

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2015

Thèse N° 035/015

LES SARCOMES UTÉRINS

(Etude rétrospective à propos de 8 cas)

THESE
PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 19/02/2015

PAR
Mlle. M'JAHAD NADIA
Née le 13 Novembre 1988 à El aioun

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Sarcomes utérins-histologie-diagnostic-radiologie-traitement-pronostic

JURY

M. BANANI ABDELAZIZ PRESIDENT

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Mme. BOUCHIKHI CHAHRAZAD RAPPORTEUR

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Mme EL FATEMI HINDE.....

Professeur agrégé d' Anatomie pathologique.....

Mme. ERRAGHAY SANAA

Professeur agrégé de Gynécologie et obstétrique

Mme. BOUBBOU MERYEM.....

Professeur agrégé de Radiologie

Mme BOUHAFI TOURIA.....

Professeur agrégé de Radiothérapie

} JUGES

PLAN

PLAN	-----	1
PREMIERE PARTIE	-----	7
I. INTRODUCTION :	-----	8
II. GENERALITES :	-----	10
A. Historique :	-----	10
B. Embryologie :	-----	11
C. Anatomie :	-----	13
D. Histologie :	-----	19
E. Histopathologie des sarcomes utérins :	-----	21
1. Classification histologique OMS :	-----	22
a. Léiomyosarcome utérin :	-----	24
b .Sarcomes du stroma endométrial:	-----	43
c.Adénosarcomes :	-----	56
d.Autres tumeurs mésoenchymateuses rares :	-----	61
2. Stadification :	-----	62
3.Grading :	-----	65
DEUXIEME PARTIE : ETUDE PRATIQUE	-----	67
I. MATERIEL ET METHODES	-----	68
II. RESULTATS	-----	70
1. Caractéristiques épidémiologiques :	-----	70
2. Etude clinique :	-----	72
3. Etude para clinique :	-----	74
4. Caractéristiques histologiques de la tumeur :	-----	77

5. Traitement :	79
6. Evolution :	81
OBSERVATIONS	82
I. Epidémiologie :	83
II. Diagnostic :	85
III. Traitement et résultats anatomopathologiques :	89
TROISIEME PARTIE: DISCUSSION	99
I. EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE.	100
II. Diagnostic :	115
1. Délai diagnostique :	115
2. Circonstances de découverte :	115
3. Examen clinique :	119
III. BILAN COMPLEMENTAIRE :	121
1. Cytologie et histologie :	121
2. Imagerie :	124
3. Biologie :	149
IV. BILAN D'EXTENSION	150
1. Bilan clinique :	150
2. Bilan radiologique :	150
V. DIAGNOSTIC PREOPERATOIRE:	152
VI. TRAITEMENT	154
1. Chirurgie :	154
2. Radiothérapie :	168

3. Chimiothérapie :	176
4. Traitements combinés Chimiothérapie/ Radiothérapie:	184
5. Hormonothérapie:	185
6. Thérapies ciblées:	189
7. Evolution :	191
VII. SURVEILLANCE :	193
VIII. PRONOSTIC:	194
IX. FACTEURS PRONOSTIQUES :	200
CONCLUSION	211
RESUME	214
ANNEXES	221
BIBLIOGRAPHIE	226

Abréviations

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

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

PREMIERE PARTIE

I. INTRODUCTION :

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

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

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

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

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

Nous rapportons dans ce travail, huit cas des sarcomes utérins traités au service de gynécologie et d'obstétrique I au CHU Hassan II de Fès durant la période 2008-2014.

Le but de cette étude est de :

- revoir notre expérience sur les sarcomes utérins.
- répondre aux questions suivantes:
 - Quelles sont les Caractéristiques cliniques et histopathologiques des sarcomes utérins ?
 - Quelles sont les Difficultés diagnostiques : cliniques et paracliniques qui leur sont associées ?
 - Quelle est la meilleure prise en charge thérapeutique ?
 - Quels sont les facteurs Pronostiques ?
- Comparer notre série aux données de la littérature.

II. GENERALITES :

A. Historique : [3]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

TIFFANY et WOODRUFF-VILLARD colligent 299 cas en 1962, tandis que LAFFARGUE P. CABANNE F. et Mlle NOSNY [12] étudient en 1968, 711 cas publiés depuis 20 ans et font une étude sur le pronostic des sarcomes utérins.

B. Embryologie : [1 3]

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

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

- La partie céphalique du canal de Müller s'élargit, reste ouverte dans la cavité coelomique et au contact de l'ovaire elle devient le pavillon de la trompe.

- La partie moyenne qui croise le canal de Wolff forme le reste du trajet de la trompe : Au moment de la bascule elle entraîne un repli du péritoine qui deviendra le ligament large.
- La partie caudale, accolée à son homologue controlatérale, forme le canal utéro-vaginal qui sera à l'origine de l'utérus et de la partie supérieure du vagin :
 - La cavité utérine s'individualise au 3ème mois du fait de la résorption de la cloison médiane résultant de la zone d'accolement. La paroi des canaux de Müller sera à l'origine de l'endomètre, Les éléments mésenchymateux situés à son contact se différencieront pour donner le myomètre et son enveloppe conjonctive(Figure1).
 - La région rétrécie sous-jacente est à l'origine des 2/3 supérieurs du vagin.

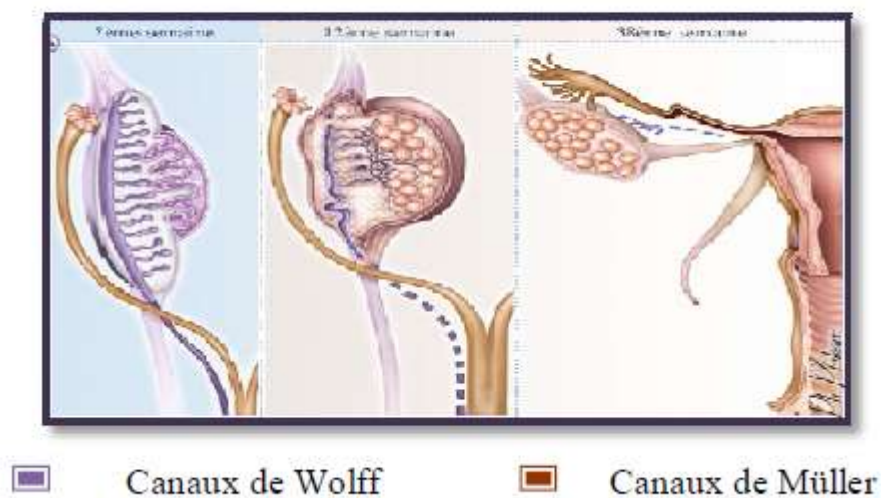


Figure1 : Aspects morphologiques de la différenciation sexuelle féminine [13]

C. Anatomie :

1. GENERALITES :

L'utérus est un organe musculaire creux situé au centre de l'excavation pelvienne. Il est de consistance ferme mais élastique, pèse environ 40 à 50 grammes chez la nullipare et 50 à 70 grammes chez la multipare. Il subit de profondes modifications au cours de la vie génitale. L'utérus a la forme d'un cône à sommet tronqué s'engageant plus ou moins dans le dôme vaginal (Figure 2, p : 17). Il présente un étranglement plus marqué en avant et sur les côtés qui correspond à l'isthme et qui sépare l'utérus en deux parties :

- Le corps : de forme conoïde, aplati d'avant en arrière ;
- Le col : cylindrique, un peu renflé à sa partie moyenne.

2. ASPECTS MORPHOLOGIQUES :

Le corps utérin présente :

- Une face antéro-inférieure plane ou légèrement convexe.
- Une face postéro-supérieure convexe.
- Deux bords latéraux épais.
- Un bord supérieur fortement convexe dans le sens antéropostérieur.
- Des angles latéraux ou cornes utérines donnant insertion aux trompes et aux ligaments propres de l'ovaire.

Le col est divisé, par la zone d'insertion vaginale, en deux portions:

- la portion supravaginale ;
- la portion intra-vaginale, visible au speculum et accessible au toucher vaginal. Elle est percée à son sommet d'un orifice : l'orifice externe du col qui se prolonge vers le haut par le canal cervical.

L'utérus est creusé d'une cavité aplatie dans son ensemble d'avant en arrière avec un rétrécissement correspondant à l'isthme qui la divise en deux parties : corporeale virtuelle ; et cervicale fusiforme.

3. RAPPORTS : (Figure 3, p : 18)

a. Avec le péritoine :

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

- En avant : le péritoine se réfléchit au niveau de l'isthme et forme le cul de sac vésico-utérin.
- En arrière : le péritoine se réfléchit sur la face postérieure du vagin et forme le cul de sac recto-utérin (douglas).
- Latéralement : le péritoine forme le ligament large.
- L'utérus est solidement fixé à la paroi pelvienne par 5 ligaments, de chaque côté:
 - le ligament large.
 - le ligament rond ou funiculaire.
 - le ligament utéro-ovarien.
 - le ligament utéro-sacré.
 - le ligament vésico-utérin.

b. Avec les organes :

- Portion supra-vaginale : c'est à dire le corps utérin, l'isthme et la portion supra-vaginale du col.
 - En avant : la vessie par l'intermédiaire du cul de sac vésico-utérin.

- En arrière : l'ampoule rectale, par l'intermédiaire du cul de sac recto-utérin (cul de sac de douglas).
- Latéralement : le paramètre contenant l'artère utérine, l'artère vaginale, l'uretère, les troncs lymphatiques et le plexus hypogastrique.
- En haut : 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 avant : le septum vésico-vaginal et par son intermédiaire, le trigone vésical.
- En arrière : le rectum.
- Latéralement : se trouve le paracervix, prolongement inférieur du paramètre.

4. VASCULARISATION ET INNERVATION :

a. Les artères :

➤ l'artère utérine :

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

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

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

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

➤ les artères accessoires :

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

b. Les veines :

Elles sont satellites des artères.

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

c. Les lymphatiques :

- Les 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.

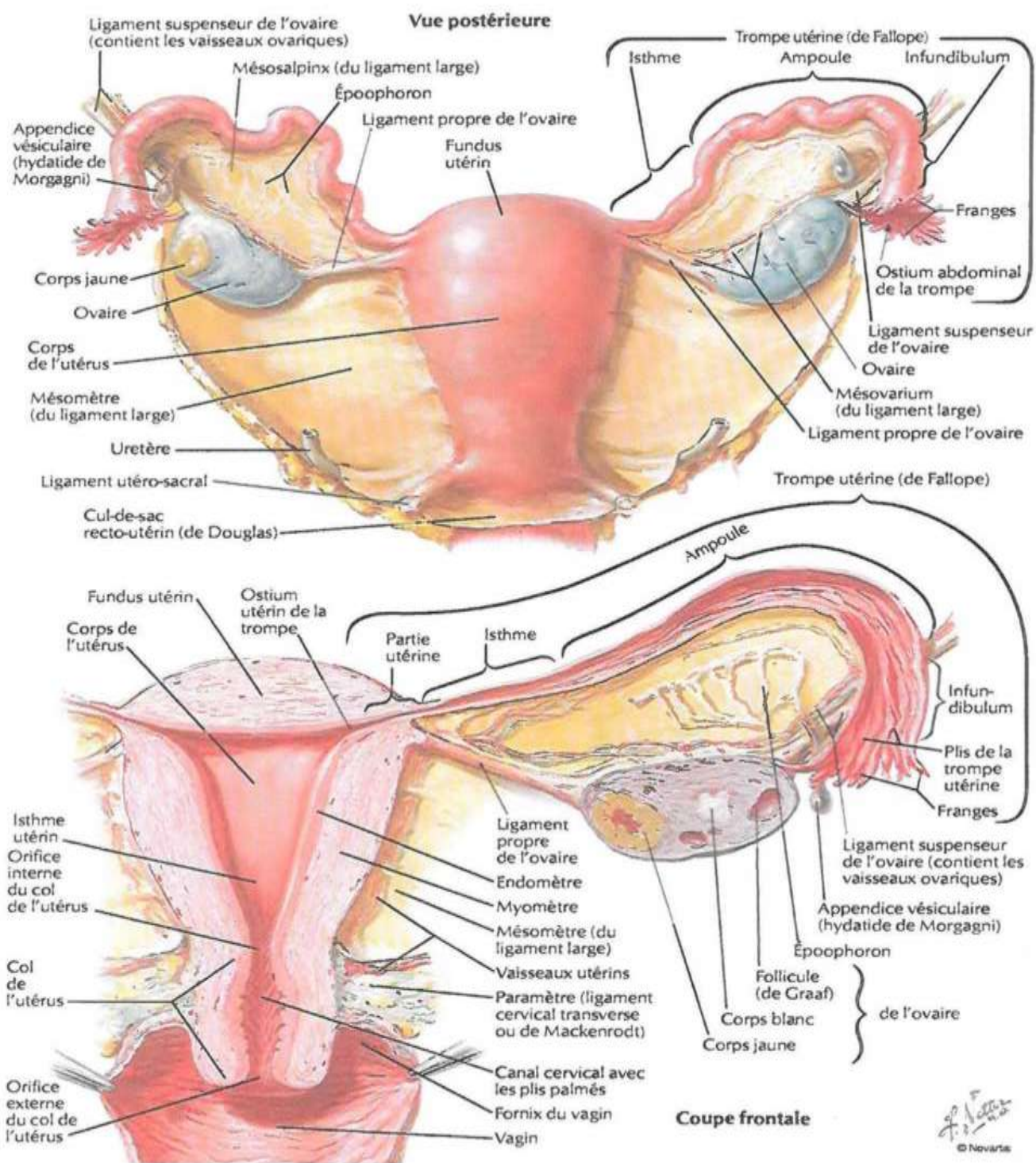


Figure 2 : coupe frontale de l'appareil génital féminin montrant la disposition de l'utérus et les annexes [14]

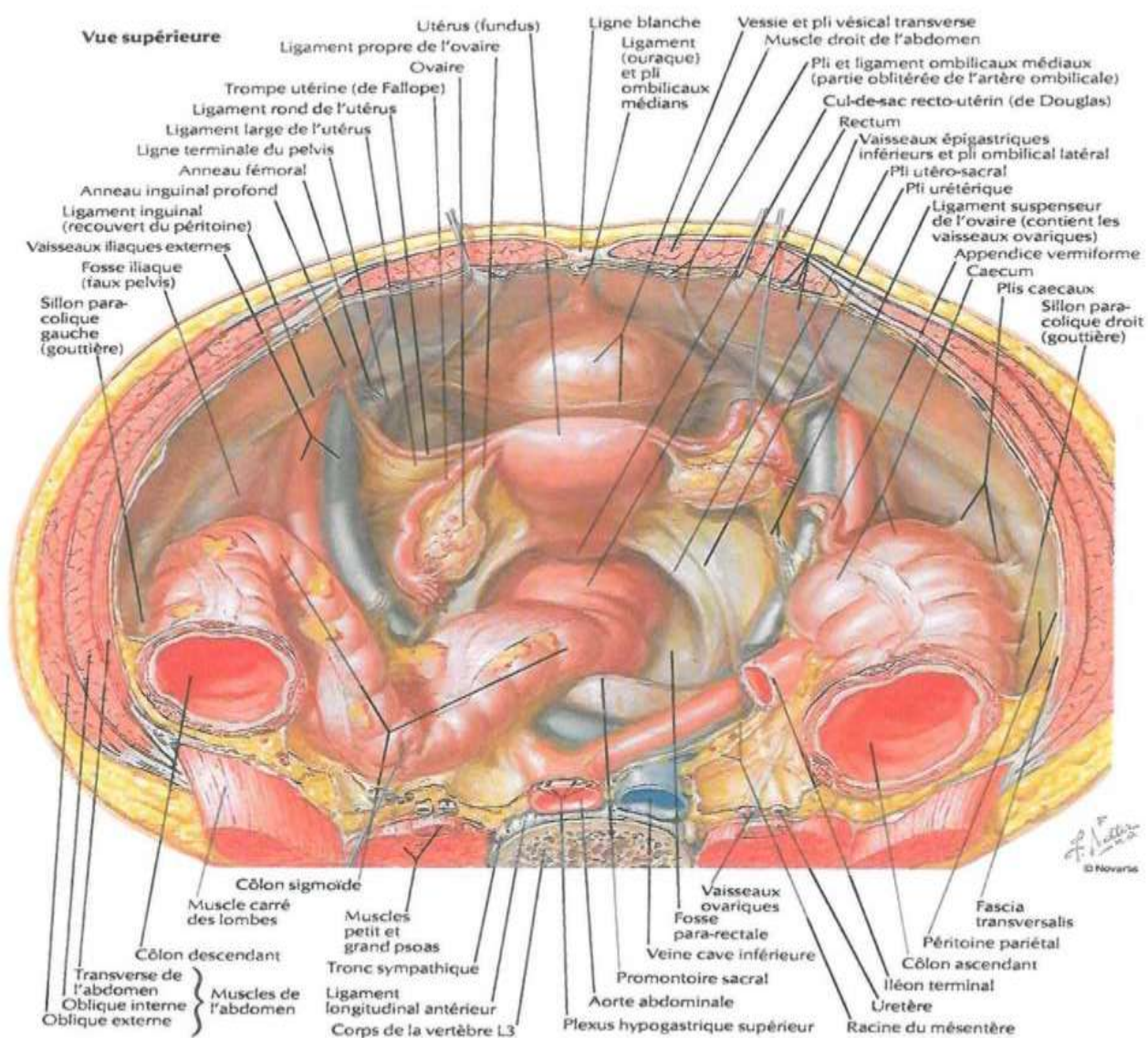


Figure 3 : coupe transversale du pelvis féminin montrant les rapports de l'utérus

[14]

D. Histologie : [15 ,16]

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

La paroi du corps utérin se divise en 3 tuniques qui sont de dehors en dedans (Figure 4-5, p : 21) :

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

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

- La couche fonctionnelle d'une épaisseur variable allant jusqu'à 5mm. Elle subit des modifications cycliques en réponse aux concentrations sanguines d'hormones ovariennes ; c'est elle qui se desquame au cours de la menstruation.
- La couche basale plus mince (1mm) et plus profonde n'est que peu influencée par le cycle et n'est donc pas éliminée par desquamation. C'est à partir d'elle que la couche fonctionnelle se reconstruit.

La limite entre les deux couches n'est pas nette, les fonds des glandes utérines pouvant même par endroits s'enfoncer dans la tunique musculaire.

Après la ménopause, la production cyclique d'œstrogène et de progestérone par les ovaires s'interrompt et tout le tractus génital s'atrophie. L'endomètre est réduit à sa couche basale primitive et les glandes deviennent dispersées et inactives. Les cellules de l'épithélium glandulaire deviennent cubiques ou presque prismatiques, sans signes de prolifération (pas de figure mitotique) ni d'activité sécrétoire. Le stroma est beaucoup moins riche en cellules que pendant la période reproductive et il est dépourvu de mitoses.

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

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

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

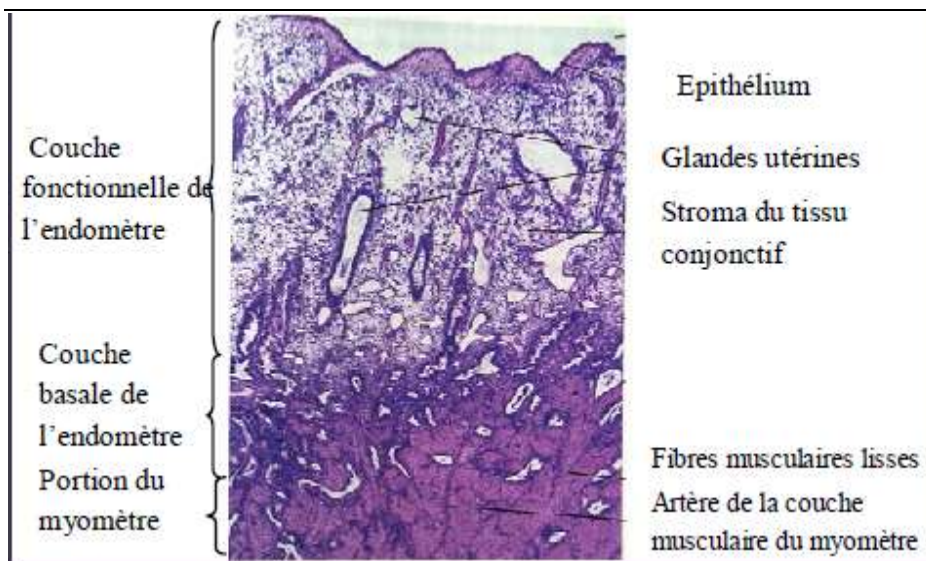
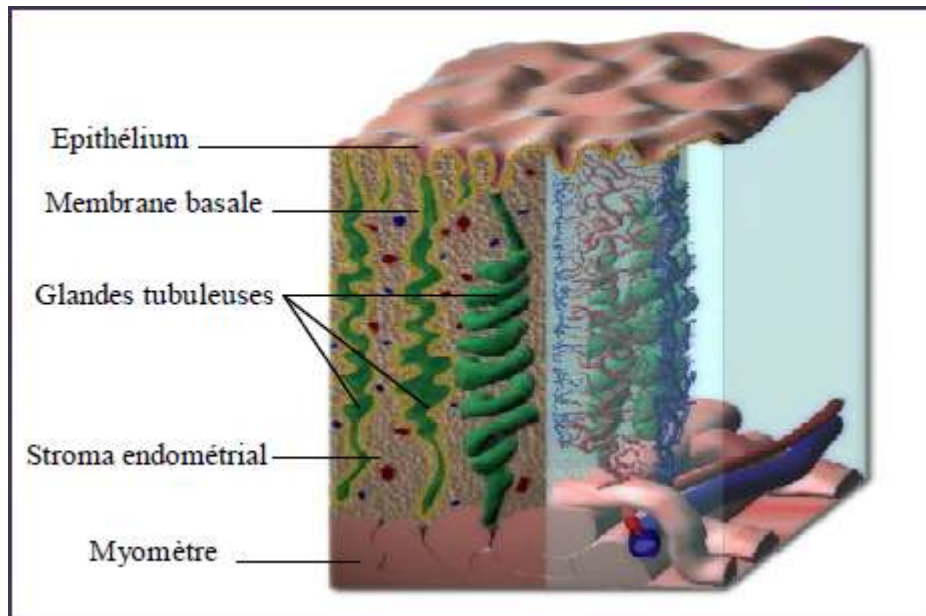


Figure 4-5: Structure histologique de l'endomètre [17]

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 :

Plusieurs classifications des sarcomes utérins ont été proposées dont la dernière, celle de l'OMS (Organisation mondiale de la santé) établie en 2003 (Tableau 1). [18]

TUMEURS MESENCHYMATEUSES	
TUMEUR DU STROMA ENDOMETRIAL	TUMEURS MESENCHYMATEUSE DIVERSES
Sarcome du stroma endométrial de bas grade	Tumeur mixte du stroma endométrial et du muscle lisse
Nodule du stroma endométrial	Tumeur des cellules épithéloïdes périvasculaires
Sarcome endométrial indifférencié	Tumeur adénomatoïde
TUMEUR DU MUSCLE LISSE MYOMETRIAL	Autres tumeurs mésoenchymateuses malignes
Léiomyosarcome	Autres tumeurs mésoenchymateuses bénignes
Tumeur du muscle lisse de potentiel de malignité incertain	
léiomyome	
TUMEURS MIXTES EPITHELIALES ET MESENCHYMATEUSES	
CARCINOSARCOME	ADENOFIBROME
ADENOSARCOME	ADENOMYOME
CARCINOFIBROME	

Tableau 1: Classification OMS 2003 des sarcomes utérins

Les sarcomes utérins y sont classés en fonction de leur caractère pur (présence de cellules malignes mésenchymateuses uniquement) ou mixte (présence de cellules mésenchymateuses et épithéliales) et de leur caractère homologue (présence de cellules malignes dérivant de cellules mésenchymateuses normalement présentes au niveau de l'utérus) ou hétérologue (présence de cellules malignes dérivant de cellules mésenchymateuses normalement absentes de l'utérus) (Tableau 2).

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

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

On distingue ainsi deux groupes principaux :

- les tumeurs mésenchymateuses pures :
 - **Léiomyosarcomes** : de nature conjonctive, ils se développent aux dépens des éléments mésenchymateux du myomètre.
 - **Sarcomes du stroma endométrial** : de nature muqueuse, ils se développent à partir du stroma endométrial regroupant les sarcomes du

stroma de bas grade et les sarcomes indifférenciés anciennement appelés sarcomes du stroma endométrial de haut grade.

- Les tumeurs mixtes mésenchymateuses et épithéliales : tumeurs à double contingent mésenchymateux et épithélial, le contingent stromal étant homologue ou hétérologue ;
 - **Carcinosarcomes** :(ou tumeurs mixtes mésenchymateuses mülleriennes) ils associent une composante épithéliale maligne à une composante mésenchymateuse sarcomateuse qui peut être homologue (léiomyosarcome, sarcome du stroma endométrial ou fibrosarcome) ou hétérologue (chondrosarcome, ostéosarcome, rhabdomyosarcome ou liposarcome).

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

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

a. Léiomyosarcome utérin :

1. Définition :

Tumeur maligne de nature conjonctive, formée par des cellules reproduisant les caractéristiques histologiques du muscle lisse [18,19].

2. Etude anatomopathologique:

2.1. Aspect macroscopique :

La plupart des léiomyosarcomes ont un développement intramural et 50 à 75 % se présentent sous forme d'une masse isolée au sein d'un utérus par ailleurs dépourvu de léiomyomes. Cependant, cette association est possible. Dans ce cas le léiomyosarcome représente la plus grande masse. Aucune relation de causalité n'a été établie entre le léiomyome et le léiomyosarcome. En effet, le LMS se développe indépendamment de la lésion bénigne. [19]

Le diamètre moyen de la tumeur est compris entre 6 et 10 cm. Elle est habituellement mal limitée, de consistance molle et de coloration blanchâtre, rosâtre ou grisâtre à la coupe, avec présence de territoires de nécrose et d'hémorragie [20-26] (Figures : 6-7-8-9(p : 26)). Le tableau 3 présente les principales caractéristiques macroscopiques distinctives entre le léiomyome et le LMS selon Zaloudek et al [27].

Les caractéristiques	Léiomyome	Léiomysarcome
Diamètre	souvent < 10cm	souvent > 10cm
Nombre	souvent < 10cm	Unique (50-75%)
Contours	réguliers	Irréguliers
Consistance	ferme	Molle
Couleur	Blanc-nacré	Jaune /gris
Hémorragie	rare	Fréquente
Nécrose	rare	Fréquente

Tableau3: Les caractéristiques distinctives entre le léiomyome et le léiomyosarcome selon Zaloudec et al [27]



Figures 6–7: Aspects macroscopiques d'un léiomyosarcome utérin [19,20]



Figure 8: léiomyosarcome .cavité utérine élargie par la masse globuleuse [28]

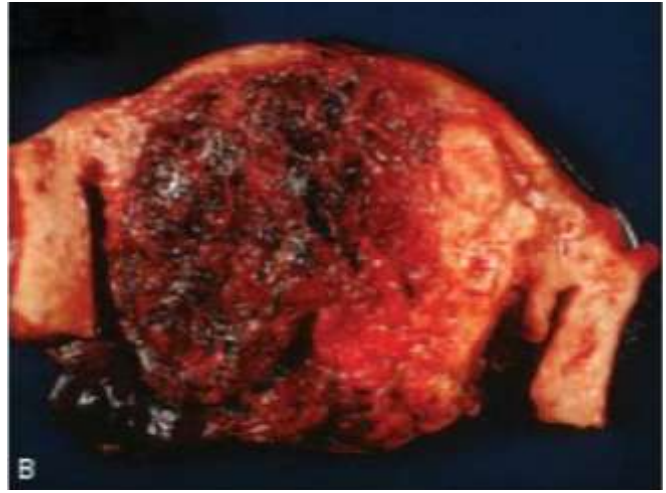


Figure 9: léiomyosarcome (la même tumeur de la figure 8).Présence à la surface, d'extension hémorragique et nécrotique. [28]

2.2. Aspect microscopique :

2.2.1. Le léiomyosarcome de type habituel :

Le léiomyosarcome de type habituel est une tumeur d'architecture fasciculée constituée par la prolifération de cellules fusiformes de taille inégale à cytoplasme éosinophile le plus souvent abondant et à noyaux ovalaires à chromatine épaisse et irrégulière et à nucléole proéminent. Des cellules plasmodiales multinucléées ou même ostéoclaste-like sont rencontrées dans 50% des cas. Des emboles vasculaires sont retrouvés dans environ 10 à 20 % des cas. (Figure : 10,11, 12)

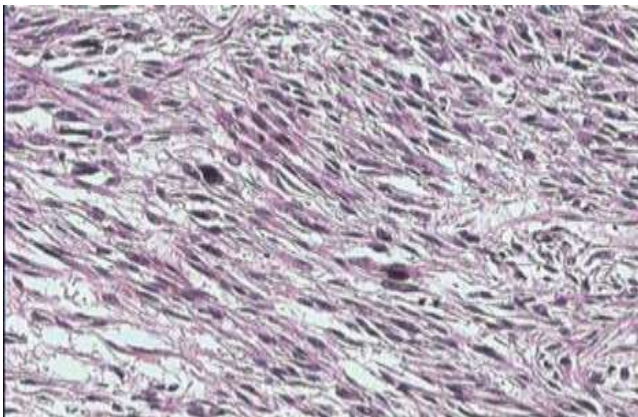


Figure 10: Prolifération fusiforme maligne renfermant de nombreuses atypies cytonucléaires (HE, Gx200) .Diagnostic: Léiomyosarcome [2]

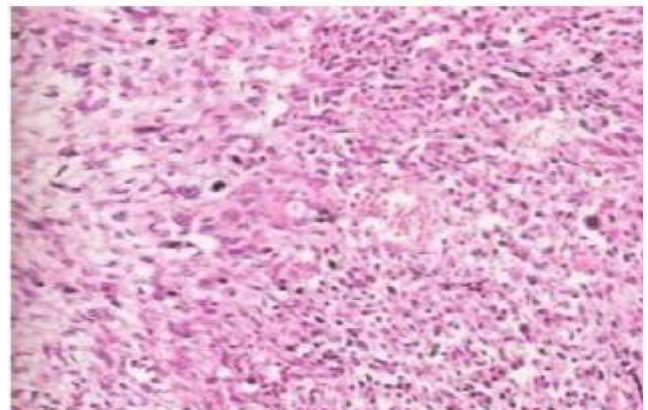


Figure11 : léiomyosarcome : tumeur démontrant une nécrose cellulaire coagulative avec transition brutale de cellules tumorales viables aux cellules nécrosées sans interposition de collagène. [18]

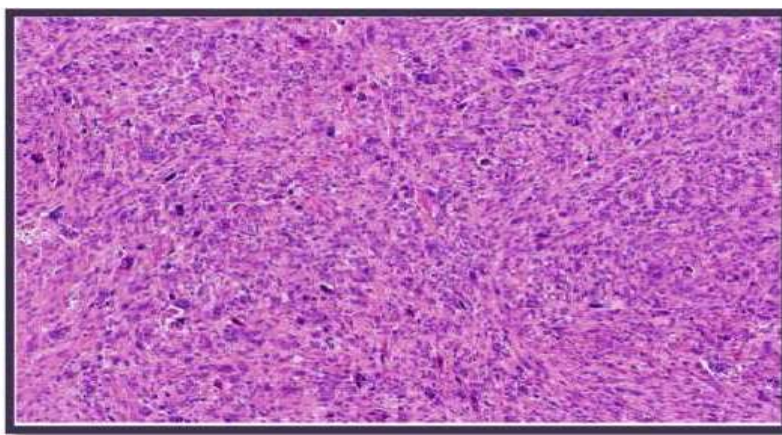


Figure 12: aspect microscopique d'un léiomyosarcome utérin [2]

Les critères diagnostiques en matière de LMS ont fait l'objet d'une controverse [20-26,29-33] Une grande importance a été accordée auparavant au compte mitotique[32] mais, il s'est avéré par la suite que celui-ci n'est qu'un critère parmi d'autres critères histologiques de malignité.

Deux approches sont adoptées pour le diagnostic de LMS. L'une employant deux variables et l'autre employant trois variables [21].

O'Connor et Norris(1990)[20, 22,34] considèrent le diagnostic de malignité dépendant de l'association de deux facteurs : Le compte mitotique et le degré d'atypie. Ils subdivisent les tumeurs musculaires lisses en trois groupes : Les léiomyomes, les léiomyosarcomes et les tumeurs musculaires lisses de potentiel malin incertain (STUMP). Le terme de STUMP ne désigne pas une transition entre un léiomyome et un léiomyosarcome mais plutôt des tumeurs possédant des caractéristiques histopathologiques atypiques borderlines.

Le tableau 4 présente les différents diagnostics qui en résultent.

Index mitotique/10HPF	Atypies Cytonucléaires	Diagnostic	Potentiel métastatique
1-4	Absentes	Léiomyome	Absent
5-9	Absentes	Léiomyome à activité mitotique élevée	Très faible
5-9	Grade 1	Tumeur musculaire lisse à potentiel malin incertain	Faible
5-9	Grade 2 ou 3	Léiomyosarcome	Modéré
≥10	Grade 1	Léiomyosarcome	Elevé
≥10	Grade 2 ou 3	Léiomyosarcome	Très élevé

Tableau 4: Critères diagnostiques des tumeurs musculaires lisses selon O'Connor et Norris

Une autre approche plus complexe a été proposée par Hendrickson et Kempson(2003) [22].Elle prend en considération trois facteurs : Le compte mitotique, l'atypie focale ou diffuse significative, et la nécrose de coagulation.

Ils avaient proposé de remplacer le terme de tumeurs musculaire lisse à potentiel malin incertain par le terme plus précis de tumeur à faible potentiel malin (< de 10 % de risque). Le tableau 5 présente les différents diagnostics qui découlent de ces critères.

Atypies cytonucléaires significatives	Nécrose de coagulation	Index mitotique /10HPF	Diagnostic
Absentes	Absente	<5 mitoses/10HPF >5 mitoses /10HPF	Léiomyome Léiomyome à activité mitotique élevée
Présentes	Absente	<10mitoses/10HPF >10mitoses/10HPF	Léiomyome atypique Léiomyosarcome
Présentes	Présente	Indépendamment	Léiomyosarcome
Absentes	Présente	<10mitoses/10HPF >10mitoses/10HPF	Tumeur musculaire lisse à faible potentiel malin Léiomyosarcome
Présentes	Absente	Indépendamment	Léiomyome atypique

Tableau 5: Critères diagnostiques des tumeurs musculaires lisses selon Hendrickson et Kempson [22]

L'OMS dans sa classification la plus récente des tumeurs musculaires lisses [22,29] adopte les critères de Hendrickson et Kempson.

A l'examen au faible grossissement :

- Si une véritable nécrose de coagulation et des atypies nucléaires sont présentes : il s'agit d'un sarcome.
- En l'absence de nécrose, si des atypies cyto-nucléaires sont observées, il faut passer à l'objectif 40 pour compter les mitoses :
 - ≥ 10 mitoses par 10 HPF : il s'agit d'un sarcome.
 - < 10 mitoses par 10 HPF : il s'agit d'un léiomyome atypique.

Le terme de tumeurs musculaires lisses à potentiel malin incertain désigne les tumeurs qui présentent certains mais pas tous les critères de malignité : aspect intermédiaire entre une nécrose de coagulation et une nécrose hyaline ou une interprétation ambiguë des mitoses [29].

2.2.2. Les variantes histologiques de léiomyosarcome :

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

a. Le léiomyosarcome épithéloïde :

Cette tumeur est caractérisée par une prolifération de cellules arrondies avec un cytoplasme éosinophile ou clair (léiomyosarcomes à cellules claires). [35]. (Figure 13,p :32).

Les léiomyomes épithéloïdes avec atypies nucléaires et un index mitotique supérieur à 5 mitoses sur 10 champs X 400 sont considérés comme

léiomyosarcomes [36–38], L'absence de nécrose de coagulation ne confirme pas à elle seule le caractère bénin de la tumeur.

Les tumeurs épithéloïde de grande taille avec un index mitotique modéré (2 à 4 mitoses/10 champs) doivent être classées comme tumeurs musculaires lisses épithéloïdes à potentiel de malignité incertain (voir diagnostic différentiel) [22].

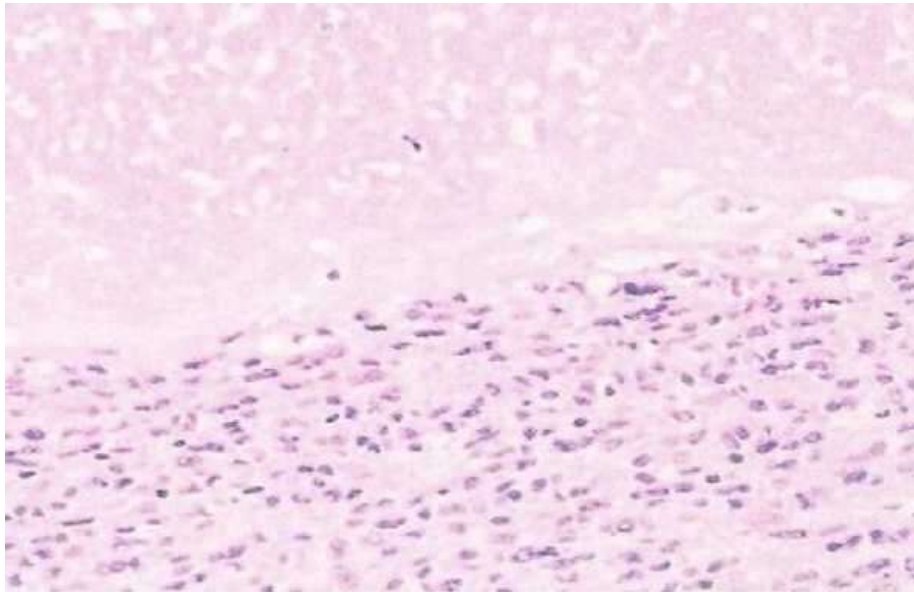


Figure 13: Léiomyosarcome épithéloïde : La nécrose cellulaire tumorale est associée au pléomorphisme cellulaire important. [18]

b. Le léiomyosarcome myxoïde :

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

Histologiquement, c'est une tumeur de faible cellularité, infiltrante avec focalement des bouquets de muscle lisse typique alternant avec des cellules mésenchymateuses indifférenciées, le tout séparé par du matériel myxoïde. [39,40] (Figure 14)

L'activité mitotique qui est le plus souvent faible (≤ 3 mitoses / 10 champs) [21] n'est pas un critère diagnostique. La présence même focale, d'atypies nucléaires modérées à marquées et l'infiltration du myomètre adjacent sont des critères de malignité dans ce contexte.

Cette variante se comporte de manière très virulente et doit être considérée comme un léiomyosarcome de haut grade. [41]

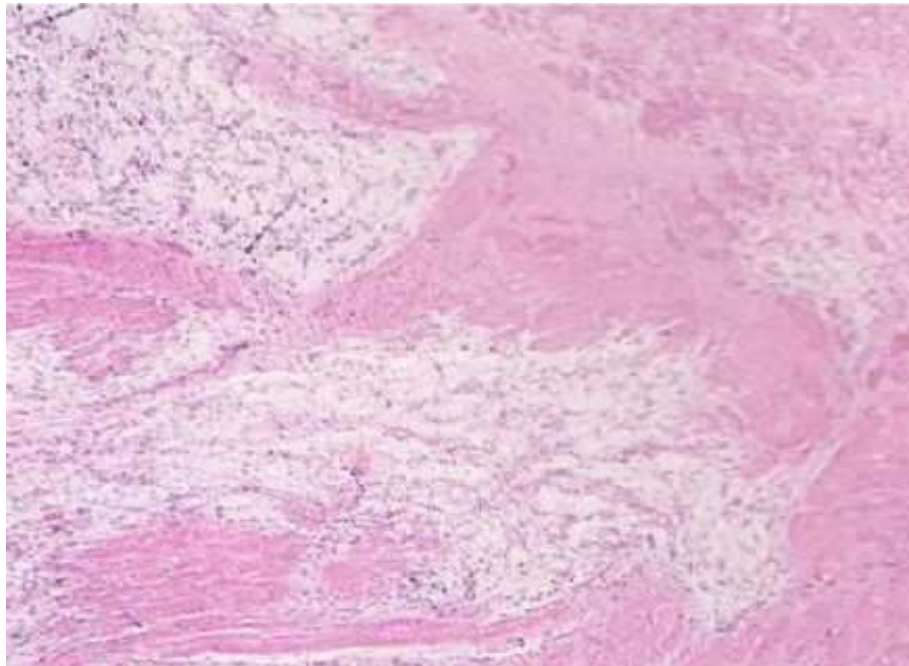
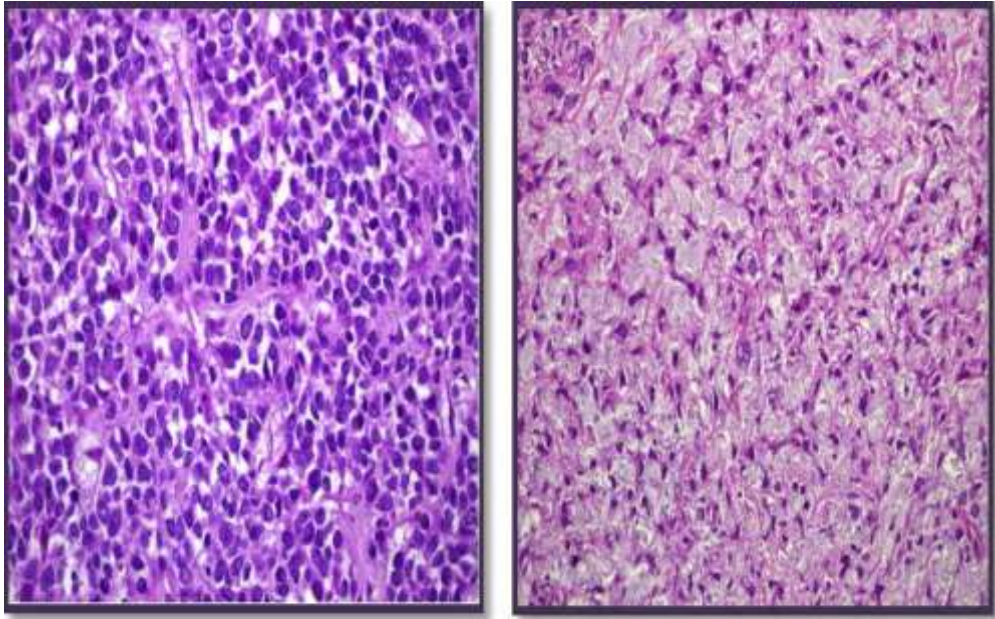


Figure 14 : léiomyosarcome myxoïde tumeur paucicellulaire infiltrant le myomètre[43]



Léiomyosarcome myxoïde

Léiomyosarcome épithéloïde

Figure 15: Aspects microscopiques des variantes des léiomyosarcomes utérins [2]

3. Immunohistochimie :

Les léiomyosarcomes expriment les marqueurs conjonctifs tels que l'actine muscle lisse (AML), la desmine (Figure 16, p : 35), l'h-caldesmone et l'histone déacétylase 8 (HDCA8) [44, 45,46].

Les léiomyosarcomes épithéloïdes peuvent exprimer les marqueurs épithéliaux comme la cytokératine et l'antigène de la membrane épithéliale (EMA).

De nombreux auteurs [47-49] concluent à la meilleure spécificité de la h-caldesmone et à la meilleure sensibilité de la desmine et de l'AML dans la différenciation musculaire lisse.

La vimentine qui est aussi un marqueur des cellules mésenchymateuses est souvent positive dans les léiomyosarcomes. [2, 50,51]

L'immunomarquage des LMS à l'antigène CD10 est le plus souvent faible [52-54], voire absent [56].

L'expression des récepteurs oestrogéniques, progestéroniques et androgènes dans les léiomyosarcomes a varié de 0 à 100%. [45, 55,56]. L'expression du ratio RE- α /RE- β dans les LMS a été de 0.06 dans une étude menée par Rodriguez et al. en 2011. [57]

Par ailleurs, l'expression des marqueurs de prolifération, les protéines Ki-67, p16 et p53 ainsi que le récepteur de l'acide hyaluronique CD44 permettent de distinguer les léiomyosarcomes des léiomyomes bénins. Chen L et O'Neill [58].

L'expression de Ki67 est souvent associée à un mauvais pronostic, contrairement à l'expression de bcl-2 qui serait associée à une survie plus prolongée. [59]

Loddenkemper et coll. [60] ont démontré une expression modérée à forte des récepteurs à l'ocytocine dans 100% de la tumeur au niveau de 05cas/08cas LMS étudiés, et une positivité faible dans 10-20% des 03 autres LMS. Ceci peut être de grand apport pour le diagnostic différentiel entre léiomyosarcome et tumeurs stromales.

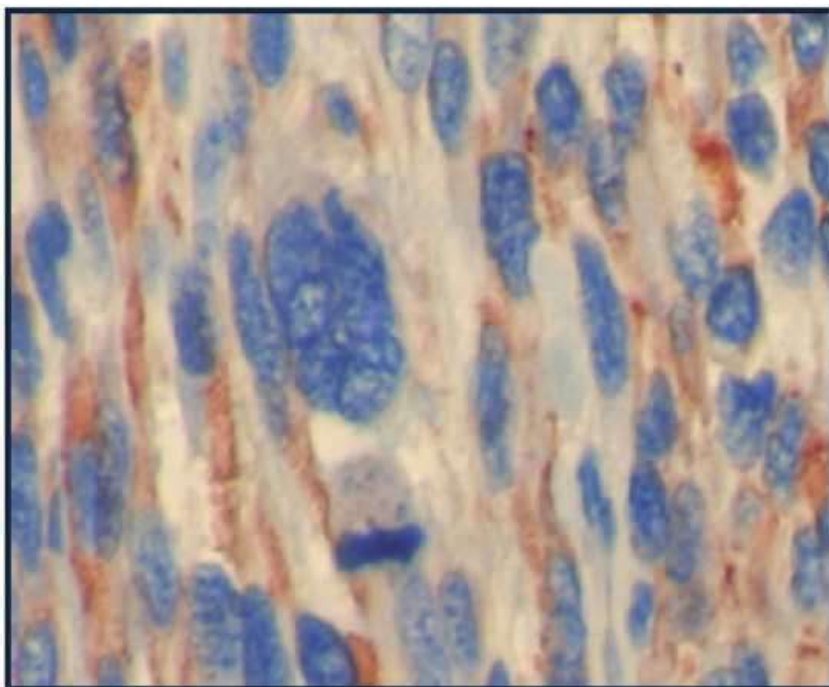


Figure 16: Immunomarquage cytoplasmique, diffus et intense, du LMS par la desmine (IHC UO). [61]

4. Cytogénétique :

- Les premières aberrations chromosomiques au niveau des léiomyosarcomes utérins ont été décrites en 1988 [62,63].

- Depuis, de nombreuses études se sont intéressées à l'identification des perturbations génétiques au niveau de ces tumeurs, mais les résultats restent limités par leur rareté et il n'existe pas jusqu'à présent des anomalies communes à tous les léiomyosarcomes[64]. Les anomalies les plus fréquemment rapportées sont :
 - Translocations et délétions 1p13 ~1pter [64] ;
 - Monosomies des chromosomes 18 et 22 [65-68].
 - Monosomie chromosome 6 [64,71] -Perte chromosome 18, 22 [69].
 - Polyploïdie par gain partiel ou total du chromosome 8 [70].
 - un gain au niveau du bras long du chromosome 1 concernant la région 1q21-1q22 [69, 70,71].
 - L'expression du proto-oncogène C- Kit. [72]
 - Récemment A. COOSEMANS et coll. [73,74] ont identifié l'expression du gène WT1 localisé au niveau du chromosome 11p 13 confirmant les résultats de Sotobori et coll. en 2006. [75] ce gène a fait l'objet de plusieurs études de thérapies ciblées et pourrait constituer une alternative intéressante dans le traitement adjuvant des sarcomes utérins.

5. Les diagnostics différentiels :

Le diagnostic différentiel avec les tumeurs bénignes, léiomyomes ou les tumeurs musculaires lisses à potentiel malin incertain STUMP (tumeurs qui présentent certains mais pas tous les critères de malignité) s'avère parfois délicat et d'interprétation difficile et subjective. [76]

✓ **Les léiomyomes à activité mitotique élevée :**

Rencontré le plus souvent en pré ménopause, Ils sont caractérisés par une activité mitotique parfois supérieure à 15 ou même 20 mitoses pour 10 champs à fort grossissement [77,78].

Ce diagnostic est retenu après exclusion des atypies nucléaires modérées à sévères, des figures mitotiques anormales ainsi que des zones d'hémorragie et de nécrose. [40]

✓ **Les léiomyomes atypiques (à cellules bizarres) :**

Le diagnostic de léiomyome atypique est toujours difficile à poser. En effet, les atypies cellulaires même sévères, ne peuvent à elles seules, faire porter le diagnostic de malignité [79, 80,81].

Il s'agit de tumeurs caractérisées par la présence de cellules atypiques en taille et en forme et pourvus de noyaux hyperchromatiques, volumineux, parfois multiples, de contours irréguliers et souvent pourvus de volumineuses inclusions cytoplasmiques, Ces cellules peuvent être diffuses au myome ou regroupées avec localisation multifocale. (Figure 17)

Le LMS peut, par endroits, ne pas présenter les caractéristiques typiques d'hypercellularité, d'atypie cellulaire et d'index mitotique élevé. De ce fait, une étude exhaustive avec large échantillonnage est nécessaire pour exclure un léiomyosarcome.

Le léiomyome atypique est un diagnostic d'exclusion [46].

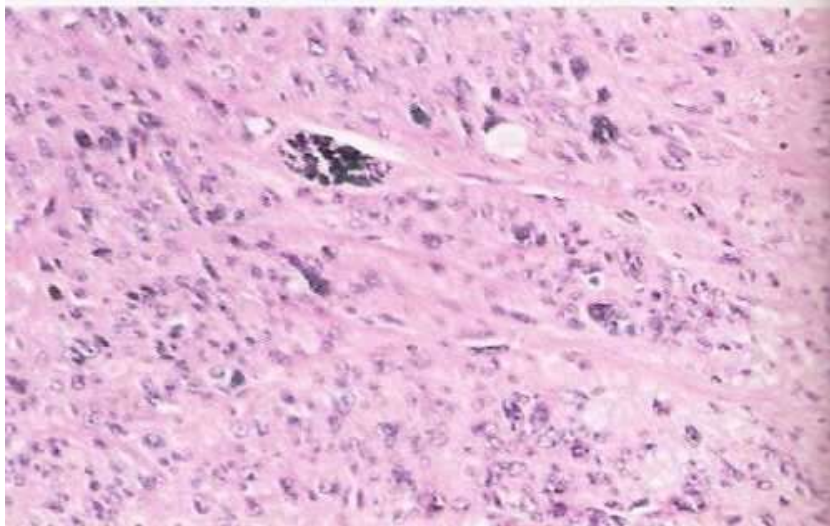


Figure 17: Léiomyome atypique : Tumeur cellulaire exhibant un pléomorphisme nucléaire sans figures mitotiques ni nécrose cellulaire tumorale. [18]

✓ **Le léiomyome à haute cellularité : LHC**

Ils correspondent à des tumeurs caractérisées par une cellularité nettement supérieure à celle du myomètre adjacent et constituées de faisceaux très denses et anastomosés au sein d'un stroma peu abondant. Cette hypercellularité peut en imposer pour un léiomyosarcome mais l'activité mitotique est faible (moins de 10 mitoses pour 10 HPF), les atypies nucléaires et la nécrose cellulaire sont absentes. [78, 82,83]

✓ **Les léiomyomes épithéloïdes :**

Catégorie de léiomyome regroupant le léiomyoblastome, le léiomyome à cellules claires et le léiomyome plexiforme [88], Ils correspondent à une prolifération musculaire lisse bénigne d'allure épithéloïde. Les tumeurs sont de petite taille, à limites périphériques nettes, sans atypies ni mitoses. Doivent être considérés comme de pronostic incertain, toutes les tumeurs épithéloïdes possédant deux ou

plus de deux des caractères suivants : grande taille >6 cm, activité mitotique modérée (3 à 4 mitoses/ 10 HPF), atypies cytologiques marquées et la présence de nécrose. De telles tumeurs doivent bénéficier d'une surveillance clinique rapprochée.

Les tumeurs possédant un index mitotique $\geq 05 /10$ HPF doivent être considérées comme léiomyosarcome épithéloïde [84,85]

✓ **Léiomyome avec hémorragie cellulaire et modifications induites par les hormones :**

Forme de léiomyome cellulaire rencontrée chez des femmes sous contraception orale ou au cours de la grossesse et du post-partum. Des zones d'hémorragie multifocales sont présentes. L'index mitotique peut être légèrement augmenté au pourtour de ces zones. La nécrose est généralement absente, de même que les atypies des figures mitotiques et les atypies cytologiques. [46]

✓ **Léiomyome myxoïde :**

Tumeur musculaire lisse bénigne, dont les cellules sont séparées par du matériel myxoïde [39] [86].

C'est une tumeur bien circonscrite, avec absence d'atypie cytologique et de figure mitotique.

✓ **Tumeur musculaire lisse à potentiel de malignité incertain : STUMP (Smooth Muscle Tumor of Uncertain Malignant Potential)**

Le diagnostique est posé quand il y a un doute significatif concernant certains aspects histologiques. Cette situation devient de plus en plus rare avec les avancées anatomopathologiques actuelles. [46]. Voici quelques situations où la tumeur est reconnue comme STUMP :

1. L'information clinico-pathologique à propos du type histologique est insuffisante et il existe pour n'importe quelle raison des chances pour que la tumeur ne soit pas bénigne.
2. Il existe un doute concernant le type de différenciation musculaire lisse pouvant influencer l'estimation du pronostic de la tumeur.
3. Incertitude concernant l'index mitotique pouvant changer le pronostic clinique donné à la tumeur.
4. Incertitude concernant l'existence de nécrose cellulaire tumorale. Parfois la distinction entre la nécrose hyaline, par infarctus et celle en rapport avec la nécrose tumorale est difficile.

Bel et Coll [78] ont établi des critères, résumés dans le tableau 6, pouvant aider dans la classification des tumeurs musculaires lisses

Nécrose cellulaire	Atypies	Index mitotique MF/10 HPF	Diagnostic
Présente	Diffuse modérée à sévère	Quelconque	Léiomyosarcome
	Absente à modérée	> 10	Léiomyosarcome
Absente	Diffuse modérée à sévère	< 10	Léiomyosarcome
		> 10	Léiomyome atypique
	Absents à modérée	< 10	Léiomyome
		> 10	Léiomyome mitotiquement actif
	Focale modérée à sévère	< 15	Léiomyome avec expérience limitée, ou si
			IM > 15 » STUMP »

FM : Figure mitotique, HPF, IM : index mitotique, STUMP : tumeur musculaire lisse à malignité incertaine

Tableau 6: Critères histologiques pour le diagnostic des tumeurs musculaires lisses avec la différenciation musculaire lisse standard

b .Sarcomes du stroma endométrial:

1. Définition:

Il s'agit de tumeurs malignes du stroma endométrial infiltrant le myomètre et les espaces vasculaires composées de cellules ressemblant à celles du stroma endométrial lors de la phase proliférative du cycle menstruel. [18,46]

2. Classification:

Les sarcomes du stroma endométrial SSE étaient traditionnellement subdivisés en tumeur de bas et haut grade selon l'index mitotique. Mais du fait que le ESS de haut grade manque de différenciation spécifique et ne présente aucune ressemblance histologique avec le stroma endométrial, il a été désigné comme sarcome endométrial ou utérin indifférencié. [88, 89,90]

Cette classification de OMS 2003 distingue entre le ESS bas grade et le sarcome endométrial indifférencié selon des caractéristiques telles le pléomorphisme nucléaire et la nécrose et non pas le nombre de mitose. [18]

3. Etude anatomopathologique :

3.1. Macroscopie :

3.1.1. Sarcomes du stroma endométrial de faible grade :

Tumeur unique à développement endométrial infiltrant diffusément le myomètre avec extension vasculaire et lymphatique le plus souvent. [67,91]

A la coupe :

- La composante intra- endométriale est de consistance molle, blanc grisâtre, la surface est lisse parfois polypoïde.

- La composante intra- myométriale aux limites très imprécises peut revêtir trois aspects principaux (Figure 19) :
 - Epaissement diffus du myomètre sans formation tumorale caractéristique.
 - Formation tumorale nodulaire ou multinodulaire de consistance molle, de coloration jaunâtre ou grisâtre.
 - Infiltration tumorale mal limitée de coloration rosée, jaunâtre ou grisâtre Norganisée en nodules et en cordons intramyométriaux.

Les foyers de nécrose sont rares par définition.



Figure 19 : Aspect macroscopique d'un sarcome du stroma endométrial [45]

3.1.2. Sarcomes du stroma endométrial indifférenciés :

Ils se présentent sous forme de nodules polypôides volumineux comblant la cavité utérine et infiltrant massivement le myomètre. [46]

A la coupe, ils sont de consistance charnue et de coloration grisâtre à jaunâtre. Des remaniements nécrotiques et hémorragiques sont souvent observés (Figure 20).



Figure 20: sarcome du stroma endométrial de haut grade. La tumeur a complètement remplacé le myomètre. Présence de zone de nécroses et hémorragiques. [28]

3.2. Microscopie :

3.2.1. Sarcomes du stroma endométrial de faible grade :

Prolifération tumorale faite de cellules de petite taille et d'aspect relativement uniforme. Les noyaux sont arrondis ou ovalaires, avec de fines granulations chromatiques dispersées de manière homogène et un nucléole de petite taille. Le cytoplasme, peu abondant est souvent mal visible et les limites cellulaires imprécises. [67,91] (figures : 21,22, 23, 24 p :46).

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

myose stromale endolymphatique qui a été initialement proposée pour les décrire. Cet envahissement constitue le point clé de leur différenciation avec le nodule stromal [86]. Ainsi, il est difficile de faire la part entre un nodule stromal et un SSE de bas grade sur une pièce de biopsie endométrial.

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

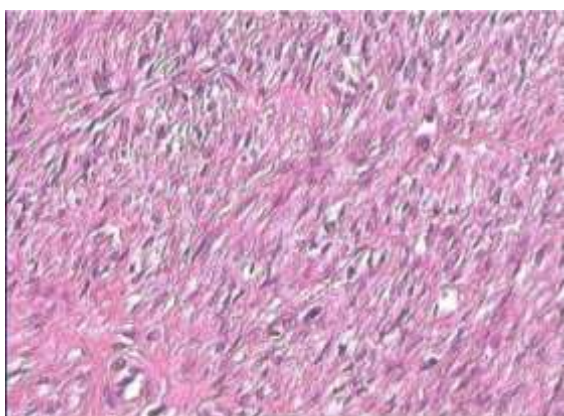


Figure 21: Prolifération mésoenchymateuse organisée en faisceaux (HE, Gx100).
Diagnostic: SSE de bas grade [42]

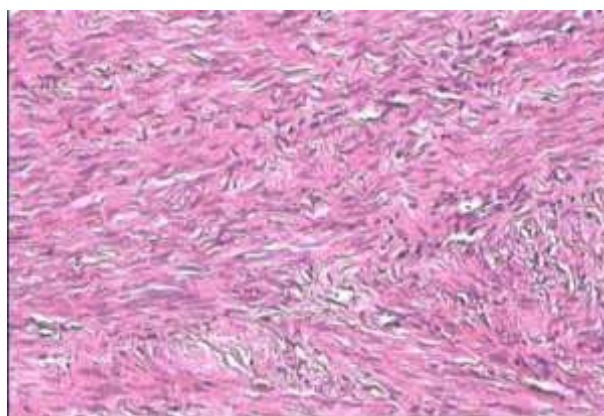


Figure 22: Cellules tumorales fusiformes avec peu d'atypies cytonucléaires (HE, Gx100) Diagnostic: SSE de bas grade [42]

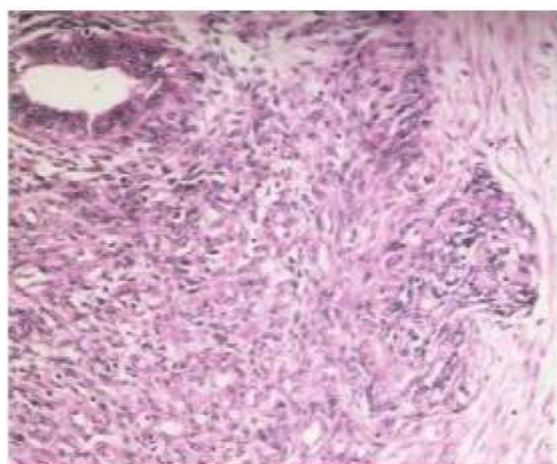


Figure 23: SSE bas grade myoinvasif possédant une différenciation glandulaire [43]

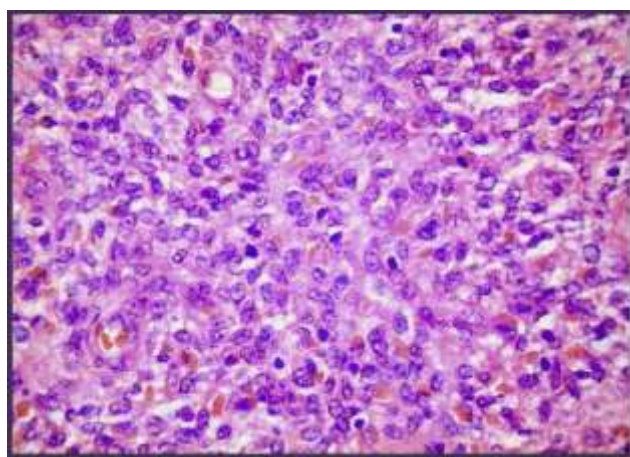


Figure 24: Aspect microscopique d'un sarcome du stroma endométrial de bas grade [67]

3.2.2. Sarcomes du stroma endométrial indifférenciés :

Prolifération de cellules atypiques plus larges à cytoplasme éosinophile avec des noyaux denses et volumineux, un nucléole plus proéminent et une chromatine moins fine (figures :25,26,27,28). Certains critères sont hautement évocateurs du sarcome endométrial indifférencié notamment [46] :

- L'invasion destructive du myomètre.
- Des zones d'hémorragie et de nécrose sont fréquemment présentes.
- L'irrégularité et le pléomorphisme vasculaire.
- L'aspect vermiforme caractéristique du SSE de faible grade est absent.
- Atypies cellulaires marquées.
- Index mitotique élevé > 10 mitoses / 10 champs approchant parfois les 50 mitoses/10 champs dans les zones de haute activité cellulaire.

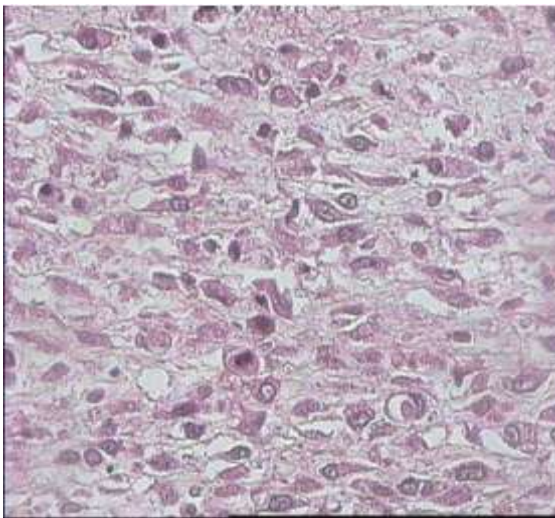


Figure 25 : Prolifération fusocellulaire maligne richement vascularisée(HE,Gx200).Diagnostic: Sarcome indifférencié [42]

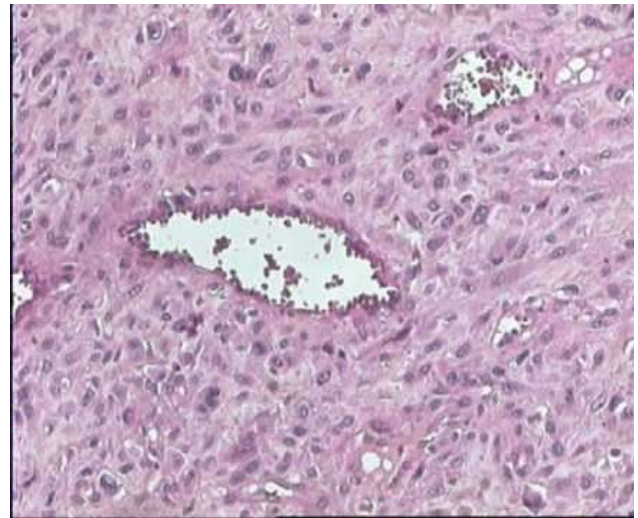


Figure26: Noyaux ovoïdes anisocaryotiques siège parfois d'un nucléole proéminent (HE, Gx200) Diagnostic: Sarcome indifférencié [42]

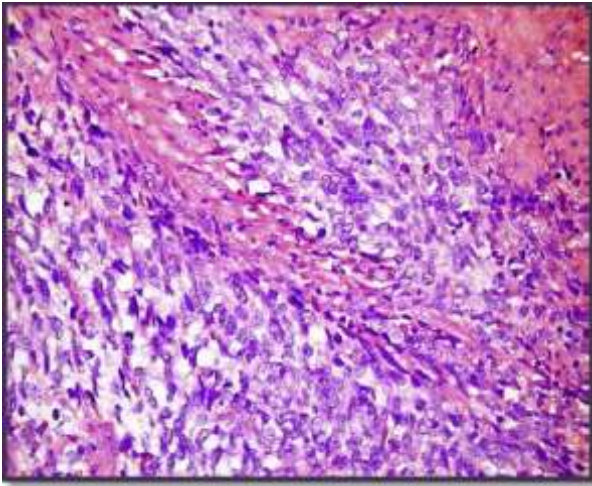


Figure 27: Aspect microscopique d'un sarcome du stroma endométrial indifférencié [66]

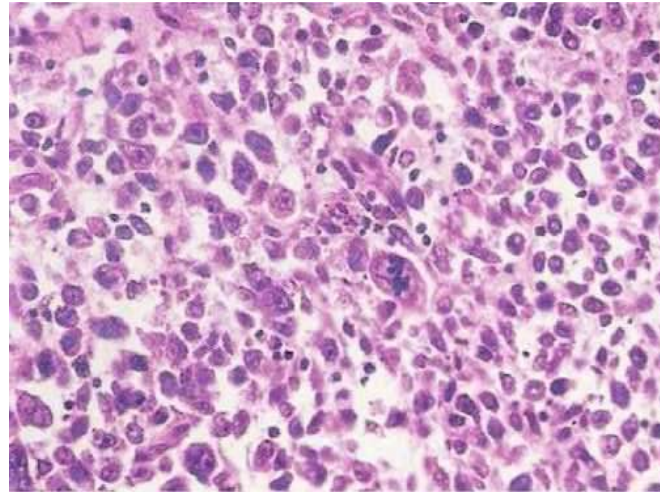


Figure 28 : Sarcome endométrial indifférencié. Les cellules atypiques ne présentent aucune ressemblance avec le tissu endométrial normal. [43] On note la présence des figures mitotiques anormales.

4. Immunohistochimie :

Le recours à l'immunohistochimie est souvent sollicité pour différencier les sarcomes du stroma endométrial des tumeurs musculaires lisses, les progrès actuels dans ce domaine ont rendu cette distinction plus facile. [44] [45] [60]

La glycoprotéine membranaire CD10 est exprimée par les cellules du stroma endométrial qu'elles soient normales ou tumorales (Figure 29:1A et B); CD 10 a été considérée comme spécifique et peu ou pas exprimée par les tumeurs musculaires utérines. Ainsi, Chu et al. [52] ont rapporté l'expression membranaire et cytoplasmique chez tous les 16 sarcomes du stroma endométrial SSE alors que seulement 2 des 10 léiomyomes LM avait <5 % de cellules positives et les 08

léiomyosarcomes étaient négatifs. De même McCluggage et al. [53] Toki et al. [54] ont confirmé ces résultats.

La spécificité du CD10 a été remise en question puisqu' à peu près 50 % des léiomyomes à haute cellularité (Fig .1C) et la majorité des LMS (FIG .1D) étaient aussi positifs au marqueur, indiquant que l'utilisation du CD10 dans la distinction entre les tumeurs du stoma endométrial et les tumeurs musculaires utérines doit être combinée à d'autres marqueurs. [58]

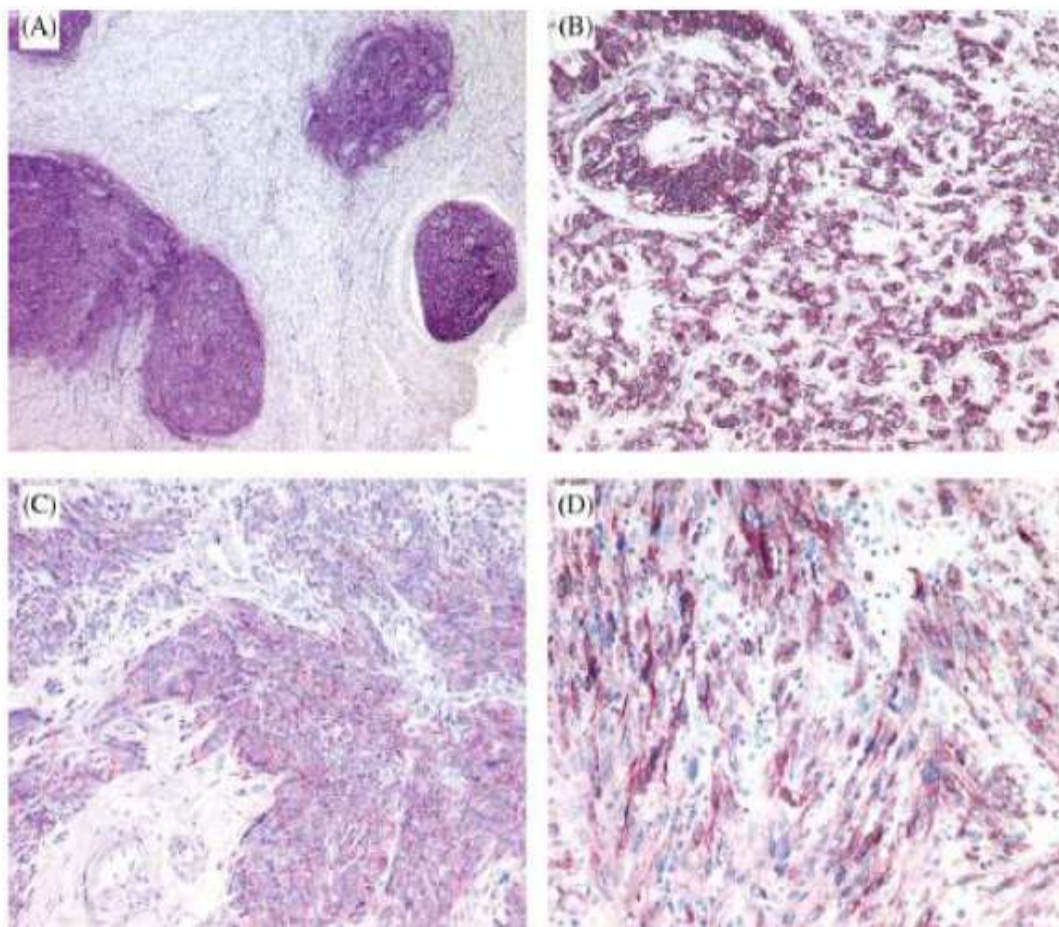


FIGURE 29: Sarcome du stroma endométrial montrant une positivité diffuse au CD10

(A, B) ; Expression de CD10 dans un léiomyome à haute cellularité (C)

Léiomyosarcome présentant une forte immuno- réactivité au CD10. [20]

H-CALDESMON ET DESMINE :

H-caldesmon est une protéine du cytosquelette impliquée dans la régulation de la contraction du muscle lisse. Son expression est limitée au muscle lisse vasculaire et viscéral ainsi que les cellules myoépithéliales non tumorales. Elle n'est pas exprimée par les myofibroblastes ni les tumeurs dérivées des tissus mous. [92]

Rush et al [93]. ont constaté que les 12 ESS examinés étaient négatifs au H-caldesmon alors qu'un seul cas était positif à l'immunomarquage par l'actine et la desmine. Nucci et al. [94] ont confirmé ces résultats.

Au contraire, desmine était exprimée par 12 des 24 EST mais 08 des 12 étaient seulement positifs de façon localisée au niveau de < 5%des cellules. D'autres études [95, 96] ont démontré que la desmine (Figure 30 : 2B et 3B) est un marqueur aussi spécifique que la H-caldesmon (Fig. 2C et 3C) en matière de distinction entre tumeur du stroma endometrial et tumeurs musculaire lisse.

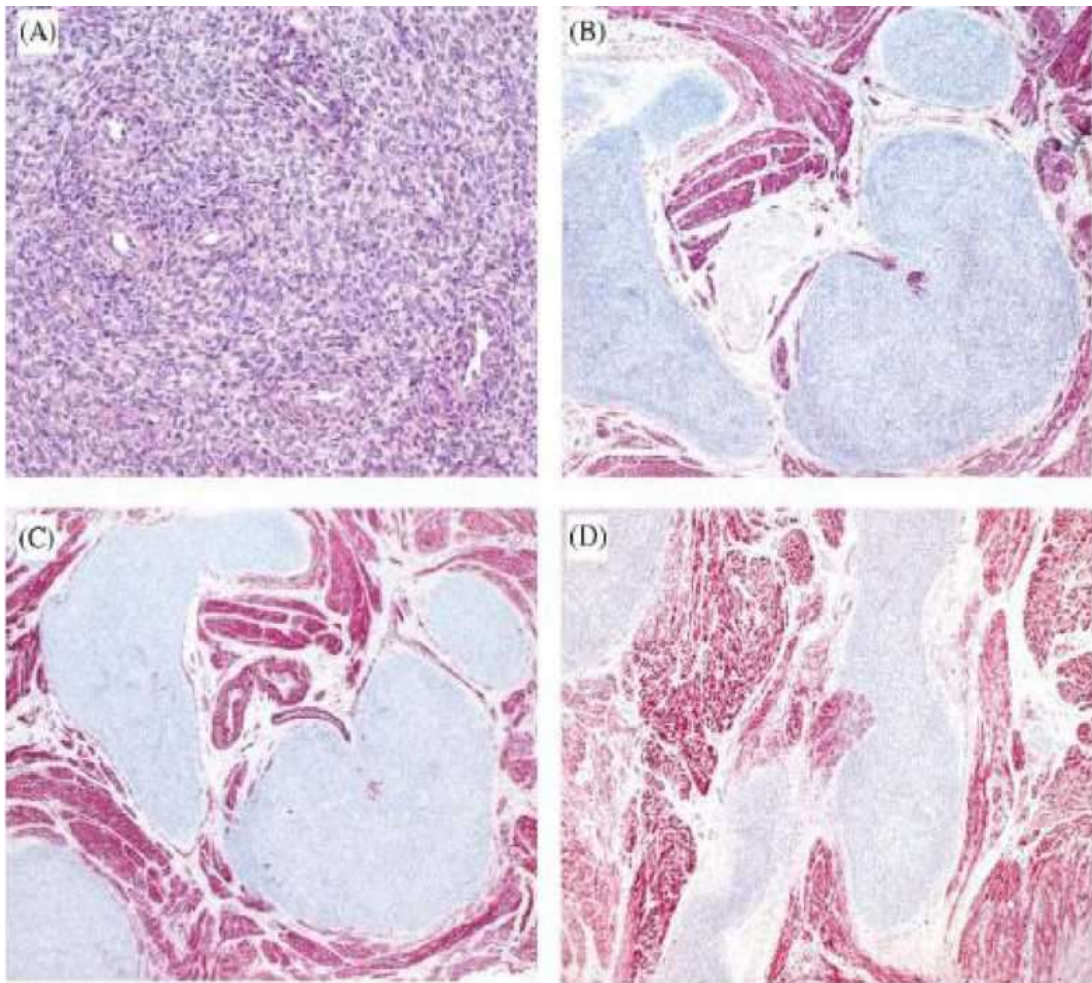


Figure 30: SSE de bas grade avec prolifération de cellules uniformes et vaisseaux ressemblant aux artérioles spiralées (A) ; Absence de desmine (B) ; H-caldesmon (C) et Récepteur d' Ocytocine (D) exprimés avec forte positivité au niveau du myomètre infiltré. [60]

Inhibine, CD117, HMB-45 et WT-1 :

Inhibine est reconnue comme marqueur sensible des tumeurs stromales du cordon sexuel de l'ovaire [53.97]. Dans la série d'Oliva et al. [48] 10 EST étaient négatifs à l'inhibine. Baker et al. [98] ont trouvé que la positivité à l'inhibine était limitée aux zones à différenciation cordons sexuels-like.

CD117 : protéine produite par C-Kit proto-oncogène. Des résultats contradictoires ont été publiés concernant l'expression du CD117 dans les tumeurs du stroma endométriale TSE. Oliva et al. [101] n'ont pas détecté de positivité dans aucun des 10 SSE, 09 LMS, 07 UTROST examinés ; Semblablement au Klein et Kurman. Contrairement ; Rushi et al [96]. Ont décrit une expression du CD117 à des intensités variables dans les 25 sarcomes utérins examinés comprenant 02 SSE, la mutation de l'exon 11 ou 17 n'a pourtant pas été identifiée.

WT1 : Sumathi et coll. [94] ont rapporté l'expression du WT-1 au niveau de 13 des 14 SSE de bas grade.

Récepteurs hormonaux :

Récepteurs oestrogéniques RE :

Micheline C. et coll. [100] retrouvent sur 10 échantillons examinés, 08 cas positifs au RE α , et aucun cas de positivité à RE β . Du fait de la présence du RE β dans le tissu normal, les auteurs proposent ce marqueur dans le diagnostic différentiel entre nodule du stroma endométrial et sarcome du stroma endométrial, diagnostic qui se basait jusque là sur l'infiltration myométriale.

Récepteurs à la progestérone :

Micheline C. et al [100] retrouvent sur 10 échantillons de SSE examinés, 09 cas PR positifs

Récepteurs à l'ocytocine :

L'ocytocine est une hormone neurohypophysaire produite surtout lors de la grossesse et l'allaitement. Au niveau de l'utérus humain non gravide, les récepteurs à l'ocytocine OTR ont été retrouvés au niveau du myomètre et de l'endomètre [101] à des intensités variables selon les différentes phases du cycle menstruel [102]. Récemment, C.loddenkemper et al. [96] ont examiné l'expression des OTR dans 05 utérus normaux, 05 cas d'adénomyose, 10 léiomyomes conventionnels, 10 léiomyomes à haute cellularité et 09 ESS. Tous les sarcomes du stroma endométrial étaient négatifs au OTR (fig.2D) à l'exception des régions de différenciation musculaire lisse. A l'opposé, tous les LM et LHC étaient fortement positifs au OTR (fig. 3D) ; 05 cas de LMS ont présenté une positivité modérée à forte dans 100 % des cellules et 03 cas avaient une positivité faible dans 10–20 % des cellules. Les auteurs ont rapportés de façon intéressante un cas de LMS avec composante épithélioïde ayant exprimé des OTR alors qu'il était complètement négatif à la H-Caldesmon, suggérant que les OTR peuvent être plus sensibles des tumeurs musculaires épithéloïdes et que, donc, l'utilisation d'un anticorps anti- OTR peut être d'un grand apport pour le diagnostic différentiel entre les tumeurs musculaires utérines et les ESS.

Le tableau suivant montre les récepteurs hormonaux au niveau des SSE.

Série	Actine du Muscle lisse	Desmine	CD10	h-Caldesman
Chu et coll. [52]	7/16	8/16	16/16	-
Mc cluggage et coll. [106]	-	-	14/14	-
Toki et coll. [54]	-	-	9/9	-
Rush et coll. [93]	1/12	1/12	-	0/12
Nucci et coll. [94]	-	12/24	-	0/14
Oliva et coll. [95]	-	5/10 *	9/10	4/10 **
Loddenkemper et coll. [96]	5/9	4/9 *	9/9	3/9 **
Sumathi et coll. [57]	14/19	8/19	19/19	2/19 ***

* Positif principalement dans les régions de différenciation musculaire lisse

**Positivité restreinte aux zones de métaplasie du muscle lisse

***Les 2 cas sont positifs en < 5 pourcent des cellules tumorales

Tableau 7 : Récapitulatif des récepteurs hormonaux au niveau des SSE [58]

5. Cytogénétique :

Les aberrations chromosomiques au niveau des ESS sont nombreuses et hétérogènes. Ainsi I. Albweld et coll. [107] rapportent au niveau des SSE de bas grade des gains au niveau de : 1, 6q, 9q, 16p, 19,20q et des pertes du 2,4q, 6, 7, 11q, 13q, 15q, 16q, 20p, X.

Concernant les SSE indifférenciés, les anomalies retrouvées sont des gains au niveau du 2q, 4q, 6q, 7p, 9q, 20q et des pertes au niveau des 3q, 10p, 14q. Ils en ont conclut que les anomalies génétiques dans les SSE sont hétérogènes et non

corrélées au stade histologique et qu'il n'y a pas d'accumulations des aberrations entre les deux grades. [76,105]

Néanmoins l'anomalie la plus fréquemment rapportée dans la littérature est la translocation t (7 ; 17) engendrant la fusion de deux Zinc finger gènes (JAZF1 et JJAZ1) (Juxtaposed with Another Zinc Finger gene 1 – Joined to JAZF1) [67] [108]

c.Adénosarcomes :

1. Définition :

Tumeur biphasique associant une composante épithéliale bénigne et une composante mésenchymateuse sarcomateuse. [2, 18,109–112]

2. Etude anatomopathologique:

2.1. Macroscopie :

L'adénosarcome se présente généralement comme une énorme formation polypoïde grisâtre ou jaunâtre, occupant la partie corporelle de la cavité utérine qui est dilatée, souvent prolapsée par l'orifice du col. Il est généralement unique à point de départ endométrial (87 % des cas), parfois cervical (9 % des cas) ; des localisations multicentriques ou extra-utérines sont exceptionnelles.[113–116]

A la coupe, la tumeur présente des zones nécrotiques, hémorragiques et de nombreuses formations kystiques à contenu mucoïde (Figure31).



Figure31 : aspect macroscopique d'un adénosarcome utérin [20]

2.2. Microscopie :

Sur le plan histologique, ces tumeurs rappellent les tumeurs phyllodes du sein au faible grossissement (figures : 32,33, 34, 35,36,p :58,69).

- La composante épithéliale est faite de glandes d'architecture irrégulière, foliacée ou en fentes. On observe souvent des projections stromales polypoïdes intraglandulaires. Les cellules épithéliales non atypiques sont cylindriques ciliées, parfois pseudo-stratifiées. Des atypies cytonucléaires discrètes peuvent être observées.
- La composante conjonctive est très cellulaire, elle est caractérisée par une condensation stromale périglandulaire spécifique aux adénosarcomes. Les atypies cytonucléaires sont modérées à sévères, une activité mitotique supérieure à 2 mitoses par 10 champs est suffisante pour confirmer le diagnostic. On retrouve dans 10 à 15% des cas des foyers de différenciation

hétérologue (cartilagineuse, adipeuse..). Il existe une variante à l'adénosarcome, c'est l'adénosarcome à prolifération stromale exagérée (Uterine adenosarcoma with sarcomatous overgrowth : *ASSO*) où la composante sarcomateuse de haut grade constitue plus de 25% de la tumeur, l'activité mitotique est élevée >10 mitoses/10champs, les atypies nucléaires sont marquées. [113-116]

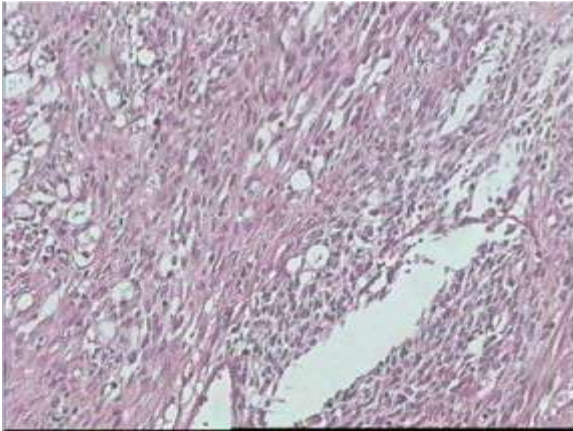


Figure 32 : contingent mesenchymateux muxoide renfermant des cellules tumorales atypiques (HE,Gx200) Diagnostic: Adénosarcome[42]

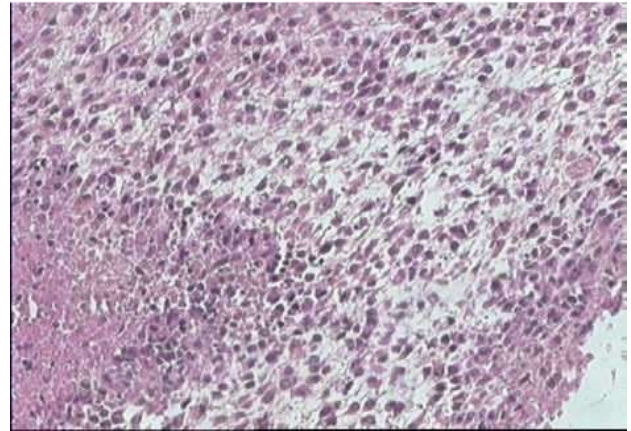


Figure 33: Contingent épithélial glandulaire malin bordé par des cellules tumorales munies d'atypies cytonucléaires (HE, Gx400) Diagnostic : Adénosarcome)

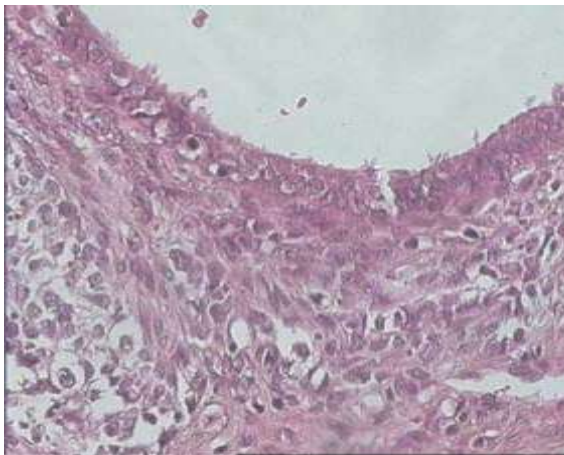


Figure 34: Double contingent malin glandulaire et stromal (HE, Gx 200) Diagnostic: Adénosacome [42]

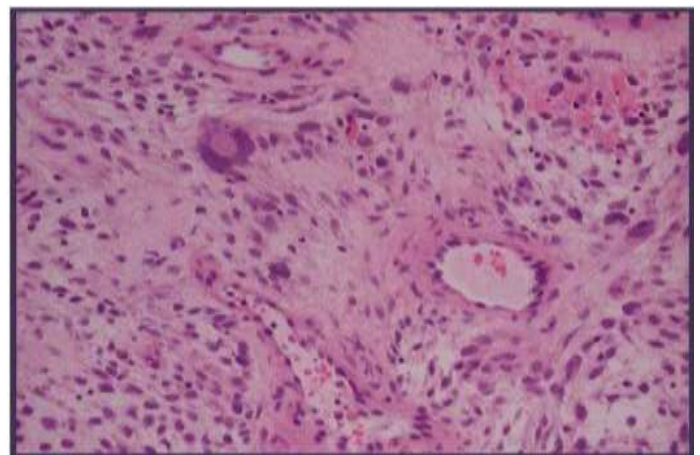


Figure 35: Aspect microscopique d'un adénosarcome utérin [2]

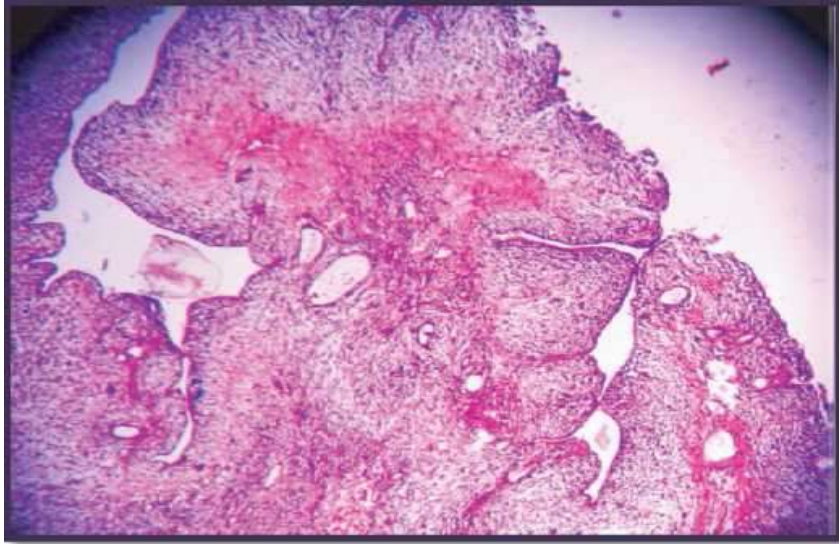


Figure 36: Aspect microscopique d'un adénosarcome rappelant l'aspect des tumeurs phyllodes du sein à faible grossissement (H&E, x100) [45]

Si le diagnostic différentiel est facile avec le carcinosarcome qui comporte les deux compartiments épithélial et stromal hautement malins, il n'en est pas de même pour l'adénofibrome qui pose le problème de diagnostic différentiel essentiel [110-112]. La distinction entre ces deux tumeurs est basée sur l'index mitotique; l'adénosarcome comportant plus de deux images mitotiques par 10 champs au fort grossissement. Un autre élément distinctif est l'hypercellularité du stroma. La présence d'hyper-cellularité marquée autour des glandes, constitue un critère distinctif plus fiable que l'index mitotique. Enfin, le diagnostic différentiel doit se faire avec le polype endométrial ou endocervical dont le stroma ressemble à celui du stroma normal voisin.

3. Immuno-histochimie :

Dans la forme habituelle, l'immunophénotypage ressemble à celui du SSE : les cellules mésenchymateuses expriment le CD10, les récepteurs à la progestérone et à l'œstrogène et occasionnellement l'actine anti-muscle lisse et la caldesmone. Les cellules épithéliales expriment la cytokératine. [46]

Dans le cas des ASSO, la composante mésenchymateuse présente une prolifération plus importante de Ki-67 et p 53 mais présente une perte d'expression de CD10 et des récepteurs œstrogéniques, les récepteurs à la progestérone peuvent être positifs. [46]

d. Autres tumeurs mésenchymateuses rares :

Cette catégorie inclut des tumeurs extrêmement rares composées d'éléments hétérologues. Le diagnostic impose dans ce cas une étude histologique minutieuse de multiples coupes afin d'exclure tout élément épithélial orientant plutôt vers un carcinosarcome ou un adénosarcome. Un complément immunohistochimique est aussi impératif. Le néoplasme le plus fréquent dans cette catégorie est le rhabdomyosarcome [117,118]. D'autres types histologiques sont décrits comme l'histiocytofibrome malin, l'angiosarcome, le liposarcome, l'ostéosarcome et le chondrosarcome.

Il existe trois sous groupes de rhabdomyosarcomes (RMS) : Le RMS embryonnaire survenant à un âge jeune et de pronostic peu défavorable. Les RMS pléomorphe et alvéolaire surviennent chez des femmes plus âgées et réputés de pronostic défavorable.

L'immunohistochimie apporte un diagnostic définitif dans ces cas en objectivant une positivité aux marqueurs du muscle strié (actine sarcomérique, myoglobine et myoD1).

2. Stadification :

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

La classification FIGO [119] est basée sur des données chirurgicales alors que la TNM est basée sur les données cliniques et histopathologiques. [120]

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

En effet, l'histogenèse des carcinosarcomes a longtemps été un sujet de controverse. Ils sont traditionnellement considérés comme des sous-types de sarcomes utérins, mais ces dernières années, certaines données de la littérature ont suggéré qu'ils évolueraient plus comme des carcinomes métaplasiques que comme de véritables sarcomes. [2, 121-124]

Quatre théories ont été proposées :

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

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

D'autres caractéristiques confortent cette théorie :

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

Ainsi, bien que les carcinosarcomes aient longtemps été considérés comme des sous-types des sarcomes utérins, ces tumeurs sont désormais reconnues comme des adénocarcinomes métablasiques par la FIGO et sont exclues des études récentes menées sur les sarcomes utérins et ne seront donc pas traitées dans notre étude. [119]

Les tableaux n° 8-9 reprennent les 2 classifications FIGO et TNM qu'on a fusionné pour les différents types histologiques.

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

Tableau 8 : Classifications FIGO/TNM pour les LMS et SSE [119]

Classification TNM	Stade FIGO	Description
T1	I	Tumeur limitée à l'utérus
T1a	IA	limitée à la muqueuse (endomètre ou endocol)
T1b	IB	atteinte myomètre ≤ ½ épaisseur
T1c	IC	atteinte myomètre > ½ épaisseur
T2	II	Extension au pelvis
T2a	IIA	Atteinte annexielle
T2b	IIB	Extension pelvienne au delà de l'utérus et des annexes
T3	III	Envahissement de l'abdomen
T3a	IIIA	Envahissement d'un seul site
T3b	IIIB	Envahissement >1site
N1	IIIC	Métastases des ganglions lymphatiques régionaux (pelviens et/ou paraaortiques)
T4	IVA	Atteinte de la vessie ou la muqueuse rectale
M1	IVB	Métastases à distance

Tableau 9 : Classifications FIGO/TNM pour les adénosarcomes [119]

3 Grading :

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

Le plus utilisé est le modèle français de la fédération nationale des centres de lutte contre le cancer FNCLCC représenté ci-dessous [125] :

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 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, d'évaluer leur pronostic et de comparer notre série aux données de la littérature.

2. Moyens de l'étude :

Notre étude porte sur 8 cas de sarcomes utérins colligés au service de gynécologie et d'obstétrique I au CHU Hassan II de Fès. C'est une étude rétrospective qui s'étale sur une période de 7 ans du 01 Janvier 2008 au 31 Décembre 2014.

3. Les critères d'inclusion :

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

4. Les critères d'exclusion :

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

5. Les paramètres étudiés :

Les données de cette étude rétrospective ont été recueillies à partir du registre du service de gynécologie et d'obstétrique I au CHU Hassan II de Fès, et à partir des dossiers médicaux des malades ayant été hospitalisées au service.

Pour certaines patientes, les données concernant le suivi (date des dernières nouvelles, état aux dernières nouvelles, la survenue de récurrences locorégionales ou métastatiques, et leur prise en charge) ont été recueillies dans les archives de l'hôpital d'oncologie au CHU Hassan II de Fès.

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

6. Les limites méthodologiques :

Comme toute étude rétrospective, les difficultés majeures que nous avons rencontrées étaient liées à l'exploration des dossiers médicaux du service. Certaines données manquaient : méthodes contraceptives utilisées, poids, données de l'examen clinique des autres appareils et surtout les coordonnées des patientes ce qui a rendu leur suivi post thérapeutique difficile voire impossible dans certains cas.

II. RESULTATS

1. Caractéristiques épidémiologiques :

1.1. Fréquence :

Durant une période de 7 ans (s'étalant du 01/01/2008 au 31/12/2014) 118 cas de cancers de l'endomètre ont été colligés au service de gynécologie –obstétrique I au CHU Hassan II de Fès, parmi lesquels on compte 8 sarcomes utérins soit 6,7 %.

1.2. Age :

L'âge moyen des patientes hospitalisées pour sarcomes utérins est de 54,8ans avec des âges extrêmes allant de 46 à 70 ans.

Nous avons étudié l'âge moyen des patientes en fonction du type histologique : les patientes ayant été traitées pour léiomyosarcome sont en moyenne âgées de 50,8 ans, celles traitées pour un sarcome du stroma endométrial avaient en moyenne de 61,6 ans donc 10ans de plus.

1.3. Antécédents gynéco–obstétricaux :

1.3.1. Parité :

Dans notre série, 87 ,5 % des patientes étaient multipares, la parité des femmes incluses dans l'étude variait entre 0 et 8 enfants avec une moyenne de 4,1 enfants.

1.3.2. Contraception orale :

La notion de contraception hormonale orale a été retrouvée chez 12,5% des patientes.

1.3.3. Le statut ménopausique :

La majorité des patientes étaient ménopausées à la date du diagnostic (87,5%), aucune d'entre elles n'était sous traitement hormonal substitutif.

Le pourcentage des patientes ménopausées était de 80% dans la population des léiomyosarcomes et 100 % pour les sarcomes du stroma endométrial.

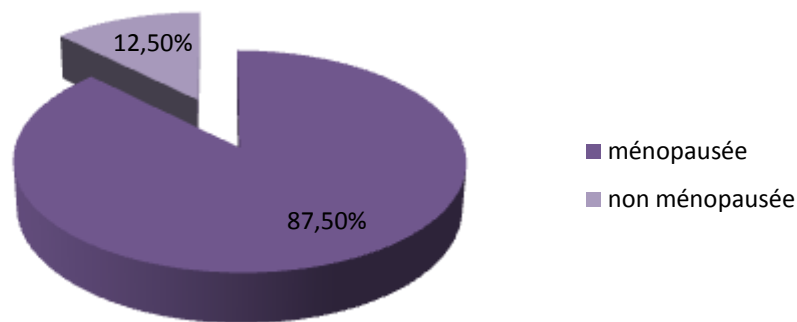


Figure 37 : Statut ménopausique

1.3.4. Stérilité :

Aucune patiente n'avait présenté de stérilité.

1.3.5. Fibrome utérin :

Une patiente a été opérée, 5 ans avant, pour un fibrome utérin (Myomectomie) et qui avait un LMS.

1.4. Antécédents médicaux–chirurgicaux :

37,5% de nos patientes n'avaient aucun antécédent pathologique particulier.

Cependant, 62,5 % présentaient un antécédent de diabète ou d'hypertension artérielle et 3 patientes avaient d'autres antécédents :

- un cas opéré pour tumeur stromal digestive de faible risque ayant bénéficiée d'une résection avec anastomose termino–terminale.
- Un cas avait des antécédents familiaux de cancer utérin (tumeur de l'ovaire chez sa sœur).

2. Etude clinique :

2.1. Délai diagnostique :

Le délai entre l'apparition de la symptomatologie initiale et le diagnostic histologique est très variable allant de 1 mois à 3 ans avec une moyenne de 9 mois.

2.2. Circonstances de découverte de la tumeur :

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

a. Métrorragies :

Les métrorragies sont de loin le symptôme le plus fréquent, présentes chez 75% de nos patientes.

b. Masse pelvienne :

La présence d'une masse pelvienne augmentant rapidement de volume n'a été le motif exclusif de consultation chez aucune patiente, était en association aux autres symptômes dans 37,5% des cas.

c. Douleurs pelviennes :

Elles sont souvent associées à une augmentation du volume pelvien, retrouvées dans 37,5% des cas. Le plus souvent à type de pesanteur ou de coliques utérines expulsives.

d. Leucorrhées :

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

e. Autres :

D'autres signes fonctionnels ont été retrouvés chez nos patientes, en effet 62,5% des patientes présentaient une altération de l'état général au moment de la consultation, et 37,5% présentaient des signes urinaires et digestifs à type de pollakiurie et de constipation.

2.3. Examen clinique :

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

- présence d'une masse pelvienne arrivant jusqu'à l'ombilic dans 37,5% .
- 75% des patientes avaient un utérus augmenté de taille souple et mobile.
- deux patientes présentaient une tumeur : une accouchée par le col.et l'autre affleurant le col.
- L'examen physique n'a évoqué le diagnostic de sarcome utérin chez aucune patiente.

3. Etude para clinique :

3.1. Bilan diagnostique :

3.1.1. L'échographie pelvienne-endovaginale :

L'échographie pelvienne a été réalisée chez toutes les patientes, il s'agissait d'une échographie par voie endovaginale ou sus pubienne et qui avait montré : une image intra cavitaire dans 25 % des cas prenant le doppler, une image latéro utérine faisant évoquer une tumeur de l'ovaire dans 25 %, avec un utérus augmenté de taille hétérogène prenant le doppler dans 50%.

Le diagnostic de sarcome utérin a été évoqué dans 12,5% des cas (cas n°:5).

3.1.2. L'hysteroscopie diagnostique :

Elle a été réalisée chez 3 patientes(cas n° : 3,7,8), objectivant :une image fundique à vascularisation périphérique évoquant un myome avec atrophie au niveau fundique , la biopsie dirigée des lésions découvertes a permis de poser le diagnostic de léiomyosarcome utérin.une a bénéficié d'une hystérectomie sans attendre les résultats d'anatomopathologie (cas n° :3).

3.1.3. Curetage biopsique :

Une patiente a bénéficié de cet examen sous Hysteroscopie dans une autre formation, permettant de poser le diagnostic de LMS (cas n° : 7).

3.1.4. biopsie du col :

Pratiquée chez une patiente (cas n° :6) et qui avait mis en évidence un SSE (étude histologique d'une tumeur accouchée par le col).

3.1.5. Imagerie par résonance magnétique:

Pratiquée chez seulement 3 patientes pour explorer des métrorragies post ménopausique (cas n° :6, 7,8), le diagnostic de sarcome utérin a été évoqué dans 100% des cas.

3.1.6. Tomodensitométrie :

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

3.1.7. examen extemporané :

N'a été indiqué chez aucune patiente.

Au terme de ce bilan clinique et para clinique et avant tout geste thérapeutique, le diagnostic positif de sarcome utérin a été posé chez seulement 3 des 8 patientes de la série, ce diagnostic étant histologique après deux cas de biopsie de l'endomètre et un cas de biopsie du col utérin. Pour les 5 patientes qui restent, seul l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire a permis le diagnostic de sarcome utérin.

3.2. Bilan d'extension :

A comporté en plus de l'examen clinique :

3.2.1. la radiographie pulmonaire :

Réalisée chez toutes les patientes de notre série dans le cadre du bilan d'extension et le bilan préopératoire. La radiographie était normale chez 7 patientes sauf le cas (n° :5) qui a montré une opacité de tout hémichamp thoracique gauche, d'où la réalisation d'une ponction pleurale qui était métastatique.

3.2.2. Echographie abdominale :

N'a été pratiqué chez aucune patiente.

3.2.3. TDM thoraco–abdomino pelvienne (TAP) :

87, 5% des patientes de notre série ont bénéficié d'une TDM TAP ayant montré des métastases viscérales (pulmonaire : cas (n° : 5,6,7), et hépatiques : cas (n° : 2)) ,sans signes d'envahissement des organes de voisinage au moment du diagnostic.

3.2.4. TDM cérébrale :

N'a été pratiqué chez aucune patiente.

3.2.5. l'UIV :

N'a été pratiqué chez aucune patiente.

3.3. Bilan d'opérabilité :

Toutes nos patientes ont bénéficié d'un bilan préopératoire comportant un bilan biologique (NFS, groupage, ionogramme, TP-TCK), une radiographie pulmonaire de face, ECG, et une consultation pré-anesthésique. Ce bilan était normal chez 75 % des cas, et l'opérabilité était de 100% dans notre série

4. Caractéristiques histologiques de la tumeur :

4.1. Répartition histologique :

L'étude anatomopathologique faite au CHU chez 7 patientes. Tant qu'une seule relecture a été faite au CHU.

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

- Le léiomyosarcome a été le type histologique le plus fréquent dans notre série, retrouvé chez 5 patientes soit 62,5%.
- Les sarcomes du stroma endométrial arrivent en 2ème position retrouvés chez 3 patientes soit 37,5%.

4.2. Stades FIGO :

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

Le stade de la maladie a été posé dans 6 cas (1 SSE, 5 LMS). Dans les 2 autres cas, certains éléments manquants dans les dossiers rendaient cette classification impossible ou imprécise.

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

Léiomyosarcomes :

- Stade I a chez une patiente
- Stade I b chez 03 patientes
- Stade III a chez une patiente

Sarcomes du stroma endométrial :

- Stade III a chez une patiente

4.3. Taille tumorale :

La taille des lésions variait dans notre série de 3 cm à de volumineuses tumeurs pouvant atteindre les 21 cm, avec une taille moyenne de 8,9 cm.

4.4. Profondeur d'invasion du myomètre :

La profondeur d'envahissement du myomètre est reconnue comme étant un critère pronostique de récurrence locorégionale. Dans notre série, la profondeur d'envahissement du myomètre était renseignée dans 2 cas sur 8. Dans 100 % des cas la tumeur infiltrait profondément le myomètre.

4.5. Statut ganglionnaire :

Aucun curage ganglionnaire n'a été réalisé.

4.6. Grade :

Le grade était renseigné dans 50% des cas (2 SSE, 2 LMS), les sarcomes du stroma étaient de haut grade dans 50 % des cas (sarcome du stroma indifférencié), et de bas grade dans 50%des cas, 50% des LMS étaient classés haut grade et 50 % des LMS étaient classés de grade II.

4.7. Nécrose, mitoses, emboles vasculaires et lymphatiques :

Les renseignements des comptes rendus anatomopathologiques au sujet de la présence d'emboles vasculaires et lymphatiques étaient manquants.

Néanmoins les zones de nécrose étaient renseignées dans 75% des cas, et présentes dans 50 % des cas.

Le nombre de mitose étaient renseignées dans 80%.

4.8. Immunohistochimie :

Une étude immunohistochimique a été réalisée chez 5 patientes : 03 sarcomes du stroma endométrial et 02 léiomyosarcomes.

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

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

Les récepteurs hormonaux étaient précisés chez une patiente atteinte de SSE de bas grade, les RH (progestéroniques et oestrogène) étaient faiblement positifs

5. Traitement :

5.1. Traitement chirurgical :

5.1.1. Hystérectomie :

Dans notre série, le traitement chirurgical a constitué la première thérapeutique envisagée, 7 patientes ont été opérées.

La prise en charge est chirurgicale, 6 de nos patientes ont subi d'emblée une hystérectomie avec annexectomie bilatérale, le diagnostic de sarcome utérin étant connu en préopératoire pour 2 d'entre elles, les 4 autres hystérectomies totales ont été réalisées pour suspicion de sarcome utérin aux examens d'imagerie chez des patientes ménopausées.

Chez une patiente dont le diagnostic de sarcome utérin n'a pas été évoqué avant ou pendant la chirurgie, le traitement était une hystérectomie totale inter-annexielle (cas n° :4), et ce n'est qu'après l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire

que le diagnostic de sarcome utérin a été posé et elle a été reprise avec réalisation d'une annexectomie bilatérale.

La voie d'abord utilisée était dans 100 % des cas une laparotomie médiane, devant la taille augmentée de l'utérus, suspicion d'un sarcome ou d'une tumeur de l'ovaire.

Pour nos patientes les suites opératoires immédiates étaient simples.

5.1.2. Curages ganglionnaires pelvien et lomboaortique :

Le curage ganglionnaire n'a été pratiqué chez aucune patiente.

5.1.3. Omentectomie – Résection digestive :

Aucune patiente n'en a bénéficié.

5.2. radiothérapie :

La chirurgie était le seul traitement chez une patiente.

Aucune patiente n'a eu de traitement néo adjuvant.

Chez 3 patientes présentant un LMS (cas n° :3-4-7), une radiothérapie externe postopératoire a été indiquée à la dose de 50 grays pendant 25 séances (2 grays par séance) .une patiente (cas n° : 7) a bénéficié d'une radiothérapie dans un but hémostatique à la dose totale de 8 grays par 2 champs.

5.3. La chimiothérapie :

Chez 2 patientes métastatiques, une chimiothérapie postopératoire (Cas n° : 2,7) a été indiquée.

5.4. L' hormothérapie :

Une hormonothérapie néoadjuvante a été prévue chez une seule patiente dans le diagnostic anatomopathologique était en faveur d'un ESS avec des RH faiblement positifs (cas n° :6).

6. Evolution :

6.1. Récidives locorégionales et à distance :

Une patiente (cas n° :3) suivie pour un léiomyosarcome de haut grade, a présenté 2 ans plus tard des localisations métastatiques hépatiques et pulmonaires. Deux patientes sont toujours suivies à ce jour sans notion de récurrence (cas n° 4,8). Avec un recul de 30 et de 13 mois respectivement.

6.2. Survie :

Nous déplorons le décès d'une patiente (cas n° :7) à 5 mois du diagnostic initial.

Au total sur les 8 patientes de notre série, 50% étaient perdues de vue. (Cas n° :1, 2, 5,6).

OBSERVATIONS

I. Epidémiologie :

CAS	AGE (ans)	PARITE	ATCD	Ménopause	Délai de consultation
1	65	G3P3	-RAS	Oui (15 ans)	02 mois
2	53	G5P5	-hypertendu depuis 10 ans sous traitement. - ayant des parents diabétiques et une sœur opérée pour une tumeur de l'ovaire.	Oui (7ans)	06 mois
3	56	G11P8	-diabétique sous insuline depuis 4 ans. -opérée en 2009 pour une tumeur stromal digestive de faible risque de malignité du jéjunum Ayant bénéficiée d'une résection anastomose.	Oui (2 ans)	03ans
4	46	G4P4	-Hypertendu sous traitement depuis 4 ans. - opérée pour un fibrome utérin avec laparotomie.	Non	01an
5	50	G0P0	-diabétique sous insuline depuis 8 ans.	Oui (4 ans)	01mois

6	70	G9P5	-Hypertendu sous traitement depuis 4 ans.	Oui (27 ans)	07 mois
7	49	G3P3	-RAS	Oui (2 ans et demi)	03 mois
8	50	G8P5	-RAS	Oui (5ans)	05mois

II. Diagnostic :

CAS	Clinique			Signes physiques
	Signes fonctionnels			
	Saignement	Douleur	Autres	
1	Métrorragie post ménopausique	-	RAS	Utérus augmenté de taille faisant 13SA.
2	-	douleurs pelviennes	signes digestifs	une masse latéro-utérine gauche indolore.
3	Métrorragie post ménopausique	-	RAS	Utérus augmente de taille faisant 12SA.
4	Métrorragie	-	Signes urinaires OMI, AEG	utérus arrivant à mi-chemin entre la SP et l'ombilic. Avec sensation de masse affleurant le col.
5	-	Douleurs abdomino-pelviennes	dyspnée d'effort avec toux sèche, AEG	masse abdomino-pelvienne de 10 cm.
6	Métrorragie post ménopausique	douleurs pelviennes	AEG	Tumeur accouchée par le col, un utérus augmenté de taille arrivant à mi chemin entre l'ombilic et la SP, des leucorrhées.
7	Métrorragie post ménopausique	-	AEG	utérus augmenté de taille faisant 12 SA
8	Métrorragie post ménopausique	-	AEG	Utérus de taille normal.

CAS	RADIOLOGIE			Diagnostic préopératoire	
	ECHOGRAPHIE	IRM	TDM	AUTRES	Biopsie, curage biopsique, Exérèse tumorale
1	-Utérus de taille normale surmontée de masse à composante mixte	-	-Masse abdominale mixte surtout liquidienne, en continuité avec le fond utérin	-	-
2	-Masse tissulaire hétérogène latéro utérine gauche faisant évoquer probablement une tumeur de l'ovaire	-	-TDM TAP : masse latéro utérine gauche probablement en rapport avec tumeur de l'ovaire avec métastase hépatique	-	-
3	-Utérus irrégulier 109/57mm -image de 13/14mm échogène endo-utérine fundique avec hématométrie non dopplarisée - présence d'une image interstitielle échogène de 55-48 mm vascularisée au doppler	-	- TDM TAP : masse tissulaire utérine sans extension locorégionale ou à distance.	-Hysteroscopie : image fundique à vascularisation périphérique évoquant un myome	LMS
4	-utérus non vue, présence d'une image pelvienne échogène hétérogène faisant 107/86 mm, annexes non vue. Doppler non mentionné (Figure : 38,p :92)	-	-	-	-

5	<p>-utérus de contours irréguliers, ligne d'interface vu en totalité, une masse hétérogène au dépend probablement de la paroi myométriale : sarcome ? Doppler non mentionné. (Figure : 39, p : 92)</p>	-	<p>-TDM TAP :masse latéro-utérine droite à contours irrégulier polylobée ,avec triple composante charnue calcique et kystique refoulant les structures digestifs, sans envahissement, exerçant un effet de masse sur l'urètre droit avec une dilatation UHN droite ,contacte intime avec le muscle grand droit, un épanchement pleural de grande abondance avec refoulement de l'axe médiastinal avec multiples localisation secondaire pulmonaire micro et macro nodulaire</p>	<p>Ponction pleurale : métastatique</p>	-
6	<p>-Utérus irrégulier, augmenté de taille à paroi hétérogène prenant le doppler par endroit, la ligne de vacuité non vue. (Figure : 40,p :92)</p>	<p>-volumineux processus utérin avec extension myométriale et doute sur l'extension extra séreuse. Avec une masse péritonéale de la GPC droite peut correspondre à une localisation secondaire. (Figure : 43,p :94)</p>	<p>-TDM TAP : 3 nodules pulmonaires suspects d'allure métastatique, des ADP médiastinales infra centimétrique non métastatiques, avec une masse utérine de 7 cm étendue vers le col.</p>	<p>-Biopsie de la lésion du col.</p>	SSE

7	-utérus régulier de 103/66mm, un endomètre épaissi mesurant 45 mm, une image hétérogène prenant le doppler par endroits, la paroi myometriale est asymétrique, Les annexes non vue, Pas d'épanchement. (Figure : 41,p :93)	-gros utérus siège d'un processus tumoral myometrial corporeal et fundique envahissant l'isthme utérin et accompagné d'une importante rétention liquidienne hématique endo cavitaire, avec absence de signe d'envahissement locorégionale	-TDM Thoraco-abdominale: présence des nodules et micronodules intra parenchymateux pulmonaires bilatéraux évoquant en premier des localisations secondaires.	-HSC dg avec un CBE	LMS de haut grade
8	-Utérus régulier, ligne vue avec présence d'une image echogène, hétérogène, vascularisée au doppler intaracavitaire 27/24 mm. (Figure : 42,p :93)	- processus tumoral utérin intra cavitaire 45 /40/38mm avec envahissement endométrial et myometrial sup à 50 % avec envahissement de l'isthme utérin et respect du col, sans autres signes d'envahissement locorégional, avec anomalie sacro-iliaque droite en hyper signal évoquant une atteinte inflammatoire	-TDM thoraco-abdominale: normale	Hysteroscopie : présence d'un fibrome intra cavitaire postéro corporéal Reséqué partiellement	LMS de grade II

III. Traitement et résultats anatomopathologiques :

cas	Chirurgie		Acte	Anatomopathologie				TRT complémentaire Et l'évolution	
	Voie d'Abord	Exploration		Macroscopie	Microscopie	IHC	C /C		
1	LMSO	Utérus dépassant l'ombilic, régulier, globuleux Annexes : RAS	HT+AB	Tumeur Bourgeonnante endoluminale Hémorragique	Tm indifférenciée Mitoses rares Nécrose	-CD10 (+) focalement -Cyto-Keratine(-) -RE (+) -RP (+)	ESS	-Perdue de vue	
2	LMSO	masse 18/6cm au niveau du ligament large gauche adhérent aux anses, épiplon, à surface irrégulière lisse. annexes : RAS. utérus : RAS. nodules hépatiques de 3-4 cm multiples diffus au niveau de tout le foie.	HT+AB+ biopsie	Compte rendu d'anatomopathologie est non détaillé				LMS	-Chimiothérapie -Perdue de vue
3	LMSO	utérus de grande taille faisant 12 SA annexes : RAS	HT+AB	Compte rendu d'anatomopathologie est non détaillé				LMS	-Radiothérapie (50 grays en 25 séances) - Récidive tumorale après 2ans : Métastases pulmonaires et hépatique - Chimiothérapie Palliative : Adriamycine

4	LMSO	une masse isthmique antérieure faisant 10 cm étendu de l'utérus. utérus de taille normal.	Tumorectomie +HT	HT : un DUI+ multiples nodules blanchâtres homogènes et fasciculés <u>Masse</u> : bien encapsulée, à la coupe un aspect blanchâtre bien fasciculé avec remaniements hémorragiques	Masse : Atypie cellulaire Absence de nécrose Mitoses : 15M /10 CFG HI : léiomyome	Non faite	LMS de la masse et léiomyome utérin	- Radiothérapie (50 grays en 25séances) -Toujours suivie sans récidence(30 mois)
5	LMSO	épanchement de faible abondance masse au dépend de l'utérus faisant 15 cm à double composante charnu et kystique, adhérent a la paroi latérale droite et du tube digestif annexes :RAS multiples nodules péritonéaux et digestifs nodule de 4 cm au niveau de la corne vésicale droite	HT+AB+ biopsies d'un nodule péritonéal Prélèvement cytologique	Utérus déformé avec multiples masse ,aspect hétérogène avec remaniement hémorragiques	Cellules très atypiques (Figure : 44 ;p :95) mitose : 15 /10 CFG (Figure 45 ;p :95) Infiltration du myomètre sup da 50 %	-CD10 :+ -RP:(+) faiblement -Desmine : (+) -Protéine S100 :(+) -AML :(-) -Hcaldesmone :(-) -CKAE1/AE3 ET CD 117 :(-)	ESS+ infiltration péritonéale par un ESS	-Perdue de vue

6	-	-	-	fragment de 0,5 à 0,7 cm du col	Atypie cellulaire nécrose Mitoses sont notées	-Vimentine :(+) -CD10 :(+)(Figure : 46 ;p :96) -RH :(+)(Figure : 47, p :96) -Marqueurs musculaire (desmine, Hcaldesmone) : (-) -Marqueurs mélaniques :(-) -Cytokeratines :(-) -EMA :(-)	ESS	-Adressée à l'oncologie pour hormonothérapie néoadjuvante , -Perdue de vue
7	LMSO	utérus augmenté de taille : 12 SA myome postérieur de 4 cm annexes : RAS	HT +AB+ biopsies GDC droite et gauche, et de l'épiploon	Tumeur au fond utérin comblant la cavité utérine, venant s'accoucher par le col sans signes d envahissement 2 masses blanchâtres, homogènes fasciculées	Atypie cellulaire Plusieurs figures de mitose atypiques foyer de nécrose Reste à 0,4 cm de la séreuse (Figures : 48,49 ;p :97)	-H-caldesmone : (+) (Figure : 50 ;p :98) la desmine :(+) -RH :(+) -AC anti CK, anti -PS100, anti-CD 10 :(-)	LMS	-Chimiothérapie (docetaxal ,gemcitabine) -Radiothérapie palliative à visé hémostatique(8 Gy par champs : ant /post) -Décès (famille contactée par téléphone)
8	LMSO	-Utérus de taille normale. -Annexes : RAS -Absence d'épanchement	HT + AB	-Masse blanchâtre Hétérogène siège au niveau de la face latérale gauche de l'utérus	-Nécrose -Atypie cellulaire -mitoses : 5M /10CFG	-Ac anti-desmine (+) -RO (+) -Ac anti-AML : (+) -Ac anti CD10 : (-)	LMS	<input type="checkbox"/> Pas de traitement complémentaire <input type="checkbox"/> Toujours suivie sans récidence (13mois)

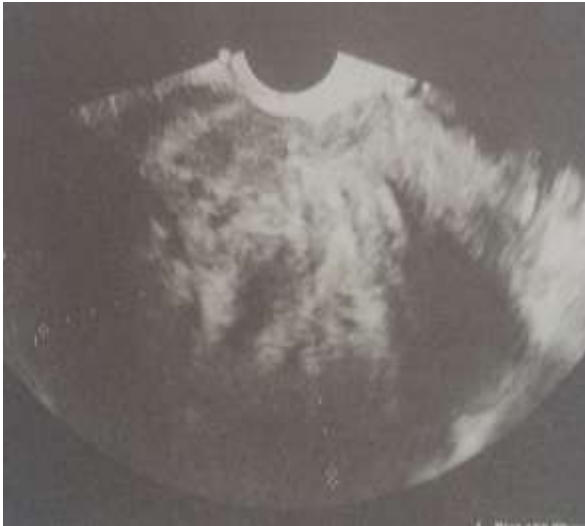


FIGURE 38 : Aspect échographique d'un LMS : image pelvienne echogène hétérogène
faisant 107/86 mm



FIGURE 39 : Aspect échographique
d'un ESS : masse echogène
hétérogène au dépend probablement
de la paroi myometriale



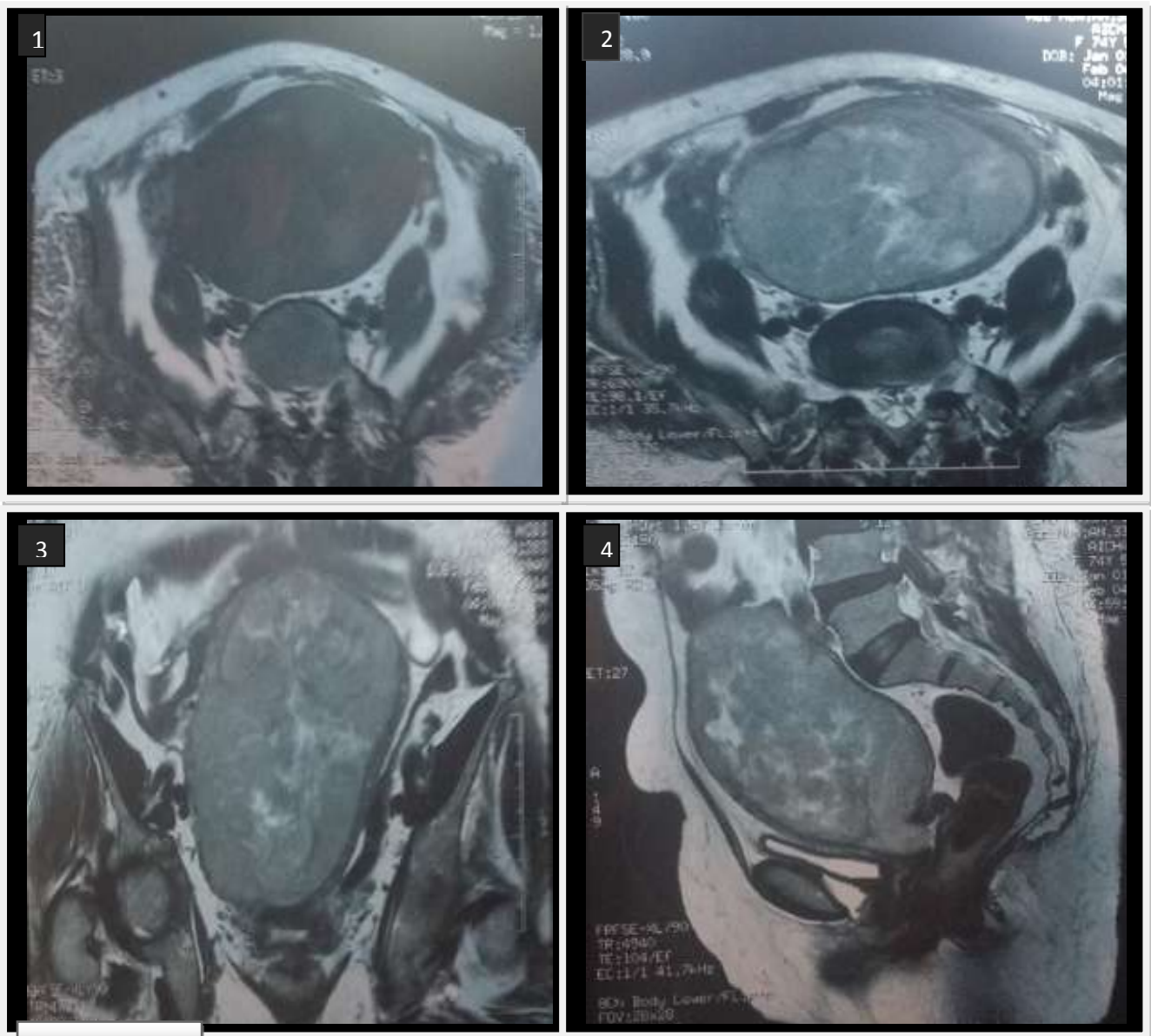
FIGURE 40 : Aspect échographique
d'un ESS : Utérus irrégulier,
augmenté de taille à paroi
hétérogène



FIGURE 41 : Aspect échographique d'un LMS : image hétérogène prenant le doppler par endroits



FIGURE42 : Aspect échographique d'un LMS : image echogène, hétérogène, vascularisée au doppler intracavitaire 27/24



CHU Hassan II

Figure 43 : Aspect IRM d'un sarcome du stroma Endométrial de bas grade

Utérus augmente de taille siège d'un volumineux processus hétérogène, en isosignal T1 et hypersignal T2, envahissant le myometre, arrivant à la séreuse, en hétérosignal sur toutes les séquences contenant des zones hémorragiques, mesure 13 /10/9,5cm, il se prolabe en bas par le col

1. coupe axiale en séquence pondérée T1
- 2 .coupe axiale en séquence pondérée T2
- 3 .coupe coronale en séquence pondérée T2
- 4 .coupe sagittale en séquence pondérée T2

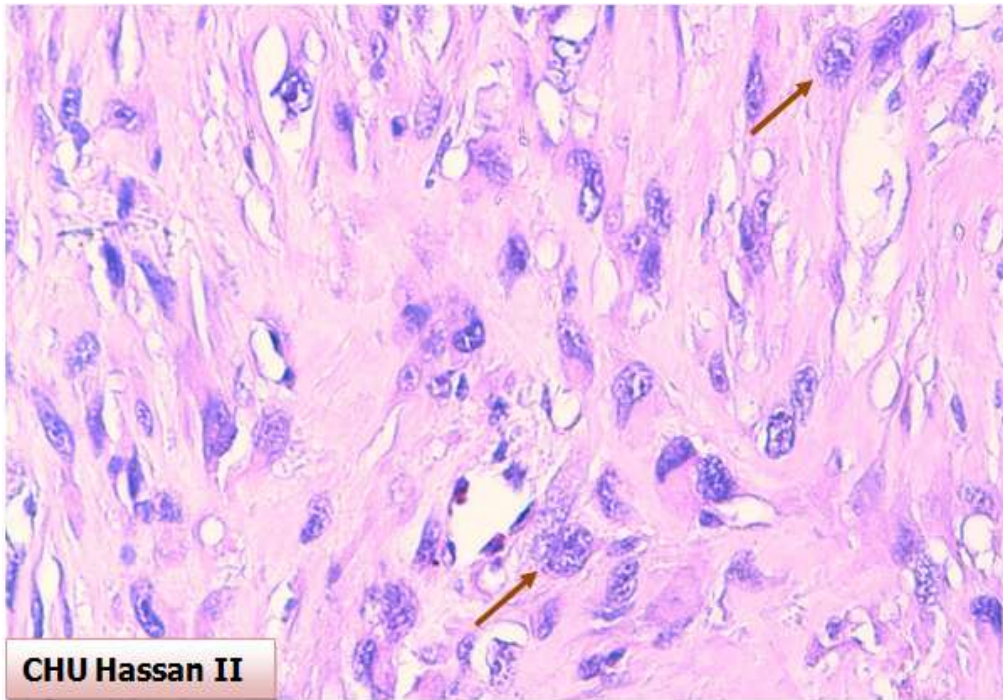


Figure 44 : HES x40 : Sarcome du stroma endométrial présentant des atypies cytonucléaires franches.

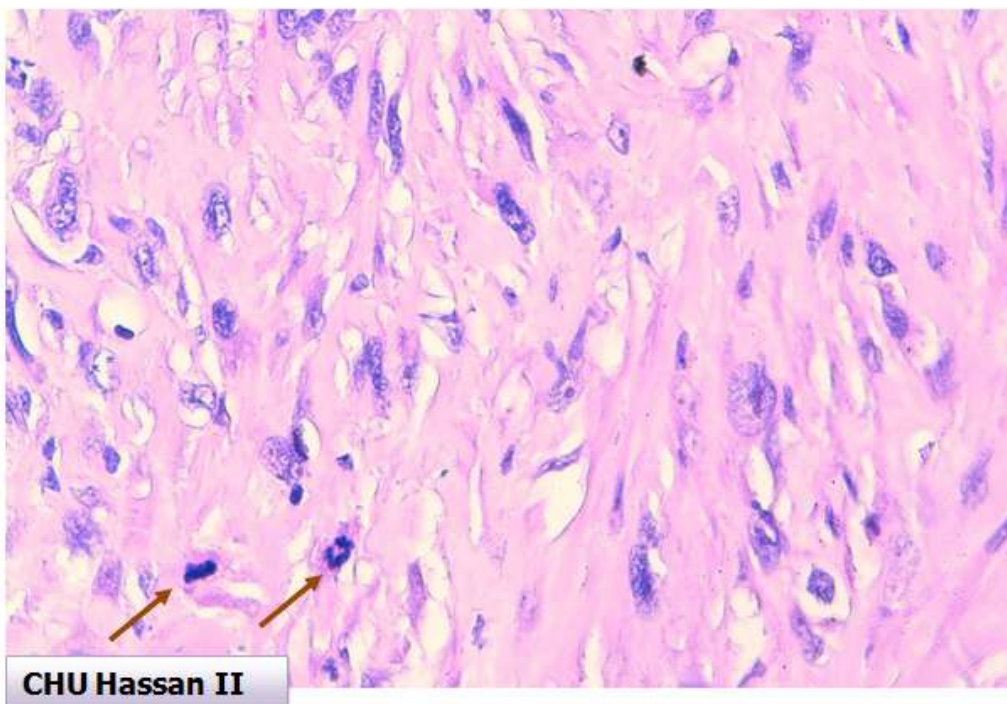


Figure 45:HESx40 : Sarcome du stroma endométrial présentant des figures de mitoses.

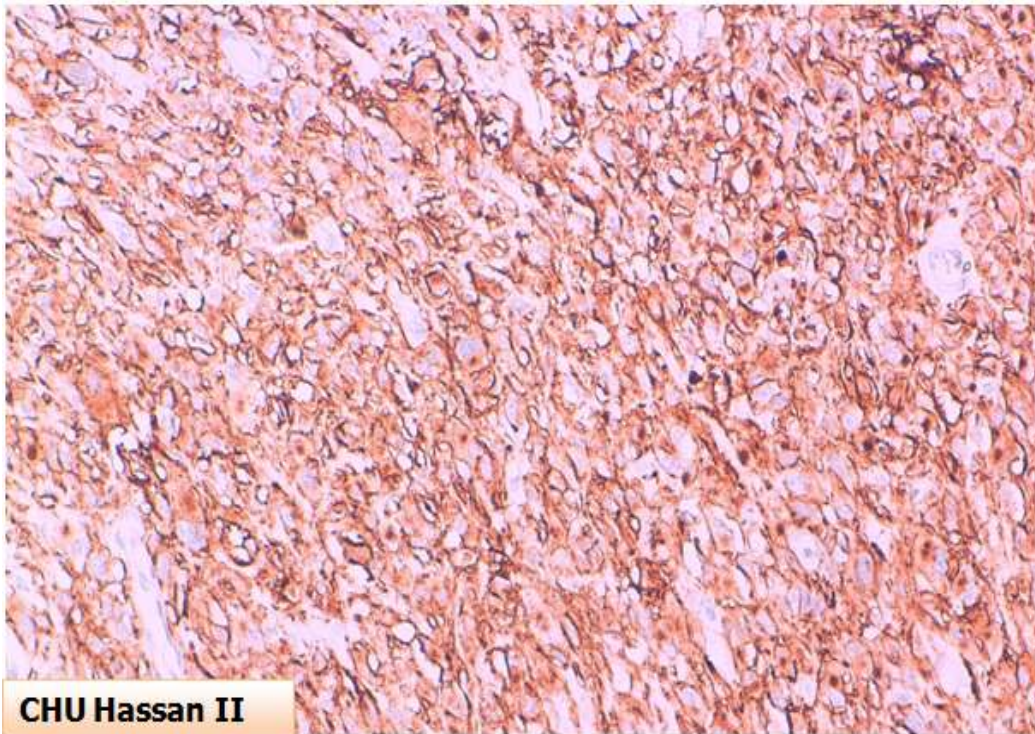


Figure 46 : Sarcome du stroma : Immunomarquage positif (membranaire) par l'anticorps anti CD10.

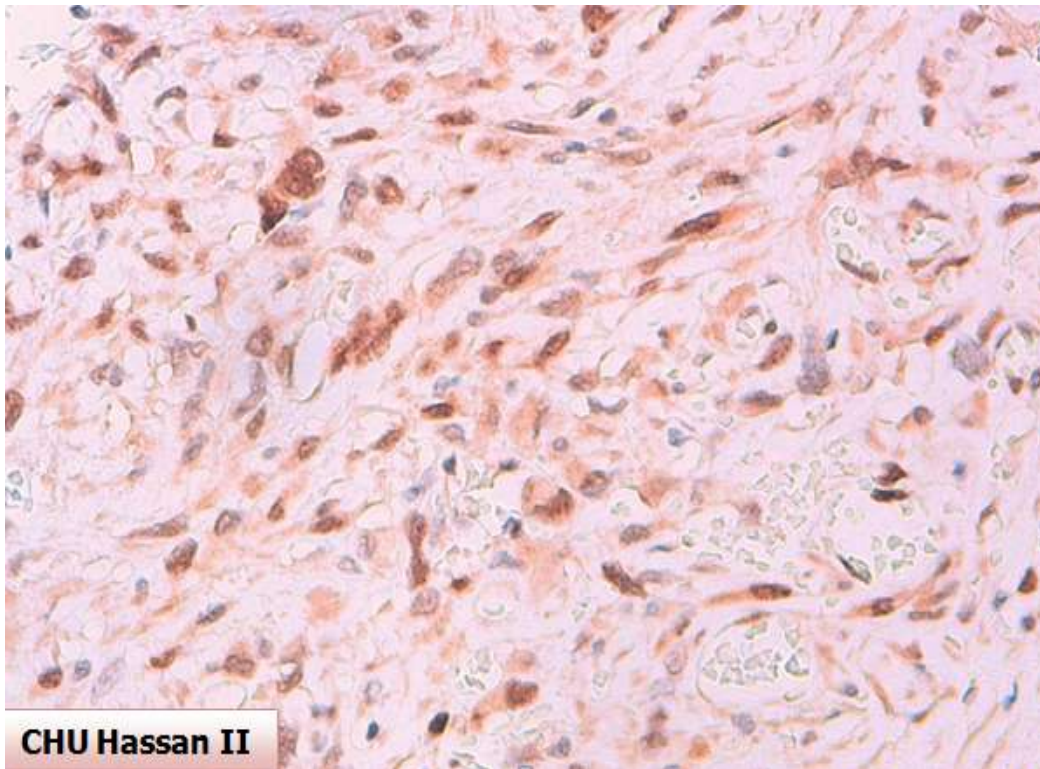


Figure 47: Sarcome du stroma : Immunomarquage positif (nucléaire) par les récepteurs ostrogéniques.

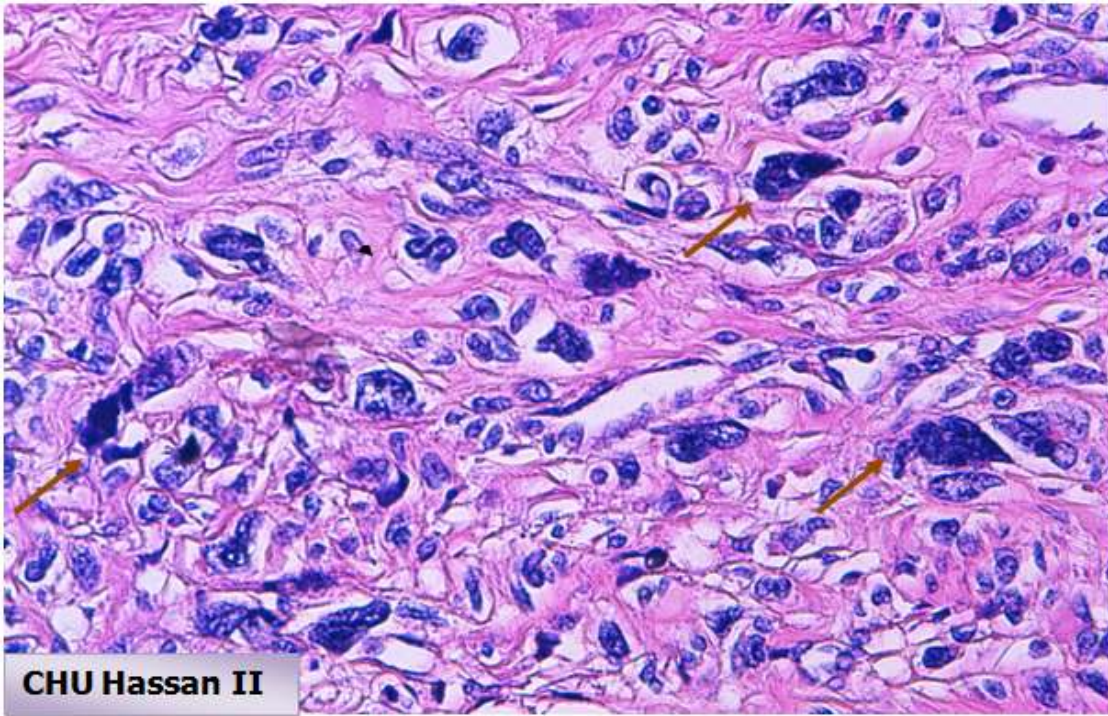


Figure 48 :HESx40 : Léiomyosarcome présentant un pléomorphisme

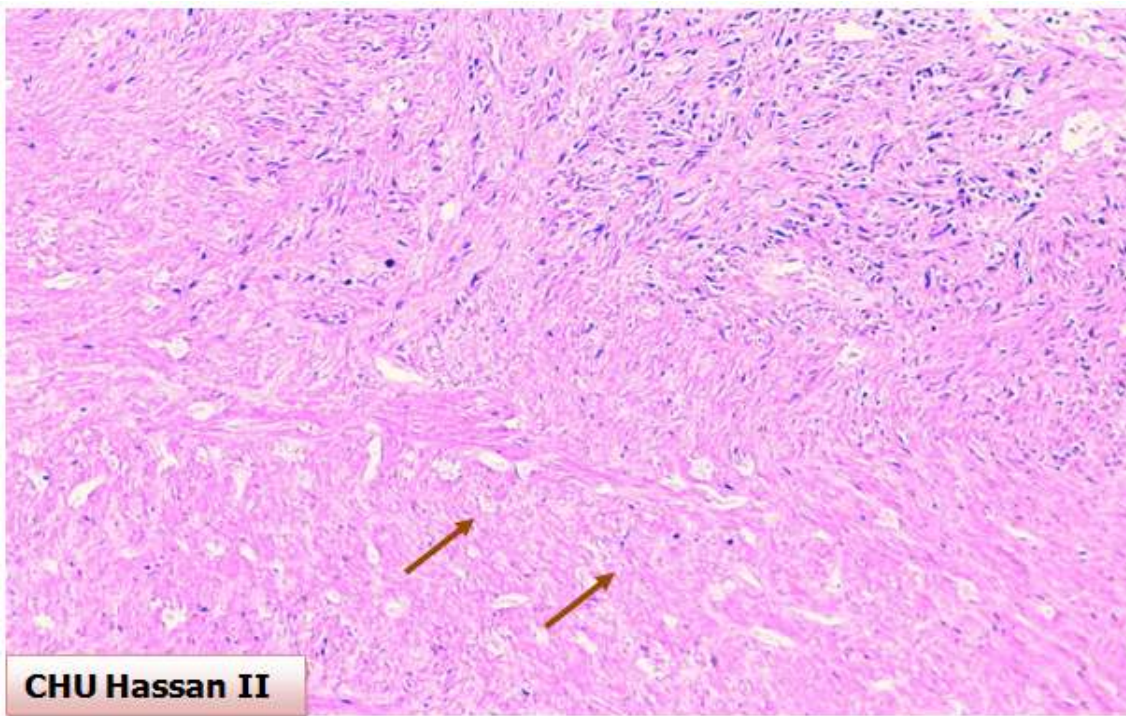


Figure 49 :HESx10 : Léiomyosarcome dissocié par des plages de nécrose.

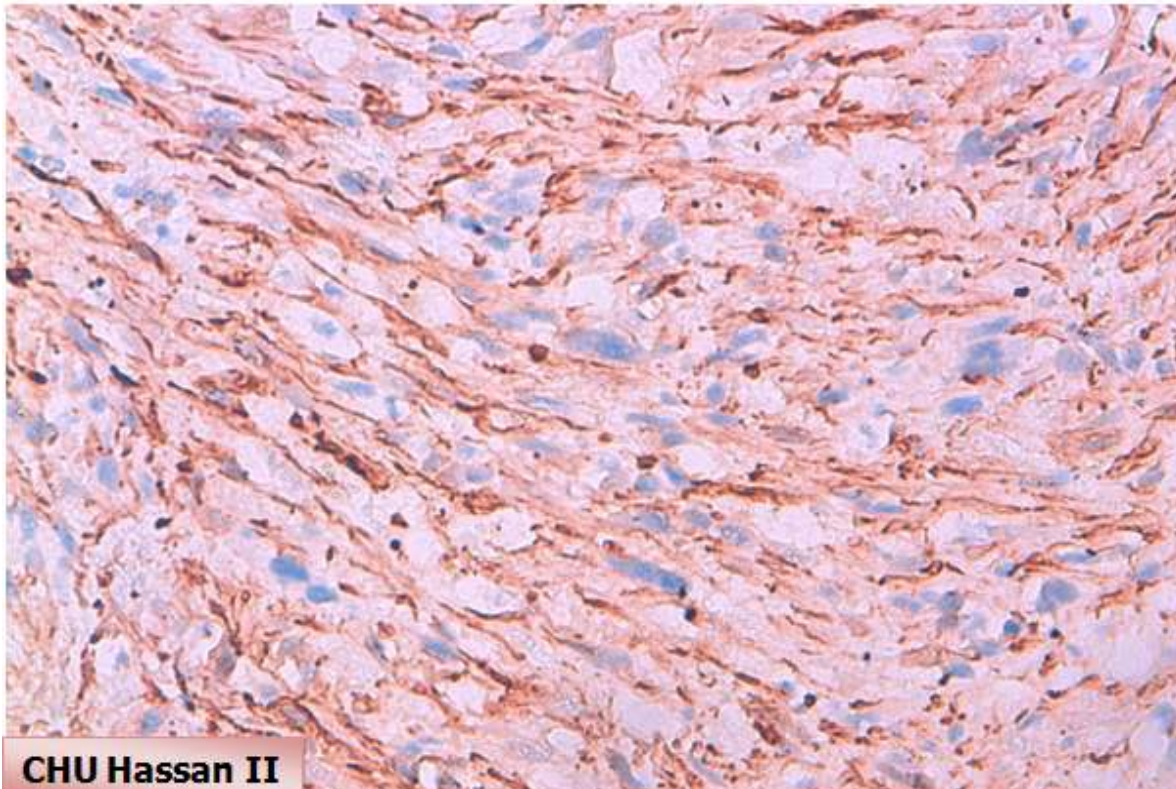


Figure 50 : Léiomyosarcome : Immunomarquage positif (cytoplasmique) par l'anticorps anti Hcaldesmone.

TROISIEME PARTIE:

DISCUSSION

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

I. EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE.

A. Fréquence :

Les sarcomes utérins sont des tumeurs rares qui représentent 4 à 9 % des tumeurs malignes du corps utérin [1,127,128] et 1 à 3 % des tumeurs malignes génitales. [1,2] L'incidence annuelle des sarcomes utérins approche les 2 par 100.000 femmes [129,130].

Olah et coll. rapportent en Angleterre une incidence annuelle de 1.23/100000 femmes [131]. Sengupta et coll. évaluent l'incidence en Jamaïque à 4.5 cas / Million d'habitant soit 9 cas / Million femmes. [132] .S. Brooks, dans une étude de 2677 cas étalée sur une période de 10 ans aux USA, trouve que les sarcomes utérins représentent 8% des tumeurs primitives utérines malignes. [1]

Dans notre service nous n'avons répertorié que 08 cas de sarcomes utérins sur 118 tumeurs primitives utérines malignes soit 6,7% des tumeurs du corps utérin, sur une période de 7 ans.

Répartition selon les différents types histologiques :

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

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

Séries	Nombre de patients	LMS		CS		SSE		Autres		Période
		N	%	N	%	N	%	N	%	
Nieminen et al. 1974[137]	117	71	61	9	8	17	14	20	17	1937-1964
Kahanpää et al. 1986 [138]	119	51	43	45	38	23	19	0	0	1958-1977
Olah 1991[131]	318	153	48	121	38	20	6	24	8	1967-1976
Nordal et al. 1997[139]	1042	476	46	284	27	124	12	158	15	1956-1992
Chauveinc et al. 1999[140]	73	32	44	23	32	14	19	4	5	1975-1995
Pautier et al. 2000[141]	157	78	50	52	33	27	17	0	0	1976-1995
el Husseiny et al. 2002[142]	59	25	42	20	34	14	24	0	0	1980-1997
Livi et al.2003 [143]	141	72	51	42	30	22	16	5	3	1974-2001
Benoit et al. 2005[144]	72	34	47	25	35	12	17	1	1	1966-2001
Kokawa et al. 2006[148]	97	36	37	46	47	15	16	0	0	1990-2003
Koivisto-Korander et al. 2008[149]	100	39	39	40	40	21	21	0	0	1990-2001
Abeler et al2009. [146]	419	264	63%	0	0	114	27%	41	11%	1970-2000
SAMPATH et al. 2009[147]	3650	920	25	1877	52	544	15	309	8	1985-2005
Champetier et al. 2010[145]	111	49	44	45	41	17	15	0	0	1996-2007
Notre série	8	5	62,5	0	0	3	37,5	0	0	2008-2014

CS: Carcinosarcomes

Tableau 10 : Répartition des types histologiques des sarcomes utérins dans différentes séries.

Les carcinosarcomes ne sont plus considérés comme sous types des sarcomes utérins dans la plupart des publications récentes [133-136], il est donc admis actuellement que les léiomyosarcomes constituent le type histologique le plus fréquent des sarcomes utérins suivi des sarcomes du stroma endométrial puis des adénosarcomes.

Le type histologique le plus souvent représenté dans notre série est le léiomyosarcome retrouvé dans 62,5 % des cas, suivi par les sarcomes du stroma endométrial 37,5%. Nos résultats sont donc en concordance avec les données de la littérature.

B. Âge:

Le sarcome utérin peut survenir tout au long de la vie [150-152].

2 cas sont décrits dans la littérature chez des patientes âgées de 14 et 16 ans présentant respectivement un leiomyosarcome et un sarcome du stroma endométrial. [153-155]

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

série	Extrême d'âge (ans)	Age moyen (ans)	Age moyen (ans)	
			LMS	ESS
Sampathet al[147], M.Abbeset al[154], S.G. ElHalouietal[155]	14 -100	64	np	np
OLAH et coll.[131];	24-95	60.5	np	np
L. Carvalho et coll. au Portugal [165];	15 -85	54	np	np
Livi et coll. [166];	19 - 85	56	np	np
Ali Haberal et coll. [167]	17-63	43	np	np
Notre étude	46 - 70	54,8	50,8	61 ,6

Tableau 11 : l'âge de survenue des sarcomes utérins dans différentes séries

Dans notre série, l'âge moyen de survenue de l'ensemble des sarcomes utérins était de 54,8 ans ce qui est en dessous des données retrouvées dans la littérature, ceci peut être expliqué par la prédominance des léiomyosarcomes dans notre série. En effet, il existe une différence de répartition des types histologiques des sarcomes dans la pyramide des âges, les léiomyosarcomes et les sarcomes du stroma endométrial surviennent chez les femmes entre 40 et 50 ans tandis que les adénosarcomes ont tendance à toucher des tranches d'âge moins jeunes 60 ans et plus. [2, 156-163].

La moyenne d'âge de survenue des léiomyosarcomes dans notre série était de 50,8 ans, celle des sarcomes du stroma endométrial était de 61,6ans, ces résultats sont très proches de ceux rapportés dans la littérature.

C. facteurs de risques :

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

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

1. Race :

Plusieurs auteurs dont Brooks et al [1], Sherman et al [164] se sont intéressés à la répartition raciale des sarcomes et rapportent une prédominance de ces tumeurs dans la race noire par rapport à la race blanche (risque multiplié par 3) surtout concernant les léiomyosarcomes. Ces résultats concordent avec les données des études menées par Brooks et coll.[168] HARLOW et collaborateurs [128], de Polednak et coll. [169] Arrastia et Coll. [170] .

2. Parité :

L'incidence des sarcomes utérins a été décrite comme plus élevée parmi les femmes non mariées par rapport aux femmes mariées [171] Ceci a été expliqué par la nulliparité du premier groupe de femmes.

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

séries	Femmes Nullipares(%)	Femmes Multipares(%)	Femmes paucipares(%)
Olah[131].Kvale[172]. Et Alberktsen et al[173]. [174].	20	14	np
Schwartz. [175] [177] Kmayerhofer. [176]	28	20	52%
GERACIet collaborateurs [178].	25	41,5	np
Haberal [167]	np	70	np

Tableau 12: la parité des sarcomes utérins dans différentes séries.

Dans notre série la parité était très variable allant de 0 à 8, 87,5% des patientes étaient multipares, une seule patiente était nullipare. Et d'après POTIER l'incidence des sarcomes utérins n'est pas influencée par la parité. [179]

Les sarcomes utérins touchent très rarement la femme enceinte. Néanmoins, dans une publication récente de Matsuo et al. [180] dans laquelle ont été étudiés 40 sarcomes de l'appareil génital survenant chez la femme enceinte sur une période de 50 ans, 38 % intéressaient le corps utérin.

3. Obésité et hypertension artérielle :

Ces facteurs sont mis en évidence dans les tumeurs mullériennes mixtes. [181]

L'obésité est un facteur de risque potentiel des sarcomes utérins pour tous les types histologiques. [177], en effet Schwartz et al [182] ont rapporté une

fréquence plus élevée chez les patientes ayant un indice de masse corporelle supérieur à 27 kg/m².

Nous n'avons pas pu étudier ce facteur en raison des dossiers souvent incomplets. 37,5 % de nos patientes sont hypertendues.

4. Tabagisme :

Seuls Schwartz et al [182] ont étudié l'association tabac-sarcome utérin, ils ont décrit un risque plus faible de survenue des LMS dans le groupe des patientes fumeuses, le tabac aurait un effet protecteur par la diminution de l'activité oestrogénique au niveau cellulaire et par la survenue précoce de la ménopause.

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

5. Facteurs hormonaux :

Plusieurs études [182–184] ont constaté que les femmes soumises à une exposition prolongée aux œstrogènes d'origine endogène ou exogène non contrebalancés par la progestérone, présentaient un risque plus élevé de sarcome utérin. Ainsi les facteurs connus pour augmenter l'exposition aux œstrogènes endogènes, et exogènes sont reconnus comme facteurs de risque, tandis que les facteurs augmentant l'exposition à la progestérone ou diminuant l'exposition aux œstrogènes ont un effet protecteur.

a. Exposition au tamoxifène:

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

Il est clairement établi à ce jour, que le tamoxifène augmente de manière significative le risque d'adénocarcinome de l'endomètre chez les femmes traitées par cette hormonothérapie après un cancer du sein [185, 186,187].

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. [188] Cependant, depuis la première description de l'association d'un sarcome utérin et du tamoxifène a été rapportée par Hardell en 1988 [189], la possibilité de survenue de tumeurs au pronostic plus péjoratif sous tamoxifène semble se vérifier. Ainsi, plusieurs cas de sarcomes utérins sous tamoxifène ont été rapportés depuis dans la littérature. [190–205]

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

La notion de durée d'exposition de deux ans avancée par van Leeuwen et al [204], a été confirmée par Bergman et al. [9] puis Clément et al. [206]. Les auteurs ont en effet illustré que le risque de sarcomes utérins aux stades III et IV–FIGO augmente dès la seconde année de traitement par tamoxifène, comparativement aux patientes ne recevant pas de traitement (17,4 % vs 5,4 %). D'autres équipes ont indiqué pour leur part, qu'un second seuil pouvait être fixé à cinq ans, en rapportant respectivement un risque relatif de 1,52 et 1,5 pour une durée de traitement inférieure à cinq ans et un risque de 4,06 et 6,09 quand cette durée excède cinq ans.

Plus récemment, la notion de durée d'exposition est corrélée à la dose de principe actif reçue par les patientes. À ce titre, van Leeuwen et al. ont estimé que le seuil de traitement de deux ans correspond à une dose cumulée de 15 g de tamoxifène [206]. Plusieurs études ont depuis corroboré cette donnée, voire rapporté des cas de sarcomes pour des doses moins importantes de tamoxifène ; ainsi,

Arenas et al. [196] retrouvent lors d'une revue rétrospective de 65 cas, une dose seuil inférieure de moitié.

Types histologiques

La plupart des études publiées sur le lien de causalité entre le tamoxifène et la survenue de sarcomes utérins incluait encore les carcinosarcomes comme sous type des sarcomes utérins. Ainsi les tumeurs mixtes müllériennes malignes constituaient habituellement les tumeurs les plus courantes (50 % des cas) alors que les léiomyosarcomes et les sarcomes du stroma endométrial sont retrouvés dans seulement 25 % des cas [206] [207] et 10 % à 15 % des cas respectivement [195]. La revue de la littérature réalisée en 2006 par Arenas et al. [196].

Contrairement à une étude française publiée par Pautier et al. [141] qui retrouve 50 % de léiomyosarcomes, et 17 % de sarcomes du stroma endométrial lors d'une étude rétrospective menée entre 1976 et 1995.

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

La présence de fibromes ne constitue pas un facteur de risque de développement d'un sarcome après exposition au tamoxifène, mais certains auteurs estiment que le tamoxifène favorise la croissance des fibromes [208] [209], il peut être utile de surveiller la taille ou le volume de ces fibromes en échographie et c'est l'évolution rapide d'une image qui devra alerter et justifier la réalisation d'exams d'imagerie de seconde intention.

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

Auteurs	Age «ans»	Type histologique	Tamoxifène total Durée en « mois » dose totale «g»
Altras ,1993[210]	82	SSE	108 - 65
Fisher ,1994[211]	44	SSE	59 - 35,4
Silva ,1994[212]	71	LMS	12 - 7,2
	82	LMS	29 - 17,4
Mc clugge 1996[213]	54	LMS	120 - 72
Chew 1996[214]	64	LMS	54 – 32
Beer 1997[215]	61	SSE	60 - 36,5
Sasco1997 [216]	52	LMS	38 – 23
Pang 1998[217]	65	SSE	42 - 25
	62	SSE	60 – 36
Sabatini 1999[218]	64	LMS	90 – 90
Le Bouedec 2000[219]	52	LMS	38 - 23
	67	SSE	42 – 25

Tableau 13: Séries rapportant des cas de sarcome utérin après traitement par Tamoxifène

b. Traitement hormonal substitutif (THS) :

L'utilisation du traitement hormonal substitutif au long cours a été associée à un risque accru de survenue des sarcomes utérins [182]. En 2011, Jaakkola et al [184] se sont penchés sur le sujet dans une étude de cohorte menée sur un large

nombre de patientes, cette étude a affirmé que les patientes sous THS avaient une incidence 60 % plus élevée de sarcomes utérins. Ce risque plus élevé était plus important pour les LMS (160%) que pour les SSE (91%).

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

La prudence semble également de mise dans l'instauration d'un traitement hormonal substitutif chez une femme ayant un antécédent de sarcome utérin. Il a été prouvé que la prescription d'un THS chez une femme déjà traitée pour sarcome du stroma endométrial favoriserait le risque de récives. [220].

c. Contraception orale :

Schwartz et al [182] ont décrit une augmentation non significative du risque de survenue des LMS chez les patientes ayant été sous contraception orale type oestroprogestatifs séquentiels pendant plus de 15 ans. En revanche, les oestroprogestatifs combinés auraient un effet protecteur.

Dans notre série, aucune patiente n'était sous tamoxifène ou traitement hormonal substitutif, 12,5% étaient sous contraception orale non séquentielle.

1. Irradiation pelvienne :

Le Cancer du col utérin est l'un des néoplasmes les plus communs chez les femmes qui ont besoin d'une irradiation de bassin. Néanmoins, le tissu endométrial peut persister après la radiothérapie et subir la transformation néoplasique. [221]

L'effet cancérigène provoqué par l'irradiation a été un sujet de controverse et de discussion. En effet, LORIGAN et collaborateurs ont suggéré que pour que le rayonnement provoque la transformation maligne, les dommages des différentes

cellules doivent être suffisants pour causer la mutation génétique mais insuffisants pour causer la mort de cellules ; une situation qui surgit apparemment aux marges du champ de rayonnement. [221]

Des publications anciennes ont fait état d'une augmentation du risque de cancer utérin après irradiation pelvienne à forte doses à fortiori à visée curative. Une irradiation à faible dose à visée hémostatique même pour une pathologie bénigne peut générer ce cancer radio induit. [222,223].

BOICE et collaborateurs ont étudié le risque de malignités secondaires à un traitement radioactif du cancer du col utérin et ont rapporté que la dose très élevée augmente le risque de cancer de la vessie, du rectum, du vagin, du corps utérin, et de l'os. [224]

D'ailleurs, selon l'étude de STROM, le risque relatif de malignité secondaire a augmenté avec le temps pour les organes situés près et à une distance intermédiaire du col utérin. Ce risque peut persister même après des intervalles libres très espacés pouvant aller jusqu'à 30 après la radiothérapie. [225]

La plupart des types histologiques des tumeurs malignes secondaires tendent à avoir une longue période de latence et peuvent apparaître même 10 ans après la radiothérapie, excepté la leucémie induite par la radiothérapie [225,226].

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

Il a été décrit dans la littérature qu'environ 2-14 % des patientes atteintes de sarcomes utérins avaient un antécédent d'irradiation pelvienne. [227,228]

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

Ils existent plusieurs hypothèses impliquant le rôle de la radiothérapie dans la genèse de ce type de tumeur. La dégénérescence du tissu sain, l'apparition de ces tumeurs longtemps après irradiation, et le haut grade de ces tumeurs confortent l'hypothèse de cause à effet de la radiothérapie vis-à-vis de ces tumeurs ; d'où l'intérêt d'une surveillance à long terme des patientes traitées par radiothérapie pour un carcinome du col utérin.

2. Ménopause

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

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

Dans notre série, 87,5% des patientes étaient ménopausées au moment du diagnostic rejoignant les données de la littérature. Dans le groupe des LMS, 80% des patientes étaient ménopausées, le taux est de 100% dans celui des sarcomes endométriaux.

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

Série	Femmes ménopausées		Femmes pré ménopausées	
	%	Type histologique Le plus fréquent	%	Type histologique Le plus fréquent
Olah[131]	70%	les tumeurs mixtes épithélialeset mésenchymateuses	30%	Leiomyosarcome
Champetier [145]	68%	np	32%	np
Carvalho et coll. [229]	54.8	np	45.2 %	np
A.Harebal, [167]	32	np	68%	SSE
Notre étude	87,5%	SSE	12,5	LMS

Tableau 14: le statut ménopausique des types histologiques des sarcomes utérins dans différentes séries

6. Fibrome et sarcome utérin :

La relation entre fibrome et sarcome n'a jamais été prouvée ou eu une signification statistique, et les tentatives de distinguer entre les sarcomes nés sur un myome et ceux nés sur un myomètre indemne n'ont pas réussi. [230]

Il existerait une corrélation entre l'existence d'un utérus myomateux et l'apparition de léiomyosarcome, en fait, l'augmentation rapide du volume utérin chez une patiente présentant un fibrome connu doit faire suspecter un léiomyosarcome. [231]

Dans notre série, nous avons trouvé Une patiente qui a été opérée, 5 ans avant, pour un fibrome utérin (myomectomie).

7. Hérédité:

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 : [232,233]**

C'est une maladie génétique à transmission autosomique dominante. Le gène responsable est nommé HLRCC pour "Hereditary leiomyomas and renal cell cancer" et il est situé en 1q42.3-43. Il code une enzyme mitochondriale, la fumarate hydratase dont l'activité est très réduite dans les cellules sanguines et quasiment inexistantes dans les cellules tumorales.

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

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

➤ **Le rétinoblastome héréditaire : [234]**

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

En 2012, Francis et al [235] ont rapporté un risque de LMS avant l'âge de 30 ans estimé à 3,9 /10.000 femmes ayant pour antécédent un rétinoblastome héréditaire. Ce risque augmente considérablement chez les patientes âgées de 30-39 ans pour arriver à 20/10.000 et atteint même les 27/10.000 pour les patientes âgées de plus de 40 ans.

II. Diagnostic :

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

1. Délai diagnostique :

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

Dans notre série, la durée moyenne d'évolution de la symptomatologie clinique était de 9 mois avec des extrêmes allant de un mois à trois ans. Ce qui rejoint les données rapportées dans la littérature notamment par l'étude de Gonzalez Bosquet et al. [236], dans une série portant sur 93 cas de sarcomes, ont compté 47% des patientes étaient symptomatiques pendant plus de 6 mois avant le diagnostic final avec une période de latence clinique moyenne de 8 mois.

2. Circonstances de découverte :

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

➤ Les hémorragies génitales :

elles constituent le maître symptôme des sarcomes utérins commun à tous les types histologiques, il peut s'agir de ménométrorragies ou d'irrégularités menstruelles non spécifiques chez la femme non ménopausée, ou de métrorragies post ménopausiques [144,237,238]. Classiquement il s'agit de métrorragies spontanées, indolores, souvent abondantes et répétées.

On les retrouve chez 76% des patientes de la série d'Olah [239] ; 70% des patientes de la série turque de D. Etiz [240]; 73% des patientes de la série de Lennart [241] et 58% de la série de A. Haberal [167].

Nos résultats vont dans le sens des données de la littérature car 75% de nos patientes présentaient des métrorragies parmi lesquelles 16,6% survenaient avant la ménopause, ceci se conçoit aisément vu la prédominance des LMS et des SSE dans notre série, qui comme décrit plus haut, touchent souvent des femmes en péri-ménopause.

➤ **Distension abdominale avec masse abdominale:**

Signe clinique le plus fréquent. Il est rapporté dans 20% de la série d'Olah [242], 15% de la série de Lennart [241] et 13% de la série d'Etiz [240].

Une masse abdominopelvienne a été constatée chez 37,5% de nos patientes, Probablement ceci est du au stade tardif lors du diagnostic.

A noter que l'augmentation rapide d'un fibrome utérin décrite par les auteurs anciens [131], n'est plus considérée aussi spécifique puisqu'une telle modification peut se voir au cours de la grossesse ainsi que lors des remaniements hémorragiques et œdémateux [243]. Dans une étude de Parker et coll. Intéressant 198 patientes opérées pour augmentation rapide d'un fibrome utérin, c'est-à-dire, une augmentation de taille d'environ 6 SA en une année, aucune patiente n'avait un sarcome utérin. [244,245]

Ainsi, Parker et collaborateurs, dans leur série de 1332 patientes opérées pour un utérus présumé fibromateux (dont 371 comportant cette notion d'augmentation rapide de volume), ont retrouvé un seul cas de léiomyosarcome (0,08 %). [244]

- **Une masse visible à l'examen par spéculum** : peut être retrouvée notamment dans les ESS (31% des tumeurs de la série de Olah) plutôt qu'avec un LMS (8.5% de la même série). Chez 01 patiente de notre série.

➤ **Douleur abdomino- pelvienne :**

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

Ce symptôme est retrouvé chez 37,5% de nos patientes, à une fréquence plus importante que celles des autres séries telles celle de Olah (27%) [239] et la série d'Etiz (16%) [240].

➤ **Tumeur nécrotique accouchée par le col :** est une circonstance classique de découverte des sarcomes utérins retrouvée dans la littérature [246], néanmoins elle était présente chez aucune de nos patientes.

➤ **Leucorrhées :** Environ 10% des sarcomes utérins s'accompagnent de leucorrhées fétides [247], c'était le cas d'une seule patiente dans notre série.

➤ un sarcome utérin peut être révélé par une inversion sur utérus non gravide (Figure 51), ou encore dans le cadre du bilan d'infertilité [131, 248,249].

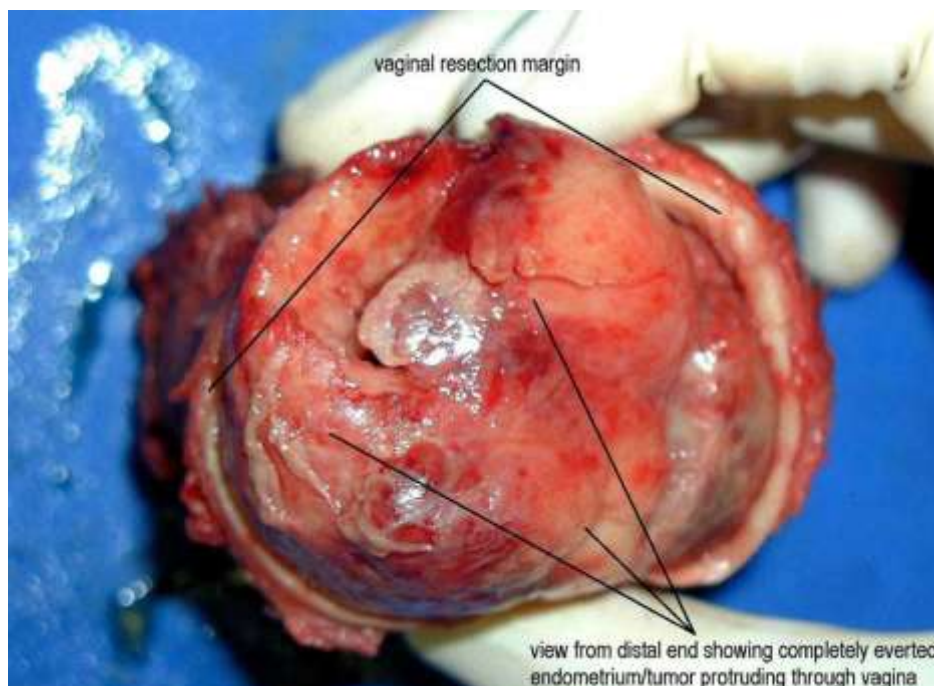


Figure 51: Sarcome du stroma endométrial diagnostiqué à l'occasion d'une inversion utérine non puerpérale [248]

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

Dans notre série, 3 patientes présentaient des signes urinaires et digestifs avec respectivement une pollakiurie et une constipation.

- **Autres symptômes** : une altération de l'état général, un amaigrissement; une asthénie physique; une anorexie globale, non sélective; un syndrome anémique ; une fébricule.

62,5% des patientes incluses dans notre série se sont présentées d'emblée avec une altération de l'état général.

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

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

Les léiomyosarcomes se présentent plus souvent comme une volumineuse masse pelvienne ou abdominopelvienne à croissance rapide, accompagnée de douleurs pelviennes mais le doute diagnostique peut se poser avec un myome lorsque la patiente n'est pas ménopausée. Les métrorragies sont retrouvées dans les formes avancées dépassant le myomètre et atteignant la cavité endométriale. Le LMS se manifeste cliniquement comme le léiomyome (LM) et son diagnostic se fait le plus souvent rétrospectivement lors de l'analyse histologique de la pièce d'hystérectomie.

Les SSE quant à eux se manifestent dans 90% par un saignement génital anormal le plus souvent péri-ménopausique, et on retrouve dans 70 % une masse utérine augmentant de volume, ils peuvent également être révélés par des douleurs pelviennes ou encore des dysménorrhées. Par ailleurs 25% des SSE sont asymptomatiques [250].

Les adénosarcomes surviennent chez des patientes plus âgées et se manifestent le plus souvent (71% des cas) par des métrorragies post ménopausiques indolores, d'abondance variable. Il peut s'agir également d'algies pelviennes, d'une gêne vaginale, d'un prolapsus d'apparition récente, c'est l'apparition d'une masse pelvienne qui amène la patiente à consulter. [251]

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

3. Examen clinique :

L'examen clinique retrouve une masse pelvienne dans 42 à 54 % des cas, correspondant à une augmentation du volume utérin ou à une masse pelvienne globale sans que l'utérus soit individualisable. C'était le cas chez 87,5% de nos patientes.

L'examen au spéculum peut visualiser une masse polypoïde endoutérine accouchée par le col, pour les sarcomes à développement endocavitaire, ou une lésion cervicale. [252,253, 131]

Dans 78 % des cas l'utérus apparaît augmenté de volume, à contours irréguliers. [252,253]

Nos résultats sont en concordance à ceux retrouvés dans la littérature puisque 75% des patientes présentaient à l'examen gynécologique un utérus augmenté de taille.

Le toucher rectal est une étape très importante il apprécie l'envahissement des paramètres, la cloison recto vaginale, et recherche un nodule de cul de sac de douglas traduisant une carcinose péritonéale. Un envahissement des paramètres n'est retrouvé à l'examen clinique chez aucun cas. [131]

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

L'examen physique n'a évoqué le diagnostic de sarcome utérin chez aucune patiente.

III. BILAN COMPLEMENTAIRE :

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

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

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

1. Cytologie et histologie :

1.1. Prélèvements cytologiques :

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

La cytologie cervicale n'est d'aucune utilité dans le diagnostic des sarcomes

Utérins [254].

Le prélèvement cytologique endométrial a une totale innocuité et il est bien supporté par la patiente. Il peut être fait par balayage ou brossage, l'étude cytologique permet de diagnostiquer les cancers épithéliaux de l'endomètre avec une sensibilité variant de 75 à 100% [15]. Il peut permettre aussi de diagnostiquer les tumeurs endométriales avec une composante sarcomateuse, mais la sensibilité est bien moindre car le diagnostic de lésion à composante sarcomateuse nécessite un échantillon de matériel abondant. Il faut donc lui préférer d'emblée un prélèvement histologique.

Dans une étude de Sagae et al [255], seuls 15% de LMS et 5% de SSE ont été diagnostiqués correctement grâce à une cytologie endométriale.

Dans notre série, une patiente a bénéficié d'un frottis cervico-vaginal (cas n : 8), et aucune n'a bénéficié d'un prélèvement cytologique.

1.2. Prélèvements histologiques :

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

Le curetage après dilatation, qui nécessite une anesthésie générale a longtemps été considéré comme la méthode de référence pour prélever la muqueuse endométriale 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.

Deux patientes ont bénéficié de cet examen qui a permis de poser un diagnostic préopératoire d'un confirmé par la suite à l'examen anatomopathologique de la pièce d'hystérectomie.

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

Seule l'hystéroscopie avec biopsie orientée permet un dépistage avec fiabilité.

L'hystéroscopie explore la cavité utérine dans sa totalité, permet de diagnostiquer des lésions focales et de faire des biopsies dirigées. Elle complète le bilan préopératoire en recherchant en particulier une extension à l'endocol.

Une hystéroscopie diagnostique avec biopsie a été effectuée chez trois patientes pour explorer des métrorragies post ménopausiques, elle a posé le diagnostic histologique correct d'un léiomyosarcome utérin.

La sensibilité de la biopsie endométriale ou du curetage après dilatation pour détecter des éléments sarcomateux est inférieure à celle des carcinomes de l'endomètre car ils ne permettent qu'une simple abrasion de la muqueuse endométriale ne permettant pas le diagnostic des sarcomes dérivant du muscle utérin ou du mésenchyme.

Une des plus importantes études rétrospectives menées par Bansal et al [256] portant sur l'intérêt des prélèvements endométriaux dans le diagnostic préopératoire des sarcomes utérins, la notion de tumeur invasive a été évoquée chez 86% des patientes avec sarcome utérin tandis que le diagnostic histologique correct n'a été rendu que dans 64% des cas, le taux avoisinait les 81% pour les tumeurs utérines épithéliales. Ainsi les auteurs concluaient que contrairement aux carcinomes endométriaux, le prélèvement endométrial était moins précis pour prédire le diagnostic histologique final des patientes atteints de sarcomes utérins.

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

2. Imagerie :

L'intérêt du diagnostic des sarcomes utérins avant tout traitement est essentiellement lié au développement des traitements non invasifs des fibromes utérins et du risque de dissémination du sarcome. Le risque est faible en cas d'embolisation, il est majeur si une décision de myomectomie est prise ou si une intervention par voie basse est réalisée avec un risque de morcellement de la lésion. Et comme décrit précédemment 0,1 à 0,5 % [257–259] des lésions traitées pour fibromes se révèlent être des sarcomes utérins.

Le challenge est donc d'avoir un diagnostic préopératoire des sarcomes utérins, les méthodes d'imagerie telles que l'échographie, le doppler couleur, la tomodensitométrie (TDM) et l'imagerie magnétique (IRM), peuvent apporter quelques éléments orientant vers la nature sarcomateuse d'une lésion. Cependant, aucune méthode ne peut conduire à un diagnostic préopératoire précis. [20, 237,260]

2.1. Echographie :

L'apport de l'échographie est très limité en matière de sarcomes utérins. En effet, il n'existe pas de signe échographique pathognomonique du sarcome utérin, il s'agit le plus souvent d'une lésion hétérogène à double composante solide et kystique non spécifique. [261–263]

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

Certaines études dont celle de Kim et al [264] retrouvent 4 aspects échographiques certes peu spécifiques mais qui doivent faire évoquer le diagnostic de sarcome du stroma endométrial :

- Une masse polypoïde avec une extension myométriale nodulaire.
- Une masse intramurale aux contours mal définis.

- Une volumineuse masse intracavitaire hétérogène aux limites irrégulières.
- Un épaissement diffus du myomètre.

Quelques aspects moins fréquents peuvent être rencontrés telle la présence de calcification curviligne dans un sarcome du stroma endométrial indifférencié décrite par Gokhan et coll, ou encore un aspect kystique. [262, 263,264]

Par contre, pour les léiomyosarcomes, l'aspect échographique est beaucoup moins évocateur puisqu'ils sont difficilement distinguables des léiomyomes ou même d'une adénomyose. [265]

Les léiomyosarcomes sont des tumeurs très volumineuses atteignant parfois les 10 cm, on les décrit sur le plan échographique comme de volumineuses tumeurs ovales d'échostructure hétérogène et qui contiennent des zones d'échogénicité mixte entourées d'un myomètre aminci. [266]

La mise en évidence des plages d'hémorragie et de nécrose peut suggérer le diagnostic de léiomyosarcome, et des signes de dégénérescence kystique sont retrouvés dans 50% des LMS. [266]

Un constat ressort systématiquement dans les LMS c'est l'absence de calcifications. [266]

L'échographie de notre série concluait dans 50% des cas d'un utérus augmenté de taille avec image hétérogène prenant le doppler dans 50%, une image intracavitaire prenant le doppler dans 25% des cas et une image latéro utérine faisant évoquer d'une tumeur de l'ovaire dans 25% des cas.

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

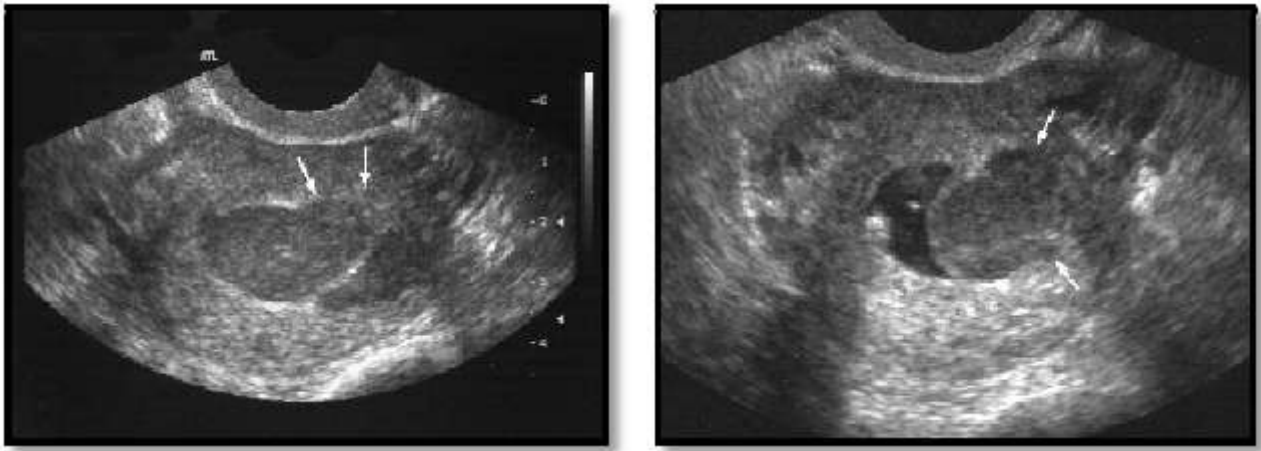


Figure 52: Aspect échographique d'un sarcome du stroma endométrial indifférencié: Masse hypoéchogène hétérogène aux limites irrégulières avec infiltration myométriale nodulaire. [194]



Figure 53: Aspect échographique d'un sarcome du stroma endométrial : Masse hétérogène 137/58mm [47]



Figure 54: échographie abdomino-pelvienne d'un sarcome du stroma endométrial chez une patiente de 24 ans : masse utérine à double composante solide et kystique, avec des petits nodules myométriaux kystiques hyperéchogènes [les flèches pleines] associée à une inclusion péritonéale kystique [flèches]. On note aussi la présence d'un kyste ovarien gauche [flèches vides] [17]

2.2. Echographie doppler :

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

Le doppler couleur endovaginal retrouve dans 88% des léiomyosarcomes utérins, des signes de néovascularisation aussi bien au centre de la tumeur qu'en périphérie [267].

L'analyse au doppler pulsé met en évidence de petits vaisseaux irréguliers dispersés de façon aléatoire avec des flux de très haute vélocité et de faible impédance (IR : Index de résistance = 0.37 ± 0.03). [267].

Pour Kurjak et al [268], quand une valeur seuil d'IR < 0.40 est utilisée, la sensibilité de cette technique pour discriminer les sarcomes des fibromes est de 90.82% avec une valeur prédictive positive de 71.43% et une valeur prédictive négative de 99.96%. Pour la même valeur seuil, Aviram et al. [269] en 2005, ont montré sur une série plus large de 111 patientes qu'il n'y avait pas de différences concernant les index doppler entre fibromes et léiomyosarcomes avec une sensibilité d'à peine 54%.

Szabò et al [270] ont étudié quant à eux les index doppler de 129 patientes en utilisant cette fois une valeur seuil d'IR de 0.5, le taux de détection des sarcomes utérins était de 67% avec 11.8% de faux positifs.

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

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

Dans notre série, les résultats de l'échographie doppler ont été rapportés chez seulement 4 patientes et dans les 4 cas on note une hypervascularisation intense. L'IR n'a pas été calculé.

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

- l'index de vascularisation (VI) : qui reflète la densité des vaisseaux dans un volume étudié,
- l'index de flux (FI) : évalue l'intensité des flux sanguins,
- l'index de perfusion (VFI) : produit des deux précédents représentant la perfusion du tissu ou de la tumeur. [271,272]

En 2009, Alcazar et al [273] ont rapporté que le volume de l'endomètre, VI et VFI étaient significativement plus élevés dans les affections malignes vs bénignes. Très peu d'études se sont penchées sur l'intérêt de la 3D-PDA dans le diagnostic préopératoire des sarcomes utérins en raison de leur incidence très faible. Les premiers résultats sont prometteurs mais doivent être confirmés.

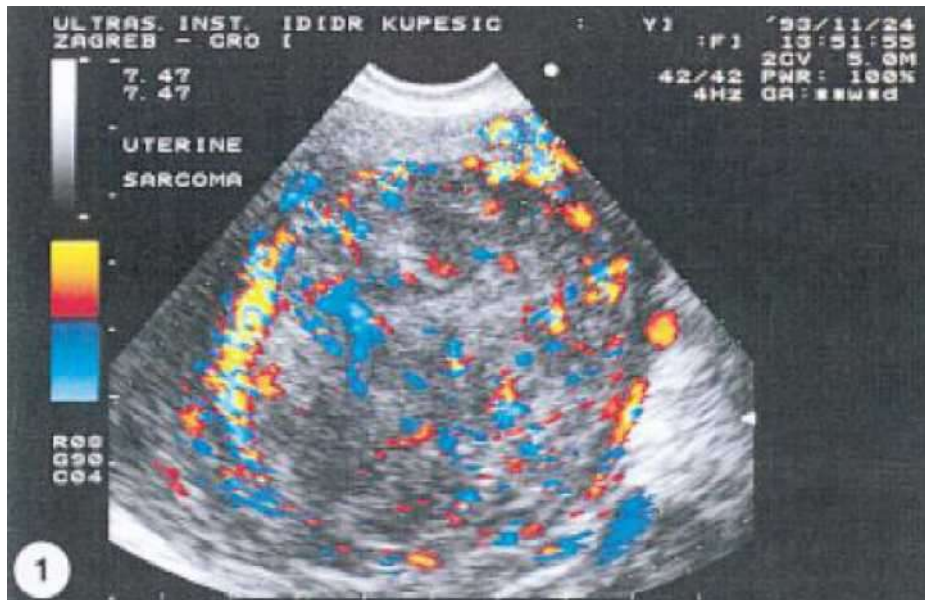


Figure 55 : Dispersion aléatoire des néovaisseaux démontrée par le Doppler couleur chez une patiente porteuse de sarcome utérin diagnostiqué prospectivement [274]

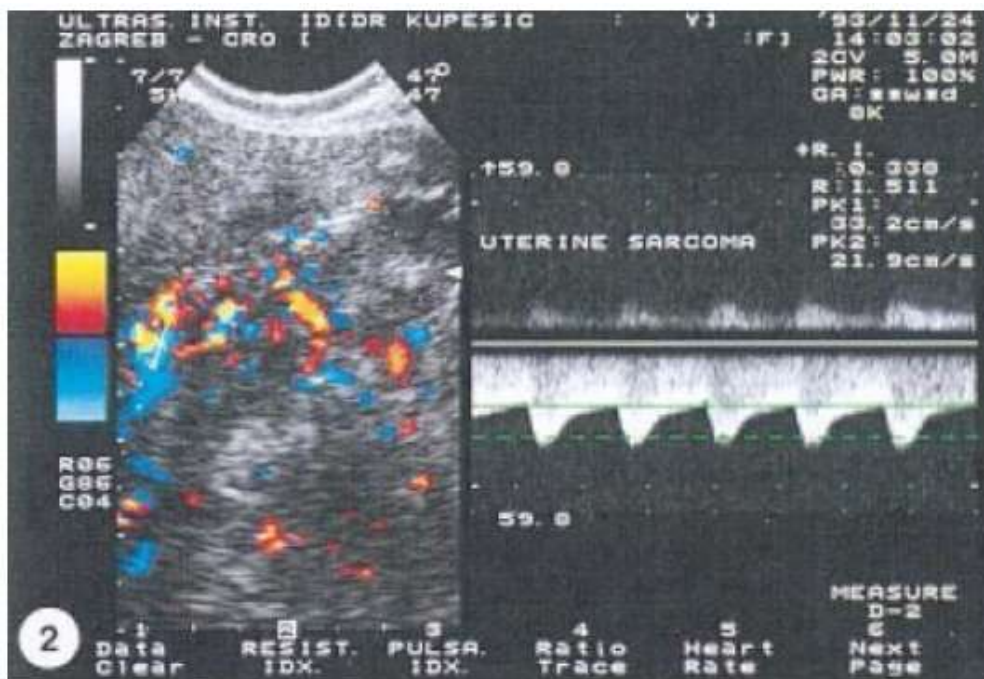


Figure 56 : Chez la même patiente, on note à gauche une homogénéité de la tumeur produite par la dégénérescence et l'hémorragie ainsi que la présence d'un réseau vasculaire irrégulier ; à droite le doppler pulsé met en évidence une diminution de l'index de résistance $RI=0.33$ [274]

2.3. 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. [2,20]

L'aspect endoscopique est rarement évocateur de sarcome, c'est le résultat anatomopathologique des biopsies réalisées au cours de l'examen qui pose le diagnostic. [2,20]

Elle a été réalisée chez 3 patientes.

2.4. Hystérosalpingographie :

Peut montrer une importante hypertrophie utérine avec agrandissement de la cavité et lacune polycyclique à contours nets d'échancrures intra lésionnelles.

Cependant, cet aspect peut se voir avec certains adénomyomes ou myomes. [275].L'hystérosalpingographie n'a pas été indiquée chez nos patientes.

2.5. Imagerie par résonance magnétique (IRM) pelvienne :

L'aspect IRM typique des sarcomes utérins est celui d'une volumineuse masse utérine qui présente un signal intense ou modéré en séquence pondérée T2, et un hyposignal en T1. L'existence d'une prise de contraste supérieure à celle du myomètre à 60 secondes, hétérogène, avec des plages nécrotiques est un argument en faveur d'une origine sarcomateuse. [276,277]

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

Les critères IRM qui permettraient de différencier les léiomyosarcomes des léiomyomes bénins restent à identifier clairement. Les aspects IRM des LMS décrits dans la littérature indiquent des signes peu spécifiques, tels qu'une masse utérine lobulée aux bords irréguliers qui présente un hypersignal central T2 témoin de nécrose et un signal hétérogène faible ou modéré en séquence pondérée T1 avec des plages en hypersignal correspondant aux zones hémorragiques. [237,265]

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

Le problème de diagnostic différentiel se pose surtout avec les fibromes compliqués œdémateux ou en dégénérescence hyaline qui peuvent avoir une élévation du signal en pondération T2, plages éparpillées à signal plus intense donnant un aspect mouchetées ou encore une large zone en hyper signal entourée d'une masse à signal plus faible [278–281]. Tout comme les fibromes en nécrobiose qui prennent le contraste de manière hétérogène.

La présence d'un hypersignal T2, de zones hyper intenses en T1, un rehaussement précoce après injection, des remaniements nécrotico hémorragiques, l'absence de calcifications et une irrégularité des marges tumorales sont des critères rapportées dans la littérature et qui peuvent orienter vers le diagnostic de LMS. [268, 282,283]

Pour le SSE, le diagnostic différentiel est celui des carcinomes de l'endomètre, notamment pour les formes de petit volume entièrement confinées à l'endomètre

[261, 284,285].L'analyse des coupes tardives après injection à la recherche des plages de nécrose permet de penser au diagnostic.

En règle générale, le sarcome du stroma endométrial se présente comme une masse volumineuse polypoïde étendue à la cavité endométriale avec un hyposignal en séquences pondérées T1 et un hypersignal en T2. Le rehaussement est hétérogène et intense en raison de sa riche vascularisation. Lorsque le SSE infiltre le myomètre, des bandes intercalaires d'hyposignal correspondant au myomètre sain apparaissent en séquence pondérée T2. [20,282 ,286]

Dans une étude comparative entre les aspects IRM des SSE et des carcinomes endométriaux, Ueda et al [287] ont conclu que le SSE apparait fréquemment comme une tumeur plus large aux limites irrégulières avec une extension intramyométriale nodulaire se rehaussant précocement et de manière plus intense que les carcinomes endométriaux.

L'aspect IRM des adénosarcomes est celui d'un utérus augmenté de taille avec un myomètre épaissi, siège d'une masse polypoïde volumineuse étendue au col utérin qui contient des éléments solides en hypersignal aux 2 séquences T1 et T2 et quelques zones kystiques, le rehaussement est généralement hétérogène. [288,289]

Les adénosarcomes peuvent aussi se manifester par une masse multikystique cloisonnée occupant la cavité utérine, imitant ainsi l'apparence d'une maladie trophoblastique gestationnelle ou d'un carcinosarcome. [288,289]

On note que les 3 patientes ayant bénéficié d'une IRM dans notre série présentaient toutes le même aspect radiologique retrouvé dans la littérature à savoir un processus lésionnel du corps utérin aux contours bosselés en hyposignal T1,

hypersignal T2 se rehaussant de façon modérée à intense et hétérogène avec des zones de nécrose.

L'IRM s'est imposée depuis plusieurs années comme l'examen d'imagerie de seconde intention dans la majorité des indications d'imagerie pelvienne féminine.

Néanmoins, le caractère exclusivement morphologique des informations apportées par les séquences classiques peut limiter l'analyse, tant sur le plan de la détection et de la caractérisation tumorale, que pour le suivi des patientes au cours et au décours des traitements.

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

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

Enfin, l'IRM de diffusion serait également utile pour l'évaluation d'une réponse précoce au traitement radio-chimiothérapique des tumeurs utérines. [290,291]

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

- Une information subjective visuelle en rapport avec l'intensité du signal de la lésion étudiée : en général, une lésion tumorale cellulaire présente un hypersignal fort en diffusion, comparativement au signal bas des organes pelviens non tumoraux.

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

Tamai et al. [292] ont comparé l'ADC de sept tumeurs sarcomateuses avec 51 myomes afin de déterminer une valeur seuil permettant de distinguer les lésions malignes. Les myomes dégénérés avaient un ADC significativement supérieur à celui des tumeurs sarcomateuses ($1,70 \pm 0,11 \times 10^{-3}$ mm²/s contre $1,17 \pm 0,15 \times 10^{-3}$ mm²/s).

Il existait en revanche un chevauchement des valeurs d'ADC des sarcomes avec les myomes non remaniés ($0,88 \pm 0,27 \times 10^{-3}$ mm²/s) et les myomes cellulaires ($1,19 \pm 0,18 \times 10^{-3}$ mm²/s).

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

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

En 2009, Namimoto et al [293] ont étudié l'apport de l'IRM de diffusion seule et son utilisation en association aux séquences pondérées T2 en IRM classique dans la différenciation entre sarcomes et léiomyomes bénins.

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

(Intensité du signal T2 tumeur – Intensité du signal T2 myomètre) / Intensité du signal T2 myomètre.

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

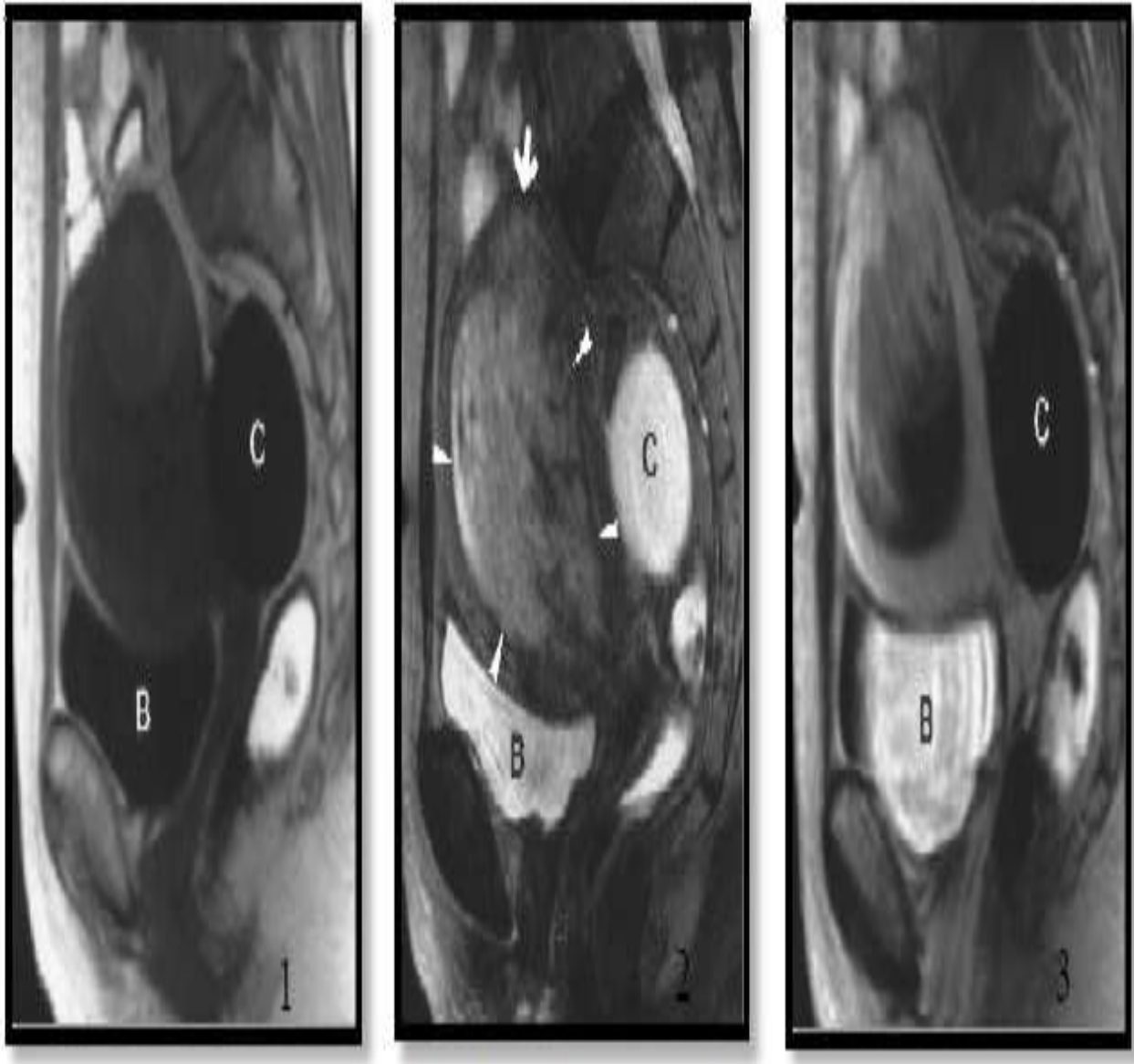


Figure 57: Aspect IRM d'une patiente de 58 ans porteuse de sarcome du stroma Endométrial de haut grade [278]

B: Vessie C: Kyste ovarien

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

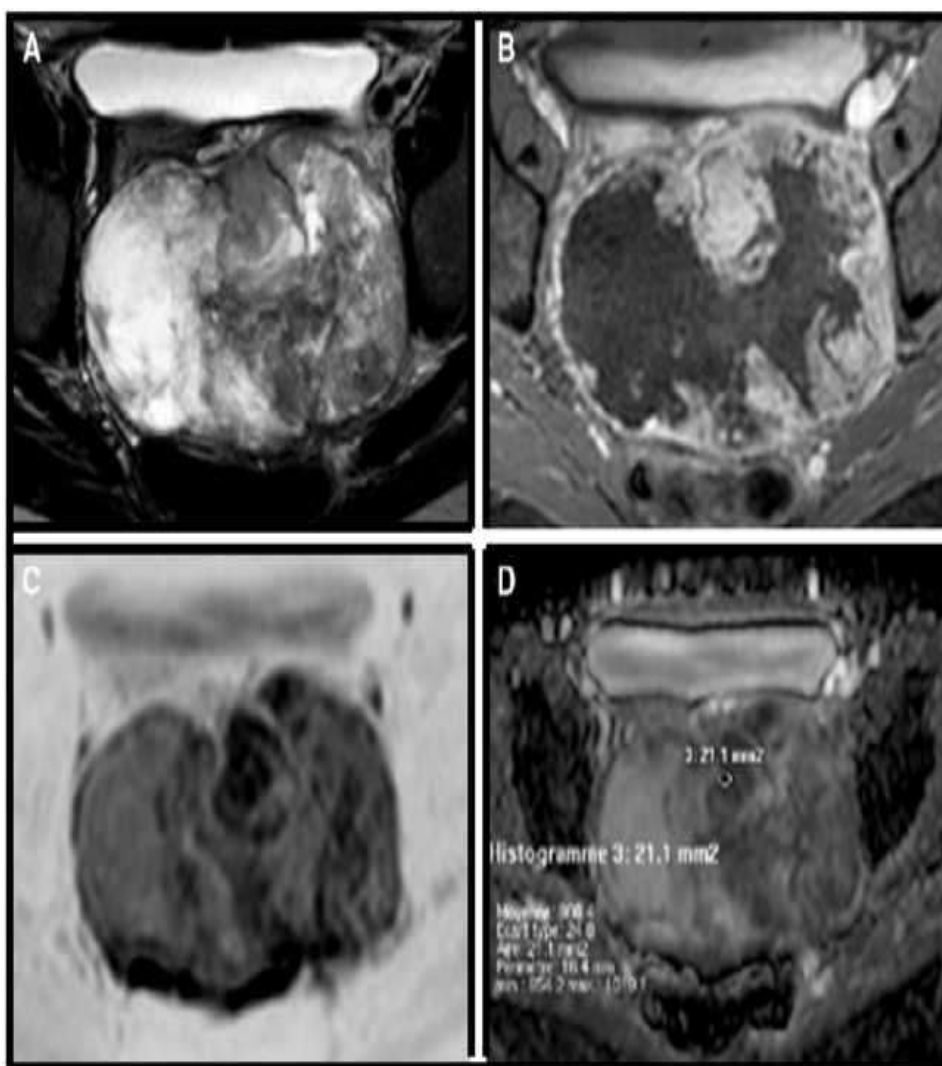


Figure 58 : Aspect d'un sarcome utérin à l'IRM de diffusion [291]

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

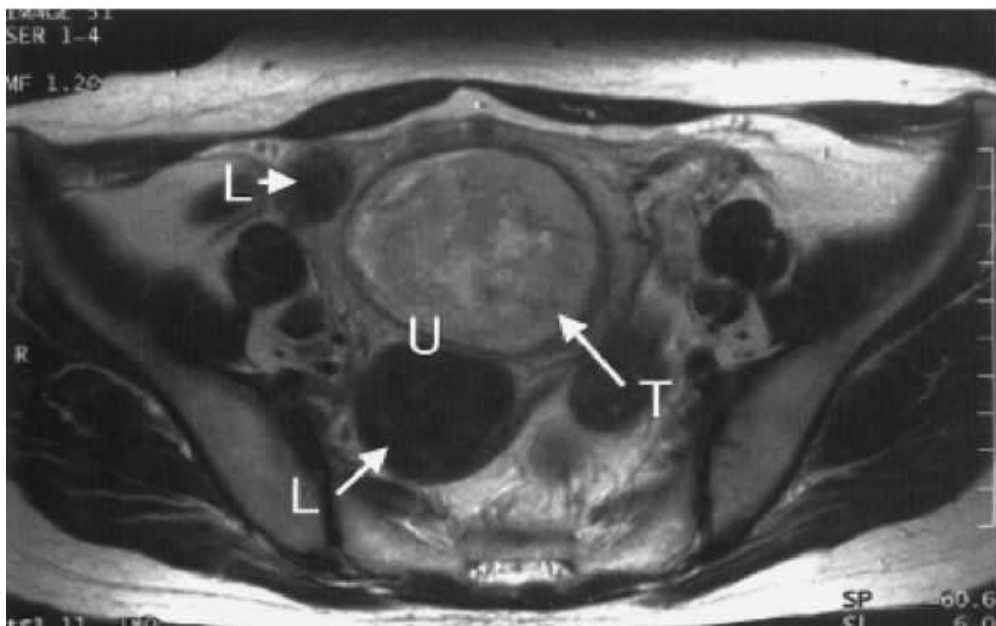
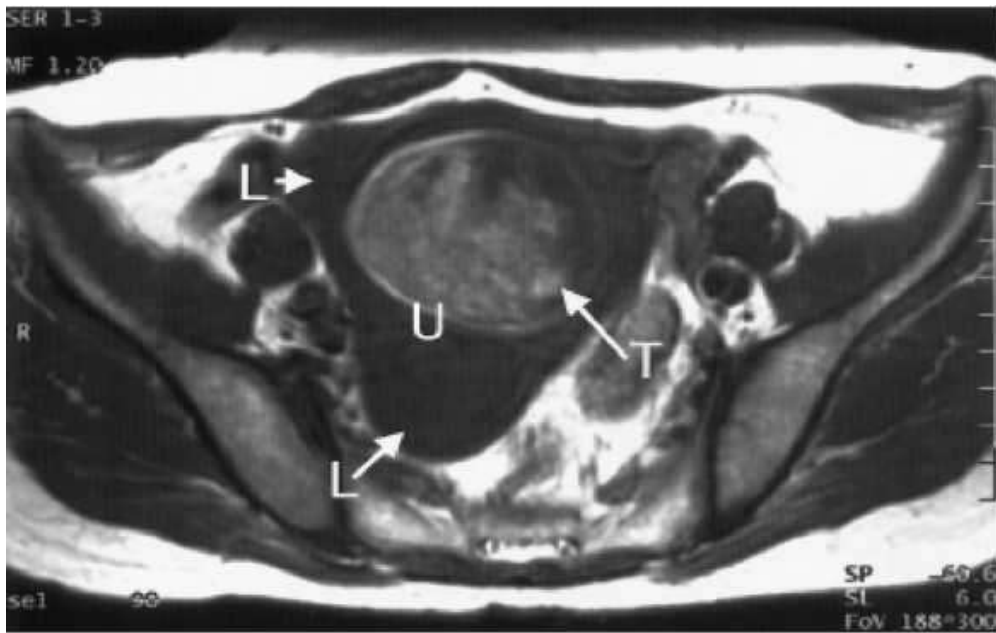


Figure 59: Patiente de 52 ans porteuse d'un SSE ; image IRM du pelvis en coupe transaxiale (A) : en séquence T1 la tumeur présente un hyper signal T dans l'utérus U. Le léiomyome L est localisé en postérieur et à droite du SSE. (B). en séquence T2 Le SSE parait hétérogène [295]

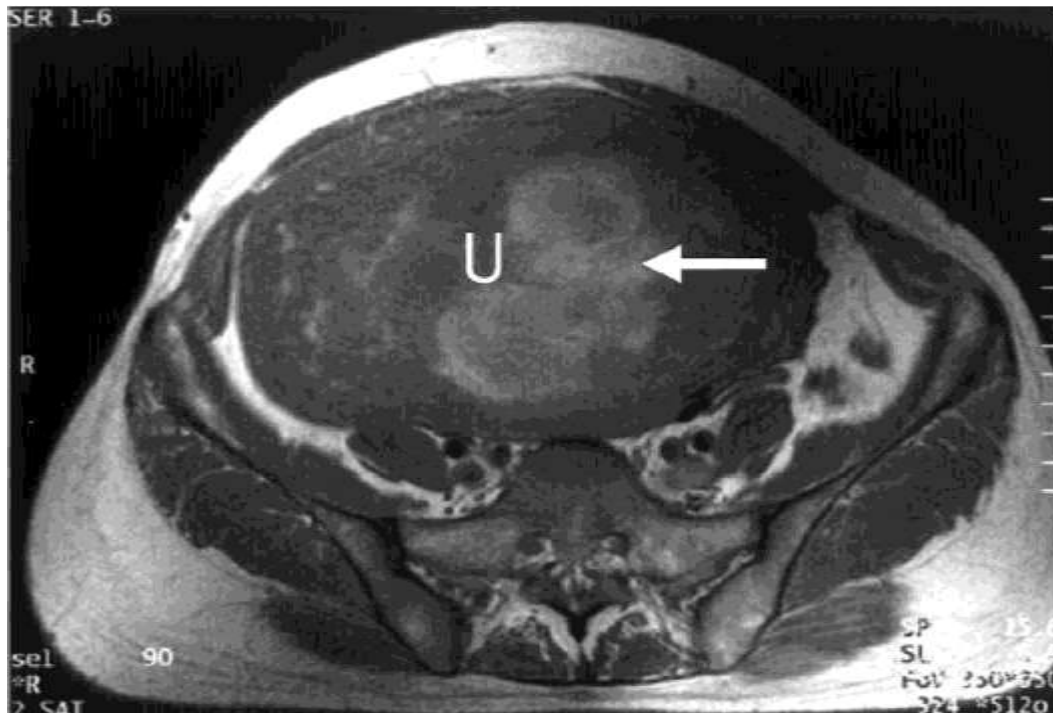


FIGURE 60 : Patiente de 50 ans porteuse d'un LMS .On observe une lésion hyperintense (flèche) au niveau de l'utérus U [295]

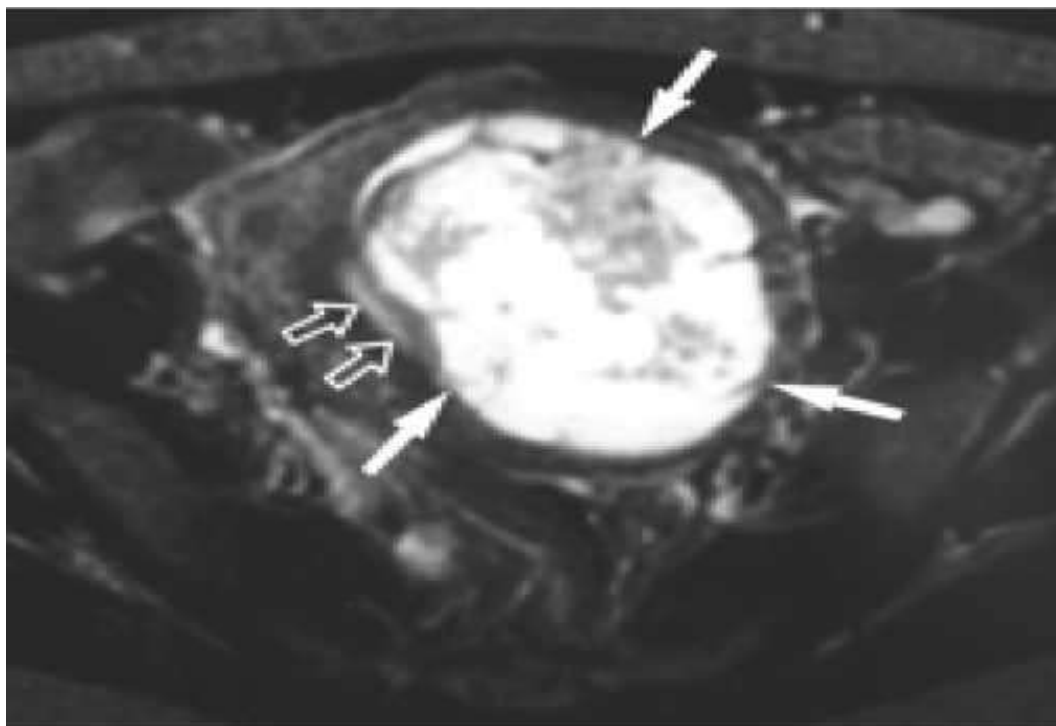


FIGURE 61: Patiente de 42 ans porteuse d'un SSE de bas grade. Coupe axiale en séquence pondérée T2 fat-saturated montrant une masse large relativement bien limitée (Flèches blanches) au niveau de la partie latérale de l'utérus. La cavité endométriale n'est pas distendue (Flèches noires) [278]

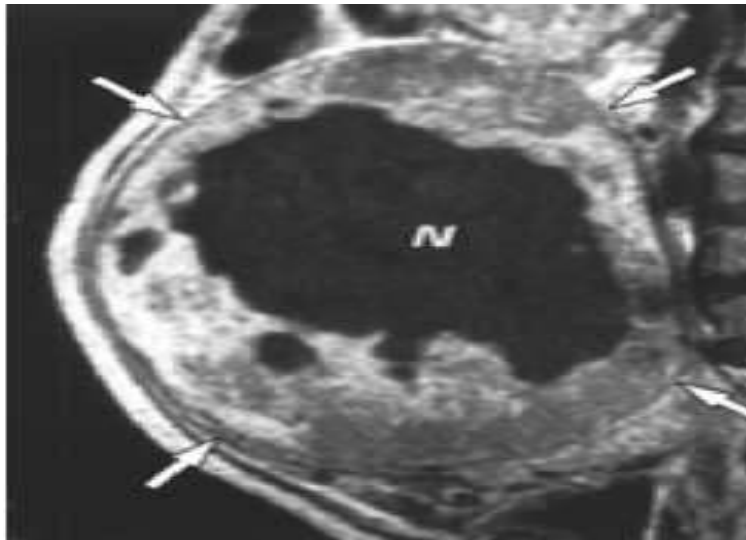


Figure 62 : Coupe sagittale d'IRM.

Elargissement massif de l'utérus par une masse avec une zone centrale irrégulière hypointense suggérant une masse tumorale nécrosée (léiomyosarcome) [39]

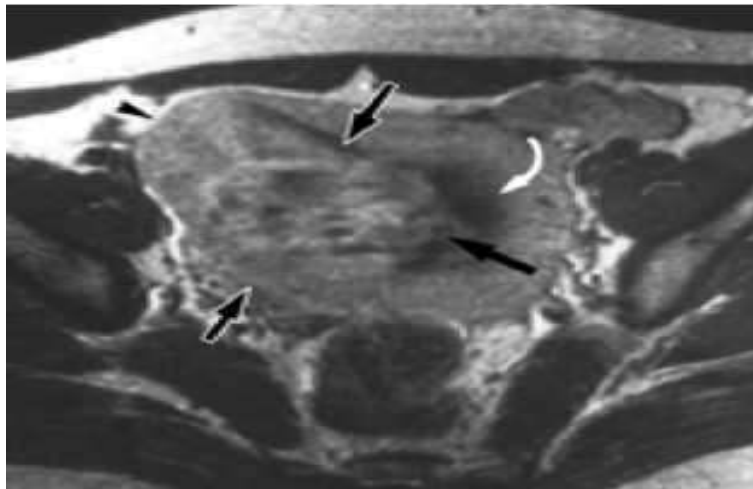


Figure 63 : Coupe axiale d'IRM en T1. Masse rehaussée de façon hétérogène par le PDC (flèches noires) et occupant la totalité de la paroi myométriale (Sarcome indifférencié) [39]

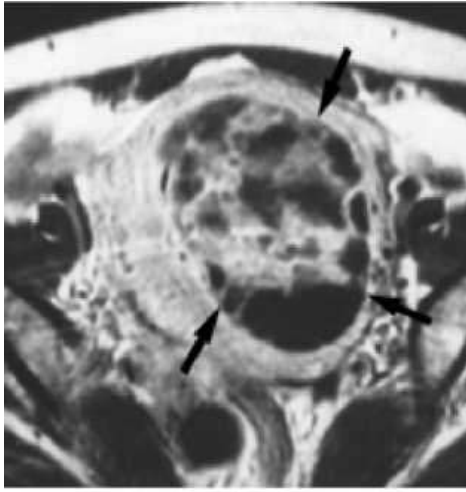


Figure 64: Coupe axiale d'IRM en T1. Masse hétérogène avec des septas rehaussés par le PDC (SSE de bas grade) [39]

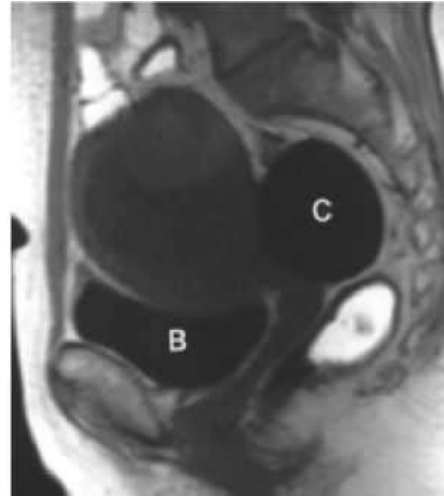


Figure 65: Coupe sagittale d'IRM en T1. Large masse hypointense occupant la cavité endométriale (sarcome indifférencié) [39]

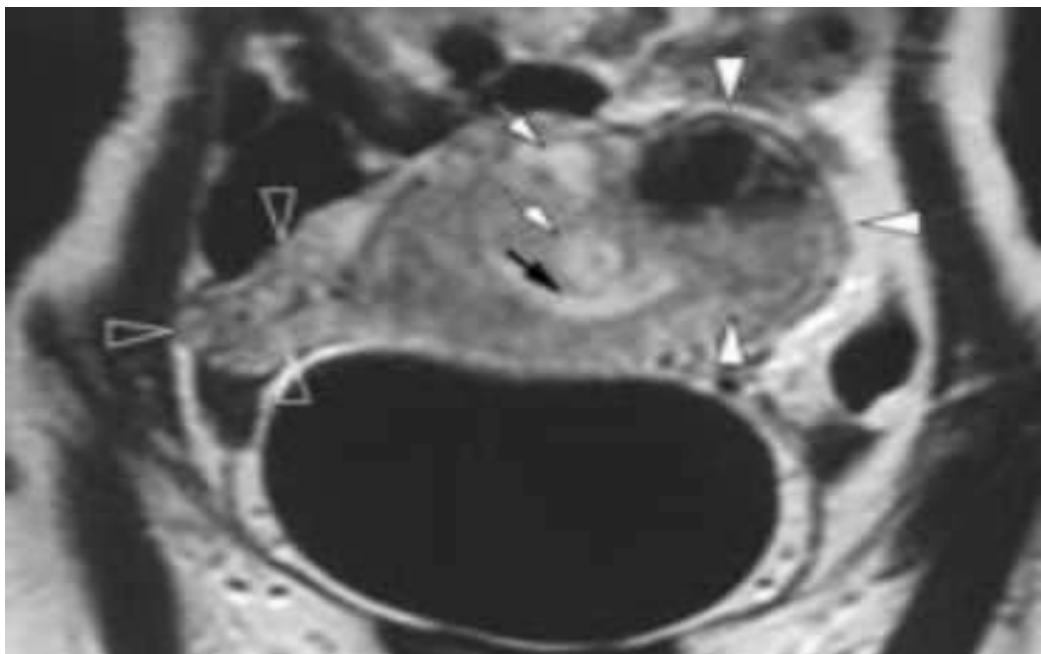


Figure 66: IRM en T1 (coupe coronale) après injection de gadolinium chez la même patiente (Figure 54) montrant : l'aspect hétérogène de la masse utérine [flèches pleines], les nodules kystiques myométriaux [flèches blanches], la compression endométriale [la flèche noire] ainsi que l'invasion de la trompe droite [flèches vides]

[17]

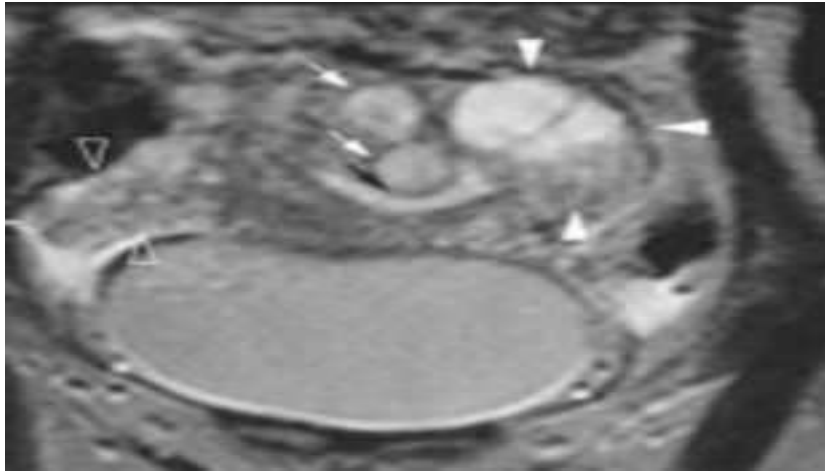


Figure 67: IRM en T2 (même niveau que la figure 47) chez la même patiente, qui montre les mêmes éléments de la figure 3, avec en plus un hypersignal en T2 de la masse utérine hétérogène. [17]

2.6. Tomodensitométrie :

La tomodensitométrie n'est pas le meilleur examen pour l'exploration de la pathologie utérine, mais l'accès au scanner est souvent plus facile et rapide que l'accès à une IRM. [286]

En dehors de l'aspect hypodense du processus tumoral et les zones de nécrose révélées par la présence d'air et /ou de plages hypodenses irrégulières au niveau de la masse [277,296]_(**Figure 68**), il n'existe pas de caractéristiques TDM spécifiques au sarcome utérin pouvant aider au diagnostic différentiel. [277]

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

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

Mais l'exploration de la masse pelvienne proprement dite est moins précise qu'en IRM et la différence entre un léiomyome et léiomyosarcome reste difficile.[296]

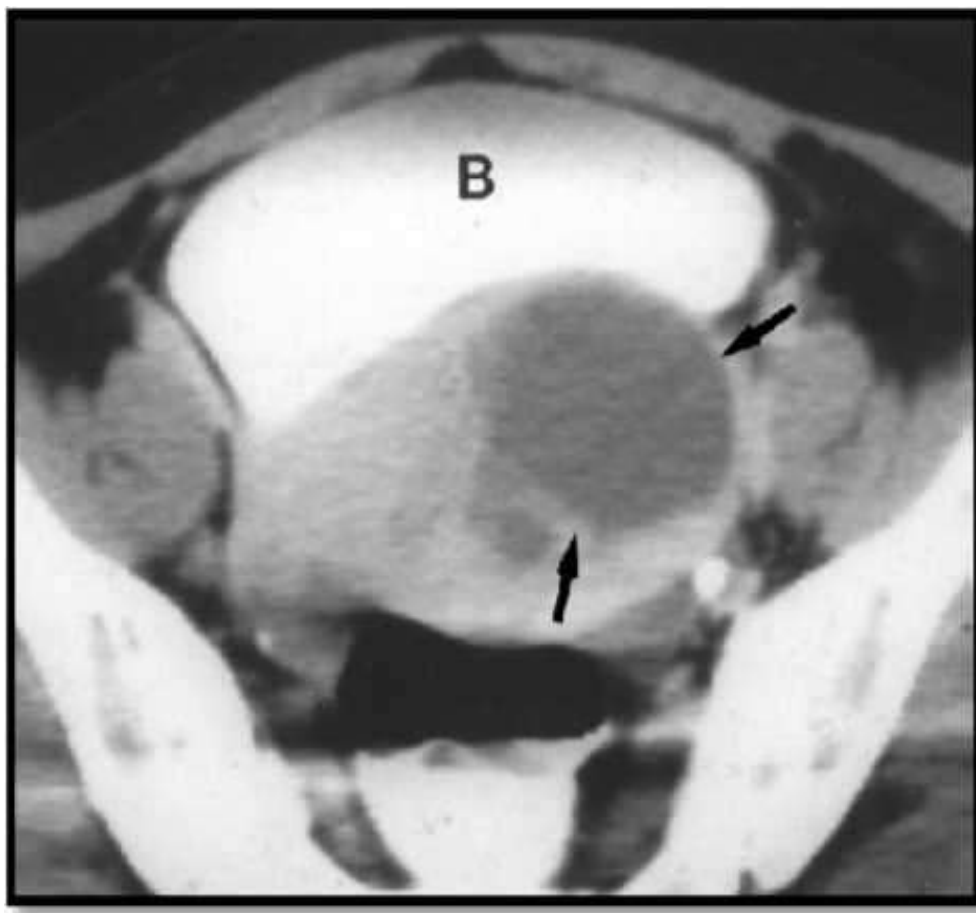


Figure 68:Aspect TDM d'un sarcome du stroma endométrial mimant une pathologie myomateuse bénigne [278]

B : Vessie

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

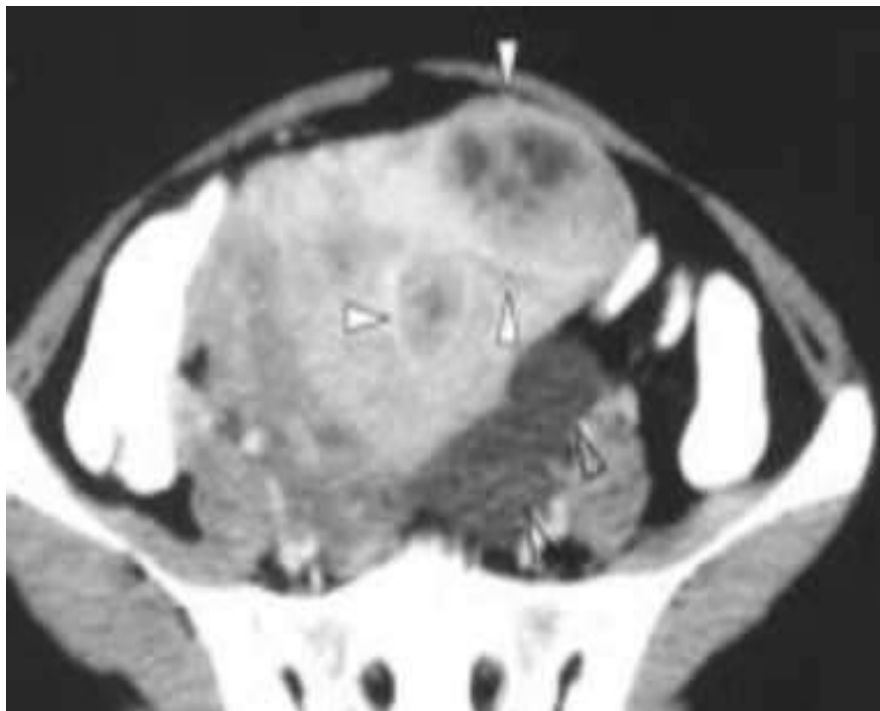


Figure 69 : coupe transversale tomodensitométrie abdomino-pelvienne chez la même patiente (**Figure 54**), montrant la masse utérine avec la composante kystique [flèches pleines] et l'inclusion péritonéale [flèches vides] [17]

2.7. La tomographie par émission de positrons au FDG :

La tomographie par émission de positrons (TEP) au 18-fluoro-2-desoxyglucose (FDG) est une nouvelle modalité d'imagerie de médecine nucléaire qui diffère considérablement des moyens de l'imagerie conventionnelle, utilisant comme produit radiopharmaceutique un analogue radioactif du glucose, le FDG. L'examen est basé sur le principe que le tissu cancéreux consomme davantage de glucose et devient par conséquent plus radioactif que les tissus sains; cette technique permet donc la détection des lésions hypermétaboliques néoplasiques, indépendamment des anomalies morphologiques. D'où l'intérêt de confronter les données recueillies, aux résultats de l'imagerie morphologique (TEP/TDM) pour une information précise sur la situation anatomique des foyers détectés. [297,298]

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

Umesaki et al [299] ont comparé dans leur étude préopératoire (concernant 05 patientes) 3 techniques d'imagerie afin d'évaluer leur pertinence dans le diagnostic positif des sarcomes utérins ; la TEP au FDG a détecté 100% des sarcomes utérins avec une SUV (standardized uptake value : correspond au taux de fixation du FDG au niveau cellulaire) moyenne de $4,5 \pm 1,3$. L'IRM a diagnostiqué 80% des sarcomes et l'échographie Doppler 40%.

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

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

Dans l'étude d'Horowitz et al [300], le FDG-PET permet une détection des métastases ganglionnaires pelviennes ou lomboaortiques des cancers utérins (carcinomes et sarcomes) avec une sensibilité de 60% et une spécificité de 98%.

L'équipe de Murakami [301] a évalué l'intérêt du F-18 FGD-PET dans le suivi et la détection des sarcomes utérins récidivants. Ils ont été capables de détecter 05 récidives à des stades précoces dans différents sites (intrapéritoiné, foie,

poumon, os, nodules lymphatiques rétropéritonéales) dont deux ont été traité avec succès par chirurgie associée à une chimiothérapie adjuvante.

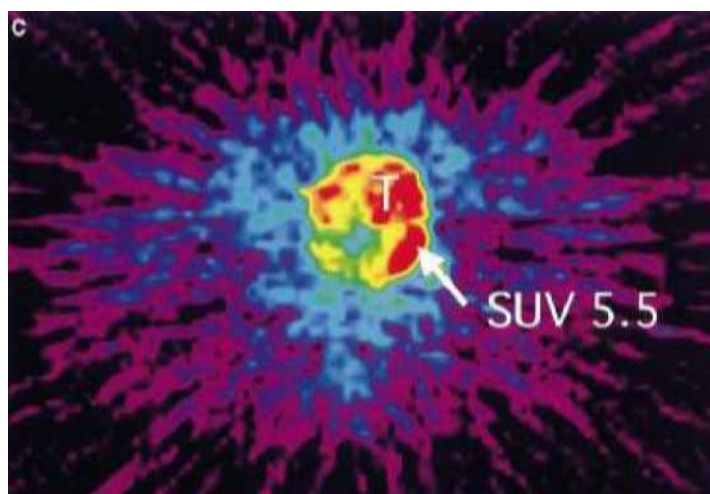


FIGURE 70: Image PET-FDG en coupe transaxiale de la même patiente porteuse de SSE (figure IRM) montrant une accumulation de FDG au niveau de la tumeur T [295]

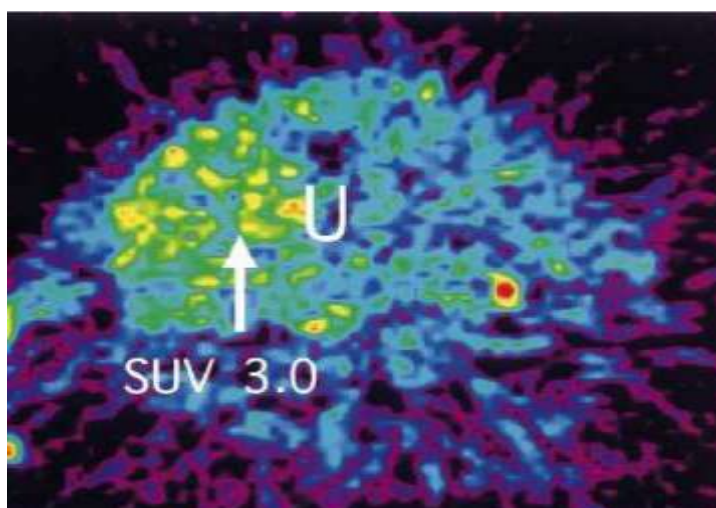


FIGURE 71: Image PET-FDG de la même patiente porteuse de LMS (figure IRM) mettant en évidence une accumulation du FDG au niveau de l'utérus U (Flèche).

L'hyper signal vu dans 2A correspond à de la nécrose. [295]

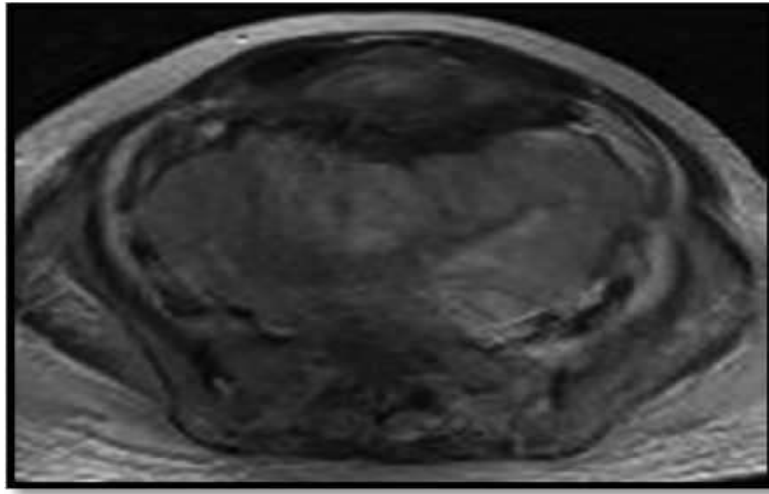


FIGURE 72: Léiomyosarcome utérin chez une patiente de 58 ans : Aspect IRM d'une volumineuse masse utérine en hypersignal T2 hétérogène avec envahissement de l'épiploon [302]

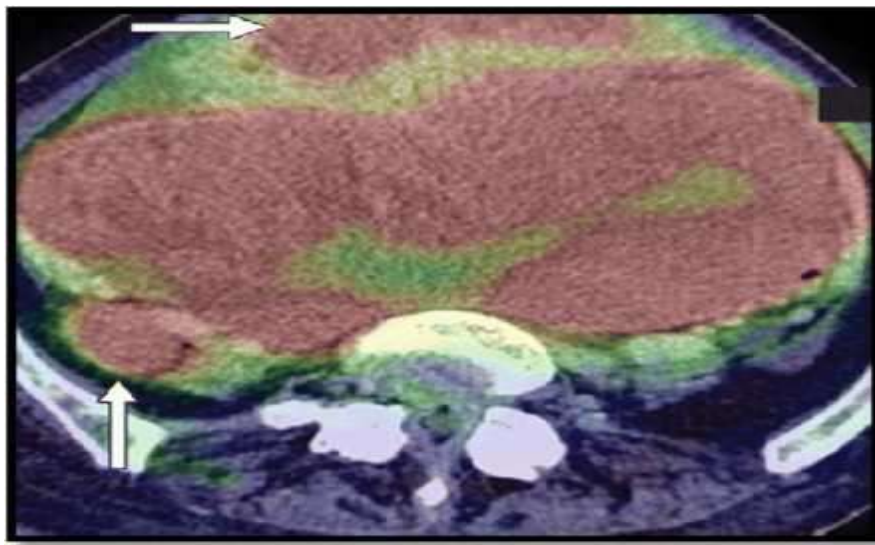


Figure 73: Aspect PET/TDM chez la même patiente:
Volumineuse masse utérine présentant une fixation intense de FDG
avec une SU max de 15,7.
L'envahissement péritonéal et épiploïque est visible
(Flèches) [302]

3. Biologie :

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

Dans l'étude de Duk et al [303], 40% des patientes ayant un sarcome utérin confirmé histologiquement avaient des niveaux élevés de CA-125 avant le début du traitement. Cependant, en immunohistochimie aucun sarcome utérin n'exprimait le CA-125, et la positivité n'a été observée que dans la composante épithéliale des carcinosarcomes.

Le marqueur tumoral CA-125 est élevé en particulier en cas de léiomyosarcome avec une propagation extra-utérine, ce qui est comparable aux résultats de l'adénocarcinome utérin [303].

He et al. En 2011[304], puis Moore et al. en 2012 [305] ont rapporté que les léiomyomes utérins peuvent aussi être associés à des niveaux élevés de CA-125 et selon eux cela devrait être pris en compte dans le diagnostic des léiomyosarcomes utérins.

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

Par ailleurs, le lactate déshydrogénase (LDH) qui est une enzyme de la fermentation lactique, peut être un marqueur utile au diagnostic des sarcomes utérins, essentiellement celui des léiomyosarcomes. En effet Goto et ses co-équipiers [306] ont conclu qu'un taux sérique élevé de LDH combiné à un examen dynamique par résonance magnétique est le meilleur outil pour distinguer entre léiomyosarcomes et myomes.

IV. BILAN D'EXTENSION

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

1. Bilan clinique :

L'examen clinique est réalisé systématiquement avec une évaluation de l'état général ; un examen locorégional (toucher vaginal associé aux 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.
- **Urographie intraveineuse UIV :** Indiquée en cas de signes d'appel urinaires, elle permet de rechercher des signes d'envahissement du bas appareil et le retentissement sur le haut appareil urinaire.

- **Bilan radiologique osseux** : Comportant des radiographies standards ou une scintigraphie osseuse.
- **La TDM** : elle permet d'apprécier le volume tumoral ; l'extension régionale aux paramètres, à la vessie et au rectum ; une compression urétérale avec hydronéphrose ; les adénopathies pelviennes et lomboaortiques ; l'état du parenchyme hépatique.
- **L'IRM** : Elle est plus onéreuse et elle précise les rapports avec les organes de voisinage et permet d'apprécier le volume tumoral, la localisation, l'extension et la profondeur de l'invasion du myomètre et la présence de métastases pelviennes.

V. DIAGNOSTIC PREOPERATOIRE:

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

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

Néanmoins le diagnostic de sarcome a été évoqué chez 37,5% des malades grâce aux données de l'examen clinique et du bilan complémentaire.

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

Dans la série de Gonzalez-Bosquet et al. [307] le diagnostic de sarcome a également attendu l'analyse histologique de la pièce d'hystérectomie dans 52,6 % des cas et dans celle de Nickie-Psikuta [308], regroupant 310 sarcomes utérins dans 80 % des cas.

Sagae et al [255] ont rapporté dans leur série que 65% des LMS et 75% des SSE étaient diagnostiqués comme léiomyomes bénins et c'est l'étude anatomopathologique de la pièce opératoire qui a redressé le diagnostic.

L'apport des prélèvements histologiques en matière de sarcome utérin reste très limité avec un taux non négligeable de faux-négatif. Cette faible sensibilité s'explique par le fait que la biopsie d'endomètre, qu'elle soit réalisée à la curette

tranchante ou par résection hystéroscopique, ne réalise qu'une abrasion de la muqueuse endométriale et ne permet pas le diagnostic des sarcomes à développement intramural.

Le taux de LMS chez les patientes ayant subi une hystérectomie pour léiomyomes présumés a fait l'objet de plusieurs études ; ainsi dans la série de Leibsohn et al. [309] regroupant 1429 patientes ayant bénéficié d'une hystérectomie pour un myome bénin, le taux du LMS a été de 0,49% .Parker et al, [257] dans leur série de 1332 patientes opérées pour des pathologies utérines présumées léiomyomateuses, (dont 371 comportant cette notion d'augmentation rapide de volume), ont retrouvé un seul cas de LMS (taux de 0,08 %) et plus récemment. Leung et al. [258] ont rapporté dans une série de 1297 patientes ayant bénéficié d'une hystérectomie pour des symptomatologies attribuées à des LM, un taux de LMS diagnostiqués a posteriori de 0,23%. Néanmoins ce taux dépasse les 1% chez les femmes au delà de la soixantaine. [259]

VI. TRAITEMENT

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

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

1. Chirurgie :

La chirurgie est souvent le premier temps thérapeutique. Elle permet de réaliser le bilan d'extension, d'effectuer l'exérèse de la tumeur utérine et éventuellement des métastases extra utérines. La description des modalités chirurgicales a fait l'objet de très peu d'études spécifiques et surtout d'aucune étude prospective randomisée. [258,310]

On peut distinguer deux situations :

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

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

Le diagnostic peut être suspecté en préopératoire par un contexte particulier (croissance rapide d'une masse utérine chez une patiente en post ménopause) ou prouvé lors d'un prélèvement histologique, le diagnostic peut aussi être évoqué en 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%). [311]

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

1.1.1. Voies d'abord :

L'objectif est de réaliser un traitement chirurgical répondant aux exigences habituelles de la chirurgie carcinologique, avec une chirurgie sans résidu tumoral microscopique, sans morcellement de la tumeur. [312,313]

La voie d'abord doit permettre l'exérèse de l'utérus en monobloc et de réaliser les autres gestes d'exérèse ou biopsiques nécessaires. [312]

La laparotomie, en particulier la laparotomie médiane est la voie de choix, surtout en cas d'utérus volumineux. [313,314].

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. [313] 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. [313]

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

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

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

a. Léiomyosarcomes utérins :

La base du traitement chirurgical des LMS est une hystérectomie totale simple (HT). Chez les femmes ménopausées, une annexectomie bilatérale (AB) est recommandée. [315]

L'incidence des métastases ovariennes occultes chez les femmes ayant un stade précoce de LMS se situe entre 3,4% à 3,9% [315 ,316] Par ailleurs, la préservation ovarienne ne semble pas augmenter le risque de récurrence. [294, 317,318]

Giuntoli et al. [294] ont comparé la survie chez deux groupes de patientes jeunes suivies pour léiomyosarcome, le premier groupe avait subi une HT+AB, l'autre une simple hystérectomie, la survie était la même dans les deux groupes.

Ainsi, chez une patiente ménopausée, une annexectomie bilatérale doit être associée à l'hystérectomie mais une conservation ovarienne peut être envisagée

chez les femmes en péri-ménopause sauf évidemment en cas de métastases macroscopiques.

Une chirurgie conservatrice (myomectomie) a été adoptée par Berchuck et coll. [319] chez 46 patientes jeunes présentant un léiomyosarcome. L'exploration ultérieure de 03 de ses patientes a objectivé un leiomyosarcome résiduel chez deux d'entre elles. Van Dinh et Woodruff [320] ont répertorié une seule récurrence chez les 06 patientes qui ont bénéficié d'un traitement conservateur pour léiomyosarcome.

Le mode de dissémination des léiomyosarcomes se fait généralement par voie hématogène plutôt que par voie lymphatique, de nombreuses études ont étudié l'incidence des métastases ganglionnaires chez les femmes ayant un léiomyosarcome utérin (Tableau 15, p : 158), la plupart des auteurs concluaient à un faible taux de métastases ganglionnaires entre 0 et 3,7%, toutefois ce taux atteignait les 75% dans l'étude de Chen et al. [321]. Dans d'autres études, une atteinte ganglionnaire n'a été observée que dans les stades avancés de LMS avec une extension péritonéale.

Par conséquent, une lymphadénectomie n'est pas recommandée dans les stades précoces des léiomyosarcomes et ne doit être envisagée qu'en cas d'atteinte ganglionnaire macroscopique ou d'extension péritonéale lors du geste chirurgical. [315 ,316] La faible incidence des métastases ganglionnaires dans les LMS utérins est comparable à celle observée dans les LMS des autres tissus mous pour lesquels une lymphadénectomie n'est pas recommandée. [315 ,316]

Deux patientes de notre série dont le diagnostic de léiomyosarcome utérin a été posé en préopératoire étaient ménopausées et ont subi une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale par laparotomie médiane sans lymphadénectomie.

Auteurs	N	Prélèvement histologique (N)	Métastases ganglionnaires	
			N	%
Chen1989 [321]	29	4	3	75
Major1993 [322]	59	7	2	3,5
Goff1993 [323]	21	15	4	26,7
Gadducci 1996 [335]	126	7	4	29
Ayhan1997 [252]	63	34	3	8,8
Leitao2003 [316]	37	37	3	8,1
Giuntoli 2003 [294]	208	36	4	11
Wu2006 [318]	51	21	0	0
Park 2008 [324]	46	11	0	0
Kapp 2008 [157]	1396	348	23	6,6
Koivisto2008 [149]	39	15	0	0
Total	2066	585	44	7,5

Tableau 15: Taux de métastases ganglionnaires dans les léiomyosarcomes
Utérins

b. Sarcomes du stroma endométrial :

Les sarcomes du stroma endométrial sont pour la plupart des tumeurs Hormonodépendantes [326], il est donc recommandé d'associer à l'hystérectomie totale une castration chirurgicale par annexectomie bilatérale même chez les patientes jeunes avec un stade précoce de SSE.

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

Stadsvold[327] aux USA, chez une adolescente de 16 ans atteinte d'un sarcome du stroma endométrial. La chirurgie a été complétée par un traitement adjuvant à base d'acétate de megestrol. Le suivi jusqu'à 21 mois n'a pas objectivé de récurrence.

En 2012, Beck et al. [328] ont rapporté que le taux de récurrence était plus faible chez les patientes ayant subi une annexectomie bilatérale, rejoignant ainsi les résultats de Ning Li et al[329] qui ont décrit un taux de récurrence considérablement plus élevé en cas de conservation ovarienne (100% contre 22,7%).

Cependant, des études récentes [20,330, 331] ont rapporté un taux de survie similaire chez les patientes jeunes ayant subi ou non une annexectomie bilatérale pour un stade précoce de SSE.

Par ailleurs, le taux de métastases ovariennes semble négligeable, en 2011, Dos Santos et al [332] ont rapporté une incidence de ces localisations secondaires ovariennes de 13% survenant essentiellement à des stades avancés avec un aspect macroscopique souvent évocateur au moment du geste chirurgical.

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

Dans de nombreuses études, l'incidence des métastases ganglionnaires dans les SSE variait entre 0 et 9%, toutefois cette incidence atteignait 26 jusqu'à 37% dans les études les plus récentes, la majorité survenant à un stade avancé. (Tableau 16, p : 162)

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

Le diagnostic de sarcome du stroma endométrial a été posé en préopératoire chez une seule patiente ménopausée, elle n'a pas bénéficié d'un geste chirurgical (une hormothérapie neoadjuvante a été prévue chez elle, mais elle a été perdue de vue).



Figure 74 : Pièce opératoire d'hystérectomie pour sarcome du stroma endométrial [28]



Figure 75: Hystérectomie emportant une masse sus utérine pour un Sarcome de bas grade localement avancé. [28]

Auteurs	N	Prélèvement histologique (N)	Métastases ganglionnaires	
			N	%
Goff 1993 [323]	10	7	0	0
Gadducci 1996 [317]	26	2	0	0
Ayhan 1997 [252]	8	4	0	0
Riopel 2005 [333]	15	8	3	37
Reich 2005 [334]	64	9	3	33
Li 2005 [335]	36	12	0	0
Amant 2007 [336]	31	6	1	16
Leath 2007 [337]	72	23	2	9
Li 2008 [329]	37	1	0	0
Park 2008 [324]	37	17	17	2
Shah 2008 [330]	383	100	7	7
Chan 2008 [331]	831	282	28	9,9
Signorelli 2010 [338]	64	19	3	16
Dos Santos 2011 [332]	94	36	7	19,4
Total	1708	526	56	10,6

Tableau 16 : Taux de métastases ganglionnaires dans le sarcome du stroma

c. Adénosarcomes :

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

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

Dans l'étude de Michener et al [339], une extension ovarienne a été retrouvée chez seulement 2% des patientes, les auteurs ont alors suggéré une conservation ovarienne chez les patientes jeunes avec biopsie des 2 ovaires pour éliminer une extension tumorale.

Kaku et al [340] ont rapporté un taux de métastases ganglionnaires pelviennes de seulement 3% et 0 % pour les ganglions para aortiques, ces résultats suggèrent que la lymphadénectomie a une place très limitée dans la prise en charge chirurgicale de ces tumeurs.

Par ailleurs, la variante des adénosarcomes avec prolifération sarcomateuse exagérée (Adenosarcoma with sarcomatous overgrowth : ASSO) est contrairement aux adénosarcomes typiques de très mauvais pronostic ; selon l'étude de Kaku et al. [340] le taux de récurrence locale et/ou à distance est de 44% pour les ASSO versus 14% pour les adénosarcomes typiques avec une survie considérablement plus faible (69% contre 93%).

La découverte histologique en préopératoire de cette variante impose un traitement radical d'emblée avec une hystérectomie totale, une annexectomie bilatérale, une lymphadénectomie et une omentectomie. [340]

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

En cas de sarcome utérin de stade III (atteinte ovarienne, ganglionnaire), l'hystérectomie avec annexectomie bilatérale reste l'intervention de référence associée à l'exérèse des localisations métastatiques éventuelles et une lymphadénectomie[341].

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

Lorsqu'il existe une extension recto-sigmoïdienne sans localisation extrapelvienne et /ou métastatique, la résection de la charnière recto-sigmoïdienne peut se discuter, mais il n'existe pas de consensus dans la littérature concernant cette attitude [341].

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

Les résultats des différentes études sont rapportés dans le tableau 17(p : 166)

En cas des métastases pulmonaires et hépatiques isolées : Le bénéfice de la résection complète des métastases pulmonaires a déjà été montré pour les autres sarcomes des tissus mous. Dans un rapport sur 719 sarcomes des tissus mous, ayant développé des métastases pulmonaires, Billingsley et son équipe [342] montrent une augmentation significative de la survie pour les patients ayant subi une résection complète ou incomplète de leurs métastases par rapport à ceux n'ayant pas bénéficié d'un geste chirurgical.

A l'image des autres sarcomes des tissus mous, la résection chirurgicale des métastases pulmonaires a montré un bénéfice sur la survie, chez les patientes avec une récurrence de léiomyosarcomes utérins. Dans un groupe hétérogène de 45 patientes atteintes d'un sarcome utérin, Levenback et al [343] ont rapporté des survies respectivement à 5 et 10 ans de 43 et 35 %, après résection des métastases pulmonaires isolées.

Dans plusieurs séries, 34 à 48% de femmes porteuses d'un sarcome utérin qui ont subi une métastasectomie pulmonaire initiale ont développé par la suite des métastases pulmonaires nécessitant une seconde intervention voire une troisième chez 16 à 37% des patientes. [344,345]

Pawlik et al [346] ont mené une étude rétrospective sur l'intérêt d'une résection chirurgicale dans les métastases hépatiques sarcomateuses, les 66 patientes incluses dans l'étude ont subi soit une résection chirurgicale seule, soit une résection associée à une ablation par radiofréquence, ou encore une ablation par radiofréquence seule, la médiane de survie globale après l'intervention était de 47 mois. Une survie plus longue a été associée à des métastases ≤ 3 cm et une résection chirurgicale exclusive.

Dans notre série, parmi les patientes qu'on a pu suivre on note un léiomyosarcome qui a récidivé sous forme de métastase hépatique et pulmonaire 2 ans après la prise en charge initiale, pour cette patiente l'indication chirurgicale n'a pas été retenue en raison du caractère inextirpable de ces métastases.

Etude	Total patients (Nombre de sarcomes utérins)	Type histologique	Sites de récurrence	Résultats
Anderson et al [347] (2001)	19 (12)	LMS, SSE, Sarcomes tissus mous	Poumon	Survie médiane 25 mois dans le groupe des LMS
Anraku et al [348] (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 [349] (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 [350] (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 [351] (2007)	128 (128)	LMS	Pelvis, abdomen, cavité thoracique	Survie médiane:2 ans
Leitao et al [352] (2002)	41 (41)	LMS	Pelvis, poumon, abdomen, os	Survie à 2 ans 71%
Levenback et al [343] (1992)	45 (45)	LMS, SSE, carcinosarcomes	Poumon	Survie à 5ans: 43% Survieà10ans :35%

Tableau 17: Impact sur la survie de la chirurgie des sites de récurrence des sarcomes utérins

1.2. Diagnostic méconnu avant la chirurgie :

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

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

En 2011, Park et al [353] ont étudié l'impact sur le pronostic d'une fragmentation tumorale chirurgicale d'un léiomyosarcome méconnu, ils ont rapporté un taux de récurrence plus élevé chez les patientes ayant subi un morcellement de la tumeur (44% versus 12%). Les récurrences intéressaient essentiellement la cavité péritonéale.

Une reprise chirurgicale avec hystérectomie totale +/- annexectomie bilatérale doit être réalisée chez les patientes ayant subi initialement une chirurgie conservatrice.

Par contre une restadification tumorale n'est pas recommandée si la chirurgie initiale a été complète sauf en cas de résidus tumoraux anatomopathologiques.

Dans 62,5% des cas, le diagnostic de sarcome utérin était méconnu avant l'intervention chirurgicale dans notre série.

4 de nos patientes ont subi d'emblée une hystérectomie avec annexectomie bilatérale vue l'âge.

Une patiente avait subi une hystérectomie totale interannexectielle pour utérus myomateux, une fois le diagnostic de sarcome utérin posé, une chirurgie de complément avec annexectomie bilatérale a été réalisée chez elle.

1.3. La chirurgie palliative :

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

2. Radiothérapie : [145,354]

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

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

- Le premier essai du Gynecology Oncology Group (GOG), prospectif, randomisé, comparant une chirurgie seule à une chirurgie associée à la radiothérapie pelvienne adjuvante, a été interrompu en raison du manque d'inclusions.
- Le deuxième essai, réalisé par l'European Organization For Research And Treatment Of Cancer (EORTC), a été publié [355]. Les auteurs ont montré une amélioration significative du taux de contrôle local par la radiothérapie adjuvante, sans bénéfice significatif de survie globale.

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

2.1. Léiomyosarcomes :

Les données des différentes études (randomisées et rétrospectives) sur le rôle de la radiothérapie adjuvante dans les léiomyosarcomes sont regroupées dans le tableau 18(p : 170).

Dans l'étude de Major et al [322], 13 sur 59 léiomyosarcomes utérins ont reçu une radiothérapie adjuvante, aucune récurrence loco régionale n'a été notée dans ce groupe, tandis que 8 des 46 autres LMS n'ayant pas reçu de radiothérapie post opératoire (17%) ont présenté une récurrence au niveau pelvien. En raison de l'effectif limité de cette étude, une analyse statistique ne peut être effectuée mais ils peuvent noter que la radiothérapie adjuvante permet un meilleur contrôle local.

L'essai de l'EORTC-GCG [355] a montré des taux similaires de rechutes locales (isolées ou en association aux récurrences à distance), entre le groupe ayant reçu une radiothérapie (20%) et celui de la chirurgie seule (24%) Mais en prenant exclusivement le taux de rechute locale isolée, les femmes dans le groupe radiothérapie avaient de meilleurs résultats (2% v14%).

Cela concorde avec l'étude de Sampath et al. [147] qui ont constaté que les femmes atteintes de LMS (n= 920) recevant une radiothérapie adjuvante ont une diminution significative du taux de rechute locale à 5 ans (2% contre 16% dans le groupe chirurgie seule).

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

Une seule étude menée par Giuntoli et al [356] sur 208 léiomyosarcomes décrit une amélioration de la survie avec une réduction significative du risque de récurrences pelviennes locales en cas de radiothérapie postopératoire.

Etudes	RT+/RT-	Stades	Années	N	Détails radiothérapie	Récidive locale	Métastases distantes
Etudes prospectives randomisées							
Reed et al [355]	RT-	I-II	1988-2001	49	50.4Gy	24%	33%
	RT+			50		20%	54%
Etudes rétrospectives							
Sampath et al [147]	RT-	I-IV	1980-2005	398	Radiothérapie externe +/- curiethérapie	16%	Non précisé
	RT+			131		2%	
Sorbe et al [357]	RT-	I-II	1975-2003	10	19.6-50Gy	20%	Non précisé
	RT+			30		17%	
Major et al [322]	RT-	I-II	1979-1988	46	Non précisé	17%	61%
	RT+			13		0%	77%
Gadducci et al [317]	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 [358]	RT-	I-II	1973-1982	12	50-60Gy	17%	Non précisé
	RT+			11		18%	
Larson et al. [359]	RT-	I-IV	1936-1981	69	Mixte	51%	Non précisé
	RT+			37		38%	
Goff et al [323]	RT-	I-IV	1981-1991	17	Mixte	50%	Non précisé
	RT+			4		0%	

Tableau 18: Effet de la radiothérapie adjuvante sur la récurrence locorégionale et à distance des LMS utérins.

Selon le consensus publié en 2013 par le NCCN National Comprehensive Cancer Network [360] basé sur un niveau de preuve 2A, la radiothérapie postopératoire n'est pas recommandée dans le stade I des léiomyosarcomes mais peut être envisagée en association avec la chimiothérapie dans les stades plus avancés.

2.2. Sarcomes du stroma endométrial :

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

Sampath et coll. [147] ont démontré dans une analyse rétrospective de 376 sarcomes du stroma endométrial, une diminution significative du taux de récurrence locorégionale (8% contre 2%) après radiothérapie adjuvante.

Malgré l'effectif souvent limité des études rapportées dans le tableau n° :19 (p : 172), on peut noter un effet bénéfique de la radiothérapie adjuvante sur le taux de récurrence locale des SSE, mais il demeure incertain si cette faible amélioration du contrôle local justifie une radiothérapie avec la toxicité et les effets à long terme qu'on lui connaît.

D'après les recommandations 2013 du NCCN [360], une radiothérapie adjuvante pour les SSE doit être discutée au cas par cas et ne peut être envisagée qu'à partir du stade II toujours en association avec une chimiothérapie.

Etudes	RT+/RT-	Stades	Années	N	Détails radiothérapie	Récidive locale
Sampath et al [147]	RT-	I-IV	1980- 2005	252	Radiothérapie externe +/- curiethérapie	7%
	RT+			131		3%
Sorbe et al. [361]	RT-	I-II	1975- 2003	7	19.6-50Gy	14%
	RT+			14		0%
Gadducci et al [317]	RT-	I-II	1980- 1994	16	Non précisé	31%
	RT+			3		0%
Berchuck et al. [362]	RT-	I-IV	1970- 1984	28	Non précisé	43%
	RT+			3		0%
Piver et al [363]	RT-	I-IV	Avant 1984	29	40-49.9Gy	55%
	RT+			5		0%

Tableau 19 : Effet de la radiothérapie adjuvante sur la récidive locale des SSE

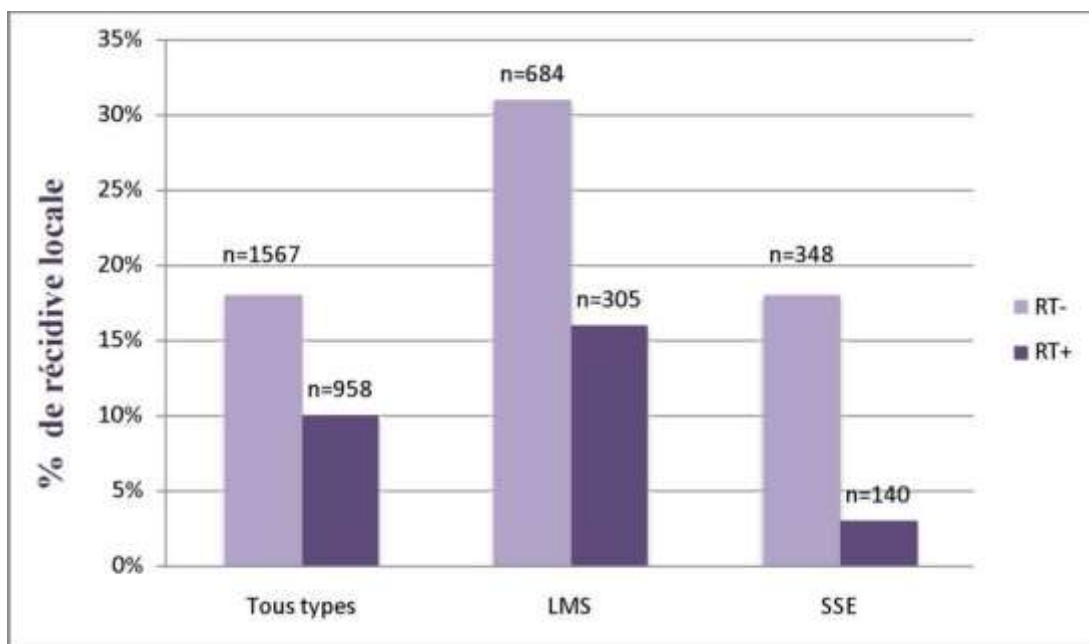
2.3. Adénosarcomes :

Une seule étude publiée en 2013 par Tanner et al.[364] 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[384] ne proposent pas de traitement adjuvant pour ce type d'adénosarcomes contrairement aux adénosarcomes avec prolifération sarcomateuse qui doivent être traités selon les recommandations des sarcomes utérins de haut grade.

Effet de la radiothérapie sur la récurrence locale et la survie à partir des données de la littérature est représenté dans le tableau 20 (p : 174).



RT : Radiothérapie adjuvante

Figure 69: Taux de récurrence locale des différents types histologiques de sarcomes utérins avec ou sans radiothérapie adjuvante à partir des données de la littérature

[365]

Références	Traitements	Effectifs	Rechute locale	Survie 2
Livi [366]	Chirurgie seule	21	70%	np
	Chirurgie+	23	40%	np
	Radiothérapie			
HOFFMANN [221]	Chirurgie seule	22	3/22 (14%)	3 %
	Chirurgie + radiothérapie	32	0/32	90 %
ECHT 63 patientes [306]	Chirurgie seule	27	9/27 (33%)	25 %
	Chirurgie + Radiothérapie	36	0/36	44 %
CHI 38 patientes [367]	Chirurgie seule	10	5/10 (50 %)	63 % (stadesI) 50 % (stadesII)
	Chirurgie + radiothérapie	28	6/38 (21 %)	62 % (stadesI) ; 40 %(stades II)
FERRER 103 patientes [368]	Chirurgie seule	48	32/48 (66 %)	37 %
	Chirurgie + radiothérapie	55	14/55 (25 %)	73 %
SHIMM [369]	Chirurgie seule	10	7/10 (70 %)	np
	Chirurgie + radiothérapie	14	7/14 (50 %)	
GERSZTEN [370]	Chirurgie seule	31	17/31(55%)	np
	Chirurgie + radiothérapie	29	1/29 (3 %)	

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

Tableau 20: Effet de la radiothérapie sur la récurrence locale et la survie

2.4. Modalités de l'irradiation

Les modalités d'irradiation externe dans le traitement des sarcomes utérins restent non standardisées, elles sont, le plus souvent, calquées sur celles utilisées dans le traitement des adénocarcinomes de l'endomètre. SOR 2006[125]

- **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 [125]
- **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. [368][367]. La dose par fraction varie selon le volume et les différentes études de 1,8 à 2 Gy par fraction, à raison d'une fraction par jour et de 5 fractions par semaine.
- **Techniques :** Énergie : photons de haute énergie ≥ 15 MV. L'irradiation pelvienne se fait par deux ou quatre faisceaux orthogonaux (deux opposés antéropostérieur et postéro-antérieur plus ou moins deux faisceaux latéraux) en utilisant une technique isocentrique. L'irradiation par quatre faisceaux, quand elle est possible, est à privilégier afin de réduire la dose délivrée aux organes critiques (grêle, rectum et côlon). Tous les faisceaux sont traités le même jour.

2.5. Curiethérapie :

La place de la curiethérapie du fond vaginal reste à définir. Très peu d'études rétrospectives ont évalué l'intérêt de cette curiethérapie vaginale, seule ou en complément d'une irradiation pelvienne externe et à ce jour aucune étude randomisée n'a été réalisée. Chi et al. [367] 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 [145] en 2011 rejoint ces résultats. Contrairement à Livi et al [371] 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 [360] une curiethérapie n'est indiquée que chez les patientes jugées inopérables d'emblée en association avec la radiothérapie externe.

3. Chimiothérapie :

Le taux important de rechutes métastatiques précoces dans cette pathologie est probablement lié à la présence de micrométastases au moment du diagnostic. Comme pour les autres tumeurs solides à haut risque métastatique, se pose la question de l'influence d'une chimiothérapie sur la survie globale et sur la survie sans récurrence. Malheureusement, le rôle de la chimiothérapie demeure un sujet d'actualité pour lequel il n'existe pas de consensus international, les indications variant d'un pays à l'autre, de l'expertise et des croyances des investigateurs mais aussi des interprétations souvent contradictoires de la littérature.

3.1. Chimiothérapie adjuvante :

3.1.1. Léiomyosarcomes :

Classiquement, la chimiothérapie adjuvante n'est pas indiquée pour les LMS totalement réséqués et limités à l'utérus mais elle doit être considérée comme option thérapeutique dans les LMS de haut grade au vu du risque important de récurrences à 2 ans (50–70%) même dans les stades FIGO I et II. [372] La doxorubicine

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

Une seule étude randomisée de monochimiothérapie adjuvante a été menée dans les sarcomes utérins par le Gynecologic Oncology Group (GOG) [373]. Elle comparait une chimiothérapie adjuvante par doxorubicine seule (60 mg/m² toutes les trois semaines, durant 8 cycles), à une simple observation chez les patientes opérées pour sarcome utérin, quelque soit son type histologique, de stade I ou II. L'analyse des résultats n'a pas permis de mettre en évidence une différence statistiquement significative sur la survie sans récurrences dans le groupe des LMS (44 % de rechutes avec chimiothérapie adjuvante, contre 61% sans traitement adjuvant).

Une autre étude menée cette fois sur une association à base de docétaxel et gemcitabine chez 25 femmes atteintes d'un LMS utérin de haut grade [374]. La gemcitabine est administrée à la dose de 900 mg/m² passés en 90 minutes les jours 1 et 8 avec le docétaxel le 8^{ème} jour à raison de 75 mg/m² en association avec le facteur de croissance hématopoïétique. Les résultats étaient prometteurs avec une survie sans progression à 2 ans de 59% chez les femmes atteintes de stade I ou II de la maladie.

Actuellement une étude prospective multi institutionnelle est menée par Hensley et al [375] sur une polychimiothérapie à base de docétaxel et gemcitabine suivis par la doxorubicine. L'essai comprend 46 femmes avec un LMS de haut grade limité à l'utérus. Toutes les patientes ont reçu quatre cycles de gemcitabine + docétaxel suivis par quatre cycles de doxorubicine, et ont été évaluées par TDM tous les trois mois les 2 premières années puis chaque 6 mois. Les résultats provisoires présentés à l'occasion du colloque scientifique et médical de la Société d'Oncologie des Tissus Conjonctifs (CTOS) à Chicago sont encourageants avec une

survie sans progression de 78% à 2 ans et 57% à 3 ans. Ce qui est largement supérieur aux données retrouvées jusque là dans la littérature.

Les résultats définitifs seront publiés ultérieurement.

S'appuyant sur ces résultats prometteurs, une autre étude prospective randomisée est menée actuellement par le GOG, en collaboration avec l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC) et le Cancer Research UK (Essai GOG-0277 : NCT01533207). Les chercheurs comparent 2 groupes de patientes ayant subi une résection chirurgicale pour un LMS de haut grade, le premier groupe a reçu une polychimiothérapie selon le protocole de Hensley et al [375] (Docétaxel+gemcitabine suivis par la doxorubicine), le 2ème groupe n'a reçu aucun traitement adjuvant.

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

Dans l'attente des résultats de ces études, le NCCN 2013 [360] recommande dans le stade FIGO I des LMS une simple observation des patientes tandis qu'une chimiothérapie adjuvante peut être proposée chez les patientes avec un LMS de haut grade.

Deux patientes ont reçu de chimiothérapie adjuvante dans le groupe de léiomyosarcomes qu'on a pu suivre.

3.1.2. Sarcomes du stroma endométrial :

On distingue 2 types histologiques aux SSE aux comportements différents :

- Les sarcomes du stroma endométrial de bas grade qui sont de très bon pronostic et pour lesquels une chimiothérapie est peu utile. Malgré un taux de récurrence à distance de 15 à 30 % [337], la survie globale à 5 ans excède les 90% en raison de sa faible agressivité [375] Ces tumeurs sont souvent hormonodépendantes et l'indication d'une hormonothérapie semble plus appropriée.
- Les sarcomes du stroma indifférenciés de haut grade ont un comportement plus agressif, et l'indication d'une chimiothérapie adjuvante serait justifiée. Toutefois très peu d'études ont été menées à ce sujet et les schémas de chimiothérapie adjuvante utilisés dans les essais cliniques varient considérablement.

Gadducci et al. [317] ont indiqué que l'ifosfamide et la doxorubicine étaient considérées comme très actives dans les SSE.

Une étude a été menée par Li et al [329] 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 [360] ne recommande aucune chimiothérapie dans les sarcomes du stroma de bas grade alors qu'une chimiothérapie adjuvante est indiquée dans les sarcomes du stroma endométrial de haut grade à partir du stade II comme pour les léiomyosarcomes.

3.1.3. Adénosarcomes :

Comme pour les sarcomes du stroma endométrial, on distingue :

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

Plusieurs chercheurs ont rapporté des réponses favorables à différentes chimiothérapies systémiques, y compris la doxorubicine liposomale [395, 396]. Mais le recours aux schémas standards de chimiothérapie systémique tels que la doxorubicine, l'ifosfamide, ou gemcitabine / docétaxel semble raisonnable pour la plupart des auteurs. [364]

3.2. Chimiothérapie aux stades avancés, métastatiques ou récidivants :

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

Plusieurs protocoles ont été étudiés que ce soit en monochimiothérapie ou en polychimiothérapie, les agents les plus actifs sont représentés dans le tableau (n° :21,p :182).

Plus récemment, la trabectédine a démontré son efficacité chez les patientes atteintes de LMS utérins localement avancés ou métastatiques, elle peut être une option thérapeutique après échec du traitement de première ou de deuxième ligne avec les protocoles classiques à base de gemcitabine et docétaxel ou de doxorubicine [378,379].

En 2012, Monk et al [380] ont réalisé une étude de phase II dans le but d'évaluer l'efficacité de la trabectédine dans le traitement de première ligne des LMS utérins persistants et récurrents: Seulement 10% des patients ont eu une réponse partielle, 50% avaient stabilisé la maladie, et la durée moyenne de survie sans progression était de 5,8 mois.

Le témozolomide (75 mg/m²/j, 21 j/28) semble également être une arme thérapeutique peu toxique et efficace dans les léiomyosarcomes en 2ème ou 3ème ligne thérapeutique [381].

Dans notre série, une chimiothérapie palliative à base de doxorubicine a été indiquée chez une patiente ayant récidivé à distance, pour lesquelles une reprise chirurgicale était impossible.

Agents chimiothérapeutiques	Etudes	Répondeurs/ patients évaluables (N)	Répondeurs/ patients évaluables (N)
Doxorubicine	Omura et al. [382]	7/28	25
Ifosfamide	Sutton et al. [383]	6/35	17
Doxorubicine– Ifosfamide	Leyvraz et al. [384] Sutton et al. [385]	12/25 10/33	48 30
Gemcitabine	Look et al. [386]	9/42	20
Mitomycine, doxorubicine et cisplatine	Edmonson et al. [387]	8/35	23
Doxorubicine liposomale	Sutton et al. [388]	5/32	16
Gemcitabine– Docétaxel	Hensley et al [389] Hensley et al [390] Hensley et al [391]	17/42 13/48 15/42	40 27 36
Trabectédine	Grosso et al. [392]	3/22	14
Témozolomide	Anderson et al [393] Talbot et al [394]	2/12 2/11	17 18

Tableau 21 : Agents chimiothérapeutiques actifs dans les LMS utérins métastatiques et récidivants

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

Agents chimiothérapeutiques	Etudes	Répondeurs/ patients évaluables (N)	Taux de réponse (%)
Aminothiadiazole	Asbury et al [395]	0/20	0
Amonafide	Asbury et al [396]	1/26	4
Cisplatine	Thigpen et al [397]	1/33	3
Diaziquone	Slayton et al. [398]	0/24	0
Etoposide / voie intraveineuse	Thigpen et al [399]	0/28	0
Etoposide/ voie orale	Rose et al [400]	2/29	7
Mitoxantrone	Muss et al [401]	0/12	0
Paclitaxel	Gallup et al [402]	4/48	8
	Sutton et al [403]	3/33	9
Thalidomide	McMeekin et al [404]	0/29	0
Topotécán	Miller et al [405]	4/36	11
Trimétrexate	Smith et al [406]	1/23	4
Vinorelbine	Fidias et al [407]	1/16	6

Tableau 22 : Agents chimiothérapeutiques inactifs dans les stades avancés des LMS utérins

4. Traitements combinés Chimiothérapie/ Radiothérapie:

Un essai français de phase III de l'Institut de cancérologie Gustave Roussy avec une étude cas-témoin prospective a été réalisé sur un nombre limité de patientes [408]. Il portait sur 81 patientes, de moins de 65 ans, atteintes d'un sarcome utérin de stade FIGO \leq III dont l'exérèse chirurgicale avait été complète. Le but de l'essai était de comparer un groupe traité par une chimiothérapie adjuvante API (adriamycine, cisplatine et ifosfamide) avec adriamycine, cisplatine et ifosfamide suivie de radiothérapie au groupe traité par radiothérapie seule en traitement adjuvant. La curiethérapie vaginale était en option dans les deux groupes.

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

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

* Adriamycine: 50 mg/m² J1 Ifosfamide: 3g/m² J1-2 Cisplatine: 75 mg/m² J3
Facteur de croissance G-CSF : 150 pg/m²/j J7-14
SSP= Survie sans progression SG= Survie globale

Tableau 23 : Impact de l'association Chimiothérapie+Radiothérapie sur les taux de récurrence et de survie des sarcomes utérins.

L'auteur Pautier conclut que la chimiothérapie adjuvante par protocole API suivie de radiothérapie est un protocole réalisable dans les sarcomes utérins avec une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression à 3 ans, cependant cette chimiothérapie par API a été associée à une forte toxicité (grade 3/4) à type : Anémie(58%), Neutropénie(58%), Neutropénie fébrile(24%), Thrombocytopénie(76%), Nausées–vomissements(21%), Rénale(3%), Décès toxiques(5%).

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

5. Hormonothérapie:

Plus de 80 % des sarcomes du stroma endométrial de bas grade expriment des récepteurs hormonaux aux œstrogènes et/ou à la progestérone [409]. Ces tumeurs sont de bon pronostic, mais elles peuvent récidiver localement, très longtemps après l'exérèse initiale.

Pendant longtemps, le SSE a été considéré comme le seul sous-type des sarcomes utérins répondant à l'hormonothérapie [410]. Néanmoins une partie des léiomyosarcomes expriment les récepteurs d'œstrogènes (7–71%) récepteurs de la progestérone, (17–60%), récepteurs androgènes (40%) [411] et l'hormonothérapie constitue une alternative intéressante à la chimiothérapie dans les LMS exprimant ces récepteurs.

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

et anastrozole). Dans l'étude de Chu et ses collègues [412], la survie sans récurrence était de 75% dans les SSE de stade I traités par chirurgie puis hormonothérapie à base de mégestrol contre 29% dans le groupe chirurgie exclusive. Ils recommandent ainsi un traitement adjuvant à base de mégestrol 160 mg par jour pendant 2 ans dans les stades précoces de SSE.

Entre 40 % à 100 % des patientes atteintes de LMS traitées par les inhibiteurs de l'aromatase ont répondu au traitement (réponse complète ou partielle) dans deux études rétrospectives menées récemment par O'Cearbhaill et al. [411] et Ioffe et al. [413]

En 2012, Altman et al [414] ont publié une étude rétrospective sur l'efficacité d'un traitement par anti-aromatases sur l'évolution des SSE et LMS, 67% des SSE ont répondu au traitement tandis que 11% seulement des LMS ont présenté une réponse partielle au traitement, il a été conclu que les IA ont un rôle efficace dans le traitement du SSE et pourraient aider à stabiliser la progression des LMS exprimant les récepteurs hormonaux.

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

Hormonothérapie dans les sarcomes du stroma endométrial métastatiques :

Comme nous l'avons cité plus haut, les sarcomes du stroma endométrial sont des tumeurs qui expriment souvent les récepteurs aux œstrogènes. Des possibilités de blocage œstrogénique existent avec les inhibiteurs des récepteurs aux œstrogènes comme le fulvestrant, et les inhibiteurs de l'aromatase, stéroïdiens (exémestane) ou non stéroïdiens (anastrozole et létrozole). C'est en 2001 qu'a été

décrit le premier cas de récurrence de SSE contrôlé par hormonothérapie par le létrozole [415]. Depuis, d'autres observations témoignent d'un bon contrôle sous létrozole de SSE au stade métastatique [416, 417]. L'observation la plus récente, publiée dans une revue française en 2007 [418], fait état d'un sarcome du stroma endométrial métastatique aux poumons de manière bilatérale, 12 ans après le traitement initial par hystérectomie. La résection chirurgicale a permis un bon contrôle des métastases pulmonaires droites, une disparition complète de la métastase pulmonaire gauche était constatée 3 mois après la mise sous létrozole et cette réponse complète était maintenue à 2 ans.

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

études	N	Récepteurs ciblés	Hormone	Réponse clinique	Durée de réponse
Uchida [419] (1996)	1	Récepteurs à la progestérone	Médorxyprogestérone	RP	3-75 ans
Hardman[420] (2007)	1	Récepteurs à l'oestrogène	Anastrozole	RP	1 an
Koivisto-Korander[421] (2007)	1	Récepteurs à la progestérone	Mifépristone	RP	3ans
O'Cearbhaill [411] (2010)	34	Récepteurs à l'oestrogène	Anti-aromatase (74% Létrozole)	9% RP	5moins

Tableau 24: Données de la littérature sur l'hormonothérapie dans les LMS utérin

études	N	Traitement	Réponse clinique	Durée de réponse (mois)
Progestatifs				
Pink [220] (2006)	3	MPA	PM RC MS	0 50 9
Brons [422] (1980)	2	MPA	RC RP	9 12
Scriber [423] (1998)	1	Meg	9% RP	20
Chu [412] (2003)	8	Meg (N=4) NOS (N=4)	RC=4 MS=3 NP=1	18-180
Anti-aromatases				
Pink [220] (2006)	5	Létrozole	RP RP RP RP PM	37 9 10 3 0
Maluf [415] (2001)	1	Létrozole	RP	9
Spano [416] (2003)	2	Aminoglutéthimide	RC RC	168 84
Leunen[417] (2004)	1	Létrozole	RP	36
Analogues GnRH				
Burke [424] (2004)	1	Triptoréline	RP	12

MPA=Médroxyprogestérone PM : progression de la maladie

RC : rémission complète Meg : Mégestrol acétate

RP : Rémission partielle RP : Réponse partielle

GnRH: Gonadolibérine NP=Non précisé

MS : Maladie stabilisée

Tableau 25 : Données de la littérature sur l'hormonothérapie dans les SSE

6. Thérapies ciblées:

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

Ces thérapeutiques ciblées constituent un domaine de recherche et d'espoir dans le traitement des sarcomes utérins. Plusieurs essais principalement de phase II ont été réalisés. (Tableau26, p : 191)

Le thalidomide est une des premières substances explorées comme antiangiogène dans différents types de tumeurs solides dont les sarcomes. Deux études de phase II, menées sur un petit nombre de patientes (respectivement 17 et 29 patientes) atteintes de sarcomes utérins[425] ou de léiomyosarcomes exclusivement utérins [424],avancés, en rechute ou métastatiques, ont testé l'efficacité du thalidomide en monothérapie. Les deux études concluent à une inactivité du thalidomide (aucune réponse objective observée et une médiane de survie sans progression inférieure à trois mois).

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase tels que l'imatinib, sunitinib, 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%. [426, 427,428]

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 [429]) ou avec la gemcitabine et le docétaxel (Verschraegen et al 2008 [430]).

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

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

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

À l'avenir, les cibles potentielles du traitement des sarcomes utérins pourraient être le gène Wilms Tumor 1 (WT1, facteur de transcription impliqué dans l'oncogenèse) et la cyclo-oxygénase-2 (COX-2, enzyme favorisant la prolifération tumorale et la mise en place du processus métastatique). [18] Une surexpression de la COX-2 a été retrouvée dans les LMS utérins et le WT1 dans les LMS et les SSE. [74,431]

Ainsi une immunothérapie ciblant le WT1 peut être envisagée dans le traitement des sarcomes utérins et les inhibiteurs de la COX-2 (sulindac, le célécoxib) peuvent être utilisés dans les léiomyosarcomes COX-2-positifs. [20]

Etudes	Protocole	Phase/Population	Taux de réponse
Verschraegen et al. [430]2008	Gemcitabine+ docétaxel + bévacizumab, toutes les 2 semaines	Phase I/II Sarcomes tissus mous	11/25 (44%)
Hensley et al. [426]2009	Sunitinib 50 mg/j 4 semaines / 6	Phase II, Léiomyosarcomes utérins	2/23 (8.7%) 4/23 (17%) : Survie sans progression à 6mois
D'Adamo et al.2005 [429]	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. [427]2009	Sorafenib 400 mg 2x/j	Phase II Léiomyosarcomes	1/37 (2.7%)
Sleijfer et al. [428]2009	Pazopanib 800 mg/j	Phase II Léiomyosarcomes	1/41 (2.4%)

Tableau 26: Données de la littérature sur l'efficacité des thérapeutiques ciblées dans les sarcomes utérins.

7. Evolution :

- Dissémination : les sarcomes utérins se disséminent par voie péritonéale aux ganglions lymphatiques régionaux et par voie hématogène particulièrement aux poumons, foie, cerveau, reins et os [432] par contiguïté vers les organes de voisinage.
- Rechutes : fréquentes surtout concernant les leiomyosarcomes qui rechutent dans 70 % des cas dans les 03 ans. 85% des rechutes sont métastatiques essentiellement pulmonaires (65%), plus rarement abdominales ou hépatiques. Les rechutes ganglionnaires sont rares. [433]Contrairement aux sarcomes du stroma endométrial SSE qui rechutent

en intrapelvien dans 25% à 50% des cas, avec atteinte des organes pelviens, le péritoine et le grand épiploon. En fait les sarcomes endométriaux indifférenciés rechutent plus fréquemment et plutôt à distance que les SSE de bas grade. En ce qui concerne les adénosarcomes, ils récidivent dans 25% à 40% des cas [434,435]. Les récurrences sont généralement pelviennes ou vaginales, mais une métastase à distance survient chez 5% des cas. [433, 435,436].

VII. SURVEILLANCE :

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

La surveillance préconisée par les standards du NCCN publiés en 2013 [360] comporte un examen clinique tous les 3 mois pendant deux ans puis tous les 6-12 mois, une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne doit être réalisée tous les 3-6 mois pendant 3 ans, tous les 6 mois pendant 2 ans puis tous les ans.

Pour les patientes sous chimiothérapie et notamment sous anthracyclines, un bilan biologique s'impose avec un examen cardiaque et échographie transthoracique. D'autres examens peuvent être demandés en fonction des signes d'appels.

VIII. PRONOSTIC:

1. Survie :

Les sarcomes utérins ont un pronostic sombre. La survie est plus faible que celle rapportée dans les adénocarcinomes de l'endomètre. L'histoire naturelle des sarcomes utérins est relativement mal connue, du fait de la faible incidence de cette pathologie.

Les études comprenant un nombre assez important de cas sont toujours rétrospectives et multicentriques, avec un recueil des données s'étendant sur une très longue période (souvent vingt ou trente ans). Il existe donc, au sein de ces études une grande hétérogénéité de la prise en charge et parfois un changement de classification histologique durant cette période, ce qui rend les comparaisons difficiles.

Dans notre série, nous n'avons pu suivre que la moitié des patientes.

La survie varie en fonction de l'âge, avec un pronostic d'autant plus défavorable que l'âge est élevé (42 mois de survie médiane pour les patientes de moins de 60 ans, contre 15 mois pour les patientes de plus de 60 ans). [437–443].

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

- Léiomyosarcome utérin est également une tumeur de pronostic assez médiocre. La survie globale des patientes varie entre 22 % et 40 % à 5 ans, quelque soit le stade [439,444–451].

La survie globale, rapportée pour l'ensemble de la population atteinte d'un ESS, est plus élevée que pour les autres sous-groupes histologiques (de 57 % à 70 % à 5 ans selon les études) [PAUTIER2000][NORDAL1996] [ECHT1990] . Ceci est essentiellement dû au très bon pronostic global des sarcomes du stroma de bas grade de malignité. Ainsi, pour les tumeurs de bas grade, la survie à 05 ans a été respectivement de 80% et 90% dans les séries d'Evans et al. Et Pautier et al. [452].

Alors que pour les tumeurs de haut grade, la survie à 05 ans a été respectivement de 48 % et 10 % dans les séries de De Fusco et al. et Pautier et al. [453]

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

Etudes	Nombre patients	Survie à 5ans (%)
Wu et al. 2006 [318]	51	67.4
Kapp et al. 2008 [157]	1396	65.7
Nieminen et al. 1974 [137]	71	66.2
Kahanpää et al. 1986 [138]	51	39
Gadducci et al. 1996 [317]	126	40
Nordal and Thoresen 1997 [139]	476	45.9-50.4
Chauveinc et al. 1999 [140]	32	33
Mayerhofer et al. 1999 [192]	71	65
Pautier et al. 2000 [141]	78	35
Benoit et al. 2005 [144]	34	30.2
Kokawa et al. 2006 [148]	36	16
Denschlag et al. 2007 [454]	30	40
Abeler et al. 2009 [146]	235	43
Albrektsen et al. 2009 [455]	249	68

Tableau 27: Survie globale à 5ans dans les léiomyosarcomes utérins.

Etudes	Nombre patients	Survie à 5ans (%)
Nieminen et al. 1974 [137]	17	52.9
Kahanpää et al. 1986 [138]	23	61
Nordal and Thoresen 1997 [139]	124	73–83.7
Chauveinc et al. 1999 [140]	14	84
Pautier et al. 2000 [141]	7	57
Bodner et al. 2001 [274]	31	62
Sagae et al. 2004 [255]	20	94.7
Benoit et al. 2005 [144]	12	58.5
Kokawa et al. 2006 [148]	15	25
Denschlag et al. 2007 [454]	28	82
Chan et al 2008 [331]	831	76.2
Abeler et al. 2009 [146]	85	76
Albrektsen et al. 2009 [455]	126	74

Tableau 28 : Survie globale à 5ans dans les sarcomes du stroma endométrial.

2. Potentiel évolutif locorégional et général :

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

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

L'organe le plus souvent envahi par une évolution métastatique est le poumon. [140] 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 [442], 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.

Etudes	Taux de rechutes	Rechutes locales	Locales + métastases	Métastases seules
Chauveinc et al [140]	-	25.7%	-	48,6%
Pautier et al. [141]	64%	18%	16%	30%
El Husseiny et al [142]	71%	27.5%	-	31%

**Tableau 29 : Taux de rechutes locorégionales et à distance dans les sarcomes
Utérins**

IX. FACTEURS PRONOSTIQUES :

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

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

1. Tous sarcomes utérins confondus :

1.1. Caractéristiques de la population :

1.1.1. Age :

La majorité des études retrouvent l'âge de la patiente au moment du diagnostic comme facteur pronostique [157, 331,456]. La survie globale et la survie sans récurrence sont significativement associées à l'âge. Les patientes jeunes ont un meilleur pronostic que les patientes plus âgées avec une limite située à 50 ans pour Kokawa et al [148].

L'âge a été étudié dans 6 études. Le cut-off été établi à 50 ans dans 3 études [457] avec un troisième groupe 50-60 ans dans l'étude de Chauveinc et al. et 50-70 dans l'étude de Nordal et al. Alors qu'il a été établi à 60 ans dans les études de Pautier et Wolfson et a été étudié comme une variable linéaire dans l'étude de Nordalet al.

1.1.2. Statut ménopausique :

Les études de Chauveinc [140] et de l'Institut Curie et de George [458] retrouvent le statut ménopausique comme facteur pronostique avec une survie plus faible pour les patientes ménopausées au moment du diagnostic.

1.2. Critères histologiques :

1.2.1. Type histologique :

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

Dans une étude italienne [459], le risque de décès était significativement plus faible chez les patientes atteintes de sarcome du stroma endométrial de bas grade par rapport aux patientes atteintes de LMS confirmant ainsi les résultats de l'étude norvégienne [139] où la survie des patientes atteintes de SSE était meilleure par rapport aux autres types histologiques.

1.2.2. Taille tumorale :

Dans les stades précoces (I et II), tous sarcomes utérins confondus, Rovirosa et al [460] retrouvent une influence de la taille tumorale sur la survie. Une taille tumorale supérieure à 8 centimètres est un facteur de mauvais pronostic.

1.2.3. Invasion myométriale :

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

Certains auteurs [140,142] ont décrit l'invasion myométriale comme un facteur pronostique important pour l'adénocarcinome de l'endomètre mais n'ont pas trouvé d'impact sur la survie dans les sarcomes utérins.

Cependant d'autres auteurs [447-449] retrouvent un impact de l'invasion myométriale sur la survie notamment la survie sans récurrences locales, en effet, le taux de récurrences locales est significativement plus élevé dans les lésions où il existe un envahissement de plus de 50% de l'épaisseur du myomètre.

1.2.4. Nécrose tumorale :

La présence d'une nécrose tumorale a été indépendamment associée à un mauvais pronostic chez les patientes atteintes de SSE [146]. Cette caractéristique pathologique a également été liée au pronostic des LMS [35] mais les données de la littérature sont contradictoires [146].

1.2.5. Envahissement vasculaire ou lymphatique :

Dans la série de Rovirosa [460] un envahissement vasculaire ou lymphatique est retrouvé dans 89 % des cas dans les stades avancés (stades III et IV) contre 23 % dans les stades précoces. Aucun envahissement des espaces vasculaires ou lymphatiques n'a été retrouvé chez les patientes en vie à long terme. C'est le seul facteur pronostique significatif de survie sans évolution métastatique. Cependant, cet envahissement des espaces vasculaire et lymphatique ne semble pas jouer de rôle sur la survie globale ni sur la survie sans récurrences locales sauf pour les léiomyosarcomes selon l'étude de Denschlag [454] en 2007.

1.2.6. Grade histologique :

Le grade histologique est souvent retrouvé comme facteur pronostique, avec une survie plus faible pour les sarcomes de haut grade [60, 62,251]. En parallèle d'autres études ne retrouvent pas cette association entre le grade histologique et le pronostic. [141,318]

Plus particulièrement, l'index mitotique semble être un facteur pronostique pour la plupart des auteurs [454,459] sauf pour Chauveinc [140] pour lequel, l'index mitotique n'est pas prédictif de survie ou de contrôle local.

Etudes	Index mitotique	N	Evolution
Major et al. [322]	<10	3	Pas de récurrence Taux de récurrence à 3ans : 61% Taux de récurrence à 3ans : 79%
	10-20	21	
	>20	35	
Gadducci et al. [317]	<10	26	SSM à 5ans : 80% SSM à 5ans : 48% SSM à 5ans : 20%
	10-19	46	
	> 20	54	
Abeler et al. [146]	≤5	67	SG à 5ans : 73% SG à 5ans : 60% SG à 5ans : 48% SG à 5ans : 48% SG à 5ans : 23%
	6-10	48	
	11-15	28	
	16-20	38	
	>20	61	
Ayhan et al. [461]	≤ 5	22	SG moyenne : 7.20 ans SG moyenne : 1.73 ans
	> 6	33	

Tableau 30: Evolution des sarcomes utérins en fonction de l'index mitotique.

1.2.7. Immunohistochimie :

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

La positivité de ces récepteurs a été associée à une meilleure survie chez les patientes atteintes de LMS [462, 436,56], et l'expression des récepteurs oestrogéniques a été associée à une survie globale améliorée tous types histologiques confondus. [463] La surexpression de la protéine p53 a été considérée comme un facteur pronostique des sarcomes utérins dans plusieurs études avec une survie significativement plus faible, en cas d'expression de la p53 [26,464, 465]. Cependant, Nordal et al. [139] n'ont trouvé aucun impact de l'expression de la p53 sur le pronostic des sarcomes utérins, ils estiment que la p53 peut jouer un rôle important dans la carcinogénèse mais n'a pas d'impact sur le pronostic.

Une faible expression de Ki-67 a été liée à une meilleure survie dans les LMS et une survie sans récurrence prolongée dans les SSE. [45, 436,466]

La surexpression de la protéine p16 a été associée à un effet négatif sur la survie des patientes atteintes de LMS, et les gènes Twist qui inhibent l'apoptose, pourraient être associés à une dégradation de la survie dans les LMS. [45]

Dans des études récentes, COX-2, WT1 et Bcl-2 (marqueur de l'apoptose) ont été évalués dans les sarcomes utérins. La COX-2 a été reconnue comme un marqueur pronostique négatif dans les LMS [252] [467] et le WT1 dans tous les types histologiques. [74]

Par ailleurs, un immunomarquage positif par la protéine Bcl-2 dans les LMS a été associé à une prolongation de la survie sans récurrence et de la survie globale. [44, 409,468]

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

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

La première étude réalisée par Malmström [469] a étudié la ploïdie et le pourcentage des cellules en phase S par cytométrie en flux chez 37 patientes atteintes de sarcomes utérins de stade I à IV.

Le pourcentage de cellules en phase S était trois fois plus élevé dans les tumeurs aneuploïdes que dans les tumeurs diploïdes. La proportion des tumeurs aneuploïdes était significativement plus élevée dans les stades avancés. Le taux de survie à 5 ans était de 11 % pour les tumeurs aneuploïdes versus 59 % pour les tumeurs diploïdes. Le pronostic était également significativement plus mauvais pour les tumeurs avec un pourcentage élevé de cellules en phase S.

Enfin l'étude de Blom [470] qui a étudié la ploïdie et le pourcentage des cellules en phase S chez 49 cas de léiomyosarcomes, conforte ces résultats en identifiant ces deux facteurs comme ayant une valeur pronostique indépendante.

1.2.9. Stade FIGO :

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

d'autant plus défavorable et la survie d'autant plus diminuée, que le stade FIGO est avancé.

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

Etudes	Stade FIGO	N	Pronostic
Salazar et al [471]	I	113	SG à 5ans : 53%
	II-IV	50	SG à 5ans : 8%
Gadducci et al [317]	I-II	90	SSM à 5ans : 54%
	III	16	SSM à 5ans : 6%
	IV	20	SSM à 5ans : 0%
Kapp et al [157]	I	951	SS à 5ans : 75.8%
	II	43	SS à 5ans : 60.1%
	III	99	SS à 5ans : 44.9 %
	IV	303	SS à 5ans : 28.7%
Salazar et al [472]	I	103	SG à 5ans : 56%
	II-IV	45	SG à 5ans : 7%
Kahanpaa et al [138]	I	23	SG à 5ans : 74%
	II-IV	45	SG à 5ans : 39%
Blom et al [470]	I-II	29	SG à 5ans : 52%
	II-IV	20	SG à 5ans : 0%
Mayerhofer et al. [192]	I	49	SG à 5ans : 75%
	II	5	SG à 5ans : 14%
	III-IV	17	SG à 5ans : 0%
Giuntoli et al [253]	I	130	SS médiane à 5ans : 7.8ans
	II	13	SS médiane à 5ans : 3.7ans
	III	18	SS médiane à 5ans : 2.3ans
	IV	41	SS médiane à 5ans : 1.3ans

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

Tableau 31 : Impact du stade FIGO sur la survie dans les léiomyosarcomes Utérins

1.3. Prise en charge thérapeutique :

1.3.1. Annexectomie bilatérale :

La valeur pronostique de l'annexectomie bilatérale a été évaluée seulement dans les LMS et SSE. L'impact de l'ovariectomie sur la survie des patientes atteintes de LMS âgées de moins de 50 ans a été rapporté dans quelques études [317, 253, 157] les auteurs avaient conclu qu'une préservation ovarienne n'affectait pas la survie dans ce sous-groupe des sarcomes utérins.

D'autre part, une annexectomie bilatérale serait associée à une amélioration de la survie dans les SSE selon les études de Li et al. 2008, Gadducci 2011 et Beck 2012.[329, 459,328] Certains rapports, cependant, ont indiqué que la préservation ovarienne n'a pas d'influence négative sur la survie des stades précoces des SSE [20, 330, 331].

1.3.2. Statut ganglionnaire et lymphadénectomie :

La valeur pronostique de la lymphadénectomie dans les différents sous-types de sarcomes utérins reste ambiguë [471]. Dans une étude réalisée par Kokawa et al. [148] une lymphadénectomie a été réalisée chez 42% des patientes atteintes tous types confondus sans aucune amélioration statistiquement significative de la survie.

Kapp et al. [157] ont indiqué que la survie à 5 ans des patientes atteintes de LMS était de 26% en cas de métastases ganglionnaires contre 64,2% en analyse univariée, mais en analyse multivariée le statut ganglionnaire n'était pas associé à la survie. Dans d'autres études, la lymphadénectomie n'a pas eu d'effet sur la survie des patientes atteintes de LMS [253, 255, 457].

En 2008, Chan et al. [331] ont indiqué qu'une atteinte ganglionnaire au moment de la chirurgie dans les stades précoces des SSE indifférenciés (n = 831) était associée à une faible survie. Dans la même année, Shah et al. [348] ont évalué les SSE de haut et de bas grade (n = 970) et ont rapporté que la survie à 5 ans était meilleure en l'absence d'atteinte ganglionnaire (80% contre 35%). Cependant, les deux groupes de chercheurs ont conclu que la lymphadénectomie n'a eu aucun impact sur la survie des patients atteints de SSE.

2. Facteurs pronostiques selon le type histologique :

2.1. Léiomyosarcomes :

Dans l'étude de Wu [318], les facteurs pronostiques significativement associés à une augmentation de la survie et à une diminution des récurrences étaient un âge inférieur à 50 ans au moment du diagnostic, un index mitotique inférieur à 15, un stade FIGO précoce (stade 1), un bas grade et une petite taille tumorale (inférieure à 8 cm). pour Bodner [55], d'autres facteurs : une absence d'envahissement vasculaire et une faible invasion myométriale.

2.2. Sarcomes du stroma endométrial :

Le pronostic global des sarcomes du stroma endométrial reste meilleur que celui des autres sarcomes utérins.

Le facteur pronostique prépondérant des sarcomes du stroma endométrial est le grade. Les autres facteurs pronostiques retrouvés sont un stade précoce, une faible invasion myométriale, un index mitotique faible [474], une résection en marges saines lors de la chirurgie première, une petite taille tumorale, l'absence d'atypies cellulaires et le statut ménopausique [473].

2.3. Adénosarcomes :

Le facteur pronostic des adénosarcomes le plus souvent retrouvé dans la littérature est la nécrose tumorale, dans l'étude d'Abeler et al [146], la survie à 5 et 10 ans était de 92% et 72% lorsque la nécrose était absente contre 43% et 29% en cas de nécrose tumorale.

L'invasion myométriale a également été associée à une diminution du taux de survie globale. [206]

CONCLUSION

Les facteurs pronostiques des sarcomes utérins que l'on peut retenir sont donc :

- Le **stade FIGO** au moment du diagnostic : il représente le facteur pronostique essentiel, retrouvé dans toute la littérature.
- Le **grade**
- La **profondeur d'envahissement du myomètre** : elle joue un rôle significatif sur la survie sans récurrences locales et sur le délai entre la fin du traitement et la survenue de la première récurrence locorégionale. Un envahissement de plus de la moitié de l'épaisseur du myomètre devra être considéré comme un facteur de risque plus élevé de récurrence locorégionale.
- L'existence d'un **envahissement des espaces vasculaires et lymphatiques** : majore le risque de voir la tumeur évoluer sur un mode métastatique (pour les tumeurs de stade I et II de la FIGO)
- La **taille tumorale** : une taille supérieure à 8 centimètres a une influence péjorative sur la survie globale.
- Le **type histologique** : les sarcomes du stroma sont les seuls sarcomes utérins de relativement bon pronostic. Les léiomyosarcomes semblent avoir un plus mauvais pronostic lorsque le diagnostic est fait à un stade avancé.
- L'**âge** avancé de la patiente au moment du diagnostic semble également être un facteur de mauvais pronostic.

Conclusion

Les sarcomes utérins sont des tumeurs rares. Le diagnostic est le plus souvent postopératoire .Ils représentent 0,1 à 0,5 % des lésions opérées avec un diagnostic préopératoire de fibromes utérins. Ils sont caractérisés par une grande diversité sur le plan histopathologique et par une hétérogénéité sur le plan clinique. Et le pronostic reste mauvais.

L'échographie ne permet pas de différencier les sarcomes utérins des fibromes. L'IRM, et notamment les séquences dynamiques après injection de gadolinium, peut aider au diagnostic en montrant des lésions se rehaussant précocement après injection, l'existence de plages de nécrose intralésionnelles est également très spécifique.

Le diagnostic doit être précoce car le stade tumoral constitue le facteur pronostique majeur. L'amélioration du diagnostic préopératoire de ces cancers passera par une meilleure appréhension de ces tumeurs par le clinicien qui devra savoir évoquer le sarcome utérin devant tout « utérus fibromateux »de présentation ou d'évolution atypique, notamment chez la femme ménopausée.

La chirurgie reste le traitement principal des sarcomes utérins, elle doit être radicale. Elle permet de réaliser le bilan d'extension, d'effectuer l'exérèse de la tumeur utérine et éventuellement des métastases extra utérines. Les indications des différentes thérapies adjuvantes restent très discutées. Les recommandations actuelles sont en faveur d'une radiothérapie adjuvante. La plupart des auteurs s'accordent sur le fait que l'irradiation adjuvante apporte un bénéfice en terme de contrôle local. Même si le bénéfice sur la survie n'est pas certain, une diminution du nombre de récidives pelviennes, souvent accompagnées de douleurs, peut justifier la prescription d'une radiothérapie adjuvante. Ce bénéfice est souvent attendu pour les tumeurs de haut grade histologique.

Pour la chimiothérapie, son intérêt demeure incertain. Les indications devront être discutées au cas par cas en fonction des caractéristiques de la tumeur, de l'âge, l'état général et les souhaits de la patiente.

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 : Huit cas de sarcomes utérins pris en charge au sein du service de gynécologie – obstétrique I au CHU Hassan II de Fès entre 2008 et 2014 ont été analysés rétrospectivement.

Résultats : L'âge moyen de nos patientes varie entre 46 et 70 ans avec une moyenne de 54.8 ans. Des huit patientes, 87,5% sont multipares, 87,5% ménopausées et 01 patiente a un antécédent de fibrome utérin. Toutes nos patientes ont consultés à l'occasion de la triade clinique ménométrorragies, douleur et masse pelvienne. Sur le plan para-clinique, nous avons réalisé une échographie chez toutes les patientes dont les résultats étaient en faveur d'un sarcome utérin dans un seul cas , l'hysteroscopie avec biopsie chez 03 patientes pour exploration des métrorragies post-ménopausiques, l'imagerie par résonance magnétique chez 03 patientes. Le diagnostic a été posé à l'étape préopératoire 3 fois chez 02 patientes ayant bénéficiés de l'hysteroscopie et chez une patiente ayant bénéficié d'une biopsie du col. Toutes nos patientes, sauf une, ont bénéficié d'un traitement chirurgical. L'analyse anatomopathologique des pièces opératoires a objectivé 05 léiomyosarcomes, et 03 sarcomes du stroma endométrial.

Les patientes, ont été adressées à l'HO de Fès pour complément de prise en charge, 04 patientes ont été perdues de vue. Trois patientes ont bénéficié d'une radiothérapie adjuvante, l'évolution a été favorable chez 02 patiente, l'autre a présenté une récurrence à distance à 2 ans du diagnostic initial ayant bénéficié d'une chimiothérapie palliative.

Discussion :

Dans notre service nous avons pris en charge 08 cas de sarcomes utérins sur 118 tumeurs utérines primitives malignes opérées durant la période d'étude. soit 6,7%, en effet les léiomyosarcomes sont le type histologique le plus fréquent (62,5%), suivi par les sarcomes du stroma endométrial 37,5%.

L'âge moyen de nos patientes (54,5ans) ainsi que le statut ménopausique correspond aux données de la littérature, 87,5% des patientes étaient ménopausées au moment du diagnostic. Dans notre série une patiente a présenté un léiomyosarcome utérin après un antécédent de fibrome ; mais la transformation maligne des myomes fait encore l'objet de nombreuses controverses. La triade clinique classique retrouvée chez toutes nos patientes est celle rapportée par la majorité des auteurs. L'apport de la radiologie est pauvre. L'imagerie par résonance magnétique et tomographie par émission de positon sont les examens les plus performants. Le diagnostic de certitude est posé après analyse anatomopathologique des pièces opératoires. En ce qui concerne la prise en charge thérapeutique, la séquence chirurgie consistant en une hystérectomie avec annexectomie bilatérale suivie dans certains cas d'une radiothérapie postopératoire est le gold standard. La place de la chimiothérapie est encore discutée. Le développement de nouvelles thérapeutiques hormonales et géniques pourrait améliorer le pronostic sombre de ces tumeurs. Dont les facteurs pronostiques sont : Le stade FIGO au moment du

diagnostic ; le grade ; la profondeur d'envahissement du myomètre ; le type histologique ; l'âge ; l'envahissement des espaces vasculaires et lymphatiques ; et la taille de la tumeur

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

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

Abstract

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

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

Results: The age range of presentation was from 46 to 70 years with mean of 54,8 years. From eight patients, 87,5% was multiparous , 87,5% menopausal. One patient was operated for uterine leiomyoma. The main presenting symptoms and clinical signs present at diagnosis are vaginal bleeding, pelvic pain and pelvic mass. Imaging procedure consisted on ultrasonography in the eight cases, hysteroscopy with biopsy in 03 case, tomography in 01 cases and magnetic resonance imaging in 03 case. The diagnosis of leiomyosarcoma was established preoperatively in one case through biopsy. All patients except the one, had first intention surgery, Postoperative pathohistologic analysis showed that leiomyosarcoma was present in 05 cases, endometrial sarcoma in 03 case, All patients were sent to the hospital of Oncology in Fes for additional treatment, 04 patients were lost to view, three patients benefited from adjuvant radiotherapy, the outcome was favorable for 02 patients, the other showed a recurrence 2 years after the initial diagnosis, they received palliative chemotherapy.

Discussion: Uterine sarcomas are a heterogeneous group of rare gynecological malignant neoplasms . Our finding about frequency of leiomyosarcoma (62,5%) correlate with curent data , followed by endometrial stromal sarcomas 37.5%.

The mean age of our patients (54,5%) was compatible with the one of other reported series , 87.5% of patients were postmenopausal at diagnosis joining the data in the literature, contrary to the frequency of multiparous patients. one patient with leiomyosarcomas wer treated for leiomyoma. The malignant transformation of myomas has not been proved. As other data, preoperative diagnosis is rare. Generally diagnosis is established after surgery. Actually, the gold standard is hysterosalpingoovariectomy associated with postoperative radiotherapy.Place of chemotherapy is still discussed.

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

المخلص

السرطان الضامي للرحم هو ورم خبيث نادر، صعب التشخيص على المستوى السريري، التصوير بالأشعة وكذا التشريح الدقيق. غالبا ما يتم اكتشافه أثناء الفحص المجهرى للقطع الجراحية خاصة، الأورام الليفية العضلية، في واقع الأمر السرطان الضامي للرحم هو مجموعة من الأورام النادرة، جلاها يتمثل في الساركومة العضلية الملساء، الساركومة البطانية السدوية الرحمية، والساركومة السرطانة.

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

ترتكز دراستنا على سلسلة من ثمانية حالات لسرطان الضامي للرحم دونت بقسم أمراض النساء أ بالمركز الاستشفائي الجامعي الحسن الثاني على امتداد سبع سنوات من 2008 إلى 2014. على مستوى قسم أمراض النساء "أ" بالمركز الإستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس تم احصاء ثمانية حالات لسرطان الضامي لرحم من بين 118 مرض خبيث للرحم. على توافق مع الدراسات السابقة مثل الساركومة العضلية الملساء 62,5% من الحالات متبوعا بالساركومة البطانية السدوية الرحمية بنسبة 37,5%. متوسط العمر لمرضاةنا 54,8 سنة هو على توافق مع الدراسات المتواجدة. في مجموعتنا مريضة كانت لها سوابق أورام اللهاة العضلي، التحول من أورام اللهاة العضلي إلى الساركومة العضلية الملساء لم يتم إثباتها بعد.

خضع 87,5% من المرضى للجراحة في مرحلة أولية بينما توجب على 14,2% منهم الخضوع لعملية جراحية ثانية لتكملة العلاج، تم إرسال جميع المرضى إلى مستشفى الأنكولوجيا بالمركز الإستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس لمتابعة العلاج.

مردود الفحص السريري و كذا الفحوصات المكملة محدودة. تشخيص المرض يتم في جل الأحيان بعد الفحص النسجي للقطع الجراحية، يتركز العلاج على الجراحة المتمثلة في استئصال الرحم بالإضافة إلى العلاج بالأشعة.

ANNEXES

Fiche d'Exploitation des dossiers

N° Dossier :

I) Identité

- Nom : Prénom :
- Age :
- Statut marital : Célibataire mariée divorcée
- Profession :
- Origine : Urbaine Rurale
- Niveau socio-économique : Bas Moyen Elevé
- Race : Noire Blanche

II) ATCDS :

Personnels

Médicaux

* Gynéco - obstétricaux

- Ménarche :
- Cycles menstruels : Réguliers Irréguliers
- Durée des menstruations
- Age du mariage ::
- Mode de contraception :
 - Contraception orale DIU
 - Autres :
- ATCDS de troubles gynécologiques
 - Oui Non
 - Si oui le(s)quel(s) :
- Gestité :
- Parité :
- Age de la première grossesse
- Mode(s) d'accouchement(s) :
- ATCDS d'avortement, oui non
- ATCDS de prématurité oui non
- ATCDS de tumeurs gynécologiques
 - Si oui : - Laquelle :
- Traitements reçus :
- Statut hormonal :
 - Ménopausée Non ménopausée

* ATCD d'irradiation pelvienne oui non

* ATCD d'hormonothérapie par tamoxifène oui non

* Obésité oui non

* Diabète oui non

* HTA oui non

* ATCDS Toxiques :

- Tabagisme : oui non
- Alcoolisme : oui non
- Prise medicameuteuse chronique : oui non

Chirurgicaux

Familiaux :

III) Clinique :

Circonstances de découverte

- Hémorragie génitale : oui non
- Masse palpable : oui non
- Douleur pelvienne : oui non
- Leucorrhées : oui non
- Perte de poids : oui non
- Autres :
- Examen clinique
- Ex. général :
- Etat général Bon Mauvais
- TA : T° :
 - Ex. gynécologique
- Masse palpable oui non
- Ex au spéculum :
 - Saignement : oui non
 - Leucorrhées : oui non
 - Masse prolabée à travers le col : oui non
 - Prolapsus génital : oui non
 - Autres :
- TV : Utérus : normal augmenté de taille
 - Le reste de l'examen somatique :
- Ex abdominal
- Ex pleuro pulmonaire
- Ex des aires ganglionnaires
- Ex neurologique
- Ex ostéoarticulaire
- Ex cardiovasculaire

IV) Paraclinique

- Biologie :
 - NFS :
 - Bilan d'opérabilité :
 - Imagerie
 - Echographie abdomino-pelvienne
 - Echographie endovaginale
 - TDM pelvienne
 - IRM pelvienne
 - RX thorax
 - TDM thoracique
 - Autres :

V) Traitement

- Chirurgie
 - Voie d'abord :
 - Exploration chirurgicale :
 - Cytologie péritonéale :
 - Hystérectomie totale
 - Hystérectomie élargie

- Annexeomie bilatérale
- Colpectomie
- Paramétrectomie
- Omentectomie
- Lymphadénectomie pelvienne
- Radiothérapie : oui non
 - Si oui : Palliative Adjuvante
- Chimiothérapie : oui non
 - Si oui : Palliative Adjuvante
 - Le (s) produit(s) administré(s) :
- Hormonothérapie : oui non
 - Si oui le(s) produit(s) administré(s) :
 - Hors de toutes ressources thérapeutiques d'emblée : oui non
- Ex anatomo pathologique :
 - Matériel étudié :
 - Biopsie endométriale Pièce de polypectomie
 - Curetage endométriale Pièce d'hystérectomie
 - Pièce d'omentectomie Pièce de myomectomie
 - Macroscopie :
 - Mensurations
 - Limites
 - Caractéristiques du néoplasme :
 - * Couleur
 - * Consistance
 - * Remaniements
 - Microscopie
 - Cellules : Noyau :
 - Cytoplasme :
 - Stroma :
 - Atypies :
 - Minimes Modérées sévères
 - Nécrose : oui non
 - Si oui : le type de nécrose :
 - Envahissement vasculaire : oui non
 - Envahissement myométrial : oui non
 - Si oui sa profondeur :
 - Autres anomalies histologiques :
 - Immunohistochimie :
 - Le type histologique :

VI) Stadification FIGO :

VII) Evolution :

- Rémission complète : oui non
- Rémission partielle : oui non
- Progression : oui non
- Récidive : oui non
 - Si oui : Locale Métastatique
 - Intervalle de récurrence :

Perdue de vue : oui non

Si oui : Précoce Tardive

Durée de suivi

BIBLIOGRAPHIE

- [1] **S. E. Brooks, M. Zhan, T. Cote and C. R. Baquet** : "Surveillance, Epidemiology, and End Results Analysis of 2677 Cases of Uterine Sarcoma 1989–1999," *Gynecologic Oncology*, Vol. 93, No. 1, 2004, pp. 204–208.
- [2] **D'Angelo, E et Prat, J** : Uterine sarcomas: a review. *Gynecologic oncology*, 2010, vol.116, no 1, p. 131–139.
- [3] **Blythe J, Bari W** : Uterine Sarcoma: Histology, Classification, and Prognosis. *The Global Library of Women's Medicine*, 2008,
- [4] **Lebert, Hermann** : *Physiologie pathologique ou recherches cliniques, expérimentales et microscopiques*. J.-B. Baillière, 1845.
- [5] **Virchow, Rudolf Ludwig Karl** : *Die krankhaften geschwülste*. Vol. 2. A. Hirschwald, 1865.
- [6] **Zenker FA**: *Über die Veränderungen der Wikührlichen Muskel imTyphus Abdominalis* pp 84–86. Leipzig, Vogel, 1864.
- [7] **Ober WB, Tovell HM** : Mesenchymal sarcomas of the uterus. *The American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1959; 77: 246–68.
- [8] **Bartish eg, Bowie, Moore jg**: Leiomyosarcoma of the uterus. *Obstet Gynecol* 32: 101, 1968.
- [9] **Aaro LA, Symmonds Re, Dockerty Mb**: Sarcoma of the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 94:101, 1966.
- [10] **Kempson RI, Bari W**: Uterine sarcomas: Classification, diagnosis and prognosis. *Hum Pathol* 1: 331, 1970.
- [11] **Coppelson M**: *Gynecologic Oncology Fundamental Principles and Clinical Practice*, Vol 2, pp 591–607. New York, Churchill Livingstone, 1981.
- [12] **Laffargue P** : Prognosis of sarcoma of the uterine body. *Bull Cancer* 55:229 ,1968.
- [13] **P. Barrière, M.-L. Langlois, S. Mirallié, M. Jean** : *Embryologie de l'appareil génital féminin* *Encycl. Med. Chir, Gynécologie*, 10–A–08, 2007.
- [14] **frank H. Netter, MD** : *atals d'anatomie humaine* ,4em edition 2007,p :370–371
- [15] **C. Bergeron** : *Histologie et physiologie de l'endomètre normal*. *Encycl. Med. Chir, Gynécologie*, 31–L–10, 2006
- [16] **Elaine Nicpon Marieb, Katja Hoehn** : *Anatomie et Physiologie Humaines*. 8^{ème} édition 2010.
- [17] **Siham ouguilit** : *Sarcomes uterins : approche diagnostic et therapeutique apropos de 10 cas*, these N : 111, FMPR, 2013
- [18] **Fatteneh, A Travassoli and D peter** : *world health organization classification of tumors, Pathology and génitics Tumors of the breast and genital female organs*, Lyon, Edited by IARC 2003
- [19] **Brennan, M. F., Antonescu, C. R., & Maki, R. G** : Leiomyosarcoma. In *Management of Soft Tissue Sarcoma* (pp. 113–127). Springer New York. 2013
- [20] **Amant F, Coosemans A, Debiec–Rychter M, Timmerman D, Vergote I** : Clinical management of uterine sarcomas. *Lancet Oncol* 2009 ; 10:1188–1198.
- [21] **D. CREASMAN** : *Clinical gynecologic oncology*. Six edition 2002
- [22] **M. R. HENDRICKSON, F. A.TAVASSOLI, R.L.KEMPSON ET AL** : *World Health Organisation Classification of Tumours. Pathology and geneticstumours of the breast and femal genital organs*. Edition 2003.
- [23] **W. J. HOSKIN, CARLOS.A. PEREZ. ROBERT C. YOUNG** : *Corpus: Mesenchymal Tumors. Principales and practice of gynecologic oncology*. Third edition 2000.
- [24] **P.J. RIDDLE, C. B. ECHETA, S. MANEK ET AL** : Retrospective study of management of uterine sarcomas at Oxford 1990–1998: Roleof adjuvant treatment. *Clinical Oncology* 2002; 14: 54–61

- [25] EPU : Pathologie tumorale du corps utérin. 1er et 2 octobre 1998 Académie Internationale de pathologie. Division française.
- [26] S. RAMMEH-ROMMANI, M. MOKNI, W. STITA ET AL : Les tumeurs musculaires lisses de l'utérus : Etude épidémiologique et anatomopathologique rétrospective de 2760 cas. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2005 ; 34 : 568-571.
- [27] z.A. J. PAPAPOPOULOS, A. KENNEY : Solid Malignant Uterine Tumours. *Current Obstetrics and Gynecology* 2001; II: 296-301.
- [28] F .Boubker les sarcomes uterins : aspects cliniques et therapeutiques (serie de l'INO à propos de 11 cas), FMPPR, these n°164,2008.
- [29] M. DEVOUASOUX- SHISHEBORAN : Classification OMS 2003 des tumeurs de l'appareil génital féminin. *Ann Pathol* 2004 ; 24 : 1531-1532.
- [30] C.H. HSIEH, H. LIN, C. C. HUANG ET AL : Leiomyosarcoma of the uterus: A clinico pathologic study of 21 cases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 74-81.
- [31] AKERMAN'S : Surgical pathology Volume II. Eight edition.
- [32] W. M. CHRESTOFERSON, E. O. WILLIAMSON, L. A. GRAY : Leiomyosarcoma of the uterus. *Cancer* 1972; 29: 1512-1517.
- [33] H. L. EVANS, S. P. CHAWLA, C. SIMPSON ET AL : Smooth muscle neoplasms of the uterus other than ordinary leiomyoma: A study of 46 cases with emphasis on diagnosis criteria and prognostic factors. *Cancer* 1988; 62: 2239-2247.
- [34] O'connor DM, Norris HJ. Mitotically active leiomyomas of the uterus. *Hum Pathol* 1990;21:223-7.
- [35] IP, Philip PC, Cheung, Annie NY : Pathology of uterine leiomyosarcomas and smooth muscle tumours of uncertain malignant potential. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 2011, vol. 25, no 6, p. 691-704
- [36] Atkins K, Bell S, Kempson R, Hendrickson M (2001) : Epithelioid smooth muscle tumors of the uterus. *Modern Pathol* 14:132A.
- [37] Kurman RJ, Norris HJ (1976) : Mesenchymal tumors of the uterus VI. Epithelioid smooth muscle tumors including leiomyoblastoma and clear-cell leiomyoma; a clinical and pathologic analysis of 26 cases. *Cancer* 37: 1853-1865.
- [38] Parayson RA, Goldblum JR, Hart WR (1997) : Epithelioid smooth-muscle tumors of the uterus: a clinicopathologic study of 18 patients. *Am J Surg Pathol* 21: 383-391
- [39] Atkins K, Bell S, Kempson R, Hendrickson M (2001) : Myxoid smooth muscle tumors of the uterus. *Modern Pathol* 14:132A.
- [40] Kung ME, Dickersin Gr, Scully RE (1982) : Myxoid leiomyosarcoma of the uterus. A report of six cases. *Am J Surg Pathol* 6:589-598.
- [41] A. VIGONE, M. GIANA, D. SURICO, M. LEUTNER, N. SURICO : Massive myxoid leiomyosarcoma of the uterus. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 564-567.
- [42] L.Messaouidi : les sarcomes uterins, FMPPM, these n° :41,2008.
- [43] N .boussefeha : les sarcomes uterins a propos de 8 cas, FMPPF, n° :75, FMPPF, 2008.
- [44] Farah-Klibi, F., et al : "Étude immunohistochimique des sarcomes du stroma endométrial et des tumeurs musculaires lisses de l'utérus." *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 37.5 (2008): 457-462.
- [45] D'Angelo, E., Spagnoli, L. G., & Prat, J: Comparative clinicopathologic and immunohistochemical analysis of uterine sarcomas diagnosed using the World Health Organization classification system. *Human pathology* 2009, 40(11), 1571-1585.
- [46] R.J, Kurman, M D : Blaustein's pathology of the female genital tract, , 5eme édition, 2002

- [47] **Zhu XQ, Shi YF, Cheng XD, Zhao CL, Wu YZ** : Immunohistochemical markers indifferential diagnosis of endometrial stromal sarcoma and cellular leiomyoma. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 71—9.
- [48] **Oliva E, Young RH, Amin MB, Clement PB** : An immunohistochemical analysis of endometrial stromal and smooth muscle tumors of the uterus. A study of 54 cases emphasizing the importance of using a panel because of overlap in immunoreactivity for individual antibodies. *Am J Surg Pathol* 2002; 26:403—12.
- [49] **Rush DS, Tan J-Y, Beargen RN, Soslow RA** : H-caldesmon, a novel smooth musclespecific antibody, distinguishes between cellular leiomyoma and endometrial stromal sarcoma. *Am J Surg Pathol* 2001; 25:253—8.
- [50] **McCluggage WG** : Recent advances in immunohistochemistry in gynaecological Pathology. *Histopathology* 2002;40:309–326.
- [51] **Abeler VM, Nenodovic M** : Diagnostic immunohistochemistry in uterine sarcomas: a study of 397 cases. *Int J Gynecol Pathol* 2011;30:236–243.
- [52] **Chu PG, Arber DA, Weiss LM, Chang KL** : Utility of CD10 in distinguishing between endometrial stromal sarcoma and uterine smooth muscle tumors: an immunohistochemical comparison of 34 cases. *Mod Pathol* 2001;14: 465–71.
- [53] **McCluggage WG** : Value of inhibin staining in gynecological pathology. *Int J Gynecol Pathol* 2001;20:79–85.
- [54] **Toki T, Shimizu M, Takagi Y, Ashida T, Konishi I** : CD10 is a marker for normal and neoplastic endometrial stromal cells. *Int J Gynecol Pathol* 2002;21:41–7.
- [55] **Bodner K, Bodner-Adler B, Kimberger O, Czerwenka K, Leodolter S, Mayerhofer K** : Estrogen and progesterone receptor expression in patients with uterine leiomyosarcoma and correlation with different clinicopathological parameters. *Anticancer Res* 2003;23:729–732.
- [56] **Leitao MM Jr, Hensley ML, Barakat RR, Aghajanian C, Gardner GJ** : Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors and outcomes in patients with newly diagnosed uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 2012;124:558–562.
- [57] **Rodriguez Y, Baez D, de Oca FM, Garcia C et al** : Comparative analysis of the ERalpha/ERbeta ratio and neurotensin and its high-affinity receptor in myometrium, uterine leiomyoma, atypical leiomyoma, and leiomyosarcoma. *Int J Gynecol Pathol* 2011;30:354–363.
- [58] **O'Neill, C. J., et al** : Uterine leiomyosarcomas are characterized by high p16, p53 and MIB1 expression in comparison with usual leiomyomas, leiomyoma variants and smooth muscle tumours of uncertain malignant potential. *Histopathology* (2007): 851–858.
- [59] **Jomaa, W., et al** : "Expression des récepteurs hormonaux, du Ki67 et du bcl-2 dans les léiomyosarcomes utérins." *Annales de Pathologie*. Vol. 32. No. 5. Elsevier Masson, 2012.
- [60] **C. Loddenkemper, H.-D. Foss, F.E. Dallenbach, H. Stein Institute** : Recent advances in the histopathology of stromal tumours of the endometrium *Current Diagnostic Pathology* (2005) 11,125–132
- [61] **Farah-Klibi, F., et al** : "Étude immunohistochimique des sarcomes du stroma endométrial et des tumeurs musculaires lisses de l'utérus." *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 37.5 (2008): 457–462.
- [62] **Gibas Z, Griffin CA (1988)** : Clonal chromosome rearrangements in a uterine myoma. *Cancer Genet Cytogenet* 32 : 19–24.
- [63] **Dal Cin P, Boghosian L (1988)** : t(10 ; 17) as the sole chromosome change in a uterine leiomyosarcoma. *Cancer Genet Cytogenet* 32 :263–266.
- [64] **Chiang S, Oliva E**. Cytogenetic and molecular aberrations in endometrial stromal tumors. *Hum Pathol* 2011;42:609—17[Erratum:HumPathol.42(10)15802011]

- [65] **Sait SN, Dal Cin P (1988)** : Consistent chromosome changes in leiomyosarcoma. *Cancer Genet Cytogenet* 35 : 47–50.
- [66] **Sreekantiah C, Davis JR (1993)** : Chromosomal abnormalities ileiomyosarcoma. *Am J Pathol* 142 :293–305.
- [67] **Iliszko M, Mandahl M (1998)** : Cytogenetics of uterine sarcomas : presentation of eight newcases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 71 :172–176.
- [68] **Han K, Lee w (1994)** : Comparison of chromosome aberrations in leiomyoma and leiomyosarcoma using FISH on archival tissues. *Cancer Genet Cytogenet* 74 : 19–24.
- [69] **Brynn levy, Tanmoy Mukherjee** : Molecular Cytogenetic Analysis of Uterine Leiomyoma and leiomyosarcoma by Comparative Genomic Hybridization : *Cancer Genet Cytogenet* 121 : 1–8 (2000).
- [70] **Iessick M, Israel (1990)** : Leiomyosarcoma in a patient with trisomy 8 mosaicism. *J Med Genet* 27 : 643–644.
- [71] **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.
- [72] **Lina Wang, M.D, Juan C.Felix, USA**, he Proto-oncogene C-Kit is expressed in leiomyosarcoma of the uterus, *Gynecologic Oncology*,90,402–406 , 2003
- [73] **Coosemans A., Amini Nik S.** : Upregulation of Wilm’s tumor gene 1 (WT1) in uterine sarcomas. *European Journal of Cancer* 43 (2007) I630–I637.
- [74] **Coosemans A, Van Calster B, Verbist G, Moerman P, Vergote I, Van Gool SW** : Wilms tumor gene 1 (WT1) is a prognostic marker in high–grade uterine sarcoma. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21:302–308
- [75] **Sotobori T, Ueda T** :Prognostic significance of Wilms tumor gene (WT1) m RNA expression in soft tissue sarcoma. *Cancer* 2006 : 106 :2233–40.
- [76] **Chibon F, Lagarde P, Ribeiro MF** : Biologie des sarcomes utérins 2012 INSERM ; <http://www.gsf-geto.com/images/vendredi/vendredi%20matin/11H50-MAC- GROGAN.pdf> page consultée le 03/04/2014
- [77] **Pharoah PD, Easton DF, Stockton DL, Gayther S, Ponder BA (1999)** : Survival in familial, BRCA1-associated, and BRCA2-associated apithelia ovarian cancer. United Kingdom Coordinating Committee for Cancer R research (UKCCCR) Familial Ovarian Cancer Study Group. *Cancer Res* 59:868–871.
- [78] **Bell SW. Kempson RL, Hendrickson MR (1994)** : Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases. *Am J Surg Pathol* 18: 353–558.
- [79] **Sutton GP, Stehman FB, Michael H, Young PC, Ehrlich CE** : Estrogen and progesterone receptors in uterine sarcomas. *Obstet Gynecol* 1986; 68:709–15.
- [80] **Downes KA. Hart WR (1997)** : Bizarre leiomyomas of the uterus: a comprehensive pathologic study of 24 cases with long–term follow–up. *Am J Surg Pathol*21(11):1261–1270.
- [81] **Downes KA, Hart WR (1999)** : Bizarre uterine leiomyomas: Ki–67 activity and DNA ploidy. *Mod Pathol* 12:116A.
- [82] **Burns B, Curry RH, Bell MEA (1979)** : Morphologic features of prognostic significance in uterine smooth muscle tumors: a review og 84 cases. *Am J Obstet Gynecol* 135:109–114.
- [83] **Christopherson WM, Williamson EO, Gray LA (1972)** : Leiomyosacroma of the uterus. *Cancer (Phila)* 29:1512–1517.
- [84] **Kurman Rj Norris Hj (1976)** **Mesenchymal tumors of the uterus** : VI. Epithelioid smooth muscle tumors including leiomyoblastoma and clear cell leiomyoma: a clinical and pathologicak analysis of 26 cases. *Cacer (Phila)* 37:1853–1865.

- [85] **Cohen D, Mazur MT, Jozefczyk MA, Badawy SZA (1994)** : Hyalinization and cellular changes in uterine leiomyomata after gonadotropin releasing hormone agonist therapy. *J Reprod Med* 39:377–380.
- [86] **Sengupta BS, Sparke B** : uterine sarcoma in jamaican women. *R Coll Surg* 1981, 26,94–98.
- [87] **Bell SW, Kempson RL, Hendrickson MR (1994)** : Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases. *Am J Surg Pathol* 18: 353–558.
- [88] **H. J. NORRIS, H. B. TAYLOR** : Mesenchymal tumors of the uterus I: A clinical and pathological study of 53 endometrial stromal tumors. *Cancer* 1966; 19: 755–766.
- [89] **M. E. KING, E. E. KRAMER** : Malignant mullerian mixed tumors of the uterus: A study of 21 cases. *Cancer* 1980; 45: 188–190.
- [90] **Evans HL (1982)** : Endometrial stromal sarcoma and poorly differentiated endometrial sarcoma *Cancer* 50 2170–2182.
- [91] **OLIVA, Esther** : ENDOMETRIAL STROMAL TUMORS. PATHOLOGY OF THE UTERUS, International Society of Gynecologic Pathologists, USCAP Companion Meeting 2009. p 90
- [92] **Watanabe K, Kusakabe T, Hoshi N, Saito A, Suzuki T** : h-Caldesmon in leiomyosarcoma and tumors with smooth muscle cell-like differentiation: its specific expression in the smooth muscle cell tumor. *Hum Pathol* 1999;30:392–6
- [93] **Rush DS, Tan J, Baergen RN, Soslow RA** : h-Caldesmon, a novel smooth muscle specific antibody, distinguishes between cellular leiomyoma and endometrial stromal sarcoma. *Am J Surg Pathol* 2001;25:253–8.
- [94] **Nucci et al. Nucci MR, O’Connell JT et al** : h-Caldesmon expression effectively distinguishes endometrial stromal tumors from uterine smooth muscle tumors. *Am J Surg Pathol* 2001;25:455–63.
- [95] **Oliva E, Young RH, Clement PB et al** : Cellular benign mesenchymal tumors of the uterus. A comparative morphologic and immunohistochemical analysis of 33 highly cellular leiomyomas and six endometrial stromal nodules, two frequently confused tumors. *Am J Surg Pathol* 1995;19:757–68.
- [96] **Loddenkemper C, Mechsner S, Foss HD, et al** : Use of oxytocin receptor expression in distinguishing between uterine smooth muscle tumors and endometrial stromal sarcoma. *Am J Surg Pathol* 2003;27:1458–62.
- [97] **Kommoss F, Oliva E, Bhan AK, Young RH** : Inhibin expression in ovarian tumors and tumor-like lesions: an immunohistochemical study. *Mod Pathol* 1998;11: 656–64.
- [98] **Baker RJ, Hildebrandt RH, Rouse RV, Hendrickson MR et al** : Inhibin and CD99 (MIC2) expression in uterine stromal neoplasms with sex-cord-like elements. *Hum Pathol* 1999;30:671–9.
- [99] **Chang KL, Crabtree GS, Lim-Tan SK, Kempson RL et al** : Primary extrauterine endometrial stromal neoplasms: a clinicopathologic study of 20 cases and a review of the literature. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12: 282–96.
- [100] **Micheline C, Chu M.D** : Low-grade endometrial stromal sarcoma : hormonal aspects . *Gynecologic Oncology* Volume 90, Issue 1. July 2003, Pages 170–176.
- [101] **Fuchs AR, Fuchs F, Soloff MS** : Oxytocin receptors in nonpregnant human uterus. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:37–41.
- [102] **Takemura M, Nomura S, Kimura T, et al** : Expression and localization of oxytocin receptor gene in human uterine endometrium in relation to the menstrual cycle. *Endocrinology* 1993;132:1830–5.

- [103] **Cassoni P, Fulcheri E, Carcangiu ML et al** : Oxytocin receptors in human adenocarcinomas of the endometrium: presence and biological significance. *J Pathol* 2000;190:470-7.
- [104] **Lee KH, Khan-Dawood FS, Dawood MY** : Oxytocin receptor and its messenger ribonucleic acid in human leiomyoma and myometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:620-7.
- [105] **Lee, Cheng-Han, et al** : The clinicopathologic features of YWHAЕ-FAM22 endometrial stromal sarcomas: a histologically high-grade and clinically aggressive tumor. *The American Journal of Surgical Pathology* 36.5 (2012): 641.
- [106] **McCluggage WG, Sumathi VP, Maxwell P.** CD10 is a sensitive and diagnostically useful immunohistochemical marker of normal endometrial stroma and of endometrial stromal neoplasms. *Histopathology* 2001;39:273-8.
- [107] **Iris Halbwedl, Reinhard Ullmann** : Chromosomal alteration in low-grade endometrial stromal sarcoma and undifferentiated endometrial sarcoma as detected by comparative genomic hybridization *Gynecologic Oncology* Volume 97, Issue 2, May 2005, Pages 582-587
- [108] **Henning Y, Caselitz J** : A third case of low-grade endometrial stromal sarcoma with a t(7;17)(p14 approx imately 21 ; q11.2 approximately 21°. *Cancer Genet Cytogene* 1997 ; 98(1) : 84-6.
- [109] **Memarzadeh S, Mundt AJ, Berek JS** : Uterine sarcoma: Classification, clinical manifestations, and diagnosis UpToDate sept. 10, 2012.
- [110] **L. KABWA, J. P. MATTEI. S. ELOITet al** : L'adénosarcome utérin : A propos d'un cas d'adénosarcome utérin et vaginal dans un contexte de prolapsus remanié. *Journal de chirurgie* 1997. 134 : 80-85.
- [111] **F. FATNASSI, F. AMRI** : L'adénosarcome utérin : A propos d'un cas. *J de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2005 ; 34 : 270-272.
- [112] **P. B. CLÉMENT, R. E. SCULLY** : Mullerian adenosarcoma of the uterus: A clinicopathologic analysis of ten cases of a distinctive type of mullerian mixed tumor. *Cancer* 1974; 34: 1138-1149.
- [113] **Clement PB, Scully RE (1990)** : Müllerian adenosarcoma of the uterus: a clinicopathologic analysis of 100 cases with a review of the literature. *Hum Pathol* 21:363-381.
- [114] **Oda Y, Nakanishi I, Tateiwa T (1984)** : Intramural müllerian adenosarcoma of the uterus with adenomyosis. *Arch Pathol Lab Med* 108(10):798-801.
- [115] **Kaku T, Silverberg SG, Major FJ et al (1992)** : Adenosarcoma of the uterus: A Gynecologic Oncology Group clinicopathologic study og 31 cases. *In J Gynecol Pathol* 11:75-88.
- [116] **Kerner H, Lichtig C (1993)** : Müllerian adenosarcoma presenting as cervical polyps; a report of seven casesb and review of the literature. *Obstet Gynecol* 81:655-659.
- [117] **W. G. MCCLUGGAGE, T. F. LIOE, H. R. MCCCELLAND et al** : Rabdomyosarcoma of the uterus : Report of two cases, including one of the spindle cell variant. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12: 128-132.
- [118] **E. A. REYNOLDS, S. LOGANI, K. MOLLERet al**: Embryonal rhabdomyosarcoma of the uterus in a postmenopausal woman. Case report and review of the literature. *Gynecologic Oncology* 2006; 103: 736-739 .
- [119] **FIGO Committee on Gynecologic Oncology.** Corrigendum to "FIGO staging for uterine sarcomas" [*International Journal of Gynecology and Obstetrics* (2009) 104:179] . *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 106: 277.
- [120] **Réseau onco-normand 2003.**
- [121] **Kernochnan, Lauren E., and Rochelle L. Garcia** : "Carcinosarcomas (malignant mixed Müllerian tumor) of the uterus: advances in elucidation of biologic and clinical characteristics." *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 7.5 (2009): 550-557.

- [122] **McCluggage WG** : Uterine carcinosarcomas (malignant mixed Mullerian tumors) are Metaplastic carcinomas. *Int J Gynecol Cancer*. 2002; 12:687–90
- [123] **McCluggage** : Uterine carcinosarcomas(malignant mixed mullerian tumors)are metaplastic carcinomas .*int Gynecol Cancer*
- [124] **Kochbati, L., et al** : Le carcinosarcome de l'utérus est-il vraiment un sous-type des Sarcomes utérins? À propos de 17 cas. *Cancer/Radiothérapie* 15.6 (2011): 624–625
- [125] Standards Options et Recommandations 2006 pour la prise en charge des patients atteints de sarcomes des tissus mous, FNLCC.
- [126] **REED NS** : Uterine sarcomas : the biggest challenge ? *Clin Oncol* 2002; 14:50–53
- [127] **Nordal R, Thoresen S** : Uterine sarcoma in Norway 1956–1962: incidence, survival and mortality. *Eur J Cancer* 1997; 33: 907–11
- [128] **Harlow B, Weiss N, Lofton S** : The epidemiology sarcoma 1989–1999. *Gynecol Oncol* 2004; 93: 204–8of sarcomas of the uterus. *JNCI* 1986 76: 399–402
- [129] **Gadducci A, Cosio S, Romanini A, et al**. The management of patients with uterine sarcoma debated clinical challenge. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;65:129–142.
- [130] **Toro JR, Travis LB, Wu HJ, Zhu K, Fletcher CD, Devesa SS**. Incidence patterns of soft tissue sarcomas, regardless of primary site, in the surveillance, epidemiology and end results program, 1978 – 2001: An analysis of 26,758 cases. *Int J Cancer* 2006; 119:2922 –30.
- [131] **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.
- [132] **Sengupta BS, Sparke B** : Uterine sarcoma in Jamaican women : A 15-year clinicopathologic study ; *JR Coll Surg Edinb* 26 : 94–98,1981.
- [133] **Wilson McCluggage, Cyril Fisher, Lynn Hirschowitz** : Dataset for histological reporting of uterine sarcomas. The royal college of pathologists. Mars 2011
- [134] **Tropé, Claes G., Abeler, Vera M., Et Kristensen, Gunnar B** : Diagnosis and treatment of sarcoma of the uterus. A review. *Acta Oncologica*, 2012, vol. 51, no 6, p. 694–705.
- [135] **American Cancer Society**. Uterine sarcoma Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2013.
- [136] **Fernandez, G., Pérez, V. N., & Guedea, F** : Treatment of pure uterine sarcoma at the Institut Català D'Oncologia. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*. 2013
- [137] **Nieminen U, Soderlin E**. **Sarcoma of the corpus uteri** : Results of the treatment of 117 cases. *Strahlentherapie* Jul 1974;148(1):57–61.
- [138] **Kahanpaa KV, Wahlstrom T, Grohn P, et al** :. Sarcomas of the uterus: a clinicopathologic study of 119 patients. *Obstet Gynecol* Mar 1986;67(3):417–24.
- [139] **Nordal RR, Thoresen SO**. Uterine sarcomas in Norway 1956–1992: incidence, survival and mortality. *Eur J Cancer* May 1997;33(6):907–11.
- [140] **Chauveinc L, Deniaud E, Plancher C, Sastre X, Amsani F**. Uterine sarcomas: the Curie Institut experience. Prognosis factors and adjuvant treatments. *Gynecol Oncol* 1999;72:232–237
- [141] **Pautier P, Genestie C, Rey A, Morice P, Roche B, Lhomme C, et al**. Analysis of clinicopathologic prognostic factors for 157 uterine sarcomas and evaluation of a grading score validated for soft tissue sarcoma. *Cancer* Mar 15 2000;88(6):1425–31.
- [142] **El Hussein G, Al Bareedy N, Mourad WA, Mohamed G, Shoukri M, Subhi J, et al**. Prognostic factors and treatment modalities in uterine sarcoma. *Am J Clin Oncol* Jun 2002;25(3):256–60.
- [143] **LIVI, L., PAIAR, F., SHAH, N., et al**. Uterine sarcoma: twenty–seven years of experience. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2003, vol. 57, no 5, p. 1366–1373.

- [144] **Benoit L, Arnould L, Cheynel N, Goui S, Collin F, Fraisse J, et al.**The role of surgery and treatment trends in uterine sarcoma.*Eur J Surg Oncol* May 2005;31(4):434–42.
- [145] **C. Champetier, J.-M. Hannoun-Levi, M. Resbeut, et al.**Radiothérapie postopératoire dans les sarcomes utérins : étude rétrospective multicentrique.*Cercle des oncologues radiothérapeutes du Sud. Cancer Radiother.* 2011
- [146] **Abeler VM, Røyne O, Thoresen S et al** : Uterine sarcomas in Norway. A histopathological and prognostic survey of a total population from 1970 to 2000 including 419 patients.*Histopathology* 2009;54:355–64.
- [147] **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.
- [148] **Kokawa K, Nishiyama K, Ikeuchi M, et al.**Clinical outcomes of uterine sarcomas: results from 14 years worth of experience in the Kinki district in Japan (1990–2003).*Int J Gynecol Cancer* May–Jun 2006;16(3):1358–63.157
- [149] **Koivisto–Korander, Riitta, Butzow, Et Al.**Clinical outcome and prognostic factors in 100 cases of uterine sarcoma: Experience in Helsinki University Central Hospital 1990–2001.*Gynecologic oncology*, 2008, vol. 111, no 1, p.74–81
- [150] **Oliva E, Young RH, Clement PB, Scully RE.**Myxoid and fibrous endometrial stromal tumors of the uterus: a report of 10 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1999;18(4):310– 9.
- [151] **Michalas S, Creatsas G, Deligeoroglou E, Markaki S.**High–grade endometrial stromal sarcoma in a 16–year–old girl.*Gynecol Oncol* 1994;54(1):95– 8.
- [152] **Wang KC, Liang DC, Su TH, Hung FY, Yang YC.**High–grade endometrial stromal sarcoma in a 10–year–old girl: case report.
- [153] **A. Berchuck, S.C. Rubin, W.J. Hoskins, Treatment** of endometrial stromal tumors. *Gynecol Oncol* 36 (1990), pp. 60–65.
- [154] **Abbes M, Guillaume B, Vershoore J, Namer M.**A propos de 27 cas de forme rare du cancer du corps de l’utérus .*Rev fr Gynecol. Obstet.*, 1984, 79, 2: 97–100
- [155] **El Haloui SG, Bensaid F, Nabil S, et al** :Les Sarcomes Utérins à Propos de 7cas Avec *Revue de la Littérature,”Revue Française de Gynécologie et d’Obstétrique*,Vol. 91, No. 3, 1996, pp. 94–100.
- [156] **Naim, A., Bouchbika, Z., et al.**Management of Uterine Sarcomas. *Journal of Cancer Therapy* 2012, 3(5), 621–626..
- [157] **Kapp DS, Shin JY & Chan JK.**Prognostic factors and survival in 1396 patients with Uterine leiomyosarcomas.Emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy.*Gynecol Oncol* 2008; 111: 82–88.
- [158] **Tinkler SD, Cowie VJ.**Uterine sarcomas: a review of the Edinburgh experience from 1974 to 1992.*Br J Radiol* 1993;66:998–1001.
- [159] **Oliva E, Clement PB, Young RH.**Mesenchymal tumours of the uterus: selected topics emphasizing diagnostic pitfalls. *Curr Diagn Pathol* 2002;8: 268–82
- [160] **New York State cancer registry:**Time Trends in Cancer Incidence in New York State, 1977–85 Albany, NY, New York State department of Health, 1990.
- [161] **Polednak AP:**Incidence of soft–tissue cancers in blacks and whites in new York State. *Int. J cancer* 38: 21–26, 1986.
- [162] **Arrasta, M.D., R G. Rachel G . FRuchter, M. clark,B.A, M .maiman.**Uterine Carcinosarcomas Incidence and Trends in Management and Survival *Gynecologic Oncology* 65,158–163 (1997)

- [163] **R.R Nordal and S.O. Thoresen**, Uterine Sarcomas in Norway 1956–1992 : Incidence, Survival and mortality, Norway, European Journal of cancer vol. 33, No. 6, pp. 907– 911,1997.
- [164] **Sherman ME, Devesa SS**.Analysis of racial differences in incidence, survival, and mortality for malignant tumors of the uterine corpus.Cancer 2003; 98:176.
- [165] **L.Carvalho, O.Sousa, N.Stas, M.J. Bento, E.Vieira** : Uterine Sarcomas confined to the corpus : A twenty year experience at instituto português de oncologia–Centro Do Porto
- [166] **L.livi, F.paiar, N.Shah, P.Blake, A.Villanucci** : uterine Sarcoma : twenty–seven years of experience, int J.Radiation Oncology Biol. Phys., vol.57, no.5, pp.1366–1373,2003
- [167] **Ali haberal, Fluya Kayıkçıoglu, 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
- [168] **D. S. SHIMM, D. A. BELL, A. F. FULLER ET AL**.Sarcoma of the uterine corpus: Prognostic factors and treatment.Radiotherapy and Oncology 1984; 2: 201–207.
- [169] **Polednak AP**: Incidence of soft–tissue cancers in blacks and whites in new York State. Int. J cancer 38: 21–26, 1986.
- [170] **Arrasta, M.D., R G. Rachel G .et al** :Uterine Carcinosarcomas Incidence and Trends in Management and Survival Gynecologic Oncology 65,158–163 (1997)
- [171] **Schwartz SM, Weiss NS**.Marital status and the incidence of sarcomas of the uterus. Cancer Res 1990; 50:1886– 1889.
- [172] **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.
- [173] **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.
- [174] **K.S.Olah, H.Gee, S.Blunt,et al** :art1 Retrospective Analysis of 318 Cases of Uterine sarcoma, ; Eur Cancer, Vol.27, No.9,pp, 1095–1099, 1991.
- [175] **Z. SCHWARTZ, R. DGANI, M. LANCET, I. KESSLER**.Uterine sarcoma in Israel: A study of 104 cases.Gynecologic Oncology 1985; 20: 354–363.
- [176] **Klaus mayerhofer, Andreas Obermair,et al**: leiomyosarcoma of the uterus: A Clinicopathologic multicenter study of 71 cases,. Gynecologic oncology 74, 196– 201,1999
- [177] **Schwartz SM, Weiss NS, Liff JM, et al**.Incidence of histologic types of uterine sarcoma in relation to menstrual and reproductive history.Int J Cancer 1991;49:362–367.
- [178] **Geracy P., Maggio S., Adragna F** : Uterine sarcoma: a retrospective study of 17 cases; Eur. J. Gynecol., Oncol.; 1988; 9, 6:497–501
- [179] **Pautier P**.Sarcomes utérins.Oncologie 2007;9:137–43.
- [180] **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.
- [181] **Omura GA, Blessing JA, Major F et al** : Arandomised clinical trial of adjuvant adriamycin in uterine sarcomas : a gynecologic oncology group study. J clin oncol1985 ; 3 :1240.
- [182] **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.
- [183] **Kirschner MA, Samojlik E, Drejka M, et al**.Androgen–estrogen metabolism in women with upper body versus lower body adiposity.J Clin Endocrinol Metab 1990 ; 70 : 473–9

- [184] **Jaakkola S, Lyytinen HK, Pukkala E, Ylikorkala O.** Use of estradiol–progestin therapy associates with increased risk for uterine sarcomas. *Gynecol Oncol* 2011;122:260–263.
- [185] **Homer, L., Muller, M., Dupré, P. F., Lucas, B., & Pradier, O.** Sarcomes utérins après exposition au tamoxifène dans les suites d'un cancer du sein: mise au point sur l'étiopathogénie. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 2009 38(8), 629–633.
- [186] **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.
- [187] **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*
- [188] **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
- [189] **Hardell L.** Tamoxifen as risk factor for carcinoma of corpus uteri. *Lancet* 1988;2:563.
- [190] **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.
- [191] **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.
- [192] **Mayerhofer K, Obermair A, et al.** Leiomyosarcoma of the uterus: a clinicopathologic multicenter study of 71 cases. *Gynecol Oncol* 1999;74:196–201.
- [193] **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.
- [194] **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.
- [195] **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.
- [196] **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.
- [197] **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.
- [198] **Curtis RE, Freedman DM, Sherman ME, Fraumeni Jr JF** : Risk of malignant mixed müllerian tumors after tamoxifen therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:70–4.
- [199] **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.
- [200] **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.
- [201] **Wickerham DL, Fisher B, et al** : Association of tamoxifen and uterine sarcoma. *J Clin Oncol* 2002;20:2758–60.
- [202] **Wysowski DK, Honig SF, Beitz J** : Uterine sarcoma associated with tamoxifen use. *N Engl J Med* 2002;346:1832–3.

- [203] **McCluggage WG, McManus DT, Lioe TF, Hill CM** : Uterine carcinosarcome in association with tamoxifen therapy. *BJOG* 1997;104:748—50.
- [204] **Van Leeuwen FE, Benraadt J, et al.** Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. *Lancet* 1994;343:448—52.
- [205] **Zimmerman R, Westhoff CL** : Multiple primary cancers. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 397—416.
- [206] **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.
- [207] **ACOG Committee Opinion. No. 336:** Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol* 2006;107:1475—8.
- [208] **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.
- [209] **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.
- [210] **Altaras MM et al.** Role of prolonged stimulation of tamoxifen therapy in the etiology of endometrial sarcomas. *Gynecol Oncol* 1993 ; 49 :255—8.
- [211] **Fisher B, Costantino JP, et al.** Endometrial cancer in tamoxifentreated breast cancer Patients : findings from the national surgical adjuvant breast and bowel projet (NSAPB) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994 ; 86 : 527—37.
- [212] **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
- [213] **McCluggage WG, Varma M, Weir P, Bharucha H** :Uterine leiomyosarcoma in patient receiving tamoxifen therapy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996 ; 75 : 593—5.
- [214] **Chew SB, Carmald H, Gillett D.** Leiomyosarcoma of the uterus in a woman on adjuvant tamoxifen therapy. *The Breast* 1996 ; 5 : 429—31.
- [215] **Beer TW, Buchanan R, Buckley CH** : Uterine stromal sarcoma following tamoxifen treatment. *J Clin Pathol* 1995 ; 18 : 596
- [216] **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
- [217] **Pang LC.** Endometrial stromal sarcoma with sex cord-like differentiation associated with tamoxifen therapy. *Southern Med J* 1998; 91 : 592—4.
- [218] **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.
- [219] **G. Le Bouëdec et al** : Sarcome utérin survenant au cours d'une hormonothérapie par tamoxifène. *4 Rev Méd Interne* 2001 ; 22: 881—5.
- [220] **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.
- [221] **Hoffman M, Roberts W.S, Cavanagh D.** Second pelvic malignancies following radiation therapy for cervical cancer. *Obstet Gynecol Surv* 1985 ; 40 : 611—7

- [222] Meredith R.F, Eisert D.R, RKaka Z, et coll : an excess of uterine sarcomas after pelvic irradiation.Cancer 1986, 58 : 2003–2007
- [223] Thomas W.O, Harris H.H, Enden J.A. Post irradiation malignant neoplasms of the uterine fundus.Am J Obstet Gynecol 1969, 104 : 209–219
- [224] 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
- [225] Strom HH.Secondnd primary cancer after treatment fo cervical cancer :late effects after radiotherapy.Cancer 1988 ; 61 : 679–88
- [226] 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
- [227] Pothuri B, Ramondetta L, Martino M : Deavers MT, Developement of Endometrian cancer After Radiation Treatment For Cervical Carcinoma.Obstetrics & Gynecology 2003 ;101 : 941–945
- [228] 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.
- [229] L.Carvalho, O.Sousa, N.Stas, M.J. Bento, E.Vieira : Uterine Sarcomas confined to the corpus : A twenty year experience at instituto portugués de oncologia–Centro Do Porto
- [230] Phillipe E, Charpin C (1992) : Utérus, tumeurs malignes.In : pathologie gynécologique et obstétricale. Paris, Masson, pp 141–3
- [231] 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 Oncol1985; 3 :1240– 5.
- [232] Lehtonen HJ, Kiuru M, et al :Increased risk of cancer in patients with fumarate hydratase germline mutation.J Med Genet 2006;43:523–6.
- [233] 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.IntJCancer 2006;119:283–7.
- [234] 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.
- [235] Francis, Jasmine H., et al.Increased risk of secondary uterine leiomyosarcoma in hereditary retinoblastoma. Gynecologic Oncology 124.2 (2012): 254–259.2012
- [236] 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.
- [237] Wu TI, Yen TC, Lai CH.Clinical presentation and diagnosis of uterine sarcoma, including imaging.Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2011;25:681–689.
- [238] McMeekin, D. Scott.Sarcoma of the uterus.Clinical Gynecologic Oncology 2012 eighthedition p 175.
- [239] olah, Coindre JM, Trojani M et al.Reproducibility of a histopathologic gradingsystem for adult soft tissue sarcoma. Cancer 1986;58(2):306–9.
- [240] 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
- [241] Kjellberg Lennart, Boquist lennart, et al:Flow cytometric analysis of uterine sarcomas. Sweden Gynecologic Oncology 55, 339–342 (1994)

- [242] **K.S.Olah, H.Gee, S.Blunt et al** : art1 Retrospective Analysis of 318 Cases of Uterine sarcoma, Eur Cancer, Vol.27, No.9, pp, 1095–1099, 1991.
- [243] **Potier A, Opinel M** :(1994) Ecographie en gynécologie Editions Techniques– Encycl Med Chir (Paris–France), gynécologie 69–A–10, 23 p.102
- [244] **Parker WH, Fu YS, Berek JS** : Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. Obstet Gynecol 1994;82: 414–8.
- [245] **Peter E. Schwartz, MDT, Michael G. Kelly** : Malignant Transformation of Myomas: Myth or Reality? , Obstet Gynecol Clin N Am 33 (2006) 183– 198
- [246] **Ben Amara F, Idrissi A, Khemiri H , et al** : Le Léiomyosarcome utérin. À propos de 7 observations et revue de la littérature. Tunis Med 2004 ; 82 : 223–8.
- [247] **American Cancer Society**. Uterine sarcoma. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2013.
- [248] **Aaron Lupovitcha,T, Edwin R** :Englanddb, Ruey Chen Non–puerperal uterine inversion in association with uterine sarcoma Case report in a 26–year–old and review of the literature. Gynecologic Oncology 97 (2005) 938–941
- [249] **Ashley S. Casea, Tyler O. Kirbya** : A case report of rhabdomyosarcoma of the uterus associated with uterine inversion, Gynecologic Oncology 96 (2005) 850–853
- [250] **Puliyath.G, Krishman.N** : Endometrial stromal sarcoma : A review of the literature. Indian journal of medical and paediatric oncology vol33 issue1. 2012
- [251] **Farhat, Mirna H., Hobeika, Et Al** : Uterine mullerian adenosarcoma with sarcomatous overgrowth fatal recurrence within two weeks of diagnosis: a case report. Journal of medical case reports, 2007, vol. 1, no 1, p. 103
- [252] **Ayhan A, Tuncer Z S, Tanir M,et al** :Uterine sarcoma: The Hacettepe hospital experience of 88 consecutive pateints. Eus J Gynaecol Oncol. 1997; 18(2): 146–8.
- [253] **Giuntoli RL, Metzinger DS, DiMarco CS, et al** : Retrospective review of 208 patients with léiomyosarcome of the uterus: prognostic indicators, surgical managment, and Adjuvant therapy. Gynecol Oncol. 2003;89(3):460–9.
- [254] **Wang X, Khoo US, Xue WC, Cheung AN** : Cervical and peritoneal fluid cytology of uterine sarcomas. Acta Cytol 2002;46:465–469.
- [255] **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.
- [256] **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.
- [257] **Parker WH, Yao SF, Jonathan SB** : Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. Obstet Gynecol 1994;83:4148.
- [258] **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.
- [259] **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.
- [260] **Brocker KA, Alt CD, Eichbaum M, et al** : Imaging of female pelvic malignancies regarding MRI, CT, and PET/CT : part 1. Strahlenther Onkol 2011;187:611–618.
- [261] **M.Ueda ; M. Otsuka ; M.Hatakenaka;S.sakai** : MR imaging findings of uterine endometrial stromal sarcoma : differentiation from endometrial carcinoma. Eur Radiol 28–33 ; 11 ; 2001.

- [262] **Ghokhan Pekindil, Ozum Tuncyurek, sebnem orgue**: A case of endometrial stromal sarcoma with curvilinear calcification. *Gynaecologic oncology*; volume 98, Issue 2, pages 318–321, august 2005.
- [263] **Cacciatore B, Lehtovirta P, Wahlstrom T** : ultrasound findings on uterine mixed mullerian sarcomas and endometrial stromal sarcomas ; *Gynecol Oncol*.35 ; 1989 ; 290–293.
- [264] **Kim, J. A., Lee, M. S., & Choi, J** : Sonographic findings of uterine endometrial stromal sarcoma. *Korean Journal of Radiology*, 2006 7(4), 281–286.
- [265] **Shah, S. H., Jagannathan, J. P., Krajewski** : Uterine Sarcomas: Then and Now. *American Journal of Roentgenology*, 2012 (199, 213–223).
- [266] **Ying, Huang, Da, Liu, Et Luo, Jiang** : Uterine leiomyosarcoma misdiagnosis as leiomyomatosis by sonography: case reports and review of the literature. 2012
- [267] **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.
- [268] **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.
- [269] **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.
- [270] **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.
- [271] **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.
- [272] **Kupesic, S., Kupesic, S., & Kurjak** : A. Color Doppler, 3D and 4D Ultrasound in Gynecology, Infertility and Obstetrics. Jaypee Brothers Medical Pub. 2011.
- [273] **Alcazar JL & Galvan R** : Three–dimensional power Doppler ultrasound scanning for the prediction of endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding and thickened endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 2009
- [274] **Kurjak A., kupesic S., Shalan H** : Uterine sarcoma: a report of 10 cases studied by transvaginal color and pulsed Doppler sonography. *Gynecol Oncol*;1997; 75; 376 9.
- [275] **Papiernik E, Rozenbaum, Belaisch– Allart JC (1990)** : Hysterosalpingographie. In : *Gynécologie, Flammaton Médecine sciences*.
- [276] **Tirumani, S. H., Ojili, V., Shanbhogue**, Current concepts in the imaging of uterine sarcoma. *Abdominal Imaging*, 2012. P 1– 15.
- [277] **Taïeb, S., Narducci, F., Chevalier, A.** : Imagerie des sarcomes utérins. *Imagerie de la Femme* 2008; 18:229–235
- [278] **Sung Eun Rha, Jae Young Byun, Seung Eun Jung**: "CT and MRI of uterine sarcomas and their mimickers."*American Journal of Roentgenology* 181.5 (2003): 1369–1374.
- [279] **K.Togashi, H.Ozasa, I.Koshini, et al. Enlarged uterus** : differentiation between adenomyosis and leiomyoma with MR imaging. *Radiology* 171, 531–534 ; 1989
- [280] **H.Hricak, D.Tscholaakoff, L.Heinrichs, et al** : Uterine leiomyomas : Correlation of MR, histopathologic findings, and symptoms. *Radiology* 158 : 385–391 ; 1989
- [281] **Y.Yamashita, M.Torashima, M.Takahashi, et al** : Hyperintense uterine leiomyoma at T2–weighted MR imaging : Differentiation and Dynamic enhanced MR imaging and clinical implications. *Radiology* 189 : 721–725 ; 1993
- [282] **Sohaib, S. A., Verma, H., Attygalle, A. D., et al** : Imaging of uterine malignancies. In *Seminars in Ultrasound, CT, and MRI* 2010 (Vol. 31, No. 5, pp. 377–387). WB Saunders.

- [283] **Cornfield D, Israel G, Martel M, et al** : MRI appearance of mesenchymal tumors of the uterus. *Eur J Radiol* 2010 (74:241–249)
- [284] **S.Sironi, G. Taccagni, Garancini** : Myometrial invasion by endometrial carcinoma. *Am.J.Roentgenol.* 158, 556–569, 1992.
- [285] **Sung Eun Rha, Jae Young Byun, Seung Eun Jung**: CT and MRI of Uterine Sarcomas and Their Mimickers.
- [286] **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.
- [287] **Ueda M, Otsuka M, Hatakenaka M** : MR imaging findings of uterine endometrial stromal sarcoma: differentiation from endometrial carcinoma *Eur Radiol* 2001;11:28–33
- [288] **Takeuchi, M., Matsuzaki, K., Yoshida, S., et al** : Adenosarcoma of the uterus: magnetic resonance imaging characteristics. *Clinical imaging*,(2009). 33(3), 244–247.
- [289] **Yoshizako, Takeshi, Wada, Akihiko, et al** : MR Imaging of Uterine Adenosarcoma: Case Report and Literature Review. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*, 2011, vol. 10, no 4, p. 251–254.
- [290] **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.
- [291] **Carteret, Thibault, et al** : "IRM de diffusion des cancers utérins." *Imagerie de la Femme* 21.2 (2011): 55–62.
- [292] **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.
- [293] **Namimoto T, Yamashita Y, Awai K et al** : Combined use of T2-weighted and diffusionweighted 3-T MR imaging for differentiating uterine sarcomas from benign leiomyomas. *Eur Radiol* 2009; 19: 2756–2764.
- [294] **Giuntoli RL 2nd, Garrett-Mayer E, Bristow RE, et al.** Secondary cytoreduction in the Management of recurrent uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol.* 2007;106:82–88.12.
- [295] **Naohiko Umesaki M.D. et al** : positron Emission Tomography with F-18 Fluorodeoxyglucose of Uterine sarcoma : a comparison with magnetic resonance imaging and power Doppler imaging. *Gynecologic Oncology* 80,372–377 (2001).
- [296] **Scott O., Trerotola**: Computed tomography of uterine sarcomas, *Clinical imaging* 1989;13:208–211.
- [297] **Rousseau, C., Lacombe, M., Rusu, D., et al** : Imagerie TEP/TDM FDG du pelvis de la femme. *Médecine Nucléaire.* 2012
- [298] **Kolesnikov-Gauthier H** : TEP au 18FDG et cancers gynécologiques pelviens. *EMC, Radiologie et imagerie médicale – génito-urinaire – gynéco-obstétricale – mammaire*, 34–628–A–10, 2009.
- [299] **Umesaki N, Tanaka T, Miyama M, et al** : Positron emission tomography with (18)F-fluorodeoxyglucose of uterine sarcoma: a comparison with magnetic resonance imaging and power Doppler imaging. *Gynecol Oncol* 2001;80:372–7.
- [300] **Horowitz NS, Dehdashti F, Herzog TJ, et al** : Prospective evaluation of FDG–PET for detecting pelvic and para–aortic lymph node metastasis in uterine corpus cancer. *Gynecol Oncol.* 2004; 95(3):546–51.
- [301] **Murakami M, Tsukada H** : Whole body positron emission tomography with F–18 fluorodeoxyglucose for the detection of recurrence in uterine sarcomas. *Gynaecol Cancer.* 2006 mar–Apr, (16) 854–60

- [302] Kitajima, K., Murakami, K., Kaji, Y., & Sugimura, K : Spectrum of FDG PET/CT findings of uterine tumors. *American Journal of Roentgenology* 2010, 195(3), 737–743.
- [303] 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.
- [304] He RH, Yao WM, Wu LY, Mao YY : Highly elevated serum CA–125 levels in patients with non–malignant gynecological diseases. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283:107–10
- [305] 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.
- [306] Goto A, Takeuchi S, Sugimura K, et al : Usefulness of Gd–DTPA contrast–enhanced dynamic MRI and serum diagnosis of leiomyosarcoma from degenerated leiomyoma of the uterus *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12:47– 52.
- [307] 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.
- [308] Nickie–Psikuta M, Gawrychowski K : Different types and different prognosis study of 310 uterine sarcomas. *Eur J Gynaecol Oncol* 1993;14 suppl:105–13.
- [309] Leibsohn S, d’Alblaing G. Leiomyosarcoma in a series of hysterectomies performed for presumed uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:968–76.
- [310] Nam JH. Surgical treatment of uterine sarcoma. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25:751–760.
- [311] Schwartz L, Diamond MP, Schwatz PE : Leiomyosarcomas : a clinical presentation. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 168: 180–3.
- [312] SARCOMES et CARCINOSARCOMES UTÉRINS PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE et THERAPEUTIQUE .Réseau Régional de Cancérologie de Basse–Normandie "ANCELOT".Version 4.1 – 24 février 2011
- [313] 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.
- [314] Piver M, Lurain J. : Uterine sarcomas: clinical features and management. In : Coppleson M, Churchill Livingstone, eds.*Gynecologic Oncology*. London: 1981, vol 2.
- [315] Nam JH : Surgical treatment of uterine sarcoma. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25:751–760.
- [316] 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.
- [317] Gadducci A, Landoni F, Sartori E et al : Uterine leiomyosarcoma: analysis of treatment failures and survival. *Gynecol Oncol* 1996; 62: 25–32.
- [318] Wu TI, Chang TC, Hsueh S et al : Prognostic factors and impact of adjuvant chemotherapy for uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 166–172.
- [319] Berchuck A, Rubin SC : treatment of uterine leiomyosarcoma. *Obst Gynecol* 144 : 817–823.1992
- [320] Van Dihn T. Woodruff JD : Leiomyosarcomas of the uterus. *Am J Obst Gynecol* 144 : 817–823.1992
- [321] Chen SS : Propensity of retroperitoneal lymph node metastasis in patients with stage I sarcoma of the uterus. *Gynecol Oncol* 1989; 32: 215–217.

- [322] Major FJ, Blessing JA, Silverberg SG et al : Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1993; 71(4 Suppl.): 702-709.
- [323] 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.
- [324] 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.
- [325] Gadducci A, Landoni F, Sartori E et al. Uterine leiomyosarcoma: analysis of treatment Failures and survival. *Gynecol Oncol* 1996; 62: 25-32.
- [326] McMeekin, D. Scott : Sarcoma of the uterus. *Clinical Gynecologic Oncology* 2012 eighth edition p 175.
- [327] Jaime L. Stadvolda, Kelly L. Molpusb, John J et al :Remmengab,Conservative management of a myxoid endometrial stromal sarcoma in a 16-year-old nulliparous woman *Gynecologic Oncology* 99 (2005) 243 - 245
- [328] Beck TL, Singhal PK, Ehrenberg HM, et al : Endometrial stromal sarcoma: analysis of recurrence following adjuvant treatment. *Gynecol Oncol* 2012;125:141-144.
- [329] 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.
- [330] Shah JP, Bryant CS, Kumar S,et al : Lymphadenectomy and ovarian preservation in low-grade endometrial stromal sarcoma. *Obstet Gynecol* 2008;112:1102-1108.
- [331] Chan JK, Kawar NM, Shin JY, et al : Endometrial stromal sarcoma: a population-based analysis. *Britain J Cancer* 2008; 99:1210-1215.
- [332] 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.
- [333] Riopel J, Plante M, Renaud MC et al : Lymph node metastases in low-grade endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 402-406.
- [334] Reich O, Winter R & Regauer S : Should lymphadenectomy be performed in patients with endometrial stromal sarcoma? *Gynecol Oncol* 2005; 97: 982. author reply 82-83.
- [335] 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.
- [336] Amant F, De Knijf A, Van Calster B et al : Clinical study investigating the role of lymphadenectomy, surgical castration and adjuvant hormonal treatment in endometrial stromal sarcoma. *Br J Cancer* 2007; 97: 1194-1199.
- [337] 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.
- [338] 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.
- [339] Michener, Chad M., and Nancy L. Simon : "Ovarian conservation in a woman of reproductive age with Müllerian adenosarcoma." *Gynecologic oncology* 83.2 (2001): 424-427.
- [340] Kaku T, Silverberg SG, Major FJ, et al : Adenosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group clinicopathologic study of 31 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1992;11:75- 88.
- [341] Morice P, Rodrigues A, Pautier, et al : Surgical procedures for uterine sarcoma. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité*. 2003;3 l(2): 147-50.

- [342] **Billingsley KG, Burt ME, Jara E, et al** : Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of pattern of disease and postmetastasis survival. *Ann Surg.* 1999; 229:602– 12.
- [343] **Levenback C, Rubin SC, McCormack PM, et al** : Resection of pulmonary metastases from uterine sarcomas. *Gynecol Oncol.* 1992; 45:202–5.
- [344] **Burt BM, Oejo S, Mery CM, et al** : Repeated and aggressive pulmonary resections for leiomyosarcoma metastases extends survival. *Ann Thorac Surg.* 2011; 92:1202– 1207.
- [345] **Korets, Sharmilee B. Et Curtin, John P** : Surgical Options for Recurrent Uterine Sarcomas. 2012.
- [346] **Pawlik TM, Vauthey JN, Abdalla EK, et al** : Results of a single-center experience with resection and ablation for sarcoma metastatic to the liver. *Arch Surg.* 2006; 141:537–543, discussion 543–534.
- [347] **Anderson TM, McMahan JJ, Nwogu CE, et al** : Pulmonary resection in metastatic Uterine and cervical malignancies. *Gynecol Oncol.* 2001;83:472– 476.
- [348] **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.
- [349] **Bernstein-Molho R, Grisaro D, Soyfer V, et al** : Metastatic uterine leiomyosarcomas: a single-institution experience. *Int J Gynecol Cancer.* 2010;20:255–260.
- [350] **Clavero JM, Deschamps C, Cassivi SD, et al** : Gynecologic cancers: factors affecting survival after pulmonary metastasectomy. *Ann Thorac Surg.*2006;81:2004–2007.
- [351] **Giuntoli RL 2nd, Garrett-Mayer E, Bristow RE, et al** : Secondary cytoreduction in the management of recurrent uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol.* 2007;106:82– 88.12.
- [352] **Leitao MM, Brennan MF, Hensley M, et al** : Surgical resection of pulmonary and extrapulmonary recurrences of uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol.* 2002;87:287–294.
- [353] **Park, Jeong-Yeol, et al** : "The impact of tumor morcellation during surgery on the prognosis of patients with apparently early uterine leiomyosarcoma." *Gynecologic oncology* 122.2 (2011): 255–259.
- [354] **Sampath, Sagus, and David K. Gaffney** : "Role of radiotherapy treatment of uterine sarcoma." *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 25.6 (2011): 761–772
- [355] **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.
- [356] **Giuntoli RL, Metzinger DS, DiMarco CS, et al** : Retrospective review of 208 patients with léiomyosarcome of the uterus: prognostic indicators, surgical managment, and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol.* 2003;89(3):460–9.
- [357] **Sorbe B & Johansson B** : Prophylactic pelvic irradiation as part of primary therapy in uterine sarcomas. *Int J Oncol* 2008; 32: 1111–1117.
- [358] **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.
- [359] **Larson B, Silfversward C, Nilsson B et al** : Prognostic factors in uterine leiomyosarcoma. A clinical and histopathological study of 143 cases. The Radiumhemmet series 1936–1981. *Acta Oncol* 1990; 29: 185–191.

- [360] Greer BE, Koh WJ, Abu-Rustum NR, et al : Uterine Neoplasms. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1. 2013. Accessible en ligne sur : www.nccn.org. Page consultée le 19 novembre 2014
- [361] Sorbe B & Johansson B : Prophylactic pelvic irradiation as part of primary therapy in Uterine sarcomas. *Int J Oncol* 2008; 32: 1111-1117.
- [362] Berchuck A, Rubin SC, Hoskins WJ et al : Treatment of endometrial stromal tumours. *Gynecol Oncol* 1990; 36: 60-65.
- [363] Piver MS, Rutledge FN, Copeland L et al : Uterine endolymphatic stromal myosis: a collaborative study. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 173-178.
- [364] Tanner, E. J., Toussaint, T., Leitao Jr, et al : Management of Uterine Adenosarcomas with and without Sarcomatous Overgrowth. *Gynecologic oncology*.(2012).
- [365] C. Champetier, J.-M. Hannoun-Levi, M. Resbeut : Radiothérapie postopératoire dans les sarcomes utérins: étude rétrospective Multicentrique Cancer/Radiothérapie 15 (2011) 89-96
- [366] 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
- [367] 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.
- [368] 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*
- [369] Shimm DS, Bell DA, Fuller AF, et al. Sarcomas of the uterine corpus: prognostic factors and treatment. *Radiother Oncol* 1984;2(3):201-7.
- [370] Gerszten K, Faul C, Kounelis S, et al :. The impact of adjuvant radiotherapy on carcinosarcoma of the uterus. *Gynecol Oncol* 1998;68(1)
- [371] 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
- [372] Koivisto-Korander, R : Uterine carcinosarcoma leiomyosarcoma and endometrial stromal sarcoma - Epidemiological, clinical and prognostic aspects. Doctor's Thesis. University of Helsinki. Helsinki 2012.
- [373] Omura GA, Blessing JA, Major F, et al :A randomized clinical trial of adjuvant adriamycin in uterine sarcomas: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1985;3:1240.
- [374] Hensley ML, Ishill N, Soslow R, et al : Adjuvant gemcitabine plus docetaxel for completely resected stages I-IV high grade uterine leiomyosarcoma: Results of a prospective study. *Gynecol Oncol* 2009; 112:563.
- [375] 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.
- [376] Carmen MG, Lovett D, Goodman A : A case of Mullerian adenosarcoma of the uterus treated with liposomal doxorubicin. *Gynecol Oncol* 2003;88:456-8.
- [377] 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.
- [378] 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.

- [379] **Ray-Coquard I** : An increasing role for trabectedin in gynecological cancers: efficacy in uterine sarcomas. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:S3-5.
- [380] **Monk BJ, Blessing JA, Street DG, et al** : A phase II evaluation of trabectedin in the treatment of advanced, persistent, or recurrent uterine leiomyosarcoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2012;124:48-52.
- [381] **Ferriss, J. Stuart, et al** : "Temozolomide in advanced and recurrent uterine leiomyosarcoma and correlation with o6-methylguanine DNA methyltransferase expression: a case series." *International Journal of Gynecological Cancer* 20.1 (2010): 120-125
- [382] **Omura GA, Major FJ, Blessing JA et al** : A randomized study of adriamycin with and without dimethyl triazenoimidazole carboxamide in advanced uterine sarcomas. *Cancer* 52(4), 626-632 (1983).
- [383] **Sutton GP, Blessing JA, Barrett RJ, McGehee R** : Phase II trial of ifosfamide and mesna in leiomyosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Am. J. Obstet.Gynecol.* 166(2), 556-559 (1992)
- [384] **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).
- [385] **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)
- [386] **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).
- [387] **Edmonson JH, Blessing JA, Cosin JA, et al** : Phase II study of mitomycin, doxorubicin, and cisplatin in the treatment of advanced uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 85(3), 507-510(2002).
- [388] **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).
- [389] **Hensley ML, Anderson S, Soslow R et al** : Activity of gemcitabine plus docetaxel in leiomyosarcoma (LMS) and other histologies: report of an expanded Phase II trial. *J. Clin.Oncol. (Meeting Abstracts)* 22(14 Suppl.), (2004) (Abstract 9010).
- [390] **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).
- [391] **Hensley ML, Blessing JA, Mannel R, Rose PG** : Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as first-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group Phase II trial. *Gynecol. Oncol.* 109(3), 329-334 (2008).
- [392] **Grosso F, Sanfilippo R, Jones RL et al** : Role of trabectedin (T) in the management of advanced uterine leiomyosarcoma (U-LM). *J. Clin. Oncol.* 27(15S), (2009) (Abstract 10530).
- [393] **Anderson S, Aghajanian C** : Temozolomide in uterine leiomyosarcomas. *Gynecol. Oncol.* 98(1), 99-103 (2005).
- [394] **Talbot SM, Keohan ML, Hesdorffer M et al** : A Phase II trial of temozolomide in patients with unresectable or metastatic soft tissue sarcoma. *Cancer* 98(9), 1942-1946 (2003).

- [395] **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).
- [396] **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).
- [397] **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).
- [398] **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).
- [399] **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).
- [400] **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).
- [401] **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).
- [402] **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)
- [403] **Sutton G, Blessing JA, Ball H** : Phase II trial of paclitaxel in leiomyosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 74(3), 346–349 (1999).
- [404] **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).
- [405] **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).
- [406] **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).
- [407] **Fidias 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).
- [408] **Pautier P, Floquet A, et al** : A randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and cisplatin in localized uterine sarcomas: Results from 81 randomized patients (abstract 10022). *J Clin Oncol* 2011; S:10022.
- [409] **PAUTIER, P** : Sarcomes utérins. *Oncologie*, 2007, vol. 9, no 2, p. 137–143.
- [410] **Garrett A, Quinn MA** : Hormonal therapies and gynaecological cancers. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008;22:407–421.
- [411] **O’Cearbhaill R, Hensley ML**. "Optimal management of uterine leiomyosarcoma." *Expert review of anticancer therapy* 10.2 (2010): 153–169.
- [412] **Chu MC, Chu, Mor G, Lim C, et al** : Low–grade endometrial stromal sarcoma: Hormonal aspects. *Gynaec Oncol* 2003; 90:170–6.

- [413] Ioffe YJ, Li AJ, Walsh CS, Karlan B et al : Hormone receptor expression in uterine sarcomas: prognostic and therapeutic roles. *Gynecol Oncol* 2009;115:466–471.
- [414] Altman AD, Nelson GS, Chu P, Nation J, Ghatage P : Uterine sarcoma and aromatase inhibitors: Tom Baker cancer centre experience and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:1006–12.
- [415] Maluf, Fernando Cotait, et al : "Endometrial stromal sarcoma: objective response to letrozole." *Gynecologic oncology* 82.2 (2001): 384–388.
- [416] 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
- [417] Leunen, M., et al : "Low-grade endometrial stromal sarcoma treated with the aromatase inhibitor letrozole." *Gynecologic oncology* 95.3 (2004): 769–771.
- [418] Bréchet J, Kamboucher M, Brauner M, et al : Pulmonary metastases from endometrial stroma sarcoma may benefit from hormone therapy. *Rev Mal Respir.* 2007;24(1):69–72.
- [419] 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.
- [420] Hardman, Mary Pat, et al : "Metastatic uterine leiomyosarcoma regression using an aromatase inhibitor." *Obstetrics & Gynecology* 110.2, Part 2 (2007): 518–520.
- [421] Koivisto-Korander R, Leminen A, Heikinheimo O : Mifepristone as treatment of recurrent progesterone receptor-positive uterine leiomyosarcoma. *Obstet Gynecol* 2007;109: 512–14.
- [422] Brons, J., Jensen, L. K., & Rasmussen, J : Hormone treatment of stromal endometriosis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, (1980)59(5), 471–473.
- [423] Scribner Jr, Dennis R., and Joan L. Walker : "Low-grade endometrial stromal sarcoma preoperative treatment with Depo-Lupron and Megace." *Gynecologic oncology* 71.3
- [424] 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.
- [425] Stacchiotti S, Tamborini E, Marrari A : Response to sunitinib malate in advanced alveolar soft part sarcoma. *Clin Cancer Res* 2009 ; 15 : 1096–104.
- [426] 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.
- [427] 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.
- [428] 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.
- [429] 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.
- [430] Verschraegen CF, Quinn R, Rabinowitz I et al : Phase I/II study of docetaxel, gemcitabine, and bevacizumab in patients with advanced or recurrent soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 2008; 26 [abstract 10534] .

- [431] **Tesfaye A, Di Cello F, Hillion J, et al** : The high-mobility group A1 gene up-regulates cyclooxygenase 2 expression in uterine tumorigenesis. *Cancer Res* 2007;67:3998-4004.
- [432] **RJ, Kurman, M D** : Blaustein's pathology of the female genital tract, 5eme édition, 2002
- [433] **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.
- [434] **Kaku T, Silverberg SG, Major FJ, Mille A, et al** : Adenosacroma of the uterus: A Gynecologic Oncology Group clinicopathologic study og 31 cases. *In J Gynecol Pathol* 11:75-88.
- [435] **Blom R, Guerrieri C (1999)** : Adenosacroma of the uterus: a clinicopathologic, DNA flow cytometric, p53 and mdm-2 analysis of 11 cases. *Int J Gynecol Cancer* 9:67-43.
- [436] **Christopherson WM, Williamson EO, Gray LA (1972)** Leiomyosacroma of the uterus. *Cancer (Phila)* 29:1512-1517.
- [437] **Wolfson AH, Wolfson DJ, Sittler SY, Breton L, Markoe AM et al** : A multivariate analysis of clinicopathologic factors for predicting outcoine in uterine sarcomas. *Gnecol Oncol.* 1994;52(1):56-62.
- [438] **Chauveinc L, Deniaud E, Plancher C, et al.** : Uterine sarcomas: the Curie Institut experience. Prognosis factors and adjuvant treatments. *Gynecol Oncol* 1999;72(2):232-7.
- [439] **Pautier P, Genestie C, Rey A, Morice P, et al** : Analysis of clinicopathologic prognostic factors for 157 uterine sarcomas and evaluation of a grading score validated for soft tissue sarcoma. *Cancer* 2000;88(6):1425-31
- [440] **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.
- [441] **Lennart K, Lennart B, Ulf S, Bernard T** : Flow cytometric analysis of uterine sarcomas. *Gynecol Oncol* 1994;55(3 Pt1):339-42.
- [442] **Wolfson AH, Benedetto PW, Mnaymneh W, et al** : Does a radiation dose-response relation exist concerning survival of patients who have soft-tissue sarcomas of the extremities? Radiation dose-response relation for soft tissue sarcomas. *Am J Clin Oncol* 1998;21(3):270-4.
- [443] **Malmstrom H, Schmidt H, Persson PG, et al** : Flow cytometric analysis of uterine sarcoma: ploidy and S-phase rate as prognostic indicators. *Gynecol Oncol* 1992; 44(2):172-7.
- [444] **Blom R, Guerrieri C, Stal O, Malmstrom H, Simonsen E** : Leiomyosarcoma of the uterus: A clinicopathologic, DNA flow cytometric, p53, and mdm-2 analysis of 49 cases. *Gynecol Oncol* 1998;68(1):54-61.
- [445] **Nordal RR, Kristensen GB, Kaern J, et al** : The prognostic significance of stage, tumor size, cellular atypia and DNA ploidy in uterine leiomyosarcoma. *Acta Oncol* 1995;34(6):797-802.
- [446] **Echt G, Jepson J, Steel J, Langholz B, Luxton G, Hernandez W et al** : Treatment of uterine sarcomas. *Cancer* 1990;66(1):35-9.
- [447] **Berchuck A, Rubin SC, Hoskins WJ, et al** : Treatment of uterine leiomyosarcoma. *Obstet Gynecol* 1988;71(6 Pt 1):845-50
- [448] **Xue, W. C., & Cheung, A. N.** : Endometrial stromal sarcoma of uterus. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2011, 25(6), 719-732.
- [449] **Kahanpaa KV, Wahlstrom T, Grohn P, et al** : Sarcomas of the uterus: a clinicopathologic study of 119 patients. *Obstet Gynecol* 1986;67(3):417-24.

- [450] **Vardi JR, Tovell HM** : Leiomyosarcoma of the uterus: clinicopathologic study. *Obstet Gynecol* 1980;56(4):428–34.
- [451] **Hannigan EV, Gomez LG** : Uterine leiomyosarcoma. *Am J Obstet Gynecol* 1979;134(5):557–64.
- [452] **Evans HL** : Endometrial stromal sarcoma and poorly differentiated endometrial sarcoma. *Cancer* 1982; 50(10):2170–82.
- [453] **De Fusco PA, Gaffey TA, Malkasian GD, Jr., Long HJ** : Cha SS. Endometrial stromal sarcoma: review of Mayo Clinic experience, 1945–1980. *Gynecol Oncol* 1989; 35(1):8–14
- [454] **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.
- [455] **Albrektsen G, Heuch I, Wik E, Salvesen HB** : Prognostic impact of parity in 493 uterine sarcoma patients. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1062–1067.
- [456] **Gadducci A** : Prognostic factors in uterine sarcoma. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25:783–795.
- [457] **Nordal RR, Thoresen SO**. Uterine sarcomas in Norway 1956–1992: incidence, survival and mortality. *Eur J Cancer* 1997;33(6):907–11.
- [458] **George M, pejovic MH, Kramar A** : Uterine sarcomas: prognostic factors and treatment modalities, study on 209 patients. *Gynecol Oncol*. 1986;24(1):58–67.
- [459] **Gadducci A, Sartori E, Landoni F. et al** : The prognostic relevance of histological type in uterine sarcomas: a Cooperation Task Force (CTF) multivariate analysis of 249 cases. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2002;23(4):295–9.
- [460] **Rovirosa A, Ascaso C, Ordi J, et al** : is vascular and lymphatic space invasion a main prognostic factor in uterine neoplams with a sarcomatous component ? A retrospective study of prognostic factors of 60 patients stratified by stages. *Int J Radiat Oncol Bi01 Phys*.2002;52(5): 1320–9.
- [461] **Ayhan A, Aksan G, Gultekin M, et al** : Prognosticators and the role of lymphadenectomy in uterine leiomyosarcomas. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280:7985.
- [462] **Burns B, Curry RH, Bell MEA (1979)** : Morphologic features of prognostic significance in uterine smooth muscle tumors: a review og 84 cases. *Am J Obstet Gynecol* 135:109–114.
- [463] **Ioffe YJ, Li AJ, Walsh CS, Karlan BY, et al** : Hormone receptor expression in uterine sarcomas: prognostic and therapeutic roles. *Gynecol Oncol* 2009;115:466–471.
- [464] **Kim SH, Kim JW, Kim YT, Kim JH, Yoon BS, Ryii HS** : Prognostic fators and expression of p53 and mdm–2 in uterine sarcomas. *Int J Gyneacol Obstet*. 2006;95(3):272–7.
- [465] **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.
- [466] **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.
- [467] **Lee CH, Roh JW, Choi JS, et al** : Cyclooxygenase–2 is an independent predictor of poor prognosis in uterine leiomyosarcomas. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:668–672
- [468] **Leiser AL, Anderson SE, Nonaka D, et al** : Apoptotic and cell cycle regulatory markers in uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 2006;101:86–91.
- [469] **Malmstrom H, Schmidt H, Persson PD et al** : Flow cytometric analysis of uterine sarcoma : ploidy and S–phase rate as prognostic indicators. *Gynecol Oncol*. 1992;44(2): 172–7.
- [470] **Blom R, Guerrieri C, Stål O et al** : Leiomyosarcoma of the uterus: a clinicopathologic, DNA flow cytometric, p53, and mdm–2 analysis of 49 cases. *Gynecol Oncol* 1998; 68: 54–61.

- [471] Salazar OM, Dunne ME :the role of radiatuion thearpy in the management of uterine sarcomas.int J Radiat Oncol biol Phys 1980 ;6 :899-902.
- [472] Salazar OM, Bonfiglio TA, Patten SF et al : Uterine sarcomas: natural history, treatment and prognosis Cancer 1978; 42: 1152-1160.
- [473] Nordal RR, Kristensen GB, Kaern J, et al : The prognostic signifiance of surgery, tumor size, malignancy grade, menopausal status, and DNA ploidy in endometrial stroma1 sarcoma. Gynecol Oncol. 1996;62(2):254-9.
- [474] Bodner K, Bodner-Adler B, et al : Prognostic parameters in endometrial stromal sarcoma: a clinicopathologic study in 31 patients. Gynecol Oncol 2001;81:160-165.