

كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE



جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

Année 2022

Thèse N° 041/22

LES SARCOMES UTÉRINS

(À propos de 10 cas)

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 02/02/2022

PAR

M.Yassine DABIR

Né le 30 Janvier 1996 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Sarcomes utérins – Histologie – Diagnostic – Radiologie – Traitement – Pronostic

JURY

M. BANANI ABDELAZIZ
Professeur de l'Enseignement Supérieur de Gynécologie Obstétrique

PRÉSIDENT

Mme.MAMOUNI NISRINE
Professeur Agrégée de Gynécologie Obstétrique

RAPPORTEUR

Mme. BOUCHIKHI CHAHRAZED
Professeur de l'Enseignement Supérieur de Gynécologie Obstétrique

Mme. BOUHAFI TOURIA
Professeur de l'Enseignement Supérieur de Radiothérapie

JUGES

Mme.BOUBBOU MERYEM
Professeur de l'Enseignement Supérieur de Radiologie

PLAN

| | |
|---|-----------|
| PLAN | 1 |
| PREMIERE PARTIE | 8 |
| I. INTRODUCTION | 9 |
| II. GENERALITES ET RAPPELS | 11 |
| A. Historique | 11 |
| B. Embryologie | 12 |
| C. Anatomie | 12 |
| 1. Anatomie Descriptive... .. | 14 |
| 2. Rapports | 18 |
| 3. Vascularisation et innervation | 20 |
| D. Histologie | 24 |
| F. Histopathologie des sarcomes utérins | 27 |
| 1. Classification histologique OMS | 27 |
| 1.1. Léiomyosarcome utérin | 27 |
| 1.2. Sarcomes du stroma endométrial..... | 32 |
| 1.3. Adénosarcomes | 38 |
| 1.4. Autres tumeurs mésoenchymateuses rares | 40 |
| 2. Grading | 40 |
| DEUXIEME PARTIE : ETUDE PRATIQUE | 41 |
| I. MATERIEL ET METHODES | 42 |
| 1. Objectifs de l'étude | 42 |
| 2. Moyens de l'étude | 42 |
| 3. Paramètres étudiés | 42 |
| 4. Limites méthodologiques | 43 |
| II. RESULTATS | 44 |
| 1. Caractéristiques épidémiologiques | 44 |

| | |
|--|-----------|
| 2. Etude clinique | 47 |
| 3. Etude para clinique | 50 |
| 4. Résultats anatomopathologiques | 57 |
| 5. Bilan d'opérabilité | 60 |
| 6. Traitement | 60 |
| 7. Surveillance | 62 |
| III. LES OBSERVATIONS | 65 |
| 1. Epidémiologie | 65 |
| 2. Diagnostic | 66 |
| 3. Traitement et résultats anatomopathologiques | 72 |
| TROISIEME PARTIE : DISCUSSION | 81 |
| I. EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE | 82 |
| II. CLINIQUE | 96 |
| 1. Délai de consultation : | 96 |
| 2. signes fonctionnels: | 96 |
| 3. signes physiques : | 100 |
| III. BIOLOGIE | 102 |
| IV. IMAGERIE | 102 |
| V. ALGORITHME PRE-OPERATOIRE POUR LE DIAGNOSTIC DE LMS :.... | 126 |
| VI. BILAN D'EXTENSION | 134 |
| 1. Bilan clinique | 134 |
| 2. Bilan radiologique | 134 |
| VII. CLASSIFICATION DE FIGO 2009 ET TNM 2017 (8 ^{EME} EDITION) :..... | 136 |
| VIII. TRAITEMENT | 138 |
| A. But..... | 138 |
| B. Moyens | 139 |

| | |
|---|------------|
| 1. Chirurgie | 139 |
| 2. Radiothérapie | 154 |
| 3. Chimiothérapie | 164 |
| 4. Hormonothérapie | 171 |
| 5. Thérapies ciblées | 175 |
| C. Indications | 178 |
| D. Surveillance | 180 |
| IX. EVOLUTION | 182 |
| X. PRONOSTIC | 183 |
| A. Facteurs pronostiques selon le type histologique | 183 |
| B. Survie | 194 |
| CONCLUSION | 196 |
| RESUMES | 199 |
| ANNEXES | 206 |
| BIBLIOGRAPHIE | 210 |

ABREVIATIONS

| | |
|---------------|--|
| AB | : Annexectomie bilatérale |
| ADC | : coefficient apparent de diffusion |
| ADP | : adénopathie |
| AEG | : Altération de l'état général |
| AMG | : Amaigrissement |
| AMH | : hormone anti-mullerienne |
| AML | : Actine muscle lisse |
| ASSO | : Adénosarcome à prolifération stromale exagérée |
| ATCD | : Antécédents |
| BSO | : salpingo-ovariectomie bilatérale |
| CAT | : Conduite à tenir |
| CBE | : Curetage biopsique de l'endomètre |
| CMT | : chimiothérapie |
| CO | : Contraception orale |
| COX2 | : Cyclo-oxygénase 2 |
| DWI | : IRM de diffusion |
| EORTC | : Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer |
| ESN | : nodule du stroma endométrial |
| ESS | : Sarcome du stroma endométrial |
| FCV | : Frottis cervico-vaginal |
| FH | : fumarate hydratase |
| FIGO | : Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique |
| FNCLCC | : Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer |
| GOG | : Gynecologic Oncology Group |
| HGESS | : sarcome du stroma endométrial de haut grade |
| HLRCC | : léiomyomatose familiale et cancer du rein |
| HPF | : Champs à fort grossissement |
| HT | : Hystérectomie totale |
| HTA | : Hypertension artérielle |

| | |
|--------------|--|
| IA | : Inhibiteurs de l'aromatase |
| IC | : Intervalle de confiance |
| IHC | : Immunohistochimie |
| IM | : Index mitotique |
| IMC | : Indice de masse corporelle |
| INCa | : institut national du cancer France |
| IP | : indice de pulsation |
| IR | : indice de résistance |
| IRM | : Imagerie par résonance magnétique |
| LDH | : lactate déshydrogénase |
| LGESS | : Sarcome du stroma endométrial de bas grade |
| LM | : Léiomyome |
| LMS | : Léiomyosarcome |
| LMSO | : laparotomie médiane sous ombilical |
| MAP | : Masse abdomino-pelvienne |
| NCCN | : National Comprehensive Cancer Network |
| NHS | : National Health Service |
| NM | : Non mentionné |
| OMS | : Organisation mondiale de la santé |
| PDCI | : produit de contraste iodé |
| PTEN | : gène pour phosphatase and TENSin |
| RBI | : gène du rétinoblastome |
| RE | : Récepteurs des oestrogènes |
| RgP | : Récepteurs de la progestérone |
| RH | : Récepteurs hormonaux |
| RTH | : Radiothérapie |
| SEER | : The Surveillance, Epidemiology, and End Results |
| Sp | : Spéculum |
| SSP | : Survie sans progression |
| STUMP | : Tumeurs musculaires lisses à potentiel malin incertain |
| TDM | : Tomodensitométrie |
| THM | : Traitement hormonal de la ménopause |
| TML | : Tumeur musculaire lisse |

| | |
|------------|--|
| TR | : Toucher rectale |
| TV | : Toucher Vaginale |
| UIV | : Urographie intraveineuse |
| UUS | : sarcome utérin indifférencié |
| VAC | : vincristine, dactinomycine et cyclophosphamide |
| VPN | : valeur prédictive négative |
| VPP | : valeur prédictive positive |
| WT1 | : Gène de la tumeur de Wilms 1 |

PREMIERE PARTIE

I. INTRODUCTION :

Les sarcomes utérins font partie des cancers utérins rares et représentent entre 2 et 6 % des tumeurs malignes du corps de l'utérus.

Il s'agit d'un groupe hétérogène de tumeurs comprenant différents sous-types histologiques, mais au profil évolutif globalement identique. Au contraire des tumeurs épithéliales utérines, et mis à part les sarcomes du stroma endométrial de bas grade, les sarcomes utérins sont de mauvais pronostic.

Ils présentent en effet un taux important de récurrences (entre 50 et 70 %), locales et surtout métastatiques (dans 70 % des cas environ). Le taux de survie à cinq ans varie, dans les stades localisés (stades I et II), de 30 à 70 % et n'excède pas 30 % tous stades confondus [1,5].

Les facteurs pronostiques cliniques rapportés dans la littérature sont, pour l'ensemble des sarcomes, le stade et l'âge. Quelques facteurs pronostiques histologiques ont été décrits pour chaque sous-groupe histologique, mais ne sont pas retrouvés de façon constante.

Le diagnostic peut être suspecté à l'occasion d'un contexte clinique particulier (croissance rapide d'une masse utérine chez une patiente en postménopause) ou bien posé lors de l'examen histologique d'un curetage ou d'une résection hystéroscopique (en particulier dans le cadre des tumeurs stromales et des carcinosarcomes). Néanmoins ce cas de figure est rare. Le diagnostic peut aussi être évoqué en peropératoire, en raison de l'aspect macroscopique atypique d'un fibrome. Leur diagnostic doit être précoce, car la survie des patientes est corrélée au stade tumoral [1,2,4,7].

La chirurgie est donc souvent une étape diagnostique mais aussi le premier temps thérapeutique des sarcomes utérins. Celle-ci permet de réaliser un bilan d'extension, d'effectuer l'exérèse de la tumeur utérine et d'éventuellement prélever

certaines sites de métastase extra-utérine. Cette chirurgie est suivie dans la plupart des cas d'un traitement adjuvant (chimiothérapie et/ou radiothérapie) [1,3,6,8-11].

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

Conscient de cette difficulté, nous nous sommes efforcés de produire sur ce sujet exigeant, une étude susceptible d'apporter des éléments de réponse. Ainsi ce travail de thèse propose de réaliser une étude rétrospective descriptive, monocentrique, basée sur 10 cas de patientes présentant un sarcome utérin suivi au service de gynécologie obstétrique 1 du CHU Hassan II de Fès de 2016 à 2021.

II. GENERALITES ET RAPPELS :

A. Historique :

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

LEBERT [12] 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 [13] (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 mésoblastique de KHEREJ (1906) ou mülleroblastome (Mlle GAUTHIER- VILLARD, 1956).

ZENKER [14] 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 [15,16,17] . 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 [18] suivis de CLEMENT et SCULLY [19] ont apporté des modifications à cette classification en regroupant les sarcomes du stroma et la myose stromale endolymphatique en une seule catégorie celle des sarcomes du stroma endométrial considérant la myose stromale endolymphatique comme un sarcome du stroma endométrial de bas grade.

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

TIFFANY et WOODRUFF-VILLARD colligent 299 cas en 1962, tandis que LAFFARGUE P.CABANNE F. et Mlle NOSNY [20] étudient en 1968, 711 cas publiés depuis 20 ans et font une étude sur le pronostic des sarcomes utérins.

B. Embryologie :

Deux éléments marquent le développement de l'appareil génital :

- l'existence d'un stade indifférencié jusqu'à la fin de la 6e semaine malgré la détermination, dès la fécondation, du sexe de l'embryon ;
- les liaisons fortes et la simultanéité avec le développement de l'appareil urinaire à partir d'ébauches en partie communes. Ces appareils sont développés à partir de proliférations mésoblastiques (crêtes urogénitales), soulevant la paroi dorsale de la cavité cœlomique.

Stades indifférenciés :

- La gonade se constitue par la réunion d'éléments d'origine différente : les cellules germinales primordiales (gonocytes) et les cellules somatiques (provenant de l'épithélium cœlomique et du mésonéphros) [21].
- Les cellules germinales primordiales sont observables dans une zone dite extra-embryonnaire à partir du 21e jour après la fécondation, à la racine de l'allantoïde dans la paroi de la vésicule vitelline (Figure 1).

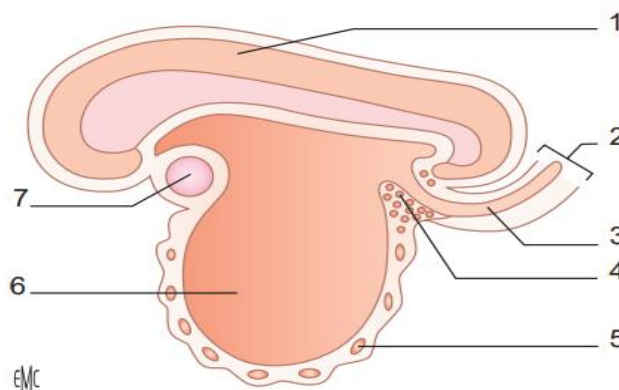


Figure 1. Embryon de 3 semaines. Coupe longitudinale. 1. Cavité amniotique ; 2. pédicule ombilical ; 3. allantoïde ; 4. gonocytes primordiaux ; 5. réseau vasculaire vitellin ; 6. vésicule vitelline ; 7. zone cardiaque.

Différenciation des voies génitales :

Durant la 7e semaine les voies génitales féminines se différencient. En l'absence d'AMH, les canaux mésonéphrotiques régressent et les conduits paramésonéphrotiques ou canaux de Müller donneront naissance aux futures trompes utérines, à l'utérus et à la partie supérieure du vagin.

Les canaux de Wolff régressent à l'exception de quelques vestiges embryonnaires l'époophore, le paroophore au niveau du mésovarium et de petits kystes allongés appelés canaux de Gartner au niveau du vagin (Figure 2).

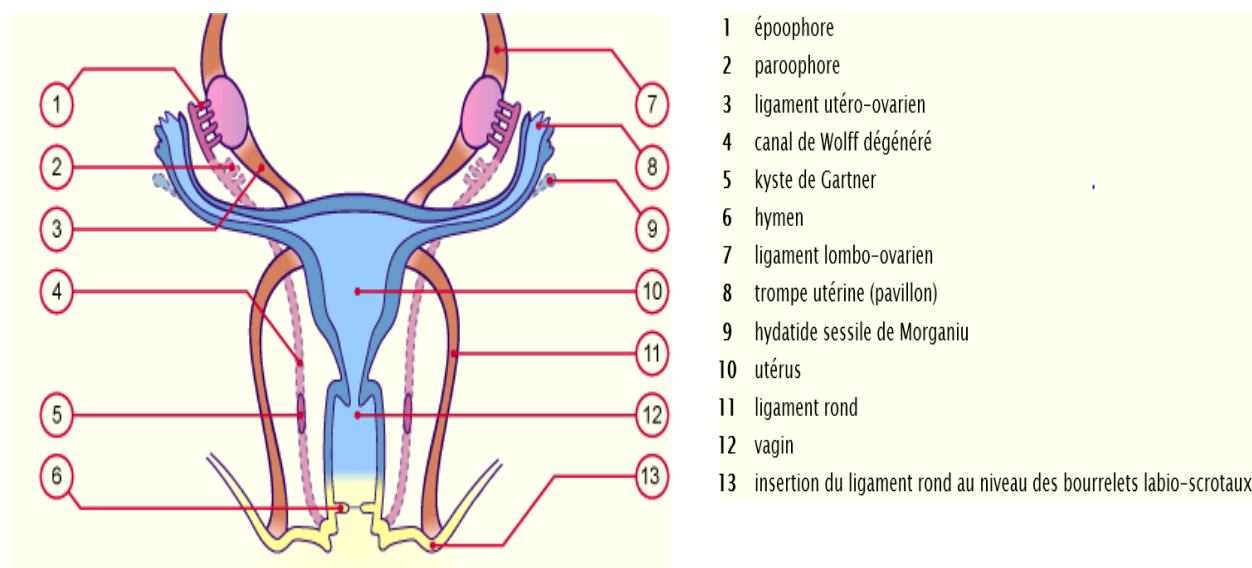


Figure 2 : les canaux mésonéphrotiques qui ont régressée en laissant subsister leurs vestiges embryonnaires.

Les canaux de Müller donneront naissance à leur partie supérieure non fusionnée aux trompes utérines et à leurs pavillons. Dans leur partie inférieure au-dessous de leur croisement avec le ligament inguinal, ils fusionnent et donnent naissance au canal utéro-vaginal. La cloison médiane se résorbe à la fin du 3e mois.

Évolution des voies génitales internes :

Ce sont les canaux de Müller qui persistent et qui vont former les trompes avec leurs pavillons, et par la fusion de leur partie distale, l'utérus et la partie supérieure du vagin. Les canaux de Wolff régressent et laissent persister des vestiges embryonnaires les canaux de Gartner, l'épophore et le paroophore.

C. Anatomie :

I - ANATOMIE DESCRIPTIVE :

1) Configuration externe (Figure 3) :

L'utérus est un organe médian, impair, situé dans le petit bassin, entre la vessie, en ventral, et le rectum, en dorsal.

Il a la forme d'un tronc de cône à sommet inférieur.

Il présente dans sa partie moyenne un léger rétrécissement, l'isthme utérin qui sépare l'utérus en 2 parties :

* Au-dessus de l'isthme, le corps utérin,

- de forme conique et aplati d'avant en arrière.
- deux faces, ventrale et dorsale
- deux bords latéraux
- un bord crânial ou *fundus* est

- ° fortement convexe dans le sens ventro-dorsal,
- ° rectiligne transversalement chez la nullipare et convexe chez la multipare.
- A la jonction des bords latéraux et du fundus se trouvent les angles latéraux ou *cornes utérines* se poursuivent par les trompes et donnent insertions aux ligaments ronds, en ventral, et utéro-ovariens, en dorsal.

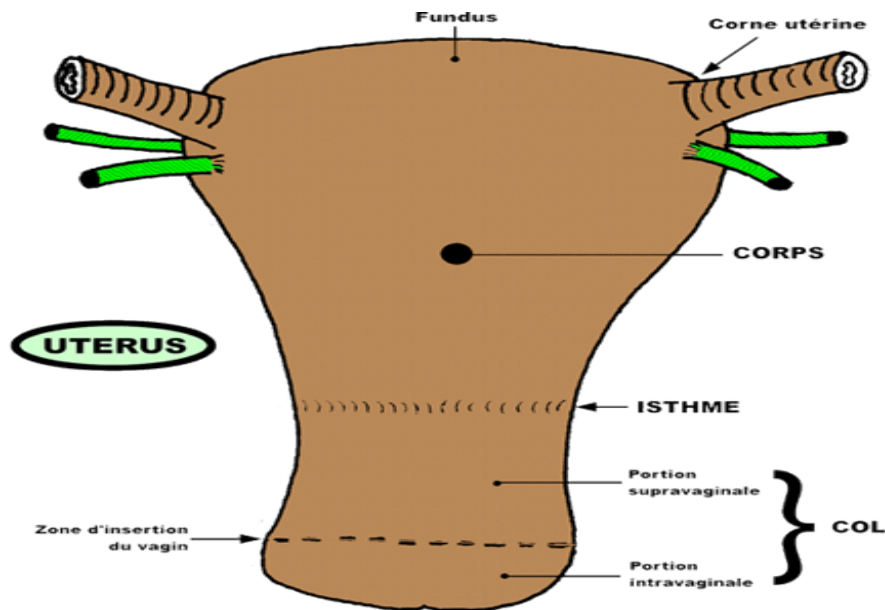


Figure 3 : Configuration externe de l'utérus

- Au-dessous de l'isthme, le col utérin,
- cylindrique, un peu renflé à sa partie moyenne.
- Il est divisé en 2 portions par la zone d'insertion vaginale :
 - ° la portion supra-vaginale prolongeant le corps est visible dans la cavité pelvienne
 - ° la portion intra-vaginale, est visible au spéculum et accessible au doigt par le toucher vaginal et le toucher rectal. Celle-ci est percé à son sommet d'un orifice : l'orifice externe du col qui se prolonge vers le haut, à l'intérieur de l'utérus, par le canal cervical.

- Chez la nullipare, l'orifice est punctiforme.
- Chez la primipare ou multipare, l'orifice s'allonge transversalement avec une lèvre antérieure, une lèvre postérieure et 2 incisures latérales peu profondes. On parle alors de col "en museau de tanche".

Les dimensions moyennes de l'utérus chez la nullipare sont de :

- Hauteur : 6 à 7 cm
- Largeur :
 - 4 cm au niveau du corps
 - 2,5 cm au niveau du col
- Epaisseur : 2 cm

Ferme et élastique à l'examen, il pèse environ 50 g. chez la nullipare et 70 g. chez la multipare. Après plusieurs grossesses, l'utérus reste plus gros et plus globuleux et ses dimensions s'accroissent de 1 cm.

2) Configuration interne :(figure 4)

L'utérus est creusé d'une cavité. Cette cavité utérine comprend 2 parties :

La cavité corporéale :

- de forme triangulaire à sommet inférieur.
- Elle est normalement virtuelle.
- Les angles cranio-latéraux ou cornes se poursuivent par les trompes ouvertes dans l'utérus par l'ostium utérin.

Le canal cervical :

- fusiforme. C'est une cavité réelle.
- Ses parois, ventrale et dorsale, présentent chacune à leur tiers moyen 1 saillie longitudinale ou *colonnes principales*.

- Des colonnes principales partent latéralement des plis *palmés* : ce relief, appelé *arbre de vie*.
- L'extrémité supérieure se confond avec l'isthme et porte le nom d'*orifice interne du col*.
- L'extrémité inférieure s'ouvre dans le vagin et porte le nom d'*orifice externe du col*.

3) Structure (figure 4) : 3 tuniques

- Séreuse péritonéale
- Musculeuse ou *myomètre* : 3 couches.
- Muqueuse, appelé *endomètre* au niveau du corps : sa desquamation cyclique provoque les *menstruations*.

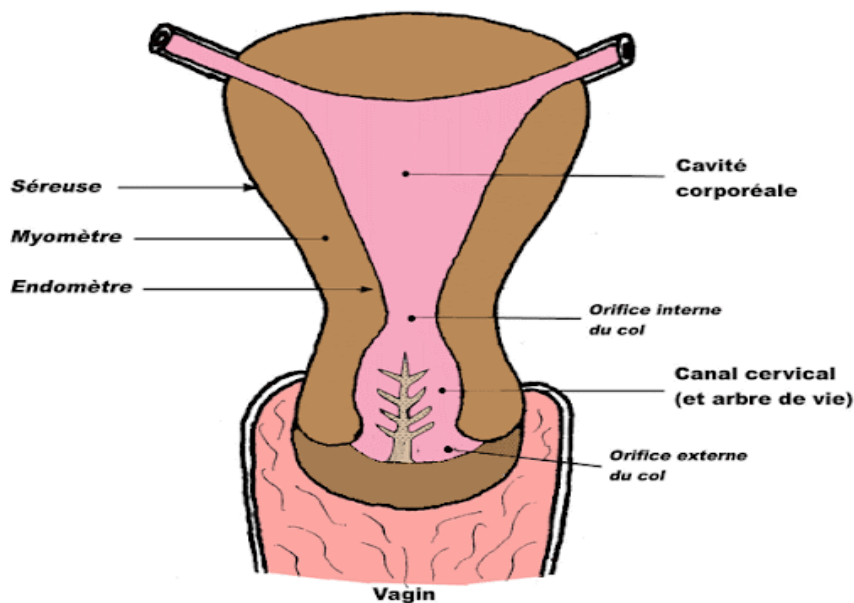


Figure 4 : Configuration interne et structure de l'utérus

II – RAPPORTS : (figure 5)

1) AVEC LE PERITOINE : LES 5 LIGAMENTS UTERINS

Le péritoine recouvre le corps de l'utérus, l'isthme et la face dorsale de la portion supra-vaginale du col

- en ventral, le péritoine se réfléchit au niveau de l'isthme et forme le *cul de sac vesico-utérin*
- en dorsal, le péritoine se réfléchit sur la face dorsale du vagin et va former le *cul de sac recto-génital (Douglas)*
- en latéral, le péritoine va former le *ligament large*

L'utérus est solidement fixé à la paroi pelvienne par 5 ligaments, de chaque côté :

- Le ligament large unit le bord latéral du corps utérin à la paroi latérale du petit bassin
- Le ligament rond ou funiculaire qui unit l'angle latéral du corps utérin à la grande lèvre en passant dans le canal inguinal
- Le ligament utéro-ovarien unit l'angle latéral du corps utérin à l'extrémité utérine de l'ovaire
- Le ligament utéro-sacré unit le col de l'utérus au sacrum et se confond avec le bord supérieur de la lame sagittale sacro-recto-génito-vésico-pubienne
- Le ligament vésico-utérin correspond à un épaissement de la partie supérieure du septum vésico-vaginal

2) AVEC LES ORGANES

* Portion supra-vaginale : c'est à dire le corps utérin, l'isthme et la portion supra-vaginale du col

- en ventral, la *vessie* (sa face dorso-craniale et une partie du dôme), par l'intermédiaire du cul de sac vésico-utérin
 - en dorsal, le *rectum (ampoule rectale)*, par l'intermédiaire du cul de sac recto-génital (cul de sac de Douglas) en latéral,
 - dans le *mésomètre*, qui est le prolongement cranial du paramètre sur les bords latéraux du corps utérin, les *vaisseaux utérins*
 - dans le *paramètre*, on trouve un élément important qui est le *croisement* de l'uretère et de l'artère utérine
 - en cranial, au niveau du *fundus* utérin, les anses grêles et le colon sigmoïde.
- * Portion intra-vaginale : le col est séparé de la paroi vaginale par un *cul de sac annulaire*
- en ventral, le septum vésico-vaginal et par son intermédiaire, le *trigone vésical*
 - en dorsal, le *rectum (cap du rectum)* -> TR
 - en latéral, se trouve le *paravagin (ou paracervix)*, prolongement caudal du paramètre.

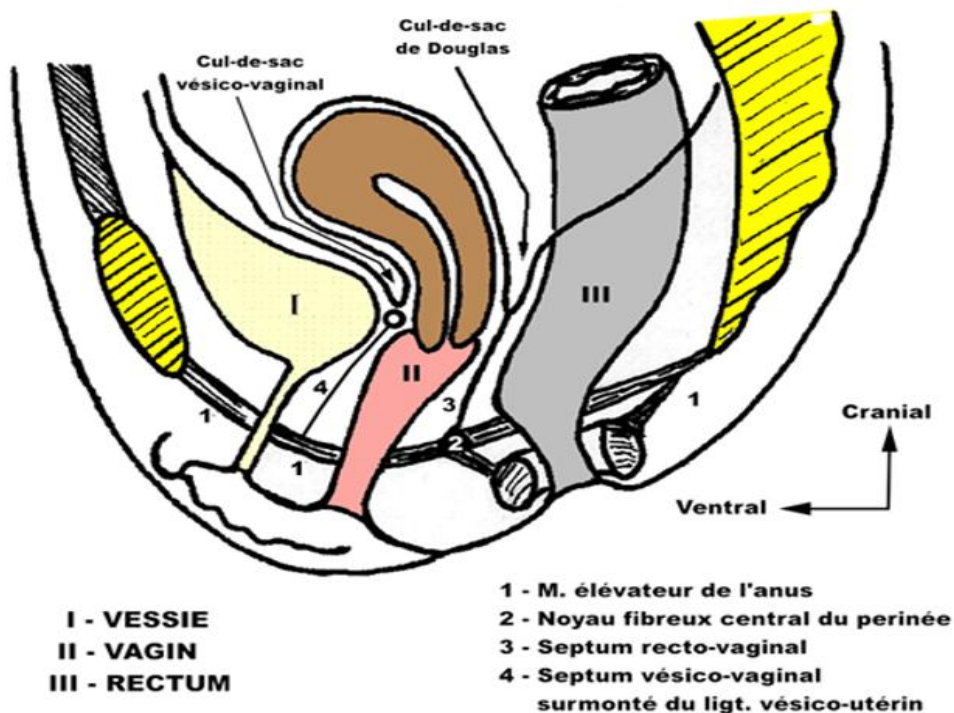


Figure 5 : Coupe sagittale du petit bassin féminin

III – 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 cervico-vaginale : naît après le croisement avec l'uretère, destiné 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.
- ♣ 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 vaisseaux lymphatiques du col se rendent aux ganglions iliaques externes et hypogastriques.
- ♣ Les lymphatiques du corps se terminent dans les ganglions lombaires.

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.

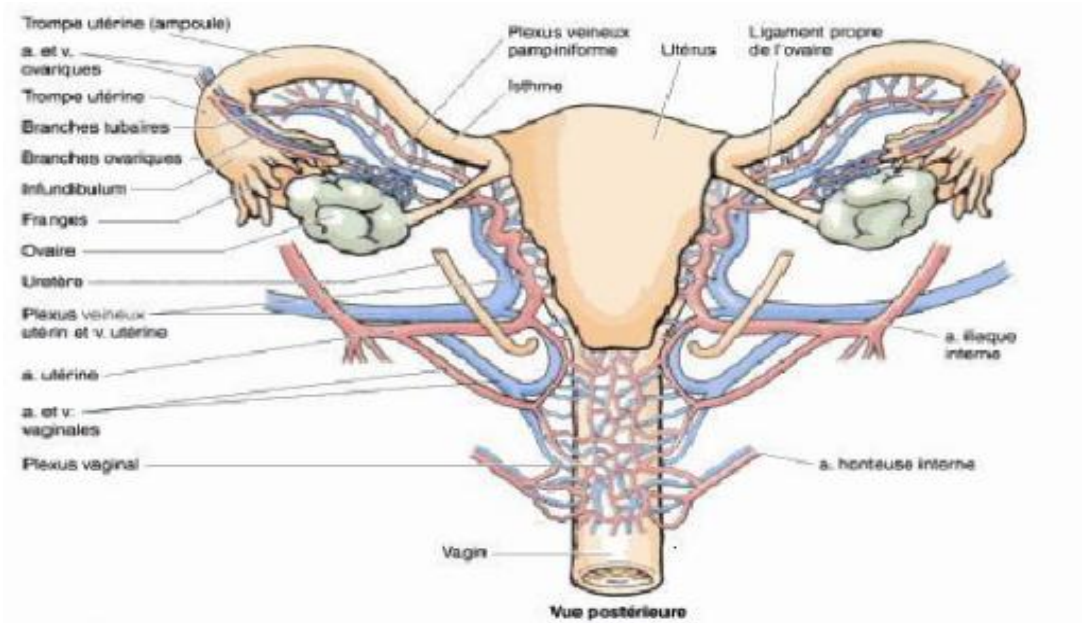


Figure 6 : la vascularisation et drainage veineux de l'utérus, du vagin et des ovaires

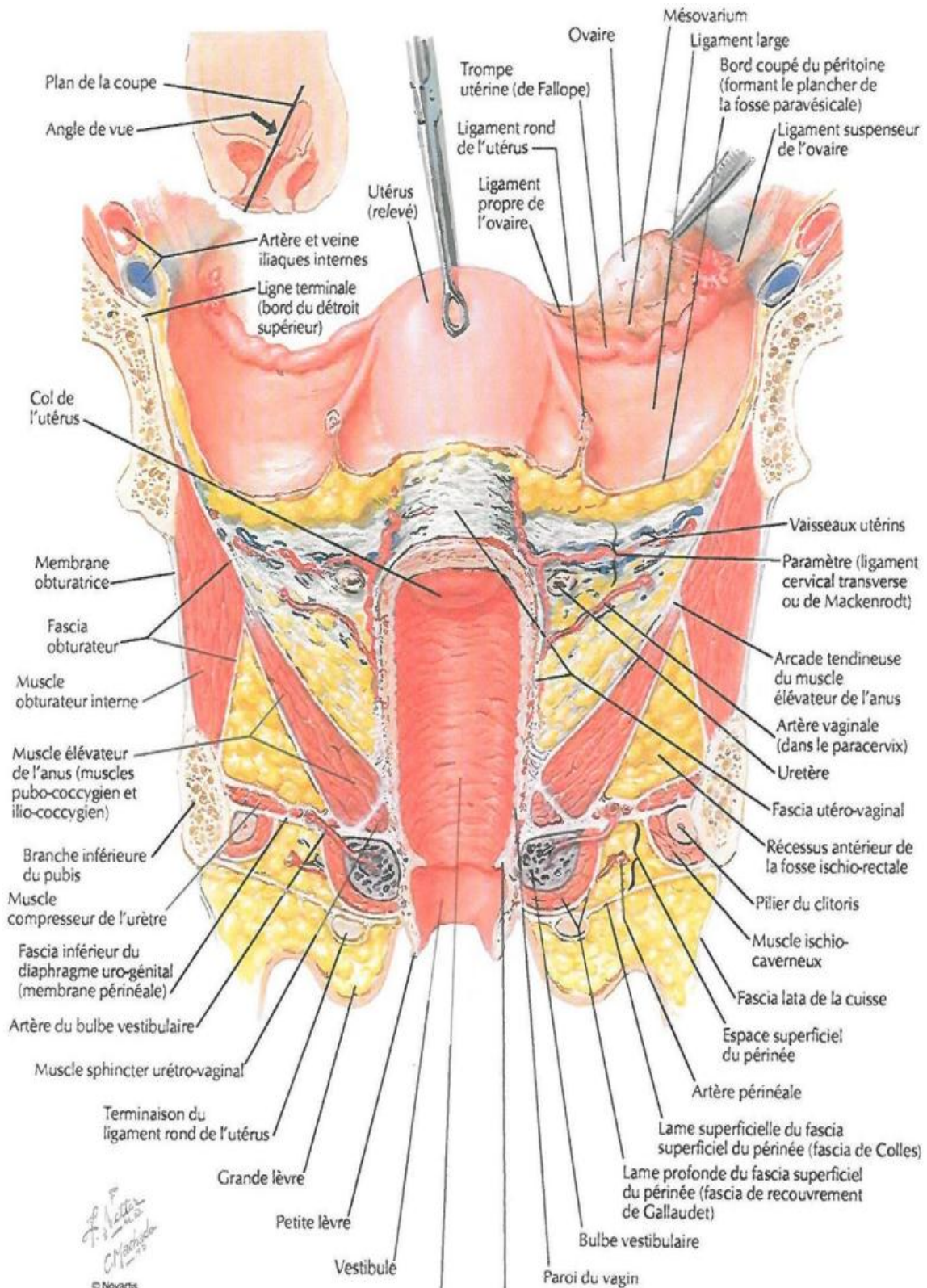


Figure 7 : coupe frontale montrant l'utérus, le vagin et leurs moyens de fixation

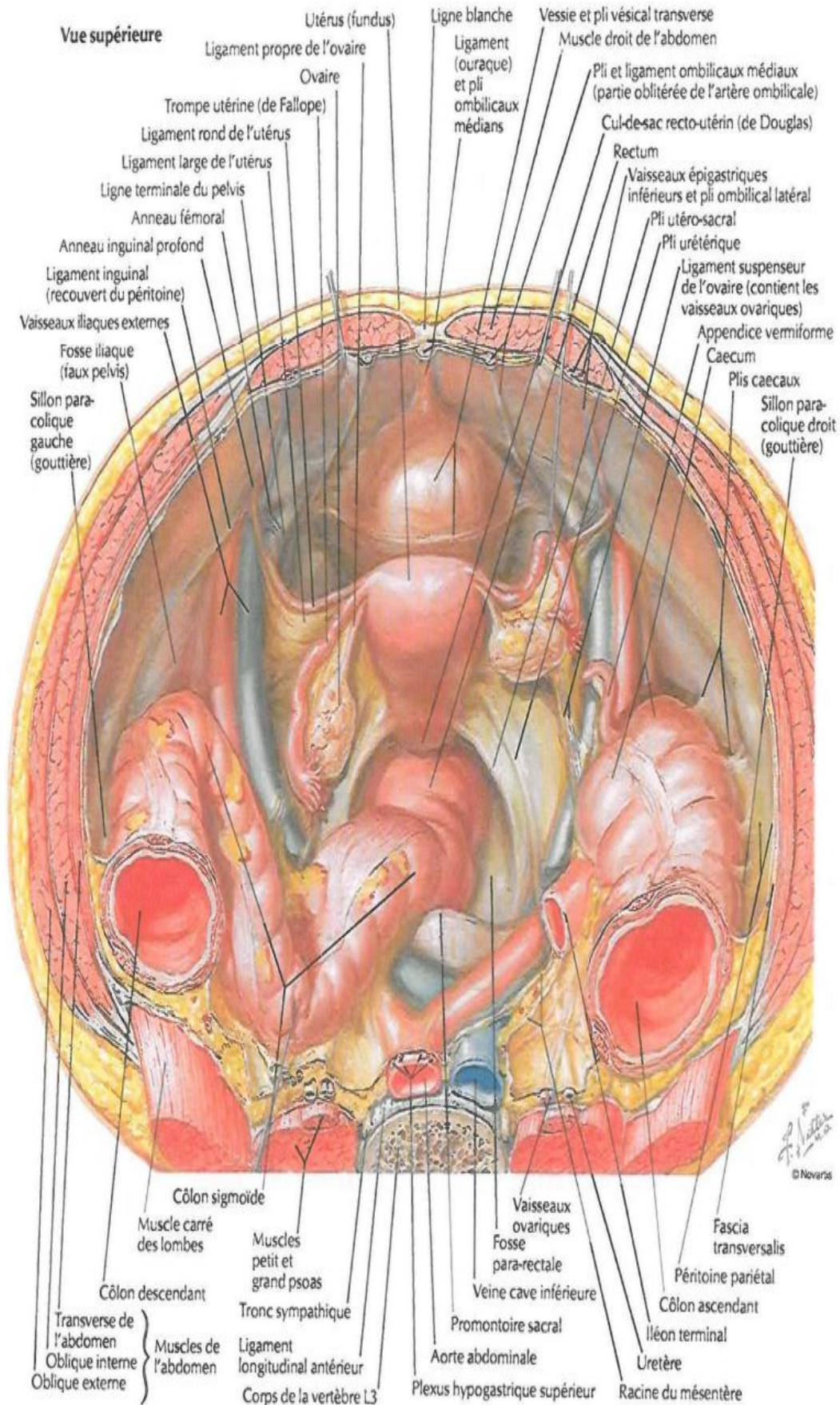


Figure 8 : coupe transversale du pelvis féminin montrant les rapports de l'utérus

D. Histologie :

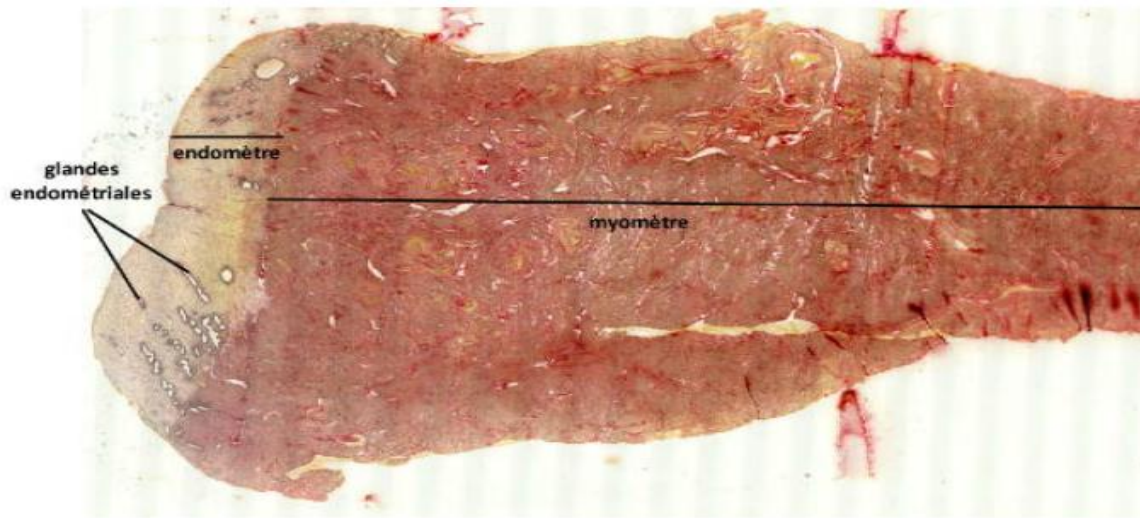


Figure 9 : coupe d'utérus Observé à l'œil nu au MO

La phase proliférative du cycle menstruel :(figure 10)

1. L'endomètre constitué :

-> D'un épithélium de surface simple prismatique, s'invaginant pour donner des glandes tubuleuses

-> D'un chorion en prolifération (mitoses) légèrement œdématié contenant :

- Des glandes tubuleuses légèrement sinueuses, constituées d'un épithélium simple bordant une lumière, qui présente de nombreuses figures de mitose.
- De nombreux vaisseaux.

2. Le myomètre très épais constitué de faisceaux plexiformes de léiomyocytes, séparés par du tissu conjonctif contenant de nombreuses artères et veines de gros calibre

3. Une adventice ou une séreuse recouvrant le myomètre.

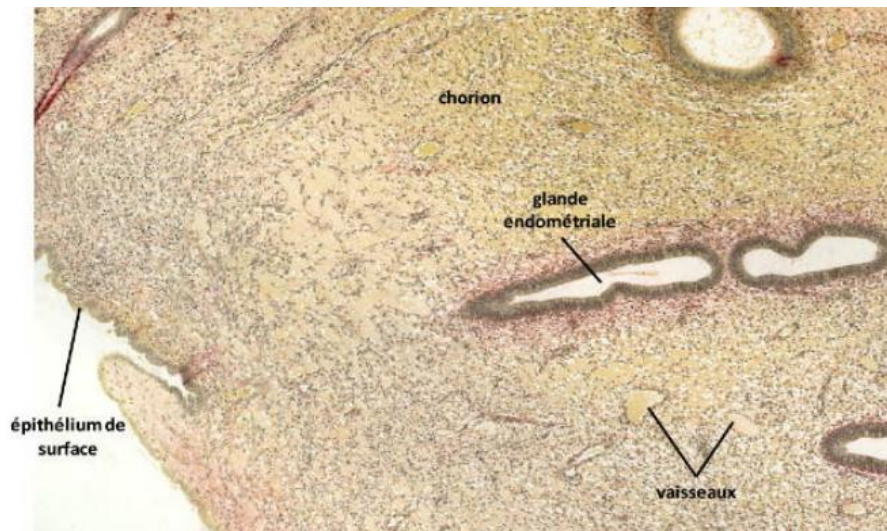


Figure 10 : coupe d'utérus correspond à la phase proliférative du cycle menstruel

La phase de sécrétion du cycle menstruel :(figure 11)

- 1 - Les contours intérieures et extérieures des glandes endométriales sont très sinueux. La paroi glandulaire est déprimée par des épines conjonctives qui donnent aux glandes un aspect de dentelle.
- 2 - L'épithélium reposant sur une pseudo-vitrée doublée de fibroblastes aplatis, est formé de cellules hautes présentant un pôle apical flou et un noyau basal. A ce stade, la partie apicale de la cellule est occupée par du glycogène.
- 3 - La lumière de la glande est encombrée de produits de sécrétion.
- 4 - Le chorion très cellulaire est œdématié par place. Il apparaît à ce stade une exsudation séro-fibrineuse interstitielle coagulable.
- 5 - Les vaisseaux sont très nombreux, spécialement les artérioles qui affectent une disposition spiralée. La section répétée d'un même vaisseau en un endroit donné du chorion permet de déduire cette disposition.

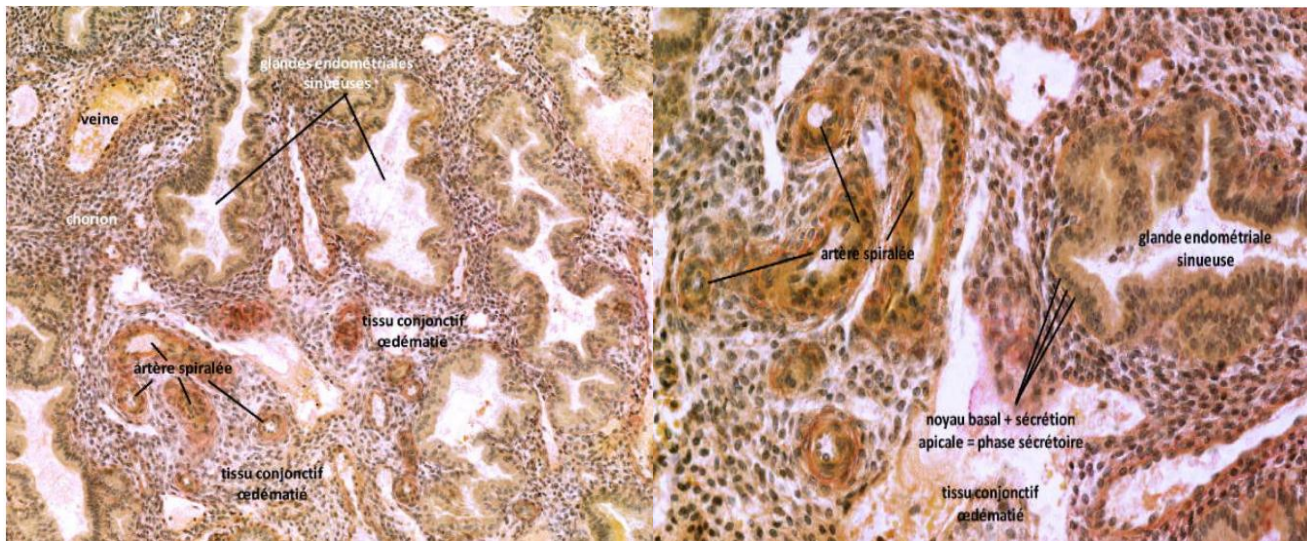


Figure 11 : coupe d'utérus correspond au début de la phase de sécrétion proprement dite :

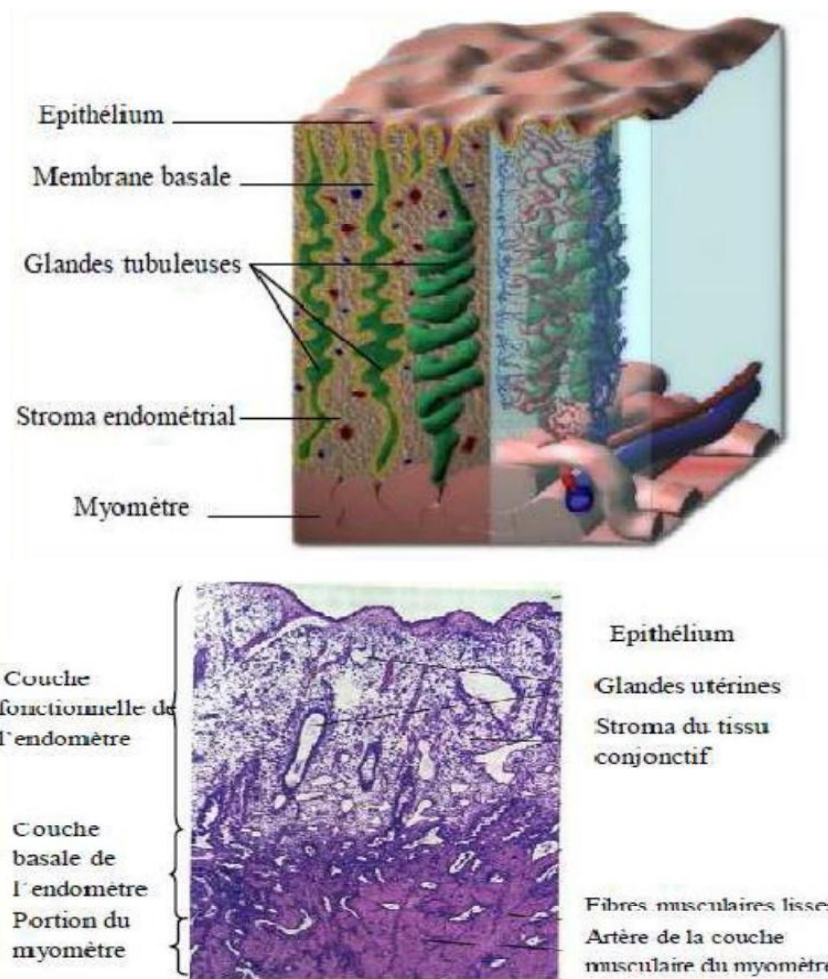


Figure 12 : Structure histologique de l'endomètre

E. Histopathologie des sarcomes utérins :

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

1. Classification histologique OMS :

1-1. Léiomyosarcome utérin :

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

a° Aspect macroscopique :

L'aspect macroscopique du LMS est dans 90 % des cas celui d'un nodule unique souvent volumineux, diamètre moyen 10 cm, 25% de moins de 5 cm ; formant une masse intra-myométriale avec une limite de croissance bien définie [22, 23]. En coupe, la tumeur est de couleur rose à gris pâle et comporte des zones nécrotiques et hémorragiques. En cas d'aspect gélatineux, une forme myxoïde doit être suspectée.

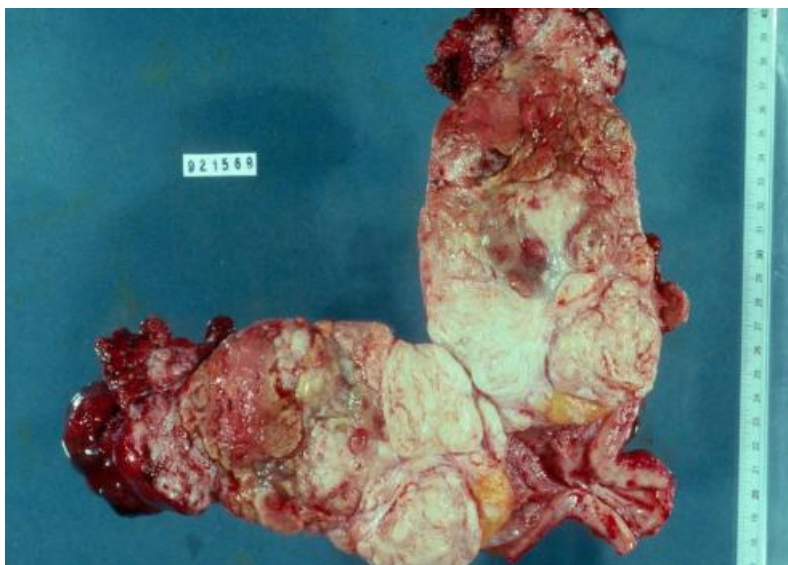


Figure 13 : léiomyosarcome : présence à la surface, d'extension hémorragique et nécrotique [23]

b° Aspect microscopique :

Devant une tumeur musculaire lisse, le diagnostic de malignité est basé sur trois caractéristiques : nécrose, atypies cytologiques modérées à sévères et activité mitotique [24]. Les cellules se disposent en longs faisceaux se coupant à angle droit. Elles ont un cytoplasme abondant et éosinophile, souvent fibrillaire, contenant éventuellement une vacuole encochant le noyau. Il existe trois formes histologiques : le LMS dans sa forme typique et deux variants : épithélioïde et myxoïde. [25]

● 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 plasmoidales multinucléés ou même ostéoclaste-like sont rencontrées dans 50% des cas. Des emboles vasculaires sont retrouvés dans environ 10 à 20 % des cas.

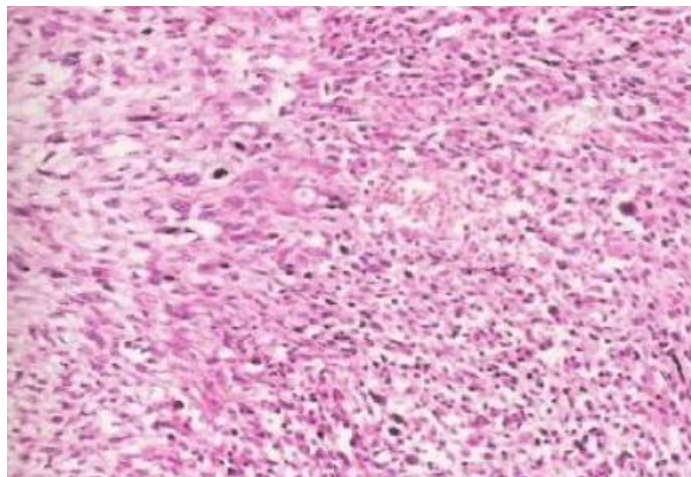


Figure 14 : léiomyosarcome : tumeur démontrant une nécrose cellulaire avec transition brutale de cellules tumorales viables aux cellules nécrosées[25]

- **léiomyosarcome épithélioïde :**

Les TML peuvent être à cellules épithélioïdes, rondes, peu jointives, à noyau excentré et à cytoplasme éosinophile. Les cellules épithélioïdes occupent une large zone de la tumeur et ne doivent pas être confondues avec les faisceaux fusiformes coupés transversalement.

En cas de TML à cellules épithélioïdes, les critères de malignité sont différents. Le compte mitotique permettant de passer du bénin à malin tombe à 3 mitoses/10CFG au lieu des 10 pour les tumeurs fusiformes. Une Tumeur musculaire lisse épithélioïde avec plus de 3 mitoses/10 CFG (≥ 4 mitoses/10 CFG) est un LMS. [26]

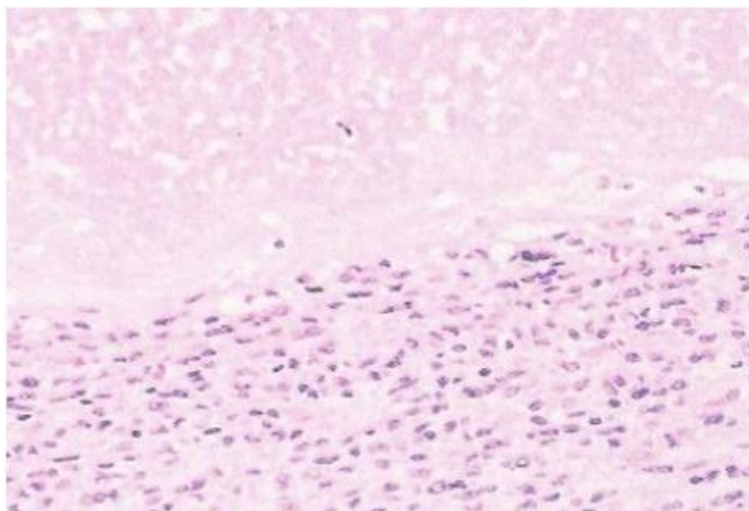


Figure 15: nécrose cellulaire tumorale avec pléomorphisme cellulaire[25]

● Le léiomyosarcome myxoïde :

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. [27,28]

Les TML peuvent être myxoïdes avec des cellules étoilées. Le caractère myxoïde doit être confirmé par une alcianophilie au bleu alcian et ne doit pas être confondu avec de l'hydropie ou de l'œdème.

En cas de TML myxoides, les atypies sont souvent peu marquées et l'index mitotique est souvent faible (> 2 mitoses/10CFG). Le critère important pour évoquer un LMS myxoïde est la mauvaise limitation et l'extension intra vasculaire.

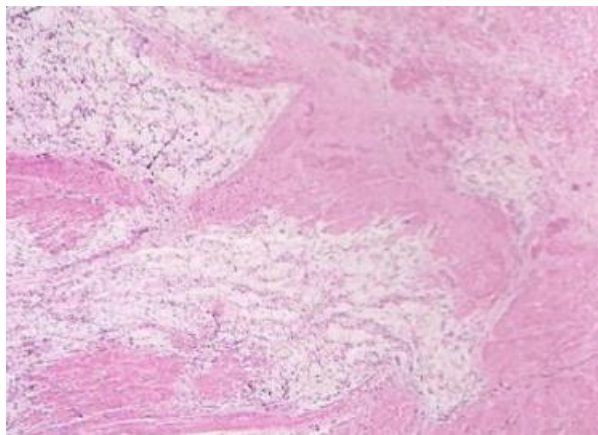


Figure 16: tumeur pauci cellulaire infiltrant le myomètre[28]

Récemment Parra-Herran et Nucci [29] ont proposé un algorithme diagnostique basé sur :

1) Les bords de la tumeur : bords circonscrits et réguliers versus infiltrants et irréguliers (le critère diagnostique et pronostique clef).

2) La présence d'atypie nucléaire basée sur la taille des noyaux.

Atypie de grade 1 : même taille que les noyaux du myomètre adjacent ; atypie de grade 2 (2x la taille); atypie de grade 3 (3x la taille)

3) Le compte mitotique au seuil de 2 mitoses/10 CFG

4) La présence de nécrose tumorale

Selon cet algorithme une tumeur musculaire lisse myxoïde mal limitée avec 2 mitoses et/ou nécrose tumorale est un LMS myxoïde.

Dans cet algorithme, qui résume l'expérience issue du suivi clinique, la mauvaise limitation de la tumeur est le critère plus important. Si 2 ou 3 critères sur les 3 sont réunis, il s'agit d'un léiomyosarcome (LMS).

c° Immunohistochimie :

50 % des LMS sont positifs avec un anticorps anti-desmine qui a une bonne spécificité. Les autres marqueurs exprimés sont l'actine musculaire globale (HHF35), l'actine musculaire lisse et la h-caldesmone, qui est dotée d'une bonne spécificité et est exprimée par 85 % des LMS. Enfin, les récepteurs hormonaux (RH) sont également fréquemment exprimés dans les LMS utérins [30], ce qui peut orienter vers une origine utérine lorsque le diagnostic est fait sur une métastase et peut également constituer une cible thérapeutique potentielle.

d° Cytogénétique :

Prédisposition génétique et mutation du gène de la fumarate hydratase (FH) :

La grande majorité des LMSU est sporadique. Les membres des familles présentant une mutation germinale du gène FH sont atteints de léiomyomatose cutanée et utérine associée à des carcinomes rénaux d'un type histologique particulier et de mauvais pronostic. Le risque de cancer du rein est multiplié par 6,5 et celui de LMSU par 71 chez les individus porteurs de la mutation. Les LMSU se développent chez 15 % des femmes porteuses de la mutation germinale hétérozygote de FH . [31]

Anomalies moléculaires :

La protéine p53 est impliquée dans le maintien de l'intégrité cellulaire et de son génome et est fréquemment mutée dans tous les types de cancers [32]. Des mutations de p53 sont décrites dans 26 à 38 % des LMSU et sont un facteur de mauvais

pronostic [33]. Les altérations de la voie PTEN/PI3K/Akt/mTOR jouent un rôle important dans le développement des LMS (Hernando et al., 2007). Des mutations de PTEN ont été recherchées dans une série de 47 sarcomes utérins : 5 % des 21 LMS présentaient une mutation somatique de PTEN. [34]

Anomalies génomiques :

Les LMSU sont caractérisés par une forte instabilité génomique se traduisant par des altérations chromosomiques variées et des anomalies caryotypiques complexes.

- Translocations et délétions 1p13 ~1pter [35]
- Monosomies des chromosomes 18 et 22 [36–39]
- Monosomie chromosome 6 [35,40]
- Perte chromosome 18, 22 [34]
- Polyploïdie par gain partiel ou total du chromosome 8 [39]
- Un gain au niveau du bras long du chromosome 1 concernant la région 1q21–1q22 [38,39,40]
- L'expression du proto-oncogène C- Kit [41]
- L'expression du gène WT1 localisé au niveau du chromosome 11p 13 confirmant.

1-2. Sarcomes du stroma endométrial :

Les tumeurs du stroma endométrial sont divisées selon l'OMS 2014 en 4 catégories :

1. Le nodule du stroma endométrial (ESN)
2. Le sarcome du stroma endométrial de bas grade (LGESS)
3. Le sarcome du stroma endométrial de haut grade (HGESS)
4. Le sarcome utérin indifférencié (UUS)

Parmi les tumeurs mésoenchymateuses utérines les tumeurs du stroma endométrial sont les deuxièmes en fréquence après les tumeurs musculaires lisses.

a° Nodule du stroma endométrial (ESN) :

Définition : Tumeur du stroma endométrial sans invasion du myomètre ou avec invasion minime (définie par ≤ 3 protrusions de ≤ 3 mm dans le myomètre) et sans invasion vasculaire.

Macroscopie : Nodule myométrial bien circonscrit dont la taille peut atteindre 10 cm ou d'une protrusion polypoïde dans la lumière utérine. A la coupe le nodule apparaît jaune et de consistance molle.

Microscopie : Nodule bien circonscrit constitué de cellules ressemblant au stroma endométrial en phase proliférative : cellules monotones rondes ou ovoïdes au cytoplasme peu apparent. Ces cellules s'enroulent autour de vaisseaux spiraliformes (vascularisation artériolariforme). Rarement, on peut observer des vaisseaux de plus large calibre à paroi épaissie, leur présence est alors limitée à la périphérie du nodule. Il existent des variantes morphologiques : différenciations musculaire lisse (aspect en feux de Bengale (« starburst » pattern)), épithélioïdes, rhabdoïdes).

Immunohistochimie : La tumeur exprime le plus souvent le CD10 (bien que ce marqueur ne soit pas spécifique) et très fréquemment les récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone. La desmine est en général négative ou faiblement positive. La H-caldesmone est positive dans les zones de différenciation musculaire lisse.

Biologie moléculaire: L'altération moléculaire plus fréquente dans le nodule du stroma est le réarrangement $t(7;17)(p15;q21)$ intéressant les gènes JAZF1-SUZ12, également retrouvé dans les sarcomes du stroma endométrial de bas grade.

b° Sarcomes du stroma endométrial de faible grade :

Le sarcome du stroma endométrial de bas grade représente 1% des tumeurs de l'utérus. C'est le deuxième sarcome utérin après le léiomyosarcome (LMS) qui représente plus de 50 % des sarcomes utérins.

Définition : Tumeur maligne constituée de cellules ressemblant au stroma endométrial en phase proliférative infiltrant le myomètre sur un mode perméatif et/ou présentant des signes d'angio-invasion.

Macroscopie : La tumeur est constituée de multiples nodules, mal limités, confluents, et infiltrant le myomètre. Ils sont jaunâtres à la coupe mais peuvent également présenter un aspect plus « caoutchouteux » en cas de différenciation musculaire lisse. Il faut rechercher l'infiltration vasculaire sous la forme de protrusions vermiformes dans le myomètre ou dans les paramètres.

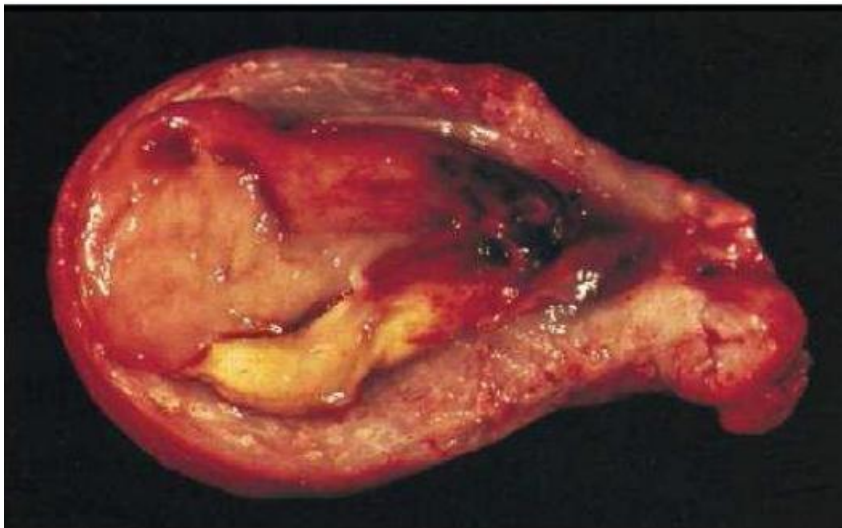


Figure 17 : Aspect macroscopique d'un sarcome du stroma endométrial[41]

Microscopie : Les cellules sont monotones (morphologie d'un sarcome à translocation), de forme ronde ou ovale, ressemblant au stroma endométrial en phase proliférative (similaire à ESN). Les atypies sont discrètes. La vascularisation artériolariforme est caractéristique. Le compte mitotique est en général peu élevé et la nécrose rare. Il existent des variantes morphologiques (qui peuvent rendre le

diagnostic difficile) : différenciation musculaire lisse, rhabdoïde, épithélioïde, à cellules claires, sex-cord etc.

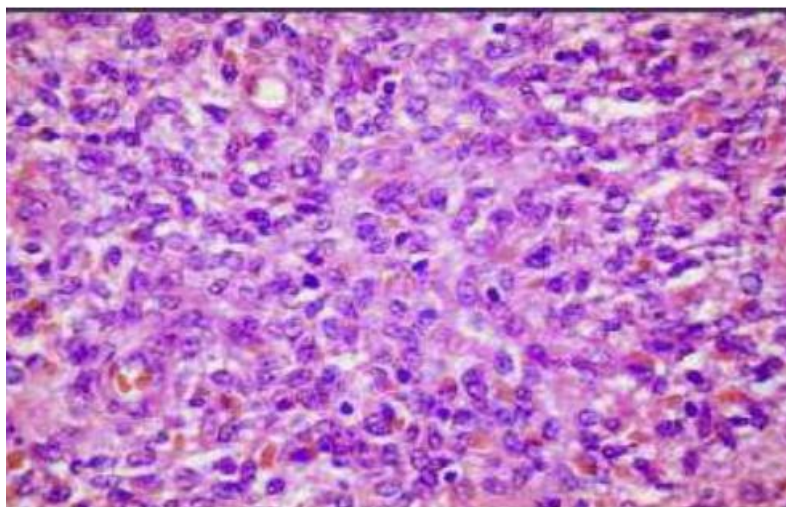


Figure 18 : Aspect microscopique d'un sarcome du stroma endométriale bas grade
Immunohistochimie : Le sarcome du stroma endométriale est CD10+, actine+, IFITM1+. Les récepteurs hormonaux sont le plus souvent fortement exprimés.

Biologie moléculaire :

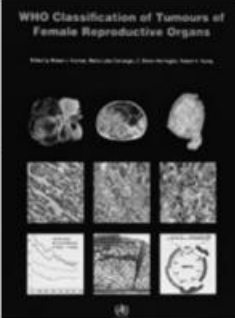
Les translocations les plus fréquemment rapportées sont :

- JAZF1-SUZ12 t(7;17) (p15;q21)
- JAZF1-PHF1 t(6;7) (p21; p15)
- EPC1-PHF1 t(6;10)(p21; p11)
- MEAF6-PHF1 t(1;6) (p34;p21)
- MBTD1-CXorf67 t(X;17)(p11.2;q21.33)

La translocation ZC3H7B-BCOR der(22)t(X;22)(p11;q13) rapportée à l'origine dans un cas de LGESS est actuellement associée au HGESS.

Pronostic

Bon pronostic avec une survie à 5 ans entre 72% et 86 % : 84% au stade I, 62% au stade II et 40% au stade III. Le stade FIGO est le même que pour les léiomyosarcomes utérins.

| Leiomyosarcoma, Endometrial stromal sarcoma T – Primary tumour | | WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs <small>World Health Organization, International Agency for Research on Cancer</small> |
|---|--|---|
| TNM | FIGO | |
| T1 | I Tumour limited to the uterus |  |
| T1a | IA Tumour 5cm or less in greatest dimension | |
| T1b | IB Tumour more than 5cm in greatest dimension | |
| T2 | II Tumour extends beyond the uterus, within the pelvis | |
| T2a | IIA Tumour involves adnexa | |
| T2b | IIB Tumour involves other pelvic tissues | |
| T3 | III Tumour involves abdominal tissues | |
| T3a | IIIA One site | |
| T3b | IIIB More than one site | |
| N1 | IIIC Metastasis to regional lymph nodes | |
| T4 | IVA Tumour invades bladder or rectal mucosa | |
| M1 | IVB Distant metastasis | |

Stade FIGO pour les LMS utérins et les sarcomes du stroma endométrial (OMS 2014)

c° Sarcome du stroma endométrial de haut grade :

Définition : Sarcome du stroma endométrial d'aspect uniforme et monotone, de morphologie intermédiaire entre un sarcome de bas grade et un sarcome utérin indifférencié. Il s'agit d'une tumeur rare qui intéresse un large spectre d'âge (entre 30 et 70 ans).

Macroscopie : Masse polypoïde infiltrant le myomètre et se présentant souvent à un stade avancé. La nécrose est fréquente.



Figure 19 : Sarcome du stroma endométrial de haut grade avec Présence de zone de nécroses et hémorragiques : [41]

Microscopie : La tumeur infiltre le myomètre en doigt de gant, de manière perméative. Elle se compose d'une population de cellules rondes, épithélioïdes, de taille moyenne. Les atypies sont évidentes à fort grossissement (4 à 6 fois la taille d'un lymphocyte). Le compte mitotique est élevé (>10 mitoses/10 champs). Il existe des formes de sarcome du stroma endométrial de haut grade avec différenciation myxoïde et expression forte de BCOR associée au réarrangement ZC3H7B-BCOR der(22)t(X;22)(p11;q13) qui peuvent mimer un LMS myxoïde.

Immunohistochimie :

| | CD10 | RE/RP | Cycline D1 | BCOR |
|-------|------|-------|------------|-----------------|
| LGESS | + | + | - | -/+ faible (6%) |
| HGESS | - | - | + | + |

Chiang S et al Modern Pathol 2017

Biologie moléculaire : il est associé au réarrangement YWHAE-NUTM2A/B t(10;17)(q22;p13) ou de ZC3H7B-BCOR der(22)t(X;22)(p11;q13).

Pronostic : Intermédiaire entre le bas grade et le sarcome utérin indifférencié. Le stade est le facteur pronostique le plus important. Il est souvent diagnostiqué à un stade avancé et il récidive rapidement.

d° Sarcomes du stroma endométrial indifférenciés :

Macroscopie :

Il s'agit de nodules polypoïdes volumineux comblant la cavité utérine et infiltrant massivement le myomètre [42]. A la coupe, ils sont de consistance charnue et de coloration grisâtre à jaunâtre. Des remaniements nécrotiques et hémorragiques sont souvent observés.

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 [42] :

- ⊗ 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 ESS 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.

1-3. Adénosarcome :Macroscopie :

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



Figure 20 : aspect macroscopique d'un adénosarcome utérin

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

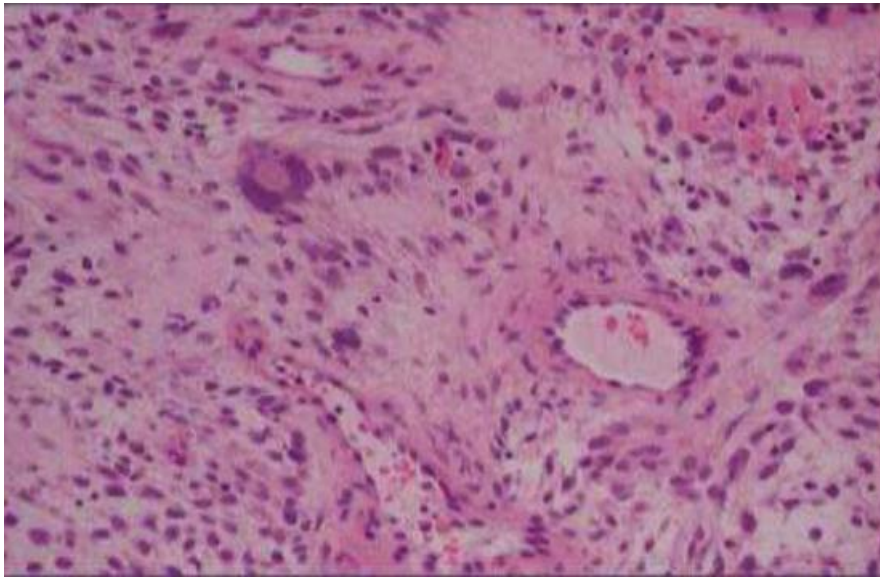


Figure 21 : Aspect microscopique d'un adénosarcome utérin [42]

Immunohistochimie :

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

Les cellules épithéliales expriment la cytokératine. Dans le cas des ASSO, la composante mésenchymateuse présente une prolifération plus importante de Ki-67 et p 53 mais présente une perte d'expression de CD10 et des récepteurs oestrogéniques, les récepteurs à la progestérone peuvent être positifs. [42]

1-4. Autres tumeurs mésoenchymateuses rares :

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

Son pronostic lié à l'invasion pariétale.

2) 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 [45] :

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 rétrospective est de revoir notre expérience sur les sarcomes utérins, d'étudier 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 dix cas de sarcomes utérins pris en charge au sein du service de gynécologie – obstétrique I au CHU Hassan II de Fès entre 2016 et 2021 ont été analysés rétrospectivement.

3. Paramètres étudiés :

Les paramètres étudiés étaient :

- Les données épidémiologiques : âge, parité, le statut ménopausique.
- Les antécédents : diabète, HTA, antécédents carcinologiques, antécédents d'irradiation pelvienne, expositions au tamoxifène.
- 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.
 - ✓ Signes compressifs digestifs et urinaires (Incontinence urinaire, constipation)

- 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 des archives du service de GOI et de radiothérapie au CHU Hassan II de Fès ; ainsi qu'hosix.

Une fiche d'exploitation a été établie pour chaque patiente permettant de faciliter le recueil et l'étude 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.

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 01/01/2016 au 31/12/2021) 10 cas de sarcomes utérins ont été colligés au service de gynécologie –obstétrique I au CHU Hassan II de Fès avec un taux de 3,25 % par rapport aux admissions au bloc chirurgical /5 ans pour le service de gynécologie –obstétrique I .

1.2 Age :

L'âge moyen de nos patientes, lors de la découverte du sarcome utérin est de 57,3 ans avec des âges extrêmes entre 36 et 75 ans.

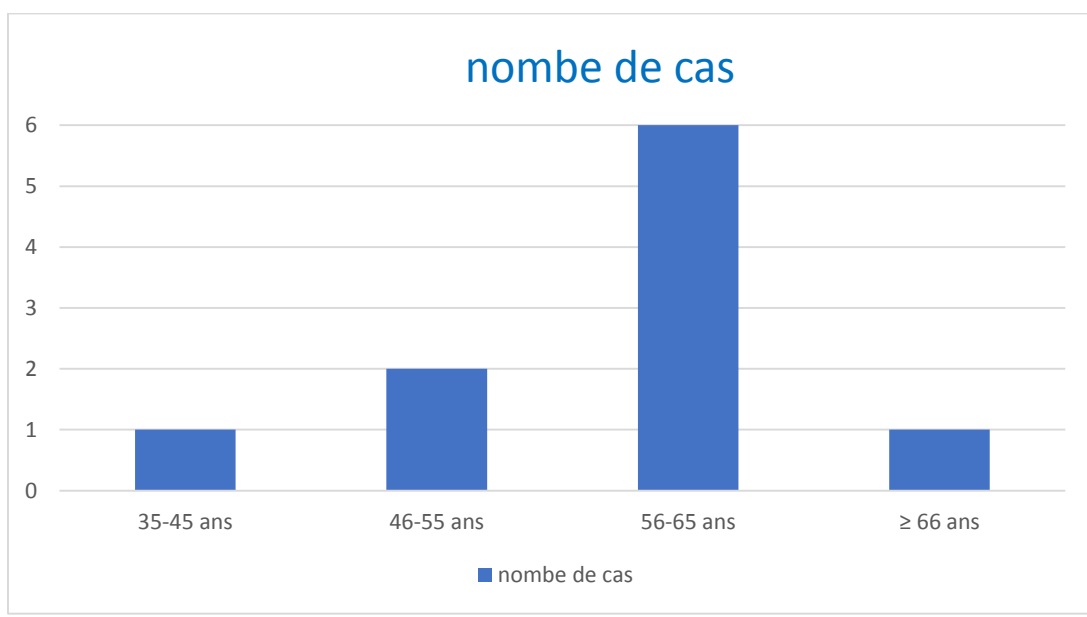


Figure 22 : Répartition des cas par tranche d'âge de 10 ans.

Nous avons analysé l'âge moyen des patientes en fonction du type histologique : les patientes ayant été diagnostiquées pour léiomyosarcome sont en moyenne âgées de 57 ans ; celles été diagnostiquées pour un sarcome du stroma endométrial sont en moyenne âgées de 60 ans et celle été diagnostiquée pour un Adénosarcome est âgée de 54 ans (figure : 23).

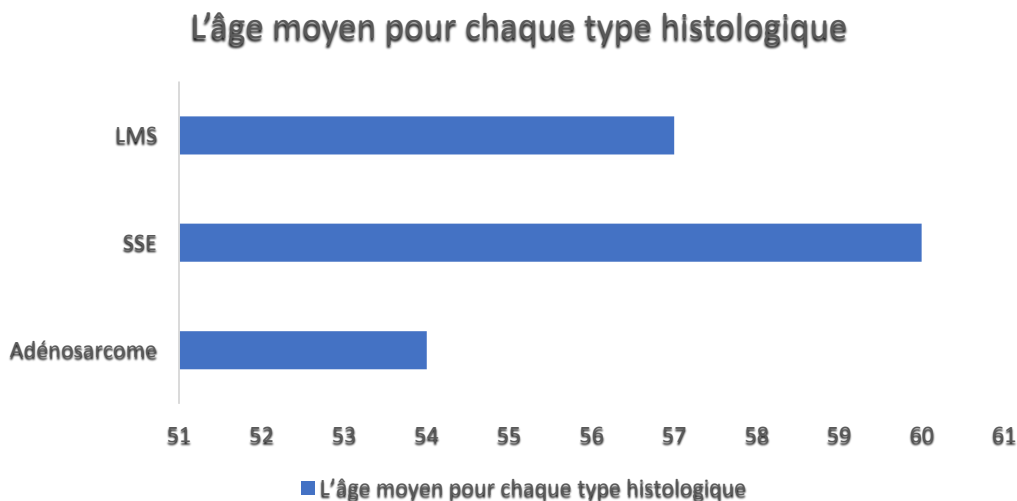


Figure 23 : L'âge moyen pour chaque type histologique

1.3 Antécédents gynéco-obstétricaux :

1.3.1 Parité :

Dans notre série, 60 % des patientes étaient multipares, la parité des femmes incluses dans l'étude variait entre 0 et 10 enfants.

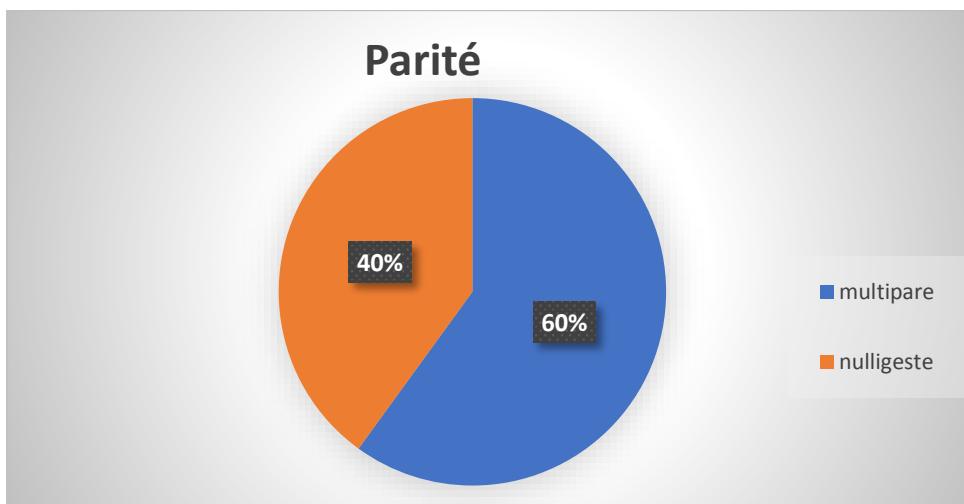


Figure 24 : Répartition des malades selon la parité

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 (80 %). Le pourcentage des patientes ménopausées était de 71 % dans la population traitée pour Léiomyosarcomes, 100 % dans les sarcomes du stroma endométrial et 100% dans l'Adénosarcome.

Chez la majorité de nos patientes la ménopause variait entre 50 ans et 51 ans.

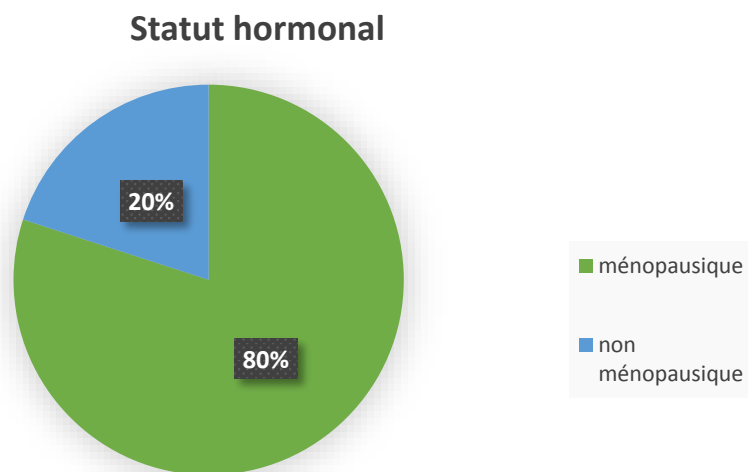


Figure 25 : Répartition des malades selon leur statut hormonal.

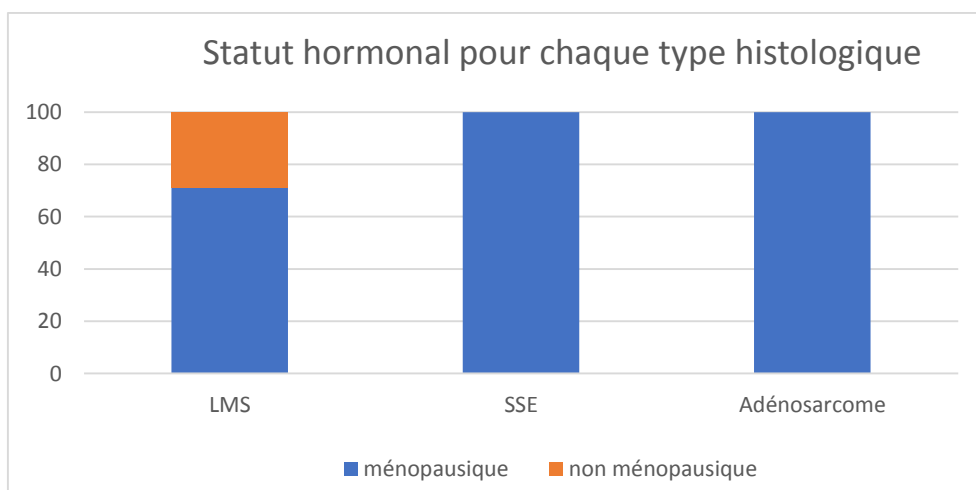


Figure 26 : Statut hormonal pour chaque type histologique

1.4 Antécédents médico-chirurgicaux :

- 50 % de nos patientes n'avaient aucun antécédent pathologique particulier.
 - 4 patientes avaient un antécédent de diabète (cas n°:4,5,6,8).
 - 3 patientes avait un antécédent d'hypertension artérielle (cas n°:4,5,6).
 - Une suivie pour Polyarthrite Rhumatoïde séronégative érosive non Déformante (cas n° : 7).
 - Polymyomectomie (cas n°: 5).
- o Aucune patiente n'avait d'antécédents de radiothérapie pelvienne.
- o Aucune patiente n'avait d'antécédents de prise de Tamoxifène.
- o Aucune patiente n'avait d'antécédents néoplasiques familiaux.

ANTÉCÉDENTS

■ HTA + Diabète ■ diabète seul ■ Myomectomie ■ PR séronégative ■ Aucun ATCD

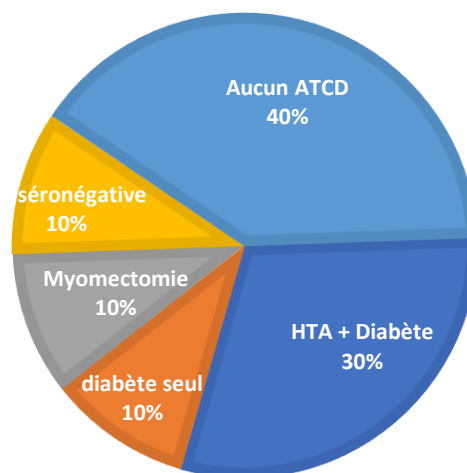


Figure 27 : Répartition des malades selon leurs Antécédents

2. Etude clinique :2.1. Délai de consultation :

Le délai entre l'apparition des symptômes et la consultation varie entre 2 et 12 mois avec une moyenne de 6,2 mois.

Nous avons constaté que :

- 2 malades ont consulté dans un délai inférieur à 3 mois,
- 4 malades à un délai entre 3 et 6 mois,
- Alors, que 3 femmes ont consulté dans un délai supérieur à 6 mois.
- Pour le cas n° 8 ; le délai de consultation n'a pas été précisé.

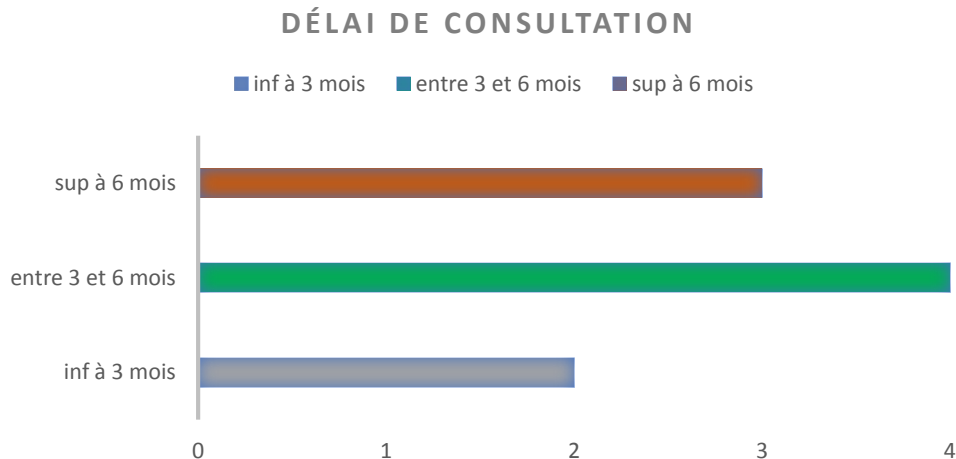


Figure 28 : Répartition des patientes en fonction du délai de consultation

2.2 Circonstances de découverte de la tumeur :

a. Métrorragies :

Les métrorragies sont de loin le symptôme le plus fréquent, présentes chez 80% de nos patientes, avec une importance allant de faible à moyenne abondance.

b. Ménométrorragies :

Les ménométrorragies présentent le motif de consultation chez 20 % de nos patientes.

c. Douleurs pelviennes :

Elles sont retrouvées dans 40 % des cas. Le plus souvent à type de pesanteur.

d. Masse abdominopelvienne :

Elle est retrouvée chez une patiente, associée aux métrorragies. (Cas n°8)

e. Leucorrhées post ménopausiques :

Elles sont retrouvées chez 20 % des patientes, associées aux métrorragies et aux douleurs pelviennes.

f. Signes compressifs digestifs et urinaires :

Elles sont retrouvées chez 30 % des patientes, associées aux métrorragies et aux douleurs pelviennes. Le plus souvent en faveur d'Incontinence urinaire et constipation.

g. Autres :

D'autres signes fonctionnels ont été retrouvés chez nos patientes, en effet 40 % des patientes présentaient un Amaigrissement non chiffré au moment de la consultation.

Tableau 1 : Différents signes cliniques retrouvés dans notre série

| Signes cliniques | Nombre des cas | Pourcentage % |
|-------------------------|----------------|---------------|
| Métrorragies | 8 | 80 |
| Ménométrorragies | 2 | 20 |
| Douleurs pelviennes | 4 | 40 |
| Masse abdominopelvienne | 1 | 10 |
| Leucorrhées | 2 | 20 |
| Signes compressifs | 3 | 30 |
| AMG | 4 | 40 |

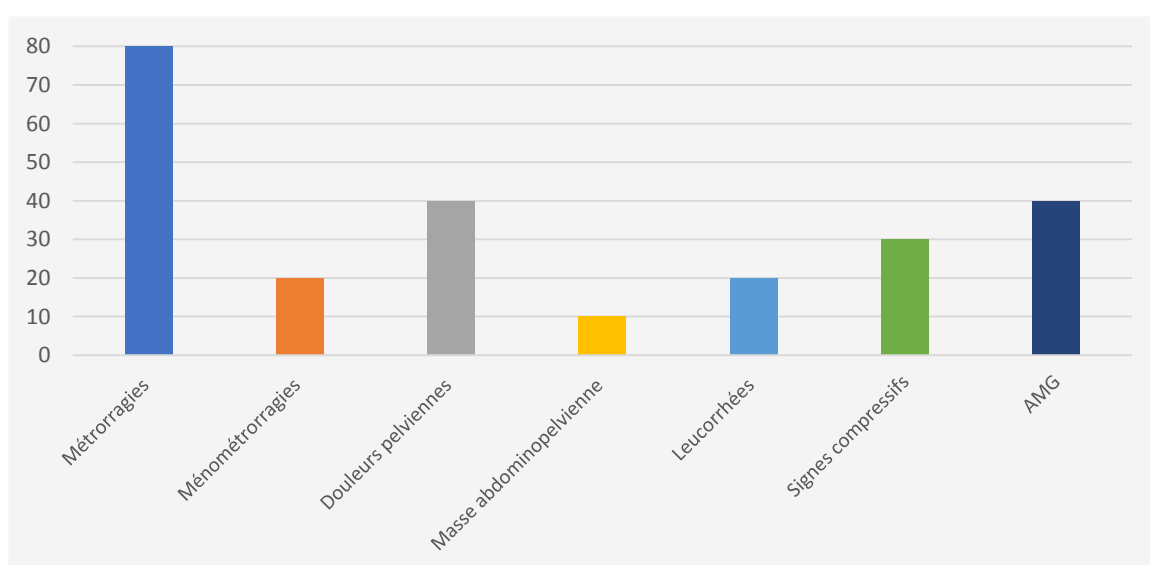


Figure 29 : Répartition des signes cliniques

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, il s'agissait d'une échographie par voie endovaginale et sus pubienne et qui avait montré :

} Un utérus augmenté de taille avec présence d'image hyperéchogène hétérogène au dépend du myomètre refoulant la ligne cavitaire + vascularisation périphérique centrale au doppler couleur (voir Tableau).

} Aspect en faveur d'utérus polyyomateux arrivant à l'ombilic + ligne cavitaire non suivie (cas n° :9).

} Epaisseur endométriale échogène hétérogène +/- envahissement myométrial (cas n°:7).

} Masse probablement d'origine utérine centrale rétro-vésical hétérogène dopplérisé au doppler couleur (cas n°: 10).

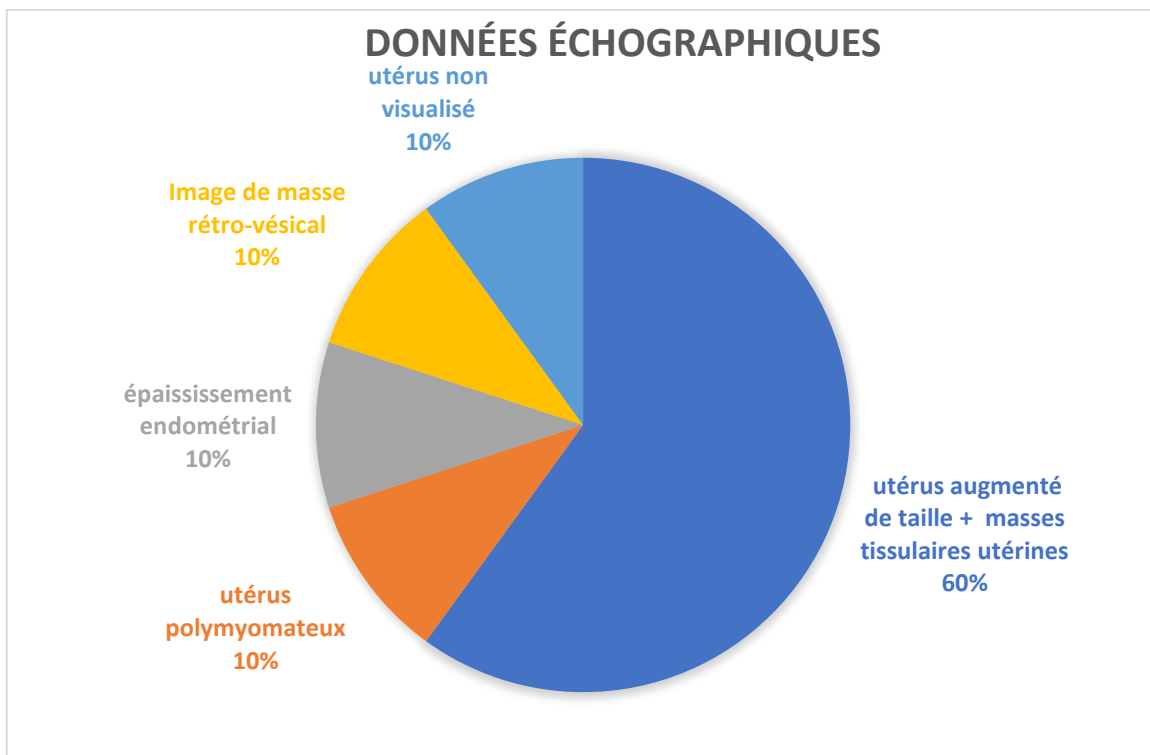


Figure 30 : Répartition des données échographiques

3.1.2. Hystéroskopie diagnostique :

Elle a été réalisée chez 3 patientes objectivant :

- ✓ Présence d'une formation isthmique blanchâtre suspecte (cas n° : 2).
- ✓ Aspect bourgeonnant de toute la cavité utérine très suspect ; Aspect bourgeonnant de l'endocol (cas n° : 8).
- ✓ Volumineux polype avec présence de multiples taches (cas n° : 6).

Données de l'hystéroskopie

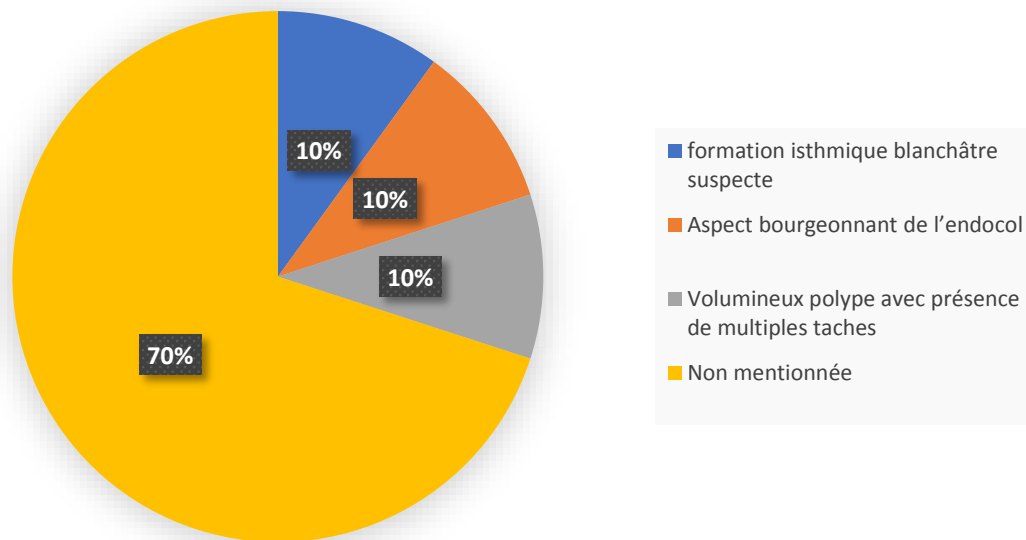


Figure 31 : Répartition selon les données de l'hystéroskopie

3.1.3. Curetage biopsique :

Pratiqué chez 3 patientes, au niveau de l'endomètre, il a permis de poser le diagnostic de :

- ✓ Léiomyosarcome utérin dans 2 cas (n° : 4,6)
- ✓ Sarcome du stroma endométrial dans 1 cas (n°8)

3.1.4. Imagerie par résonance magnétique :

Pratiquée chez 5 patientes soit 50 % des cas (n° :2, 4, 7, 8, 9), elle a objectivé :

- Processus endocavitaire utérin endométrial avec une extension myométriale.
- Une masse pédiculée accouché par le col évoquant un polype remanié avec éventuelle dégénérescence maligne
- Aspect de carcinose péritonéale + plusieurs adénopathies suspectes rétro-péritonéale.

Le diagnostic de sarcome utérin a été évoqué chez une patiente (cas n°7).

Pour la patiente (cas n°9) : IRM n'a pas été retrouvée dans le dossier archivés.

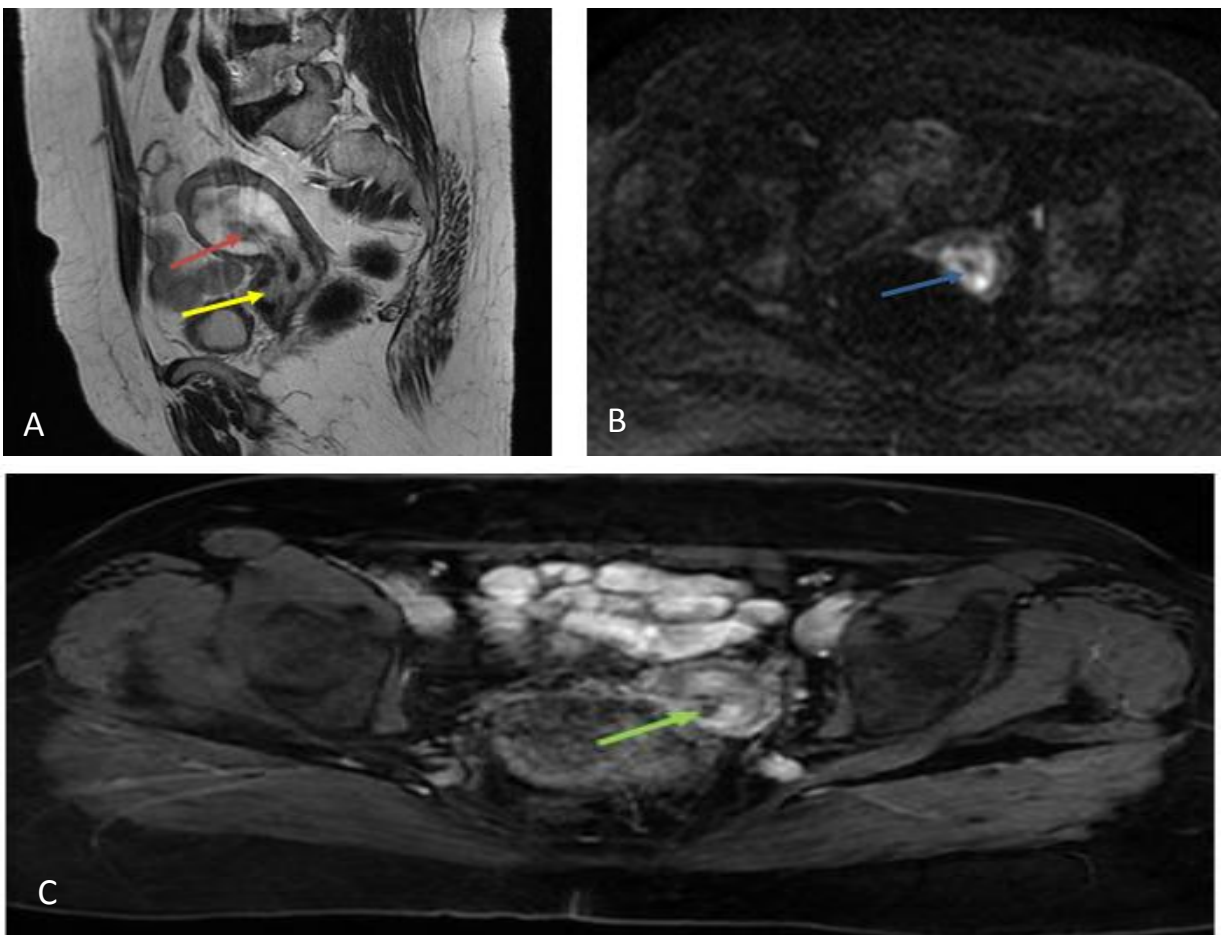


Figure 32 : Aspect IRM d'un Adénosarcome : cas n° 7 : IRM pelvienne, en séquences T2 (A), diffusion (B), et injectées (C), montrant une masse en hypersignal T2 (→), hétérogène, et iso-signal T1, contenant des zones en hypersignal DWI (→), rehaussées précocement après contraste (→), mesurant 30 x 35 mm. Cette masse comble le col utérin, sans signe d'envahissement de ce dernier, et est responsable d'une rétention d'amont (→).

3.1.5. Tomodensitométrie abdomino-pelvienne :

- La TDM abdomino-pelvienne est pratiquée chez 5 patientes (cas n° :1,3,5,6,10).
- Elle a objectivé :
 - Volumineuse masse ovarienne gauche mesurant 127x184x180 mm qui présente en bas un contact intime avec la vessie et l'utérus qui refoule en post et en arrière compression totale de la VCI et refoule l'aorte vers le côté gauche (cas n° : 1).
 - L'utérus est de taille normale, de contours irréguliers, de rehaussement hétérogène après contraste, siège au niveau de son fond d'une masse tissulaire mesurant 40 x 28 mm avec une importante infiltration de la graisse pelvienne (cas n° : 3).
 - volumineuse masse utérine corporéo-fundique postérieure mesurant 19 X 13 cm, hétérogène, au contact de la séreuse et de l'endomètre, qui est épaissi et qui vient au contact de quelques anses grêliques (cas n° : 5).
 - Masse endométriale hétérogène mesurant 90*50mm qui envahit le myomètre par endroit sans dépassement évident de la séreuse (cas n° : 6).
 - masse tumorale pelvienne médiane retro vésicale de 6.6*7.3*6.2 cm présentant un contact intime avec la paroi postérieure de la vessie et antérieure du rectum sans liseré graisseux de séparation (cas n° : 10).

La TDM n'a été évoquée le diagnostic de sarcome utérin chez aucune patiente.

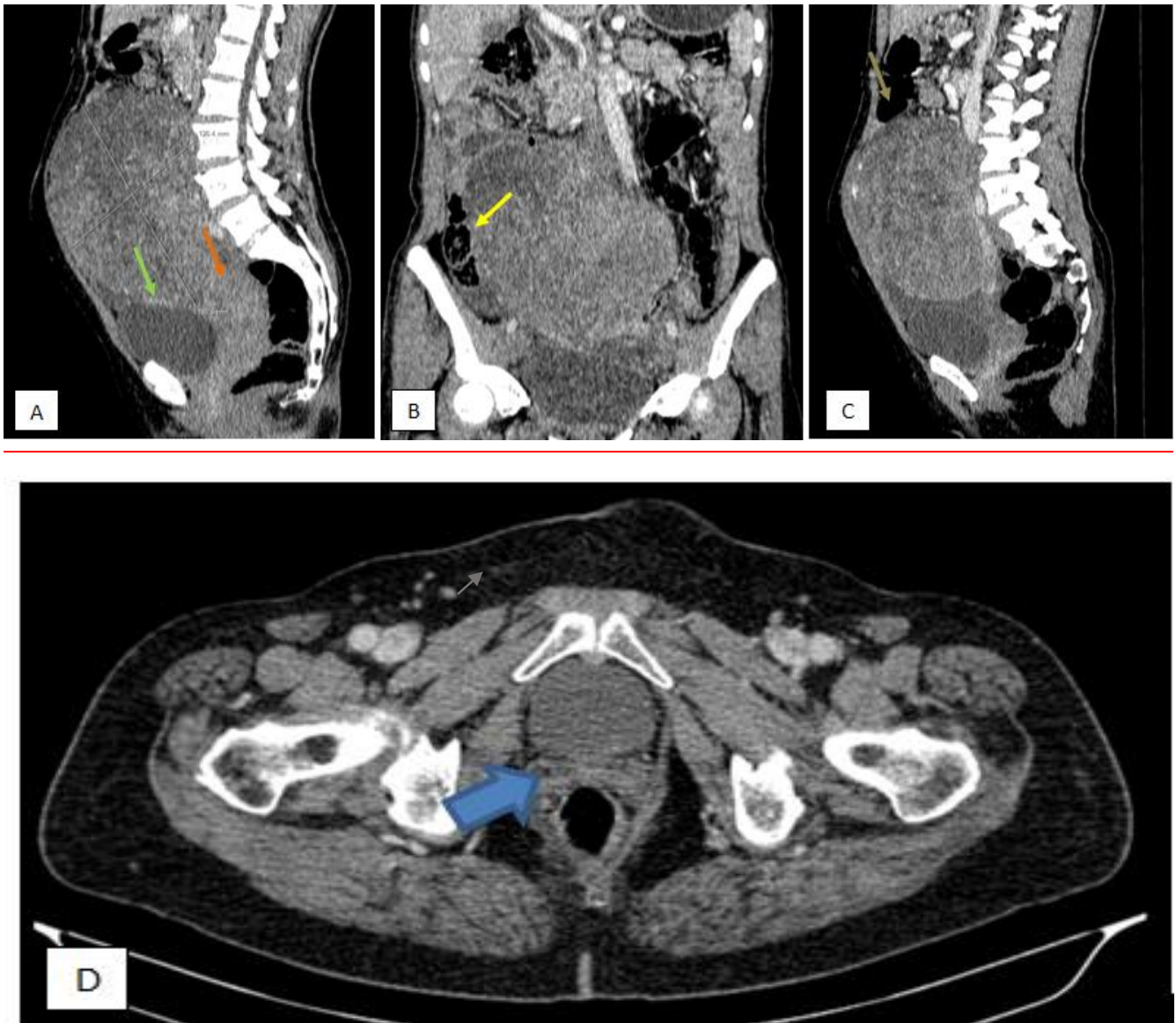


Figure 33 : Aspect TDM d'un léiomyosarcome : cas n° 1 : TDM abdominopelvienne, après injection de PDCI, en coupes axiales (D), avec reconstructions coronales (B) et sagittales (A, C) : Individualisation d'une volumineuse masse pelvienne, semblant à l'imagerie être aux dépens de l'ovaire gauche, bien limitée, rehaussée de façon hétérogène après contraste, mesurant 13 x 19 cm de diamètres. Elle vient au contact de la vessie(→), de l'utérus (→)(qui est refoulé en arrière), du colon transverse(→) et ascendant (→).

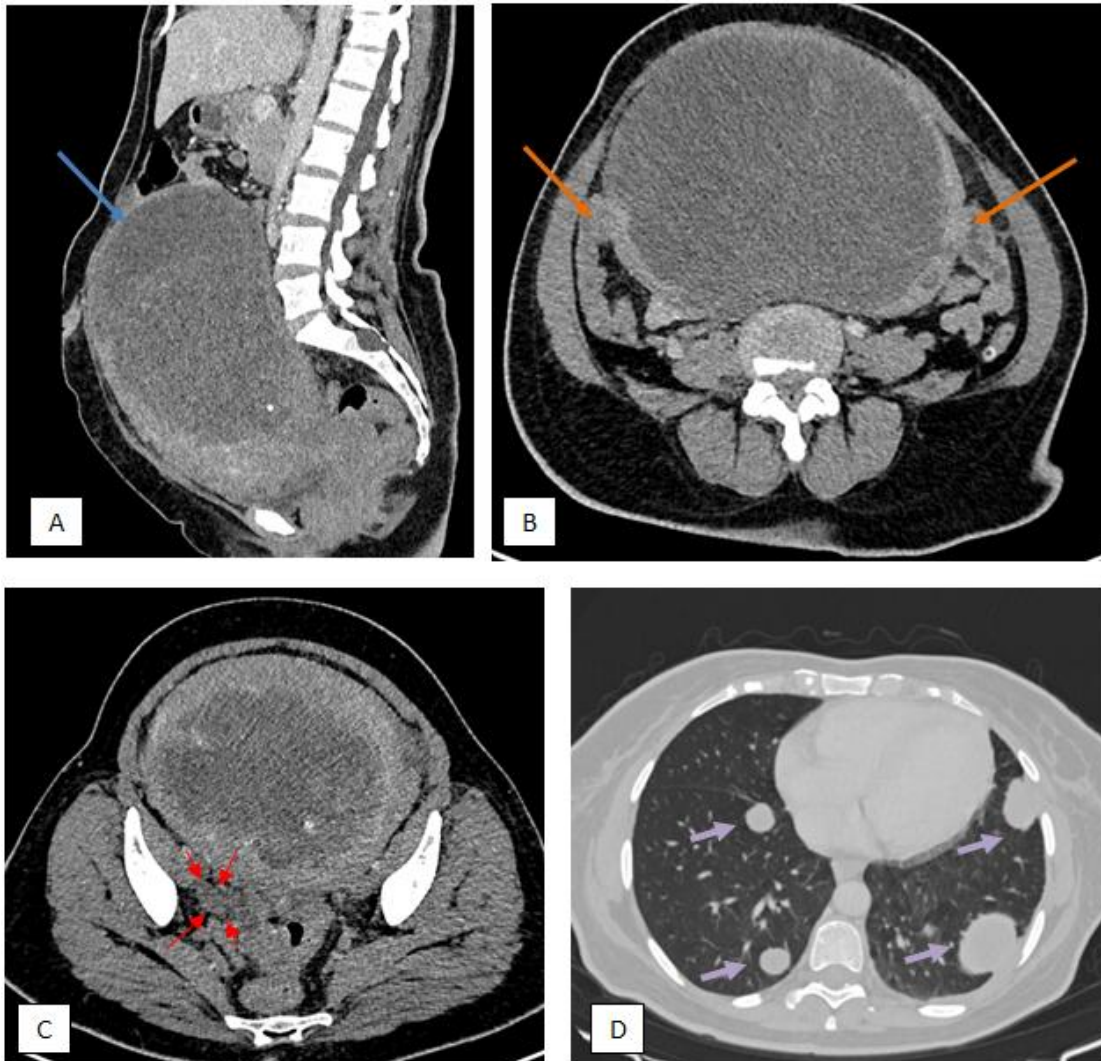


Figure 34 : Aspect TDM d'un léiomyosarcome : cas n° 5 : TDM thoraco-abdomino-pelvienne après injection de produit de contraste. Coupes axiales (B, C, D), et reconstructions coronales (A) : Individualisation d'une masse utérine corporéo-fundique postérieure, mesurant 19 x 13 cm, hétérogène, au contact de la séreuse (↗), qui est épaissi. Elle vient au contact de quelques anses grêliques (↘). ADP iliaques droites (↖) mesurant 13 mm de petit axe. Les bases pulmonaires sont le siège de localisations secondaires (↙), mesurant pour la plus grande 6 cm au niveau du lobe inférieur gauche.

3.2. Bilan d'extension :

A comporté en plus de l'examen clinique :

a. Radiographie pulmonaire :

Réalisée chez 8 Patientes dans le cadre du bilan d'extension et le bilan préopératoire, était normale chez 6 patientes ; les deux autres montrés : l'aspect en lâcher de ballon chez une patiente (cas n°3) ; et opacités basales chez l'autre (cas n°5) .

b. TDM thoraco-abdomino pelvienne (TAP) post-opératoire :

Il a été réalisé chez 9 patientes objectivant des métastases pulmonaire (cas n° : 3, 5) et péritonéale : (cas n° :3, 8). Il a été sans anomalies chez 5 patientes (cas n° : 1,6,7,9,10).

Par ailleurs, le TDM thoraco-abdomino pelvienne réalisé chez le cas n°2 a objectivé : une Masse du segment IV et V en rapport avec un KHF pseudo tumoral

c. TDM cérébrale :

N'a été pratiquée chez aucune patiente.

d. l'UIV :

N'a été pratiquée chez aucune patiente.

→ Au total : Le diagnostic positif préopératoire du sarcome utérin a été posé chez seulement 3 patientes après curetage biopsique de l'endomètre.

4. Résultats anatomopathologiques :

4.1. Répartition histologique :

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

- ♣ Le Léiomyosarcome a été le type histologique le plus fréquent dans notre série, retrouvé chez 7 patientes soit 70 %.
- ♣ Le sarcome du stroma endométrial arrive en 2ème position retrouvé chez 2 patientes soit 20 %.
- ♣ Un Adénosarcome arrive en 3ème position retrouvé chez une patiente soit 10 %.

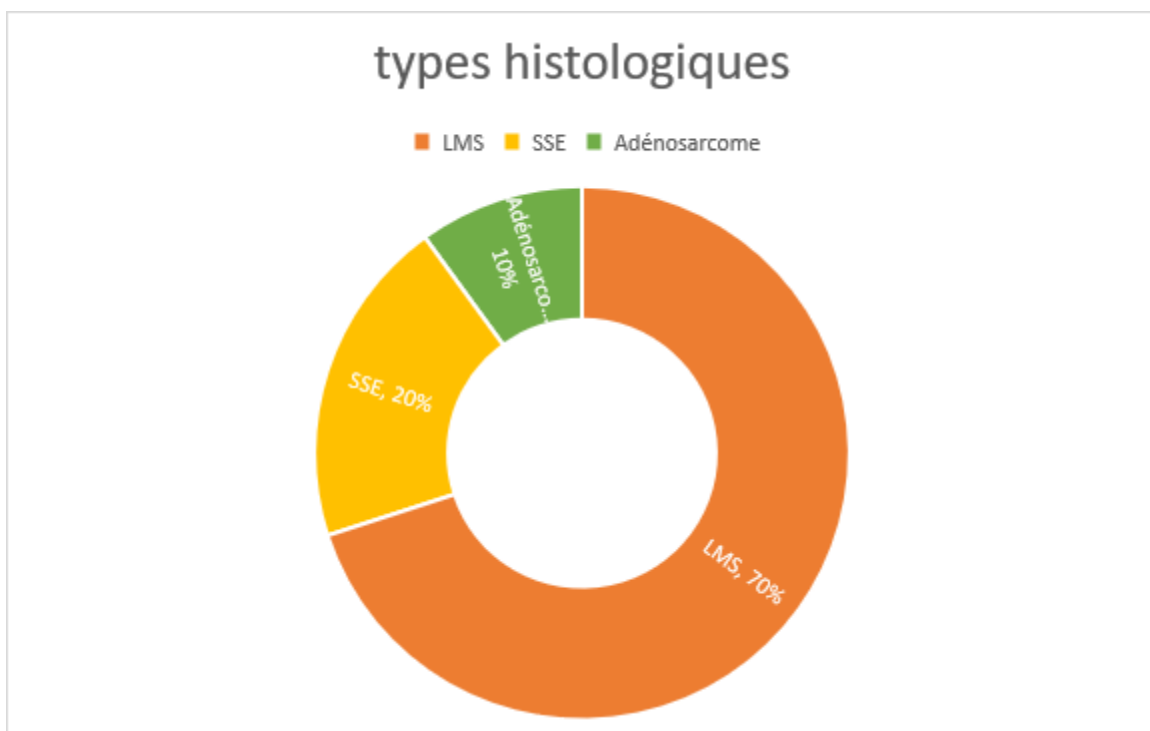


Figure 35 : Répartition des types histologiques

Dans notre série, la taille tumorale histologique a été mesurée chez huit patientes.

La répartition par Taille tumorale histologique après examen anatomopathologique de la pièce d'hystérectomie retrouve :

- ☉ Taille < 5cm : chez une patiente

☉ Taille 5–10 cm : chez 3 patientes

☉ Taille > 10 cm : chez 4 patientes

Pour les 2 patientes restantes (cas n°3,8) : Pas de données.

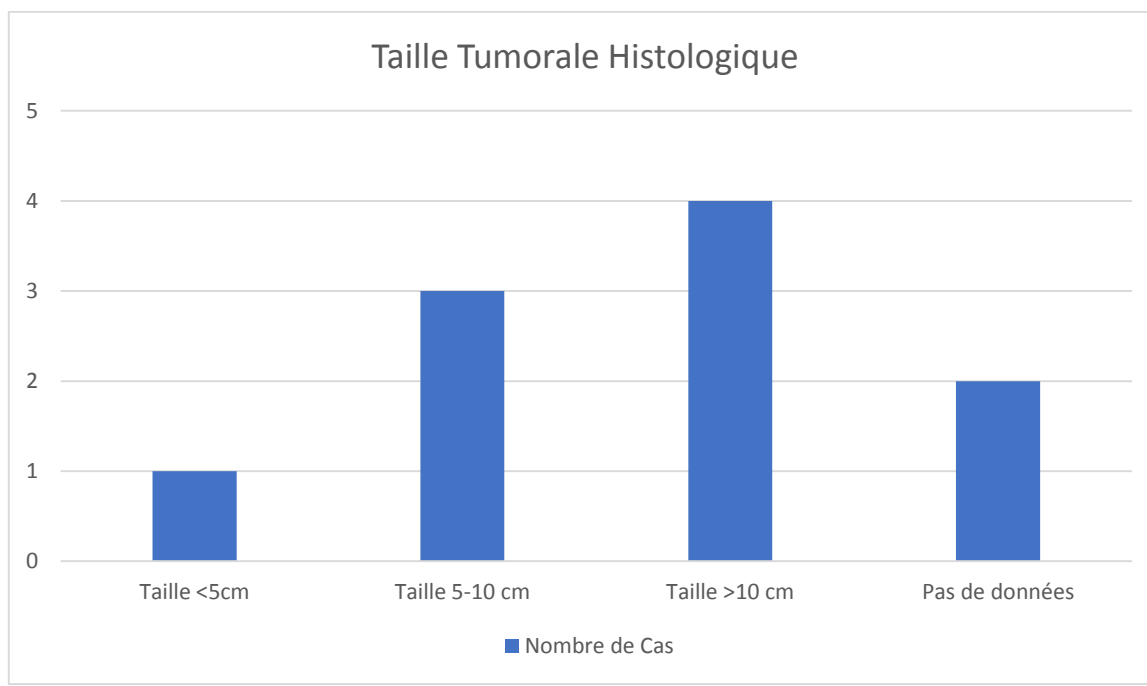


Figure 36 : Répartition en fonction de la Taille Tumorale histologique :

4.2. Immunohistochimie :

Une étude immunohistochimique a été réalisée chez toutes nos patientes : 2 sarcomes du stroma endométrial, 7 léiomyosarcomes et un Adénosarcome. Les cellules tumorales des 2 ESS exprimaient fortement l'anticorps anti CD10, ce dernier était négatif dans le Léiomyosarcome. Le Desmine et les Anti-AML était positif dans tous les LMS, alors que les ESS ne l'exprimaient pas. Les récepteurs hormonaux progestéroniques et oestrogéniques étaient précisés chez 4 patientes dont deux atteintes de LMS ; deux autres atteintes de ESS ; chez qui était positif pour les deux ESS et négatif pour les deux LMS.

4.3. Stades FIGO :

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

Le stade de la maladie a été posé chez tous nos malades.

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

- Léiomyosarcomes :
 - Stade I B chez 05 patientes.
 - Stade IV B chez 02 patientes.
- Sarcomes du stroma endométrial :
 - Stade I B chez une patiente.
 - Stade IV B chez une patiente.
- Adénosarcome :
 - Stade I A chez une patiente.

Tableau 2 : Stade FIGO pour chaque Cas :

| OBSERVATION | TYPE HISTOLOGIQUE | STADE FIGO |
|-------------|-------------------|------------------|
| Cas n° 1 | LMS | Stade IB |
| Cas n° 2 | ESS de haut grade | Stade IB |
| Cas n° 3 | LMS | Stade IVB |
| Cas n° 4 | LMS | Stade IB |
| Cas n° 5 | LMS | Stade IVB |
| Cas n° 6 | LMS | Stade IB |
| Cas n° 7 | Adénosarcome | Stade IA |
| Cas n° 8 | ESS de haut grade | Stade IVB |
| Cas n° 9 | LMS | Stade IB |
| Cas n° 10 | LMS | Stade IB |

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.

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

Pour nos patientes les suites opératoires immédiates étaient simples.

Deux patientes chez qui on a fait le diagnostic positif du sarcome utérin en préopératoire ont bénéficié d'une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale.

Chez 6 patientes le diagnostic de sarcome utérin est méconnu en préopératoire, la décision d'HT + AB a été basée sur un faisceau d'Arguments : clinique, imagerie et l'exploration peropératoire.

Chez une patiente (cas n°3) : elle a été référée d'une autre structure hospitalière après chirurgie gynécologique (Hystérectomie subtotale).

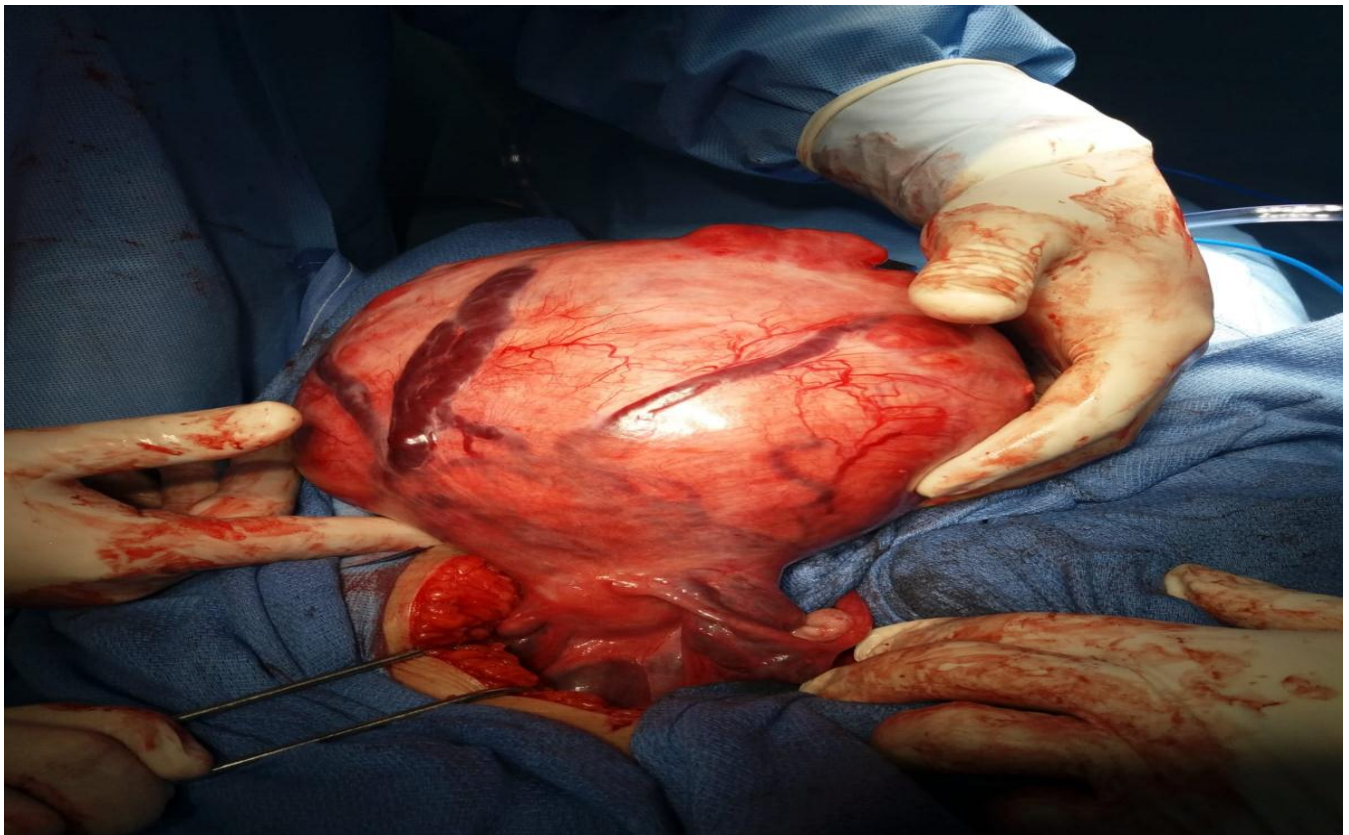
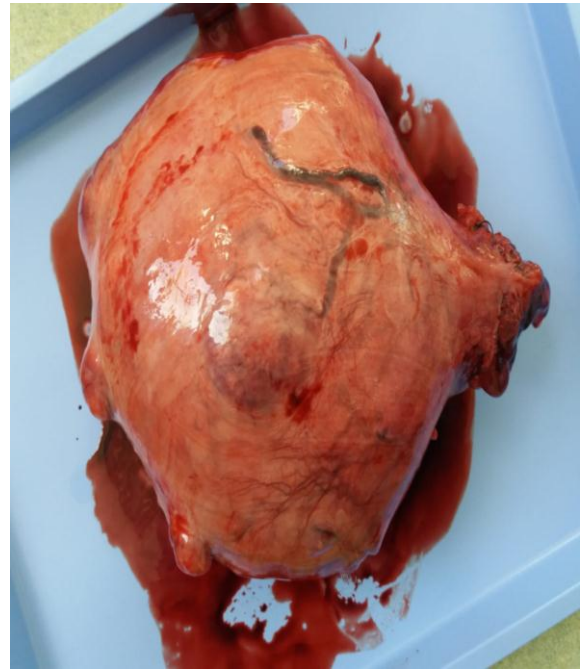
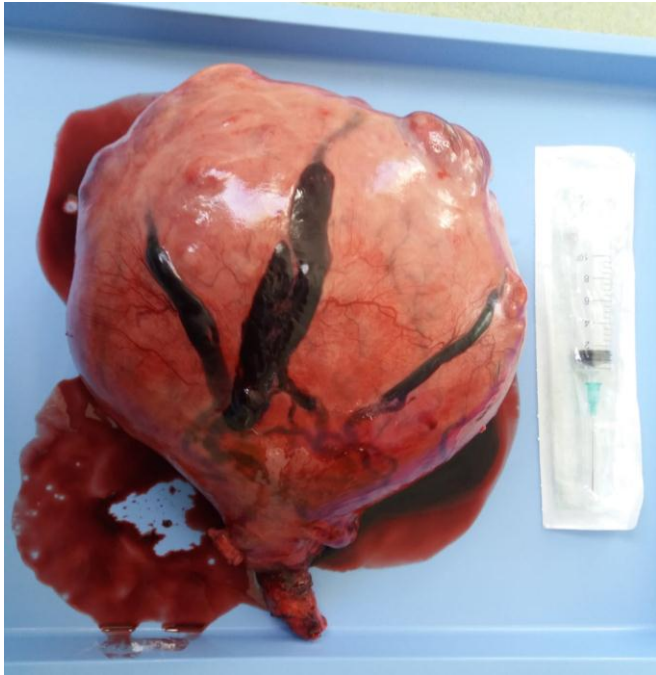


Figure 37 : Masse utérine sous séreuse de 12 cm de grand axe avec vascularisation anarchique très développée en surface + vaisseaux dilatés :

6.2. Radiothérapie :

Chez trois patientes présentant un LMS, une radiothérapie externe postopératoire a été indiquée à la dose de 50,4 Gy pendant 28 séances. (Cas n° 4,6,10).

6.3. Chimiothérapie :

Une chimiothérapie palliative en post opératoire a été indiquée Chez une patiente ayant des métastases (pulmonaires et péritonéale). La patiente présentant un LMS. (Cas n° 3)

6.4. Chimiothérapie + Radiothérapie :

Une chimiothérapie à raison de 14 cycle de VAC + Radiothérapie externe en post opératoire à la dose de 46 Gy pendant 23 séances a été indiquée Chez une patiente. La patiente présentait un Adénosarcome (cas n° :7).

7. Surveillance :

→ *Moyens :*

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

- ♣ Examen clinique : tous les 3 mois pendant les 2 premières années puis tous les 6 mois pendant 3 ans puis 1 fois/an.
- ♣ Scanner TAP : tous les 6 mois les 2 premières années puis annuel.

→ *Récidives locorégionales et à distance :*

Une patiente (cas n° : 10) suivie pour un LMS, a présenté 2 ans plus tard une récurrence sur moignon vaginal avec envahissement vésicale et rectal, la CAT était d'adresser la patiente pour chimiothérapie palliative, la patiente est décédée avant de terminer ses cures.

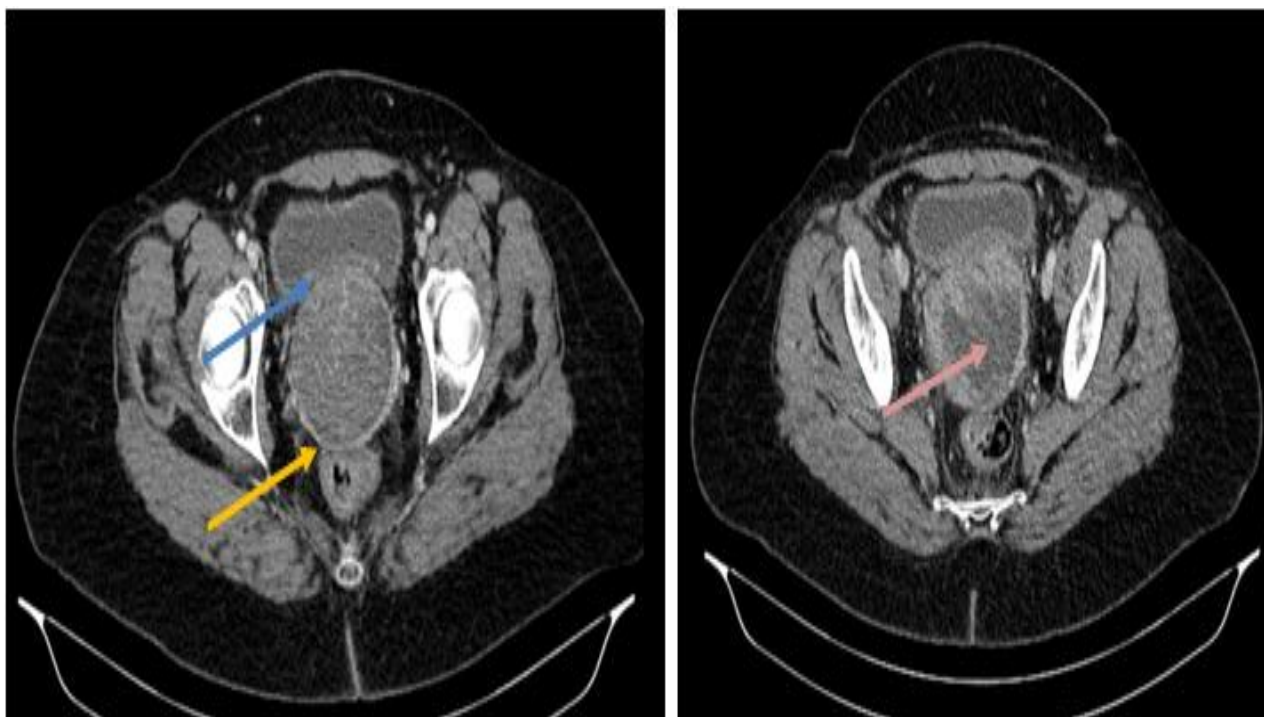


Figure 38 : Aspect TDM abdominopelvien, après injection de PDCI, en coupes axiales : Apparition d'une masse tissulaire centrée sur le moignon vaginal, rehaussée après contraste, traversée par des petits vaisseaux, mesurant 80 x 77 x 98 mm de diamètres. Cette masse présente un contact intime avec la paroi postérieure de la vessie en avant (→), la paroi antérieure du rectum (→), avec perte du liseré de séparation : (cas n° 10)

Une patiente suivie pour LMS ayant eu des localisations métastatiques hépatiques après un délai de 2 ans en post-opératoire, la CAT était de compléter par une IRM abdominale et Staffer la malade en RCP digestive dont la décision était de réaliser une microbiopsie des lésions hépatiques vue que ces lésions ne sont pas caractérisables sur l'IRM abdominal, la patiente est toujours en vie avec stabilisation radiologique des images hépatiques, (cas n° :6).

→ *Survie* :

Au total : sur les 10 patientes de notre série, 30% étaient perdues de vue. (Cas n° :2,3,9), 30% étaient décédées (cas n° :5, 8, 10) dont le contexte est le suivant :

- Cas n°5 : LMS stade IVB (Métastase pulmonaire)
- Cas n°8 : ESS de haut grade stade IVB (Métastase péritonéale) + AEG
- Cas n°10 : Récidive du LMS sur moignon vaginale

40% des patientes sont toujours suivies (cas n° :1, 4, 6, 7).

EVOLUTION DES PATIENTES

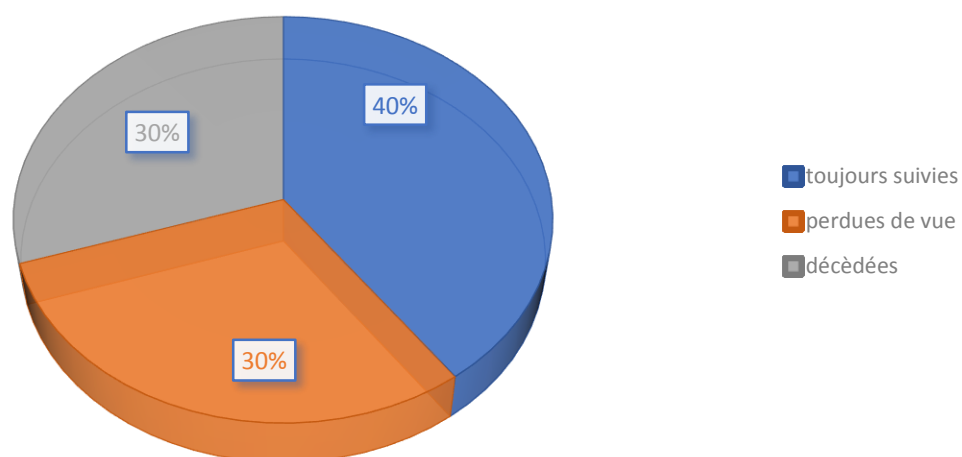


Figure 39 : Evolution des patientes

III. LES OBSERVATIONS :**1. Epidémiologie :**

| CAS | Age (ans) | Parité | ATCD | Ménopause | Délai de Consultation |
|-----|-----------|------------|--|--------------|-----------------------|
| 1 | 47 | Nulligeste | RAS | Non | 3 mois |
| 2 | 64 | G10P10 | RAS | Oui (13ans) | 12 mois |
| 3 | 58 | G4P4 | RAS | Oui (8ans) | 5 mois |
| 4 | 75 | G13P6 | *Hypertendue sous Traitement *Diabétique sous Traitement | Oui (20 ans) | 6 mois |
| 5 | 57 | Nulligeste | *Hypertendue sous Traitement *Diabétique sous traitement *polymyomectomisée en 2002 (Non documenté) | Oui (10 ans) | 2 mois |
| 6 | 64 | G6P5 | *Diabétique sous insuline depuis 14 ans *HTA sous traitement | Oui (13 ans) | 3 mois |
| 7 | 54 | G5P5 | *PR séronégative érosive non Déformante mise sous MTX 20 mg/ semaine + AF (Arrêté selon la patiente). | Oui (1 an) | 11 mois |
| 8 | 56 | G2P1 | *Diabétique sous insuline | Oui (5 ans) | Non précisé |
| 9 | 36 | Nulligeste | RAS | Non | 12 mois |
| 10 | 62 | Nulligeste | RAS | Oui (10 ans) | 2 mois |

2. Diagnostic :

| Cas | Signes fonctionnels : | Signes physiques : |
|-----|--|--|
| 1 | Ménométrorragies Douleurs pelviennes Sx compressifs digestifs et urinaires | Sp. /TV : non faite Patient se dit vierge. TR : bombement de la paroi antérieure du rectum avec muqueuse rectale régulière |
| 2 | Métrorragies post-ménopausique Leucorrhées | Sp : col d'aspect macroscopiquement normal, avec stigmate de saignement TV : Utérus augmenté de taille faisant 12 SA |
| 3 | Métrorragies post-ménopausique Douleurs pelviennes AMG non chiffré | Sp : col d'aspect macroscopiquement normal avec un saignement minime TV : Utérus augmenté de taille difficile à Apprécier à cause de l'obésité, pas de MLU ni de SLU. |
| 4 | Métrorragies post-ménopausique AMG non chiffré | Sp : col d'aspect macroscopiquement normal avec un saignement minime en provenance de l'endocol. TV : col de consistance normale, utérus Légèrement augmenté de taille, pas MLU ni SLU. TR : RAS |
| 5 | Métrorragies post-ménopausique Douleurs pelviennes Sx compressifs digestifs et urinaires | Sp : col d'aspect macroscopiquement normal, Saignement minime provenant de L'endocol. TV : masse arrivant à l'appendice xiphoïde, Utérus difficile à apprécier |
| 6 | Métrorragies post-ménopausique Douleurs pelviennes Leucorrhées | Sp : col d'aspect macroscopiquement normal, avec stigmate de saignement provenant de l'endocol. TV : utérus de taille difficile à apprécier vu le PA, pas de MLU ni de SLU. TR : masse bombant en antérieur difficile à caractérisée. |
| 7 | Métrorragies post-ménopausique AMG non chiffré | Sp : col aspiré avec saignement provenant de l'endocol TV : col souple |
| 8 | Métrorragies post-ménopausique Sx compressifs digestifs et urinaires | Sp : col macro normal sans métrorragies, ni leucorrhées TV : couplé au palper abdominal : utérus arrivant à l'ombilic avec présence d'une masse irrégulière au niveau de la cloison recto-vaginale |
| 9 | Ménométrorragies AMG non chiffré | Sp./ TV : non faite Patient se dit vierge TR : RAS |
| 10 | Métrorragies post-ménopausique | Sp./ TV : col d'aspect macroscopiquement Normal TR : RAS |

| Cas | RADIOLOGIE | | | Bilan Histologique | | |
|----------|---|--|--|--|-----------|-----------|
| | ECHOGRAPHIE | IRM | TDM | HYSTEROSCOPIE | CBE | FCV |
| <u>1</u> | Utérus non visualisé avec présence d'une image échogène hétérogène prenant tout l'écran non dopplérisé avec des zones complètement anéchogènes faisant plus de 16 cm dont l'origine ne peut être déterminée à l'échographie | | Volumineuse masse ovarienne gauche mesurant 127x184x180mm qui présente le rapport suivant * en bas vient en contact intime avec la vessie et l'utérus qui refoule en post * en arrière compression totale de la VCI et refoule l'aorte vers le côté gauche -latéralement, elle vient au contact des anses grêles sans liseré graisseux de séparation | <u>NM</u> | <u>NM</u> | <u>NM</u> |
| <u>2</u> | Utérus intermédiaire taille 12X14 cm de contours réguliers, ligne d'interface : présence d'une image échogène hétérogène intra cavitaire de 111x80 mm prenant le doppler , 2 annexes vus RAS, cul de sac de Douglas, pas d'épanchement intrapéritonéal | En faveur d'une tumeur de l'endomètre stade II de FIGO | | Présence d'une formation isthmique blanchâtre suspecte réséquée partiellement reste de l'exploration sans particularités | <u>NM</u> | <u>NM</u> |

| | | | | | | |
|---|--|--|---|-----------|-----------|-----------|
| 3 | <p>Echographie post-chirurgicale : Présence d'un épanchement péritoléale de moyenne abondance avec nodules de carcinoses. Utérus non visualisé, structure tissulaire pelvienne de 4/5 cm faisant rappelait col et l'isthme utérin. Annexes non vues.</p> | | <p>Présence de multiples micronodules, nodules et masses parenchymateux pulmonaires intéressant les différents lobes et en bilatéral, de contours bosselés pour certains, réalisant un aspect en « lâcher de ballons », mesurant 40 x 25 mm de diamètres. Présence de volumineuses formations tissulaires péritonéale massivement nécrosées et à paroi irrégulière rehaussée après contraste, située au niveau de la FID, péri-colique droite, mesurant pour la plus volumineuse 9.5*7 cm. L'utérus est de taille normale, de contours irréguliers, de rehaussement hétérogène après contraste, siège au niveau de son fond d'une masse tissulaire présentant les mêmes caractéristiques que celles sus-décrites, mesurant 40 x 28 mm. Il s'y associe une importante infiltration de la graisse pelvienne, avec individualisation d'un contact intime avec le sigmoïde sans net signe d'envahissement</p> | <u>NM</u> | <u>NM</u> | <u>NM</u> |
|---|--|--|---|-----------|-----------|-----------|

| | | | | | | |
|----------|---|--|--|-----------|---|--|
| <u>4</u> | Présence d'un processus endocavitaire hétérogène arrivant à l'isthme, très vascularisé au doppler · cc= processus endocavitaire suspect de malignité | Processus endocavitaire utérin très probablement endométrial avec une extension myométriale dépassant 50% par endroit. Lame d'épanchement pelvienne Vésicule biliaire lithiasique IRM AP sans anomalie par ailleurs | | <u>NM</u> | Aspect faisant évoquer un LMS de haut grade après biopsie | Aspect de cervicite Pas de lésions intra-épithéliales |
| <u>5</u> | Présence d'une image échogène prenant tout l'écran, les deux ovaires non vus | | Volumineuse masse utérine corporéo-fundique postérieure, mesurant 19 X 13 cm , hétérogène, au contact de la séreuse et de l'endomètre, qui est épaissi mesuré à 1cm, qui vient au contact de quelques anses grêliques, sans liseré graisseux de séparation, et comprime les uretères lombaires responsable d'une dilatation UPC d'amont. ADP iliaques droite mesurant 13mm de petit axe. Les bases pulmonaires siège de localisation secondaire mesurant pour la plus grande 6cm au niveau du lobe inferieur gauche. | <u>NM</u> | <u>NM</u> | <u>NM</u> |

| | | | | | | |
|----------|--|---|--|--|--|------------------|
| <u>6</u> | Présence d'une image échogène occupant la cavité utérine semble envahissant le myomètre par endroit faisant 49*64 mm non dopplérisé | | Masse utérine hétérogène de 90*50mm qui envahit le myomètre par endroit sans dépassement évident de la séreuse. Les ovaires sont accolés au corps utérin. Les paramètres ne semblent pas être envahis. | Volumineux polype avec présence de multiples taches | Aspect histologique et IHC permettant de retenir un LMS après biopsie du polype | <u>NM</u> |
| <u>7</u> | Épaississement endométrial de 20mm prenant le doppler | En faveur d'une masse pédiculée accouché par le col évoquant un polype remanié avec éventuelle dégénérescence maligne | | <u>Hystérescopie</u> <u>Proposé : Non Disponible</u> | <u>NM</u> | <u>NM</u> |
| <u>8</u> | image hétérogène intra utérine de 43*29mm semblant envahir le myomètre par endroit, avec nodule endométriosique | Masse au dépend de la cavité utérine avec Infiltration du corps et du col utérin ; ADP intra et retro péritonéales dont la plus volumineuse est rétro utérine nécrosé au centre semblant communiquer avec l'isthme utérin. Quelques nodules de carcinose péritonéale non accécible à une biopsie : aspect évoquant une prolifération lymphomateuse. Aspect IRM faisant évoquer une atteinte lymphomateuse utérine et ganglionnaire. | | Aspect bourgeonnant de toute la cavité utérine très suspect. Aspect bourgeonnant de l'endocol. Les deux ostiums tubaires non vus | Réalisé : Processus malin indifférencié Aspect histologique et IHC en faveur du SSE de haut grade après biopsie | <u>NM</u> |

| | | | | | | |
|-----------|--|----------------------------|--|-----------|-----------|-----------|
| <u>9</u> | Utérus polomyomateux arrivant à l'ombilic avec grand axe dépassant l'écran | Réalisé : pas De documents | | <u>NM</u> | <u>NM</u> | <u>NM</u> |
| <u>10</u> | Masse probablement d'origine utérine centrale rétro-vésical hétérogène dopplérisé en périphérie au doppler couleur | | masse tumorale pelvienne médiane retro vésicale de 6.6*7.3*6.2cm présentant un contact intime avec la paroi postérieure de la vessie et antérieure du rectum sans liseré graisseux de séparation, pas d'ADPs pelvienne ni lombo-aortique | <u>NM</u> | <u>NM</u> | <u>NM</u> |

3. Traitement et résultats anatomopathologiques :

| Cas | Chirurgie | | | Conclusion Histologique Et IHC | Traitement complémentaire Et l'évolution |
|----------|-----------------|--|-------|---|---|
| | Voie d'Abord | Exploration | Geste | | |
| 1 | LMSO | un épanchement péritonéal séreux de moyenne abondance, présence d'une volumineuse masse au niveau du ligament large gauche faisant 20x20 cm d'aspect blanc nacré avec partie gélatineuse et vascularisation périph anarchique avec intra utérin un myome fundique de 3cm | HT+AB | <p>Prolifération tumorale fusocellulaire largement nécrosée pouvant être compatible avec un léiomyosarcome.</p> <p>IHC : LMS : Les cellules tumorales expriment l'AML et la desmine. Elles n'expriment pas le CD10 ni le CD117.</p> <p>pièce d'hystérectomie : masse de 26x20x15 cm, d'aspect hétérogène, accolée au corps utérin.</p> | Surveillance clinique et Radiologique tous les 3 mois dans 2 premières années TDM TAP réalisé à 2 reprises : Sans Anomalie |
| 2 | LMSO | Utérus augmenté de taille Annexes : RAS | HT+AB | <p>ESS indifférencié de haut grade, infiltrant plus de 50% de la paroi utérine</p> <p>Stade PT1Bnmx</p> <p>IHC : ESS de haut grade: anti vimentine, CD 10 et les récepteurs hormonaux : positives anticorps anti AML et anti H caldesmome : négatives</p> <p>pièce d'hystérectomie : paroi utérine entièrement occupée par une tumeur blanchâtre charnue de 17x16cm et comportant des remaniements hémorragiques.</p> | Surveillance clinique et Radiologique tous les 3 mois TDM TAP : Stabilité de l'imagerie Perdue de vue |

| | | | | | |
|---|------|---|---|---|--|
| 3 | LMSO | <u>NM</u> | Référé d'une Autre Structure hospitalière après chirurgie gynécologique (Hystérectomie subtotale) | Processus sarcomateux de haut grade faisant évoquer en premier un léiomyosarcome . IHC: LMS épithélioïde : -L'anticorps anti-AML est positif de façon hétérogène . -L'anticorps anti-Haldesmone est très faible et focale . -L'anticorps anti-CD10 est négatif . | RCP : Adresser en Oncologie pour Chimiothérapie : mettre la patiente sous doxorubicine monothérapie 3 cures . Perdue de vue |
| 4 | LMSO | · Pas d'épanchements · utérus augmenté de taille · les 02 ovaires vus RAS · pas de nodule de carcinose. · Le reste de l'exploration sans particularité. | HT+AB | Prolifération sarcomateuse de haut grade faisant évoquer en premier un léiomyosarcome . IHC : Léiomyosarcome : Anti AML ;Desmine positives CD10;Récepteurs Hormonaux négatives pièce d'hystérectomie : lésion bourgeonnante d'aspect jaunâtre de consistance friable mesurant 5x4cm | RCP : Adresser en radiothérapie : RTH sur le pelvis à dose totale de 50 Gy en 25 Fractions , 2 Gy par fractions. Suivie Clinique et Radiologique Toujours suivie |
| 5 | LMSO | Volumineuse masse utérine Postérieure adhérente au sigmoïde et aux anses greliques | HT+AB | Prolifération tumorale fusocellulaire largement nécrosée pouvant être compatible avec un LMS IHC: LMS : Anti AML ;Desmine positives CD10;Récepteurs Hormonaux négatives pièce d'hystérectomie : Corps utérin totalement déformé par une masse blanchâtre, friable, et hétérogène de 22x20 cm. | Décès : Patiente classée stade IV B Métastatique |

| | | | | | |
|---|------|--|-------|--|---|
| 6 | LMSO | Utérus augmenté de taille Ovaires sans particularités | HT+AB | <p>LMS, infiltrant plus de 50% de la paroi utérine classé T1bNxMx.</p> <p>IHC : LMS : Anti AML; Desmine : Positives Récepteurs Hormonaux ; CK14 : négatives</p> <p>pièce d'hystérectomie : masse tumorale d'aspect hétérogène, occupant toute la cavité utérine, mesurant 8 cm de grand axe.</p> | <p>RTH sur le pelvis à dose totale de 50,4Gy en 28 Fractions, 1.8Gy par fractions Suivie Clinique et Radiologique TDM 08/06/2021 : Absence d'anomalie suspecte de la tranche de section vaginale ; Deux lésions hépatiques, difficilement caractérisable sur cet examen. IRM abdominale : 2 lésions dont une du segment II et une autre du segment IV d'allure secondaire Décision : dossier a staffer en RCP digestive : les lésions hépatiques ne sont pas caractérisables sur l'IRM hépatique donc décision de réaliser une microbiopsie des lésions hépatiques. Toujours Suivie</p> |
| Z | LMSO | Utérus légèrement Augmenté de taille | HT+AB | <p>Prolifération tumorale fusocellulaire, elle est faite de cellules atypiques, aux noyaux allongés, hyperchromatiques et entourés d'un cytoplasme mal limité. IHC: Adénosarcome expriment le CD10, la desmine, la myogénine, le WT1. pièce d'hystérectomie : présence d'une formation polypoïde de 8x5x2cm</p> | <p>Adresser en oncologie pour chimiothérapie adjuvante. CTM adjuvante à raison de 14 cycle de VAC RTH locale : 46Gy sur le pelvis en 23 fr , 2Gy/Fr</p> |

| | | | | | |
|----------|-----------|---|-------|---|--|
| <u>8</u> | Non Opéré | | | <p>Résultat du CBE : Processus malin indifférencié : Prolifération en nappes ; arrondies ou ovalaires</p> <p>IHC : ESS de haut grade : CD 10 ; RH ; BCL2 : Positives CK; CD79a;BCL6 ; AML ; Desmine: négatives</p> | Hospitalisée en REA pour troubles de conscience + IR aigue obstructive Décès |
| <u>9</u> | LMSO | -Absence d'épanchement et présence d'un utérus augmenté de taille faisant 20 SA ; siège de plusieurs masses à surfaces lisses avec vascularisation anarchique très développé ; aspect évoquant en premier un Sarcome utérin , le reste de l'exploration est sans particularités | HT+AB | <p>Prolifération tumoral disposée en faisceaux enchevêtrés et parfois en nappes diffuses .</p> <p>LMS infiltrant plus de 50% de l'épaisseur de la paroi utérine s'étendant au col utérin.</p> <p>Stade : pT1bNx</p> <p>IHC : LMS : Anti AML ; Desmine positives CD10 ; Récepteurs Hormonaux négatives</p> <p>pièce d'hystérectomie : paroi utérine entièrement occupée par une formation polylobée de consistance ferme et d'aspect homogène et fasciculée mesurant 22x21x12cm.</p> | Suivie Clinique et Radiologique TDM TAP fait à 3 reprises : Sans anomalies Perdue de vue |

| | | | | | |
|-----------|------|--|-------|---|---|
| <u>10</u> | LMSO | Masse utérine, surface lisse vascularisation Anarchique Adhérente à la vessie | HT+AB | <p>Prolifération tumoral disposée en faisceaux enchevêtrés . LMS infiltrant plus de 50% de l'épaisseur de la paroi utérine.</p> <p>Stade : pT1bNx IHC : LMS : Anti AML ; Desmine positives Récepteurs Hormonaux négatives</p> <p>pièce d'hystérectomie : masse tumorale d'aspect hétérogène mesurant 6.6*7.3 cm.</p> | <p>Décision RCP gynéco : adresser la patiente en radiothérapie : elle a reçu une dose totale de 50 Gy en 25 fractions.</p> <p>Surveillance chaque 03 mois par TDM TAP ; le suivie a été marqué par une récurrence tumorale locorégional après 2 ans avec un bilan d'extension négative</p> <p>Décès</p> |
|-----------|------|--|-------|---|---|

Tableau 3 : corrélation entre les données de l'imagerie – exploration peropératoire et le résultat anatomopathologique :

| <u>Observ</u> | <u>Echographie</u> | <u>TDM</u> | <u>IRM</u> | <u>Exploration Peropératoire</u> | <u>Type histo</u> |
|---------------|--|--|--|---|-------------------|
| Cas 1 | Présence d'une image échogène hétérogène prenant tt l'écran non dopplérisé avec des zones complément anéchogène faisant plus de 16 cm. | Volumineuse masse ovarienne gauche mesurant 127x184x180 mm qui présente le rapport suivant * en bas vient en contact intime avec la vessie et l'utérus qui refoule en post * en arrière compression totale de la VCI et refoule l'aorte vers le côté gauche -latéralement, elle vient au contact des anses grêles sans liseré graisseux de séparation | | un épanchement péritonéal séreux de moyenne abondance, présence d'une volumineuse masse au niveau du ligament large gauche faisant 20x20 cm d'aspect blanc nacré avec partie gelatineuse et vascularisation périphérique anarchique | LMS |
| Cas 2 | présence d'une image échogène hétérogène intracavitaire de 111x80 mm prenant le doppler, 2 annexes vus RAS. | | En faveur d'une tumeur de l'endomètre stade II de FIGO | Utérus augmenté de taille arrivant à l'ombilic Annexes : RAS | ESS de haut grade |

| | | | | | |
|--------------|---|--|--|--|-----|
| Cas 3 | Echographie post-chirurgicale : Présence d'un épanchement péritoléale de moyenne abondance avec nodules de carcinoses. Utérus non visualisé, structure tissulaire pelvienne de 4/5 cm faisant rappelait col et l'isthme utérin. Annexes non vues. | siège d'une masse tissulaire massivement nécrosées et à paroi irrégulière rehaussée après contraste mesurant 40 x 28 mm avec une importante infiltration de la graisse pelvienne. | | NM | LMS |
| Cas 4 | Présence d'un processus endocavitaire hétérogène arrivant à l'isthme, très vascularisé au doppler · cc= processus endocavitaire suspect de malignité | | Processus endocavitaire utérin très probablement endométrial avec une extension myométriale dépassant 50% par endroit. | .Pas d'épanchements · utérus augmenté de taille · les 02 ovaires vus RAS · pas de nodule de carcinose. | LMS |
| Cas 5 | Présence d'une image échogène prenant tout l'écran , les deux ovaires non vus | Volumineuse masse utérine corporéo-fundique postérieure, mesurant 19 X 13 cm , hétérogène, au contact de la séreuse et de l'endomètre, qui est épaissi mesuré à 1 cm, qui vient au contact de quelques anses grêliques, et comprime les uretères lombaires responsable d'une dilatation UPC d'amont. | | Volumineuse masse utérine Postérieure adhérente au sigmoïde et aux anses grêliques | LMS |

| | | | | | |
|--------------|--|--|--|--|-------------------|
| Cas 6 | Présence d'une image échogène occupant la cavité utérine semble envahissant le myomètre par endroit faisant 49*64 mm non dopplérisé | Masse utérine hétérogène de 90*50 mm qui envahit le myomètre par endroit sans dépassement évident de la séreuse. | | Utérus augmenté de taille Ovaires sans particularités | LMS |
| Cas 7 | Épaississement endométrial de 20mm prenant le doppler | | En faveur d'une masse pédiculée accouché par le col évoquant un polype remanié avec éventuelle dégénérescence maligne | Utérus légèrement Augmenté de taille | Adéno-sarcome |
| Cas 8 | image hétérogène intra utérine de 43*29mm semblant envahir le myomètre par endroit, avec nodule endométriosique | | Masse au dépend de la cavité utérine avec Infiltration du corps et du col utérin ; ADP intra et retro péritonéales dont la plus volumineuse est rétro utérine nécrosé au centre semblant communiquer avec l'isthme utérin. Aspect IRM faisant évoquer une atteinte lymphomateuse utérine et ganglionnaire. | Non Opéré | ESS de haut grade |

| | | | | | |
|---------------|--|--|-------------------------------|---|-----|
| Cas 9 | Utérus polomyomateux arrivant à l'ombilic avec grand axe dépassant l'écran | | Réalisé : pas De documents | -Absence d'épanchement et présence d'un utérus augmenté de taille faisant 20 SA ; siège de plusieurs masses à surfaces lisses avec vascularisation anarchique très développé ; aspect évoquant en premier un Sarcome utérin . | LMS |
| Cas 10 | Masse probablement d'origine utérine centrale rétro-vésical hétérogène dopplérisé en périphérie au doppler couleur | masse tumorale pelvienne médiane retro vésicale de 6.6*7.3*6.2cm présentant un contact intime avec la paroi postérieure de la vessie et antérieure du rectum sans liseré graisseux de séparation | | Masse utérine, surface lisse Vascularisation Anarchique Adhérente à la Vessie | LMS |

TROISIEME PARTIE :

DISCUSSION

I. EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE

A. Fréquence :

Le sarcome utérin constitue une entité pathologique relativement rare. Son incidence apparait augmentée ces dernières années. Ceci est secondaire d'une part à une meilleure compréhension des différents aspects anatomo-pathologiques des sarcomes utérins surtout avec l'évolution de l'immuno-histochimie et d'autre part à l'exposition de plus en plus aux facteurs prédisposants comme l'irradiation pelvienne et l'utilisation du Tamoxifène dans le cancer du sein. [46]

Les publications concernant l'épidémiologie de ces tumeurs sont disparates. Le taux a été estimé entre 4 et 9 % des tumeurs utérines malignes dans les études les plus récentes [47,48]. S. Brooks, dans une étude de 2677 cas étalée sur une période de 10 ans aux Etats Unis, estime que les sarcomes utérins représentent 8 % des tumeurs primitives utérines malignes [49]. Olah et coll. rapportent en Angleterre une incidence annuelle de 1.23/Million femmes [50]. Sengupta et coll. évaluent l'incidence en Jamaïque à 4.5 cas/Million d'habitants soit 9 cas/Million femmes. [51]

La fréquence de chaque type histologique est diversement estimée par les auteurs. En général, les léiomyosarcomes constituent les sarcomes utérins les plus retrouvés. Ils représentent environ 77 % des sarcomes utérins. Le sarcome du stroma endométrial est le deuxième type tumoral et décrit 15 % de l'ensemble. L'adénosarcome mullérien de l'utérus constitue 8 % des tumeurs sarcomateuses de l'utérus selon les études de clément et scully [52]. Les sarcomes inclassables, généralement de haut grade de malignité, constituent le reste.[53]

Dans notre étude, nous avons colligé 10 sarcomes utérins, avec 70 % LMS, 20 % ESS et 10% adénosarcome.

Tableau 4 : Répartition des sarcomes utérins en fonction des types histologiques selon les séries

| Séries | N | LMS | | ESS | | Autres | |
|--------------------------------------|------|-----|------|-----|------|--------|----|
| | | N | % | N | % | N | % |
| Pautier et al 2000 [365] | 157 | 78 | 50 | 27 | 17 | 52 | 33 |
| El husseiny et al 2002 [130] | 59 | 25 | 42 | 14 | 24 | 20 | 34 |
| Livi et al 2003 [4] | 141 | 72 | 51 | 22 | 16 | 47 | 33 |
| Sampath et al 2009 [296] | 3650 | 920 | 25 | 544 | 15 | 1892 | 60 |
| Champetier et al 2010 [422] | 111 | 49 | 44 | 17 | 15 | 45 | 41 |
| N Bouzid et al 2014 [66] | 14 | 3 | 21 | 4 | 29 | 7 | 50 |
| Chalermrat et al 2016 [423] | 46 | 15 | 32.6 | 6 | 13.1 | 25 | 25 |
| S MAJDOUL ET C. LAHMAMSST 2017 [120] | 47 | 21 | 45 | 10 | 21 | 16 | 34 |
| F Hacchi et A idrissi [424] | 12 | 3 | 26 | 2 | 16 | 7 | 58 |
| C.Bouchikhi et M.Ghellab [425] | 8 | 5 | 63 | 3 | 37 | 0 | 0 |
| Notre série | 10 | 7 | 70 | 2 | 20 | 1 | 10 |

B. Âge :

Selon la littérature, les sarcomes utérins peuvent toucher les femmes de la période pubertaire à la post-ménopause, avec un âge moyen de survenue à 50 ans [48]. Dans notre étude l'âge moyen était de 57,3 ans ce qui concorde avec les données retrouvées dans la littérature, CLEMENT rapporte un âge moyen de 58 ans avec des extrêmes de 14 à 77 ans. BENANI [54] décrit un âge moyen de 55 ans avec des extrêmes de 35 et 70 ans. L.Carvalho et al [55] rapporte un âge moyen de 54 ans avec des extrêmes de 15 et 85 ans.

Tableau 5 : L'âge de survenue des sarcomes utérins selon les séries

| Séries | Age moyen (ans) | Extrême d'âge (ans) |
|-------------------------------------|-----------------|---------------------|
| Clément [52] | 58 | 14-77 ans |
| Benani [54] | 55 | 35-70 ans |
| Olah et al [78] | 60.5 | 24-95 ans |
| L.Carvalho et al [55] | 54 | 15-85 |
| Ali Haberal et al [116] | 43 | 17-63 |
| N.Bouzid et al 2014 [66] | 48.5 | 15-78 |
| Livi et all [4] | 56 | 19-85 |
| Chalermrar potikul et al 2016 [423] | 54 | 25-82 |
| S.Majdoul et C.Lahmamssi 2017 [120] | 48 | 14-84 |
| F.Hacchi et A.Idrissi [424] | 43.75 | 22-74 |
| C.Bouchikhi et M.Ghellab [425] | 54.8 | 31-64 |
| Notre série | 57.3 | 36-75 |

Les particularités de l'âge en fonction de type histologique :

Le léiomyosarcome : il survient chez des femmes d'âge moyen : 52 ans ; avec des extrêmes allant de 18 à 95 ans selon la série de la Mayo Clinic [56]. Dans notre étude l'âge moyen était à 57 ans.

Le sarcome du stroma endométrial : L'âge moyen au diagnostic est de 45 ans [57]. Dans notre étude l'âge moyen était à 60 ans.

L'adénosarcome müllérien : Clement et Scully ont fait une revue de la littérature mondiale et ils ont retrouvé qu'il s'agit d'un cancer de la femme en période post-ménopausique, des cas exceptionnels ont été retrouvés chez des femmes jeunes de moins de 40 ans [52]. Dans notre étude l'âge moyen était à 54 ans.

C. Facteurs de risques :

La plupart des cancers sont attribuables à de nombreux facteurs de risque, mais il arrive parfois que le sarcome de l'utérus se développe chez des femmes qui ne présentent aucun des facteurs de risque décrits ci-dessous.

Les facteurs de risque sont habituellement classés du plus important au moins important. Mais dans la plupart des cas, il est impossible de les classer avec une certitude absolue.

1-La radiothérapie :

Le Cancer du col utérin est l'un des Cancers les plus communs chez les femmes qui ont besoin d'une irradiation de bassin. Cependant, le tissu endométrial peut persister après la radiothérapie et subir la dégénérescence néoplasique. [58]

L'effet cancérigène provoqué par l'irradiation a été un sujet de controverse et de discussion. En effet, LORIGAN et collaborateurs ont évoqué que pour que le rayonnement provoque la dégénérescence maligne, les lésions des différentes cellules doivent être suffisants pour causer la mutation génétique mais insuffisants pour provoquer la mort de cellules ; une situation qui surgit apparemment aux marges du champ de rayonnement. [58].

D'anciennes publications ont fait état d'un accroissement du risque de cancer utérin après irradiation pelvienne à forte doses à visée curative. Une irradiation à faible

dose à visée hémostatique même pour une pathologie bénigne peut générer un néoplasme radio induit. [59,60]

D'ailleurs, selon l'étude de STROM, le risque relatif de malignité secondaire a augmenté avec le temps pour les organes localisés près du col utérin. Ce risque peut durer, même après des intervalles libres très espacées allant jusqu'à 30 après l'irradiation. [62]

BOICE et collaborateurs ont recherché le risque de malignités secondaires à l'irradiation de bassin suite à un cancer du col utérin et ont mentionné que la dose très élevée augmente le risque de cancer du rectum, de la vessie, du corps utérin, du vagin, et de l'os. [61]

La plupart des types histologiques des tumeurs malignes secondaires tendent à avoir une phase de latence beaucoup plus longue et peuvent apparaître même 10 ans après l'irradiation pelvienne, excepté la leucémie induite par la radiothérapie. [62,63]

Dans la série de BAHAVANA POTHURI et collaborateurs traitant tous les cancers de l'endomètre diagnostiqués après radiothérapie pour des cancers du col utérins ; le délai moyen de développement de ces tumeurs utérines post-radiothérapie 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 de sarcomes utérins avaient un antécédent d'irradiation pelvienne. [64,65]

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

Plusieurs hypothèses suggèrent le rôle de la radiothérapie dans le développement de telles tumeurs. La dégénérescence des tissus sains, l'apparition de ces tumeurs longtemps après la radiothérapie et le haut grade de ces tumeurs soutiennent l'hypothèse causale de la radiothérapie pour ces tumeurs ; par conséquent, le suivi à long terme des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus recevant une radiothérapie est d'une grande importance.

2-Race :

Un certain nombre auteurs dont Brooks et al [66] , Sherman et al [67] se sont intéressés à la répartition ethnique des sarcomes et Signalent que ces tumeurs sont prédominantes chez les races noires (femmes afro-américaines), et le risque est multiplié par 3 par rapport aux races blanches ou aux Américains d'origine asiatique, en particulier le léiomyosarcome. Ces résultats sont en accord avec les recherches menés par Brooks et coll. [68] HARLOW et collaborateurs [71] , de Polednak et coll. [69]; Arrastia et Coll. [70].

La notion de la race était non relatée dans nos dossiers.

3-Le niveau économique :

Les femmes qui ont des revenus élevés ont tendance à être atteintes plus souvent que celles dont les revenus sont moindres.

4- Tabagisme :

Seuls Schwartz et al. [72] ont étudié la relation entre le tabac et le sarcome utérin. Ils ont décrit que les fumeuses ont un risque plus faible de développer un LMS. Le tabac réduit l'activité des œstrogènes au niveau cellulaire et joue un rôle dans l'apparition précoce de la ménopause ce qui constitue un effet protecteur.

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

5-Les facteurs de risque hormonaux :

Les sarcomes utérins apparaissent plus fréquemment chez des femmes qui ont les facteurs de risque du cancer de l'endomètre tels que l'obésité, la thérapie de remplacement hormonal aux œstrogènes, l'infertilité, le diabète, l'apparition tardive des premières règles ou de la ménopause ou le traitement au tamoxifène. Plusieurs études [73] ont montré que les femmes exposées de façon prolongée aux œstrogènes d'origine endogène ou exogène non contrebalancés par la progestérone présentaient

un risque plus élevé de sarcome utérin. De ce fait ; les facteurs connus pour accentuer l'exposition aux œstrogènes exogènes, et endogènes sont reconnus comme facteurs de risque, alors que les facteurs augmentant l'exposition à la progestérone ou diminuant l'exposition aux estrogènes ont un effet protecteur.

--> *Hormonothérapie substitutive par œstrogène :*

Le Traitement hormonal de la ménopause (THM) peut aider à soulager les symptômes de la ménopause tels que les bouffées de chaleur, la sécheresse vaginale et les sauts d'humeur. Des études ont montré que l'utilisation à long terme d'un traitement hormonal substitutif est associée à un risque accru de sarcome utérin [73]. En 2011, Jaakkola et ses collaborateurs [74] ont étudié ce sujet dans une étude de cohorte portant sur un grand nombre de patientes, affirmant que l'incidence du sarcome utérin chez les patientes recevant un THM était 60 % plus élevée. Le risque de LMS (160%) est plus élevé que celui de ESS (91%). Les patientes ayant reçu un THM pendant 5 à 10 ans ont un risque deux fois plus élevé de développer tous les types de sarcome utérin.

Ce taux est encore plus élevé lorsqu'ils reçoivent un THM pendant plus de 10 ans. Tous ces résultats indiquent une association entre le THM et le risque de survenue sarcome utérin.

Il semble également prudent de commencer un traitement hormonal substitutif chez les femmes ayant des antécédents de sarcome utérin. Il a été démontré que la prescription d'un THM aux femmes qui ont été traitées pour un sarcome du stroma endométrial augmente le risque de récurrence. [72]

--> *obésité, l'hypertension artérielle, et le diabète :*

Une femme obèse est plus susceptible de développer un sarcome de l'utérus. La femme qui pèse plus de 50 livres de plus que son poids santé est environ 10 fois plus susceptible d'en être atteinte. Trop de tissu adipeux augmentera le niveau

d'œstrogène dans le corps, et trop d'œstrogène augmentera le risque de sarcome utérin. Les femmes en surpoids ou obèses et souffrant d'hypertension artérielle ou de diabète ont un risque plus élevé de sarcome utérin [75] . En effet Schwartz et al [72] 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 (obésité) en raison des dossiers souvent incomplets, mais de ce qui a été mentionné, une patiente sur les 10 est obèse. Quant à l'hypertension artérielle, 20 % des patientes dans notre série, présentent une HTA et sont mis sous traitement antihypertenseur. 4 patientes présentent un diabète dont 2 sont mises sous ADO et 2 autres sous insuline.

--> *Ménopause :*

Les différentes séries rapportent une prédominance des sarcomes utérins en péri et en post-ménopause [75,76]. Le léiomyosarcome et le sarcome du stroma de l'endomètre de bas grade ont tendance à affecter les patientes en péri ménopause, tandis que le sarcome du stroma de l'endomètre et l'adénosarcome indifférenciés surviennent principalement pendant la période post ménopausique [77]. Cette différence de distribution se superpose à l'âge.

Dans notre série, 20% des patientes n'étaient pas ménopausées dont 100 % ont présenté un LMS rejoignant les données d'Olah et coll. [78] Par contre, les deux patientes qui ont présenté un ESS était ménopausée. Mais là encore, la taille de notre série ne nous permet pas d'établir des conclusions définitives.

Tableau 6 : le statut ménopausique de types histologiques des sarcomes utérins dans différentes séries

| Séries | Femmes ménopausées | | Femmes pré-ménopausées | |
|---------------------|--------------------|---|------------------------|------------------------------------|
| | % | Type histologique le plus fréquent | % | Type histologique le plus fréquent |
| A. Hrebal [116] | 32 | Np | 68 | ESS |
| Champetier [422] | 68 | Np | 32 | Np |
| ah [78] | 70 | Tumeurs mixtes épithéliales et mésenchymateuses | 30 | LMS |
| Carvalho et Al [55] | 54.8 | Np | 45.2 | Np |
| Notre série | 71.5 | LMS | 28.5 | LMS |

--> *Tamoxifène :*

Le tamoxifène est une molécule anti-œstrogène triphényle non stéroïdienne avec une activité partielle « œstrogène-like ». Il a été l'hormonothérapie de référence pour le cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs pendant plus de deux décennies.

Jusqu'à présent, il a été clairement établi que le tamoxifène augmenterait significativement le risque d'adénocarcinome de l'endomètre chez les femmes recevant cette hormonothérapie après un cancer du sein. [79–81]

Les premiers cas de cancers de l'utérus développés sous tamoxifène ont été rapportés par KILLACKEY et collaborateurs en 1985 : il s'agissait d'adénocarcinome de l'endomètre bien différenciés. [82] Cependant, depuis que Hardell a signalé pour la première fois l'association entre le sarcome utérin et le tamoxifène en 1988 [83], la possibilité de développer des tumeurs de mauvais pronostic sous tamoxifène semble avoir été vérifiée. Par conséquent, plusieurs cas de sarcome utérin traités par le tamoxifène ont été rapportés dans la littérature depuis lors. [84–99]

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

Le concept de durée d'exposition de deux ans proposés par van Leeuwen et al [98] a été confirmé par Bergman et al. [101] Puis Clément et al. [100]

Les auteurs ont montré que le risque de sarcome utérin de stade III et IV-FIGO augmentait à partir de la deuxième année de traitement par le tamoxifène, par rapport aux patientes non traitées (17,4 % contre 5,4 %). D'autres équipes ont indiqué que le deuxième seuil peut être fixé à cinq ans, avec des risques relatifs de 1,52 et 1,5 par rapport à des durées de traitement inférieures à cinq ans, et un risque de 4,06 et 6,09 lorsque cette durée est supérieure à cinq ans.

Récemment, la notion de durée d'exposition est liée à la dose de principe actif reçue par le patient. Par conséquent, Le seuil de traitement estimé à deux ans correspond à une dose cumulée de 15 grammes de tamoxifène selon van Leeuwen et al. [100] Plusieurs études ultérieures ont confirmé ces données et ont même rapporté des cas de sarcome avec des doses plus faibles de tamoxifène ; ainsi, Arenas et al. [90] retrouvent lors d'une revue rétrospective de 65 cas, une dose seuil inférieure de moitié.

→ Types histologiques :

La plupart des études publiées sur la relation causale entre le tamoxifène et le sarcome utérin classent encore le carcinosarcome comme un sous-type de sarcome utérin. Par conséquent, les tumeurs malignes mixtes du canal de Müller sont généralement les tumeurs les plus courantes (représentant 50 % des cas), tandis que le léiomyosarcome et le sarcome du stroma de l'endomètre ne sont observés que dans 25 % des cas [100,102] et 10 % à 15 % des cas [89] selon une revue de la littérature réalisée par Arenas et al. en 2006.

Elle est différente de l'étude française publiée par Pautier et al. : Dans cette étude rétrospective menée entre 1976 et 1995, ils ont trouvé 50 % de léiomyosarcome

et 17 % de sarcome du stroma de l'endomètre. 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 n'est pas un facteur de risque de développement d'un sarcome après une exposition au tamoxifène, mais quelques auteurs pensent que le tamoxifène favorise la croissance des fibromes. [103] L'échographie peut être utile pour surveiller la taille ou le volume des fibromes. L'évolution rapide devrait rappeler et prouver la réalisation d'imagerie de deuxième intention.

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

Tableau 8 : 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 [103] | 82 | ESS | 108 | 65 |
| Fisher 1994 [93] | 44 | ESS | 59 | 35.4 |
| Silva 1996 [104] | 71 | LMS | 12 | 7.2 |
| MC clugge 1996 [95] | 54 | LMS | 54 | 32 |
| Chew 1997 [106] | 64 | LMS | 54 | 32 |
| Beer 1997 [107] | 61 | ESS | 60 | 36.5 |
| Sasco 1997 [108] | 52 | LMS | 38 | 23 |
| Pang 1998 [109] | 65 | ESS | 42 | 25 |
| Sabatini 1999 [110] | 64 | LMS | 90 | 90 |
| Le Bouedec 2000 [111] | 52 | LMS | 38 | 23 |

-->Nulliparité :

Les femmes qui n'ont jamais donné naissance à des enfants sont deux fois plus susceptibles de développer un cancer de l'utérus que les femmes qui ont accouché au moins une fois. Pendant la grossesse, le niveau d'œstrogène dans le corps diminue. Plus les femmes ont d'enfants, plus le risque de sarcome utérin est faible. [72]

Dans notre série 4 patientes étaient nulligestes.

-->Parité :

Comparativement aux femmes mariées, les femmes célibataires ont une incidence plus élevée de sarcome utérin [114,115], Ceci a été expliqué par la nulliparité du deuxième groupe de femmes.

Dans notre série, la parité moyenne de nos patients est de 3,1 enfants.

Dans notre série la parité n'était pas très variable 60% des patientes étaient multipares, 40% était nullipare.

Tableau 9 : la parité des femmes atteintes de sarcome utérin selon les séries

| Séries | Femmes nullipares (%) | Femmes multipares (%) |
|---------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Haberal [116] | 20 | 14 |
| Geraci et al [117] | 28 | 20 |
| Scwartz [118] | 25 | 41.5 |
| Olah et al [78] | Np | 70 |
| S.Majdoul et C.Lahmamssi2017 [120] | 25 | 75 |
| Notre série | 40 | 60 |

-->Grossesse :

D'après POTIER l'incidence des sarcomes utérins n'est pas influencée par la parité. [72]

Le sarcome utérin affecte rarement les femmes enceintes. Cependant, dans une publication récente de Matsuo et al. [121] : 40 cas de sarcomes génitaux survenus chez des femmes enceintes dans les 50 ans ont été étudiés, dont 38 % concernaient le corps utérin.

6- Fibrome et sarcome utérin :

La relation entre les fibromes et les sarcomes n'a jamais été prouvée ou statistiquement significative, et les tentatives de distinction entre les sarcomes nés sur les fibromes et les sarcomes nés sur le myomètre sain ont également été infructueuses. [122]

Il existe une corrélation entre la présence d'utérus myomateux et la survenue d'un léiomyosarcome. En effet, on sait que l'augmentation rapide du volume de l'utérus chez les patientes connues ayant un fibrome doit faire douter sur un léiomyosarcome. [123]

Dans notre série, nous avons trouvé une patiente qui a été opérée, 16 ans avant, pour un fibrome utérin (poly-myomectomie).

7- 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 : [124,125]

C'est une maladie génétique à transmission autosomique dominante. La HLRCC est causée par une mutation du gène *FH* (1q42.1), qui pourrait agir comme gène suppresseur de tumeur, et code pour l'enzyme fumarate hydratase (FH) qui métabolise le fumarate produit au cours du cycle des nucléotides puriques et la synthèse de

l'arginine dans le cytoplasme. Le rôle du déficit du FH dans l'oncogenèse n'est pas encore élucidé.

Sur le plan clinique, La maladie peut survenir à tout âge, mais elle est plus fréquente chez les jeunes adultes et les patients âgés. Ces patientes présentent des léiomyomes bénins cutanés, isolés ou multiples, et se manifestent habituellement vers l'âge de 25 ans (moyenne de 10–47 ans) par des nodules ou des papules fermes bruns clairs. Elle présente également Des léiomyomes utérins (présent chez 77% des femmes atteintes de HLRCC), apparaissent généralement vers l'âge de 30 ans. Leur découverte est souvent précédée par des douleurs pelviennes et des menstruations abondantes ou irrégulières. Les tumeurs rénales (âge moyen de 44 ans au moment de la présentation) sont moins fréquemment observées dans ce syndrome.

Des études ont décrit un risque accru de léiomyosarcomes utérins de développement précoce avant l'âge de 40 ans.

→ Le rétinoblastome héréditaire : [126]

C'est une maladie génétique de transmission autosomique dominante. Dans ce cas, l'enfant naît avec une copie de la mutation RB1 dans toutes les cellules de son corps. Une mutation de la deuxième copie du gène RB1 se produit dans les rétinoblastes, ce qui provoque la formation d'un rétinoblastome. L'enfant atteint d'un rétinoblastome héréditaire risque également davantage d'avoir ces autres types de cancers plus tard : cancer des os ; sarcome des tissus mous ; mélanome.

En 2012, Francis et ses collaborateurs [127] ont rapporté que le risque estimé de LMS avant l'âge de 30 ans était de 3,9 pour 10 000 femmes ayant des antécédents de rétinoblastome héréditaire. Ce risque augmente significativement chez les patientes de 30 à 39 ans, atteignant 20/10 000, voire 27/10 000 chez les patientes de plus de 40 ans.

II. Clinique :

1-Délai de consultation :

Dans notre étude, le délai moyen entre l'apparition des symptômes et le diagnostic de sarcome était de 6,2 mois et, dans des cas extrêmes, de 2 mois à 12 mois. Dans une série de 93 cas de sarcome, Gonzalez-Bosquet et al. Représentaient 47 % des patientes symptomatiques plus de 24 semaines avant un diagnostic précis, et une période d'incubation clinique moyenne était de 32 semaines [119,126], ce qui est cohérent avec notre Les données.

2-Signes fonctionnels :

Le sarcome utérin n'est pas spécifique Cliniquement. Les symptômes du sarcome utérin peuvent différer selon le type de sarcome, la taille, la localisation exact et l'évolution de la tumeur, surtout lorsqu'il n'y a presque aucun symptôme au début. En fait, ces symptômes imitent principalement les fibromes utérins, avec des ménométrorragies (45 % à 86 %) et les douleurs pelviennes (20 % à 50 %).

Selon la littérature les signes fonctionnels évocateurs de sarcome utérin par ordre d'incidence décroissant sont :

- **Le saignement génital :** C'est le symptôme le plus fréquent de cette maladie et apparaît soit après la ménopause ou sous forme de saignements non menstruels. Ils ont été retrouvés chez 76 % des patients de la série Olah [119] et 73 % des patients de la série Lennart . [128]

Dans la série A. Haber al [116] 58 % des patients présentaient ce symptôme, tandis que 70 % des patientes le présentait Dans la série turque D. Eviera . [55]

Nos résultats sont cohérents avec les données de la littérature car 80% des patientes présentaient des saignements.

- **Douleur abdomino- pelvienne** : C'est le symptôme le plus courant après un saignement. Ils ont été retrouvés chez 27 % des patientes de la série Olah [119] . Dans la série turque de D. Eviera [55] , 27 % des patientes présentaient ce symptôme, et dans notre étude, 40 % des patientes présentaient ce symptôme.
- **Distension abdominale avec masse abdominale** : Selon les rapports, ce symptôme a été mentionné dans 15 % de la série Lennart [128], 20 % de la série Olah [119] , et 13 % de la série Eviera [55] . Une masse abdominopelvienne a été constatée chez une de nos patientes (10%). Ceci est dû au stade tardif lors du diagnostic.
- **Utérus fibromateux augmentant rapidement de volume** :

L'association entre le léiomyosarcome et le concept d'un utérus fibromateux augmentant brusquement de taille est décrite, mais elle est encore très controversée. Parker et ses collaborateurs [129] ont trouvé un cas de léiomyosarcome utérin (0,08 %) chez leurs 1332 patientes avec des fibromes présumés de l'utérus, dont 371 incluaient ce concept d'augmentation rapide de volume.

De plus, plusieurs auteurs s'intéressent à la détermination des caractéristiques cliniques permettant de différencier le sarcome utérin des fibromes avant la chirurgie. Parce que l'attitude conservatrice habituellement adoptée dans le traitement des fibromes provoquera un morcellement du sarcome utérin, aggravant ainsi le pronostic et retardant un traitement et une prise en charge approprié. Certains auteurs ont rapporté des cas de sarcome utérin après embolisation de l'artère utérine pour traiter les fibromes. Cette technique conservatrice, de plus en plus pratiquée, entraîne des retards de diagnostic. Par conséquent, ces auteurs recommandent une bonne analyse des données cliniques et de l'imagerie pour évaluer le risque de tumeurs malignes, et avertissent les patientes du risque qu'un sarcome utérin soit retrouvé après chirurgie.

A. Hassini et ses collaborateurs [130] ont souligné l'intérêt d'un suivi régulier de toute femme présentant des fibromes utérins dans le cadre du dépistage du sarcome utérin. Ils préconisent que ce diagnostic soit posé avant que les fibromes n'augmentent rapidement en taille, en particulier chez les patientes ménopausées ou les tumeurs nécrotiques accouchée par le col de l'utérus.

- **Tumeur accouchée par le col** : C'est un cas classique de révélation des sarcomes utérins retrouvé dans la littérature, surtout lorsqu'elle est nécrotique, elle est présente chez une de nos patientes.
- **Leucorrhées** : Presque 10 % des sarcomes utérins sont accompagnés de leucorrhée nauséabonde [131], comme ce fut le cas chez deux patientes de notre série (20 %) (cas n°2,6).
- Un sarcome utérin peut être révélé par une inversion sur utérus non gravide ou même dans le cadre du bilan d'infertilité .

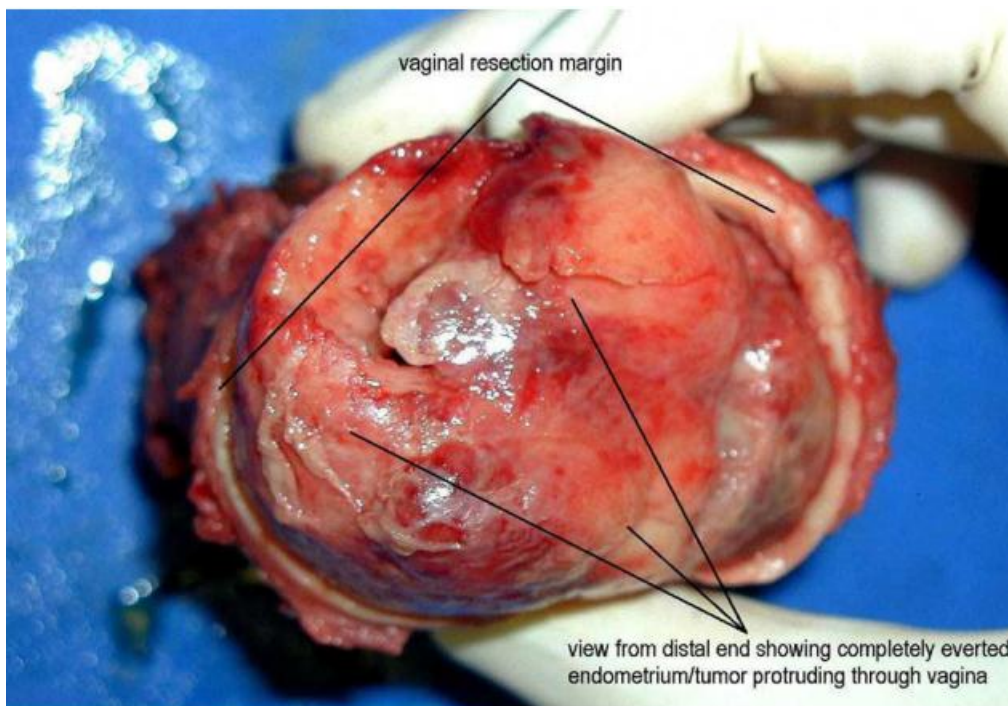


Figure 40 : Sarcome du stroma endométrial diagnostiqué à l'occasion d'une inversion utérine non puerpérale

- **D'autres signes cliniques sont en rapport** : avec une rupture tumorale (Ex. : hémopéritoine), une extension extra-utérine ou des métastases :

Les signes liés à l'extension locorégionale :

- Troubles digestifs par compression : à type de ténesme, épreintes, faux besoins, constipation terminale, alternance constipation diarrhée, fausse diarrhée.
- Troubles urinaires par compression : à type d'impériosité mictionnelle pollakiurie, dysurie.
- Dans notre série, 3 patientes présentaient des signes urinaires et digestifs avec respectivement une pollakiurie et une constipation.

Métastases révélatrices :

Le sarcome utérin peut être découvert à un stade avancé avec métastases pulmonaires, hépatiques, osseuses ou cérébrales. Les symptômes sont communs à l'ensemble des cancers avec métastases.

Les signes généraux :

Une altération de l'état général, une asthénie physique ; une anorexie globale ; une fébricule ; un amaigrissement ; un syndrome anémique.

La présentation clinique peut varier en fonction du type histologique du sarcome :

Les léiomyosarcomes (LMS) se manifestent plus souvent par de grosses masses pelviennes ou abdomino-pelviennes à croissance rapide, associées à des douleurs pelviennes, mais le doute diagnostique peut se poser avec un myome lorsque la patiente n'est pas ménopausée. Les saignements utérins se présentent tardivement lorsque la tumeur dépasse le myomètre et touche la cavité endométriale. Cliniquement, Le LMS se manifeste de la même manière qu'un léiomyome (LM) et son diagnostic est le plus souvent posé rétrospectivement dans l'étude anatomopathologique des pièces d'hystérectomie.

Stéphanie Riche. [132] Souligne que 56% des symptômes s'agissent de saignements utérins, alors que l'élargissement de la circonférence utérine ou masse utérine palpable représente 52% ; Douleur pelvienne et/ou pression (22%) et qu'historiquement, les femmes présentant une croissance rapide d'une masse utérine (définie comme une augmentation de 6 cm en 6 à 12 mois) étaient considérées comme à risque accru de sarcome .

Les ESS se traduit dans 90 % par des métrorragies le plus souvent péri-ménopausique, par ailleurs 25 %des ESS sont asymptomatiques. [133]

Les adénosarcomes se manifestent dans 71 % des cas par un saignement génital anormal post ménopausiques, d'abondance variable indolores. Il peut s'agir également d'une gêne vaginale, d'algies pelviennes, d'un prolapsus d'apparition récente, c'est l'apparition d'une masse pelvienne qui pousse la patiente à consulter. [134]

3–Signes physiques :

L'examen clinique repose sur :

Examen abdominal recherche :

Une masse palpable, une distension abdominale. Selon la littérature [135] une masse pelvienne retrouvée dans 42 à 54 % des cas, correspondant à une augmentation du volume utérin ou à une masse pelvienne globale sans que l'utérus soit individualisable. C'était le cas chez 2 de nos patientes (cas n°5 ; n°8)

L'examen au spéculum et le toucher vaginal :

Permet de mettre en évidence des masses polypoïdes intra-utérines accouchée par le col, pour les sarcomes à développement endocavitaire, ou une lésion cervicale. [133,136,56]. Dans 78 % des cas, l'utérus apparaît augmenté de volume, à contours irréguliers.

Nos résultats sont en concordance à ceux retrouvés dans la littérature puisque 60 % des patientes présentaient à l'examen gynécologique un utérus augmenté de taille.

Le toucher rectal : est une étape très importante, il cherche l'envahissement de la cloison recto vaginale, des paramètres, et recherche un nodule de cul-de-sac de douglas en rapport avec une sarcomatose péritonéale. [131,51] Si le diagnostic est tardif, en phase métastatique, l'examen clinique peut retrouver une ascite, une hépatomégalie.

En conclusion, les symptômes et les signes physiques qui guident le diagnostic et justifient la réalisation d'examens paracliniques sont aspécifiques. Le diagnostic préopératoire de sarcome utérin n'est donc pas facile. Il est donc important de réaliser, dès les premiers symptômes, les examens complémentaires et prélèvements histologiques adéquats, afin de ne pas ignorer le diagnostic de sarcome utérin et de recommander d'emblée le traitement chirurgical approprié.

III. Biologie :

Le dosage préopératoire du marqueur tumoral sérique CA-125 est d'une valeur limitée. Dans notre série, le CA-125 n'a été demandé chez aucune de nos patientes.

He et collaborateurs en 2011 [137], puis Moore et al. en 2012 [138] ont signalé que les léiomyomes utérins sont associés à des niveaux élevés de CA-125 et selon eux cela devrait être pris en compte dans le diagnostic des léiomyosarcomes utérins.

Dans l'étude de Duk et collaborateurs [139], 40% des patientes diagnostiquées comme sarcome utérin prouvé histologiquement avaient des niveaux élevés de CA-125 avant le début du traitement. Pourtant, en immunohistochimie aucun sarcome utérin n'exprimait le CA-125, et la positivité n'a été examinée que dans la partie épithéliale des carcinosarcomes.

De plus, la lactate déshydrogénase (LDH) est une enzyme de fermentation de l'acide lactique qui peut être utilisée comme marqueur utile pour le diagnostic du sarcome utérin (principalement le léiomyosarcome). En fait, Goto et ses collègues [140] ont certifié que des taux sériques élevés de LDH combinés à un examen dynamique par résonance magnétique sont le meilleur engin pour différencier le léiomyosarcome des fibromes.

IV. Imagerie :

Introduction :

L'imagerie peut aider au diagnostic préopératoire car la recherche d'anomalies pouvant faire suspecter un sarcome est primordiale avant d'envisager un traitement chirurgical focalisé d'un léiomyome utérin. En effet, 0,2 à 0,7 % des lésions traitées avec le diagnostic préopératoire de fibrome se révèlent être des sarcomes utérins.

Les méthodes d'imagerie telles que l'échographie, le doppler couleur, la tomodensitométrie (TDM) et l'imagerie magnétique (IRM), peuvent apporter quelques éléments orientant vers la nature sarcomateuse d'une lésion. Cependant, aucune méthode ne peut conduire à un diagnostic préopératoire précis.

Echographie :

La Contribution de l'échographie est très restreint en matière de sarcomes utérins. En effet, il n'existe pas de signe échographique caractéristique du sarcome utérin, il s'agit le plus fréquemment d'une atteinte hétérogène à double composante solide et kystique non spécifique. [140–142]

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

Plusieurs recherches dont celle de Kim et al [143] considèrent 4 aspects échographiques qui doivent suggérer le diagnostic de sarcome du stroma endométrial :

- Une masse polypoïde avec une extension myométriale nodulaire.
- Une masse intra-murale aux contours irréguliers.
- Une grande masse intra-utérine hétérogène aux limites irrégulières.
- Un épaissement myométrial diffus.

Certains aspects moins courants peuvent être rencontrés comme l'existence de calcification curviligne dans un sarcome du stroma endométrial indifférencié décrite par Gokhan et coll, ou encore un aspect kystique. [141,142,143,144]

En revanche, pour les léiomyosarcomes, l'aspect échographique est beaucoup moins évocateur car ils sont difficilement identifiables des léiomyomes ou même d'une adénomyose. [145]

Les léiomyosarcomes sont vus comme une grande masse hétérogène déformant l'architecture utérine ; entourées d'un myomètre aminci et contenant des zones de nécrose et d'hémorragie. Une vascularisation accrue à l'écho doppler suggère une suspicion de malignité. [146]

Un constat ressort systématiquement dans les LMS c'est l'absence de calcifications. [146]

Les sarcomes du stroma endométrial (ESS) ont un aspect non spécifique à l'échographie, apparaissant comme une masse endométriale hypoéchogène hétérogène avec une extension myométriale importante et des artères intra lésionnelles à faible résistance à l'échographie Doppler.

La détection de faibles résistances à l'écoulement dans les artères intra lésionnelles et l'identification de changements structuraux dans le myomètre entourant la tumeur ont été démontrées comme étant utiles pour suggérer une malignité et pour aider à la stadification préopératoire.

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

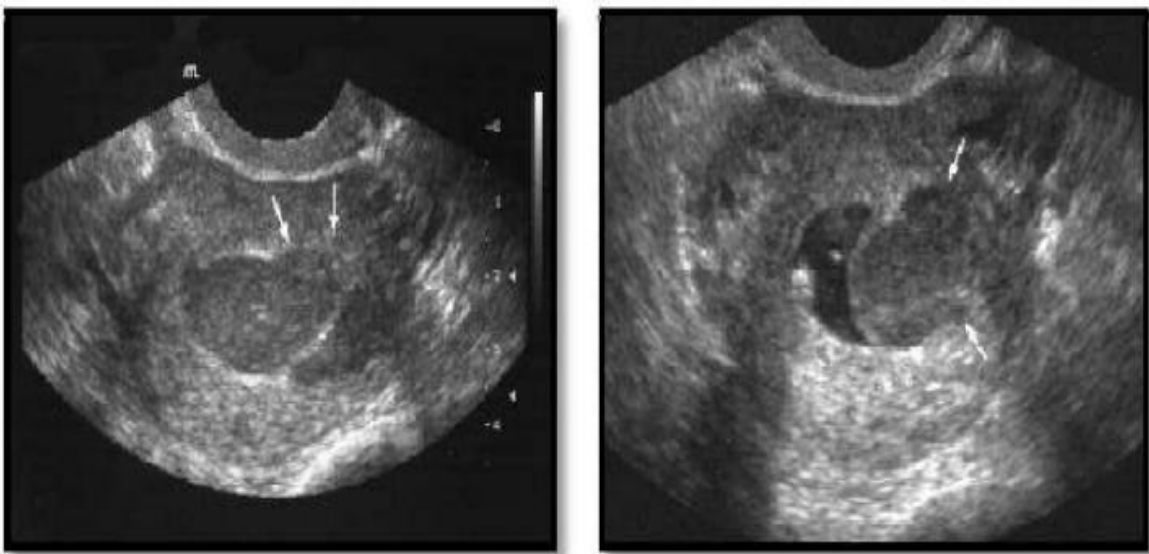


Figure 41 : Aspect échographique d'un sarcome du stroma endométrial indifférencié : Masse hypoéchogène hétérogène aux limites irrégulières avec infiltration myométriale nodulaire. [144]



Figure 42 : Aspect échographique d'un sarcome du stroma endométrial : Masse hétérogène 137/58mm [144]

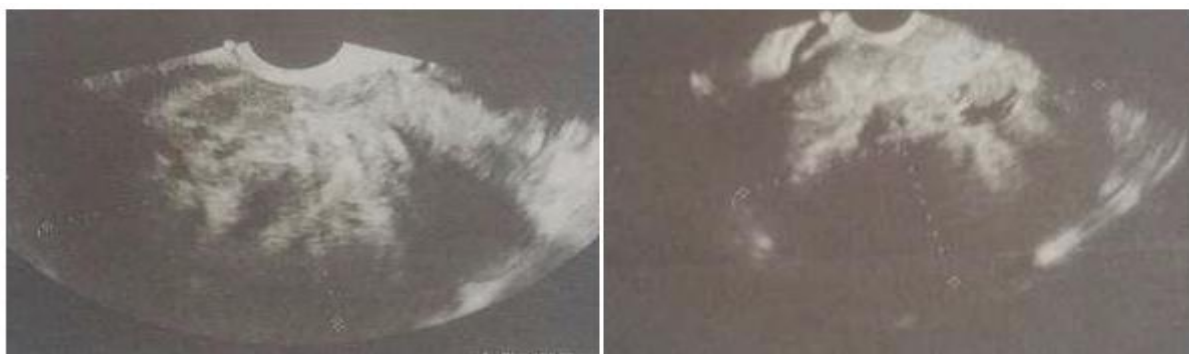


Figure 43 : Aspect échographique d'un LMS : image pelvienne echogène hétérogène faisant 107/86 mm [143]

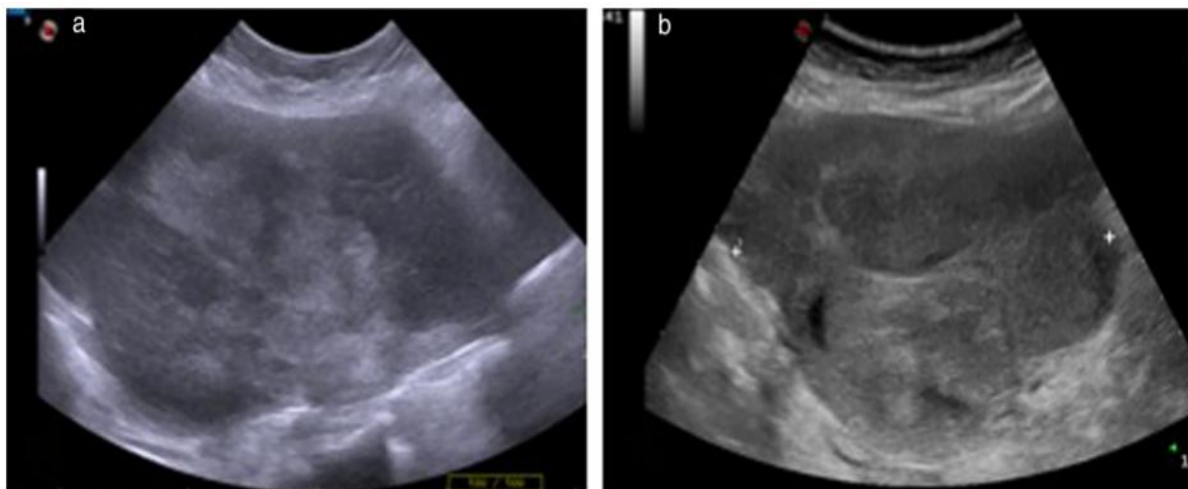


Figure 44 : Aspect échographique d'un LMS (a), et d'un sarcome du stroma endométrial (b) [143]

Echographie doppler :

La pathologie tumorale utérine profite du doppler pour une étude morphologique de la vascularisation tumoral décrivant l'intensité et la position de celle-ci mais aussi l'observation des flux intravasculaires permettant la distinction entre pathologies malignes et bénignes.

Hata [147] a signalé que le pic de vélocité systolique PVS dans les lésions sarcomateuses était significativement plus élevée que celle des lésions léiomyomateuses et il n'y avait aucune de différence dans l'indice de pulsation IP ni IR.

Tandis que Sase et al. [148] n'apportent aucune différence des IR, IP, PVS entre les deux lésions ; en revanche ils remarquent 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. [149]

Pour Kurjak et al [150], lorsqu' une valeur seuil d'IR < 0.40 est pratiquée, la sensibilité de cette technique pour distinguer les sarcomes des fibromes est de 90.82% avec une VPP de 71.43% et une VPN de 99.96%.

Szabo et al. [149] ont comparé les index et le doppler couleur de 129 patientes (117 fibromes et 12 sarcomes prouvés - 5 ESS, 4 CS, 3 LMS) sans trouver de caractères permettant de les différencier.

Aviram et al., [146] en 2005, ont montré sur une série de 111 patientes (98 fibromes, 6 léiomyosarcomes, 7 carcinosarcomes) qu'il n'y avait pas de différences morphologiques entre les trois types de lésions ou de différences concernant les index doppler entre fibromes et léiomyosarcomes. Entre les fibromes (index de résistance : 0,59 +/- 0,01) et les carcinosarcomes (index de résistance : 0,41 +/- 0,06),

la différence était significative et les auteurs jugeaient que le doppler pouvait aider à différencier ces deux types de lésions. L'échographie doppler ne permet pas non plus de différencier les ESS des lésions de l'endomètre et, là encore, il s'agit le plus souvent d'un diagnostic histologique.

Dans notre série, les résultats de l'échographie doppler ont été rapportés chez 6 patientes dont 3 étaient en hypervascularisation. L'IR n'a pas été calculé.

Jusqu'à présent, les données obtenues par le doppler couleur bidimensionnel sont décevantes. Dernièrement, une nouvelle technique est apparue, c'est l'angiographie par couplage de l'écho 3D au doppler puissance (3D-PDA). Du fait de sa sensibilité et de son objectivité, Ce programme d'imagerie pourrait donner un accès à des nouveaux horizons. En effet il surmonte avec succès certaines limitations de l'échographie en mode B et du doppler puissance avec une appréciation plus objective de la vascularisation utérine et du volume tumoral en calculant automatiquement les éléments 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. [145,151]

En 2009, Alcazar et ses collaborateurs [152] ont signalé que le volume de l'endomètre, VI et VFI étaient significativement plus élevés dans les affections malignes vs bénignes. Peu d'études se sont focalisées sur les bénéfices du 3D-PDA dans le diagnostic préopératoire des sarcomes utérins car leur incidence est très minime. Les premiers résultats sont encourageants mais doivent être validés.

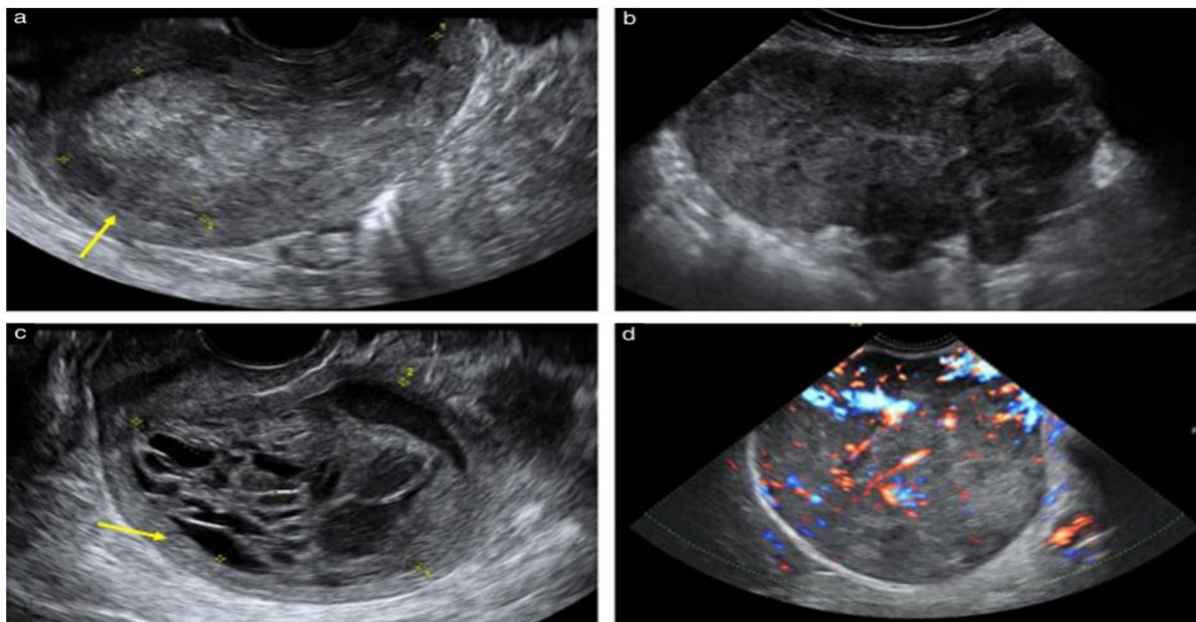


Figure 45 : Images échographiques de sarcomes utérins : myomètre visible normal (flèches jaunes) (ac), présence d'une échogénicité inhomogène du tissu solide (a,b,d) contenant des zones kystiques (c), avec des bords tumoraux irréguliers (b) et une vascularisation modérée ou riche (d). [146]

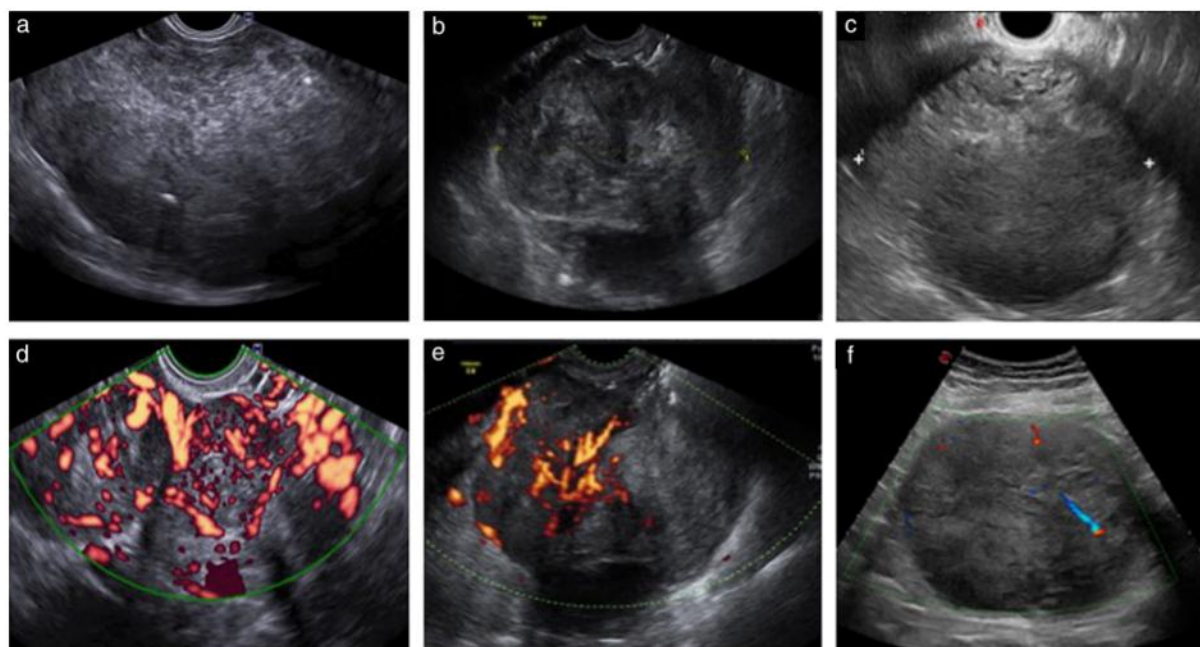


Figure 46 : Images échographiques de trois léiomyosarcomes (a-c) et images Doppler couleur correspondantes montrant une vascularisation riche (d), modérée (e) et minimale (f). [146]

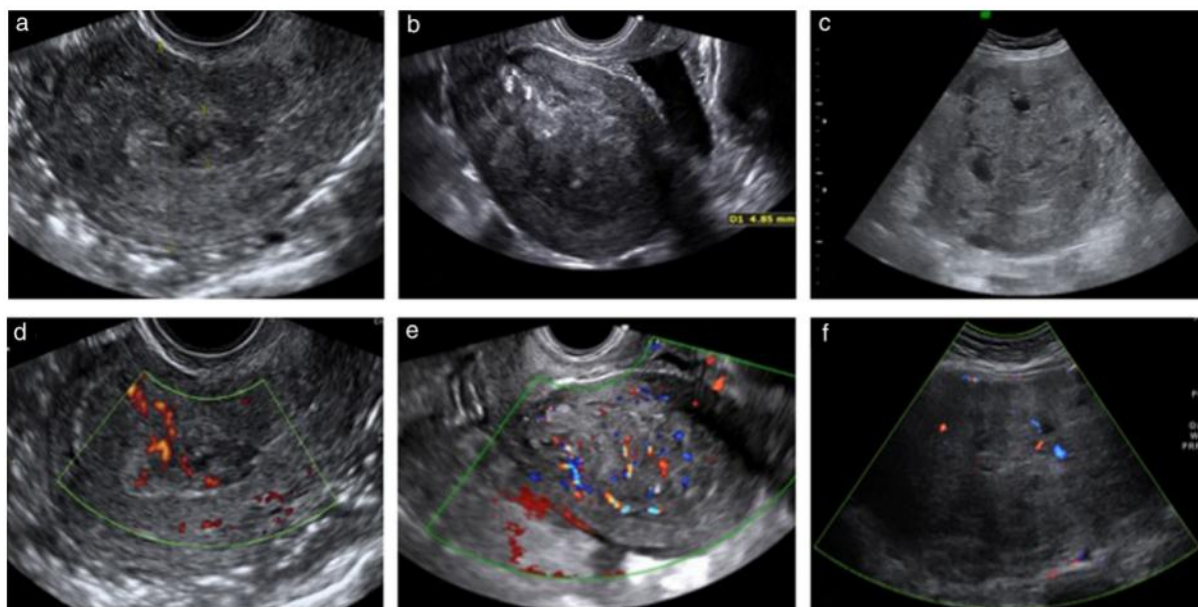


Figure 47 : Images échographiques de trois sarcomes du stroma endométrial (a-c) et images Doppler couleur correspondantes montrant une vascularisation modérée (d,e) et minimale (f). [146]

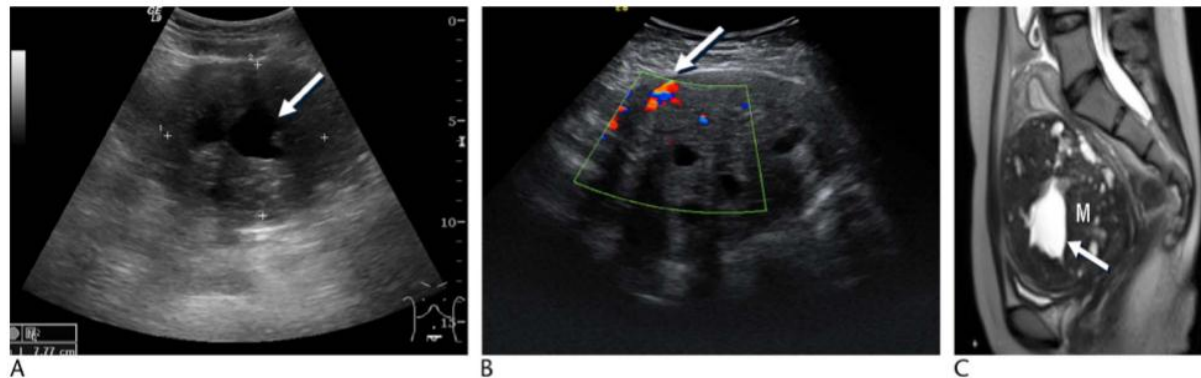


Figure 48 : Léiomyome dégénératif chez une femme de 31 ans. A. L'échographie transabdominale montre une grande masse échogène hétérogène au sein d'une modification kystique interne ou d'une nécrose (flèche). B, l'échographie Doppler montre une augmentation suspecte de la vascularisation intralésionnelle (flèche). C, l'IRM sagittale pondérée en T2 montre une grande masse hétérogène (M) avec un changement kystique central à haute intensité de signal (flèche). [145]

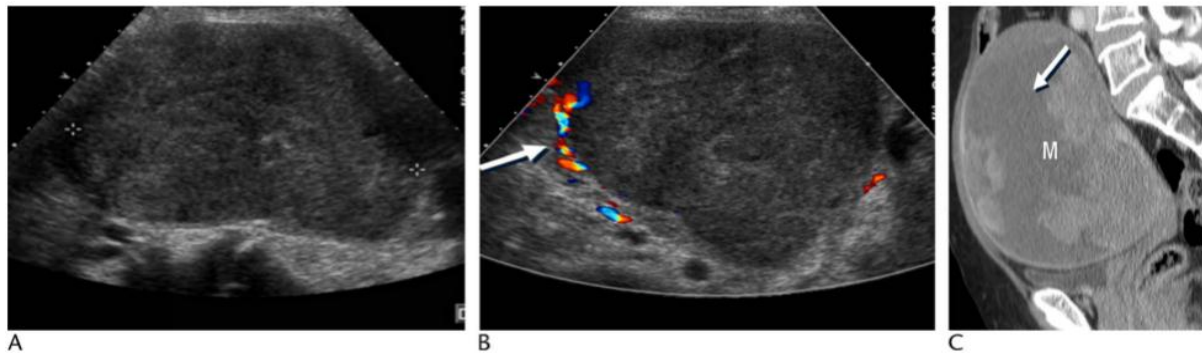


Figure 49 : Sarcome du stroma endométrial chez une femme de 73 ans. A L'échographie transabdominale montre une grande masse utérine échogène hétérogène. B, l'échographie Doppler montre une augmentation suspecte de la vascularisation intralésionnelle périphérique (flèche). C, TDM montre une grande masse hétérogène (M). [145]



Figure 50 : Dispersion aléatoire des néovaisseaux démontrée par le Doppler couleur chez une patiente porteuse de sarcome utérin diagnostiqué prospectivement.

Hystéroskopie :

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. [153,154]

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. [153,154]

Elle a été réalisée chez 3 de nos patientes, dont les signes sont peu.

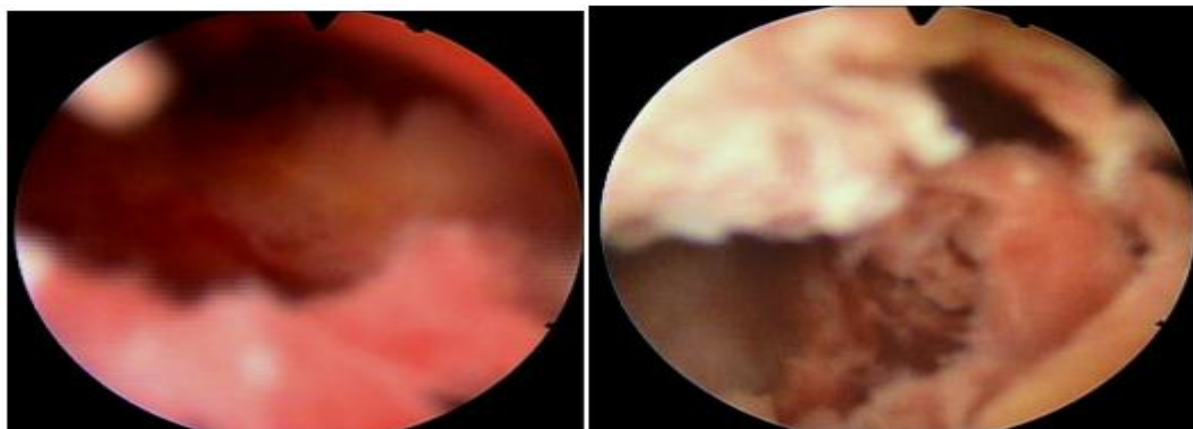


Figure 51 : aspect hystéroscopique d'un léiomyosarcome : Hypertrophie jaunâtre irrégulière latéralisé au niveau de paroi gauche avec aspect chevelu très suspect

Imagerie par résonance magnétique (IRM) pelvienne :

Technique de réalisation des examens IRM

L'examen est réalisé en décubitus avec une antenne de surface (phased array), vessie en semi-réplétion. Le champ d'exploration doit couvrir le pelvis et l'abdomen jusqu'à la veine rénale gauche incluse. Il peut être utile de limiter les mouvements intestinaux par l'administration de 1 mg de glucagon avant l'examen s'il n'y a pas de diabète.

Aucune des séquences n'est réalisée en saturation de graisse : perte d'information au niveau de la zone jonctionnelle, au niveau du stroma du col utérin, au niveau ganglionnaire et perte des informations apportées par l'hétérogénéité du signal.

Trois séquences SE en T2 sont réalisées (coupes de 4-5 mm d'épaisseur, matrice supérieure à 300, FOV de 30 à 40 cm) dans les plans axial, coronal et sagittal du bassin permettant le bilan global locorégional et le repérage de la totalité de la zone jonctionnelle. Sur les séquences en pondération T2, l'endomètre normal est en hypersignal, la zone jonctionnelle en hyposignal et le signal du myomètre est de signal intermédiaire, plus ou moins homogène.

Puis, on procède à une étude dynamique après injection de gadolinium (écho de gradient, matrice 256) : plan perpendiculaire à l'endomètre et aux zones de mauvaise délimitation de l'interface myomètre-endomètre, qui consiste en six séquences de 20 secondes, toutes les 30 secondes, l'injection (3-4 cc/sec) étant réalisée entre la première et la deuxième séquence.

La prise de contraste de l'endomètre normal reste inférieure à celle du myomètre. Une séquence dans le plan sagittal avec les mêmes paramètres est réalisée ensuite. L'étude dynamique améliore l'évaluation de l'infiltration du myomètre.

Rôle de l'IRM :

L'examen de première intention à réaliser devant une symptomatologie pelvienne, et a fortiori devant des métrorragies post-ménopausiques, est une échographie pelvienne. La réalisation d'une IRM est souvent secondaire à cette échographie soit pour réaliser le bilan d'extension local d'une lésion maligne soit pour préciser l'origine et l'aspect d'une anomalie détectée, notamment quand les lésions sont volumineuses. L'IRM n'est pas très fiable pour le diagnostic différentiel des lésions bénignes ou malignes de l'utérus [155], et il est difficile de les distinguer tant au niveau du myomètre (léiomyomes ou léiomyosarcomes) que de l'endomètre (adénocarcinome, carcinosarcomes). En revanche, en cas de lésion histologiquement prouvée, elle permet de réaliser au mieux le bilan d'extension locale et locorégionale. [156]

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.

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.

L'aspect IRM Pour LMS : se manifestent généralement par une masse myométriale infiltrée de grande taille d'hypointensité hétérogène sur les images pondérées en T1, avec des marges irrégulières et mal définies.

Sur les images pondérées en T2, ils présentent généralement une intensité de signal intermédiaire à élevé, avec une hyperintensité centrale indiquant une nécrose étendue (présents dans >50% des cas).

L'hémorragie est fréquente, et des foyers de calcifications peuvent être présents. Après l'administration de produit de contraste, ils présentent un rehaussement hétérogène précoce, dû aux zones de nécrose susmentionnées.

Les léiomyosarcomes sont généralement plus grands et présentent une croissance plus rapide que les léiomyomes [157]. D'un autre côté, les léiomyomes bénins communs peuvent présenter des zones d'augmentation de l'intensité du signal sur les images pondérées en T2, en raison de divers types de dégénérescence ou d'altération cellulaire. Certains auteurs ont suggéré la présence de marges irrégulières, de nécrose et de croissance rapide comme les caractéristiques les plus suggestives de malignité. [158]

IRM de diffusion (DWI) a le potentiel de délimiter les lésions malignes comme des zones hyperintenses avec un excellent contraste tissulaire, fournissant des mesures quantitatives du coefficient apparent de diffusion (ADC).

Tamai et al. [159] ont rapporté des différences significatives dans les valeurs moyennes du coefficient apparent de diffusion (ADC) de la échographie.

Namimoto et al. ont montré que le chevauchement des valeurs ADC entre les léiomyosarcomes et les léiomyomes ordinaires (attribué au " T2 blackout effect "), c'est-à-dire à l'hypointensité sur l'IRD causée par l'hypointensité sur les images pondérées en T2 pouvait être en faveur de l'absence d'un lien entre les deux.

Thomassin-Naggara et al. [160] ont rapporté qu'en combinant l'analyse de l'intensité du signal T2 et ADC, l'IRM a atteint une précision de 92,4 % pour distinguer les tumeurs bénignes des tumeurs myométriales incertaines ou malignes. Ils ont donc conclu que l'IRM de diffusion (DWI) peut limiter les erreurs de diagnostic des sarcomes utérins.

IRM de diffusion (DWI) devrait être le premier critère pour aider les radiologues à caractériser une tumeur utérine unique.

Sur la base de ces résultats, l'utilisation de la IRM de diffusion doit être recommandée dans le cadre de lésions myométriales, en particulier lorsque l'intensité du signal est élevée sur les images pondérées en T2.

L'aspect IRM Pour le ESS : l'IRM peut être un outil puissant dans la gestion de ces tumeurs, en permettant la caractérisation du stade initial et en fournissant également une différenciation du carcinome de l'endomètre. [157]

L'ESS apparaît plus fréquemment comme une masse endométriale polypoïde, avec un signal faible sur les images pondérées en T1 et un signal T2 élevé de façon hétérogène. [157,161,162]

Elle présente généralement une atteinte du myomètre, soit nettement délimitée, soit plus diffuse et destructrice (cette dernière est beaucoup plus fréquente dans le cas des ESS).

Ces tumeurs ont une tendance à l'invasion lymphatique et vasculaire et présentent les caractéristiques suivantes :

- Des bandes d'extension vermiformes de faible intensité de signal dans les zones d'atteinte myométriale sur les images pondérées en T2 ("bag of worms"), correspondant à des faisceaux préservés de myomètre [158,157,161,162-164]
- Après l'administration du produit de contraste, le rehaussement est modéré et généralement hétérogène. [157,162]
- Comparé au carcinome de l'endomètre, le ESS présente généralement une taille plus grande, un rehaussement plus important, une marge irrégulière, une extension nodulaire dans le myomètre due à l'extension de la tumeur le long des vaisseaux et des lymphatiques. [157,158,162,163]

Rarement, l'ESS peut apparaître comme une masse myométriale imitant un léiomyome intramural avec dégénérescence kystique.

Dans ces cas, les ESS intramyométriales peuvent être différenciées en fonction de : leur croissance rapide et invasion des tissus, leur faible degré de rehaussement, invasion lymphatique et vasculaire, incidence plus élevée de nécrose, un bord périphérique hypointense sur les images pondérées en T2 et d'un rehaussement irrégulier de la marginale. [157,161,162,165]

Les métastases lymphatiques sont observées chez 10% des patients, étant plus fréquentes localement dans le pelvis ou le vagin, puis dans le parenchyme pulmonaire. [157]

L'aspect IRM pour les Adénosarcomes : se présente typiquement comme une grande masse polypoïde bien délimitée apparaissant dans la cavité utérine et faisant saillie à travers le col utérin, provoquant un élargissement marqué de l'utérus avec un myomètre fin. [157,166,167]

Cette masse polypoïde présente généralement un aspect multi-kystique, avec plusieurs composantes solides hétérogènes remplissant la cavité utérine, et peut reproduire l'aspect de la maladie trophoblastique gestationnelle. [157,166]

Sur les images pondérées en T2, de petits foyers hyper-intense peuvent être vus disséminés dans la masse, représentant des composants épithéliaux glandulaires ou une nécrose. [168,169]

Après l'administration de gadolinium, on observe un rehaussement hétérogène, les composantes solides de la masse présentent un rehaussement similaire à celui du myomètre. [157,166,167]

L'Adénosarcome avec excroissance sarcomateuse peut présenter une invasion du myomètre et des zones d'hémorragie et de nécrose. Cependant, sur l'IRM de diffusion (DWI), il présente généralement une intensité de signal relativement faible sur une valeur b élevée, reflétant leur nature de bas grade. [167,169]

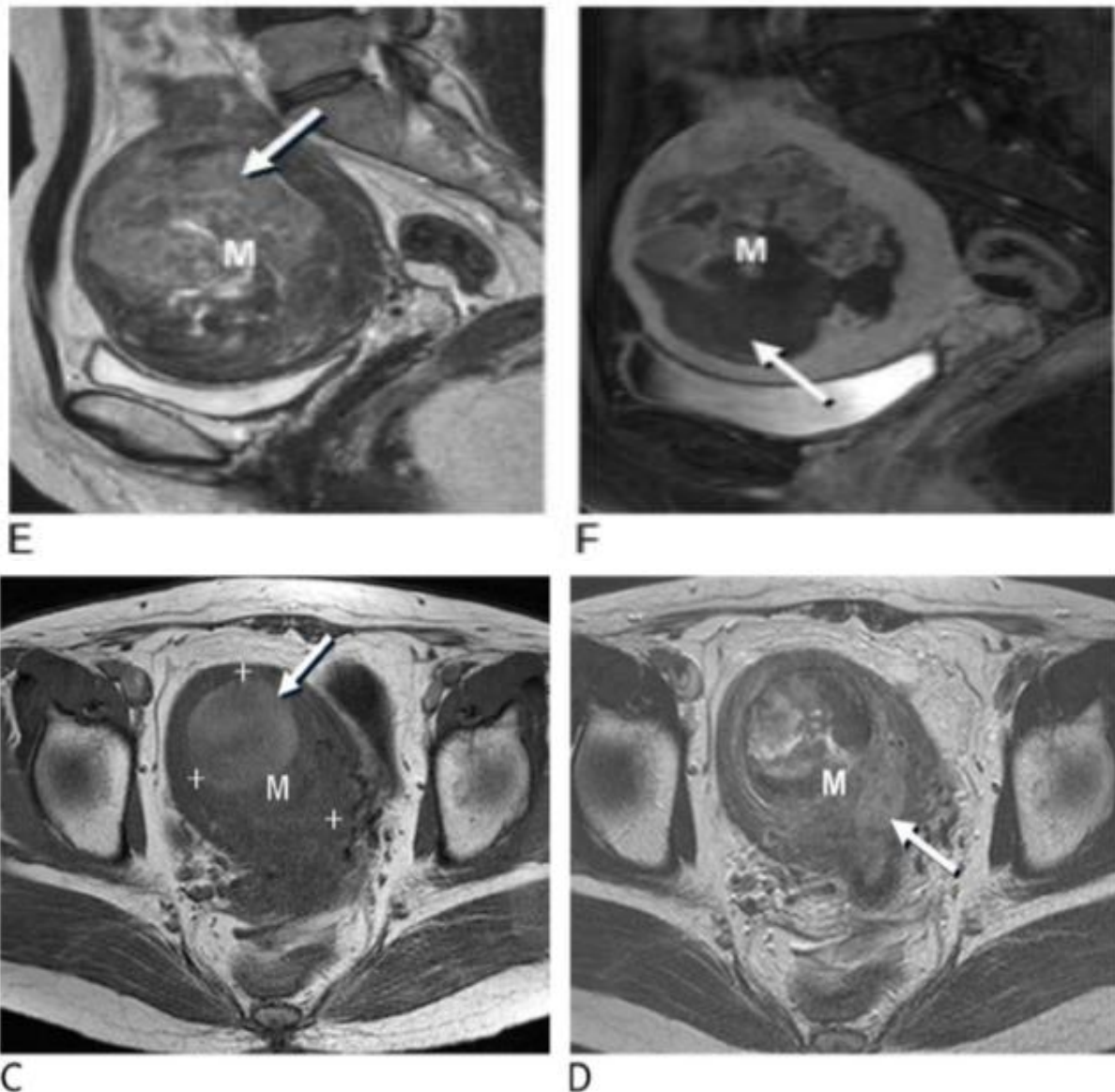


Figure 52 : Léiomyosarcome chez une femme de 50 ans. C, l'IRM pondérée en T1 axiale montre une masse avec une intensité de signal élevée (flèche), manifestant une hémorragie. L'IRM pondérée en T2 axiale (D) et sagittale (E) montre une grande masse hétérogène (M) avec une partie solide à haute intensité de signal (flèche). F, IRM sagittale pondérée en T1 rehaussée montre une masse rehaussée (M) avec une partie sans rehaussement (flèche) manifestant une nécrose. [158]

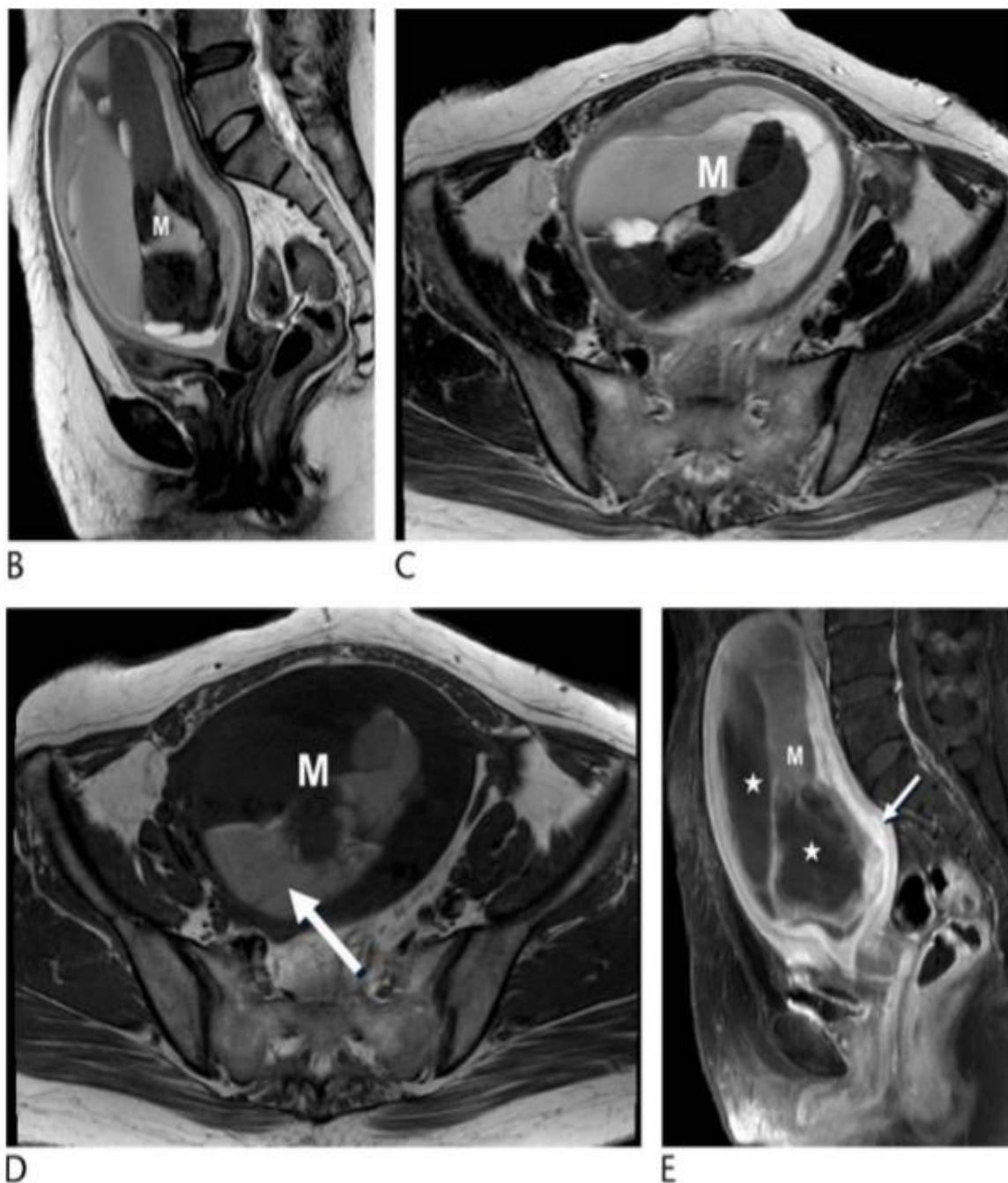


FIGURE 53 : Sarcome du stroma endométrial chez une femme de 58 ans. L'IRM pondérée en T2 sagittale (B) et axiale (C) montre une grande masse endométriale hétérogène (M) avec une marge irrégulière et une invasion myométriale, suggérant une tumeur utérine maligne. D, l'IRM pondérée en T1 axiale montre une grande masse endométriale hétérogène (M) avec une intensité de signal élevée (flèche), manifestant une hémorragie. E, IRM pondérée en T1 sagittale rehaussée montre une grande masse (M) avec une partie kystique ou une nécrose et une partie solide rehaussée (flèche). [158]

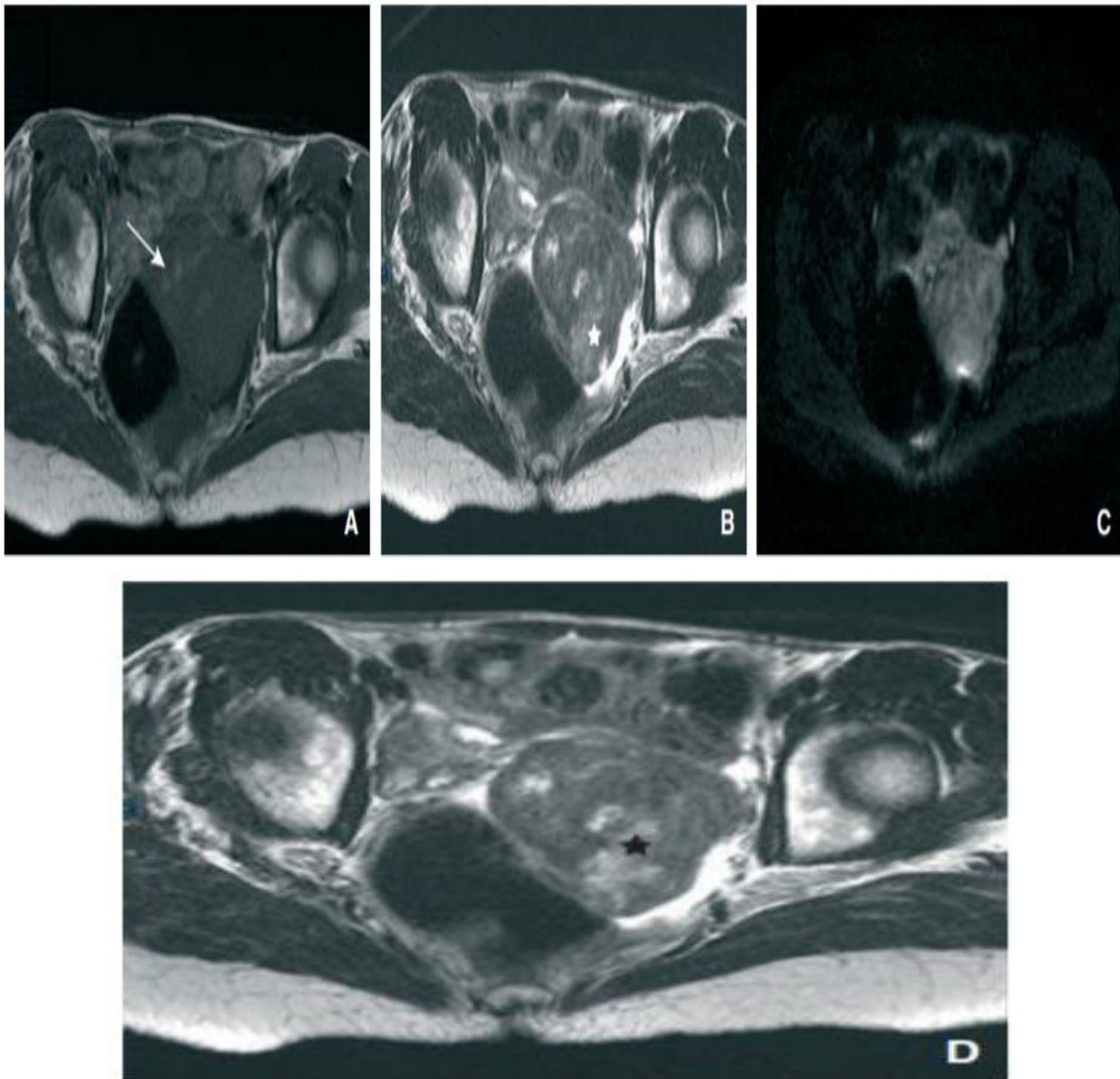


Figure 54 : Imagerie d'un léiomyosarcome utérin chez une patiente de 56 ans, séquence IRM en pondération T1 (A), T2 (B), diffusion b1000 (C) et T1 avec suppression du signal de la graisse et injection de gadolinium (D), masse myométriale à contours bosselés, présentant des plages en hypersignal T1 (flèche) correspondant à des remaniements hémorragiques, de signal hétérogène en T2 dont des plages en hypersignal T2 (étoile blanche) non rehaussées après injection de gadolinium (étoile noire) correspondant à des zones de nécrose. Cette masse est en hypersignal diffusion, son rehaussement est hétérogène après injection. [158]

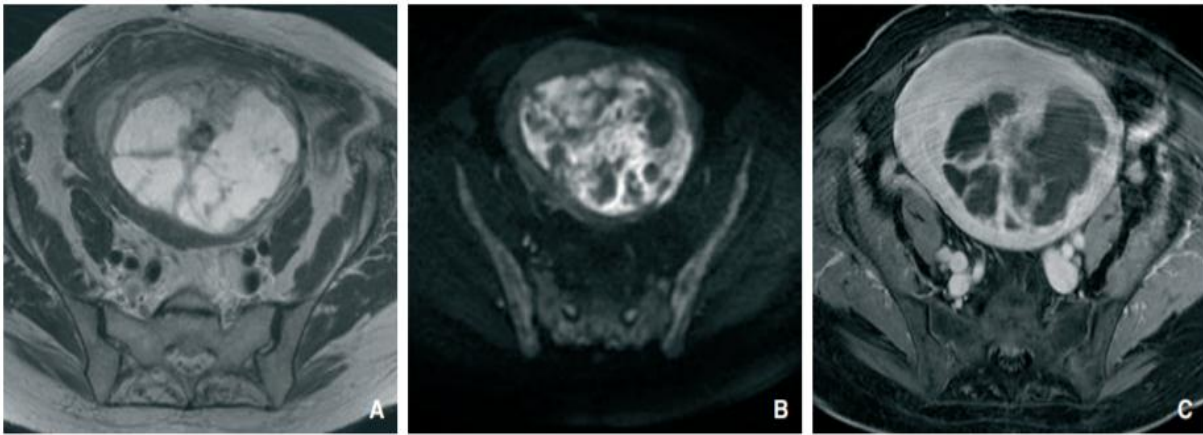


Figure 55 : Imagerie d'un léiomyosarcome utérin chez une patiente de 60 ans.

Séquence IRM axiale en pondération T2 (A), diffusion b1000 (B) et T1 avec suppression du signal de la graisse et injection de gadolinium (C). Cette tumeur se présente par une masse myométriale mal limitée de signal hétérogène en T2 (A) contenant de vaste plage nécrotique en hypersignal T2 non rehaussé après injection (C) et dont certaines portions sont en franc hypersignal diffusion. [158]

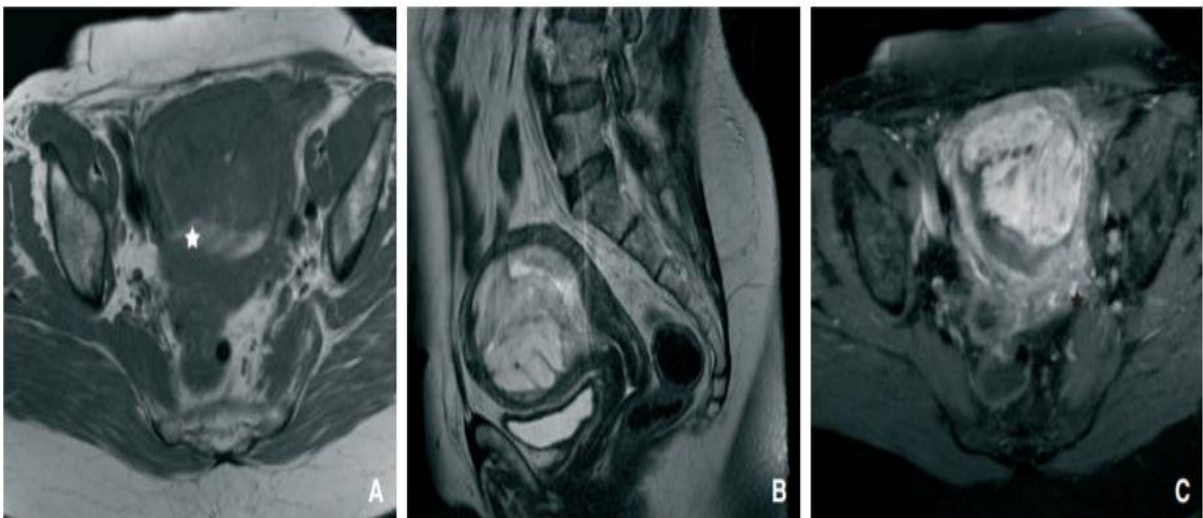


Figure 56 : Imagerie d'un sarcome du stroma endométrial de bas grade chez une patiente de 62 ans, séquence IRM en coupe axiale T1 (A), sagittale T2 (B), axiale T1 avec suppression du signal de la graisse et injection de gadolinium (C). Cet examen montre une masse polypoïde endocavitaire à contours irréguliers, présentant des plages en hypersignal T1 (étoile blanche) correspondant à des remaniements hémorragiques, de signal hétérogène en T2 et fortement rehaussée après injection de gadolinium. [158]

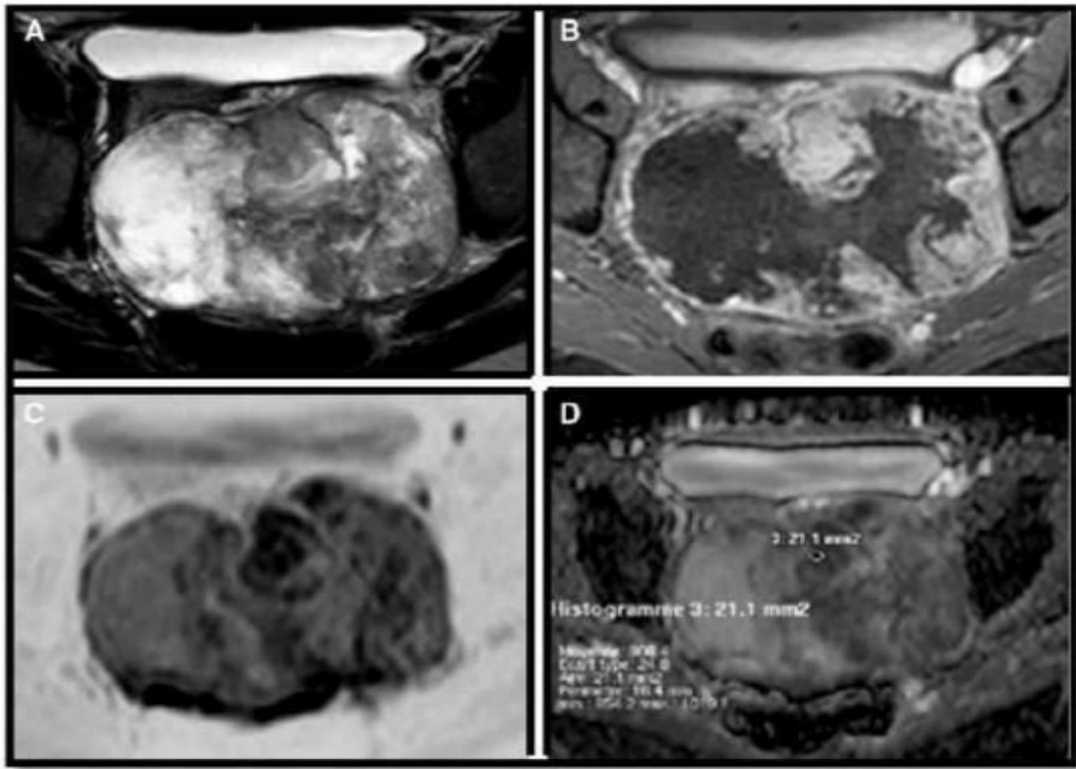


Figure 57 : Aspect d'un sarcome utérin à l'IRM de diffusion : Volumineux sarcome utérin. Hétérogène en T2 en raison de l'abondance de la nécrose (A); La portion charnue périphérique prend le contraste en T1 3D après injection de chélate de gadolinium (B) et fait l'objet d'une restriction de diffusion 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). [147]

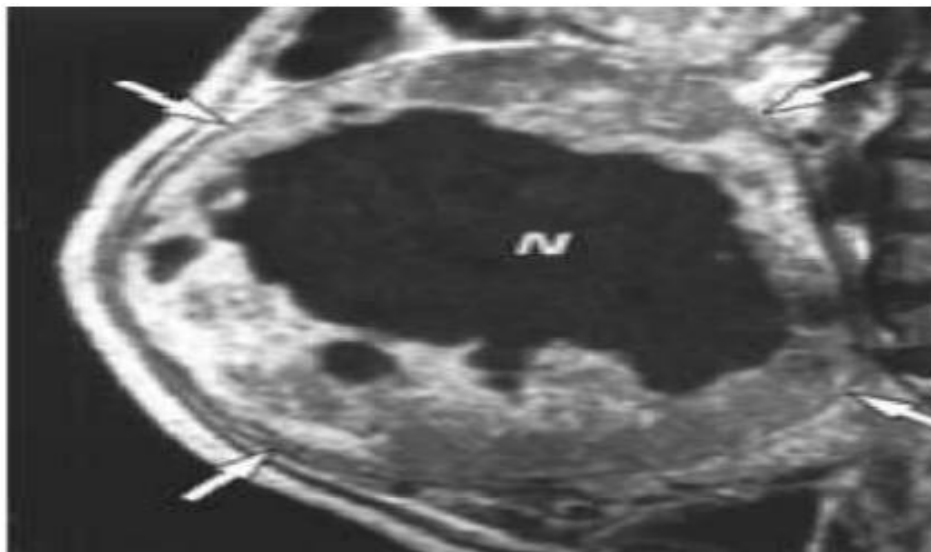


Figure 58 : Coupe sagittale d'IRM. Elargissement massif de l'utérus par une masse avec une zone centrale irrégulière hypointense suggérant une masse tumorale nécrosée (léiomyosarcome) [159]

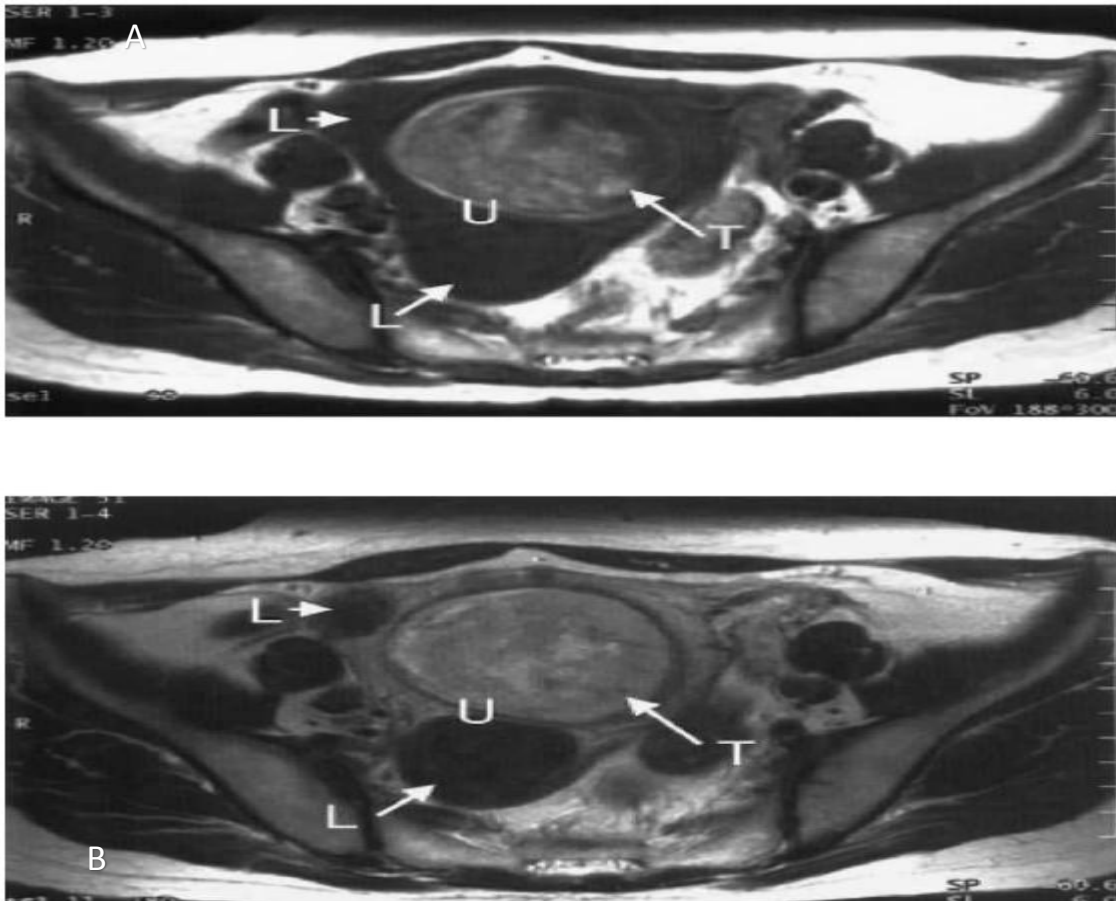


Figure 59 : Patiente de 52 ans porteuse d'un ESS ; image IRM du pelvis en coupe transaxiale (A) : en séquence T1 la tumeur présente un hyper signal T dans l'utérus U. Le léiomyome L est localisé en postérieur et à droite du ESS. (B). En séquence T2 Le SSE parait hétérogène. [159]

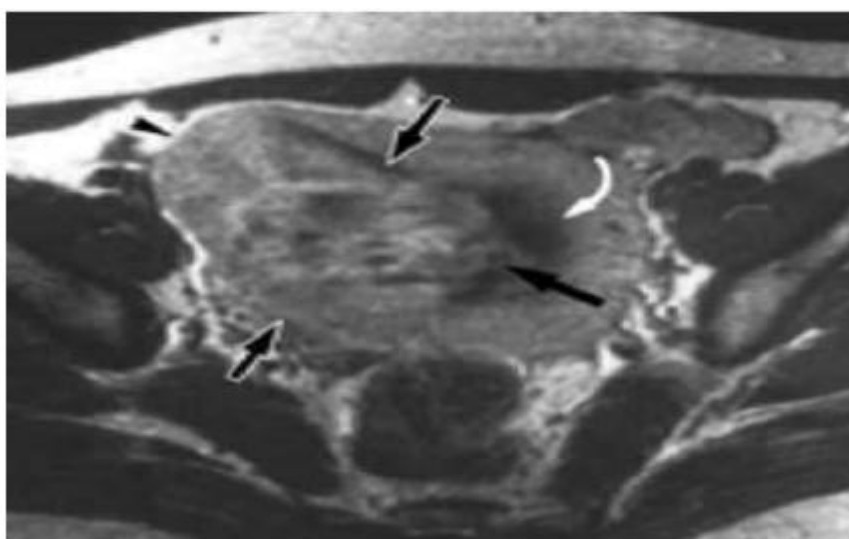


Figure 60 : Coupe axiale d'IRM en T1. Masse rehaussée de façon hétérogène par le PDC (flèches noires) et occupant la totalité de la paroi myométriale (Sarcome indifférencié) [159]

On note que les 4 patientes ayant bénéficié d'une IRM dans notre série présentaient toutes des aspects radiologiques retrouvés dans la littérature à savoir un processus lésionnel du corps utérin 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 radiologie 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. [170,171]

Tomodensitométrie :

Une tomodensitométrie n'est pas le meilleur test pour explorer la pathologie de l'utérus, mais il est généralement plus facile et plus accessible d'effectuer une tomodensitométrie qu'une IRM. [173]

Hormis les aspects de faible densité du processus tumoral et les zones de nécrose révélées par la présence d'air et/ou de zones irrégulières de faible densité

dans la masse [172,174], il n'existe pas de caractéristiques TDM spécifiques au sarcome utérin pouvant aider au diagnostic différentiel. [172]

Le scanner est peu adapté pour la détection tumorale et la caractérisation des tissus. Par ailleurs ; Il permet de préciser le rapport entre la tumeur et les organes voisins, d'explorer les aires ganglionnaires et de suspecter une carcinose péritonéale.

Les scanners sont particulièrement utiles pour évaluer l'extension, notamment au niveau de l'étage thoracique.

Dans notre étude 5 patientes ont bénéficié d'un Scanner objectivant :

- Volumineuse masse ovarienne gauche qui présente en bas un contact intime avec la vessie et l'utérus qui refoule en post et en arrière compression totale de la VCI et refoule l'aorte vers le côté gauche (cas n° : 1).
- L'utérus est de taille normale, de contours irréguliers, de rehaussement hétérogène après contraste, siège au niveau de son fond d'une masse tissulaire avec une importante infiltration de la graisse pelvienne (cas n° : 3).
- volumineuse masse utérine corporéo-fundique postérieure, hétérogène, au contact de la séreuse et de l'endomètre, qui est épaissi et qui vient au contact de quelques anses grêliques (cas n° : 5).
- Masse utérine hétérogène qui envahit le myomètre par endroit sans dépassement évident de la séreuse (cas n° : 6).
- masse tumorale pelvienne médiane retro vésicale présentant un contact intime avec la paroi postérieure de la vessie et antérieure du rectum sans liseré graisseux de séparation (cas n° : 10).

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.

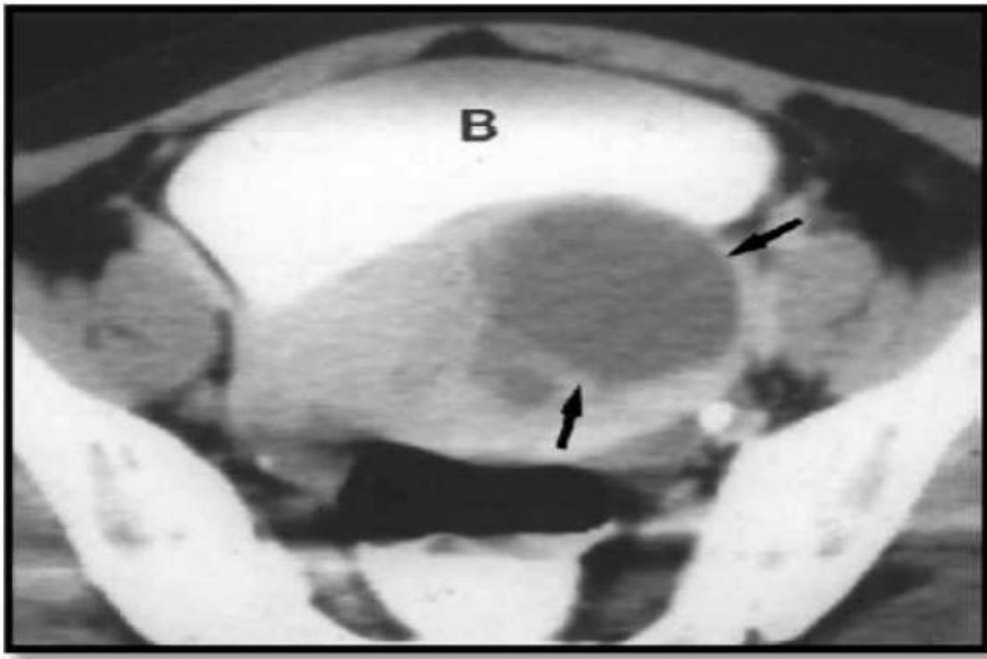


Figure 61 : Aspect TDM d'un sarcome du stroma endométrial mimant une pathologie myomateuse bénigne. B : Vessie Coupe scannographique après injection de produit de contraste chez une patiente de 40 ans montrant une masse myométriale hypodense relativement bien limitée (Flèches) en faveur d'un fibrome interstitiel, l'examen anatomopathologique de la pièce d'hystérectomie concluait à un ESS de bas grade. [172]

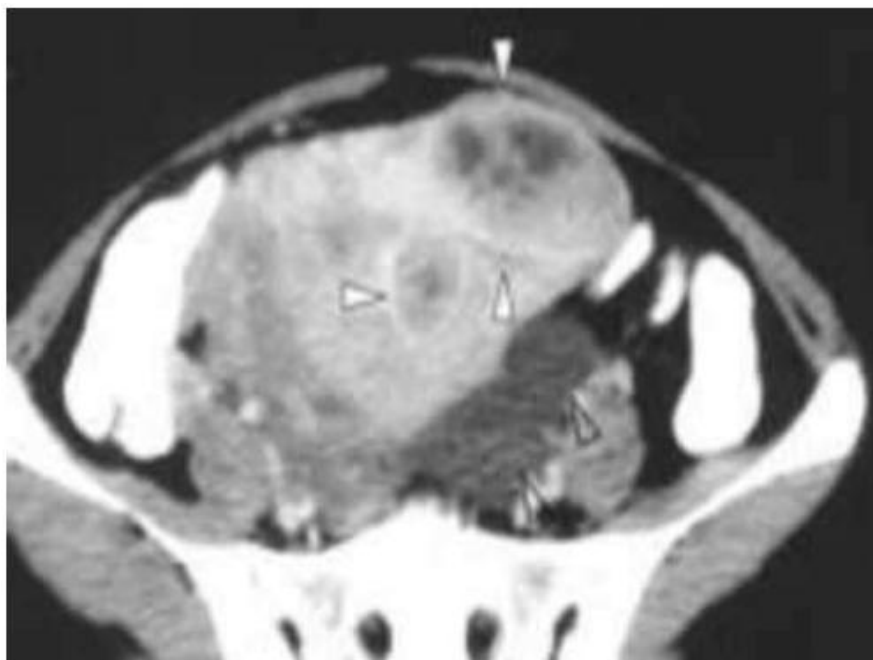


Figure 62 : coupe transversale tomodensitométrique abdomino–pelvienne montrant la masse utérine avec la composante kystique [flèches pleines] et l'inclusion péritonéale [flèches vides]. [172]

V. Algorithme pré-opératoire pour le diagnostic de LMS :

Les léiomyomes utérins, plus communément appelés fibromes, sont des tumeurs bénignes des muscles lisses de l'utérus, qui peuvent provoquer une pression, des saignements menstruels abondants, des douleurs pelviennes ou être asymptomatiques [175]. Habituellement identifiés chez les femmes en âge de procréer, les léiomyomes sont fréquents, avec une prévalence rapportée allant de 25 à 77 % [176], et leur incidence augmente avec l'âge [177].

Une tumeur maligne utérine rare, le léiomyosarcome utérin (LMS) partage de nombreuses caractéristiques communes avec les léiomyomes utérins bénins. Le LMS représente environ 1 à 2 % des tumeurs malignes de l'utérus avec une prévalence de 0,64 pour 100 000 femmes [178]. Cependant, l'incidence de LMS chez les femmes subissant une hystérectomie pour suspicion de léiomyome est beaucoup plus élevée, à 1 pour 1000 [179]. Bien que le LMS survienne plus fréquemment chez les femmes ménopausées et les femmes préménopausées, les principaux symptômes associés au LMS comprennent : les saignements, douleurs et pressions pelviennes, la symptomatologie clinique est donc partagée avec les léiomyomes [175,177,178].

Le diagnostic préopératoire du LMS est difficile et il n'existe actuellement aucun outil de diagnostic fiable suffisamment sensible pour différencier le LMS des léiomyomes utérins bénins [180]. La plupart des femmes atteintes sont ainsi diagnostiquées en postopératoire après examen histologique de l'utérus [181], ce qui entraîne un traitement retardé et/ou inapproprié. Les léiomyomes utérins sont souvent traités de manière conservatrice, en mettant l'accent sur le contrôle des symptômes, ou avec des procédures chirurgicales/non chirurgicales mini-invasives et limitées pour préserver la fertilité, telles que l'embolisation de l'artère utérine [182] et la myomectomie. Cependant, tous les traitements conservateurs ci-dessus permettent une progression de la maladie dans un LMS mal diagnostiqué et peuvent

contribuer à une réduction supplémentaire de la survie au cancer (taux de survie 12–25% à 5 ans) [179,183,184].

Le léiomyome utérin est l'indication dans environ 30 à 42 % de toutes les hystérectomies réalisées pour des affections bénignes [185], et la voie laparoscopique est préférée pour réduire la morbidité chirurgicale associée et le temps de récupération [186]. Cependant, une approche laparoscopique peut nécessiter le morcellement des plus gros fibromes utérins [187]. Si elle est réalisée sur un LMS non diagnostiqué, cela présente un risque de dissémination, conduisant à un surclassement iatrogène de la malignité [188], une survie sans maladie plus faible et un taux de survie globale plus faible (10,8 mois contre 39,6 mois).

Un diagnostic préopératoire précis du LMS utérin est nécessaire pour améliorer les résultats pour les femmes atteintes du LMS, et les recherches dans ce domaine sont limitées. L'échographie transvaginale (TVUS) est fréquemment la première modalité d'imagerie utilisée pour étudier la pathologie utérine ; cependant, la sensibilité pour détecter le LMS est faible, principalement en raison de similitudes d'aspect échographique avec les léiomyomes [189,190].

Certaines caractéristiques d'imagerie sur la tomodensitométrie (TDM) ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) qui sont considérées comme suggérant une malignité ont été étudiées [191–193]; cependant, les caractéristiques d'imagerie qui sont hautement prédictives de LMS restent largement indéfinies. Des niveaux élevés de biomarqueurs tumoraux, l'antigène du cancer 125 (CA-125) et la lactate déshydrogénase (LDH) peuvent être associés à une malignité, et ils sont souvent utilisés dans l'investigation du LMS malgré une sensibilité et une spécificité médiocre [194,195]. Il existe des données publiées limitées sur l'utilisation du diagnostic de biopsie endométriale de LMS, cependant, certaines études rapportent une précision diagnostique allant jusqu'à 64% dans LMS [196]. Il existe des preuves de l'utilisation de ces investigations multiples en conjonction les unes avec les autres pour

augmenter la valeur diagnostique prédictive du LMS [197]. 7 variables préopératoires peuvent être utilisées pour stratifier leur risque de diagnostic de maladie maligne LMS, pour envisager des investigations plus poussées et spécialisées telles que l'IRM.

Conformément à la littérature, les léiomyomes étaient plus fréquents chez les femmes préménopausées que chez les femmes ménopausées dans une étude du Liverpool Women's National Health Service (NHS), tandis que la tendance inverse a été observée dans les LMS [177,179]. Par conséquent, la présentation simultanée de PMB et de pression indique la nécessité d'une enquête plus approfondie, avec LMS comme diagnostic différentiel. Selon une étude de NHS réalisée entre 2010 et 2019, ils ont trouvé que le statut postménopausique était significativement associé à LMS. Lorsque les femmes plus âgées, en particulier celles de plus de 60 ans, qui présentent une décennie ou plus après la ménopause, avec un utérus hypertrophié, une tumeur maligne est systématiquement envisagée, car les léiomyomes symptomatiques ne sont pas fréquemment observés dans ce groupe d'âge.

Des analyses de sang sont souvent réalisées en préopératoire en cas de suspicion de léiomyome/LMS [198], mais leur intérêt pour différencier les deux diagnostics n'est pas encore totalement élucidé. Les données du Liverpool Women's National Health Service (NHS) concernant la même étude réalisée entre 2010 et 2019 ont démontré qu'un faible taux d'Hb sont significativement associés à la LMS. La découverte d'une augmentation du nombre de neutrophiles associée au LMS est conforme aux études publiées, qui rapportent un rapport neutrophiles/lymphocytes élevé dans le diagnostic préopératoire du LMS [199,200].

De plus, des résultats préopératoires d'un rapport neutrophiles/lymphocytes élevé ont été associés avec un mauvais pronostic dans d'autres sarcomes des tissus mous, et significativement associé à la taille de la tumeur 25 cm [201]. Une explication claire du rôle de la neutrophilie dans les sarcomes des tissus mous tels que le LMS n'a pas encore été élucidée ; cependant, certains ont proposé des théories incluant la

capacité des neutrophiles à produire des facteurs proangiogéniques [202,203], permettant la croissance tumorale et l'angiogenèse. Il existe peu de données publiées sur le rôle prédictif du CA-125 dans le LMS. Certaines études rapportent un rôle potentiel dans le diagnostic différentiel entre les stades précoces et avancés et la survie [204,205] et d'autres études plus importantes ne rapportant aucune valeur prédictive pour le CA-125 dans les LMS et aucune association entre les stades [195].

Étant donné que le LMS utérin provient de la couche myométriale musculaire profonde de l'utérus plutôt que de l'endomètre superficiel et facilement accessible, une biopsie de l'endomètre est considérée comme ayant une valeur clinique limitée. Bien qu'il existe des études faisant état d'une faible sensibilité dans la détection du LMS dans la biopsie de l'endomètre [175,207,208], Les données du Liverpool Women's National Health Service (NHS) suggèrent que la découverte de cellules atypiques ou de néoplasie (sans origine connue) sur la biopsie de l'endomètre est significativement associée au LMS et susceptible d'avoir une certaine valeur clinique dans le diagnostic préopératoire. Les résultats de l'étude menée par (NHS) sont cohérents avec une vaste étude rétrospective rapportant un prélèvement endométrial préopératoire qui suggérait une tumeur invasive dans 86 % et prédisait correctement le diagnostic histologique dans 64 % [197].

Il n'existe actuellement aucun critère radiographique validé pour différencier un léiomyome d'un LMS [198,209]. L'IRM est considérée comme ayant une précision diagnostique modérée dans le LMS [182,210] et peut identifier les caractéristiques discriminantes du LMS telles que la dégénérescence ou l'hémorragie dans la masse utérine [211]. Bien que certaines études rapportent que l'IRM pondérée en diffusion peut différencier les deux maladies avec une sensibilité élevée [212], elle n'est pas universellement disponible, et en outre, des études robustes plus récentes ont identifié que l'IRM avec contraste a une plus grande précision diagnostique en référence à léiomyomes et LMS [213].

En accord avec plusieurs autres études, Les données du Liverpool Women's National Health Service (NHS) concernant l'étude réalisée entre 2010 et 2019 ont montré qu'un plus grand diamètre de la plus grande masse utérine de >10 cm était associé au LMS [184,198,214]. Une masse < 10 cm était plus susceptible d'être un léiomyome. Il existe des preuves contradictoires sur l'efficacité du taux de croissance tumorale dans la différenciation entre le léiomyome et LMS [198,206], et cela n'a pas été analysé dans cette étude.

Au total : Le diagnostic précoce du léiomyosarcome utérin (LMS) rare et potentiellement mortel est essentiel pour un traitement rapide, afin d'améliorer la survie. L'étude observationnelle rétrospective réalisée au niveau du Liverpool Women's National Health Service (NHS) Foundation Trust, entre 2010 et 2019 a évalué l'utilité diagnostique prédictive de 32 variables préopératoires chez 190 femmes ayant subi une hystérectomie, avec un diagnostic postopératoire de léiomyome (n = 159) ou de LMS (n = 31). Un total de 7 variables préopératoires étaient associées à une probabilité accrue de LMS, y compris le statut post ménopausique (p < 0,001, OR 3,08), les symptômes de pression (p = 0,002, OR 2,7), les saignements post ménopausiques (p = 0,001, OR 5,01), nombre de neutrophiles $27,5 \times 10^9/L$ (p < 0,001, OR 5,72), taux d'hémoglobine < 118 g/L (p = 0,037, OR 2,22), résultats de la biopsie endométriale d'atypie cellulaire ou de néoplasie (p = 0,001, OR 9,6) et une taille de masse ≥ 10 cm sur l'imagerie radiologique (p < 0,0001, OR 8,52).

Cette étude a identifié des variables cliniques préopératoires facilement disponibles et facilement identifiables qui peuvent être mises en œuvre dans la pratique clinique pour discerner les personnes à haut risque de LMS, pour des investigations plus approfondies chez les femmes présentant des symptômes de léiomyome. (Figure 63).

Age

-Statut post-ménopause

Symptômes

-Pression

-saignement post-ménopause

Numération de la formule sanguine-Hb (≤ 118 g/l)-Neutrophiles ($\geq 7.5 \times 10^9$ /L)**Biopsie endométriale**

-Atypies

-néoplasie



IRM pelvien

Figure 63 : Variables préopératoires faisant suspecter un LMS

Tableau 10 : Comparaison des paramètres préopératoires entre les groupes

léiomyome et LMS :

| Paramètre | No. LMA (%) N=159 | No. LMS (%) N=31 | p=Value | OR (95%CI) |
|--|----------------------|---------------------|---------|------------|
| Post-ménopause | 39(24.7) | 30(56.7) | <0.001 | 3.08 |
| Pression | 24(15.1) | 31(38.7) | 0.002 | 2.7 |
| Saignement Postménopausique | 13(33.3) | 17(82.4) | 0.001 | 5.01 |
| Atypies/néoplasie | 5(6.5) | 10(40) | 0.001 | 9.6 |
| Hb ≤ 118 g/l | 28(25) | 30(56.7) | 0.037 | 2.22 |
| Neutrophiles $\geq 7.5 \times 10^9$ /L | 9(8) | 30(33.3) | <0.001 | 5.72 |
| Masse ≥ 10 cm | 30(29.1) | 27(77.8) | <0.001 | 8.52 |

LMA : léiomyome

LMS : léiomyosarcome

OR : Odds ratio

Tableau 11 : Variables démographiques des patients entre les groupes léiomyome et

LMS

| Demographic | Subcategory | No. LMA (%) | No. LMS (%) | p-Value |
|---|----------------|-------------|-------------|---------|
| Age | 31–40 years | 11 (6.9) | 2 (6.5) | 0.28 |
| | 41–49 years | 90 (56.6) | 13 (46.9) | |
| | >50 years | 58 (36.5) | 16 (51.6) | |
| Ethnicity | White British | 141 (88.7) | 26 (96.3) | 0.53 |
| | Asian British | 6 (3.8) | 1 (3.7) | |
| | Black British | 2 (1.3) | 0 | |
| | Other | 10 (6.3) | 0 | |
| Body Mass Index (kg/m ²) | <20 | 4 (2.5) | 0 | 0.62 |
| | 20–29 | 84 (52.8) | 17 (56.7) | |
| | 30–39 | 62 (40) | 10 (33.3) | |
| | >40 | 9 (5.7) | 3 (10) | |
| Parity | Nulliparous | 10 (9.1) | 5 (20) | 0.44 |
| | 1 | 23 (20.9) | 2 (8) | |
| | 2 | 49 (44.6) | 13 (52) | |
| | 3 | 21 (19.1) | 4 (16) | |
| | 4 | 5 (4.6) | 1 (4) | |
| | 5+ | 2 (1.8) | 0 | |
| Menopausal status | Premenopausal | 119 (75.3) | 13 (34.3) | <0.001 |
| | Postmenopausal | 39 (24.7) | 17 (56.7) | |

LMA = Leiomyoma. LMS = Leiomyosarcoma.

Le diagnostic de sarcome utérin est rarement posé cliniquement ou radiologiquement. La plupart des diagnostics sont basés sur des pièces opératoires de myomectomie ou d'hystérectomie.

Dans notre série, le diagnostic de sarcome utérin était connu en préopératoire avec une preuve histologique chez seulement 3 patientes grâce aux prélèvements histologiques (curetage et hystérocopie avec biopsie), dans les autres cas, le diagnostic positif de sarcome a attendu l'analyse histologique de la pièce d'hystérectomie.

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

Dans la série de Gonzalez–Bosquet et collaborateurs [215] 52,6 % des cas attendait l'analyse histologique de la pièce d'hystérectomie pour le diagnostic de sarcome utérin, Et dans celle de Nickie–Psikuta [221], regroupant 310 sarcomes utérins dans 80 % des cas.

Sagae et collaborateurs [216] ont signalé dans leur série que 75% des ESS et 65% des LMS étaient constatés comme myomes bénins et c'est l'étude anatomopathologique de la pièce opératoire qui a rectifiée le diagnostic.

La contribution des prélèvements histologiques au sarcome utérin est encore très limitée et le taux de faux négatifs ne peut être ignoré. La raison de cette faible sensibilité est que la biopsie endométriale, que ce soit avec une curette tranchante ou une résection hystéroscopique, ne porte que la muqueuse endométriale, et ne permet pas de diagnostiquer des sarcomes à développement intramural.

L'incidence de la LMS chez les patientes subissant une hystérectomie pour suspicion de léiomyome a fait l'objet de multiples études ; par conséquent, dans la série de Leibsohn et al. [217] Regroupant 1429 patientes ayant subi une hystérectomie pour fibromes bénins, le taux de LMS était de 0,49 %.

Parker et al, [218] ont retrouvé un seul cas de LMS (taux de 0,08 %) dans leur série de 1332 patientes opérées pour des pathologies utérines présumées léiomyomateuses, (dont 371 comportant cette notion d'augmentation rapide de volume), et récemment Liang et al. [219] a signalé dans une série de 1297 patientes qui ont subi une hystérectomie pour des symptômes causés par des LM, l'incidence de diagnostic a posteriori pour LMS était de 0,23%. Cependant, pour les femmes de plus de 60 ans, ce taux est supérieur à 1%. [220]

VI. 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 abdominal et gynécologique ; un examen locorégional (toucher vaginal associé aux palpations abdominales 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.

→ 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 possiblement secondaires à ce cancer.

→ 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.

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

→ 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.

→ 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 indispensables à la bonne prise en charge.

VII. Classification de FIGO 2009 et TNM 2017 (8^{ème} édition) :

Léiomyosarcome, sarcome du stroma endométrial : [470]

| Catégorie T | Catégorie N | Catégorie M | Stades FIGO | Définition |
|-------------|---------------|-------------|------------------|--|
| 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 sur 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 |

Adénosarcome : [470]

| 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 |
| M1 | Stade IVB | métastases à distance incluant les ganglions extra-abdominaux y compris les ganglions inguinaux |

VIII. TRAITEMENT :

Les choix thérapeutiques du Sarcome utérin dépendent de la classification anatomochirurgicale FIGO 2009. Les recommandations ont été actualisées par l'Institut National du Cancer (INCa) pour les cancers du corps de l'endomètre, et ont établi les règles thérapeutiques et indications à suivre en général dans le cadre des sarcomes utérins, ainsi que la priorité de traitement selon le stade de chacune de nos patientes.

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.

A.) But :

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. [224,225]

Il n'existe que très peu de données concernant la radiothérapie pelvienne dans la pathologie sarcomateuse. Celle-ci est indiquée en cas de stade plus avancé après une chirurgie complète afin de limiter le risque de récurrence mais sans preuve d'amélioration de la survie globale. La radiothérapie pelvienne est réalisée de manière ciblée après évaluation des comorbidités de la patiente et de ses antécédents d'irradiation, en adjuvant ou en néoadjuvant en fonction du type histologique et du stade du sarcome utérin.

B.) Moyens :**1) Chirurgie :****1-1) Chirurgie Radicale :****1-1-1) 1^{ère} Circonstance : Diagnostic connu ou suspecté en pré- ou peropératoire :**

Le diagnostic peut être suspecté en préopératoire par un contexte particulier (croissance rapide d'une masse utérine chez une patiente en post ménopause) ou prouvé lors d'un prélèvement histologique, le diagnostic peut aussi être évoqué en 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%). [226]

1-1-1-1) Modalités chirurgicales au stade initial :**a) Hystérectomie totale :*****+ Voies d'abord :***

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

La laparotomie, en particulier la laparotomie médiane est la voie de choix, surtout en cas d'utérus volumineux [225,227]

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. [225] 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. [225]

+ Intervention chirurgicale :

L'intervention débute par une exploration de la totalité de la cavité abdominopelvienne à la recherche d'une extension locorégionale de la tumeur (pelvis, péritoine, aires ganglionnaires pelvienne et lomboaortique, foie). Tout élément suspect est prélevé. Une cytologie péritonéale doit être réalisée. L'intervention de référence est l'hystérectomie totale extrafasciale avec annexectomie bilatérale, en cas d'atteinte du col, l'hystérectomie doit être élargie aux paramètres.



Figure 64 : Pièce opératoire d'hystérectomie pour sarcome du stroma endométrial



Figure 65 : Hystérectomie emportant une masse sus utérine pour un Sarcome de bas grade localement avancé.

+ Rôle du morcellement :

Avec l'avènement de la chirurgie mini-invasive, le morcellement laparoscopique a permis aux chirurgiens d'enlever de gros myomes utérins sans avoir à effectuer de chirurgie ouverte. Cela a également garanti aux femmes de faire l'expérience d'un nombre réduit de complications périopératoires et une récupération plus rapide. [228]

En novembre 2014, comme le risque de morcellement d'un sarcome utérin occulte pourrait aggraver les résultats de survie en raison d'une potentielle dissémination intra-abdominale de la maladie, la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a publié une communication sur la sécurité avec un avertissement concernant l'utilisation des dispositifs de morcellage électromécanique pour les femmes subissant une myomectomie/hystérectomie [229]. Cependant, certaines critiques ont été soulevées avec le temps lors du rapport de la FDA. Dans l'ensemble, le risque de morcellement d'une malignité occulte estimé dans l'examen de la FDA était de 1/352 pour toute malignité utérine et de 1/498 pour les LMS.

De nombreuses critiques ont été formulées à l'encontre de ce rapport, telles que le manque d'informations concernant le processus de dépistage des femmes subissant un morcellement utérin dans les études incluses dans l'examen de la FDA [230,231]. Sur ce sujet, une grande étude a été réalisée à l'hôpital John Hopkins, qui comprenait 2 137 cas d'hystérectomie et de myomectomie correctement dépistés. Ils n'ont trouvé qu'un seul cas dans lequel une femme a subi un morcellement d'un sarcome utérin occulte sur une période de 10 ans. [232]

En raison de toutes les critiques liées au rapport de la FDA, plusieurs grandes études ont estimé que l'incidence du sarcome utérin occulte chez les femmes subissant une intervention chirurgicale pour des fibromes présumés bénins était en réalité bien inférieure à celle citée par la FDA, de l'ordre de 1 sur 1700 à 7 sur 100000 femmes subissant une hystérectomie. [233,234]

D'autre part, plusieurs études ont déployé des efforts pour soutenir la communication de la FDA. Dans un récent examen systématique et méta-analyse de 60 études, Bogani et al ont constaté que le morcellement était un facteur pronostique négatif indépendant pour la survie. Il s'est avéré augmenter le taux global (62 % contre 39 % ; OR : 3,16 (IC à 95 % : 1,38, 7,26)) et le taux de récurrence intra-abdominale (39 % contre 9 % ; OR : 4,11 (IC à 95 % : 1,92, 8,81)) ainsi que le taux de mortalité (48 % contre 29 % ; OR : 2,42) [235]. Des résultats superposables ont été rapportés dans une revue du groupe MITO, suggérant que le morcellement augmente le risque de décès chez les patientes atteintes de LMS non diagnostiquées. Etant donné que le LMS a un taux de récurrence élevé après la chirurgie, l'impact réel du morcellement sur la survie n'est pas franchement adressable. Cependant, cette procédure peut avoir un impact plus néfaste sur la survie des patients atteints d'une tumeur à plus faible risque de dissémination, telle qu'une ESS de bas grade ou une tumeur musculaire lisse à potentiel incertain (STUMP). [236]

b) Chirurgie annexielle :

L'annexectomie est justifiée par le risque d'extension tumorale mais également par la positivité des récepteurs hormonaux dans certains types de sarcome. Cela est surtout recommandé en cas de sarcome du stroma endométrial de bas grade du fait de la présence fréquente des récepteurs hormonaux pour ce type de tumeur. En cas de sarcome indifférencié et de léiomyosarcome, l'annexectomie n'a pas prouvé son intérêt mais on retrouve 4 % d'atteinte annexielle en cas de léiomyosarcome [237]. Compte tenu de la possibilité de localisations secondaires ovariennes, la réalisation d'une annexectomie bilatérale semble préférable, quelle que soit l'expression des récepteurs hormonaux.

c) Omentectomie, lymphadénectomie :

Pour les LMS et les ESS, le risque de métastases ganglionnaires a été rapporté respectivement à 3 % et < 10 %, par conséquent, la lymphadénectomie de routine n'est généralement pas recommandée dans les stades précoces de la maladie (sauf en cas de suspicion d'adénopathie notée en imagerie préopératoire ou en peropératoire) pour réduire la morbidité liée à l'intervention. [238]

Une évaluation rétrospective de 1010 patients ESS par Barney et al. ont montré que seuls l'âge, le grade tumoral et le stade FIGO avaient un impact négatif sur la survie en analyse multivariée. L'ajout de lymphadénectomie à l'hystérectomie et au BSO n'a pas modifié la survie. [239]

Les mêmes résultats sont décrits dans une analyse rétrospective récente d'une large cohorte de patients LMS réalisée par Seagle et al. où la résection précoce et complète était le traitement le mieux démontré pour l'LMS. L'omission de la lymphadénectomie n'était pas associée à la survie. [240]

Kaku et al [241] 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 de très mauvais pronostic ; selon l'étude de Kaku et al. [242] 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. [241]

Tableau 12 : Taux de métastases ganglionnaires dans les léiomyosarcomes Utérins

| Auteurs | N | Prélèvement histologique (N) | Métastases ganglionnaires | |
|---------------------|-------------|------------------------------|---------------------------|------------|
| | | | N | % |
| Chen1989 [426] | 29 | 4 | 3 | 75 |
| Major1993 [277] | 59 | 7 | 2 | 3,5 |
| Goff1993 [427] | 21 | 15 | 4 | 26,7 |
| Gadducci 1996 [428] | 126 | 7 | 4 | 29 |
| Ayhan1997 [429] | 63 | 34 | 3 | 8,8 |
| Leitao2003 [227] | 37 | 37 | 3 | 8,1 |
| Giuntoli 2003 [258] | 208 | 36 | 4 | 11 |
| Wu2006 [263] | 51 | 21 | 0 | 0 |
| Park 2008 [430] | 46 | 11 | 0 | 0 |
| Kapp 2008 [237] | 1396 | 348 | 23 | 6,6 |
| Koivisto2008 [370] | 39 | 15 | 0 | 0 |
| Total | 2066 | 585 | 44 | 7,5 |

Tableau 13 : Taux de métastases ganglionnaires dans le sarcome du stroma
endométrial

| Auteurs | N | Prélèvement histologique (N) | Métastases ganglionnaires | |
|---------------------------------|------|------------------------------------|---------------------------|-------------|
| | | | N | % |
| Goff 1993 [427] | 10 | 7 | 0 | 0 |
| Gadducci 1996 [280] | 26 | 2 | 0 | 0 |
| Ayhan 1997 [136] | 8 | 4 | 0 | 0 |
| Rlopel 2005 [414] | 15 | 8 | 3 | 37 |
| Reich 2005 [413] | 64 | 9 | 3 | 33 |
| Li 2005 [428] | 36 | 12 | 0 | 0 |
| Amant 2007 [415] | 31 | 6 | 1 | 16 |
| Leath 2007 [287] | 72 | 23 | 2 | 9 |
| Li 2008 [431] | 37 | 1 | 0 | 0 |
| Park 2008 [430] | 37 | 17 | 17 | 2 |
| Shah 2008 [247] | 383 | 100 | 7 | 7 |
| Chan 2008 [410] | 831 | 282 | 28 | 9,9 |
| Signorelli 2010 [432] | 64 | 19 | 3 | 16 |
| Dos Santos 2011 [317] | 94 | 36 | 7 | 19,4 |
| Total | 1708 | 526 | 56 | 10,6 |

d) Ovariectomie :

En ce qui concerne le rôle de l'ovariectomie chez les femmes préménopausées atteintes de LMS, les données restent floues. Une revue rétrospective de 1395 patients atteints de léiomyosarcome a montré que les prédicteurs indépendants de la survie spécifique à la maladie comprenaient l'âge, la race, le stade, le grade et la chirurgie primaire. L'ovariectomie n'a pas eu d'impact sur la survie. [243] Globalement, étant donné que le risque de métastases ovariennes a été rapporté à 4%, la conservation ovarienne peut être envisagée, sans compromettre les résultats de survie, sur une évaluation au cas par cas, uniquement avec un statut négatif des récepteurs hormonaux documenté. [238,244]

Les données sur la conservation ovarienne pour l'ESS sont également controversées. Une revue récente de 112 patients atteints de ESS de bas grade a soutenu le rôle de l'ovariectomie pour prolonger la survie sans progression. [245]

L'incertitude sur ce sujet est montrée dans une autre revue récente publiée par Nasioudis et al. Ils comprenaient une cohorte de 1482 femmes atteintes d'un sarcome utérin limité à l'utérus. L'ovariectomie n'était pas associée à de mauvais résultats oncologiques pour les femmes atteintes de LMS, mais aucune conclusion n'a pu être tirée pour celles atteintes de ESS de bas grade [246]. De plus, une autre série n'a rapporté aucun impact sur la survie des patientes ESS de bas grade traité par préservation ovarienne [247].

Dans l'ensemble, bien que des preuves supplémentaires soient nécessaires, nous pouvons conclure que la HT avec BSO devrait être le traitement de base initial et de sauvetage pour les patients atteints d'ESS de bas grade. Des procédures d'épargne ovarienne pourraient être envisagées chez les jeunes femmes, en fonction du statut des récepteurs hormonaux tumoraux ; cependant, un suivi à long terme devrait être obligatoire [248]. Concernant les sarcomes indifférenciés de haut grade, la chirurgie impliquant HT et BSO est recommandée en raison de l'agressivité de la maladie. [249]

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 [250,251], 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.

e) Stadification péritonéale :

Prélèvements histologiques :

La pierre angulaire du diagnostic préopératoire des tumeurs utérines est le prélèvement endométrial.

Le curetage après dilatation, qui nécessite une anesthésie générale a longtemps 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'une sténose cervicale par exemple.

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

Seule l'hystérocopie avec biopsie orientée permet un dépistage avec fiabilité. L'hystérocopie 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.

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 vu qu'ils ne permettent qu'une simple abrasion de la muqueuse endométriale empêchant ainsi le diagnostic des sarcomes dérivant du muscle utérin ou du mésenchyme.

Une des plus importantes études rétrospectives menées par Bansal et al [252] 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 atteintes de sarcomes utérins.

Prélèvements cytologiques :

Dans une étude menée sur 63 cas, 15 ont été diagnostiqués avec un sarcome utérin (groupe sarcome) et 48 avaient des tumeurs bénignes (groupe bénin). L'analyse univariée a indiqué que la cytologie de l'endomètre était parmi d'autres un prédicteur significatif du sarcome utérin dans les deux groupes.

Une cytologie endométriale anormale peut également être observée si le sarcome utérin fait saillie dans la cavité utérine (Oda et al. ; Ito et al.) [253,254]. Cependant, ces résultats ne sont pas suffisamment précis pour faire un diagnostic préopératoire de sarcome utérin. En pratique, une hystérectomie et un examen histopathologique sont nécessaires pour différencier le sarcome utérin du myome utérin, la tumeur gynécologique la plus fréquente.

Lors de l'examen cytologique préopératoire de l'endomètre, les anomalies de classe III ou plus ont été considérées comme positives pour le sarcome utérin. La classe III est définie comme le stade où les cellules peuvent montrer des atypies cellulaires ou structurelles mais ne sont pas des cellules malignes. Alors que la sensibilité des résultats cytologiques anormaux était faible (0,33), la spécificité était élevée (0,93) et des résultats anormaux ont été observés dans un nombre significativement plus élevé de cas dans le groupe sarcome.

Dans la présente étude, ils ont trouvé que la cytologie de l'endomètre est un outil d'évaluation très utile. Oda et al. ont suggéré que la présence de « cellules géantes fusiformes ou multinucléées avec un cytoplasme rare ; des noyaux hyperchromatiques relativement gros ; et des nucléoles visibles » dans les résultats de la cytologie de l'endomètre peut être une indication de sarcome utérin. Cependant, le diagnostic préopératoire du sarcome utérin à partir de la cytologie de l'endomètre ou de la biopsie de l'endomètre peut ne pas être possible sans croissance tumorale dans la cavité utérine.

1-1-1-2) Chirurgie dans les stades avancés :

Comme décrit par de multiples preuves, le traitement principal du sarcome utérin de stade avancé reste la chirurgie. Pour les LMS, une cytoréduction agressive semble être associée à une survie prolongée [255], même si dans certaines séries, l'amélioration de la survie après cytoréduction au stade avancé de la maladie n'est retrouvée que pour la survie sans progression mais pas pour la survie globale. Par conséquent, la sélection des candidats chirurgicaux doit être traitée avec soin et l'amélioration de la SSP [survie sans progression] doit être mise en balance avec la morbidité de la chirurgie. [256]

Les mêmes conclusions peuvent être tirées pour le ESS. Une revue systématique a montré que la résection chirurgicale est appropriée à la fois pour les patients atteints d'une maladie à un stade précoce (I ou II) et pour ceux atteints de tumeurs résécables à un stade avancé (III ou IV) [257]. De plus, l'ablation des ganglions lymphatiques volumineux doit être considérée comme faisant partie de la procédure de cytoréduction, c'est pourquoi une inspection est recommandée.

Peu de preuves montrent que la chirurgie peut également avoir un rôle dans le cadre récurrent du sarcome utérin. Dans une étude rétrospective réalisée par Giuntoli et al., la chirurgie cytoréductrice secondaire s'est avérée prolonger la survie dans un

groupe sélectionné de patients atteints de LMS. Également, dans leur série, ni la chimiothérapie ni la radiothérapie n'étaient associées à une amélioration des résultats dans ce groupe de patients [258]. Le même résultat a été obtenu dans une étude rétrospective japonaise plus récente, qui comprenait 18 femmes atteintes d'un sarcome utérin récurrent. Ils ont trouvé que la chirurgie cytoréductrice secondaire a conduit à un avantage de survie dans ce groupe de patients. [259]

Dans l'ensemble, malgré tous les efforts chirurgicaux et médicaux pour fournir des traitements adéquats et prolongeant la vie, le pronostic du sarcome utérin reste assez sombre, avec un taux de récurrence après chirurgie compris entre 50 % et 70 % et un taux de survie à cinq ans aussi bas que 30 % [260]. Il a été démontré par de multiples preuves que l'âge avancé semble être associée à un résultat clinique défavorable. En particulier, dans une série rétrospective de 51 patients LMS, un âge supérieur à 50 ans était associé à un risque accru de décès de 11,07 ($p = 0,017$) en analyse multivariée. (Tableau 14) [261–263]

Tableau 14 : Différents facteurs pronostiques du Sarcome Utérin :

FIGO stade > II

Age > 50 ans

Taille de la tumeur (5 ans OS : Taille < 50mm :64,0% ; 50-100 mm 56,4% ; >100 mm 29,3%)

Récepteur à la progestérone négative

Nombre de Mitoses élevé (> 10 mitoses/10 HPF)

CRP préopératoire élevé (> 3,5 mg/dl)

Les recommandations pour la prise en charge chirurgicale des LMS et des ESS sont résumées dans le tableau 15.

Tableau 15 : Recommandations du traitement chirurgical dans LMS et ESS :

| Procédure | LMS | ESS | Niveau d'évidence |
|---|--------------------------------|---|-------------------|
| Hystérectomie Total | Recommandé | Recommandé | IV |
| Salpingo-ovariectomie bilatérale | Recommandé | Recommandé | IV |
| Lymphadénectomie systématique au Stade I | Non Recommandé | Non Recommandé | IV |
| Cytoréduction en cas de tumeur métastatique | Recommandé | Recommandé | IV |
| Préservation ovarienne chez la femme jeune | Optionnel si ER-PR Négative | Non Recommandé | IV |
| Chirurgie préservant la fertilité | Non Recommandé | Optionnel chez des patients sélectionnés | V |

I. Données probantes provenant d'au moins un grand essai randomisé et contrôlé de bonne qualité méthodologique (faible potentiel de biais) ou de méta-analyses d'essais randomisés bien menés sans hétérogénéité

II. Petits essais randomisés ou grands essais randomisés avec suspicion de biais (qualité méthodologique inférieure) ou méta-analyses de ces essais ou d'essais dont l'hétérogénéité a été démontrée

III. Études de cohorte prospectives

IV. Études de cohorte rétrospectives ou études cas-témoins

V. Études sans groupe témoin, rapports de cas, avis d'experts

Tableau 16 : Impact sur la survie de la chirurgie des sites de récurrence des sarcomes utérins

| Etude | Total patients (Nombre de sarcomes utérins) | Type histologique | Sites de récurrence | Résultats |
|------------------------------------|---|---|--|---|
| Anderson et al [433] (2001) | 19 (12) | LMS, SSE, Sarcomes tissus mous | Poumon | Survie médiane 25 mois dans le groupe des LMS |
| Anraku et al [434] (2004) | 133 (11) | LMS, cancer du col utérin, choriocarcinome, adénocarcinome utérin | Poumon | Survie à 5ans 37.9% dans le groupe des LMS |
| Bernstein-Molho et al [435] (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 [436] (2006) | 70 (41) | LMS, SSE, adénocarcinome, choriocarcinome | Poumon | Survie à 5ans 46.8%; survie à 10 ans : 34.3% tous types histologiques confondus |
| Giuntoli et al [258] (2007) | 128 (128) | LMS | Pelvis, abdomen, cavité thoracique | Survie médiane: 2 ans |
| Leitao et al [227] (2002) | 41 (41) | LMS | Pelvis, poumon, abdomen, os | Survie à 2 ans 71% |
| Levenback et al [251] (1992) | 45 (45) | LMS, SSE, carcinosarcomes | Poumon | Survie à 5ans: 43% Survie à 10ans : 35% |

1-1-2) 2^{ème} Circonstance : 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 [264] 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.

1-2) Chirurgie Conservatrice : Chirurgie préservant la fertilité :

La chirurgie préservant la fertilité dans les sarcomes utérins est un sujet extrêmement critique. Dans la littérature actuelle, un nombre limité d'auteurs ont investigué ce sujet et très peu de preuves peuvent soutenir cette prise en charge, qui peut parfois être préconisée lors du diagnostic de sarcome fait suite à une myomectomie chez une patiente jeune et nullipare.

La seule série sur la prise en charge conservatrice à des fins de fertilité pour LMS a été publiée en 1998 et a inclus 8 patients avec un diagnostic de LMS après myomectomie entre 1982 et 1996. Le suivi médian était de 42 mois. 3 grossesses ont été enregistrées et 2 d'entre elles ont eu un accouchement spontané à terme. La troisième patiente présentait des métastases au moment de la césarienne et est décédée de la maladie 26 mois après le diagnostic. Sur la base de leur expérience, les auteurs ont conclu que certains cas de LMS pourraient être pris en charge de manière conservatrice chez les femmes nullipares souhaitant une grossesse. Un suivi strict est obligatoire et à la fin de la vie reproductive, un traitement radical pourrait être envisagée [265]. Compte tenu des difficultés de reconnaissance histologique de cette maladie et de la nécessité d'un examen histopathologique dans les centres de référence, le comportement clinique différent de ces patientes peut s'expliquer par un diagnostic primaire erroné. Il faut noter que deux patientes qui ont subi une deuxième opération, 24 et 16 mois après la première chirurgie, ont été diagnostiquées finalement comme léiomyomes bénins. Certaines grossesses réussies ont été signalées pour le ESS géré de manière conservatrice ; cependant, les données sur la survie sont limitées. [266,267]

Globalement dans la littérature, 34 cas d'ESS pris en charge de manière conservatrice sont rapportés et parmi eux, 17 patientes (50%) ont été conçus. Quinze récurrences sont documentées après un suivi médian de 15 mois (extrêmes 3-52) avec un seul décès de maladie. [268]

En raison du manque de preuves solides et de la nature agressive de ces tumeurs, la chirurgie préservant la fertilité pour LMS est encore une procédure expérimentale et ne devrait pas être recommandée jusqu'à ce que d'avantages preuves soient fournies. Cependant, les données de survie des patientes ESS bas grade gérées de manière conservatrice sont plus rassurantes et peuvent donc représenter une option chez les femmes nullipares sélectionnées .

2) Radiothérapie :

Le rôle de la radiothérapie adjuvante dans la prise en charge curative du sarcome utérin reste un sujet de débat actif. Des études plus importantes ont rapporté des taux de contrôle local à 5 ans de 38 à 43 %, ce qui suggère que les approches thérapeutiques actuelles pourraient ne pas être suffisantes pour éradiquer complètement la maladie pelvienne. [269–271] Ces tumeurs étant rares, elles ne représentent que 2 à 5 % de tous les néoplasies utérins, les données guidant l'utilisation de la radiothérapie adjuvante est limitée [272].

Seuls deux essais de phase III contrôlés randomisés ont été publiés avec la radiothérapie adjuvante comme question d'étude, et les deux étaient en proie à un nombre limité de participants et à une accumulation lente. [273,274] Les données restantes sont constituées d'études rétrospectives portant sur une seule institution et d'analyses de grandes bases de données, qui sont sujettes à leurs biais inhérents.

Les trois sous-types histologiques distincts de sarcome utérin sont le léiomyosarcome (LMS), le sarcome stromal de l'endomètre (ESS) et l'adénosarcome. Chacun a un comportement clinique différent pour lequel une thérapie sur mesure est essentielle. En raison du petit nombre de participants, la plupart des rapports ont regroupé ces sous-types en une seule catégorie, ce qui complique l'interprétation des données par les cliniciens.

2-1/ Radiothérapie Externe :

La radiothérapie adjuvante consiste généralement en une radiothérapie externe visant le bassin, pour traiter les résidus tumoraux dans les ganglions lymphatiques pelviens et le lit chirurgical après une hystérectomie totale (HT), une salpingo-ovariectomie bilatérale (BSO) et un prélèvement des ganglions lymphatiques pelviens ou para-aortiques.

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.

2-1-1) Leiomyosarcome (LMS) :

Le léiomyosarcome utérin partage une histoire naturelle similaire à celle des carcinosarcomes, car tous les deux ont une forte propension aux métastases à distance survenant de façon précoce. Les données provenant d'études randomisées et de plus grandes études rétrospectives sont résumées dans le tableau 17.

Dans l'étude chirurgicale et pathologique du Gynecologic Oncology Group (GOG), 13 des 59 femmes atteintes de léiomyosarcomes utérins ont reçu une radiothérapie adjuvante [277]. Aucune de ces femmes n'a eu de première récurrence au niveau du bassin, contrairement à huit femmes sur 46 ayant récidivé au niveau du bassin n'ont pas reçu de radiothérapie adjuvante.

En raison du faible nombre de participantes, une analyse statistique formelle n'a pas été réalisée.

Cependant, on peut observer que la radiothérapie locale peut améliorer les taux de contrôle local. Un autre résultat important de cette étude est la documentation prospective du faible taux de nodules lymphatiques occultes (3,5%), ce qui justifie la pratique de ne pas effectuer de curage ganglionnaire de routine pour ces tumeurs.

L'essai EORTC-GCG a montré des taux d'échec local similaires entre la radiothérapie (20%) et l'observation (24%) dans l'étude cohorte du LMS. [275] En cas

de rechute locale isolée, les femmes du groupe radiothérapie ont obtenu de meilleurs résultats (2 % contre 14 %). Ces résultats concordent avec ceux de l'étude de Sampath et al, [276] qui ont constaté que les femmes atteintes de LMS (n ¼ 920) recevant une radiothérapie adjuvante avaient un taux d'échec local significativement réduit à 5 ans, de 2 %, par rapport à 16 % dans le groupe chirurgie seule ($P < 0,05$). [276]

Les investigateurs de l'étude EORTC sont fortement opposés à la radiothérapie adjuvante pour le LMS en raison des taux plus élevés de métastases à distance (54 % contre 33 %) dans le groupe radiothérapie adjuvante. Alors que le contrôle local de la maladie s'est amélioré, les sites à distance ont pu être un lieu d'échec initial plus fréquent.

En outre, une différence marquante a été constatée dans le nombre d'échec isolé à distance dans le groupe d'observation (sept sur 49 [14%]), comparé au groupe de radiothérapie (18 sur 50 [36%]). Ceci peut être attribué à des différences dans l'étendue de la maladie, bien que ces femmes aient été désignées comme étant de stade I. La taille de la tumeur n'a pas été indiquée dans l'essai EORTC.

L'étude 2009 de l'International Fédération internationale d'oncologie gynécologique de 2009 présente un nouveau schéma pour le LMS, le stade 1 étant divisé en 1A (< 5 cm) ou 1B (> 5 cm) [278]. Cependant, de nombreuses tumeurs dépassent largement les 5 cm et, bien qu'elles soient encore confinées dans l'utérus, elles sont plus susceptibles d'avoir un potentiel métastatique plus élevé que les tumeurs proches du seuil de 5 cm. Dans un tel scénario, où le taux de métastases à distance est élevé, la radiothérapie peut ne pas présenter de bénéfice clinique significatif. Une stratification supplémentaire de la taille de la tumeur au-delà de 5 cm peut faire apparaître des différences importantes dans les schémas de comportement. Comme 50 femmes atteintes de LMS sont incluses dans chaque partie de l'essai EORTC-GCG, un déséquilibre dans la taille des tumeurs confinées dans

l'utérus a pu avoir eu un effet plus prononcé et pourrait expliquer les taux d'échec à distance isolés plus élevés dans le groupe radiothérapie.

Giuntoli et al. [279] ont publié une étude rétrospective portant sur 208 femmes atteintes de LMS, toutes ayant subi une intervention chirurgicale comme traitement primaire. La plupart étaient de bas grade (43 %) et 38 % étaient de grade 3. Trente-six femmes ont reçu une radiothérapie pelvienne adjuvante. Ils ont rapporté une tendance ($P \approx 0,056$) d'amélioration de la survie spécifique à la maladie en faveur du groupe de radiothérapie, ce qui a conduit à une analyse cas-témoins qui a été rapportée dans la même publication. Trente et une femmes ont été incluses dans chaque groupe, appariées de manière égale par stade, âge et grade ; Là encore, une tendance à l'amélioration de la survie spécifique à la maladie a été observée dans le groupe radiothérapie ($P \approx 0,076$). Bien que les pourcentages d'échecs locaux bruts n'aient pas été rapportés, les investigateurs ont déclaré que la radiothérapie adjuvante réduisait significativement le risque de récurrences locales pelviennes ($P \approx 0,011$).

Dans une étude rétrospective portant sur 126 femmes, Gadducci et al. [280] n'ont pu détecter aucune récurrence pelvienne chez 17 femmes diagnostiquées avec une maladie de stade I-II et ayant reçu une radiothérapie adjuvante, alors que deux femmes sur 73 (16%) ayant subi une intervention chirurgicale seule ont eu une récurrence pelvienne [280]. 6 des 17 patientes (35%) ayant reçu une radiothérapie adjuvante ont souffert d'un échec isolé à distance, par rapport à 17 des 73 (23%) femmes dans le groupe chirurgie seule. Cette étude confirme également que la diminution des échecs locaux est évidente pour les femmes recevant une radiothérapie adjuvante.

En raison des taux élevés d'échec métastatique initial dans le LMS, le rôle de la radiothérapie adjuvante continue d'être très débattu, comme le reflètent les directives de consensus publiées par le NCCN (National Comprehensive Cancer Network), qui autorisent la radiothérapie pelvienne dans la catégorie 2B. [281]

Les données publiées sont limitées par le manque de stratification des résultats d'échec local par stade, grade, âge, et par l'utilisation non randomisée de la radiothérapie adjuvante. L'exception à cette règle est l'essai EORTC-GCG, qui était limité aux femmes de stade I-II, mais les résultats n'étaient pas séparés par âge ou par grade.

Dans notre série, les 3 patientes qu'on a pu suivre, atteintes de léiomyosarcomes ont reçu une radiothérapie adjuvante (50,4 grays en 28 séances) et une d'entre elles a récidivé à distance (hépatique) à 2 ans après la fin d'irradiation.

Tableau 17 : 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 [273] | RT- | I-II | 1988-2001 | 49 | 50.4Gy | 24% | 33% |
| | RT+ | | | 50 | | 20% | 54% |
| Etudes rétrospectives | | | | | | | |
| Sampath et al [296] | RT- | I-IV | 1980-2005 | 398 | Radiothérapie externe +/- curiethérapie | 16% | Non précisé |
| | RT+ | | | 131 | | 2% | |
| Sorbe et al [264] | RT- | I-II | 1975-2003 | 10 | 19.6-50Gy | 20% | Non précisé |
| | RT+ | | | 30 | | 17% | |
| Major et al [277] | RT- | I-II | 1979-1988 | 46 | Non précisé | 17% | 61% |
| | RT+ | | | 13 | | 0% | |
| Gadducci et al [280] | RT- | I-II | 1980-1994 | 64 | Mixte | 17% | 33% |
| | RT+ | | | 15 | | 0% | 33% |
| | RT- | III-IV | | 5 | | 60% | 40% |
| | RT+ | | | 5 | | 80% | 60% |
| Hornback et al [437] | RT- | I-II | 1973-1982 | 12 | 50-60Gy | 17% | Non précisé |
| | RT+ | | | 11 | | 18% | |
| Larson et al. [438] | RT- | I-IV | 1936-1981 | 69 | Mixte | 51% | Non précisé |
| | RT+ | | | 37 | | 38% | |
| Goff et al [427] | RT- | I-IV | 1981-1991 | 17 | Mixte | 50% | Non précisé |
| | RT+ | | | 4 | | 0% | |

2-1-2) Sarcome du Stroma endométrial (ESS) :

Il est désormais admis que le grade est le principal facteur déterminant l'issue des ESS. [284-288] Les ESS de bas grade ont un comportement indolent avec une survie globale élevée ponctuée de récurrences récupérables, une petite minorité d'entre eux mourant de leur maladie. [287]

En revanche, les ESS de haut grade se comportent comme les LMS et les carcinosarcomes de haut grade, avec une prédilection précoce pour les récurrences à distance et une faible survie à long terme. [285,287] Le terme " ESS de haut grade " est remplacé par " ESS de haut grade non différencié ", étant donné que ces tumeurs présentent peu de signes de différenciation des cellules stromales endométriales. [289]

Étant donné la rareté des sarcomes utérins, et le fait que les ESS sont moins fréquents que le sous-type précédemment évoqué, les données sont rares en ce qui concerne les résultats locaux. Contrairement aux LMS, il n'existe pas de données randomisées sur l'utilisation de la radiothérapie adjuvante. De plus, en raison des petits sous-groupes de patientes, la plupart des institutions n'ont pas rapporté leurs résultats par grade. Comme pour les autres sous-types de sarcomes utérins, la radiothérapie adjuvante n'a pas été associée à une amélioration significative de la survie globale. [284,288,290]

Cependant, plusieurs rapports ont suggéré une amélioration du contrôle local avec la radiothérapie adjuvante [282,285,291,292,293]. Gadducci et al. [285] ont fait un rapport sur 66 femmes atteintes d'ESS, dont 26 avaient des tumeurs de bas grade et 40 des tumeurs de haut grade. [285] Dans le groupe des tumeurs de bas grade, cinq des 16 femmes ayant bénéficié d'une intervention chirurgicale seule ont échoué localement, alors qu'aucune des trois femmes qui ont reçu la radiothérapie adjuvante n'a connu d'échec local. Les résultats dans le groupe de haut grade n'ont pas été stratifiés par l'utilisation de la radiothérapie pelvienne.

Sampath et al. [282] ont montré une diminution significative du taux de récurrence loco-régionale à 5 ans (8 % contre 2 % ; $P < 0,05$) avec la radiothérapie adjuvante par rapport à la chirurgie seule dans une analyse rétrospective de 376 femmes. Les résultats, cependant, n'ont pas été rapportés par grade. Bien que les données présentées soient généralement entachées d'un faible nombre de patientes, de l'hétérogénéité des patientes et le manque de stratification par grade, on peut apprécier qu'il existe un bénéfice local en faveur de la radiothérapie adjuvante.

Leath et al. [287] ont publié une étude multi-institutionnelle portant sur 106 femmes atteintes de ESS qui ont reçu une HT standard et une BSO suivie d'une observation ou de différentes interventions adjuvantes, notamment une radiothérapie adjuvante, une chimiothérapie et une hormonothérapie. [287] Une radiothérapie adjuvante a été administrée à 10 des 72 femmes atteintes de ESS de bas grade et à 11 des 31 femmes atteintes de ESS de haut grade. Bien que les résultats de l'échec n'aient pas été stratifiés en fonction du traitement adjuvant, le site le plus fréquent de l'échec initial était au niveau du bassin (11 sur 72 [15 %] pour le ESS de bas grade, et sept sur 31 [23 %] pour le ESS de haut grade). Six autres femmes présentant un ESS de bas grade ont connu un échec synchrone au niveau de l'abdomen et du pelvis.

Compte tenu des taux plus élevés d'échec local dans les ESS de haut grade, il serait raisonnable de recommander une radiothérapie adjuvante dans ce contexte. Il n'est pas certain que la toxicité et les risques à long terme de la radiothérapie peuvent être justifiés par un petit gain relatif de contrôle local. La décision d'utiliser ou non radiothérapie adjuvante doit être déterminée au cas par cas. Pour les ESS de bas grade à stade précoce, les directives de consensus du NCCN (National Comprehensive Cancer Network) recommandent l'observation, tandis que la radiothérapie et l'hormonothérapie sont réservées aux femmes dont la maladie est à un stade avancé.

[283]

Dans le cas d'un sarcome de haut grade ou d'un sarcome indifférencié de haut grade, le National Comprehensive Cancer Network accepte le recours à la radiothérapie adjuvante comme une option thérapeutique avec un niveau de soutien de catégorie 2B.

Tableau 18 : Effet de la radiothérapie adjuvante sur la récurrence locale des ESS

| Etudes | RT+/RT- | Stades | Années | N | Détails radiothérapie | Récurrence locale |
|-----------------------|---------|--------|------------|-----|---|-------------------|
| Sampath et al [296] | RT- | I-IV | 1980-2005 | 252 | Radiothérapie externe +/- curiethérapie | 7% |
| | RT+ | | | 131 | | 3% |
| Sorbe et al. [264] | RT- | I-II | 1975-2003 | 7 | 19.6-50Gy | 14% |
| | RT+ | | | 14 | | 0% |
| Gadducci et al [280] | RT- | I-II | 1980-1994 | 16 | Non précisé | 31% |
| | RT+ | | | 3 | | 0% |
| Berchuck et al. [291] | RT- | I-IV | 1970-1984 | 28 | Non précisé | 43% |
| | RT+ | | | 3 | | 0% |
| Piver et al [293] | RT- | I-IV | Avant 1984 | 29 | 40-49.9Gy | 55% |
| | RT+ | | | 5 | | 0% |

2-1-3) Adénosarcome :

Une seule étude publiée en 2013 par Tanner et al. [294] 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 [295] ne proposent pas de traitement adjuvant pour ce type d'adénosarcome contrairement aux adénosarcomes avec prolifération sarcomateuse qui doivent être traités selon les recommandations des sarcomes utérins de haut grade.

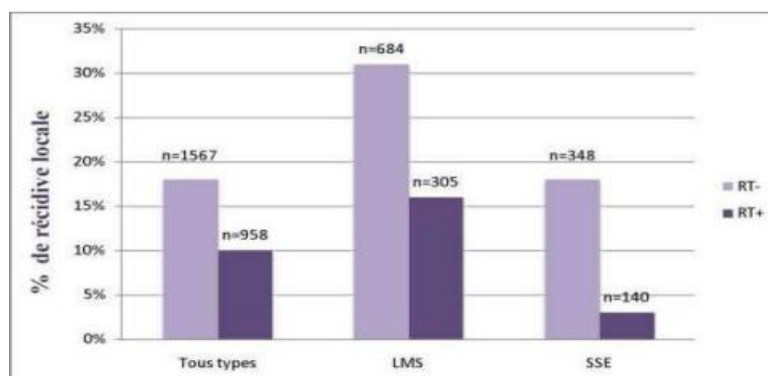


Figure 66 : Taux de récurrence locale des différents types histologiques de sarcomes utérins avec ou sans radiothérapie adjuvante à partir des données de la littérature

Tableau 19 : Effet de la radiothérapie sur la récurrence locale et la survie

| Références | Traitements | Effectifs | Rechute locale | Survie 2 |
|----------------------------------|------------------------------|-----------|----------------|---------------------------------------|
| Livi [298] | Chirurgie seule | 21 | 70% | np |
| | Chirurgie + Radiothérapie | 23 | 40% | np |
| HOFFMANN [58] | Chirurgie seule | 22 | 3/22 (14%) | 3 % |
| | Chirurgie + radiothérapie | 32 | 0/32 | 90 % |
| ECHT 63 patientes [140] | Chirurgie seule | 27 | 9/27 (33%) | 25 % |
| | Chirurgie + Radiothérapie | 36 | 0/36 | 44 % |
| CHI 38 patientes [301] | Chirurgie seule | 10 | 5/10 (50 %) | 63 % (stades I) 50 % (stades II) |
| | Chirurgie + radiothérapie | 28 | 6/38 (21 %) | 62 % (stades I) ; 40 % (stades II) |
| FERRER 103 patientes [270] | Chirurgie seule | 48 | 32/48 (66 %) | 37 % |
| | Chirurgie + radiothérapie | 55 | 14/55 (25 %) | 73 % |
| SHIMM [439] | Chirurgie seule | 10 | 7/10 (70 %) | np |
| | Chirurgie + radiothérapie | 14 | 7/14 (50 %) | np |
| GERSZTEN [440] | Chirurgie seule | 31 | 17/31 (55%) | np |
| | Chirurgie + radiothérapie | 29 | 1/29 (3 %) | np |

2-2/ 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. [298] 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 [296] en 2011 rejoint ces résultats. Contrairement à Livi et al [299] 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 [297] une curiethérapie n'est indiquée que chez les patientes jugées inopérables d'emblée en association avec la radiothérapie externe.

Dans notre série, aucune patiente n'a bénéficié d'une curiethérapie.

2-3/ Modalités de l'irradiation :

Les modalités d'irradiation externe dans le traitement des sarcomes utérins restent non standardisées, elles sont, le plus souvent, calquées sur celles utilisées dans le traitement des adénocarcinomes de l'endomètre. SOR 2006 [300].

☉ **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.[300]

☉ **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. [301,302] 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 antéropostérieurs 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.

3) Chimiothérapie :

3-1) Introduction :

La prise en charge selon les recommandations actuelles permet d'obtenir un taux de contrôle local satisfaisant, mais il semble essentiel de développer des stratégies thérapeutiques afin de diminuer celui de récurrence métastatique. Comme dans les autres tumeurs solides à haut potentiel métastatique, se pose la question d'une chimiothérapie adjuvante.

Les cytotoxiques les plus efficaces en phase métastatique ont été testés en situation adjuvante avec pour l'instant des résultats décevants, bien que l'intérêt de la chimiothérapie demeure incertain, il paraît tout de même logique de proposer une chimiothérapie adjuvante en cas de présence de facteurs pronostiques défavorables (grade histologique élevé, stade FIGO élevé, etc.) [311,312] d'autant plus que la patiente est jeune. Cependant elle ne doit cependant pas trop retarder l'irradiation.

3-2) Chimiothérapie adjuvante :

3-2-1) Léiomyosarcome :

Le risque de récurrence de la maladie après une hystérectomie sur LMS a été rapporté à 50%-70% à 2 ans. Le Gynecologic Oncology Group (GOG) a mené un essai randomisé de phase III sur la doxorubicine en comparaison avec l'observation pour

les LMS ou le carcinosarcome. Dans le sous-groupe des LMS, une réduction non significative de la récurrence a été rapportée avec la chimiothérapie (44% dans le groupe doxorubicine contre 61% dans le groupe observation). [313]

Le NCCN 2013 [314] 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

Une étude prospective menée par Hensley et al portant sur des LMS réséqués a évalué le rôle de quatre cycles de chimiothérapie adjuvante faite de gemcitabine adjuvante plus docetaxel ; 45% sont restés sans récurrence après 2 ans. Parmi les 18 femmes présentant une tumeur limitée à l'utérus, 59% étaient sans progression à 2 ans. La survie médiane sans progression (SSP) a dépassé 3 ans. En raison de l'efficacité de la doxorubicine dans le LMS avancé, l'étude suivante a été conçue pour offrir quatre cycles de gemcitabine plus docetaxel, suivis de quatre cycles de doxorubicine. Au total, 47 femmes présentant une tumeur limitée à l'utérus ont participé à l'étude. Avec un suivi médian de 27,4 mois, 78 % des femmes n'ont pas connu de progression de la maladie après 2 ans, et La survie médiane sans progression (SSP) était de 39,3 mois [315]. Cette étude a conduit à une étude conjointe de phase III du GOG et de l'EORTC sur l'administration de quatre cycles de gemcitabine et de docétaxel, suivis de quatre cycles de doxorubicine contre observation, dans des LMS limités à l'utérus.

3-2-2) Sarcomes du stroma endométrial :

L'ESS de bas grade a généralement des taux de réponse faibles à la chimiothérapie cytotoxique conventionnelle, et il n'y a aucune preuve pour soutenir son utilisation dans le cadre adjuvant. Cependant, près de 80 % des ESS expriment le récepteur des œstrogènes (ER) alpha et le récepteur du progestérone (PgR), offrant une opportunité pour une hormonothérapie adjuvante.

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. [316] ont indiqué que l'ifosfamide et la doxorubicine étaient considérées comme très actives dans les ESS.

Une étude a été menée par Li et al [317] 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.

3-2-3) Adénosarcome :

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 [320,321]. 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. [319]

3-3) Chimiothérapie palliatif (aux stades avancés, métastatiques ou récidivants) :

3-3-1) Monothérapie :

Malgré des investigations intensives comprenant de nombreuses études de phase II, le nombre de médicaments avec une activité reproductible en monothérapie > 15 % à 20 % est faible, à savoir les anthracyclines doxorubicine et épirubicine, l'ifosfamide, la gemcitabine, la dacarbazine et le témozolomide. Seuls quelques essais randomisés comparant des agents uniques ont été menés montrant une activité comparable de la doxorubicine et de l'épirubicine [322,323], de la doxorubicine et de l'ifosfamide [324], la supériorité de l'ifosfamide sur le cyclophosphamide [325], un manque d'activité du docétaxel à la fois dans le premier et deuxième traitement malgré une précédente étude positive. [326]

La gemcitabine a montré un taux de réponse de 21 % chez les patientes atteintes de léiomyosarcome utérin prétraité pour la plupart [327]. Le témozolomide a été étudié chez 26 patients atteints de sarcomes des tissus mous avancés. Toutes les patientes répondeuses avaient des léiomyosarcomes d'origine utérine ou non utérine avec un taux de réponse pour ce sous-groupe de 18 % [328]. La trabectédine a été évaluée dans plusieurs essais de phase II chez des patients qui avaient échoué à une chimiothérapie standard antérieure. Des réponses ont été observées chez moins de 10 % des patients. Cependant, 26 % des patients étaient sans progression à 6 mois. Chez les patientes atteintes de léiomyosarcomes, le taux d'arrêt de progression était de 56 % [329].

Un essai randomisé de phase II chez des patients atteints de léiomyosarcomes et de liposarcomes a comparé deux schémas différents de trabectédine. La perfusion de 3 semaines sur 24 h était nettement supérieure avec une survie médiane sans progression de 3,3 mois contre 2,3 mois avec un schéma hebdomadaire [330]. Une série de cas rétrospective portant sur 66 patientes atteintes de léiomyosarcomes utérins a montré un taux de réponse partielle de 16 %. Le taux sans progression à 6 mois était de 33 % [331].

L'éribuline, un nouvel inhibiteur des microtubules, est en cours d'étude dans un essai de phase II mené par le groupe EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma.

3-3-2) Chimiothérapie combinée :

La chimiothérapie d'association a été évaluée dans plusieurs essais de phase II, mais seulement dans quelques essais de phase III randomisés. En général, les taux de réponse avec la chimiothérapie d'association moderne sont de l'ordre de 40 % à plus de 50 % chez les patientes adultes atteintes de sarcomes des tissus mous avancés, ce qui semble supérieur à ceux pouvant être obtenus avec un traitement en monothérapie, mais au prix d'un effet toxique accru. [332]

Omura et al. [333] ont étudié le bénéfice de la dacarbazine, lorsqu'elle est ajoutée à la doxorubicine en monothérapie chez les patientes atteintes de sarcomes utérins avancés. Ni le taux de réponse, ni la survie sans progression ou la survie globale n'étaient meilleurs pour le choix combiné. Une deuxième étude concernant le rôle de la dacarbazine en association avec la doxorubicine dans les sarcomes des tissus mous avancés de toute origine a été réalisée par Borden et al. Contrairement à la première étude, cette dernière a montré une supériorité substantielle pour l'association avec un taux de réponse de 30 %, contre 18 % pour la doxorubicine en monothérapie. Aucune différence de survie globale n'a été observée. [334]

L'Eastern Cooperative Oncology Group a mené le premier essai randomisé portant sur le rôle de l'ifosfamide en association avec la chimiothérapie du sarcome avancé des tissus mous [335]. L'essai à trois bras utilisait 80 mg/m² de doxorubicine dans la catégorie monothérapie et des réductions de dose à 60 et 40 mg/m², respectivement, en association avec l'ifosfamide 7,5 g/m² ou le cisplatine et la mitomycine C. La catégorie contenant l'ifosfamide a entraîné un taux de réponse de 34 % et était nettement supérieur à la doxorubicine seule, qui avait un taux de réponse de 20 %. Il y avait une tendance à une survie prolongée pour la combinaison de la doxorubicine et l'ifosfamide, par rapport à la doxorubicine seule, qui n'ont pas atteint la signification statistique.

La deuxième étude, comparant la doxorubicine à l'association de doxorubicine et d'ifosfamide, a été menée par le groupe EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma. La doxorubicine a été administrée à 75 mg/m² en monothérapie et réduite à 50 mg/m² en association avec l'ifosfamide 5 g/m². Comme troisième catégorie, qui a été fermé tôt, la combinaison de cyclophosphamide, vincristine, adriamycine et dacarbazine a été utilisée. Les taux de réponse de 23 % à 28 % étaient généralement faibles et aucune différence entre les trois catégories de traitement n'a été observée [336].

L'association de la gemcitabine à dose fixe et du docétaxel a été évaluée dans plusieurs études de phase II chez des patients préalablement traités et non traités. Une première publication a fait état d'un taux de réponse prometteur de 53 % chez 3 à 4 patientes atteintes de léiomyosarcomes d'origine utérine et non utérine.

Tableau 20 : Agents chimiothérapeutiques actifs dans LMS métastatiques et récidivants

| Agents Chimiothérapeutiques | Etudes | Répondeurs/patients évaluables (N) | Répondeurs /patients évaluables (N) |
|--|---|------------------------------------|-------------------------------------|
| Doxorubicine | Omura et al. [333] | 7/28 | 25 |
| Ifosfamide | Sutton et al. [295] | 6/35 | 17 |
| Doxorubicine- Ifosfamide | Leyvraz et al. [441] Sutton et al. [442] | 12/25 10/33 | 48 30 |
| Gemcitabine | Look et al. [242] | 9/42 | 20 |
| Mitomycine, doxorubicine et cisplatine | Edmonson et al. [335] | 8/35 | 23 |
| Doxorubicine liposomale | Sutton et al. [295] | 5/32 | 16 |
| Gemcitabine- Docétaxel | Hensley et al [443] Hensley et al [444] Hensley et al [445] | 17/42 13/48 15/42 | 40 27 36 |
| Trabectédine | Grosso et al. [331] | 3/22 | 14 |
| Témozolomide | Anderson et al [446] Talbot et al [328] | 2/12 2/11 | 17 18 |

Tableau 21 : Agents chimiothérapeutiques inactifs dans les stades avancés des LMS

| Agents chimiothérapeutiques | Etudes | Répondeurs/ patients évaluables (N) | Taux de réponse (%) |
|---|--|-------------------------------------|---------------------|
| Aminothiadiazole | Asbury et al [447] | 0/20 | 0 |
| Amonafide | Asbury et al [448] | 1/26 | 4 |
| Cisplatine | Thigpen et al [449] | 1/33 | 3 |
| Diaziquone | Slayton et al.[450] | 0/24 | 0 |
| Etoposide / voie Intraveineuse | Thigpen et al [451] | 0/28 | 0 |
| Etoposide/ voie orale | Rose et al [452] | 2/29 | 7 |
| Mitoxantrone | Muss et al [453] | 0/12 | 0 |
| Paclitaxel | Gallup et al [454] Sutton et al [295] | 4/48 3/33 | 8 9 |
| Thalidomide | McMeekin et al [455] | 0/29 | 0 |
| Topotécane | Miller et al [456] | 4/36 | 11 |
| Trimétrexate | Smith et al [314] | 1/23 | 4 |
| Vinorelbine | Fidias et al [457] | 1/16 | 6 |

4) Hormonothérapie :

4-1/ Définition :

L'hormonothérapie est l'un des traitements possibles du cancer. Elle agit de manière globale dans l'ensemble du corps et fait partie des traitements disponibles au même titre que la chimiothérapie et la radiothérapie.

Cette méthode thérapeutique consiste à bloquer la production ou l'action de certaines hormones naturellement produites par l'organisme, et connues pour favoriser la croissance du cancer. Pour réagir à une hormonothérapie, celui-ci doit être hormonosensible, c'est-à-dire que les cellules de la tumeur doivent posséder des récepteurs hormonaux. Ce sont ces récepteurs qui détectent et captent les hormones présentes dans la circulation sanguine.

4-2/ Mécanisme d'action :

Pour certains types de cancers, la présence d'hormones induit une multiplication plus rapide des cellules cancéreuses. L'idée est donc de bloquer la production ou l'activité de ces hormones.

L'hormonothérapie consiste en la prise d'un médicament qui agit soit en bloquant la production hormonale, ou en s'opposant à son action ; cela permet ainsi de réduire la croissance des cellules cancéreuses.

L'hormonothérapie ne détruit donc pas directement les cellules cancéreuses comme les autres traitements du cancer, mais agit indirectement en inhibant les hormones qui contribuent à leur croissance. Le traitement se prend par voie orale. Le type de médicament, la dose prescrite et la durée du traitement sont adaptés à chaque situation.

4-3/ Hormonothérapie dans les sarcomes utérins :4-3-1) Pour Leiomyosarcome (LMS) :

L'expression immunohistochimique de ER et PgR dans les LMS est variable et peut avoir une signification pronostique, les patientes présentant un niveau élevé d'expression hormonale ont une tumeur qui se comporte de manière plus indolente. [303]

Cette expression peut être ciblée pour un bénéfice thérapeutique selon un paradigme similaire à celui de la thérapie du cancer du sein. Cependant, il est important de noter que le tamoxifène n'est pas conseillé dans ce contexte en raison de son activité agoniste partielle. Les données rétrospectives intéressant les inhibiteurs de l'aromatase utilisés en première et deuxième ligne ont montré un taux de bénéfice clinique de 62,5 % en première ligne et de 50 % en deuxième ligne, notant également que les patientes présentant un bas grade s'en sortaient mieux que celles de haut grade [304].

Il n'existe qu'une seule étude prospective de phase II sur les inhibiteurs de l'aromatase dans les LMS, dont le critère principal était la SSP à 12 semaines [305].

Bien qu'aucune réponse objective n'ait été observée, les tumeurs stables ont été enregistrées chez 14 des 27 patients et une SSP à 12 semaines de 50 % ; et la durée médiane du traitement n'était que 2,2 mois. Cette approche thérapeutique présente l'avantage d'être relativement bien tolérée, en particulier par rapport à la chimiothérapie et est recommandée chez les patients présentant une charge de morbidité plus faible.

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. [306] et Ioffe et al. [307].

Tableau 22 : Données de la littérature sur l'hormonothérapie dans les LMS utérin

| Etudes | N | Récepteurs ciblés | Hormone | Réponse clinique | Durée de réponse |
|--------------------------------|----|------------------------------|--------------------------------|------------------|------------------|
| Uchida (1996) [458] | 1 | Récepteurs à La progestérone | Médroxyprogestérone | RP | 3-75 ans |
| Hardman (2007) [459] | 1 | Récepteurs à l'oestrogène | Anastrozole | RP | 1 an |
| Koivisto-Korander (2007) [460] | 1 | Récepteurs à La progestérone | Mifépristone | RP | 3 ans |
| O'Cearbhaill [461](2010) | 34 | Récepteurs à l'oestrogène | Anti-aromatase (74% Létrozole) | 9% RP | 5mois |

4-3-2) Pour Sarcome du Stroma endométrial (ESS) bas grade :

Les récepteurs hormonaux ER et PgR sont fréquemment exprimés et peuvent être exploités pour un bénéfice thérapeutique avec des taux de réponse aux inhibiteurs de l'aromatase de 92,4 % et un taux sans progression à 2 ans de 88,9 %.

Le développement de la résistance endocrinienne implique la voie de la cible mammifère de la rapamycine (mTOR), et l'ajout d'un inhibiteur de mTOR tel que le sirolimus au traitement hormonal peut inverser la résistance hormonale. [308] Une chimiothérapie systémique peut être envisagée en cas d'échec du traitement hormonal, bien que les taux de réponse soient faibles dans ce sous-type. Il existe des preuves à l'appui de l'utilisation de la trabectedine.

En 2012, Altman et al [310] ont publié une étude rétrospective sur l'efficacité d'un traitement par anti-aromatases sur l'évolution des ESS, 67% des ESS ont répondu au traitement, il a été conclu que les anti-aromatases ont un rôle efficace dans le traitement du ESS et pourraient aider à stabiliser la progression de sous type de sarcome utérin exprimant les récepteurs hormonaux.

Actuellement, il n'existe pas d'études prospectives randomisées permettant de prouver l'efficacité de l'hormonothérapie dans le traitement adjuvant des ESS, 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 (létrazole et anastrozole). Dans l'étude de Chu et ses collègues [309], la survie sans récurrence était de 75% dans les ESS 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 ESS.

Tableau 23 : Données de la littérature sur l'hormonothérapie dans les ESS

| Etudes | N | Traitement | Réponse clinique | Durée de Réponse (mois) |
|------------------------|---|------------------------|----------------------------|-------------------------|
| Progestatifs | | | | |
| Pink (2006) [406] | 3 | MPA | PM RC MS | 0 50 9 |
| Brons (1980) [462] | 2 | MPA | RC RP | 9 12 |
| Scribner (1998) [463] | 1 | Meg | 9% RP | 20 |
| Chu (2003) [404] | 8 | Meg (N=4) NOS (N=4) | RC=4 MS=3 NP=1 | 18-180 |
| Anti-aromatases | | | | |
| Pink (2006) [406] | 5 | Létrazole | RP RP RP RP PM | 37 9 10 3 0 |
| Maluf [306](2001) | 1 | Létrazole | RP | 9 |
| Spano (2003) [307] | 2 | Aminoglutéthimide | RC RC | 168 84 |
| Leunen (2004) [310] | 1 | Létrazole | RP | 36 |
| Analogues GnRH | | | | |
| Burke (2004) [464] | 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

5) 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.

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 [338] ou de léiomyosarcomes exclusivement utérins [337], 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%. [339,340,341]

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 [342] ou avec lagemcitabine et le docétaxel (Verschraegen et al 2008 [343]).

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 l'adoxorubicine 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'oncogénèse) 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 ESS. [344]

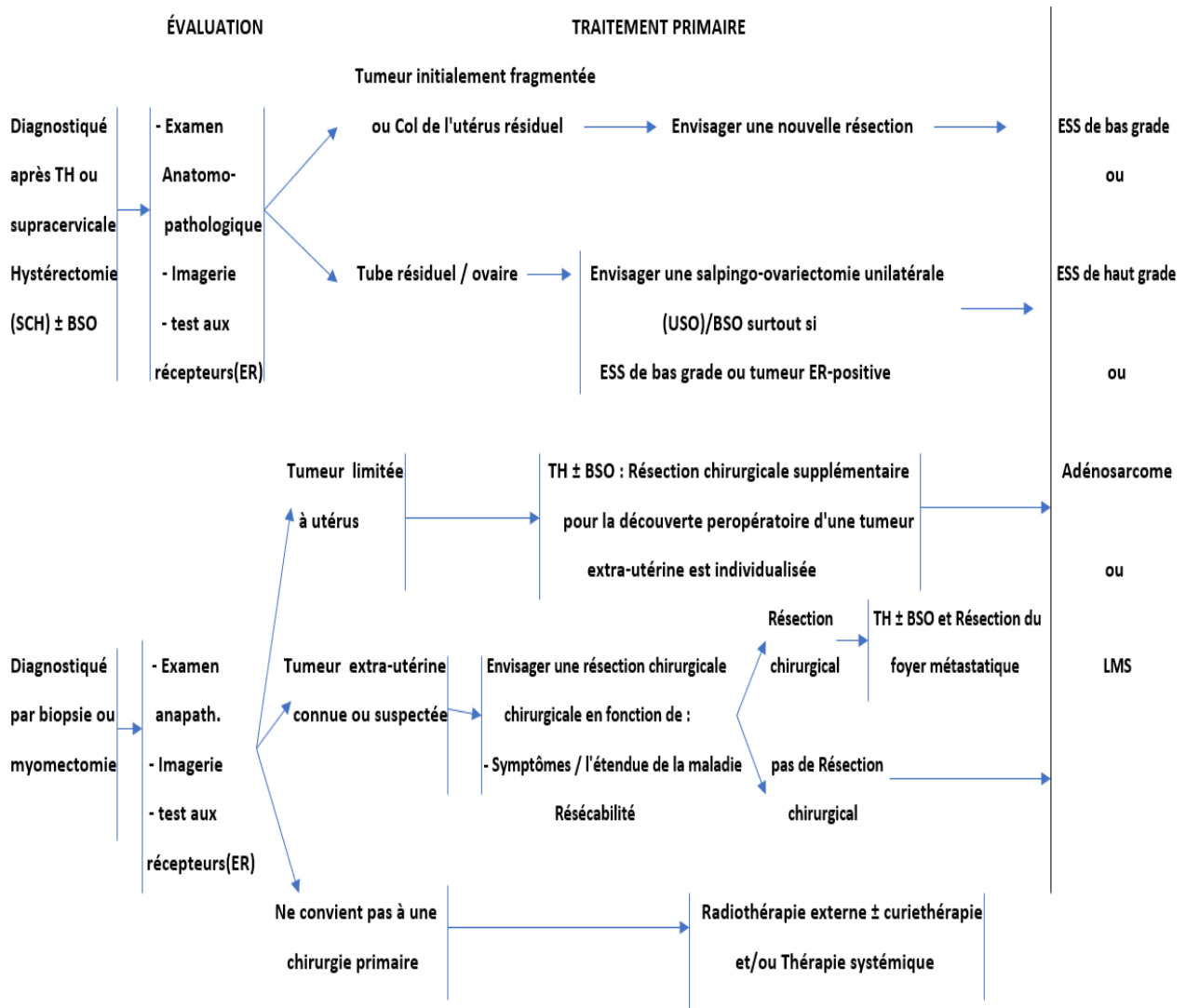
Ainsi une immunothérapie ciblant le WT1 peut être envisagée dans le traitement des sarcomes utérins et les inhibiteurs de la COX-2 (sulindac, lecécoxib) peuvent être utilisés dans les léiomyosarcomes COX-2-positifs. [345]

Tableau 24 : Données de la littérature sur l'efficacité des thérapeutiques ciblées dans les sarcomes utérins.

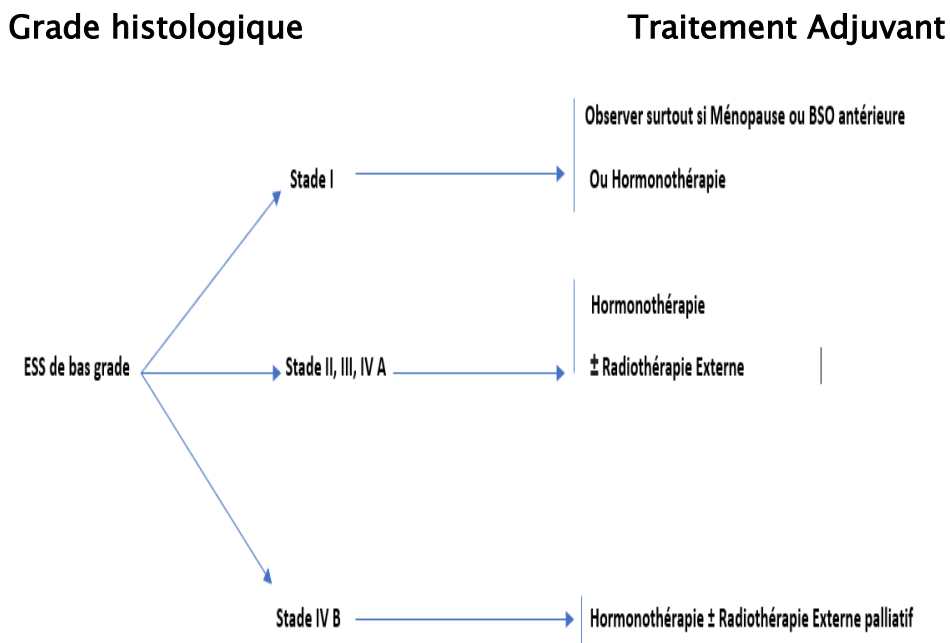
| Etudes | Protocole | Phase/Population | Taux de réponse |
|-----------------------------------|---|--|--|
| Verschraegen et al. [339] 2008 | Gemcitabine+ docétaxel + bévacizumab, toutes les 2 semaines | Phase I/II Sarcomes tissus mous 11/25 (44%) | 11 /25 (44%) |
| Hensley et al. 2009 [465] | Sunitinib 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 [338] | Doxorubicine 75 mg/m ² + bévacizumab 15 mg/kg | Phase II Sarcomes tissus mous; | 11 /17:léiomyosarcomes 7/11 : LMS utérins 2/17 (12%) |
| Maki et al. [466] 2009 | Sorafenib 400 mg 2x/j | Phase II Léiomyosarcomes | 1/37 (2.7%) |
| Sleijfer et al. [337] 2009 | Pazopanib 800 mg/j | Phase II Léiomyosarcomes | 1/41 (2.4%) |

C.) Indications : NCCN Guidelines 2018 : [357]

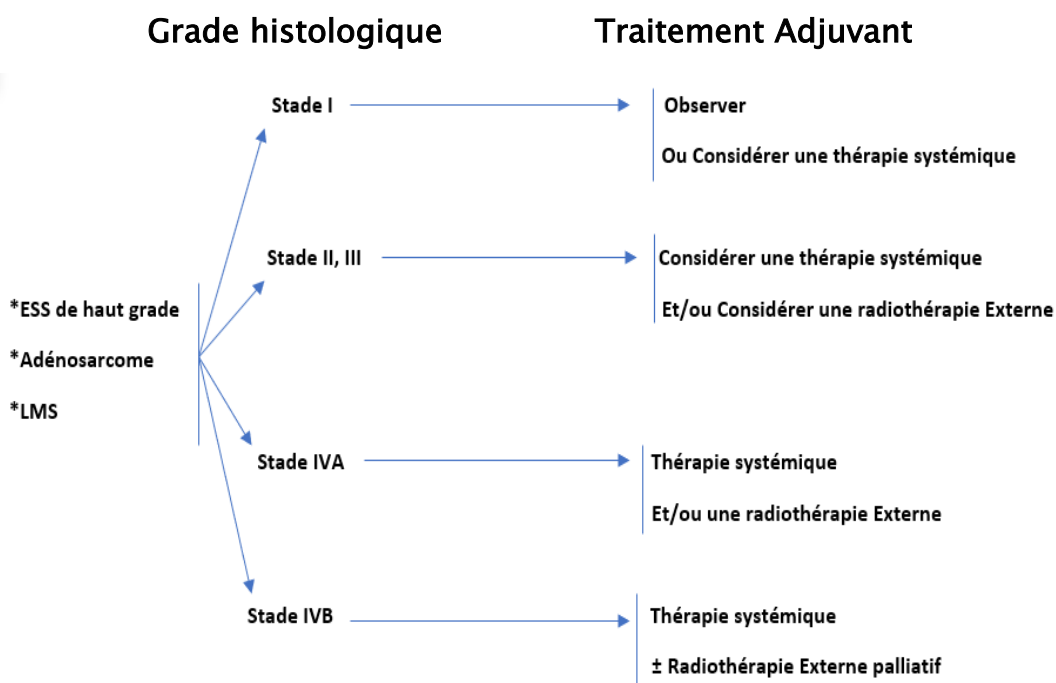
Tableau 25 : Recommandations NCCN 2018 pour le traitement chirurgical du Sarcome Utérin :



TH + BSO : hystérectomie totale et salpingo-ovariectomie bilatérale



Recommandations NCCN 2018 du Traitement Adjuvant en fonction du Stade pour ESS bas grade :



Recommandations NCCN 2018 du Traitement Adjuvant en fonction du Stade pour ESS haut grade, Adénosarcome et LMS :

D) 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 2018 [357] 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'appel.

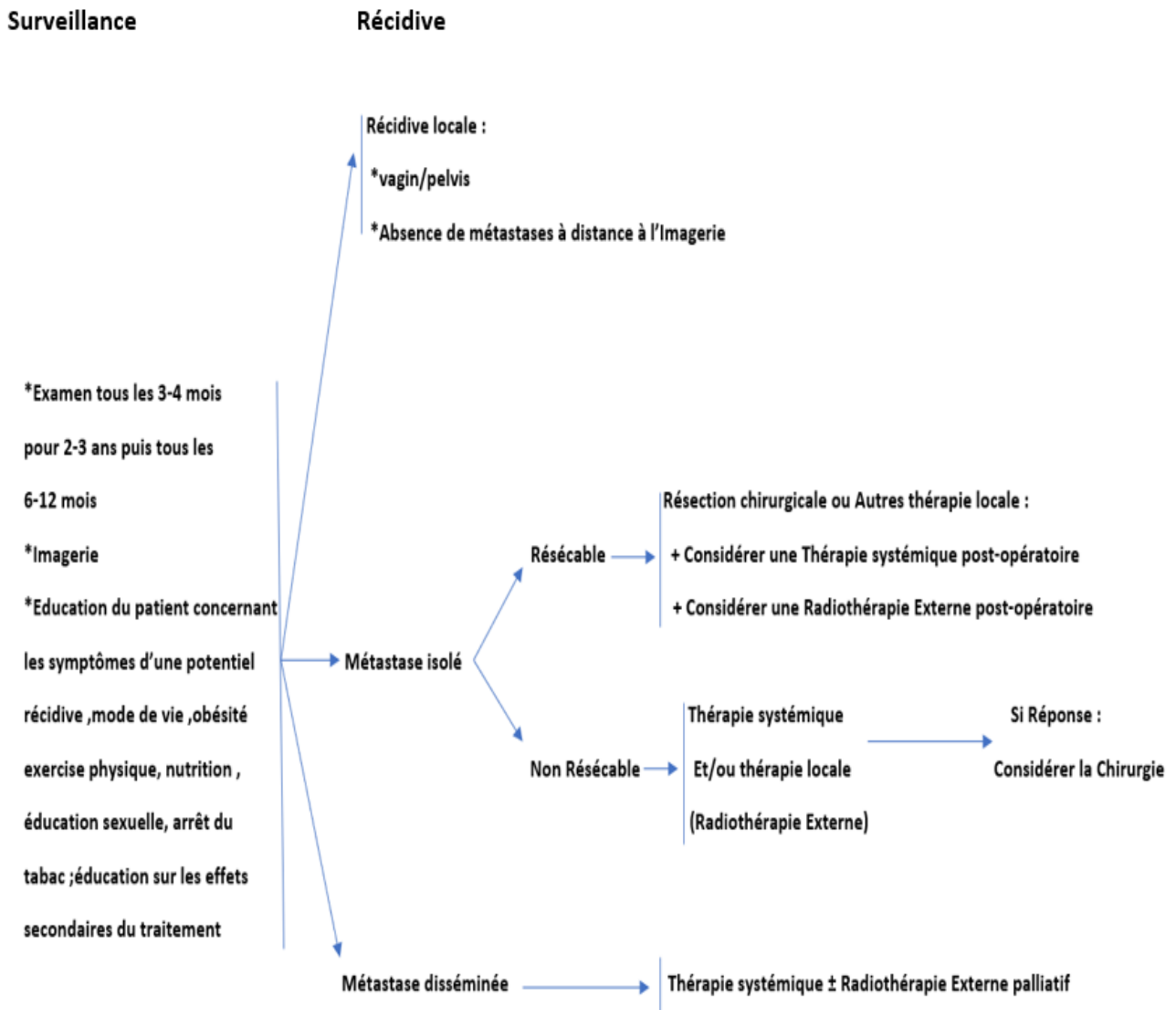


Figure 67 : Recommandations NCCN 2018 pour la Surveillance et Récidive

IX) Evolution :

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

Une étude autopsique ancienne, menée au Roswell Park Memorial Institute, 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. [348,349,350]

Les léiomyosarcomes : ils 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. [346,347,348]

Les sarcomes du stroma endométrial : ils rechutent en intra-pelvien dans 25 % à 50 % des cas, avec atteinte des organes pelviens, le péritoine et le grand épiploon. En fait les sarcomes utérins indifférenciés rechutent plus fréquemment et plutôt à distance que les ESS de bas grade. [351,352,356]

Les adénosarcomes : ils récidivent dans 25 % à 40 % des cas. Les récidives sont généralement pelviennes ou vaginales, mais une métastase à distance survient chez 5 % des cas. [353,354,355]

X.) Pronostic :

A/ Facteurs pronostiques selon le type histologique :

1) Introduction

Les sarcomes utérins représentent environ 3 à 7 % des cancers de l'utérus. En raison de leur rareté et de leur hétérogénéité, aucun consensus n'a encore émergé sur les facteurs pronostiques pour les résultats cliniques et le traitement. [358–376]

Le stade tumoral est le facteur pronostique le plus important pour tous les sarcomes utérins, alors que la valeur pronostique du type histologique a été longtemps débattue. [358,361–363,365–371,373–375] La plupart des chercheurs n'ont pas réussi à détecter de différences significatives de survie selon cette variable, à l'exclusion des sarcomes du stroma de l'endomètre de bas grade, qui présentent d'excellents résultats cliniques [358,361–363]. À l'inverse, l'analyse multivariée des résultats d'autres études a révélé que le taux de survie des femmes atteintes de léiomyosarcome, lorsqu'elle est ajustée en fonction du stade, de l'âge, du grade et du nombre de mitoses, est plus faible que celui des femmes atteintes de carcinosarcome. [364,378] Par exemple, dans une étude rétrospective multicentrique italienne de 249 femmes, le risque de décès était significativement plus faible pour le sarcome stromal de l'endomètre de bas grade (RR 0,257 ; IC à 95 % 0,071 à 0,931) et le carcinosarcome (RR 0,509 ; IC à 95 % 0,324 à 0,799) par rapport au léiomyosarcome, alors qu'aucune différence de survie n'a été trouvée entre le léiomyosarcome et le sarcome stromal de l'endomètre de haut grade. [364]

Dans ce chapitre, nous visons à évaluer la pertinence pronostique de différentes variables clinico-pathologiques et biologiques dans les sarcomes utérins. La plupart des données ont été recueillies à partir d'études rétrospectives, y compris un nombre limité de cas, et seuls quelques chercheurs ont analysé des groupes plus importants de femmes traitées dans différentes institutions et avec différentes modalités de traitement.

2) Léiomyosarcome :

2-1) Stade tumorale :

Le stade de la maladie est la variable pronostique la plus importante dans le léiomyosarcome (tableau 26). [361,371,374,380–391] Par exemple, Kapp et al., [371] qui ont réévalué 1396 cas de léiomyosarcome utérin identifiés dans la Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) base de données de 1988 à 2003, a révélé que le stade était un facteur pronostique indépendant pour la survie spécifique à la maladie ($P < 0,001$).

Tableau 26 : pronostic en fonction du stade tumoral en cas du léiomyosarcome

| étude | Stade | Nb | Résultat Clinique | analyse statistique |
|----------------------------|--------|-----|---------------------|--|
| Salazar and Dunne [358] | I | 113 | 5 ans OS: 53% | |
| | II-IV | 50 | 5 ans OS: 8% | |
| Gadducci et al. [361] | I-II | 90 | 5 ans DFS: 54% | Multivarié RR* 6.517; P=0.0001 |
| | III | 16 | 5 ans DFS: 6% | |
| | IV | 20 | 5 ans DFS=0% | |
| Kapp et al. [371] | I | 951 | 5 ans DSS: 75.8% | Multivarié RR* 1.584 (1.465-1.712); P<0.001 |
| | II | 43 | 5 ans DSS: 60.1% | |
| | III | 99 | 5 ans DSS: 44.9% | |
| | IV | 303 | 5 ans DSS: 28.7% | |
| Salazar et al. [380] | I | 103 | 5 ans OS: 56% | |
| | II-IV | 45 | 5 ans OS: 7% | |
| Kahanpaa et al. [381] | I | 23 | 5 ans OS: 74% | |
| | II-IV | 45 | 5 ans OS: 39% | |
| Blom et al. [382] | I-II | 29 | 5 ans OS: 52% | Analyse multivariée RR† 4.9; P=0.007 |
| | III-IV | 20 | 5 ans OS: 0% | |
| Mayerhofer et al. [383] | I | 49 | 5 ans OS: 75% | Analyse multivariée RR† 2.45 (1.35-4.45); P=0.004 |
| | II | 5 | 5 ans OS: 14% | |
| | III-IV | 17 | 5 ans OS: 0% | |
| Giuntoli et al. [384] | I | 130 | Median DSS: 7.8 ans | Analyse multivariée RR† 2.78; P<0.001 |
| | II | 13 | Median DSS: 3.7 ans | |
| | III | 18 | Median DSS: 2.3 ans | |
| | IV | 41 | Median DSS: 1.3 ans | |

DFS : Survie sans maladie ;

RR : risque relative ;

OS : survie Globale

DSS : survie spécifique à la maladie

RR* :de récidence des stades avancées par rapport aux stades initiaux

RR+ :de décès des stades avancées par rapport aux stades initiaux

Les taux de survie rapportés sont d'environ 50 % pour la maladie de stade I-II , alors que des résultats lamentables ont été rapporté dans la maladie à un stade avancé.

2-2) Envahissement lymphatique :

Une revue de la littérature sur les métastases ganglionnaires dans le léiomyosarcome utérin a montré une faible incidence d'atteinte rétropéritonéale occulte (environ 4-11 %) chez les femmes sans **envahissement tumoral macroscopique** [360,361,365,384,387] et une pertinence pronostique limitée pour l'état ganglionnaire [360,371,384,392]. Ces résultats sont en accord avec le faible risque d'atteinte ganglionnaire (2,7-4%) chez les patients atteints de léiomyosarcomes de tous les sites des tissus mous.

Dans une revue rétrospective sur 208 femmes atteintes de léiomyosarcome utérin, Giuntoli et al. [384] ont trouvé des ganglions positifs chez seulement quatre femmes sur 36 (11 %) ayant subi une lymphadénectomie, et trois d'entre elles avaient une maladie extra-utérine concomitante. Aucune différence statistique dans la survie spécifique à la maladie n'est apparue entre les femmes diagnostiquées au stade I avec **des ganglions lymphatiques** histologiquement négatifs et les femmes diagnostiquées au stade I dont les ganglions lymphatiques étaient supposés non impliqués. Dans une étude portant sur 63 femmes, Ayhan et Aksan [392] ont rapporté que la survie sans maladie et la survie globale étaient similaires chez les femmes qui avaient subi une lymphadénectomie et chez celles qui n'en avaient pas subi (2,51 contre 2,36 ans ; P = non significatif ; et 2,44 contre 3,16 ans ; P= non significatif, respectivement). Dans l'étude de Kapp et al. [371], la survie spécifique à la maladie à 5 ans était de 26 % pour les femmes qui avaient des ganglions lymphatiques positifs, contre 64 % pour celles qui avaient des ganglions négatifs (P<0,001, mais le statut ganglionnaire n'a pas réussi à atteindre une signification statistique en analyse multivariée).

2-3) Age avancé :

Age avancé a été associée à des résultats cliniques défavorables dans la plupart des études. [361,378,383,387,390] L'âge du patient était lié à la survie en analyse univariée ($P = 0,001$) mais pas en analyse multivariée dans l'étude de D'Angelo et al. [390], alors que certains chercheurs ont rapporté que l'âge avancé au moment du diagnostic est une variable indépendante de mauvais pronostic [361,371,387]. Dans une étude rétrospective italienne, les femmes âgées de 50 ans ou plus présentaient un risque de progression 2,073 fois plus élevé ($P = 0,0048$), et dans l'étude de Wu et al. [387], les femmes âgées de plus de 50 ans avaient un risque accru de décès de 11,07 ($P = 0,017$) par rapport aux femmes plus jeunes. À l'inverse, d'autres chercheurs n'ont pas réussi à détecter une pertinence pronostique pour l'âge du patient. [360,365,382,392]

2-4) Nombre de mitoses :

Le nombre de mitoses s'est avéré affecter les résultats cliniques dans la plupart des études (tableau 26) [360,361,374,383,391,392]. Dans l'étude du Gynecologic Oncology Group (GOG) sur les facteurs pronostiques des sarcomes utérins à un stade précoce, le nombre de mitoses était la seule variable significativement liée à l'intervalle sans progression chez les patientes atteintes de léiomyosarcome. ($P=0,03$). Pelmus et al. [391] ont observé que l'activité mitotique était associée à un intervalle sans métastase ($P = 0,03$) dans une étude portant sur 108 femmes atteintes d'une maladie de stade I-II. Certains chercheurs, cependant, n'ont pas réussi à détecter un effet du nombre de mitoses sur la survie. [381,382,387]

Tableau 27 : pronostic en fonction du nombre de mitoses en cas du léiomyosarcome

| Auteurs | Nb de mitoses (mitoses/10 HPF) | | |
|--------------------------|--------------------------------|---|--|
| Major et al. [360] | < 10 (n.3) | Pas de récédive | analyse univarié P=0.03 |
| | 10-20 (n. 21) | 3 ans | |
| | >20 (n.35) | 3 ans | |
| Gadducci et al. [361] | < 10 (n.26) | 5 ans DFS: 80% | analyse multivarié RR*: 2.577, P= 0.0002 |
| | 10-19 (n. 46) | 5 ans DFS: 48% | |
| | >20 (n.54) | 5 ans DFS: 20% | |
| Abeler et al. [374] | ≤5 (n. 67) | 5 ans OS: 73% | analyse multivarié RR**:1.9, P= < 0.001 |
| | 6-10 (n. 48) | 5 ans OS: 60% | |
| | 11-15 (n. 28) | 5 ans OS: 48% | |
| | 16-20 (n.38) | 5 ans OS: 48% | |
| | >20 (n.61) | 5 ans OS: 23% | |
| Blom et al. [382] | ≤ 10 (n.13) | analyse univarié | analyse multivarié RR^: 1.3., P= 0.69 |
| | 11-20 (n. 16) | RR^ 2.5, p= 0.045 | |
| | >20 (n.20) | | |
| Ayhan et al. [392] | ≤5 (n.22) | Median OS: 7.20 ans | analyse multivarié RR^: 4.10 P= 0.004 |
| | >6 (n. 33) | Median OS: 1.73 ans | |
| Wu et al. [387] | ≤15 (n. 8) | analyse univarié | analyse multivarié RR*: 2.84, P= 0.112 RR^: 1.31 P= 0.718 |
| | >15 (n. 37) | RR*: 3.22, P= 0.030 RR^: 3.38 P= 0.033 | |

DFS : Survie sans maladie ;

RR : risque relative ;

OS : survie Globale

RR* de récédive pour un nombre de mitoses élevé vs un nombre de mitoses bas

RR** de décès pour ≤ 10 mitoses /10 HPF vs ≥ 10 mitoses /10 HPF

RR^ de décès pour un nombre de mitoses élevé vs un nombre de mitoses bas

2-5) Taille Tumorale :

La taille de la tumeur a été rapportée comme ayant une valeur pronostique, en particulier dans le léiomyosarcome de stade I [381,384,387]. Abeler et al. [374] ont rapporté que, parmi les femmes atteintes d'une tumeur limitée à l'utérus, la taille de la tumeur était liée à la survie brute à 5 ans sur les deux analyses univariées (v <50 mm : 64,0 % / v 50-100 mm : 56,4 % / v >100 mm : 29,3 %, P <0,0001) et analyse multivariée (avec 100 mm comme seuil, RR de décès 2,7 ; P<0,01). En combinant la taille de la tumeur et le nombre de mitoses (avec 10 mitoses/10 HPF comme seuil), les femmes pouvaient être stratifiées en trois groupes à risque : un groupe à faible risque avec une taille de 100 mm ou moins et un nombre de mitoses de 10 ou moins ; un groupe à risque moyen avec une taille supérieure à 100 mm ou un nombre de mitoses supérieur à 10 avec un risque de décès 1,9 fois plus élevé ; et un groupe à haut risque avec une taille supérieure à 100 mm et un nombre de mitoses supérieur à 10 avec un risque de décès 5,3 fois plus élevé. Dans l'étude de Wu et al. [387] qui a inclus 51 femmes atteintes d'un léiomyosarcome de stade I-IV, la taille de la tumeur était un facteur prédictif indépendant de décès.

2-6) Grade Histologique :

Un grade tumoral élevé a été associé à un mauvais taux de survie par certains investigateurs [371,378,382,384] mais pas par d'autres. Kapp et al. [371] ont découvert qu'un grade tumoral élevé était une variable prédictive indépendante pour la survie spécifique à la maladie, et Blom et al. [387] ont rapporté que le grade de la tumeur était le seul facteur pronostique indépendant pour la survie dans la maladie stade I. À l'inverse, le grade histologique n'était pas en corrélation avec la survie sans progression dans l'étude Gynecologic Oncology Group (GOG). [360]

2-7) Envahissement Vasculaire :

Mayerhofer et al. [383] ont trouvé que l'**envahissement vasculaire** était un facteur indépendant de mauvais pronostic pour la survie globale chez les femmes atteintes de léiomyosarcome de stade I-IV, et Pelmus et al. [391] ont observé que ce résultat était associé à un intervalle sans métastase plus court dans la maladie de stade I-II ($P = 0,04$). À l'inverse, l'envahissement vasculaire n'était pas lié au résultat clinique dans d'autres études. [381]

2-8) Récepteurs à la progestérone :

La **positivité des récepteurs de la progestérone** semble être associée à un risque plus faible de récurrence et à une meilleure survie chez les femmes atteintes de léiomyosarcome [386,393]. Dans une étude rétrospective récente, Watanabe et Suzuki ont rapporté que les sept tumeurs avec d'excellents résultats cliniques exprimaient le récepteur de la progestérone et celui des œstrogènes, alors que les sept tumeurs de mauvais pronostic en manquaient complètement. Inversement, d'autres chercheurs n'ont pas réussi à détecter de corrélations significatives entre le statut des récepteurs stéroïdiens et la survie. [390]

2-9) Analyse de l'ADN :ploïdie et Fraction de la phase S :

Certains chercheurs ont montré que la **ploïdie de l'ADN et la fraction de phase S (SPF)** influent sur les résultats cliniques [381,382]. Blom et al. [382] ont découvert que la diploïdie et une SPF inférieure à 10 % étaient des variables indépendantes de bon pronostic pour la survie ($P = 0,045$ et $P = 0,041$, respectivement). Nordal et al. [381], qui ont examiné 58 femmes, ont observé que la ploïdie de l'ADN était significativement liée au pronostic. À l'inverse dans l'étude de Wu et al. [387], la ploïdie de l'ADN n'est corrélée ni au risque de récurrence ni au risque de décès.

2-10) Indice Ki-67 et surexpression de p16 et p53 :

Les léiomyosarcomes utérins ont un indice Ki-67 et une expression p53 significativement plus élevés que des tumeurs musculaires lisses bénins. [382,388-390,393,394-398]

Dans l'étude de Mayerhofer et al. [385], la survie médiane sans maladie était de 12,6 mois pour les femmes avec des tumeurs Ki-67 positives contre 52,6 mois pour les femmes avec des tumeurs Ki-67 négatives. Dans le sous-groupe de femmes diagnostiquées au stade I , la différence de survie sans maladie entre les cas Ki-67 positifs et Ki-67 négatifs est restée statistiquement significative. Des résultats similaires ont été observés par Aykan et al. [393] Inversement, dans l'étude de Zhai et al. [399], la positivité du Ki-67 n'était pas liée à la survie globale, alors qu'une coloration positive pour la cycline A étaient associés à une survie plus courte.

La surexpression de p16 a été démontrée dans 57 à 100 % des léiomyosarcomes utérins contre environ 13 % ou moins des léiomyomes. [379,390,396,397,399,400] L'évaluation de p 16, en combinaison avec p53 et Ki 67, peut être utile en complément à l'examen morphologique dans le diagnostic différentiel des tumeurs suspectes des muscles lisses de l'utérus [396,397]. D'Angelo et al. [390] ont observé que les immuno-réactions pour Ki-67, p53 et p16 avaient une distribution diffuse de coloration similaire et une forte intensité dans les léiomyosarcomes et les sarcomes de l'endomètre indifférenciés.

3) Sarcomes du stroma de l'endomètre :

Ces tumeurs ont généralement une évolution clinique indolente, mais environ 37 à 60 % des femmes finissent par présenter une récurrence de la tumeur, le plus souvent dans le bassin et l'abdomen, et moins fréquemment dans les poumons et le vagin, après une longue période (10 à 20 ans) et 15 à 25 % meurent de la maladie.

[362,369,401,402] Plusieurs données de laboratoire et cliniques suggèrent que les sarcomes du stroma de l'endomètre sont hormonosensibles et expriment des récepteurs aux œstrogènes et aux progestérones dans environ 70 % et 95 % des cas ; respectivement. [369,403–406]

L'évolution des femmes atteintes d'un sarcome stromal de l'endomètre dépend de **l'étendue de la maladie au moment du diagnostic**, avec une survie à 5 et 10 ans pour les tumeurs de stade I de 84–100 % et 77–89 %, respectivement. [374,401,402,407–412]

Certaines données récentes de petites études ont signalé **une atteinte ganglionnaire** chez 33 à 45 % des femmes subissant une ablation des ganglions lymphatiques au cours d'une chirurgie primaire ou secondaire [413,414]. Dans l'étude de Chan et al. [410], qui a analysé 831 cas de sarcome du stroma de l'endomètre recueillis à partir de la base de données SEER de l'US National Cancer Institute, une atteinte ganglionnaire a été détectée chez 9,9 % des 282 femmes ayant subi une lymphadénectomie, et il s'est avéré être un facteur pronostique indépendant pour un taux de survie plus faible. La survie des femmes qui ont subi une ablation des ganglions lymphatiques n'était pas significativement différente par rapport aux femmes qui ne l'ont pas fait (P=0,351).

Un âge plus avancé (plus de 50 ans ou 55 ans) était un facteur pronostique indépendant pour un taux de survie plus faible dans l'étude de Chan et al. [410] et Garg et al. [411], mais pas dans celle de Nordal et al. [415]. **Compte mitotique, atypie cellulaire, la profondeur de l'invasion du myomètre et l'état des marges de résection** ont été signalés comme ayant signification pronostique dans diverses études mais pas dans d'autres (tableau 28). [374,401,402,407,409,412]

Tableau 28 : pronostic en fonction du Compte mitotique, atypie cellulaire, la profondeur de l'invasion du myomètre et l'état des marges de résection en cas de

ESS

| Auteurs | Nb | Index Mitotique | Atypies | Invasion Myométrial | Marges de Résection |
|--------------|----|-----------------|------------|---------------------|---------------------|
| Abelel [374] | 85 | Oui** | Oui*/Non** | NA | Non* |
| Nordal [407] | 48 | Oui*/Non** | Oui*/Non** | NA | Oui** |
| Evans [412] | 11 | Non* | NA | NA | NA |
| Bodner [409] | 31 | Oui* | NA | Oui* | NA |

*analyse univarié, **analyse multivarié

NA, non valable

Dans l'étude de Nordal et al [407], le stade de la tumeur (P=0,035), diamètre de la tumeur (P=0,001), nombre de mitoses (P=0,002), grade tumoral (P<0,001), atypie cellulaire (P<0,001), ménopause (P =0,011) et les marges de résection libre lors de la chirurgie primaire (P = 0,026) étaient des variables pronostiques en analyse univariée, alors que l'envahissement vasculaire, l'âge du patient et la ploïdie de l'ADN ne l'étaient pas. Dans une analyse multivariée ; Les marges de résection libres se sont avérées être le facteur pronostique le plus important (P<0,001), suivi du grade tumoral (P=0,002), du diamètre de la tumeur (P=0,019) et du statut ménopausique (P=0,019).

Garg et al. [411] ont évalué la corrélation du nouveau système de stadification FIGO 2009 avec la survie chez les patientes atteintes de ESS stade I de bas grade et haut grade extraits de la base de données SEER. Parmi les 310 femmes atteintes d'une tumeur de bas grade, la différence de survie globale à 5 ans entre les stades IA (<5 cm) et IB (>5 cm) était significative (100 % contre 93,5 % ; P = 0,003). Dans cette étude, **stade** (IB contre IA, HR 5,40, IC à 95 % 1,72 à 16,95 ; P=0,004), **âge du patient** (> 55 ans contre < 55 ans, HR 6,47, IC à 95 % 2,23–18,8 ; P=0,001) et **la race** (blanc contre noir, HR 0,20, IC à 95 % 0,06 à 0,62, P = 0,005) étaient tous des prédicteurs indépendants en analyse multivariée. A l'inverse, aucune différence significative n'a

été trouvée entre le risque de décès chez les femmes avec des tailles tumorales de 5,1 à 10 cm et supérieures à 10 cm, ainsi que chez celles avec et sans atteinte cervicale. Par conséquent, le système de stadification FIGO de 2009 permet une prédiction meilleure de la survie dans ESS bas grade stade I par rapport à l'ancien système de stadification FIGO de 1988 du carcinome de l'endomètre.

4) Adénosarcome :

Le pronostic de l'adénosarcome est beaucoup plus favorable que celui du carcinosarcome, bien qu'environ 25 % des femmes atteintes meurent finalement de leur maladie [417–421]. Les récurrences se développent généralement dans le vagin, le bassin ou l'abdomen, et peuvent survenir tardivement, suggérant ainsi un suivi à long terme. Les signes pathologiques le plus souvent associés à un risque accru de récurrence ou de métastases comprennent une propagation extra-utérine au moment du diagnostic, invasion myométriale profonde et prolifération sarcomateuse (c'est-à-dire la présence d'un sarcome pur sans éléments épithéliaux dans plus de 25 % de la tumeur).

Dans la plus grande étude de cette malignité, la seule caractéristique associée à un risque accru de récurrence était la présence **d'une invasion myométriale** qui a été observée dans 15 cas sur 100 [418]. **Une prolifération sarcomateuse** a été mise en évidence dans 16 à 60 % des adénosarcomes [417,419,420]. Clément [417] a rapporté que sept femmes sur 10 présentant cette caractéristique histologique sont décédées de la maladie. Dans l'étude d'Abeler et al. [374] qui comprenait 23 adénosarcomes, **la nécrose des cellules tumorales** était la seule variable pronostique indépendante. En absence de nécrose tumoral, les taux de survie à 5 et 10 ans étaient de 92 % et 76 %, respectivement, et lorsqu'elle était présente, ces taux de survie étaient de 43 % et 29 %, respectivement. **L'atypie cellulaire** était liée à la survie en analyse univariée, mais pas en analyse multivariée.

B/ Survie :

Les sarcomes utérins ont un pronostic réservé ; 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 sarcomes de stroma endométrial :*

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). Ceci est essentiellement dû au très bon pronostic global des sarcomes du stroma de bas grade de malignité.

--->Les sarcomes du stroma endométrial de bas grade :

L'évolution des tumeurs de bas grade est le plus souvent lente, 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. La survie à 5 ans est estimée entre 67 % et 100 % même dans les stades avancés, l'évolution est lente et des survies prolongées sont obtenues par la chirurgie, l'irradiation et le traitement progestatif. Dans certaines études où un traitement hormonal à base de progestatif a été utilisé, un taux de survie de 100 % a été réalisé même pour les patientes ayant un stade III d'extension.

--->Les sarcomes de stroma endométrial de haut grade :

Par opposition aux tumeurs de bas grade, cette entité possède une évolution plus agressive. La survie à 05 ans a été respectivement de 48 % et 10 % dans les séries de De Fusco et al et Pautier et al. Elle est caractérisée par la survenue de récurrences et de métastases dans les deux années suivant le diagnostic.

Tableau 29 : Survie globale à 5 ans dans les sarcomes de stroma endométrial

| Séries | Nombre patients | Survie à 5 ans (%) |
|-----------------------------------|-----------------|--------------------|
| Pautier et al 2000 [365] | 78 | 35 |
| Benoit et al 2005 [9] | 34 | 30.2 |
| Kokawa et al 2006 [467] | 36 | 16 |
| Denschlag et al 2007 [468] | 30 | 40 |
| ALBREKtsen et al [114] | 249 | 68 |
| Abeler et al 2009 [374] | 235 | 43 |

* Leiomyosarcome :

Il est classé parmi les tumeurs hautement malignes. La survie à 5 ans tout stade confondu est estimé entre 15 et 25 %. Celle des stades I et II est comprise entre 40 et 70 %.

Tableau 30 : Survie globale à 5 ans dans les léiomyosarcomes utérins

| Séries | Nombre patientes | Survie à 5 ans (%) |
|------------------------------------|------------------|--------------------|
| Pautier et al 2000 [365] | 7 | 57 |
| Bodner et al 2001 [284] | 31 | 62 |
| Sagae et al 2004 [216] | 20 | 94.7 |
| Benoit et al 2005 [9] | 12 | 58.5 |
| Kokawa et al 2006 [467] | 15 | 25 |
| Denchlag et al 2007 [468] | 28 | 82 |
| Chan et al 2008 [410] | 831 | 76.2 |
| Abeler et al 2009 [374] | 85 | 76 |
| Alberktsen et al 2009 [114] | 126 | 74 |

* L'adénosarcome :

Il est considéré comme une tumeur de bas grade de pronostic plutôt favorable. Les récurrences des adénosarcomes peuvent être très tardives, au-delà de 5 ans après l'hystérectomie d'où la nécessité d'un suivi prolongé.

CONCLUSION

Les sarcomes utérins sont des tumeurs rares et de mauvais pronostic. Le diagnostic est le plus souvent postopératoire. Ils représentent 1 à 3 % des tumeurs malignes gynécologiques. Ils sont caractérisés par une grande diversité sur le plan histopathologique et par une hétérogénéité sur le plan clinique. La nouvelle classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) différencie les léiomyosarcomes, les sarcomes du stroma endométrial (ESS) et les adénosarcomes (rares).

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 scanner thoraco-abdomino-pelvien est indispensable pour le bilan d'extension du fait de la fréquence des métastases (notamment pulmonaires) au moment du diagnostic.

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 consiste en la réalisation d'une hystérectomie avec annexectomie bilatérale sans morceler la pièce opératoire. 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.

Le traitement adjuvant dépend du type histologique et du stade ; une chimiothérapie, une radiothérapie externe ou encore une hormonothérapie (en cas d'ESS) peuvent être proposées.

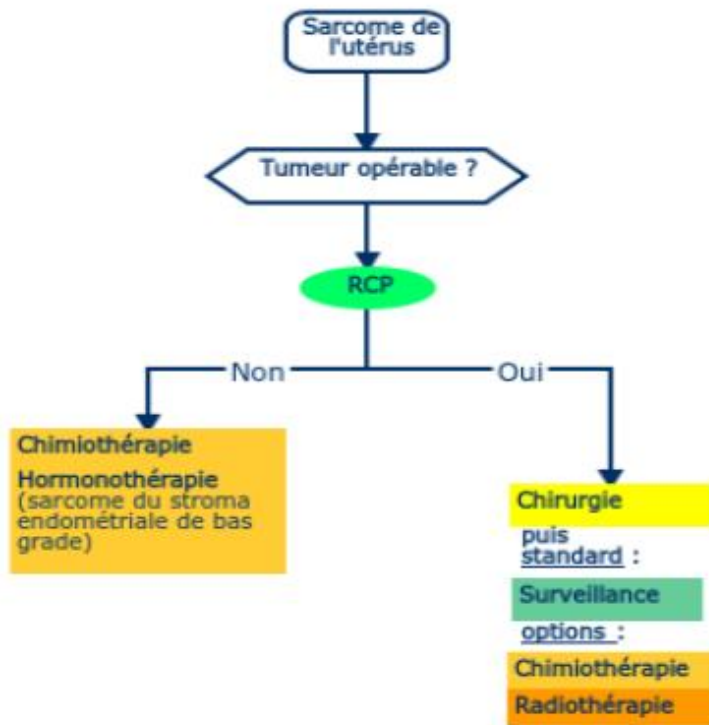
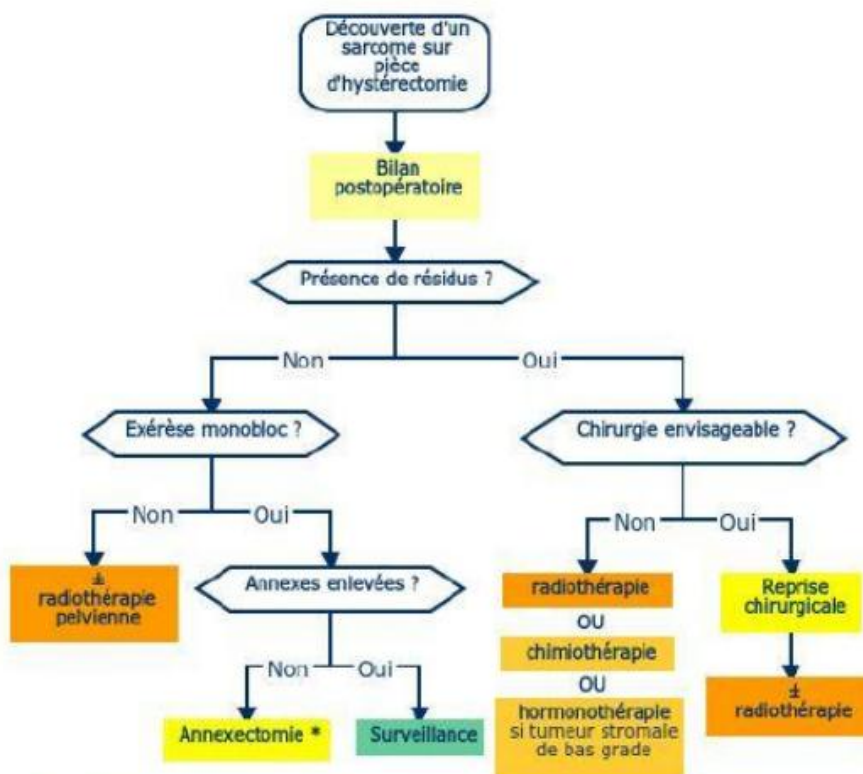


Figure 68 : vue schématique de la prise en charge initiale d'un sarcome utérin. [469]



* une annexectomie bilatérale est préconisée en cas de sarcome endométrial de bas grade du fait de la sensibilité hormonale de ces tumeurs.

Figure 69 : vue schématique de la prise en charge d'un sarcome utérin. [469]

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 : dix cas de sarcomes utérins pris en charge au sein du service de gynécologie – obstétrique I au CHU Hassan II de Fès entre 2016 et 2021 ont été analysés rétrospectivement.

Résultats : L'âge moyen de nos patientes varie entre 36 et 75 ans avec une moyenne de 57,3 ans. Des 10 patientes, 60 % sont multipares, 80 % ménopausées et 01 patiente avait un antécédent de fibrome utérin. 80% de nos patientes ont consulté pour des métrorragies. Sur le plan para-clinique, nous avons réalisé une échographie chez dix patientes dont 60 % des résultats étaient en faveur d'un utérus augmenté de taille avec une image intra cavitaire échogène hétérogène, l'hysteroscopie chez 03 patientes pour exploration des métrorragies postménopausiques et l'imagerie par résonance magnétique chez 05 patientes. Le diagnostic a été posé à l'étape préopératoire 3 fois chez les trois patientes ayant bénéficiés de l'hysteroscopie avec curetage biopsique. 90 % de nos patientes ont bénéficié d'un traitement chirurgical. L'analyse anatomopathologique des pièces opératoires a objectivé 07 léiomyosarcomes, 02 sarcomes du stroma endométrial, et 01 adénosarcome.

Trois patientes ont bénéficié d'une radiothérapie adjuvante, alors qu'une Chimiothérapie/ Radiothérapie combiné en post opératoire a été indiquée Chez une patiente.

Deux patientes ont présenté une récurrence à distance à 2 ans du diagnostic initial et une d'entre elles ayant bénéficié d'une chimiothérapie palliative.

Sur les 10 patientes, 30% étaient perdues de vue, 30% étaient décédées dont le contexte est variable ; et 40% des patientes sont toujours suivies.

Discussion :

Dans notre service nous avons pris en charge 10 cas de sarcomes utérins durant la période d'étude. En effet les léiomysarcomes sont le type histologique le plus fréquent (70%), suivi par les sarcomes du stroma endométrial (20%).

L'âge moyen de nos patientes (57,3 ans) ainsi que le statut ménopausique correspond aux données de la littérature, 80% des patientes étaient ménopausées au moment du diagnostic. L'Imagerie par résonance magnétique est l'examen le plus performant. 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 avancé ; le nombre de mitoses ; 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 peropératoire s'avère nécessaire car la survie des patientes est corrélée au stade tumoral au moment du diagnostic.

Abstract

Uterine sarcoma are rare malignant tumors, which represent a heterogeneous group formed by several histological types.

Objective : The objective of our work is to specify the epidemiological characteristics of uterine sarcoma, the diagnostic difficulties with which the practitioners are confronted at the clinical, radiological and anatomopathological stage, the methods of management as well as the various determinants of the prognosis .

Patients and methods: ten cases of uterine sarcoma treated in the department of gynecology–obstetrics I at the CHU Hassan II in Fez between 2016 and 2021 were analyzed retrospectively.

Results : The average age of our patients varies between 36 and 75 years with an average of 57.3 years. Of the 10 patients, 60% are multiparous, 80% postmenopausal and 01 patient has a history of uterine fibroid. 80% of our patients consulted for metrorrhagia. Paraclinically, we performed an ultrasound in ten patients of which 60% of the results were in favor of an increased uterus with a heterogeneous echogenic intracavitary image, hysteroscopy for 03 patients in order to explore postmenopausal metrorrhagia and the magnetic resonance imaging for 05 patients. The diagnosis was made at the preoperative stage 3 times for the three patients who underwent hysteroscopy with biopsy curettage. 90% of our patients have benefited from surgical treatment. Anatomopathological analysis of the surgical specimens revealed 07 leiomyosarcoma, 02 endometrial stromal sarcoma, and 01 adenosarcoma.

Three patients received adjuvant radiotherapy, while a combined chemotherapy / radiotherapy postoperatively was indicated for one patient.

Two patients presented a distant recurrence at 6 months and 2 years of the initial diagnosis and one of them having benefited from a palliative chemotherapy.

Of the 10 patients, 20% were lost to follow-up, 30% had died after a very short time interval: whose context is unknown; and 50% of patients are still being followed.

Discussion : In our department we treated 10 cases of uterine sarcomas during the study period. Indeed leiomyosarcoma are the most frequent histological type (70%), followed by endometrial stromal sarcomas (20%).

The average age of our patients (57.3 years) as well as the menopausal status correspond to the data in the literature, 80% of the patients were menopausal at the time of diagnosis. Magnetic resonance imaging is the most efficient examination. The definitive diagnosis is made after anatomopathological analysis of the surgical specimens. With regard to therapeutic management, the surgical sequence consisting of a hysterectomy with bilateral adnexectomy followed in certain cases by postoperative radiotherapy is the gold standard. The place of chemotherapy is still debated. The development of new hormonal and gene therapies could improve the poor prognosis of these tumors. The prognostic factors of which are: The FIGO stage at the time of diagnosis; the rank; the depth of invasion of the myometrium: the histological type: advanced age; the number of mitoses; invasion of vascular and lymphatic spaces and tumor size.

Conclusion : Uterine sarcoma are malignant tumors with a poor prognosis, the diagnosis of which is essentially made a posteriori on the surgical specimen.

The pathologist is often confronted with several diagnostic difficulties, hence the interest of advances in immunohistochemistry and cytogenetics. Pending new effective therapeutic strategies, early preoperative or intraoperative diagnosis is necessary because patient survival is correlated with the tumor stage at the time of diagnosis.

المخلص

السرطان الضامي للرحم هي أورام خبيثة نادرة تمثل مجموعة غير متجانسة تتكون من عدة أنواع نسيجية.

الهدف: الهدف من عملنا هو تحديد الخصائص الوبائية للسرطان الضامي للرحم، والصعوبات التشخيصية التي يواجهها الممارسون في المرحلة السريرية وكذلك الصعوبات العلاجية التي تشكلها هذه الأورام وضرورة التركيز على التشخيص المبكر.

وترتكز دراستنا على سلسلة من عشر حالات للسرطان الضامي للرحم، دونت بقسم امراض النساء والتوليد 1 بالمركز الاستشفائي الجامعي الحسن الثاني على امتداد خمس سنوات من 2016 إلى 2021

النتائج: يتراوح متوسط عمر مرضانا بين 36 و75 سنة بمتوسط 57.3 سنة. من بين 10 مرضى، 60% منهم متعددو الولادة و80% بعد سن اليأس ومريضة لديها تاريخ من الورم الليفي الرحمي. تمت استشارة 80% من مرضانا من أجل النزيف الرحمي.

أجرينا الموجات فوق الصوتية لعشرة مرضى، 60% من النتائج كانت لصالح زيادة حجم الرحم مع صورة غير متجانسة داخل التجويف. 03 مريضات استفادوا من تنظير الرحم لاستكشاف النزيف الرحمي والتصوير بالرنين المغناطيسي لخمسة مريضات. تم التشخيص في مرحلة ما قبل الجراحة 3 مرات بالنسبة للمريضات الثلاث الذين خضعوا لتنظير الرحم مع خزعة الرحم. 90% من مرضانا استفادوا من العلاج الجراحي. أظهر التحليل التشريحي للمرضى بالنسبة للعينات الجراحية 07 حالات للسااركوما العضلية الملساء، 02 حالات للسااركوما الباطنية السودوية للرحم، وحالة واحدة للسااركوما الغدية.

يتوافق متوسط عمر مرضانا (57.3 عامًا) مع الدراسات المتواجدة. 80% من المرضى كانوا في سن اليأس في وقت التشخيص.

التصوير بالرنين المغناطيسي هو أفضل فحص أداء. يتم التشخيص النهائي بعد التحليل التشريحي للعينات الجراحية.

فيما يتعلق بالمرحلة العلاجية، يركز العلاج على الجراحة المتمثلة في استئصال الرحم بالإضافة الى العلاج بالأشعة. يمكن أن يؤدي تطوير علاجات هرمونية وجينية جديدة إلى تحسين التشخيص المتأخر.

ANNEXES

Fiche d'Exploitation des dossiers

I) Interrogatoire :

A. IDENTITE

Age :

Situation familiale :

Marié Divorcée Célibataire Veuve

Ethnie :

B. ATCD :

1) Personnels

1-1) Gynéco-obstétricaux :

- Parité :
- Statut hormonal :
Activité génital Péri-ménopause Ménopause
- ATCD carcinologiques :

1-2) Médicaux :

- Diabète HTA Obésité Tabac Autres
- ATCD d'irradiation pelvienne : Oui Non
- ATCD de TTT au tamoxifène : Oui Non

1-3) Infectieux : HIV HSV HPV Syphilis pas d'infection

1-4) ATCD chirurgicaux : Oui Non

2) Familiaux : Oui Non

II) Clinique :

A- Circonstances de diagnostic :

1) Signes révélateurs :

- Hémorragie génitale : oui Non
- Masse palpable : oui Non
- Douleur pelvienne : oui Non
- Leucorrhées : oui Non
- Perte de poids : Oui Non

2) Délai de diagnostic : ≤ 6 mois 6 mois ≤ D ≤ 1 an ≥ 1 an Non précisé

3) Etat général : conservé Altéré

B- Examen gynécologique :

1) Examen au spéculum :

- Saignement : oui non
- leucorrhées : oui non
- Masse accouchée à Travers le Col : oui non

- Prolapsus génital : oui non
- Autres :
- 2) Toucher Vaginal :
 - Utérus : normal augmenté de taille
 - Masse palpable : oui non
- 3) TR : Normal Anormal
- 4) Examen des Seins : Normal Anormal

C- *Bilan d'extension clinique :*

- 1) Envahissement locorégional :
- 2) Envahissement ganglionnaire inguinal :
 - Unilatéral : Mobile Fixé
 - Bilatéral : Mobile Fixé
 - Pas d'envahissement
- 3) Envahissement à distance : Foie Poumon Autre

III) **Paraclinique :**

1- Diagnostic positif :

- a) *Imagerie :*
 - Echographie pelvienne et endovaginale :
 - IRM pelvienne :
- b) *Bilan endoscopique :*
 - Hystérocopie : Faite Non faite
- c) *Bilan Histologique :*
 - FCV : Fait Non faite
 - Biopsie endométriale : Faite Non faite
 - Curetage de l'endomètre : Fait Non faite

2- Bilan d'extension :

- TDM TAP :
- Rx thorax : Faite Non faite
- Echographie Abdominal : Faite Non faite
- PET Scan : Fait Non fait

IV) **Traitement :**

A- *Bilan pré-TTT :*

- 1) BB :
- 2) Bilan bactériologique :

B- *Traitement Institué :*

- 1) Chirurgie : * hystérectomie : ● En 1^{er} Temps :

● En 2^{ème} Temps (après examen Anapath) :

* Annexectomie : oui non si oui : unilat bilat

Curage ganglionnaire : Superficiel Profond Pelvien

2) Chirurgie + Radiothérapie : Non oui Si oui : Dose délivrée : Nb de séances :

3) Radiothérapie exclusive : Non oui Si oui : Dose délivrée : Nb de séances :

4) Radiothérapie + chimiothérapie : oui non

C- Examen Anatomopathologique :

1- Pièce d'hystérectomie : Type histologique :

2- Macroscopie : Mensurations = Limites =

3- Microscopie : Cellules = Nécrose = Atypies =

Envahissement Myométriale : oui non

Envahissement Vasculaire : oui

non

4- IHC :

→Décision de l'RCP :

Curiethérapie :

Radiothérapie :

Chimiothérapie :

Hormonothérapie :

V) Surveillance :

Moyens et rythme :

→Complications :

Court terme :

Long terme :

Récidive loco régionale : Oui Non

Quand : Type : CAT :

Métastases à distance :

Survie : 5ans

BIBLIOGRAPHIE

1. Salazar OM, Bonfiglio TA, Patten SF. Uterine sarcomas: natural history, treatment and prognosis. *Cancer* 1978;42:1152-60.
2. Jerezek B, Jassem J, Kobierska A. Sarcoma of the uterus, a clinical study of 42 patients. *Arch Gynecol Obstet* 1996;258:171-80.
3. Archaya S, Hensley ML, Montag A. Rare uterine cancers. *Lancet* 2005;6:961-71.
4. Livi L, Païr F, Shah N. Uterine sarcoma: twenty-seven years of experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;5
5. Nordal RR, Thoresen SO. Uterine sarcomas in Norway 1956-1992: incidence, survival and mortality. *Eur J Cancer* 1997;33:907-11.
6. George M, Pejovic MH, Kramar A. Gynecologic cooperating group of French oncology centers: uterine sarcomas; prognostic factors and treatment modalities-study on 209 patients. *Gynecol Oncol* 1986;24:58-67.
7. Wheelock JB, Krebs HB, Schneider V. Uterine sarcoma: analysis of prognostic variables in 71 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:1016-22.
8. Livi L, Andreapoulou E, Shah N. Treatment of uterine sarcoma at the Royal Marsden Hospital from 1974 to 1998. *Clin Oncol* 2004;16:261-8.
9. Benoit L, Arnould L, Cheynel N. The role of surgery and treatment trends in uterine sarcoma. *EJSO* 2005;31:434-42.
10. Morice P, Rodrigues A, Pautier P. Chirurgie des sarcomes utérins : revue de la littérature et recommandations sur la prise en charge chirurgicale. *Gynecol Obstet Fertil* 2003;31:147-50.
11. Chauveinc L, Deniaud E, Plancher C. Uterine sarcomas: the curie institut experience. Prognosis factors and adjuvant treatments. *Gynecol Oncol* 1999;72:232-7.
12. Lebert, Hermann : Physiologie pathologique ou recherches cliniques, expérimentales et microscopiques. J.-B. Baillière, 1845.
13. Virchow, Rudolf Ludwig Karl : Die krankhaften geschwülste. Vol. 2. A. Hirschwald, 1865.
14. Zenker FA:Über die Veränderungen der Wükührlichen Muskel imTyphus Abdominalis , pp 84-86. Leipzig, Vogel, 1864.
15. Ober WB, Tovell HM : Mesenchymal sarcomas of the uterus.The American Journal of Obstetrics and Gynecology1959; 77: 246-68.
16. Bartish eg, Bowie, Moore jg:Leiomyosarcoma of the uterus.Obstet Gynecol 32: 101,1968.
17. Aaro LA, Symmonds Re, Dockerty Mb:Sarcoma of the uterus.Am J Obstet Gynecol94:101, 1966.
18. Kempson RL, Bari W:Uterine sarcomas: Classification, diagnosis and prognosis.Hum Pathol 1:331, 1970.
19. Coppelson M:Gynecologic Oncology Fundamental Principles and Clinical Practice, Vol 2, pp 591-607.New York, Churchill Livingstone, 1981.
20. Laffargue P : Prognosis of sarcoma of the uterine body.Bull Cancer 55:229 ,1968.
21. Byskov AG, Hoyer PE. Embryology of mammalian gonads and ducts. In: Knobil E, Neill JD, editors. The physiology of reproduction. New York: Raven Press; 1994. p. 487-540.
22. Soslow RA, Oliva E. Uterine cancer: pathology. Uterine cancer: screening, diagnosis and treatment. Dordrecht; New York : Humana Press, 2009, p. 51-86.
23. Rammeh-Rommani S, Mokni M, Stita W, et al. Uterine smooth muscle tumors: retrospective epidemiological and pathological study of 2,760 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2005 ; 34 : 568- 71.
24. Bell SW, Kempson RL, Hendrickson MR. Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases. *Am J Surg Pathol* 1994 ; 18 : 535-58.
25. Tavassoli FA, Devilee P. Chapter 4. Tumours of the uterine corpus. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. In : World health organization classification of tumours. Lyon : IARC Press, 2003, p. 217-57.
26. Atkins K, Bell S, Kempson R, Hendrickson M. Epithelioid smooth muscle tumors of the uterus. *Modern Pathol* 2001;14:132A.
27. Atkins K, Bell S, KempsonR, Hendrickon M (2001) : Myxoid smooth muscle tumors of theuterus.Modern Pathol 14:132A.
28. Kung ME, Dickersin Gr, Scully RE (1982) : Myxoid leiomyosarcoma of the uterus. A report of six cases.Am J Surg Pathol 6:589-598.

29. Parra-Herran C, Schoolmeester JK, Yuan L, Dal Cin P, Fletcher CD, Quade BJ, Nucci MR. Myxoid Leiomyosarcoma of the Uterus: A Clinicopathologic Analysis of 30 Cases and Review of the Literature With Reappraisal of Its Distinction From Other Uterine Myxoid Mesenchymal Neoplasms. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(3):285–301
30. Ioffe YJ, Li AJ, Walsh CS, et al. Hormone receptor expression in uterine sarcomas: prognostic and therapeutic roles. *Gynecol Oncol* 2009 ; 115 : 466–71
31. Lehtonen HJ, Kiuru M, Ylisaukko-oja SK, et al. Increased risk of cancer in patients with fumarate hydratase germline mutation. *J Med Genet* 2006 ; 43 : 523–6.
32. Goh AM, Coffill CR, Lane DP. The role of mutant p53 in human cancer. *J Pathol* 2011 ; 223 : 116–26.
33. Hall KL, Teneriello MG, Taylor RR, et al. Analysis of Ki-ras, p53, and MDM2 genes in uterine leiomyomas and leiomyosarcomas. *Gynecol Oncol* 1997 ; 65 : 330–5.
34. Amant F, De la Rey M, Dorfling CM, et al. PTEN mutations in uterine sarcomas. *Gynecol Oncol* 2002 ; 85 : 165–9.
35. Sait SN, Dal Cin P (1988) : Consistent chromosome changes in leiomyosarcoma. *Cancer Genet Cytogenet* 35 : 47–50.
36. Sreekantaiah C, Davis JR (1993) : Chromosomal abnormalities in leiomyosarcoma. *Am J Pathol* 142 :293–305.
37. Brynn Levy, Tanmoy Mukherjee : Molecular Cytogenetic Analysis of Uterine Leiomyoma and leiomyosarcoma by Comparative Genomic Hybridization : *Cancer Genet Cytogenet* 121 : 1–8 (2000).
38. Lessick M, Israel (1990) : Leiomyosarcoma in a patient with trisomy 8 mosaicism. *J Med Genet* 27 : 643–644.
39. 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 Chromosom Cancer* 14 :8–14.
40. 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
41. Standards Options et Recommandations 2006 pour la prise en charge des patients atteints de sarcomes des tissus mous, FNLCC.
42. R.J, Kurman, M D : Blaustein's pathology of the female genital tract, 5ème édition, 2002
43. 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.
44. 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)
45. Standards Options et Recommandations 2006 pour la prise en charge des patients atteints de sarcomes des tissus mous, FNLCC
46. Wysowski DK, Honig SF, Beitz J : Uterine sarcoma associated with tamoxifen use. *N Engl J Med* 2002;346:1832–3.
47. Reed NS: Uterine sarcomas: the biggest challenge? *Clin Oncol* 2002; 14: 50– 53.
48. Brooks SE, Zhan M, Cote T, Baquet CR. Surveillance, epidemiology, and end results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989–1999. *Gynecol Oncol* 2004; 93: 204–8. 34. Nordal R, Thoresen S. Uterine sarcomas in Norway 1956–1962: incidence, survival and mortality. *Eur J Cancer* 1997;33 : 907–11.
49. Sandra E. Brooks, Min Zhan, Timothy Cote, Claudia R. Baquet. Surveillance, Epidemiology and Results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989– 1999, *Gynecologic Oncology* 93 (2004) 204–208
50. Retrospective Analysis of 318 Cases of Uterine sarcoma, K.S. Olah, H.Gee, S.Blunt, J.A. Dunn, K. Kelly and K.K. Chan; *Eur Cancer*, Vol.27, No.9,pp, 1095–1099, 1991.
51. Sengupta BS, Sparke B: Uterine sarcoma in Jamaican women: A 15 year clinicopathologic study; *JR Coll Surg Edinb* 26 : 94–98,1981.
52. Clement PB, Scully RE. Mullerian adenosarcoma of the uterus. A clinicopathologic analysis of ten cases of a distinctive type of mullerian mixed tumor. *Cancer* 1974; 34: 1138–49.
53. Michel G, Pfeiffer F, Duvillard P, Prade M, Castaigne D, Zarca D et al. Sarcomes utérins. Étude clinique à propos de 50 cas opérés à l'Institut Gustave Roussy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1989; 18 : 1024–30.
54. O.Bennanni ,A.Himmi , M.Laghzaoui , M.Aderdour , les sarcomes de l'utérus : à propos de 25 cas *Rev. Fr. Gynecol. Obstet.*, 1995, 90 : 12–16

55. E.Vieira L.Carvalho, O.Sousa, N.Stas,M.J. Bento:Uterine Sarcomas confined to the corpus: A twenty year experience at instituto portugués de oncologia–Centro Do Porto.
56. Giuntolin dRL, Metzinger DS,DiMarco CS etal. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2003;89:460–9.
57. Aubry MC, Myers JL, Colby TV, Leslie KO, Tazelaar HD. Endometrial stromal sarcoma metastatic to the lung: a detailed analysis of 16 patients. *Am J Surg Pathol* 2002; 26(4):440–449.
58. Hoffman M, Roberts W.S, Cavanagh D.Second pelvic malignancies following radiation therapy for cervical cancer.*Obstet Gynecol Surv* 1985 ; 40 : 611–7
59. Meredith R.F, Eisert D.R, RKaka Z, et coll : an excess of uterine sarcomas after pelvic irradiation.*Cancer* 1986, 58 : 2003–2007
60. Thomas W.O, Harris H.H, Enden J.A. Post irradiation malignant neoplasms of the uterinefundus.*Am J Obstet Gynecol* 1969, 104 : 209–219
61. Boice J.D Jr, Day N.E, Anderson a.Second cancers following radiation treatment for cervical cancer : an international collabortion among cancer registries.*J .Natl Cancer Inst* 1985 ; 74 : 955–75
62. Strom HH.Second primary cancer after treatment fo cervical cancer :late effects after radiotherapy.*Cancer* 1988 ; 61 : 679–88
63. Nakanishi K, Yoshikawa H, et al : Postradiation sarcomas of the pelvis after treatment for uterine cervical cancer : review of the CT and MR findings of five cases. *Skeletal Radiol* 2001 ; 30 : 132–7
64. Pothuri B, Ramondetta L, Martino M : Deavers MT, Developement of Endometrian cancer After Radiation Treatment For Cervical Carcinoma.*Obstetrics & Gynecology* 2003 ;101 : 941– 945
65. Boice JD Jr, Engholm G, et al.Radiation dose and sedonc cancer risk in patients treated for cancer of the cervix.*Rdiat Res* 1988 ; 116 : 3–55.
66. Les sarcomes utérins en Tunisie : étude rétrospective a` 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
67. L.livi, F.paiar, N.Shah, P.Blake, A.Villanucci : uterine Sarcoma : twenty–seven years ofexperience, *int J.Radiation Oncology Biol. Phys.*, vol.57, no.5, pp.1366– 1373,2003
68. Arrasta, M.D., R G. Rachel G .et al :Uterine Carcinosarcomas Incidence and Trends in Management and Survival *Gynecologic Oncology* 65,158–163 (1997)
69. Schwartz SM, Weiss NS.Marital status and the incidence of sarcomas of the uterus.*Cancer Res* 1990; 50:1886–1889.
70. 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.
71. Omura GA, Blessing JA, Major F et al : Arandomised clinical trial of adjuvantadriamycin in uterine sarcomas : a gynecologic oncology group study. *J clinoncol*1985 ; 3 :1240.
72. 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.
73. 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.
74. Jaakkola S, Lyytinen HK, Pukkala E, Ylikorkala O.Use of estradiolprogestin therapy associates with increased risk for uterine sarcomas.*Gynecol Oncol* 2011;122:260– 263.
75. Pautier P.Sarcomes utérins.*Oncologie* 2007; 9:137–43.
76. Nordal R, Thoresen S. Uterine sarcomas in Norway 19561962: incidence, survival and mortality. *Eur J Cancer* 1997;33 : 907–11.
77. Reed NS: Uterine sarcomas: the biggest challenge? *ClinOncol*2002; 14: 50– 53.
78. K.S. Olah, H.Gee, S.Blunt, J.A. Dunn, K. Kelly and K.K. Chan; art1 Retrospective Analysisof 318 Cases of Uterine sarcoma *Eur Cancer*, Vol.27, No.9,pp, 1095– 1099, 1991.

79. 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*
80. 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
81. Hardell L. Tamoxifen as risk factor for carcinoma of corpus uteri. *Lancet* 1988;2:563.
82. 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.
83. 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.
84. Mayerhofer K, Obermair A, et al. Leiomyosarcoma of the uterus: a clinicopathologic multicenter study of 71 cases. *Gynecol Oncol* 1999;74:196–201.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. Arenas M, Roviroso 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. Wickerham DL, Fisher B, et al : Association of tamoxifen and uterine sarcoma. *J Clin Oncol* 2002;20:2758–60.
94. Wysowski DK, Honig SF, Beitz J : Uterine sarcoma associated with tamoxifen use. *N Engl J Med* 2002;346:1832–3.
95. McCluggage WG, McManus DT, Lioe TF, Hill CM : Uterine carcinosarcoma in association with tamoxifen therapy. *BJOG* 1997;104:748–50.
96. Van Leeuwen FE, Benraadt J, et al. Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. *Lancet* 1994;343:448–52.
97. Zimmerman R, Westhoff CL : Multiple primary cancers. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 397–416.
98. 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.
99. Aaro LA, Symmonds Re, Dockerty Mb: Sarcoma of the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 94:101, 1966.
100. ACOG Committee Opinion. No. 336: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol* 2006;107:1475–8.
101. 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.
102. Coombes RC, Kilburn LS, et al. Intergroup exemestane study: survival and safety of exemestane versus tamoxifen after two to three years' tamoxifène treatment (intergroup exemestane study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:559–70.

103. Altaras MM et al. Role of prolonged stimulation of tamoxifen therapy in the etiology of endometrial sarcomas. *Gynecol Oncol* 1993 ; 49 :255–8.
104. 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
105. McCluggage WG, Varma M, Weir P, Bharucha H :Uterine leiomyosarcoma in patient receiving tamoxifen therapy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996 ; 75 : 593–5.
106. Chew SB, Carmald H, Gillett D. Leiomyosarcoma of the uterus in a woman on adjuvant tamoxifen therapy. *The Breast* 1996 ; 5 : 429–31.
107. Beer TW, Buchanan R, Buckley CH : Uterine stromal sarcoma following tamoxifen treatment. *J Clin Pathol* 1995 ; 18 : 596
108. 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
109. Pang LC. Endometrial stromal sarcoma with sex cord–like differentiation associated with tamoxifen therapy. *Southern Med J* 1998; 91 : 592–4.
110. 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.
111. G. Le Bouëdec et al : Sarcome utérin survenant au cours d'une hormonothérapie par tamoxifène. *4 Rev Méd Interne* 2001 ; 22: 881–5.
112. 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.
113. Hoffman M, Roberts W.S, Cavanagh D. Second pelvic malignancies following radiation therapy for cervical cancer. *Obstet Gynecol Surv* 1985 ; 40 : 611–7
114. 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.
115. 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
116. Ali haberal, Fluya Kayıkçioğlu, 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
117. Geraci P, Maggio S, Adragna F et al: Uterine sarcomas—a retrospective study of 17 cases. *Eur J Gynecol Oncol* 9: 497, 1988
118. 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.
119. 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.
120. Sarcomes utérins : expérience du centre du cancer de Lalla Salma de Casablanca S. Majdoul*, C. Lahmamssi Service de radiothérapie, CHU Ibn Rochd, Casablanca, Maroc 2017
121. 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.
122. Lehtonen HJ, Kiuru M, et al : Increased risk of cancer in patients with fumarate hydratase germline mutation. *J Med Genet* 2006;43:523–6.
123. 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.
124. 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.
125. Francis, Jasmine H., et al. Increased risk of secondary uterine leiomyosarcoma in hereditary retinoblastoma. *Gynecologic Oncology* 124.2 (2012): 254–259. 2012
126. 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.

127. 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:S61-e6.
128. Kjellberg Lennart, Boquist Lennart, et al: Flow cytometric analysis of uterine sarcomas. *Sweden Gynecologic Oncology* 55, 339-342 (1994)
129. Parker WH, Fu YS, Berek JS. Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. *Obstet Gynecol* 1994;83: 414-8.
130. A.HASSINI, B. KHEMIRI, E. SFAR ET AL. Sarcomes utérins : Aspects cliniques et thérapeutiques à propos de 10 cas. *J de Gynécologie Obstétrique et biologie de reproduction* 2006; 35 : 348-355
131. American Cancer Society. Uterine sarcoma. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2013.
132. 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
133. Puliath G, Krishnan N: Endometrial stromal sarcoma: A review of the literature. *Indian journal of medical and paediatric oncology* vol 33 issue 1. 2012
134. Farhat, Mirna H., Hobeika, Et Al: Uterine mullerian adenocarcinoma with sarcomatous overgrowth fatal recurrence within two weeks of diagnosis: a case report. *Journal of medical case reports*, 2007, vol. 1, no 1, p. 103-107
135. Wang X, Khoo US, Xue WC, Cheung AN: Cervical and peritoneal fluid cytology of uterine sarcomas. *Acta Cytol* 2002;46:465-469.
136. Ayhan A, Tuncer Z S, Tanir M, et al : Uterine sarcoma: The Hacettepe hospital experience of 88 consecutive patients. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1997; 18(2): 146-8.
137. 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; 283:107-110
138. 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.
139. 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.
140. Goto A, Takeuchi S, Sugimura K, Maruo T. Usefulness of Gd-DTPA contrast-enhanced dynamic MRI and serum determination of LDH and its isozymes in the differential diagnosis of leiomyosarcoma from degenerated leiomyoma of the uterus. *Int J Gynecol Cancer* 2002;12: 354-61.
141. Shah, S. H., Jagannathan, J. P., Krajewski : Uterine Sarcomas: Then and Now. *American Journal of Roentgenology*, 2012 (199, 213-223).
142. Ying, Huang, Da, Liu, Et Luo, Jiang : Uterine leiomyosarcoma misdiagnosis as leiomyomatosis by sonography: case reports and review of the literature. 2012
143. Exacoustos C, Romanini ME, Amadio A et al : Can Gray-Scale and Color Doppler Sonography Differentiate between Uterine Leiomyosarcoma and Leiomyoma? *J Clin Ultrasound* 2007; 35: 449-457.
144. 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
145. 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.
146. 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.
147. Carteret, Thibault, et al : "IRM de diffusion des cancers utérins." *Imagerie de la Femme* 21.2 (2011): 55-62.
148. Tamai K, Koyama T, Saga T, Morisawa N, et al : The utility of diffusion-weighted MR imaging for differentiating uterine sarcomas from benign leiomyomas. *Eur Radiol* 2008;18(4):723-30.
149. Szabo I, Szantho A, Csabay L, et al : Color Doppler ultrasonography in the differentiation of uterine sarcomas from uterine leiomyomas. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002;23: 29-34.

150. 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
151. Ying, Huang, Da, Liu, Et Luo, Jiang : Uterine leiomyosarcoma misdiagnosis as leiomyomatosis by sonography: case reports and review of the literature. 2012
152. Papiernik E, Rozenbaum, Belaisch- Allart JC (1990) : Hysterosalpingographie. In. :Gynécologie, Flammarion Médecine sciences.
153. D'Angelo, E et Prat, J : Uterine sarcomas: a review. *Gynecologic oncology*, 2010, vol.116, no 1, p. 131–139.
154. Amant F, Coosemans A, Debiec-Rychter M, Timmerman D, Vergote I : Clinical management of uterine sarcomas. *Lancet Oncol* 2009 ; 10:1188–1198.
155. Kido A, Togashi K, Koyama T, Yamaoka T, Fujiwara T, Fujii S. Diffusely enlarged uterus: evaluation with MR imaging. *Radiographics* 2003;23:1423–39.
156. Hricak H, Carrington BM. MRI of the pelvis: A text atlas. Norwalk: Appleton & Lange; 1991.
157. Shaan SH, Jagannathan JP, Krajewski K, O'Regen KN, George S, Ramaiya NH. Uterine sarcomas: then and now. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 199:213–223.
158. Sala E, Rockall AG, Freeman SJ, Mitchell DG, Reinhold C. The added role of MR imaging in treatment stratification of patients with gynecologic malignancies: what the radiologist needs to know. *Radiology* 2013; 266:717–740.
159. Tamai K, Koyama T, Saga T, et al. The utility of diffusion-weighted MR imaging for differentiating uterine sarcomas from benign leiomyomas. *Eur Radiol* 2008; 18:723–730.
160. Thomassin-Naggara I, Dechoux S, Bonneau C, et al. How to differentiate benign from malignant myometrial tumours using MR imaging. *Eur Radiol* 2013; 23:2306–2314.
161. Rha SE, Byun JY, Jung SE, et al. CT and MRI of Uterine Sarcomas and their mimickers. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181:1369–1374.
162. Ueda M, Otsuka M, Hatakenaka M, et al. MR imaging findings of uterine endometrial stromal sarcoma: differentiation from endometrial carcinoma. *Eur Radiol* 2001; 11:28–33.
163. Amant F, Coosemans A, Debiec-Rychter M, Timmerman D, Vergote I. Clinical management of uterine sarcomas. *Lancet Oncol* 2009; 10:1188–1198.
164. Ueda M, Otsuka M, Hatakenaka M, Torii Y. Uterine endometrial stromal sarcoma located in uterine myometrium: MRI appearance. *Eur Radiol* 2000; 10:780–782.
165. Furukawa R, Akahane M, Yamada H, et al. Endometrial stromal sarcoma located in the myometrium with a low-intensity rim on T2-weighted images: report of three cases and literature review. *J Magn Reson Imaging* 2010; 31:975–979.
166. Szklaruk J, Tamm EP, Choi H, Varavithya V. MR imaging of common and uncommon large pelvic masses. *Radiographics* 2003; 23:403–424.
167. Yoshizako T, Wada A, Kitagaki H, Ishikawa N, Miyasaki K. MR imaging of uterine adenosarcoma: case report and literature review. *Magn Reson Med Sci* 2011; 10:251–254.
168. D'Angelo A, Prat J. Uterine sarcomas: a review. *Gynecol Oncol* 2010; 116:131–139.
169. Takeuchi M, Matsuzaki K, Yoshida S, et al. Adenosarcoma of the uterus: magnetic resonance imaging characteristics. *Clin Imaging* 2009; 33:244–247.
170. Chassang, M., et al : "Apport des nouvelles séquences d'IRM dans l'exploration de la pathologie gynécologique pelvienne." *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 40.5 (2011): 399–406.
171. Carteret, Thibault, et al : "IRM de diffusion des cancers utérins." *Imagerie de la Femme* 21.2 (2011): 55–62.
172. Taïeb, S., Narducci, F., Chevalier, A. : *Imagerie des sarcomes utérins. Imagerie de la Femme* 2008; 18:229–235
173. 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.
174. Scott O., Trerotola: Computed tomography of uterine sarcomas, *Clinical imaging* 1989;13:208–211.
175. Skorstad, M.; Kent, A.; Lieng, M. Uterine leiomyosarcoma—Incidence, treatment, and the impact of morcellation. A nationwide cohort study. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2016, 95, 984–990.
176. Cramer, S.F.; Patel, A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am. J. Clin. Pathol.* 1990, 94, 435–438.

177. Stewart, E.A. Uterine fibroids. *Lancet* 2001, 357, 293–298.
178. D'Angelo, E.; Prat, J. Uterine sarcomas: A review. *Gynecol. Oncol.* 2010, 116, 131–139.
179. Giuntoli, R.L., 2nd; Metzinger, D.S.; DiMarco, C.S.; Cha, S.S.; Sloan, J.A.; Keeney, G.L.; Gostout, B.S. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: Prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol. Oncol.* 2003, 89, 460–469.
180. Cui, R.R.; Wright, J.D.; Hou, J.Y. Uterine leiomyosarcoma: A review of recent advances in molecular biology, clinical management and outcome. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* 2017, 124, 1028–1037.
181. Wen, K.C.; Horng, H.C.; Wang, P.H.; Chen, Y.J.; Yen, M.S.; Ng, H.T. Uterine sarcoma Part I—Uterine leiomyosarcoma: The Topic Advisory Group systematic review. *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2016, 55, 463–471.
182. Tempest, N.; Hapangama, D. Should we be putting our scalpels down? Is HIFU the answer to fertility-sparing fibroid treatment? *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* 2018, 125, 366.
183. Exacoustos, C.; Romanini, M.E.; Amadio, A.; Amoroso, C.; Szabolcs, B.; Zupi, E.; Aduini, A. Can gray-scale and color Doppler sonography differentiate between uterine leiomyosarcoma and leiomyoma? *J. Clin. Ultrasound.* 2007, 35, 449–457.
184. Cho, H.Y.; Kim, K.; Kim, Y.B.; No, J.H. Differential diagnosis between uterine sarcoma and leiomyoma using preoperative clinical characteristics. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2016, 42, 313–318.
185. Lundholm, C.; Forsgren, C.; Johansson, A.L.; Cnattingius, S.; Altman, D. Hysterectomy on benign indications in Sweden 1987–2003: A nationwide trend analysis. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2009, 88, 52–58.
186. Odejinmi, F.; Agarwal, N.; Maclaran, K.; Oliver, R. Should we abandon all conservative treatments for uterine fibroids? The problem with leiomyosarcomas. *Womens Health (Lond.)* 2015, 11, 151–159.
187. Malzoni, M.; Perniola, G.; Hannuna, K.; Luele, T.; Fruscella, M.L.; Basili, R.; Ebano, V.; Marziani, R. A review of 445 cases of laparoscopic hysterectomy: Benefits and outcome. *Clin. Ter.* 2004, 155, 9–12.
188. Ebner, F.; Friedl, T.W.; Scholz, C.; Schochter, F.; Janni, W.; Vorwerk, E.; DeGregorio, N. Is open surgery the solution to avoid morcellation of uterine sarcomas? A systematic literature review on the effect of tumor morcellation and surgical techniques. *Arch Gynecol. Obstet.* 2015, 292, 499–506.
189. Gaetke-Udager, K.; McLean, K.; Sciallis, A.P.; Alves, T.; Maturen, K.E.; Mervak, B.M.; Moore, A.G.; Wasnik, A.P.; Erba, J.; Davenport, M.S. Diagnostic Accuracy of Ultrasound, Contrast-enhanced CT, and Conventional MRI for Differentiating Leiomyoma From Leiomyosarcoma. *Acad Radiol.* 2016, 23, 1290–1297.
190. Sun, S.; Bonaffini, P.; Nougaret, S.; Fournier, L.; Dohan, A.; Chong, J.; Smith, J.; Addley, H.; Reinhold, C. How to differentiate uterine leiomyosarcoma from leiomyoma with imaging. *Diagn Interv. Imaging* 2019, 100, 619–634.
191. Tirumani, S.H.; Ojili, V.; Shanbhogue, A.K.; Fasih, N.; Ryan, J.G.; Reinhold, C. Current concepts in the imaging of uterine sarcoma. *Abdom. Imaging* 2013, 38, 397–411.
192. Cornfeld, D.; Israel, G.; Martel, M.; Weinreb, J.; Schwartz, P.; McCarthy, S. MRI appearance of mesenchymal tumors of the uterus. *Eur. J. Radiol.* 2010, 74, 241–249.
193. Santos, P.; Cunha, T.M. Uterine sarcomas: Clinical presentation and MRI features. *Diagn. Interv. Radiol.* 2015, 21, 4–9.
194. Yilmaz, N.; Sahin, I.; Kilic, S.; Ozgu, E.; Gungor, T.; Bilge, U. Assessment of the predictivity of preoperative serum CA 125 in the differential diagnosis of uterine leiomyoma and uterine sarcoma in the Turkish female population. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2009, 30, 412–414.
195. Babacan, A.; Kizilaslan, C.; Gun, I.; Muhcu, M.; Mungen, E.; Atay, V. CA 125 and other tumor markers in uterine leiomyomas and their association with lesion characteristics. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2014, 7, 1078–1083.
196. Bansal, N.; Herzog, T.J.; Burke, W.; Cohen, C.J.; Wright, J.D. The utility of preoperative endometrial sampling for the detection of uterine sarcomas. *Gynecol. Oncol.* 2008, 110, 43–48.
197. Nagai, T.; Takai, Y.; Akahori, T.; Ishida, H.; Hanaoka, T.; Uotani, T.; Sato, S.; Matsunaga, S.; Babaa, K.; Seki, H. Highly improved accuracy of the revised PREoperative sarcoma score (rPRESS) in the decision of performing surgery for patients presenting with a uterine mass. *Springerplus* 2015, 4, 520.
198. Adishesh, M.; Hapangama, D.K. Enriching Personalized Endometrial Cancer Research with the Harmonization of Biobanking Standards. *Cancers* 2019, 11, 1734.

199. Kim, H.; Han, K.; Chung, H.; Kim, J.-W.; Park, N.; Song, Y.; Kang, S. Neutrophil to lymphocyte ratio for preoperative diagnosis of uterine sarcomas: A case-matched comparison. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2010, 36, 691-698.
200. Cho, S.; Cho, H.; Nam, A.; Kim, H.Y.; Choi, Y.S.; Park, K.H.; Cho, D.J.; Lee, B.S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an adjunct to CA-125 for the diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril.* 2008, 90, 2073-2079.
201. Szkandera, J.; Absenger, G.; Liegl-Atzwanger, B.; Pichler, M.; Stotz, M.; Samonigg, H.; Glehr, M.; Zacherl, M.; Stojakovic, T.; Gerger, A.; et al. Elevated preoperative neutrophil/lymphocyte ratio is associated with poor prognosis in soft-tissue sarcoma patients. *Br. J. Cancer* 2013, 108, 1677-1683.
202. Shamamian, P.; Schwartz, J.D.; Pocock, B.J.; Monea, S.; Whiting, D.; Marcus, S.G.; Mignatti, P. Activation of progelatinase A (MMP-2) by neutrophil elastase, cathepsin G, and proteinase-3: A role for inflammatory cells in tumor invasion and angiogenesis. *J. Cell Physiol.* 2001, 189, 197-206.
203. Schaidler, H.; Oka, M.; Bogenrieder, T.; Nesbit, M.; Satyamoorthy, K.; Berking, C.; Matsushima, K.; Herlyn, M. Differential response of primary and metastatic melanomas to neutrophils attracted by IL-8. *Int. J. Cancer* 2003, 103, 335-343.
204. Juang, C.M.; Yen, M.S.; Horng, H.C.; Twu, N.F.; Yu, H.C.; Hsu, W.L. Potential role of preoperative serum CA125 for the differential diagnosis between uterine leiomyoma and uterine leiomyosarcoma. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2006, 27, 370-374.
205. Huang, G.S.; Chiu, L.G.; Gebb, J.S.; Gunter, M.J.; Sukumvanich, P.; Goldberg, G.L.; Einstein, M.H. Serum CA125 predicts extrauterine disease and survival in uterine carcinosarcoma. *Gynecol. Oncol.* 2007, 107, 513-517.
206. Nagai, T.; Takai, Y.; Akahori, T.; Ishida, H.; Hanaoka, T.; Uotani, T.; Sato, S.; Matsunaga, S.; Baba, K.; Seki, H. Novel uterine sarcoma preoperative diagnosis score predicts the need for surgery in patients presenting with a uterine mass. *Springerplus* 2014, 3, 678.
207. Hinchcliff, E.; Esselen, K.M.; Watkins, J.C.; Oduyobo, T.; Rauh-Hain, J.A.; Del Carmen, M.G.; Quade, B.J.; Muto, M.G. The Role of Endometrial Biopsy in the Preoperative Detection of Uterine Leiomyosarcoma. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2016, 23, 567-572.
208. Leibsohn, S.; d'Ablaing, G.; Mishell, D.R., Jr.; Schlaerth, J.B. Leiomyosarcoma in a series of hysterectomies performed for presumed uterine leiomyomas. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990, 162, 968-974; Discussion 74-76.
209. Rothmund, R.; Huebner, M.; Joachim, C.; Hartkopf, A.; Fehm, T.; Bamberg, M.; Wallwiener, M.; Brucker, S.; Taran, F.-A. Clinical Characteristics, Surgical Management and Adjuvant Therapy of Patients with Uterine Leiomyosarcoma: 27 Years of Experience. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2011, 71, 1085-1089.
210. Lakhman, Y.; Veeraraghavan, H.; Chaim, J.; Feier, D.; Goldman, D.A.; Moskowitz, C.S.; Nougaret, S.; Sosa, R.E.; Vargas, H.A.; Soslow, R.A.; et al. Differentiation of Uterine Leiomyosarcoma from Atypical Leiomyoma: Diagnostic Accuracy of Qualitative MR Imaging Features and Feasibility of Texture Analysis. *Eur. Radiol.* 2017, 211, 2903-2915.
211. Hricak, H. MRI of the female pelvis: A review. *Am. J. Roentgenol.* 1986, 146, 1115-1122.
212. Tamai, K.; Koyama, T.; Saga, T.; Morisawa, N.; Fujimoto, K.; Mikami, Y.; Togashi, K. The utility of diffusion-weighted MR imaging for differentiating uterine sarcomas from benign leiomyomas. *Eur. Radiol.* 2008, 18, 723-730.
213. Lin, G.; Yang, L.Y.; Huang, Y.T.; Ng, K.K.; Ng, S.H.; Ueng, S.H.; Lai, C.H. Comparison of the diagnostic accuracy of contrast-enhanced MRI and diffusion-weighted MRI in the differentiation between uterine leiomyosarcoma / smooth muscle tumor with uncertain malignant potential and benign leiomyoma. *J. Magn. Reson. Imaging* 2016, 43, 333-342.
214. Oda, K.; Okada, S.; Nei, T.; Shirai, T.; Takahashi, M.; Sano, Y.; Shiromizu, K. Cytodiagnostic problems in uterine sarcoma. Analysis according to a novel classification of tumor growth types. *Acta Cytol.* 2004, 48, 181-186.
215. E. Gonzalez-Bosquet, J. M. Martinez-Palones, J. González-Bosquet, A. García Jiménez and Xercavins, —Uterine Sarcoma: A Clinicopathological Study of 93 Cases, ||European Journal of Gynaecological Oncology, Vol. 18, No. 3, 1997, pp. 192- 195.
216. 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.

217. Leibsohn S, d'Alblaing G. Leiomyosarcoma in a series of hysterectomies performed for presumed uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:968-76.
218. Parker WH, Yao SF, Jonathan SB : Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. *Obstet Gynecol* 1994;83:4148.
219. 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.
220. 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.
221. Nickie-Psikuta M, Gawrychowski K : Different types and different prognosis study of 310 uterine sarcomas. *Eur J Gynaecol Oncol* 1993;14 suppl:105-13.
222. Ricci S, Stone RL, Fader AN. Uterine leiomyosarcoma: Epidemiology, contemporary treatment strategies and the impact of uterine morcellation. *Gynecol Oncol.* 2017; 145:208-16.
223. Koh WJ, Greer BE, Abu-Rustum NR, Apte SM, Campos SM, Cho KR, Chu C, Cohn D, Crispens MA, Dizon DS, Dorigo O, Eifel PJ, Fisher CM, et al, and National Comprehensive Cancer Network. Uterine Sarcoma, Version 1.2016: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015; 13:1321-31.
224. 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 gastrointestinale 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
225. Nam JH : Surgical treatment of uterine sarcoma. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25:751-760.
226. Piver M, Lurain J. : Uterine sarcomas: clinical features and management. In : Coppleson M, Churchill Livingstone, eds. *Gynecologic Oncology*. London: 1981, vol 2.
227. Leitao 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.
228. Ricci S, Stone RL, Fader AN. Uterine leiomyosarcoma: Epidemiology, contemporary treatment strategies and the impact of uterine morcellation. *Gynecol Oncol.* 2017; 145:208-16.
229. Updated laparoscopic uterine power morcellation in hysterectomy and myomectomy: FDA safety communication.
230. Pritts EA, Parker WH, Brown J, Olive DL. Outcome of occult uterine leiomyosarcoma after surgery for presumed uterine fibroids: a systematic review. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015; 22:26-33.
231. Kho KA, Lin K, Hechanova M, Richardson DL. Risk of occult uterine sarcoma in women undergoing hysterectomy for benign indications. *Obstet Gynecol.* 2016; 127:468-73.
232. Ricci S, Angarita A, Cholakian D, Ramos A, Sinno AK, Long KC, Tanner EJ 3rd, Stone RL, Levinson K, Nickles Fader A. Preoperative patient stratification results in low rates of occult uterine malignancy in women undergoing uterine surgery and morcellation. *Gynecol Oncol.* 2015; 137:11-12.
233. Mahnert N, Morgan D, Campbell D, Johnston C, As-Sanie S. Unexpected gynecologic malignancy diagnosed after hysterectomy performed for benign indications. *Obstet Gynecol.* 2015; 125:397-405.
234. Lieng M, Berner E, Busund B. Risk of morcellation of uterine leiomyosarcomas in laparoscopic supracervical hysterectomy and laparoscopic myomectomy, a retrospective trial including 4791 women. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015; 22:410-14.
235. Bogani G, Cliby WA, Aletti GD. Impact of morcellation on survival outcomes of patients with unexpected uterine leiomyosarcoma: a systematic review and metaanalysis. *Gynecol Oncol.* 2015; 137:167-72.
236. Bogani G, Ditto A, Martinelli F, Signorelli M, Chiappa V, Lorusso D, Sabatucci I, Carcangiu ML, Fiore M, Gronchi A, Raspagliesi F. Morcellator's Port-site Metastasis of a Uterine Smooth Muscle Tumor of Uncertain Malignant Potential After Minimally Invasive Myomectomy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016; 23:647-49.
237. Kapp DS, Shin JY, Chan JK. Prognostic factors and survival in 1396 patients with uterine leiomyosarcomas: emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy. *Cancer* 2008;112:820-30.
238. Benson C, Miah AB. Uterine sarcoma - current perspectives. *Int J Womens Health.* 2017; 9:597-606.

239. Barney B, Tward JD, Skidmore T, Gaffney DK. Does radiotherapy or lymphadenectomy improve survival in endometrial stromal sarcoma? *Int J Gynecol Cancer*. 2009; 19:1232–38.
240. Seagle BL, Sobelki-Rausch J, Strohl AE, Shilpi A, Grace A, Shahabi S. Prognosis and treatment of uterine leiomyosarcoma: A National Cancer Database study. *Gynecol Oncol*. 2017; 145:61–70.
241. Burt BM, Ocejó S, Mery CM, et al : Repeated and aggressive pulmonary resections for leiomyosarcoma metastases extends survival. *Ann Thorac Surg*. 2011; 92:1202–1207.
242. 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)
243. Kapp DS, Shin JY, Chan JK. Prognostic factors and survival in 1396 patients with uterine leiomyosarcomas: emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy. *Cancer*. 2008; 112:820–30.
244. Leitao MM, Sonoda Y, Brennan MF, Barakat RR, Chi DS. Incidence of lymph node and ovarian metastases in leiomyosarcoma of the uterus. *Gynecol Oncol*. 2003; 91:209–12.
245. Stewart LE, Beck TL, Giannakopoulos NV, Rendi MH, Isacson C, Goff BA. Impact of oophorectomy and hormone suppression in low grade endometrial stromal sarcoma: A multicenter review. *Gynecol Oncol*. 2018; 149:297–300.
246. Nasioudis D, Chapman-Davis E, Frey M, Holcomb K. Safety of ovarian preservation in premenopausal women with stage I uterine sarcoma. *J Gynecol Oncol*. 2017; 28:e46.
247. Shah JP, Bryant CS, Kumar S, Ali-Fehmi R, Malone JM Jr, Morris RT. Lymphadenectomy and ovarian preservation in low-grade endometrial stromal sarcoma. *Obstet Gynecol*. 2008; 112:1102–08.
248. Bai H, Yang J, Cao D, Huang H, Xiang Y, Wu M, Cui Q, Chen J, Lang J, Shen K. Ovary and uterus-sparing procedures for low-grade endometrial stromal sarcoma: a retrospective study of 153 cases. *Gynecol Oncol*. 2014; 132:654–60.
249. Philip CA, Pautier P, Duffaud F, Ray-Coquard I. High-grade undifferentiated sarcomas of the uterus: diagnosis, outcomes, and new treatment approaches. *Curr Oncol Rep*. 2014; 16:405.
250. 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
251. Levenback C, Rubin SC, McCormack PM, et al : Resection of pulmonary metastases from uterine sarcomas. *Gynecol Oncol*. 1992; 45:202–5.
252. 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.
253. Oda K, Okada S, Nei T, Shirai T, Takahashi M, Sano Y, Shiromizu K (2004) Cytodiagnostic problems in uterine sarcoma. Analysis according to a novel classification of tumor growth types. *Acta Cytol* 48(2):181–186
254. Ito E, Saito T, Suzuki T, Fujii M, Kudo R (2004) Cytology of vaginal and uterine sarcomas. *Acta Cytol* 48(5):601–607
255. Dinh TA, Oliva EA, Fuller AF Jr, Lee H, Goodman A. The treatment of uterine leiomyosarcoma. Results from a 10-year experience (1990–1999) at the Massachusetts General Hospital. *Gynecol Oncol*. 2004; 92:648–52.
256. Leitao MM Jr, Zivanovic O, Chi DS, Hensley ML, O’Cearbhaill R, Soslow RA, Barakat RR. Surgical cytoreduction in patients with metastatic uterine leiomyosarcoma at the time of initial diagnosis. *Gynecol Oncol*. 2012; 125:409–13.
257. Rauh-Hain JA, del Carmen MG. Endometrial stromal sarcoma: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2013; 122:676–83.
258. Giuntoli RL 2nd, Garrett-Mayer E, Bristow RE, Gostout BS. Secondary cytoreduction in the management of recurrent uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol*. 2007; 106:82–88.
259. Nakamura K, Kajiyama H, Utsumi F, Suzuki S, Niimi K, Sekiya R, Sakata J, Yamamoto E, Shibata K, Kikkawa F. Secondary cytoreductive surgery potentially improves the oncological outcomes of patients with recurrent uterine sarcomas. *Mol Clin Oncol*. 2018; 8:499–503.
260. Tropé CG, Abeler VM, Kristensen GB. Diagnosis and treatment of sarcoma of the uterus. A review. *Acta Oncol*. 2012; 51:694–705.
261. Gadducci A. Prognostic factors in uterine sarcoma. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011; 25:783–95.

262. Schwameis R, Grimm C, Petru E, Natter C, Staudigl C, Lamm W, Koelbl H, Krainer M, Brodowicz T, Reinthaller A, Polterauer S. The Prognostic Value of C-Reactive Protein Serum Levels in Patients with Uterine Leiomyosarcoma PLoS One. 2015.
263. Wu TI, Chang TC, Hsueh S, Hsu KH, Chou HH, Huang HJ, Lai CH. Prognostic factors and impact of adjuvant chemotherapy for uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol*. 2006; 100:166-72.
264. Sorbe B & Johansson B : Prophylactic pelvic irradiation as part of primary therapy in uterine sarcomas. *Int J Oncol* 2008; 32: 1111-1117
265. Lissoni A, Cormio G, Bonazzi C, Perego P, Lomonico S, Gabriele A, Bratina G. Fertility-sparing surgery in uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol*. 1998; 70:348-50.
266. Jin Y, Li Y, Deng CY, Tian QJ, Chen H, Pan LY. Fertility-sparing treatment of low-grade endometrial stromal sarcoma. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8:5818-21.
267. Yan L, Tian Y, Fu Y, Zhao X. Successful pregnancy after fertility-preserving surgery for endometrial stromal sarcoma. *Fertil Steril*. 2010; 93:269.e1-3.
268. Xie W, Cao D, Yang J, Jiang X, Shen K, Pan L, Huang H, Lang J, You Y, Chen J. Fertility-sparing surgery for patients with low-grade endometrial stromal sarcoma. *Oncotarget*. 2017; 8:10602-08.
269. Callister M, Ramondetta LM, Jhingran A et al. Malignant mixed Mullerian tumours of the uterus: analysis of patterns of failure, prognostic factors, and treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 786-796.
270. Ferrer F, Sabater S, Farrus B 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* 1999; 44: 47-52.
271. Livi L, Paiar F, Shah N et al. Uterine sarcoma: twenty-seven years of experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 1366-1373.
272. DiSaia PJ & Creasman WT. *Clinical gynecologic oncology*. 6th ed. St. Louis: Mosby, 2002. 198-213.
273. Reed NS, Mangioni C, Malmstrom H et al. Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). *Eur J Cancer* 2008; 44: 808-818.
274. Wolfson AH, Brady MF, Rocereto T et al. A gynecologic oncology group randomized phase III trial of whole abdominal irradiation (WAI) vs. cisplatin-ifosfamide and mesna (CIM) as post-surgical therapy in stage I-IV carcinosarcoma (CS) of the uterus. *Gynecol Oncol* 2007; 107: 177-185.
275. Reed NS, Mangioni C, Malmstrom H et al. Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). *Eur J Cancer* 2008; 44: 808-818.
276. Sampath S, Schultheiss TE, Ryu JK et al. The role of adjuvant radiation in uterine sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 728-734.
277. Major FJ, Blessing JA, Silverberg SG et al. Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1993; 71: 1702-1709.
278. Edge SP, Byrd DR, Compton CC et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. , New York: Springer, 2009. 403-418.
279. Giuntoli 2nd RL, Metzinger DS, DiMarco CS et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2003; 89: 460-469. *29. Gadducci A, Landoni F, Sartori E et al. Uterine leiomyosarcoma: analysis of treatment failures and survival. *Gynecol Oncol* 1996; 62: 25-32.
280. Gadducci A, Landoni F, Sartori E et al. Uterine leiomyosarcoma: analysis of treatment failures and survival. *Gynecol Oncol* 1996; 62: 25-32
281. National Comprehensive Cancer Network. *Clinical practice guidelines in oncology: uterine neoplasms*;
282. Sampath S, Schultheiss TE, Ryu JK et al. The role of adjuvant radiation in uterine sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 728-734.
283. National Comprehensive Cancer Network. *Clinical practice guidelines in oncology: uterine neoplasms*;

284. Bodner K, Bodner-Adler B, Obermair A et al. Prognostic parameters in endometrial stromal sarcoma: a clinicopathologic study in 31 patients. *Gynecol Oncol* 2001; 81: 160-165.
285. Gadducci A, Sartori E, Landoni F et al. Endometrial stromal sarcoma: analysis of treatment failures and survival. *Gynecol Oncol* 1996; 63: 247-253.
286. Geller MA, Argenta P, Bradley W et al. Treatment and recurrence patterns in endometrial stromal sarcomas and the relation to c-kit expression. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 632-636.
287. 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.
288. Nam EJ, Kim JW, Lee DW et al. Endometrial stromal sarcomas: a retrospective analysis of 28 patients, single center experience for 20 years. *Cancer Res Treat* 2008; 40: 6-10.
289. Oliva E, Clement PB & Young RH. Endometrial stromal tumours: an update on a group of tumours with a protean phenotype. *Adv Anat Pathol* 2000; 7: 257-281.
290. Barney B, Tward JD, Skidmore T et al. Does radiotherapy or lymphadenectomy improve survival in endometrial stromal sarcoma? *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 1232-1238.
291. Berchuck A, Rubin SC, Hoskins WJ et al. Treatment of endometrial stromal tumours. *Gynecol Oncol* 1990; 36: 60-65.
292. Mansi JL, Ramachandra S, Wiltshaw E et al. Endometrial stromal sarcomas. *Gynecol Oncol* 1990; 36: 113-118.
293. Piver MS, Rutledge FN, Copeland L et al. Uterine endolymphatic stromal myosis: a collaborative study. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 173-178.
294. 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*
295. 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).
296. 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.
297. Tanner, E. J., Toussaint, T., Leitao Jr, et al : Management of Uterine Adenosarcomas with and without Sarcomatous Overgrowth. *Gynecologic oncology*.(2012).
298. 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
299. 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.
300. Standards Options et Recommendations 2006 pour la prise en charge des patients atteints de sarcomes des tissus mous, FNLCC.
301. 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.
302. 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*
303. Ioffe YJ, Li AJ, Walsh CS, et al. Hormone receptor expression in uterine sarcomas: prognostic and therapeutic roles. *Gynecol Oncol.* 2009; 115(3):466-471.
304. Thanopoulou E, Thway K, Khabra K, Judson I. Treatment of hormone positive uterine leiomyosarcoma with aromatase inhibitors. *Clin Sarcoma Res.* 2014;4:5.
305. George S, Feng Y, Manola J, et al. Phase 2 trial of aromatase inhibition with letrozole in patients with uterine leiomyosarcomas expressing estrogen and/or progesterone receptors. *Cancer.* 2014;120(5):738-743.
306. Maluf, Fernando Cotait, et al : "Endometrial stromal sarcoma: objective response to letrozole." *Gynecologic oncology* 82.2 (2001): 384-388.
307. 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
308. Martin-Liberal J, Benson C, Messiou C, Fisher C, Judson I. Reversion of hormone treatment resistance with the addition of an mTOR inhibitor in endometrial stromal sarcoma. *Case Rep Med.* 2014;2014:612496.

309. 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
310. Leunen, M., et al : "Low-grade endometrial stromal sarcoma treated with the aromataseinhibitor letrozole." *Gynecologic oncology* 95.3 (2004): 769-771.
311. Ricci S, Giuntoli RL 2nd, Eisenhauer E, et al. Does adjuvant chemotherapy improve survival for women with early-stage uterine leiomyosarcoma? *Gynecol Oncol.* 2013;131:629-33.
312. Hensley ML, Wathen JK, Maki RG, et al. Adjuvant therapy for high-grade, uterus-limited leiomyosarcoma: results of a phase 2 trial (SARC 005). *Cancer.* 2013;119:1555-61
313. 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(9):1240.
314. 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).
315. Hensley ML, Wathen JK, Maki RG, et al. Adjuvant therapy for high-grade, uterus-limited leiomyosarcoma: results of a phase 2 trial (SARC 005). *Cancer.* 2013;119(8):1555-1561.
316. Van Dihn T.Woodruff JD : Leiomyosarcomas of the utérus. *Am J Obst Gynecol* 144 : 817-823.1992
317. 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.
318. Tanner, E. J., Toussaint, T., Leitao Jr, et al : Management of Uterine Adenosarcomaswith and without Sarcomatous Overgrowth. *Gynecologic oncology.*(2012).
319. 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*
320. Olah KS, Dunn JA, Gee H : Leiomyosarcomas have a poorer prognosis than mixedmesodermal tumours when adjusting for known prognostic factors: the result of aRetrospective study of 423 cases of uterine sarcoma. *Br J Obstet Gynaecol*1992;99(7):590-4.
321. Lennart K, Lennart B, Ulf S, Bernard T : Flow cytometric analysis of uterine sarcomas. *Gynecol Oncol* 1994;55(3 Pt1):339-42.
322. Mouridsen HT, Bastholt L, Somers R et al. Adriamycin versus epirubicin in advanced soft tissue sarcomas. A randomized phase II/phase III study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23: 1477-1483.
323. Nielsen OS, Dombernowsky P, Mouridsen H et al. High-dose epirubicin is not an alternative to standard-dose doxorubicin in the treatment of advanced soft tissue sarcomas. A study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Br J Cancer* 1999; 78: 1634-1639.
324. Lorigan P, Verweij J, Papai Z et al. Phase III trial of two investigational schedules of ifosfamide compared with standard-dose doxorubicin in advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3144-3150.
325. Bramwell VHC, Mouridsen HT, Santoro A et al. Cyclophosphamide versus ifosfamide: final report of a randomized phase II trial in adult soft tissue sarcomas. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23: 311-321.
326. Verweij J, Lee SM, Ruka W et al. Randomized phase II study of docetaxel versus doxorubicin in first- and second-line chemotherapy for locally advanced or metastatic soft tissue sarcomas in adults: a study of the European organization for research and treatment of cancer soft tissue and bone sarcoma group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2081-2086.
327. Look KY, Sandler A, Blessing JA et al. Phase II trial of gemcitabine as secondline chemotherapy of uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group (GOG) Study. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 644-647.
328. Talbot SM, Keohan ML, Hesdorffer M et al. A phase II trial of temozolomide in patients with unresectable or metastatic soft tissue sarcoma. *Cancer* 2003; 98: 1942-1946.
329. Le Cesne A, Blay JY, Judson I et al. Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 576-584.

330. Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4188-4196.
331. 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.
332. Reichardt P, Tilgner J, Hohenberger P et al. Dose-intensive chemotherapy with ifosfamide, epirubicin, and filgrastim for adult patients with metastatic or locally advanced soft tissue sarcoma: a phase II study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1438-1443.
333. Omura GA, Major FJ, Blessing JA et al. A randomized study of adriamycin with and without dimethyl triazenoimidazole carboxamide in advanced uterine sarcomas. *Cancer* 1983; 52: 626-632.
334. Borden EC, Amato DA, Rosenbaum C et al. Randomized comparison of three adriamycin regimens for metastatic soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1987; 5: 840-850.
335. Edmonson JH, Ryan LM, Blum RH et al. Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin, and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1269-1275.
336. Santoro A, Tursz T, Mouridsen H et al. Doxorubicin versus CYVADIC versus doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas: a randomized study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1537-1545.
337. 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.
338. 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.
339. 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 .
340. Tesfaye A, Di Cello F, Hillion J, et al : The high-mobility group A1 gene upregulates cyclooxygenase 2 expression in uterine tumorigenesis. *Cancer Res* 2007;67:3998-4004.
341. R.J, Kurman, M D : Blaustein's pathology of the female genital tract, 5eme édition, 2002
342. 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.
343. 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.
344. 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.
345. Amant F, Coosemans A, Debiec-Rychter M, Timmerman D, Vergote I : Clinical management of uterine sarcomas. *Lancet Oncol* 2009 ; 10:1188-1198
346. Giuntoli RL, Metzinger DS, DiMarco CS, et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol.* 2003;89:460- 9.
347. Berchuck A, Rubin SC, Hoskins WJ, et al. Treatment of uterine leiomyosarcoma. *Obstet Gynecol.* 1988;71:845-50.
348. 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
349. SARCOMES UTERINS Les différentes entités anatomopathologiques Céline Charon Barra Réunion Annuelle Bourgogne/Franche-Comté 2015
350. 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.
351. Norris HJ, Taylor HB. Mesenchymal tumors of the uterus: A clinical and pathological study of 53 endometrial stromal tumors. *Cancer* 1966;19:755-66.

352. Landréat V, Paillocher N, Catala L, Foucher F, Descamps P, Levêque J. Low grade endometrial stromal sarcoma of the uterus: review of 10 cases. *Anticancer Res* 2008;28:2869—74
353. Arend R, Bagaria M, Lewin SN, et al. Long-term outcome and natural history of uterine adenosarcomas. *Gynecol Oncol*. 2010;119:305–8.
354. Bernard B, Clarke BA, Malowany JI, et al. Uterine adenosarcomas: a dual institution update on staging, prognosis and survival. *Gynecol Oncol*. 2013;131:634–9.
355. 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.
356. Chauveinc L, Deniaud E, Plancher C, Sastre X, Amsani F, de la RA et al. Uterine sarcomas: the Curie Institut experience. Prognosis factors and adjuvant treatments. *Gynecol Oncol* 1999;72(2):232–7.
357. Journal of the National Comprehensive Cancer Network *J Natl Compr Canc Netw* 16, 2; [10.6004/jnccn.2018.0006](https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0006)
358. Salazar OM & Dunne ME. The role of radiation therapy in the management of uterine sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 899–902.
359. Berchuck A, Rubin SC, Hoskins WJ et al. Treatment of uterine leiomyosarcoma. *Obstet Gynecol* 1988; 71: 845–850.
360. Major FJ, Blessing JA, Silverberg SG et al. Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1993; 71(4 Suppl.): 1702–1709.
361. Gadducci A, Landoni F, Sartori E et al. Uterine leiomyosarcoma: analysis of treatment failures and survival. *Gynecol Oncol* 1996; 62: 25–32.
362. Gadducci A, Sartori E, Landoni F et al. Endometrial stromal sarcoma: analysis of treatment failures and survival. *Gynecol Oncol* 1996; 63: 247–253.
363. Sartori E, Bazzurini L, Gadducci A et al. Carcinosarcoma of the uterus: a clinicopathological multicenter CTF study. *Gynecol Oncol* 1997; 67: 70–75.
364. 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: 295–299.
365. Pautier P, Genestie C, Rey A 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: 1425–1431.
367. Giuntoli 2nd RL & Bristow RE. Uterine leiomyosarcoma: present management. *Curr Opin Oncol* 2004; 16: 324–327.
368. Kelly KL & Craighead PS. Characteristics and management of uterine sarcoma patients treated at the Tom Baker Cancer Centre. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 132–139. *
369. Gadducci A, Cosio S, Romanini A et al. The management of patients with uterine sarcoma: a debated clinical challenge. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 65: 129–142.
370. Koivisto-Korander R, Butzow R, Koivisto AM et al. Clinical outcome and prognostic factors in 100 cases of uterine sarcoma: experience in Helsinki University Central Hospital 1990–2001. *Gynecol Oncol* 2008; 111: 74–81.
371. Kapp DS, Shin JY & Chan JK. Prognostic factors and survival in 1396 patients with uterine leiomyosarcomas: emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy. *Cancer* 2008; 112: 820–830.
372. Reed NS, Mangioni C, Malmström H et al. Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). *Eur J Cancer* 2008; 44: 808–818.
373. Amant F, Coosemans A, Debiec-Rychter M et al. Clinical management of uterine sarcomas. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1188–1198.
374. 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: 355–364.
375. Nam JH & Park JY. Update on treatment of uterine sarcoma. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010; 22: 36–42.
376. D'Angelo E & Prat J. Uterine sarcomas: a review. *Gynecol Oncol* 2010; 116: 131–139.

377. World Health Organization classification of tumours. In Tavassoli FA & Devilee P (eds.). Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press, 2003.
378. 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: 590-594
379. Atkins K, Bell S, Kempson M et al. Myxoid smooth muscle tumors of the uterus. *Mod Pathol* 2001; 132A: 14.
380. Salazar OM, Bonfiglio TA, Patten SF et al. Uterine sarcomas: natural history, treatment and prognosis. *Cancer* 1978; 42: 1152-1160.
381. 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: 797-802.
382. Blom R, Guerrieri C, Stâl 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.
383. Mayerhofer K, Obermair A, Windbichler G et al. Leiomyosarcoma of the uterus: a clinicopathologic multicenter study of 71 cases. *Gynecol Oncol* 1999; 74: 196-201.
384. Giuntoli 2nd RL, Metzinger DS, DiMarco CS et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol* 2003; 89: 460-469.
385. Mayerhofer K, Lozanov P, Bodner K et al. Ki-67 and vascular endothelial growth factor expression in uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 175-179.
386. Leitao MM, Soslow RA, Nonaka D et al. Tissue microarray immunohistochemical expression of estrogen, progesterone, and androgen receptors in uterine leiomyomata and leiomyosarcoma. *Cancer* 2004; 101: 1455-1462.
387. Wu TI, Chang TC, Hsueh S et al. Prognostic factors and impact of adjuvant chemotherapy for uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 166-172
388. 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.
389. Leiser AL, Anderson SE, Nonaka D et al. Apoptotic and cell cycle regulatory markers in uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 2006; 101: 86-91.
390. D'Angelo E, Spagnoli LG & Prat J. Comparative clinicopathologic and immunohistochemical analysis of uterine sarcomas diagnosed using the World Health Organization classification system.
391. Pelmus M, Penault-Llorca F, Guillou L et al. Prognostic factors in early-stage leiomyosarcoma of the uterus. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19: 385-390.
392. Ayhan A, Aksan G, Gultekin M et al. Prognosticators and the role of lymphadenectomy in uterine leiomyosarcomas. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280: 79-85.
393. Akhan SE, Yavuz E, Tecer A et al. The expression of Ki-67, p53, estrogen and progesterone receptors affecting survival in uterine leiomyosarcomas. A clinicopathologic study. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 36-42.
394. Amada S, Nakano H & Tsuneyoshi M. Leiomyosarcoma versus bizarre and cellular leiomyomas of the uterus: a comparative study based on the MIB-1 and proliferating cell nuclear antigen indices, p53 expression, DNA flow cytometry, and muscle specific actins. *Int J Gynecol Pathol* 1995; 14: 134-142.
395. Mayerhofer K, Lozanov P, Bodner K et al. Ki-67 expression in patients with uterine leiomyomas, uterine smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP) and uterine leiomyosarcomas (LMS). *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 1085-1088.
396. O'Neill CJ, McBride HA, Connolly LE 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; 50: 851-858.
397. Chen L & Yang B. Immunohistochemical analysis of p16, p53, and Ki-67 expression in uterine smooth muscle tumors. *Int J Gynecol Pathol* 2008; 27: 326-332.
398. O'Reilly PE, Raab SS, Nieman TH et al. p53, proliferating cell nuclear antigen, and KI-67 expression in extrauterine leiomyosarcomas. *Mod Pathol* 1997; 10: 91-97.
399. Atkins KA, Arronte N, Darus CJ et al. The use of p16 in enhancing the histologic classification of uterine smooth muscle tumors. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 98-102.

400. Bodner-Adler B, Bodner K, Czerwenka K et al. Expression of p16 protein in patients with uterine smooth muscle tumors: an immunohistochemical analysis. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 62-66. *Hum Pathol* 2009.
401. Berchuck A, Rubin SC, Hoskins WJ et al. Treatment of endometrial stromal tumors. *Gynecol Oncol* 1990; 36: 60-65.
402. Chang KL, Crabtree GS, Lim-Tan SK et al. Primary uterine endometrial stromal neoplasms. A clinicopathologic study of 117 cases. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 415-438.
403. Reich O, Regauer S, Urdl W et al. Expression of oestrogen and progesterone receptors in low-grade endometrial stromal sarcomas. *Br J Cancer* 2000; 82: 1030-1034.
404. Chu MC, Mor G, Lim C et al. Low-grade endometrial stromal sarcoma: hormonal aspects. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 170-176.
405. Schwartz PE, Chu MC, Zheng W et al. Endometrial stromal tumors—are they hormonally sensitive? In Genazzani AR (ed.). *Hormone replacement therapy and cancer. The current status of research and practice.* Boca Raton, London, New York, Washington DC: The Parthenon Publishing Group, 2002, pp. 148-154.
406. 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: 464-469.
407. Nordal RR, Kristensen GB, Kaern J et al. The prognostic significance of surgery, tumor size, malignancy grade, menopausal status, and DNA ploidy in endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol* 1996; 62.
408. Chew I & Oliva E. Endometrial stromal sarcomas: a review of potential prognostic factors. *Adv Anat Pathol* 2010; 17: 113-121.
409. Bodner K, Bodner-Adler B, Obermair A et al. Prognostic parameters in endometrial stromal sarcoma: a clinicopathologic study in 31 patients. *Gynecol Oncol* 2001; 81: 160-165.
410. Chan JK, Kawar NM, Shin JY et al. Endometrial stromal sarcoma: a population-based analysis. *Br J Cancer* 2008; 99: 1210-1215.
411. Garg G, Shah JP, Toy EP et al. Stage IA vs. IB endometrial stromal sarcoma: does the new staging system predict survival? *Gynecol Oncol* 2010; 118: 8-13.
412. Evans HL. Endometrial stromal sarcoma and poorly differentiated endometrial sarcoma. *Cancer* 1982; 50: 2170-2182.
413. Reich O, Winter R & Regauer S. Should lymphadenectomy be performed in patients with endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 982-983.
414. Riopel J, Plante M, Renaud MC et al. Lymph node metastases in low-grade endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 402-426.
415. 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
416. 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: 355-364.
417. Clement PB. Mullerian adenosarcomas of the uterus with sarcomatous overgrowth: a clinicopathological analysis of 10 cases. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 28-38.
418. Clement PB & Scully RE. Mullerian adenosarcoma of the uterus: a clinicopathologic analysis of 100 cases with a review of the literature. *Hum Pathol* 1990; 21: 363-381.
419. 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: 75-78.
420. Seidman JD, Wasserman CS, Aye LM et al. Cluster of uterine mullerian adenosarcoma in the Washington, DC metropolitan area with high incidence of sarcomatous overgrowth. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 809-814.
421. 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.
422. 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
423. Uterine Sarcoma: Clinical Presentation, Treatment and Survival Outcomes in Thailand. *Thetrmrat Potikul, Siriwan Tangjitgamol*, Jakkapan Khunnarong, Sunamchok Srijaipracharoen, Thaovalai Thavaramara, Kamol Pataradool* 2016

424. H.Hachi, M.idrissi,thèse de sarcomes utérin:Actualités thérapeutiques et pronostics
425. C .Bouchithi,M.Ghellab,les sarcomes utérin :étude rétrospective à propos de 8 cas.
426. Chen SS : Propensity of retroperitoneal lymph node metastasis in patients with stage I sarcoma of the uterus. *Gynecol Oncol* 1989; 32: 215–217.
427. Goff BA, Rice LW, Fleischhacker D et al : Uterine leiomyosarcoma and endometrial stromal sarcoma: lymph node metastases and sites of recurrence. *Gynecol Oncol* 1993; 50:105–109.
428. 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.
429. Leitao MM, Brennan MF, Hensley M, et al : Surgical resection of pulmonary and extrapulmonary recurrences of uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol.* 2002;87:287–294.
430. 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.
431. 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.
432. 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.
433. Anderson TM, McMahon JJ, Nwogu CE, et al : Pulmonary resection in metastatic Uterine and cervical malignancies. *Gynecol Oncol.* 2001;83:472– 476.
434. 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.
435. Bernstein–Molho R, Grisaro D, Soyfer V, et al : Metastatic uterine leiomyosarcomas: a singleinstitution experience. *Int J Gynecol Cancer.* 2010;20:255–260.
436. Clavero JM, Deschamps C, Cassivi SD, et al : Gynecologic cancers: factors affecting survival after pulmonary metastasectomy. *Ann Thorac Surg.*2006;81:2004–2007.
437. Hornback NB, Omura G & Major FJ : Observations on the use of adjuvant radiation therapy in patients with stage I and II uterine sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12: 2127–2130.
438. Larson B, Silfversward C, Nilsson B et al : Prognostic factors in uterine leiomyosarcoma. A clinical and histopathological study of 143 cases. The Radiumhemmet series 1936–1981. *Acta Oncol* 1990; 29.
439. Shimm DS, Bell DA, Fuller AF, et al. Sarcomas of the uterine corpus: prognostic factors and treatment. *Radiother Oncol* 1984;2(3):201–7.
440. Gerszten K, Faul C, Kounelis S,et al :. The impact of adjuvant radiotherapy on carcinosarcoma of the uterus. *Gynecol Oncol* 1998;68(1)
441. 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).
442. 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)
443. 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) .
444. 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).
445. Hensley ML, Blessing JA, Mannel R, Rose PG : Fixed–dose rate gemcitabine plus docetaxel as first–line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic OncologyGroup Phase II trial. *Gynecol. Oncol.* 109(3), 329–334 (2008).
446. Anderson S, Aghajanian C : Temozolomide in uterine leiomyosarcomas. *Gynecol. Oncol.*98(1), 99–103 (2005).
447. Asbury R, Blessing JA, Smith DM, Carson LF : Aminothiadiazole in the treatment of advanced leiomyosarcoma of the uterine corpus. A Gynecologic Oncology Group study. *Am. J. Clin. Oncol.* 18(5), 397–399 (1995).
448. 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).

449. 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).
450. 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).
451. 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).
452. Rose PG, Blessing JA, Soper JT, Barter JF : Prolonged oral etoposide in recurrent or advanced leiomyosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 70(2), 267-271 (1998).
453. 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).
454. 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)
455. 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).
456. 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).
457. Fidiyas P, Demetri G, Harmon D : Navelbine shows activity in previously treated sarcoma patients: Phase II results from MGH/Dana Farber/Partner's Cancer care study. *Proc. Am.Soc. Clin. Oncol.* (1998) (Abstract 1977).
458. 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.
459. Hardman, Mary Pat, et al : "Metastatic uterine leiomyosarcoma regression using an aromatase inhibitor." *Obstetrics & Gynecology* 110.2, Part 2 (2007): 518-520.
460. Koivisto-Korander R, Leminen A, Heikinheimo O : Mifepristone as treatment of recurrent progesterone receptor-positive uterine leiomyosarcoma. *Obstet Gynecol* 2007;109: 512-14.
461. O'Cearbhaill R, Hensley ML. "Optimal management of uterine leiomyosarcoma." *Expert review of anticancer therapy* 10.2 (2010): 153-169.
462. Brons, J., Jensen, L. K., & Rasmussen, J : Hormone treatment of stromal endometriosis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, (1980)59(5), 471- 473.
463. Scribner Jr, Dennis R., and Joan L. Walker : "Low-grade endometrial stromal sarcoma preoperative treatment with Depo-Lupron and Megace." *Gynecologic oncology* 71.3
464. Burke, Cathy, and Kevin Hickey. "Treatment of endometrial stromal sarcoma with a gonadotropin-releasing hormone analogue." *Obstetrics & Gynecology* 104.5, PART 2(2004): 1182-1184.
465. 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.
466. 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.
467. 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)
468. 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.
469. 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.
470. Parra-Herran C, Howitt BE. Uterine Mesenchymal Tumors: Update on Classification, Staging, and Molecular Features. *Surg Pathol Clin.* 2019 ; 12:363-396.



أطروحة رقم 22/041

سنة 2022

الأورام الحموية (بصدد 10 حالات)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2022/02/02

من طرف

السيد ياسين دبير

المزداد في 1996/01/30 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

ورم اللحمية - الأنسجة - التشخيص - الأشعة - العلاج - التنبؤ

اللجنة

الرئيس السيد عبد العزيز بناني

أستاذة التعليم العالي في علم التوليد وأمراض النساء

المشرف السيدة نسرين مموني

أستاذة مبرزة في علم التوليد وأمراض النساء

الأعضاء { السيدة شهرزاد بوشيخي

أستاذة التعليم العالي في علم التوليد وأمراض النساء

..... السيدة بحافة ثريا

أستاذة التعليم العالي في علم المعالجة بالأشعة

..... السيدة بوبو مريم

أستاذة التعليم العالي في علم الأشعة