose for the detection of recurrence in uterine sarcomas. *Gynaecol Cancer.* 2006 mar-Apr, (16) 854–60

251. 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.
252. 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.
253. 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
254. 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.
255. 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.
256. E. Gonzalez-Bosquet, J. M. Martinez-Palones, J. González-Bosquet, A. GarcíaJiménez and Xercavins, —Uterine Sarcoma: A Clinicopathological Study of 93 Cases, ||*European Journal of Gynaecological Oncology*, Vol. 18, No. 3, 1997, pp. 192– 195.
257. Nickie-Psikuta M, Gawrychowski K : Different types and different prognosis study of 310 uterine sarcomas. *Eur J Gynaecol Oncol* 1993;14 suppl:105–13.
258. Parker WH, Yao SF, Jonathan SB : Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. *Obstet Gynecol* 1994;83:4148.

259. 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.
260. 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.
261. Leibsohn S, d'Alblaing G. Leiomyosarcoma in a series of hysterectomies performed for presumed uterine leiomyomas. Am J Obstet Gynecol 1990;162:968–76.
262. Nam JH. Surgical treatment of uterine sarcoma. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2011; 25:751–760.
263. sarcomes de l'utérus oncologik un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels des réseaux régionaux de cancérologie d'Alsace (CAROL), de Bourgogne (ONCOBOURGOGNE), de Champagne-Ardenne (ONCOCHA), de Franche-Comté (ONCOLIE) et de Lorraine (ONCOLOR), en tenant compte des recommandations nationales, et conformément aux données acquises de la science au 13 février 2017.
- <http://oncologik.fr/referentiels/interregion/sarcomes-de-l-uterus>
264. Schwartz L, Diamond MP, Schwatz PE : Leiomyosarcomas : a clinical presentation. Am J Obstet Gynecol. 1993; 168: 180–3.
265. SARCOMES et CARCINOSARCOMES UTÉRINS PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE et THERAPEUTIQUE .Réseau Régional de Cancérologie de Basse-Normandie "ANCELOT". Version 4.1 – 24 février 2011

-
266. Morice P, Rodriguez A, Rey A, et al : Prognostic value of initial surgical procedure for patients with uterine sarcoma: analysis of 123 patients. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003;24(3-4):237-40.
267. Piver M, Lurain J. : Uterine sarcomas: clinical features and management. In : Coppleson M, Churchill Livingstone, eds. *Gynecologic Oncology*. London: 1981, vol 2.
268. Recommandations pour la pratique clinique Standards, Options et Recommandations 2006. Prise en charge des patients adultes atteints de sarcome des tissus mous, de sarcome utérin ou de tumeur stromale gastro-intestinale B.-N. Bui¹, J.-Y. Blay², F. Bonichon³, S. Bonvalot⁴, A. Chevalier Place⁵, J.-M. Coindre⁶, M. Delannes⁷, A. Le Cesne⁸, P. Morice⁹, I. Ray-Coquard¹⁰, P. Pautier¹¹, C. Le Pechoux¹², E. Stoeckle¹³, S. Taieb¹⁴, L. Bosquet
269. Nam JH : Surgical treatment of uterine sarcoma. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25:751-760.
270. Leitaó MM, Sonoda Y, Brennan MF, et al : Incidence of lymph node and ovarian metastases in leiomyosarcoma of the uterus. *Gynecol Oncol* 2003;91:209-212.
271. Gadducci A, Landoni F, Sartori E et al : Uterine leiomyosarcoma: analysis of treatment failures and survival. *Gynecol Oncol* 1996; 62: 25-32.
272. Wu TI, Chang TC, Hsueh S et al : Prognostic factors and impact of adjuvant chemotherapy for uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 166-172.
273. Berchuck A, Rubin SC : treatment of uterine leiomyosarcoma. *Obst Gynecol* 144 : 817-823. 1992.

-
274. Van Dihn T.Woodruff JD : Leiomyosarcomas of the uterus. Am J Obst Gynecol 144 : 817–823.1992
275. Chen SS : Propensity of retroperitoneal lymph node metastasis in patients with stage Isarcoma of the uterus. Gynecol Oncol 1989; 32: 215–217.
276. Major FJ, Blessing JA, Silverberg SG et al : Prognostic factors in early-stage uterinesarcoma: a Gynecologic Oncology Group study. Cancer 1993; 71(4 Suppl.): 702–709.
277. Goff BA, Rice LW, Fleischhacker D et al : Uterine leiomyosarcoma and endometrialstromal sarcoma: lymph node metastases and sites of recurrence. Gynecol Oncol 1993;50:105–109.
278. 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.
279. Gadducci A, Landoni F, Sartori E et al. Uterine leiomyosarcoma: analysis of treatment Failures and survival. Gynecol Oncol 1996; 62: 25–32.
280. McMeekin, D. Scott : Sarcoma of the uterus. Clinical Gynecologic Oncology 2012 eighthedition p 175.
281. 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.
282. Jaime L. Stadsvolda, Kelly L. Molpusb, John J et al :Remmengab,Conservative management of a myxoid endometrial stromal sarcoma in a 16-year-old nulliparous woman Gynecologic Oncology 99 (2005) 243 – 245
283. Beck TL, Singhal PK, Ehrenberg HM, et al : Endometrial stromal sarcoma: analysis ofrecurrence following adjuvant treatment. Gynecol Oncol 2012;125:141–144.

-
284. 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.
285. Shah JP, Bryant CS, Kumar S, et al : Lymphadenectomy and ovarian preservation in lowgrade endometrial stromal sarcoma. *Obstet Gynecol* 2008;112:1102–1108.
286. Chan JK, Kavar NM, Shin JY, et al : Endometrial stromal sarcoma: a population-based analysis. *Britain J Cancer* 2008; 99:1210–1215.
287. 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.
288. Riopel J, Plante M, Renaud MC et al : Lymph node metastases in low-grade endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 402–406.
289. 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.
290. Amant F, Coosemans A, Debiec-Rychter M, Timmerman D, Vergote I : Clinical management of uterine sarcomas. *Lancet Oncol* 2009 ; 10:1188–1198.
291. 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.
292. 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.

-
293. 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.
294. Michener, Chad M., and Nancy L. Simon : "Ovarian conservation in a woman of reproductive age with Müllerian adenosarcoma." *Gynecologic oncology* 83.2 (2001): 424-
295. Kaku T, Silverberg SG, Major FJ, et al : Adenosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group clinicopathologic study of 31 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1992;11:75- 88.
296. Morice P, Rodrigues A, Pautier, et al : Surgical procedures for uterine sarcoma. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité*. 2003;31(2): 147-50.
- (300) Billingsley KG, Burt ME, Jara E, et al : Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of pattern of disease and postmetastasis survival. *Ann Surg*. 1999; 229:602- 12.
297. Levenback C, Rubin SC, McCormack PM, et al : Resection of pulmonary metastases from uterine sarcomas. *Gynecol Oncol*. 1992; 45:202-5.
298. Burt BM, Ochoa S, Mery CM, et al : Repeated and aggressive pulmonary resections for leiomyosarcoma metastases extends survival. *Ann Thorac Surg*. 2011; 92:1202- 1207.
299. Korets, Sharmilee B. Et Curtin, John P : Surgical Options for Recurrent Uterine Sarcomas. 2012.
300. 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.

-
301. Anderson TM, McMahon JJ, Nwogu CE, et al : Pulmonary resection in metastatic Uterine and cervical malignancies. *Gynecol Oncol.* 2001;83:472– 476.
 302. 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.
 303. Bernstein–Molho R, Grisaro D, Soyfer V, et al : Metastatic uterine leiomyosarcomas: a singleinstitution experience. *Int J Gynecol Cancer.* 2010;20:255–260.
 304. Clavero JM, Deschamps C, Cassivi SD, et al : Gynecologic cancers: factors affecting survival after pulmonary metastasectomy. *Ann Thorac Surg.*2006;81:2004–2007.
 305. 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.
 306. Leitaο MM, Brennan MF, Hensley M, et al : Surgical resection of pulmonary and extrapulmonary recurrences of uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol.* 2002;87:287–294.
 307. 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.
 308. Sampath, Sagus, and David K. Gaffney : "Role of radiotherapy treatment of uterine sarcoma." *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 25.6 (2011):761–772

-
309. 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 CancerGynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). Eur J Cancer 2008; 44: 808–818.
310. Giuntoli RL, Metzinger DS, DiMarco CS, et al : Retrospective review of 208 patientswith léiomyosarcome of the uterus: prognostic indicators, surgical managment, andadjuvant therapy. Gynecol Oncol. 2003;89(3):460–9.
311. Sorbe B & Johansson B : Prophylactic pelvic irradiation as part of primary therapy inuterine sarcomas. Int J Oncol 2008; 32: 1111–1117.
312. Hornback NB, Omura G & Major FJ : Observations on the use of adjuvant radiationtherapy in patients with stage I and II uterine sarcoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys1986;12: 2127–2130.
313. Larson B, Silfversward C, Nilsson B et al : Prognostic factors in uterine leiomyosarcoma. Aclinical and histopathological study of 143 cases.TheRadiumhemmet series 1936– 1981.Acta Oncol 1990; 29: 185–191.
314. Greer BE, Koh WJ, Abu–Rustum NR, et al : Uterine Neoplasms. NCCN Clinical PracticeGuidelines in Oncology. Version 1. 2013. Accessible en ligne sur : www.nccn.org. Pageconsultée le 19 novembre 2014
315. Sorbe B & Johansson B : Prophylactic pelvic irradiation as part of primary therapy in Uterine sarcomas. Int J Oncol 2008; 32: 1111–1117.
316. Berchuck A, Rubin SC, Hoskins WJ et al : Treatment of endometrial stromal tumours.Gynecol Oncol 1990; 36: 60–65.
317. Piver MS, Rutledge FN, Copeland L et al : Uterine endolymphatic stromal myosis: a collaborative study. Obstet Gynecol 1984; 64: 173–178.

318. Tanner, E. J., Toussaint, T., Leitao Jr, et al : Management of Uterine Adenosarcomas with and without Sarcomatous Overgrowth. Gynecologic oncology.(2012).
319. C. Champetier, J.-M. Hannoun-Levi, M. Resbeut : Radiothérapie postopératoire dans les sarcomes utérins: étude rétrospective Multicentrique Cancer/Radiothérapie 15 (2011) 89-96
320. Livi Clinical Oncology (2004) 16:261-268
doi:10.1016/j.clon.2004.01.010 Treatment of Uterine Sarcoma at the Royal Marsden Hospital from 1974 to 1998
321. 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.
322. Ferrer F, Sabater S, Farrus B, L et al : Impact of radiotherapy on local control and survival in uterine sarcomas: a retrospective study from the Grup Oncologic Catala- Occita.
Int J Radiat Oncol Biol Phys
323. Shimm DS, Bell DA, Fuller AF, et al. Sarcomas of the uterine corpus: prognostic factors and treatment. Radiother Oncol 1984;2(3):201-7.
324. Gerszten K, Faul C, Kounelis S, et al :. The impact of adjuvant radiotherapy on carcinosarcoma of the uterus. Gynecol Oncol 1998;68(1)
325. Livi Clinical Oncology (2004) 16: 261-268 doi:10.1016/j.clon.2004.01.010 Treatment of Uterine Sarcoma at the Royal Marsden Hospital from 1974 to 1998
326. Koivisto-Korander, R : Uterine carcinosarcoma leiomyosarcoma and endometrial stromal sarcoma – Epidemiological, clinical and prognostic aspects. Doctor's Thesis. University of Helsinki. Helsinki 2012.

-
327. 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.
328. 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.
329. 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.
330. Carmen MG, Lovett D, Goodman A : A case of Mullerian adenosarcoma of the uterus treated with liposomal doxorubicin. Gynecol Oncol 2003;88:456–8.
331. Krivak TC, Seidman JD, McBroom JW, et al : Uterine adenosarcoma with sarcomatous overgrowth versus uterine carcinosarcoma: comparison of treatment and survival. Gynecol Oncol 2001;83:89–94.
332. Sanfilippo R, Grosso F, Jones RL, et al : Trabectedin in advanced uterine leiomyosarcomas: A retrospective case series analysis from two reference centers. Gynecol Oncol 2011;123:553–556.
333. Ray-Coquard I : An increasing role for trabectedin in gynecological cancers: efficacy in uterine sarcomas. Int J Gynecol Cancer 2011;21:S3–5.
334. Monk BJ, Blessing JA, Street DG, et al : 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.

-
335. 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
336. 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).
337. 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)
338. 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).
339. 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)
340. Look KY, Sandler A, Blessing JA, et al : Phase II trial of gemcitabine as second-line chemotherapy of uterine leiomyosarcoma a Gynecologic Oncology Group (GOG) study. *Gynecol. Oncol.* 92(2), 644–647 (2004).
341. Edmonson JH, Blessing JA, Cosin JA, et al : 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).

-
342. 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).
343. 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).
344. Hensley ML, Blessing JA, Degeest K, et al : 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).
345. 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).
346. 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).
347. Anderson S, Aghajanian C : Temozolomide in uterine leiomyosarcomas. *Gynecol. Oncol.* 98(1), 99–103 (2005).
348. 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).

-
349. Asbury R, Blessing JA, Smith DM, Carson LF : Aminothiadiaazole in the treatment of advanced leiomyosarcoma of the uterine corpus. A Gynecologic Oncology Group study. *Am. J. Clin. Oncol.* 18(5), 397–399 (1995).
350. Asbury R, Blessing JA, Buller R, et al : Amonafide in patients with leiomyosarcoma of the uterus: a Phase II Gynecologic Oncology Group study. *Am. J. Clin. Oncol.* 21(2), 145–146 (1998).
351. Thigpen JT, Blessing JA, Beecham J, et al : 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).
352. 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).
353. Thigpen T, Blessing JA, Yordan E, et al : Phase II trial of etoposide in leiomyosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 63(1), 120–122 (1996).
354. Rose PG, Blessing JA, Soper JT, Barter JF : Prolonged oral etoposide in recurrent advanced leiomyosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 70(2), 267–271 (1998).
355. 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).
356. Gallup DG, Blessing JA, Andersen W, et al : Evaluation of paclitaxel in previously treated leiomyosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 89(1), 48–51 (2003)

357. 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).
358. 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).
359. Miller DS, Blessing JA, Kilgore LC, et al : 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).
360. 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).
361. Fidiyas P, Demetri G, Harmon D : Navelbine shows activity in previously treated sarcoma patients: Phase II results from MGH/Dana Farber/Partners' CancerCare study. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* (1998) (Abstract 1977).
362. Pautier P, Floquet A, et al : 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.
363. PAUTIER, P : Sarcomes utérins. *Oncologie*, 2007, vol. 9, no 2, p. 137–143.
364. Garrett A, Quinn MA : Hormonal therapies and gynaecological cancers. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008;22:407421.
365. O'Cearbhaill R, Hensley ML. "Optimal management of uterine leiomyosarcoma." *Expert review of anticancer therapy* 10.2 (2010): 153–169.

-
366. Chu MC, Chu, Mor G, Lim C, et al : Low-grade endometrial stromal sarcoma: Hormonal aspects. *Gynaec Oncol* 2003; 90:170–6.
367. Ioffe YJ, Li AJ, Walsh CS, Karlan B et al : Hormone receptor expression in uterine sarcomas: prognostic and therapeutic roles. *Gynecol Oncol* 2009;115:466–471.
368. Altman AD, Nelson GS, Chu P, Nation J, Ghatage P : Uterine sarcoma and aromataseinhibitors: Tom Baker cancer centre experience and review of the literature. *Int JGynecol Cancer* 2012;22:1006–12.
369. Maluf, Fernando Cotait, et al : "Endometrial stromal sarcoma: objective response to letrozole." *Gynecologic oncology* 82.2 (2001): 384–388.
370. 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
371. 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
372. Leunen, M., et al : "Low-grade endometrial stromal sarcoma treated with the aromataseinhibitor letrozole." *Gynecologic oncology* 95.3 (2004): 769–771.
373. Bréchet J, Kamboucher M, Brauner M, et al : Pulmonary metastases from endometrial stromasarcoma may benefit from hormone therapy. *Rev Mal Respir.* 2007;24(1):69– 72.
374. 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.
375. Hardman, Mary Pat, et al : "Metastatic uterine leiomyosarcoma regression using an aromatase inhibitor." *Obstetrics & Gynecology* 110.2, Part 2 (2007): 518–520.

-
376. Koivisto-Korander R, Leminen A, Heikinheimo O : Mifepristone as treatment of recurrent progesterone receptor-positive uterine leiomyosarcoma. *Obstet Gynecol* 2007;109: 512-14.
377. Brons, J., Jensen, L. K., & Rasmussen, J : Hormone treatment of stromal endometriosis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, (1980)59(5), 471 – 473.
378. Scribner Jr, Dennis R., and Joan L. Walker : "Low-grade endometrial stromal sarcoma preoperative treatment with Depo-Lupron and Megace." *Gynecologic oncology* 71.3
379. Burke, Cathy, and Kevin Hickey. "Treatment of endometrial stromal sarcoma with agonadotropin-releasing hormone analogue." *Obstetrics & Gynecology* 104.5, PART2(2004): 1182-1184.
380. Stacchiotti S, Tamborini E, Marrari A : Response to sunitinib malate in advanced alveolar soft part sarcoma. *Clin Cancer Res* 2009 ; 15 : 1096-104.
381. 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.
382. 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.
383. 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.

-
384. 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.
385. 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] .
386. Tesfaye A, Di Cello F, Hillion J, et al : The high-mobility group A1 gene up-regulates cyclooxygenase 2 expression in uterine tumorigenesis. *Cancer Res* 2007;67:3998-4004.
387. R.J, Kurman, M D : Blaustein's pathology of the female genital tract, 5eme édition, 2002
388. El Husseiny G, Al Bareedy N, Mourad WA, et al : Prognostic factors and treatment modalities in uterine sarcoma. *Am J Clin Oncol Jun* 2002;25(3):256-60.
389. Kaku T, Silverberg SG, Major FJ, Mille A, et al : Adenosarcoma of the uterus: A Gynecologic Oncology Group clinicopathologic study of 31 cases. *In J Gynecol Pathol* 11:75-88.
390. Blom R, Guerrieri C (1999) : Adenosarcoma of the uterus: a clinicopathologic, DNA flow cytometric, p53 and mdm-2 analysis of 11 cases. *Int J Gynecol Cancer* 9:67-43.
391. Christopherson WM, Williamson EO, Gray LA (1972) Leiomyosarcoma of the uterus. *Cancer (Phila)* 29:1512-1517.
392. 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.

-
393. Chauveinc L, Deniaud E, Plancher C, et al. : Uterine sarcomas: the Curie Institut experience. Prognosis factors and adjuvant treatments. *Gynecol Oncol* 1999;72(2):232–7.
394. Pautier P, Genestie C, Rey A, Morice P, et al : Analysis of clinicopathologic prognostic factors for 157 uterine sarcomas and evaluation of a grading score validated for soft tissue sarcoma. *Cancer* 2000;88(6):1425–31
395. Olah KS, Dunn JA, Gee H : Leiomyosarcomas have a poorer prognosis than mixed mesodermal tumours when adjusting for known prognostic factors: the result of a retrospective study of 423 cases of uterine sarcoma. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99(7):590–4.
396. Lennart K, Lennart B, Ulf S, Bernard T : Flow cytometric analysis of uterine sarcomas. *Gynecol Oncol* 1994;55(3 Pt1):339–42.
397. Wolfson AH, Benedetto PW, Mnaymneh W, et al : Does a radiation dose–response relation exist concerning survival of patients who have soft–tissue sarcomas of the extremities? Radiation dose–response relation for soft tissue sarcomas. *Am J Clin Oncol* 1998;21(3):270–4.
398. Malmstrom H, Schmidt H, Persson PG, et al : Flow cytometric analysis of uterine sarcoma: ploidy and S–phase rate as prognostic indicators. *Gynecol Oncol* 1992; 44(2):1727.
399. Blom R, Guerrieri C, Stal O, Malmstrom H, Simonsen E : Leiomyosarcoma of the uterus: A clinicopathologic, DNA flow cytometric, p53, and mdm–2 analysis of 49 cases. *Gynecol Oncol* 1998;68(1):54–61.

-
400. Nordal RR, Kristensen GB, Kaern J, et al : The prognostic significance of stage, tumor size, cellular atypia and DNA ploidy in uterine leiomyosarcoma. *Acta Oncol* 1995;34(6):797–802.
 401. Echt G, Jepson J, Steel J, Langholz B, Luxton G, Hernandez W et al : Treatment of uterine sarcomas. *Cancer* 1990;66(1):35–9.
 402. Berchuck A, Rubin SC, Hoskins WJ, et al : Treatment of uterine leiomyosarcoma. *ObstetGynecol* 1988;71(6 Pt 1):845–50
 403. Xue, W. C., & Cheung, A. N. : Endometrial stromal sarcoma of uterus. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2011, 25(6), 719–732.
 404. Kahanpaa KV, Wahlstrom T, Grohn P, et al : Sarcomas of the uterus: a clinicopathologic study of 119 patients. *Obstet Gynecol* 1986;67(3):417–24.
 405. Vardi JR, Tovell HM : Leiomyosarcoma of the uterus: clinicopathologic study. *Obstet Gynecol* 1980;56(4):428–34.
 406. Hannigan EV, Gomez LG : Uterine leiomyosarcoma. *Am J Obstet Gynecol* 1979;134(5):557–64.
 407. Evans HL : Endometrial stromal sarcoma and poorly differentiated endometrial sarcoma. *Cancer* 1982; 50(10):2170–82.
 408. De Fusco PA, Gaffey TA, Malkasian GD, Jr., Long HJ : Cha SS. Endometrial stromal sarcoma: review of Mayo Clinic experience, 1945–1980. *Gynecol Oncol* 1989; 35(1):8–14
 409. 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.
 410. 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.

-
411. Gadducci A : Prognostic factors in uterine sarcoma. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25:783–795.
412. George M, pejovic MH, Kramar A : Uterine sarcomas: prognostic factors and treatmentmodalities, study on 209 patients. *Gynecol Oncol.* 1986;24(1):58–67.
413. 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.
414. Rovirosa A, Ascaso C, Ordi J, et al : is vascular and lymphatic space invasion a mainprognostic factor in uterine neoplams with a sarcomatous component ? A retrospectivestudy of prognostic factors of 60 patients stratified by stages. *Int J Radiat Oncol Bi01 Phys.*2002;52(5): 1320–9.
415. Ayhan A, Aksan G, Gultekin M, et al : Prognosticators and the role oflymphadenectomy in uterine leiomyosarcomas. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280:7985.
416. Burns B, Curry RH, Bell MEA (1979) : Morphologic features of prognostic significance in uterine smooth muscle tumors: a review og 84 cases. *Am J Obstet Gynecol* 135:109–114.
417. Ioffe YJ, Li AJ, Walsh CS, Karlan BY, et al : Hormone receptor expression in uterinesarcomas: prognostic and therapeutic roles. *Gynecol Oncol* 2009;115:466–471.
418. Kim SH, Kim JW, Kim YT, Kim JH, Yoon BS, Ryii HS : Prognostic fators and expressionof p53 and mdm–2 in uterine sarcomas. *Int J Gyneacol Obstet.* 2006;95(3):272–7.

-
419. Anderson SE, Nonaka D, Chuai S, et al : P53, Epidermal Growth Factor, and Platelet-Derived Growth Factor in Uterine Leiomyosarcoma and Leiomyomas. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:849–853.
420. Mayerhofer K, Lozanov P, Bodner K, et al : Ki-67 and vascular endothelial growthfactor expression in uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 2004;92:175–179.
421. Lee CH, Roh JW, Choi JS, et al : Cyclooxygenase-2 is an independent predictor of poor prognosis in uterine leiomyosarcomas. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:668–672
422. C. Loddenkemper, H.-D. Foss, F.E. Dallenbach, H. Stein Institute : Recent advances in the histopathology of stromaltumours of the endometrium *Current Diagnostic Pathology* (2005) 11,125–132
423. Gibas Z, Griffin CA (1988) : Clonal chromosome rearrangements in a uterine myoma. *Cancer Genet Cytogenet* 32 : 19–24.
424. 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
425. Leiser AL, Anderson SE, Nonaka D, et al : Apoptotic and cell cycle regulatory markers in uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 2006;101:86–91.
426. Malmstrom H, Schmidt H, Persson PD et al : Flow cytometric analysis of uterine sarcoma : ploidy and S-phase rate as prognostic indicators. *Gynecol Oncol*. 1992;44(2): 172–7.
427. 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.

-
428. Salazar OM, Dunne ME :the role of radiatuion thearpy in the management of uterinesarcomas.int J Radiat Oncol biol Phys 1980 ;6 :899–902.
429. Salazar OM, Bonfiglio TA, Patten SF et al : Uterine sarcomas: natural history, treatmentand prognosis Cancer 1978; 42: 1152–1160.
430. Nordal RR, Thoresen SO. Uterine sarcomas in Norway 1956–1992: incidence, survival and mortality. Eur J Cancer 1997;33(6):907–11.
431. Nordal RR, Kristensen GB, Kaern J, et al : The prognostic signifiance of surgery, tumor size, malignancy grade, menopausal status, and DNA ploidy in endometrialstroma1 sarcoma. Gynecol Oncol. 1996;62(2):254–9.
432. Bodner K, Bodner–Adler B, et al : Prognostic parameters in endometrial stromal sarcoma: a clinicopathologic study in 31 patients. Gynecol Oncol 2001;81:160–165.
433. L'UTERUS Par Julien Devaud Le Collège d'étude Ostéopathique C.E.O. Mai 2008 à Montréal <http://osteo.webs.com/recherches/julien.devaud.uterus.pdf>
434. W. J. HOSKIN, CARLOS.A. PEREZ. ROBERT C. YOUNG. Corpus: Mesenchymal Tumors. Principales and practice of gynecologic oncology. Third edition 2000.