



LES SARCOMES UTERINS

(ETUDES RETROSPECTIVES A PROPOS DE 7 CAS)

Docteur EL HAOUDANI JEBRYL

Née le 14/04/1989

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : GYNÉCOLOGIE OBSTÉTRIQUE

Sous la direction de : Pr MELHOUF MOULAY ABDELILAH

MELHOUF MOULAY ABDELILAH
Président du Jury
FES

Session Juin 2024

PLAN

PLAN	1
LISTE DES ABREVIATIONS	6
INTRODUCTION	8
MATERIEL ET METHODES.....	11
Objectifs de l'étude :	12
LES OBSERVATIONS	13
DISCUSSION	30
I. EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE.	31
A. Fréquence :	31
B. Âge:	32
C. Facteurs de risques :	32
1. Race :	32
2. Parité :	33
3. Obésité et hypertension artérielle :	33
4. Facteurs hormonaux :	34
5. Irradiation pelvienne :	34
6. Ménopause.....	35
7. Fibrome et sarcome utérin :	36
8. Hérédité:	36
II. Diagnostic :	37
1. Délai diagnostique :	37
2. Circonstances de découverte :	38
3. Examen clinique :	42
III. BILAN COMPLEMENTAIRE :	44
1. Une microbiopsie percutanée:	44
2. Cytologie et histologie :	45
2.1. Prélèvements cytologiques :	45
2.2. Prélèvements histologiques :	45
3. Imagerie :	46

3.1. Echographie :	46
3.2. Echographie doppler :	49
3.3. Hystéroscopie :	52
3.4. Imagerie par résonance magnétique (IRM) pelvienne :	52
3.5. Tomodensitométrie :	60
4. Biologie :	60
IV. BILAN D'EXTENSION.....	61
1. Bilan clinique :	61
2. Bilan radiologique :	61
V. DIAGNOSTIC PREOPERATOIRE :	63
VI. Classifications FIGO 2018 et TNM 2017 (8ème édition) des sarcomes utérins: [56].....	65
1. Léiomyosarcome, sarcome du stroma endométrial.....	65
2. Adénosarcome	65
VII. TRAITEMENT	66
1. Prise en charge initiale	67
2. Moyens thérapeutiques	67
3. Chirurgie :.....	68
3.1. Diagnostic connu ou suspecté en pré- ou peropératoire :.....	68
3.2. Voies d'abord :	68
3.3. Modalités chirurgicales au stade initial :.....	69
3.4. Chirurgie dans les stades avancés, phase métastatique ou en cas de récurrence :	75
4. Diagnostic méconnu avant la chirurgie :	78
5. Chirurgie Conservatrice : Chirurgie préservant la fertilité :	79
5.1. Radiothérapie : [110,111]	80
5.2. Léiomyosarcomes :	80
5.3. Sarcomes du stroma endométrial :	82
5.4. Adénosarcomes :	83
6. Curiethérapie :	85

6.1. Chimiothérapie :.....	86
7. Chimiothérapie adjuvante :.....	86
7.1. Léiomyosarcomes :.....	86
7.2. Sarcomes du stroma endométrial :.....	87
7.3. Adénosarcomes :.....	88
7.4. Chimiothérapie aux stades avancés, métastatiques ou récidivants:	89
8. Traitements combinés Chimiothérapie/ Radiothérapie:	90
9. Hormonothérapie:	91
10. Evolution :.....	92
VIII. SURVEILLANCE :.....	94
IX. PRONOSTIC:	95
X. FACTEURS PRONOSTIQUES :.....	97
1. Tous sarcomes utérins confondus :	97
1.1. Caractéristiques de la population :.....	97
1.1.1. Age :.....	97
1.1.2. Statut ménopausique :.....	98
1.2. Critères histologiques :.....	98
1.2.1. Type histologique :.....	98
1.2.2. Taille tumorale :.....	98
1.2.3. Invasion myométriale :	98
1.2.4. Nécrose tumorale :.....	99
1.2.5. Envahissement vasculaire ou lymphatique :.....	99
1.2.6. Grade histologique :.....	99
1.2.7. Immunohistochimie :.....	99
1.2.8. Analyse de l'ADN : ploïdie et pourcentage de cellules en phase S:.....	100
1.2.9. Stade FIGO :	100
1.3. Prise en charge thérapeutique :.....	100
1.3.1. Annexeomie bilatérale :.....	100

1.3.2. Statut ganglionnaire et lymphadénectomie :	101
2. Facteurs pronostiques selon le type histologique :	101
2.1. Léiomyosarcomes :	101
2.2. Sarcomes du stroma endométrial :	101
2.3. Adénosarcomes :	102
CONCLUSION	103
RESUME	106
BIBLIOGRAPHIE.....	113

LISTE DES ABREVIATIONS

AB	: Annexectomie bilatérale
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
IHC	: Immunohistochimie
IM	: Index mitotique
INO	: Institut national d'oncologie
IRM	: Imagerie par résonnance magnétique
LA	: Léiomyome typique
LHC	: Léiomyome à haute cellularité
LMS	: Léiomyosarcome

LM	: Léiomyome
MAP	: Masse abdomino–pelvienne
OMS	: Organisation mondiale de la santé
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

INTRODUCTION

Les sarcomes utérins sont des tumeurs rares, représentant moins de 3% des tumeurs malignes du tractus génital féminin et entre 3 et 7 % des tumeurs malignes du corps utérin.

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

Ils présentent en effet un taux important de récives (entre 50 et 70 %), locales et surtout métastatiques (dans 70 % des cas environ).

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

Le diagnostic peut être suspecté à l'occasion d'un contexte clinique particulier (croissance rapide d'une masse utérine chez une patiente en post ménopause) ou bien posé lors de l'examen histologique d'un curetage ou d'une résection hystéroscopique (en particulier dans le cadre des tumeurs stromales et des carcinosarcomes). Le diagnostic peut aussi être évoqué en peropératoire, en raison de l'aspect macroscopique atypique d'un fibrome.

Leur diagnostic doit être précoce, car la survie des patientes est corrélée au stade tumoral [1, 2,3].

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, sept cas des sarcomes utérins traités au service de gynécologie et d'obstétrique II au CHU Hassan II de Fès durant la période 2019–2023.

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

MATERIEL ET METHODES

Objectifs de l'étude :

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

LES OBSERVATIONS

ONSERVATION N1 :

Patiente, âgée de 70 ans, multipare sans antécédents pathologiques notables qui s'était présentée en consultation de gynécologie suite à la découverte d'une masse accouché par le col évoluant depuis 3 mois

–l'examen clinique a objectivé la présence d'une masse en choux de fleurs grisâtres extériorisées par la vulve, accouchée par le col envahissant l'orifice externe du col utérin, parois vaginales souple, pas de masse latéro utérine ni douleurs à la mobilisation utérine avec au toucher rectal des paramètres souples

A noter la présence d'ADPs palpables au niveau pelvien en bilatéral accolé à l'artère iliaque externe mesurant 2 cm pour la plus grande.

L'échographie pelvienne avaient montré un Utérus de taille normal, myomètre homogène, endomètre fin , interrompu au niveau cervico-isthmique par un épaississement echogène de 19 x14mm en rapport avec la base d'implantation du processus en chou-fleur accouché par l'exocol et extériorisé au niveau de la vulve.

TDM TAP : processus tissulaire accouché par le col et extériorisé par le vagin qui semble s'insérer au niveau de la partie postéro latérale droite de l'endocol , avec un pédicule étendu sur environ 6,5 et mesurant 15 mm d'épaisseur au niveau de sa partie distale. Ce processus mesure 5x5,5 cm semble présenter des prolongement au niveau des culs de sac vaginaux. Il est accolé aux parois vaginales et vulvaires, et vient au contact du méat urétral, sans liséré graisseux de séparation, endomètre mesuré à 5mm.

Biopsie du processus accouché par le col est revenue en faveur de prolifération tumorale fusocellulaire d'allure sarcomateuse avec IHC : léomyosarcome utérin

La patiente a bénéficié par la suite d'une HST +AB + prélèvements ganglionnaire pelviens bilatéral avec résultats anapath en faveur d'un léomyosarcome utérin

La patiente par la suite a été staffée en RCP avec décision de l'adresser en RTH pour RCC+ curiethérapie.



Figure 1 : pièce d'hystérectomie montrant la masse accouché par le col

Observation N2 :

Patiente de 72 ans, sans ATCD pathologiques notables, multipare, ménopausée depuis 20 ans admise dans notre formation pour la prise en charge d'un SUA type métrorragies post ménopausique évoluant depuis 2 mois chez qui examen gynécologique objectivant la présence d'une formation violacée de consistance dure accouché par le col de 3*3 cm, col semble sans anomalie visible macroscopiquement, paroi vaginale sans anomalie, avec au toucher vaginal ; perception au niveau du col d'une formation charnu prolabé dans le vagin, par ailleurs col souple et au toucher rectal les paramètres libres.

Biopsie de la masse accouchée: Tumeur à double composante glandulaire bénigne et mésenchymateuse atypique sans contingent hétérologue dont IHC est compatible avec un adénosarcome à point de départ endométrial ou endocervical

Echographie pelvienne : épaissement endométrial avec hématométrie en amont fundique hétérogène de 2*1 cm irrégulier dans sa face post prenant faiblement le doppler, Canal cervical sans particularité

HSC ambulatoire : cavité triangulaire siège d'une hypertrophie diffuse cérébroïde avec taches de bougies, les 02 ostiums non vus avec au temps rétrograde : formation accouchée par le col rappelant un polype de 3*4 cm avec hypervascularisée atypique à base d'implantation isthmique IRM abdomino- pelvienne :

- ▲ Utérus augmenté de taille siège d'une lésion intra cavitaire utérine accouché par le col qui bombe dans les 2/3 sup du vagin

- ⤴ Elle s'insère au niveau corporeo fundique antérieur avec une zone d'attache mesuré à 02 cm
- ⤴ Un pédicule qui s'étend le long du corps utérin de 35 mm de longueur et une masse qui comble le col utérin de 47*35 mm
- ⤴ Cette lésion ne présente pas des signes d'envahissement du myomètre et ne semble pas envahir le col et les paramètres
- ⤴ Absence anomalies des ovaires
- ⤴ Absence ADP Lao ou pelvienne

TDM thoracique : Lésion osseuse ostécondensante du 1/3 externe de la clavicule droite à confronter au donnée d'une SO.

Tumeur classé stade IA selon la classification FIGO des sarcomes : ayant bénéficié d'une HSt + AB + biopsie multiple avec résultats anapath en faveur d'un adénosarcome

La patiente par la suite a été staffée en RCP avec décision de l'adresser en Radiothérapie et en oncologie pour chimiothérapie adjuvante

OBSERVATION N3 :

Patiente de 54 ans, multipare, ménopausée, sans antécédents pathologique notable, admise initialement pour PEC des douleurs pelviennes chroniques évoluant depuis 08 mois + métrorragie post ménopausique motivant sa consultation ayant bénéficié d'une IRM pelvienne + conisation diagnostique puis adresser chez nous pour complément de PEC. Chez qui l'examen clinique trouve une patiente : OMS 0 IMC : 26, des conjonctives légèrement décolorées; abdomen souple avec à l'examen gynécologique :

- ▲ TV : col dur infiltré, mesurant approximativement 7cm, avec envahissement du cul de sac vaginale, utérus difficile à apprécier vue l'obésité
- ▲ TR atteinte des paramètres proximaux gauches

❖ IRM abdomino-pelvienne

Processus tumoral de type malin intéressant la région cervico isthmique mesurant 5,6*6,2cm présentant un contact avec la vessie en gardant un bon liseré graisseux de sécurité entre les 2, présentant un contact avec le rectum avec perte de liseré graisseux de sécurité, présence d'une lésion de l'endomètre de 14mm compatible avec un myomes, pas d'adénopathie pelvienne, pas de masse annexielle, pas d'épanchement, intégrité des oranges de voisinages

Relecture de IRM faite au CHU: Col siège de formation nodulaire mesurant pour la plus grande 3cm, de signal hétérogène dont celles postéro latérale gauche sont massivement nécrosées avec rupture du stroma cervical

par endroit à ce niveau réalisant une masse mesurant 63 x 47 mm. Ce processus du col utérin n'infiltré pas la graisse paramétriale.

TDM thoracique : Pas d'anomalie lésionnelle de la cage thoracique ; Absence d'anomalie de densité du parenchyme pulmonaire en dehors d'un nodule centimétrique unique et isolé du segment basal antérieur du lobe inférieur droit de 1,1 cm x 1 cm à surveiller ; Pas d'anomalies du foie à hauteur des coupes réalisées.

Col tumoral biopsié : aspect de léiomyomes atypiques, bords tumoraux, endocervicale polyploïde et fibreuse, une étude IHC a été réalisée avec une conclusion : aspect histologique en faveur d'un leiomyosarcome utérins, bords tumoraux

❖ **Hystéroscopie diagnostique avec biopsie du col, curetage de l'endomètre et de l'endocol**

Exploration : Processus blanchâtre prenant toute la cavité très suspecte de malignité hypertrophie endométriale diffuse avec signes d'atypie, une biopsie du col, curetage de l'endomètre et endocol

Anapath + IHC: Aspect histologique d'une prolifération tumorale fusocellulaire dont le profil immunohistochimique oriente vers un leiomyosarcome

❖ **Staffée en RCP avec décision :**

- ▲ Patiente non opérable
- ▲ radiothérapie+ chimiothérapie + traitement du nodule pulmonaire

OBSERVATION N4 :

Patiente de 75 ans , multipare, ménopausée ; diabétique hypertendue sous traitement , jamais opérée , suivie depuis 2007 au service d'oncologie de rabat pour néo du col ayant bénéficié d'une RCC+ curiethérapie (TDM de contrôle non ramené par la patiente) puis référée chez nous pour suspicion de tumeur endométriale métastatique chez qui l'examen clinique :OMS=0 IMC= 36 avec à l'examen gynécologique au SP+TV= synéchie vaginale complète, paroi vaginale RAS

TDM AP : Présence de plusieurs lésions tissulaires bourgeonnantes au sein de la cavité utérine qui semblent infiltrer le myomètre et associées à un important liquide rétionnel intracavitaire évoquant en premier une tumeur d'origine endométriale. Quelques ADP suspectes inguinales bilatérales et iliaques droites et lomboaortique infra centimétrique et centimétrique

L'étude des bases thoraciques objective deux petits nodules suspects lobaires et moyens droit

Patiente staffée initialement en RCP (en situation de pandémie corona virus) avec décision de réaliser une TDM thoracique, Biopsie inguinale, IRM pelvienne urgente.

TDM thoracique : Présence de quelques nodules pulmonaires épars dont l'aspect sémiologique est évocateur de **localisations secondaires**. Découverte de quelques petites ADP infra cm sus claviculaires et jugulo-carotidiennes inférieures bilatérales de nature plus difficile à déterminer.

IRM pelvienne: Présence de plusieurs formations tissulaires endométriales bourgeonnant au sein de la cavité utérine en faveur de lésion tumorale. Elles infiltrant par endroit + de 50% de l'épaisseur du myomètre sans atteindre la séreuse. Une des lésions est accolée à l'orifice supérieur de l'endocol probablement responsable de la rétention liquidienne intracavitaire en amont. Présence de quelques ADP inguinales bilatérales et lombo-aortiques dont le caractère tumoral ne peut être formellement évoquée. Une étude histologique des lésions endométriales serait plus contributive que celle des ADP notamment inguinale.

Par ailleurs, pas d'anomalie du col ni des parois vaginales.

Pour la biopsie ganglionnaire inguinale: l'échographie préalable à la réalisation de la biopsie montre des ganglions bien différenciés, ne présentant aucun caractère échographique atypique.

❖ **Patiente restaffée avec décision**

Discuter la faisabilité de la biopsie des nodules pulmonaires (scanno-guidée)

→En dernier recours, si impossibilité de faire la biopsie : laparotomie pour preuve histologique

Dossier discuté avec les radiologues : biopsie des nodules pulmonaire impossible

❖ Décision de laparotomie pour preuve histologique

Relecture de l'IRM et de la TDP abdomino pelvienne : Bourgeons tumoraux endometriaux mesurant le + grand 5.5x4cm envahissant plus de 50% du myomètre focalement au niveau isthmique latéral gauche. Absence d'ADP pelvienne et lomboaortique, absence de carcinose péritonéale, absence d'anomalie des organes pleins

La patiente a bénéficié d'une laparotomie avec à l'exploration : difficile : patiente obèse et très profonde, ascite de faible abondance aspiré pour cytologie, pas de carcinose, pas d'ADP profonde, épiploon ratatiné, foie palpé difficilement semble lisse, estomac non tumoral, utérus augmenté de taille faisant 10 SA à surface lisse, annexes : Ras, Pelvis fibrosé et friable, ***réalisation d'une hystérectomie totale + annexectomie bilatérale, avec biopsie multiples .***

Resultats anapath : aspect histologique d'un LMS

❖ Staffée en RCP avec décision : adressé la patiente en oncologie pour chimiothérapie

OBSERVATION N5 :

Patiente de 58ans, célibataire ménopausée, opéré pour une pathologie thyroïdienne en 2010 (pas de document) sous levothyrox. Admise pour PEC de douleurs pelviennes type pesanteur sans autres signes associés .A noter également la notion de sciatalgies et impotence fonctionnelle du MI gauche .Chez qui l'examen clinique trouve : OMS 1 utérus augmenté de taille faisant 12SA, (examen gynéco non fait : patiente se dit vierge)et à l'examen neurologique une difficulté de mobilisation et hyperesthésie du MI gauche.

ECHOGRAPHIE PELVIENNE : utérus polymyomateux dont les plus grands (corporel post faisant 57/53mm, et isthmique ant faisant 61/55mm) avec endomètre régulier homogène, les 2 ovaires non vues.

IRM lombaire ramené par la patiente faite (à titre externe): discrètes discopathies protrusives L4–L5 et L5–S1 non conflictuelles, volumineuse masse utérine fundique, lobulée hétérogène en signal T2, mesurant 12,5cm de grande axe anteropost(Avis neurochirurgie : pas d'indication a un acte chirurgical)

Relecture de l'IRM : volumineuse masse pelvienne probablement d'origine utérine de 11cm (myome sous séreux) remanié hétérogène avec des zones hémorragiques, les zones d'atypies ne peuvent être éliminées : à confronter aux données d'une IRM pelvienne , a noter un rein en fer à cheval.

La patiente a bénéficié d'une HST + AB +biopsies multiples, avec à l'exploration : Pas d'ascite– utérus augmenté de taille siège d'une masse fundique sous séreuse mesurant 12cm bosselée avec vascularisation

anarchique et dépôt de fibrine a sa surface –les 02 annexes vus : RAS – pas de carcinose , estomac et foie lisse–pas d'ADPs palpables.Réalisation d'un prélèvement pour cytologie et de biopsies multiples : GPC droite et gauche + résection d'un nodule épiploïque.

❖ **Anapath au CHU:**

A. **PIECE D'HYSTERECTOMIE TOTALE AVEC ANNEXECTOMIE BILATERALE :**

Processus tumoral malin indifférencié largement nécrosé nécessitant un complément immunohistochimique. Le col : lésions intra-épithéliales de bas grade. L'endomètre est atrophique. L'annexe droite est sans anomalie. L'annexe gauche : l'ovaire est le siège de nombreux kystes d'inclusion.

B. **GOUTTIERE PARIETO-COLIQUE DROITE :** Tissu fibreux sensiblement normal.

C. **GOUTTIERE PARIETO-COLIQUE GAUCHE :**Tissu fibro-graisseux sensiblement normal.

D. **BIOPSIE DE L'EPIPLOON :** Nodule tumoral.

❖ **Cytologie : liquide inflammatoire**

Aspect histologique et immunohistochimique d'un leiomyosarcome de haut grade

La patiente par la suite a été staffée en RCP avec décision de l'adresser en RTH et en oncologie pour chimiothérapie adjuvante

OBSERVATION N6 :

Patiente âgée de 56 ans, multipare ayant comme antécédents : HTA sous traitement depuis 4 ans, ménopause admise dans notre formation pour pec de SUA type métrorragie post ménopausique, évoluant depuis 3 mois associée à des douleurs pelviennes. Avec à l'examen clinique un utérus augmenté de taille faisant 13SA.

Echographie pelvienne : Utérus augmenté de taille faisant 12X14 cm de contours réguliers, présence d'une image hétérogène hyper echogène intra cavitaire de 12x9 cm, vascularisée au doppler, les deux ovaires vus RAS, pas d'épanchement intrapéritonéal

IRM pelvienne : Masse endométriale invasive de 13x10x12cm associé à une invasion myométriale > 50%. Absence d'atteinte isthmique ou cervicale, présence d'un nodule de carsinose péritonéal de la FIG de 10 mm

Hystéroscopie : Présence d'un processus d'aspect chevelu prenant toute la cavité ayant comme signes d'atypies , une vascularisation anarchique ,et des taches de bougies .Ostium droit vu, ostium gauche non vu avec Curetage biopsique du processus : sarcome du stroma endométriale

La patiente a bénéficié par la suite d'une hystérectomie+ annexectomie bilatérale+ Biopsie multiples

Avec résultats anapath en faveur d'un sarcome du stroma endométriale, Epiploon tumorale

La patiente par la suite a été staffée en RCP avec décision de l'adresser l'oncologie pour chimiothérapie

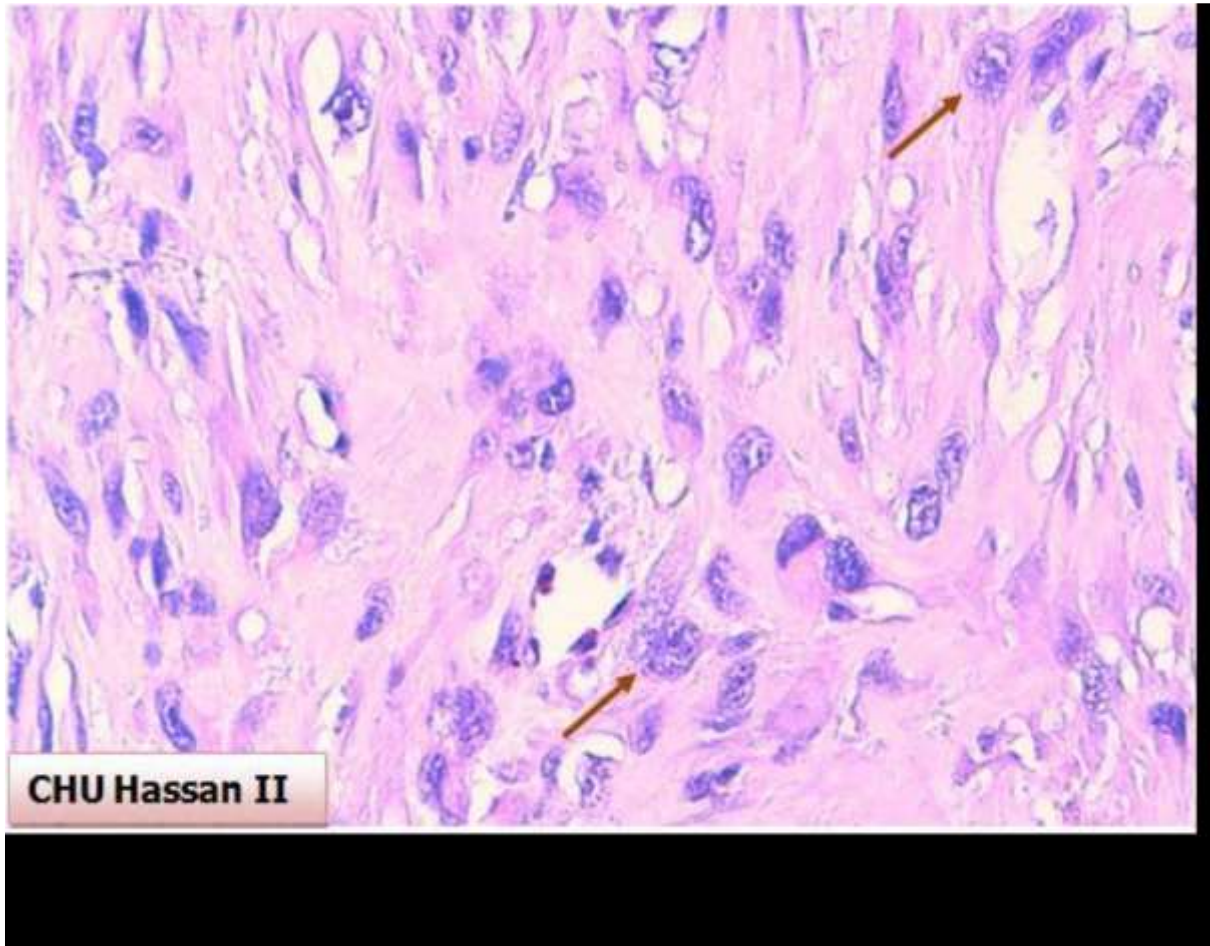


Figure N2 : HES x40 : Sarcome du stroma endométrial présentant des atypies cytonucléaires franches.

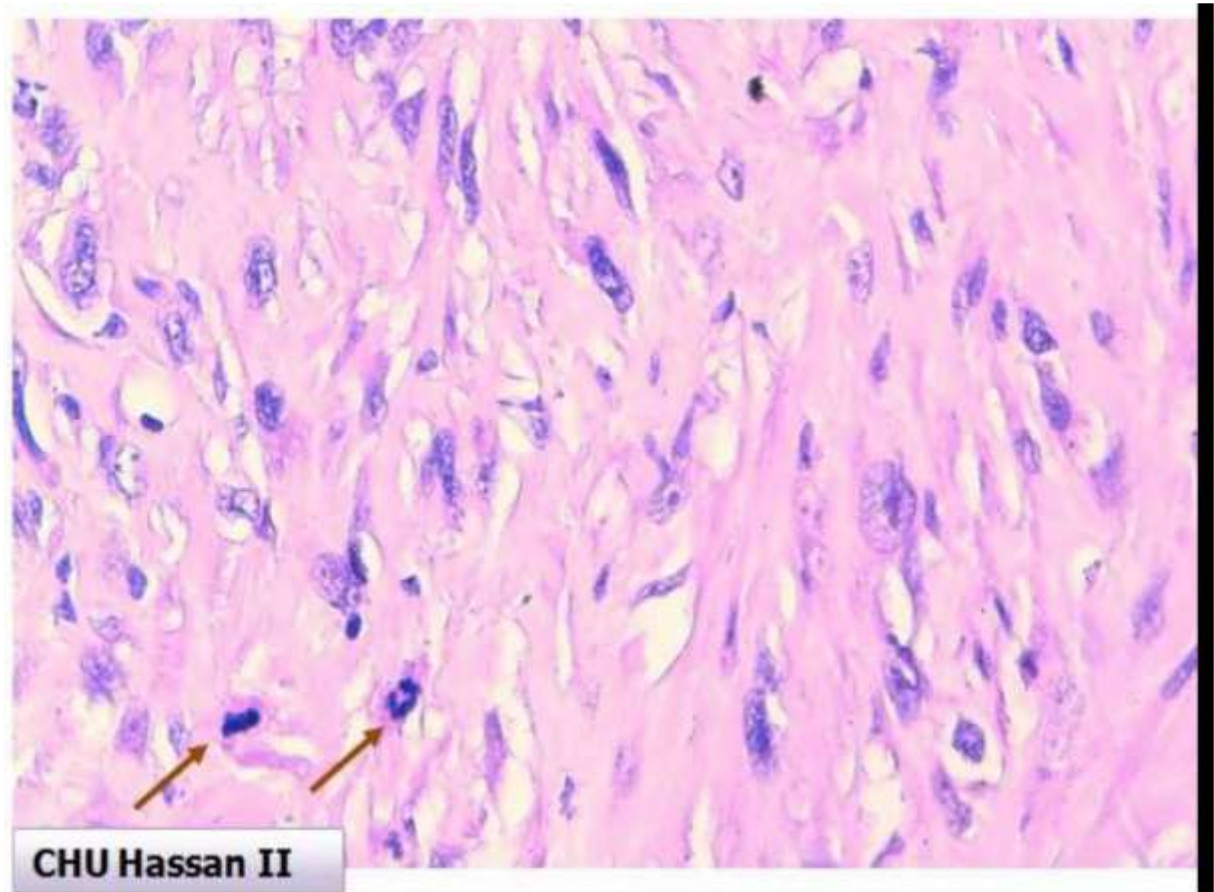


Figure N3:HESx40 : Sarcome du stroma endométrial présentant des figures de mitoses.

OBSERVATION N7 :

Patiente, âgée de 50 ans, multipare sans antécédents pathologiques notables qui consulte pour pec d'un SUA type Métrorragie post ménopausique évoluant depuis 4 mois associée à une AEG chez qui l'examen clinique à objectivé utérus augmenté de taille faisant 12 SA

L'échographie pelvienne: Utérus augmenté de taille de contours régulier faisant 90x50 mm , ligne vue avec présence d'une image echogène, hétérogène, vascularisée au doppler intaracavitaire 27/24 mm. FIGURE 4

IRM PELVIENNE : 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 diagnostic avec un curetage biopsique de l'endomètre : LMS de haut grade

La patiente à bénéficier d'une HT +AB+ biopsies GDC droite et gauche, et de l'épiploon avec à l'exploration ; utérus augmenté de taille : 12 SA myome postérieur de 4 cm annexes : RAS

Résultats anapath : LMS de haut grade avec Atypie cellulaire Plusieurs figures de mitose atypiques foyer de nécrose Reste à 0,4 cm de la séreuse (Figures : 11,12)

La patiente par la suite a été staffée en RCP avec décision de l'adresser en RTH et en oncologie pour Chimiothérapie et radiothérapie palliative



FIGURE N4 : Aspect échographique d'un LMS : image hétérogène prenant le doppler par endroits

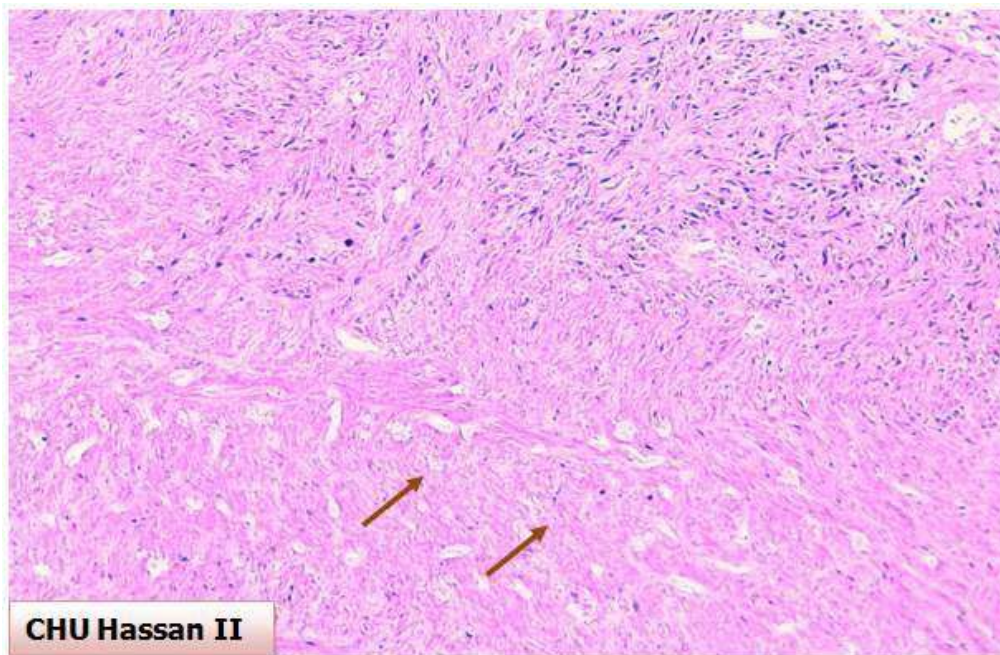


Figure N5 :HESx10 : Léiomyosarcome dissocié par des plages de nécrose.

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 [4].

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 [5, 6,7] et 1 à 3 % des tumeurs malignes génitales. [5]L'incidence annuelle des sarcomes utérins approche les 2 par 100.000 femmes [8,9].

Les publications concernant l'épidémiologie de ces tumeurs sont disparates. Le taux a été estimé entre 4 et 9 % des tumeurs utérines malignes dans les études les plus récentes [10,12]. S. Brooks, dans une étude de 2677 cas étalée sur une période de 10 ans aux Etats Unis, estime que les sarcomes utérins représentent 8 % des tumeurs primitives utérines malignes [13]. Olah et coll. rapportent en Angleterre une incidence annuelle de 1.23/Million femmes [14]. La fréquence de chaque type histologique est diversement estimée par les auteurs. En général, les léiomyosarcomes constituent les sarcomes utérins les plus retrouvés. Ils représentent environ 77 % des sarcomes utérins. Le sarcome du stroma endométrial est le deuxième type

tumoral et décrit 15 % de l'ensemble. L'adénosarcome mullérien de l'utérus constitue 8 % des tumeurs sarcomateuses de l'utérus selon les études de clément et scully [15]. Les sarcomes inclassables, généralement de haut grade de malignité, constituent le reste.[16]

Dans notre étude, nous avons colligé 07 sarcomes utérins, avec 70 % LMS, 15 % ESS et 15% adénosarcome. Nos résultats sont donc en concordance avec les données de la littérature.

B. Âge:

Le sarcome utérin peut se développer à n'importe quel moment de la vie [17–18]. Dans notre série, l'âge moyen auquel les sarcomes utérins sont apparus était de 62,2 ans, ce qui correspond aux données retrouvées dans la littérature.

La moyenne d'âge de survenue des léiomyosarcomes dans notre série était de 61,4 ans, celle des sarcomes du stroma endométrial était de 56 ans, 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.

1. Race :

Plusieurs auteurs dont Brooks et al [5], Sherman et al [19] 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.

2. Parité :

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

Tableau 1 : la parité des sarcomes utérins dans différentes séries

Series	Femmes Nullipares (%)	Femmes Multipares (%)	Femmes Paucipares (%)
Olah.Kvale Et Alberktsen et al.	20	14	NP
Schwartz Kmayerhofer	28	20	52
GERAClet collaborateurs .	25	41,5	NP

Dans notre série la parité était très variable , 85 % des patientes étaient multipares, et 15% des patientes étaient nullipares. Et d'après POTIER l'incidence des sarcomes utérins n'est pas influencée par la parité. [20]

Les sarcomes utérins touchent très rarement la femme enceinte. Néanmoins, dans une publication récente de Matsuo et al. [21] dans laquelle ont été étudiés 40 sarcomes de l'appareil génital survenant chez la femme enceinte sur une période de 50 ans, 38 % intéressaient le corps utérin.

3. Obésité et hypertension artérielle :

L'obésité est un facteur de risque potentiel des sarcomes utérins pour tous les types histologiques. [22].

4. Facteurs hormonaux :

Plusieurs études [23 ,24] ont constaté que les femmes soumises à une exposition prolongée aux oestrogènes d'origine endogène ou exogène non contrebalancés par la progestérone, présentaient un risque plus élevé de sarcome utérin. Ainsi les facteurs connus pour augmenter l'exposition aux oestrogènes endogènes, et exogènes sont reconnus comme facteurs de risque, tandis que les facteurs augmentant l'exposition à la progestérone ou diminuant l'exposition aux oestrogènes ont un effet protecteur.

Dans notre série, aucune patiente n'était sous tamoxifène ou traitement hormonal substitutif.

5. Irradiation pelvienne :

Le Cancer du col utérin est l'un des Cancers les plus communs chez les femmes qui ont besoin d'une irradiation de bassin. Cependant, le tissu endométrial peut persister après la radiothérapie et subir la dégénérescence néoplasique. [25]

L'effet cancérigène provoqué par l'irradiation a été un sujet de controverse et de discussion. En effet, LORIGAN et collaborateurs ont évoqué que pour que le rayonnement provoque la dégénérescence maligne, les lésions des différentes cellules doivent être suffisants pour causer la mutation génétique mais insuffisants pour provoquer la mort de cellules ; une situation qui surgit apparemment aux marges du champ de rayonnement. [25].

D'anciennes publications ont fait état d'un accroissement du risque de cancer utérin après irradiation pelvienne à forte doses à visée curative. Une irradiation à faible dose à visée hémostatique même pour une pathologie bénigne peut générer un néoplasme radio induit. [26,27]

D'ailleurs, selon l'étude de STROM, le risque relatif de malignité secondaire a augmenté avec le temps pour les organes localisés près du col utérin. Ce risque peut durer, même après des intervalles libres très espacés allant jusqu'à 30 après l'irradiation. [29]

BOICE et collaborateurs ont recherché le risque de malignités secondaires à l'irradiation de bassin suite à un cancer du col utérin et ont mentionné que la dose très élevée augmente le risque de cancer du rectum, de la vessie, du corps utérin, du vagin, et de l'os. [28]

La plupart des types histologiques des tumeurs malignes secondaires tendent à avoir une phase de latence beaucoup plus longue et peuvent apparaître même 10 ans après l'irradiation pelvienne, excepté la leucémie induite par la radiothérapie. [29,30]

Dans la série de BAHAVANA POTHURI et collaborateurs traitant tous les cancers de l'endomètre diagnostiqués après radiothérapie pour des cancers du col utérins ; le délai moyen de développement de ces tumeurs utérines post-radiothérapie était de 14 ans avec un intervalle de 6 à 27 ans. Il a été décrit dans la littérature qu'environ 2- 14 % des patientes atteintes de sarcomes utérins avaient un antécédent d'irradiation pelvienne. [31,32]

Une patiente de notre série avait des antécédents d'irradiation pelvienne.

6. 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 [33]. Cette différence de répartition se superpose à celle de l'âge.

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

7. 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. [34]

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. [35] Dans notre série, aucune patiente ne présentait d'antécédents de myomectomie.

8. Héritéité:

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

- ▲ La léiomyomatose héréditaire et carcinome rénal : [36,37]
- ▲ Le rétinoblastome héréditaire : [38]

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.

Pas de symptomatologie fonctionnelle spécifique (métrorragie, douleurs pelviennes) peu différente de celle des myomes.

Assez souvent, on peut noter une augmentation rapide d'un fibrome ou tumeur nécrotique voire polypoïde, accouchée par le col.

Tout "fibrome" symptomatique remanié ou évolutif chez une femme ménopausée pour lequel une indication chirurgicale est posée, est un sarcome jusqu'à preuve du contraire et doit être pris en charge comme un sarcome potentiel.

1. Délai diagnostique :

Variable allant de 06 mois à plus d'une année dans la série d'Olah [40].

Dans notre série, la durée moyenne d'évolution de la symptomatologie clinique était de 5 mois avec des extrêmes allant de 2 mois à 8 mois, ce qui rejoint les données rapportées dans la littérature notamment par l'étude de Gonzalez Bosquet et al. [41], dans une série portant sur 93 cas de sarcomes, ont compté 47% des patientes étaient symptomatiques pendant plus de 6 mois avant le diagnostic final avec une période de latence clinique moyenne de 8 mois.

Le délai entre l'apparition de la symptomatologie initiale et le diagnostic histopathologique de sarcome utérin a été en moyenne de 6,9 mois avec des

extremes allant de 1 à 24 mois dans la serie de N. Bouzid et al.2014[39] ce qui rejoint les données de notre série.

2. Circonstances de découverte :

Le sarcome utérin n'est pas spécifique Cliniquement. Les symptômes du sarcome utérin peuvent différer selon le type de sarcome, la taille, la localisation exact et l'évolution de la tumeur, surtout lorsqu'il n'y a presque aucun symptôme au début.

En fait, ces symptômes imitent principalement les fibromes utérins, avec des ménométrorragies (45 % à 86 %) et les douleurs pelviennes (20 % à 50 %).

Selon la littérature les signes fonctionnels évocateurs de sarcome utérin sont :

❖ Le saignement utérin anormal :

C'est le symptôme le plus fréquent de cette maladie et apparaît soit après la ménopause ou sous forme de saignements non menstruels. Ils ont été retrouvés chez 76 % des patients de la série Olah [43] et 73 % des patients de la série Lennart. [45]

Dans la série A. Haber al [44] 58 % des patients présentaient ce symptôme, tandis,que 70 % des patientes le présentait Dans la série turque D. Eviera . [42].Nos résultats sont cohérents avec les données de la littérature car 80% des Patientes présentaient des saignements.

❖ Douleur abdomino– pelvienne :

C'est le symptôme le plus courant après un saignement. Ils ont été retrouvés chez 27 % des patientes de la série Olah [43]. Dans la série turque

de D. Eviera [42], 43 % des patientes présentaient ce symptôme, et dans notre étude, 30 % des patientes présentaient ce symptôme.

❖ **Distension abdominale avec masse abdominale :**

Selon les rapports, ce symptôme a été mentionné dans 15 % de la série Lennart [45], 20 % de la série Olah [43] , et 13 % de la série Eviera [42] . Dans notre série, aucune patiente n'a présenté de masse abdominopelvienne.

❖ **Utérus fibromateux augmentant rapidement de volume :**

L'association entre le léiomyosarcome et le concept d'un utérus fibromateux augmentant brusquement de taille est décrite, mais elle est encore très controversée. Parker et ses collaborateurs [46] ont trouvé un cas de léiomyosarcome utérin (0,08 %) chez leurs 1332 patientes avec des fibromes présumés de l'utérus, dont 371 incluaient ce concept d'augmentation rapide de volume. De plus, plusieurs auteurs s'intéressent à la détermination des caractéristiques cliniques permettant de différencier le sarcome utérin des fibromes avant la chirurgie. Parce que l'attitude conservatrice habituellement adoptée dans le traitement des fibromes provoquera un morcellement du sarcome utérin, aggravant ainsi le pronostic et retardant un traitement et une prise en charge approprié. Certains auteurs ont rapporté des cas de sarcome utérin après embolisation de l'artère utérine pour traiter les fibromes. Cette technique conservatrice, de plus en plus pratiquée, entraîne des retards de diagnostic. Par conséquent, ces auteurs recommandent une bonne analyse des données cliniques et de l'imagerie pour évaluer le risque de tumeurs malignes, et avertissent les patientes du risque qu'un sarcome utérin soit retrouvé après chirurgie.

A. Hassini et ses collaborateurs [47] ont souligné l'intérêt d'un suivi régulier de toute femme présentant des fibromes utérins dans le cadre du dépistage du sarcome utérin. Ils préconisent que ce diagnostic soit posé avant que les fibromes n'augmentent rapidement en taille, en particulier chez les patientes ménopausées ou les tumeurs nécrotiques accouchée par le col de l'utérus.

❖ Tumeur accouchée par le col :

C'est un cas classique de révélation des sarcomes utérins retrouvé dans la littérature, surtout lorsqu'elle est nécrotique. Elle a été observée chez deux patientes de notre série.

- Leucorrhées : Presque 10 % des sarcomes utérins sont accompagnés de leucorrhée nauséabonde [48], comme ce fut le cas chez une patientes de notre série.

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

❖ Les signes liés à l'extension locorégionale :

- Troubles digestifs par compression : à type de ténesme, épreintes, faux besoins, constipation terminale, alternance constipation diarrhée, fausse diarrhée.
- Troubles urinaires par compression : à type d'impériosité mictionnelle pollakiurie, dysurie. Dans notre série, 2 patientes présentaient des signes urinaires et digestifs avec respectivement une pollakiurie et une constipation.

❖ **Métastases révélatrices :**

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

❖ **Les signes généraux :**

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

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

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

Stéphanie Riche. [49] Souligne que 56% des symptômes s'agissent de saignements utérins, alors que l'élargissement de la circonférence utérine ou masse utérine palpable représente 52% ; Douleur pelvienne et/ou pression (22%) et qu'historiquement, les femmes présentant une croissance rapide d'une masse utérine (définie comme une augmentation de 6 cm en 6 à 12 mois) étaient considérées comme à risque accru de sarcome .

Les ESS se traduit dans 90 % par des métrorragies le plus souvent périménopausique, par ailleurs 25 % des ESS sont asymptomatiques. [50]

Les adénosarcomes se manifestent dans 71 % des cas par un saignement utérin anormal post ménopausiques, d'abondance variable indolores. Il peut s'agir également d'une gêne vaginale, d'algies pelviennes, d'un prolapsus d'apparition récente, c'est l'apparition d'une masse pelvienne qui pousse la patiente à consulter. [51]

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. [52,54,55]

Dans 78 % des cas l'utérus apparaît augmenté de volume, à contours irréguliers. [53 ,55]

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. [52]

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 :

1. Une microbiopsie percutanée:

- Chez une patiente non ménopausée pour laquelle une chirurgie conservatrice utérine est envisagée pour une masse dont l'aspect en imagerie ne permet pas d'exclure un sarcome (microbiopsie coaxiale au minimum 16 Gauge percutanée guidage écho ou scanner, zone la plus suspecte (diffusion), non nécrotique, au moins 4 à 6 prélèvements dont 1 pour la génomique). La combinaison des analyses morphologiques et de génomique tumorale a démontré ses performances diagnostiques dans l'étude Sarc-gyn pour obtenir un diagnostic préopératoire fiable et guider la stratégie chirurgicale : hystérectomie « en bloc » en cas de sarcome, ou traitement conservateur ou mini-invasif en cas de tumeur bénigne, afin d'éviter la fragmentation d'un léiomyosarcome méconnu et l'hystérectomie totale inutile d'un léiomyome atypique en IRM chez une patiente avec désir de grossesse.
- Chez une patiente métastatique (microbiopsie d'une métastase ou de la tumeur primitive).
- Chez une patiente ayant une masse utérine localement évoluée pour avoir le diagnostic avant le début de la prise en charge thérapeutique.[56]

2. Cytologie et histologie :

2.1. Prélèvements cytologiques :

La cytologie cervicale n'est d'aucune utilité dans le diagnostic des sarcomes utérins [57].

L'étude cytologique permet de diagnostiquer les cancers épithéliaux de l'endomètre avec une sensibilité variant de 75 à 100% [58]. 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 [51], seuls 15% de LMS et 5% de SSE ont été diagnostiqués correctement grâce à une cytologie endométriale.

Dans notre série, cinq patientes ont bénéficié d'un frottis cervico-vaginal.

2.2. Prélèvements histologiques :

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

Le curetage après dilatation, 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.

Trois patientes ont bénéficié de cet examen qui a permis de poser un diagnostic préopératoire

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. 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.

3. Imagerie :

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. [60]

3.1. 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. [62,63] Certaines études dont celle de Kim et al 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.

En revanche, pour les léiomyosarcomes, l'aspect échographique est beaucoup moins évocateur car ils sont difficilement identifiables des léiomyomes ou même d'une adénomyose. [64]

Les léiomyosarcomes sont vus comme une grande masse hétérogène déformant l'architecture utérine ; entourées d'un myomètre aminci et contenant des zones de nécrose et d'hémorragie. Une vascularisation accrue à l'écho doppler suggère une suspicion de malignité. [65]

Un constat ressort systématiquement dans les LMS c'est l'absence de calcifications. [65]

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

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

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

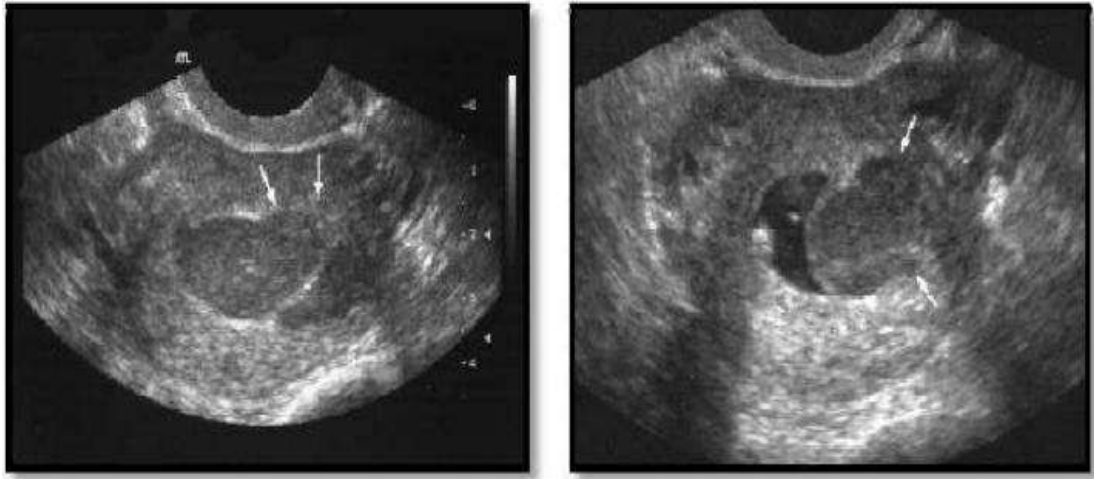


Figure N6 : Aspect échographique d'un sarcome du stroma endométrial indifférencié: Masse hypoéchogène hétérogène aux limites irrégulières avec infiltration myométriale nodulaire. [61]



Figure N7: Aspect échographique d'un sarcome du stroma endométrial : Masse hétérogène 137/58mm [66]

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.

3.2. 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 [67].

Une nouvelle technique est apparue, c'est l'angiographie par couplage de l'écho 3D au doppler puissance (3D-PDA). Du fait de sa sensibilité et de son objectivité, Ce programme d'imagerie pourrait donner un accès à des nouveaux horizons. En effet il surmonte avec succès certaines limitations de l'échographie et du doppler avec une appréciation plus objective de la vascularisation utérine et du volume tumoral en calculant automatiquement les éléments suivants :

- ⤴ L'index de vascularisation (VI) : qui reflète la densité des vaisseaux dans un volume étudié,
- ⤴ L'index de flux (FI) : évalue l'intensité des flux sanguins,
- ⤴ L'index de perfusion (VFI) : produit des deux précédents représentant la perfusion du tissu ou de la tumeur. [64]

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.

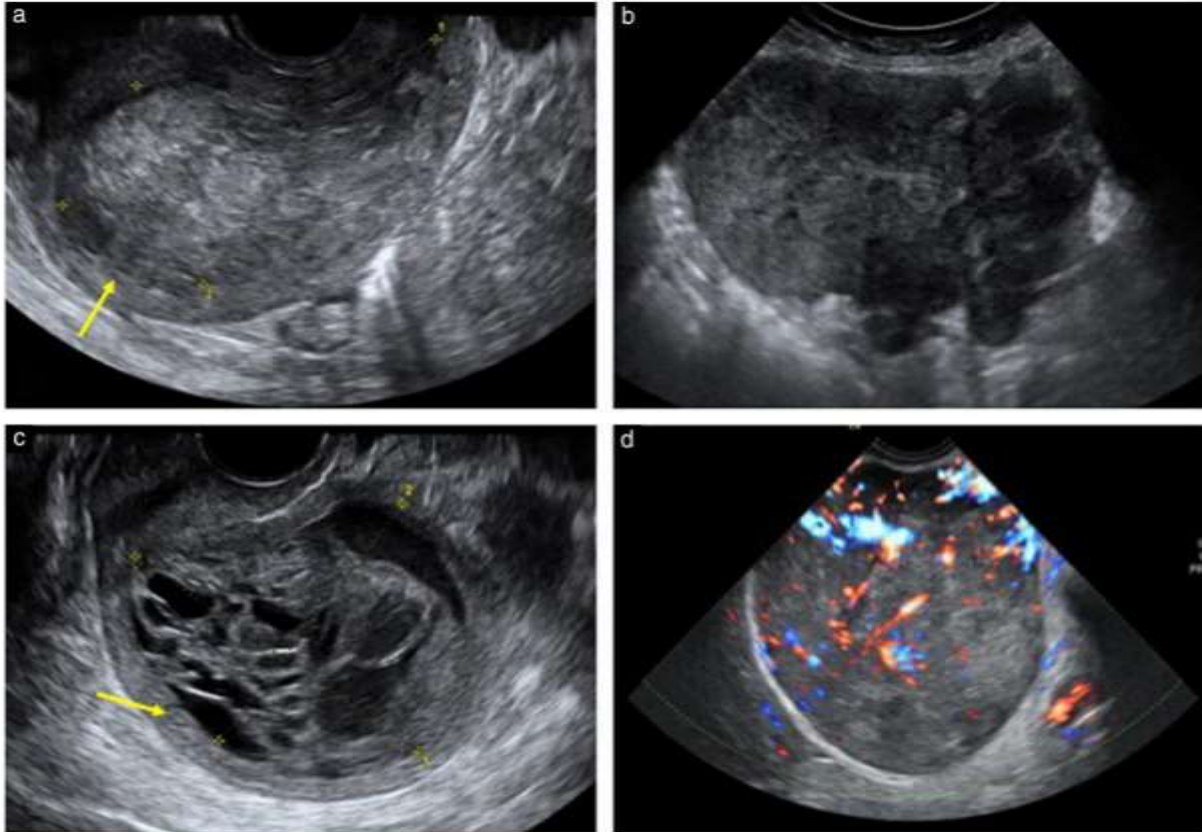


Figure N8 : Images échographiques de sarcomes utérins : myomètre visible normal (flèches jaunes) (ac), présence d'une échogénicité inhomogène du tissu solide (a,b,d) contenant des zones kystiques (c), avec des bords tumoraux irréguliers (b) et une vascularisation modérée ou riche (d). [65]

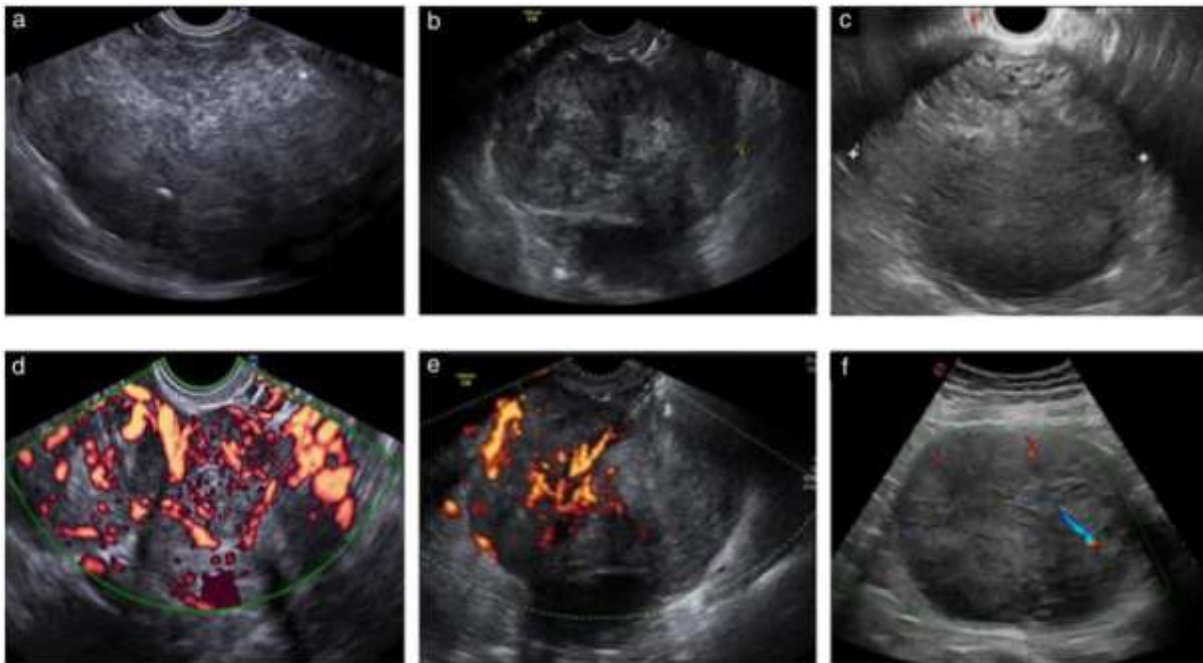


Figure N9 : Images échographiques de trois léiomyosarcomes (a–c) et images Doppler couleur correspondantes montrant une vascularisation riche (d), modérée (e) et minimale (f). [65]

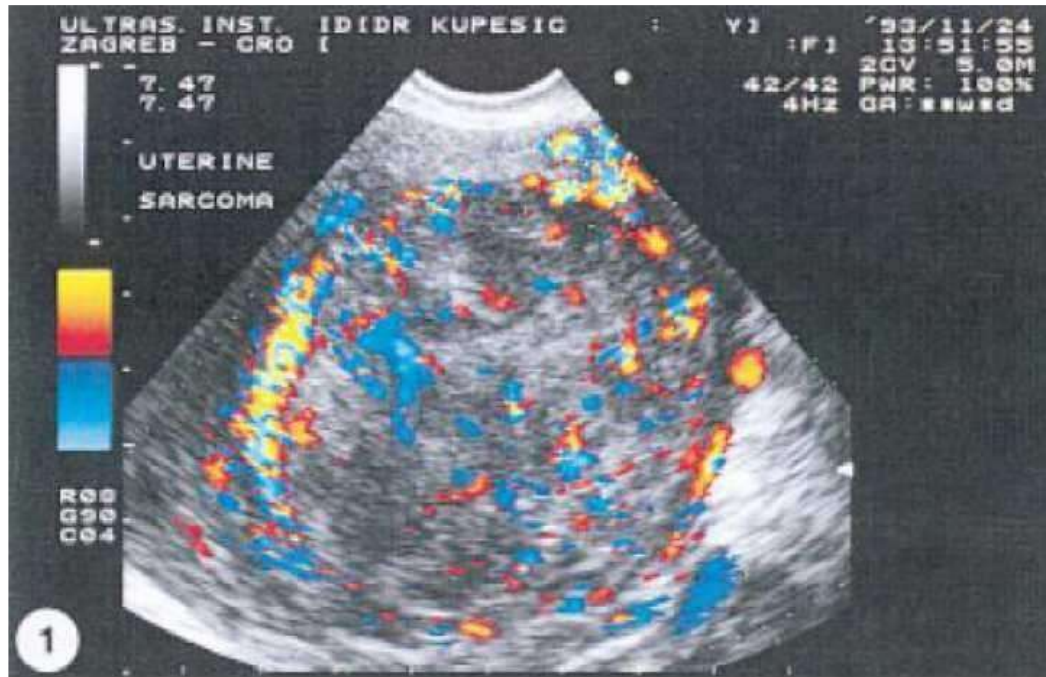


Figure N10: Dispersion aléatoire des néovaisseaux démontrée par le Doppler Couleur chez une patiente porteuse de sarcome utérin diagnostiqué prospectivement [68]

3.3. Hystéroscopie :

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

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. [33,69]

Elle a été réalisée chez 4 patientes.

3.4. 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. [70,71]

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. [72,73]

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.

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

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

correspondant au myomètre sain apparaissent en séquence pondérée T2. [69,74,76]

Dans une étude comparative entre les aspects IRM des SSE et des carcinomes endométriaux, Ueda et al [75] ont conclu que le SSE apparaît fréquemment comme une tumeur plus large aux limites irrégulières avec une extension intramyométriale nodulaire se rehaussant précocement et de manière plus intense que les carcinomes endométriaux.

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

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. [62,77]

On note que 6 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.

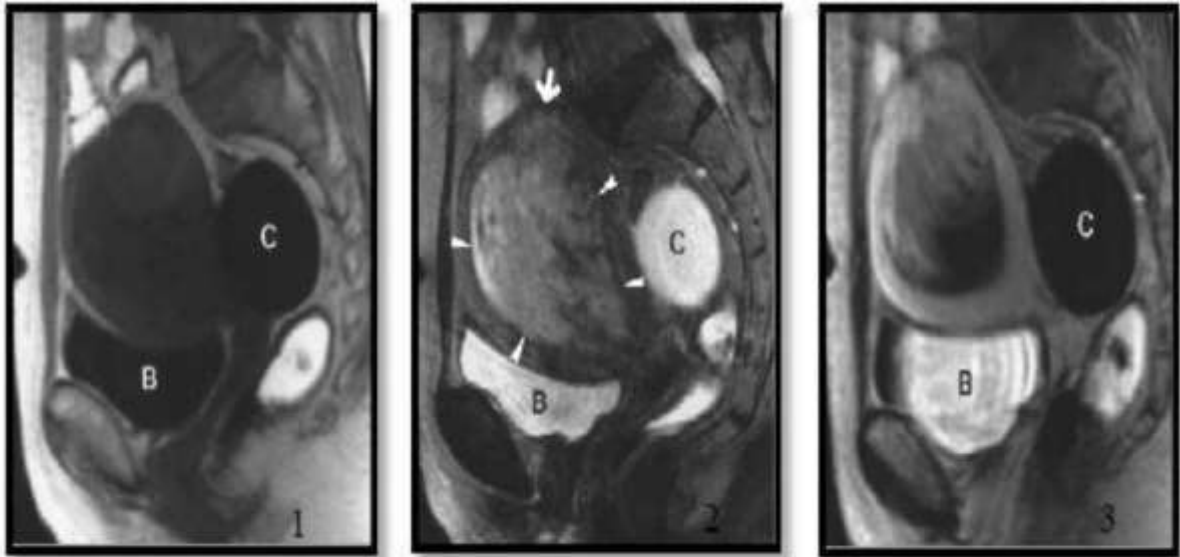


Figure N11 : Aspect IRM d'une patiente de 58 ans porteuse de sarcome du stroma Endométrial de haut grade

B: Vessie C: Kyste ovarien

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

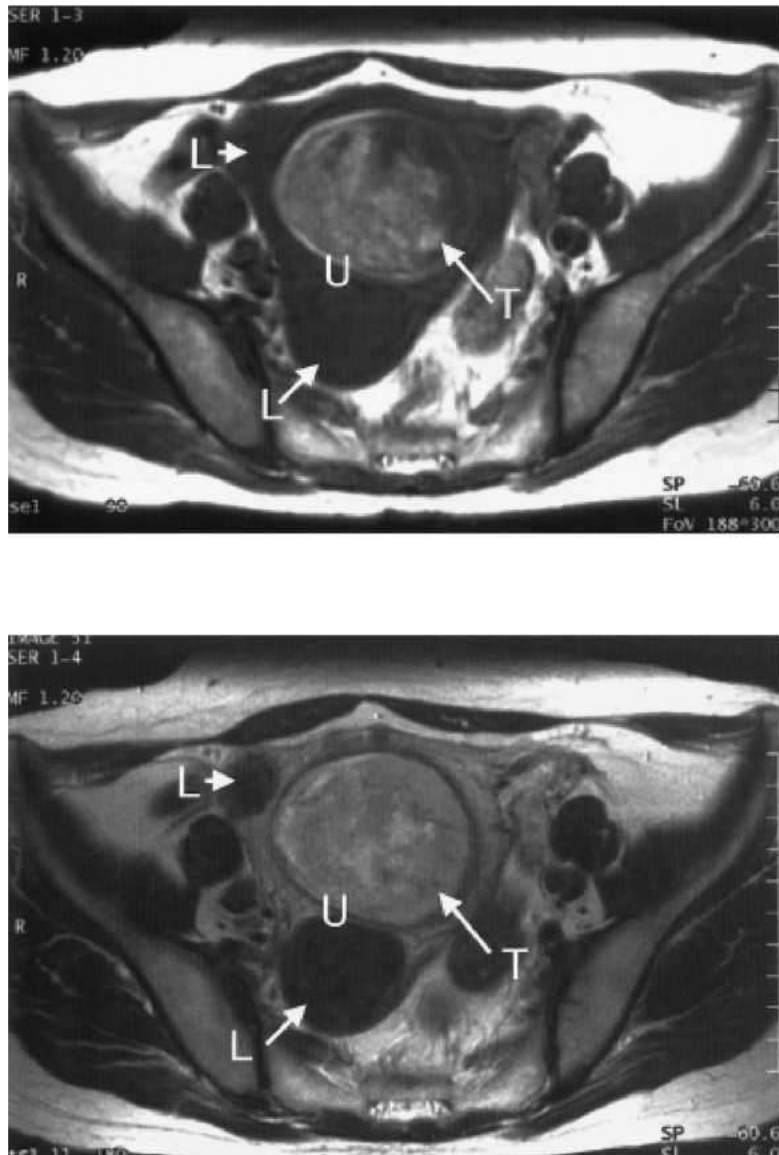


Figure N12: Patiente de 52 ans porteuse d'un SSE ; image IRM du pelvis en coupe transaxiale (A) : en séquence T1 la tumeur présente un hyper signal T dans l'utérus U. Le léiomyome L est localisé en postérieur et à droite du SSE. (B). en séquence T2 Le SSE paraît hétérogène

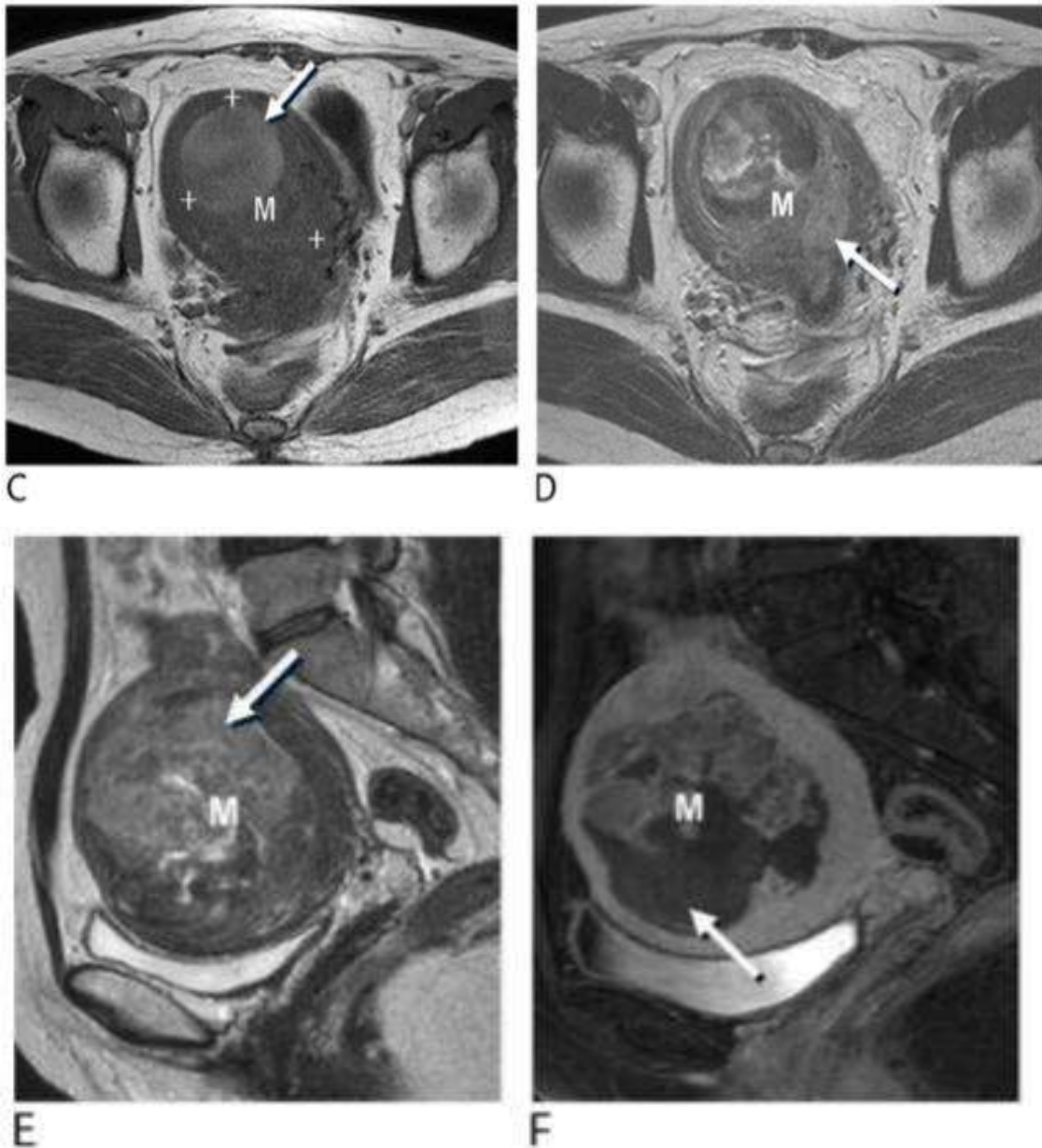


Figure N13 : Léiomyosarcome chez une femme de 50 ans. C, l'IRM pondérée en T1 axiale montre une masse avec une intensité de signal élevée (flèche), manifestant une hémorragie. L'IRM pondérée en T2 axiale (D) et sagittale (E) montre une grande masse hétérogène (M) avec une partie solide à haute intensité de signal (flèche). F, IRM sagittale pondérée en T1 rehaussée montre une masse rehaussée (M) avec une partie sans rehaussement (flèche) manifestant une nécrose. [79]

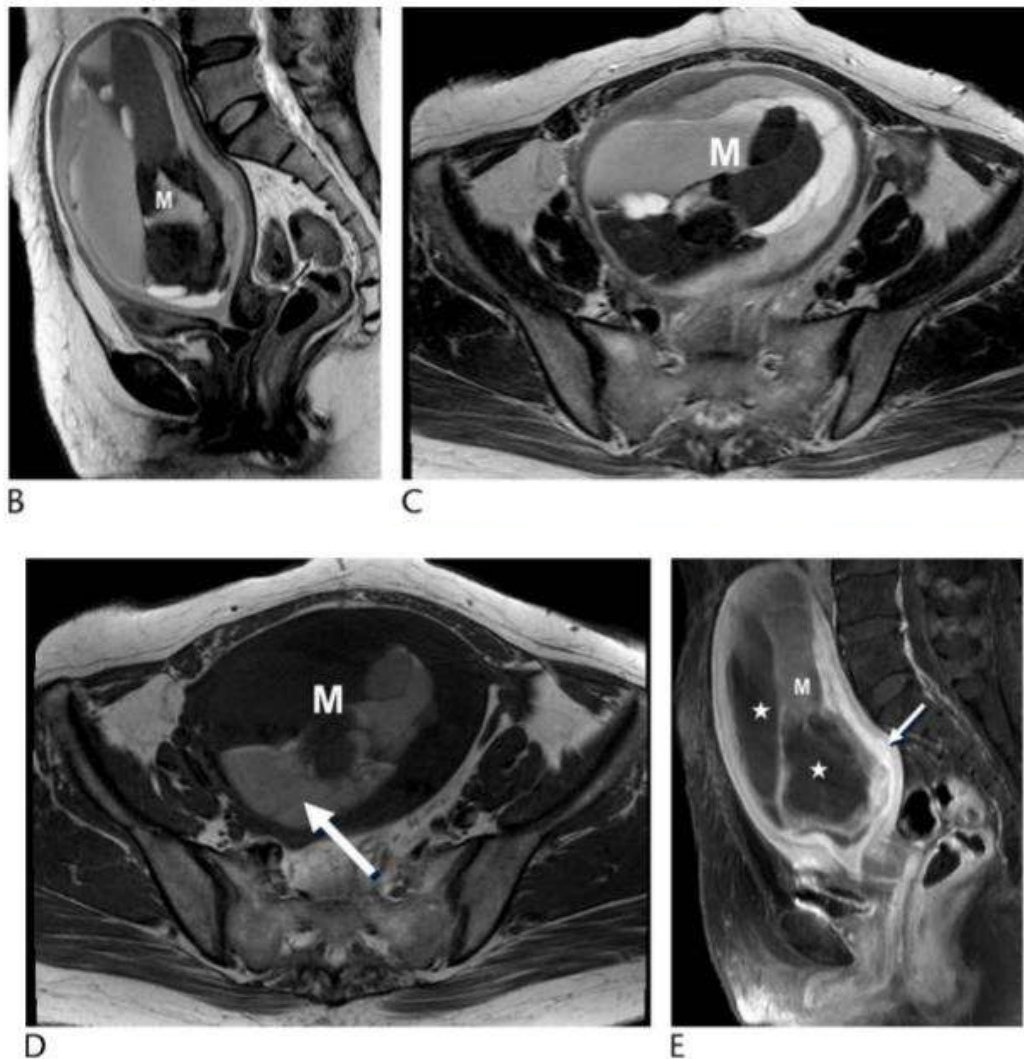


FIGURE N14 : Sarcome du stroma endométrial chez une femme de 58 ans. L'IRM pondérée en T2 sagittale (B) et axiale (C) montre une grande masse endométriale hétérogène (M) avec une marge irrégulière et une invasion myométriale, suggérant une tumeur utérine maligne. D, l'IRM pondérée en T1 axiale montre une grande masse endométriale hétérogène (M) avec une intensité de signal élevée (flèche), manifestant une hémorragie. E, IRM pondérée en T1 sagittale rehaussée montre une grande masse (M) avec une partie kystique ou une nécrose et une partie solide rehaussée (flèche). [79]

3.5. Tomodensitométrie :

La tomodensitométrie n'est pas le meilleur examen pour l'exploration de la pathologie utérine, mais l'accès au scanner est souvent plus facile et rapide que l'accès à une IRM. [74]

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 [79,80], il n'existe pas de caractéristiques TDM spécifiques au sarcome utérin pouvant aider au diagnostic différentiel. [79]

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

Dans notre étude 5 patientes ont bénéficié d'un Scanner

4. Biologie :

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

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 [81] ont conclu qu'un taux sérique élevé de LDH combiné à un examen dynamique par résonance magnétique est le meilleur outil pour distinguer entre léiomyosarcomes et myomes.

IV. BILAN D'EXTENSION

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

1. Bilan clinique :

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

2. Bilan radiologique :

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

- ★ La radiographie thoracique : Elle est systématique à la recherche d'images pathologiques évoquant des métastases pulmonaires. Elle pourrait être complétée par une TDM thoracique.
- ★ L'échographie abdominale : Elle permet assez souvent le diagnostic positif de l'extension extra-utérine de la tumeur. Elle permet de rechercher des métastases péritonéales, hépatiques ou ganglionnaires.

- ★ Urographie intraveineuse UIV : Indiquée en cas de signes d'appel urinaires, elle permet de rechercher des signes d'envahissement du bas appareil et le retentissement sur le haut appareil urinaire.
- ★ Bilan radiologique osseux : Comportant des radiographies standards ou une scintigraphie osseuse.
- ★ La TDM : elle 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 5 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. [82] 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 [83], regroupant 310 sarcomes utérins dans 80 % des cas.

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. [83] regroupant 1429 patientes ayant bénéficié d'une hystérectomie pour un myome bénin, le taux du LMS a été de 0,49% .Parker et al, [84] 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. [85]

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. [86]

VI. Classifications FIGO 2018 et TNM 2017 (8ème édition) des sarcomes utérins: [56]

1. Léiomyosarcome, sarcome du stroma endométrial

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

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

2. Adénosarcome

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

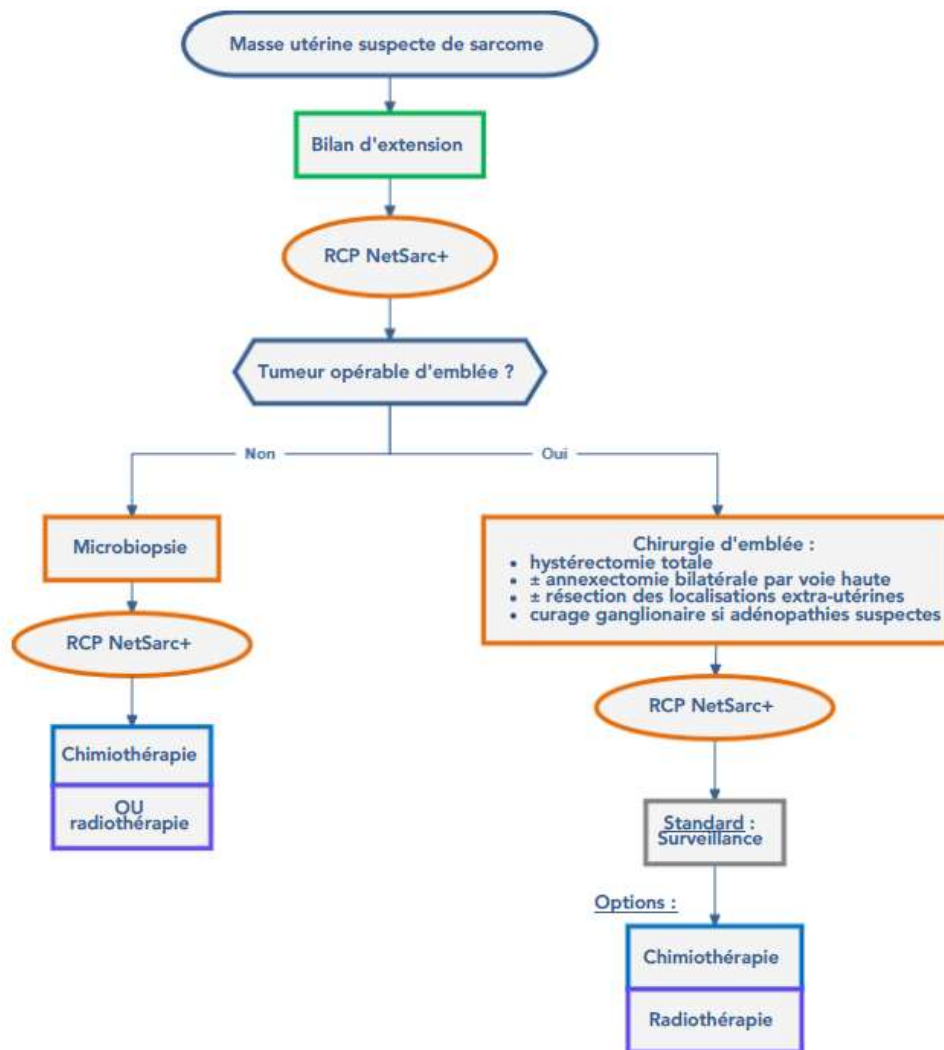
VII. TRAITEMENT

Les choix thérapeutiques du Sarcome utérin dépendent de la classification.

FIGO 2018. Les recommandations ont été actualisées par l'Institut National du Cancer (INCa) pour les cancers du corps de l'endomètre, et ont établi les règles thérapeutiques et indications à suivre en général dans le cadre des sarcomes utérins, ainsi que la priorité de traitement selon le stade de chacune de nos patientes.

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

1. Prise en charge initiale



2. Moyens thérapeutiques

Tout "fibrome" symptomatique remanié ou évolutif chez une femme ménopausée pour lequel une indication chirurgicale est posée, est un sarcome jusqu'à preuve du contraire et doit être pris en charge comme un sarcome potentiel.

Il faut savoir suspecter un diagnostic de sarcome de l'utérus chez une femme non ménopausée, notamment en cas de fibrome unique chez la patiente de plus de 40 ans, si une chirurgie conservatrice de l'utérus est

envisagée ou une intervention par voie basse avec un risque de morcellation : la réalisation d'une IRM (T2, perfusion, diffusion) est indispensable.

3. Chirurgie :

3.1. 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%). [87]

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.

3.2. 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. [88,89]

La voie d'abord doit permettre l'exérèse de l'utérus en monobloc et de réaliser les autres gestes d'exérèse ou biopsiques nécessaires. [88]

La laparotomie, en particulier la laparotomie médiane est la voie de choix, surtout en cas d'utérus volumineux. [89,90].

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. [89] 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. [89]

3.3. Modalités chirurgicales au stade initial :

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. [91]

L'incidence des métastases ovariennes occultes chez les femmes ayant un stade précoce de LMS se situe entre 3,4% à 3,9% [91,92] Par ailleurs, la préservation ovarienne ne semble pas augmenter le risque de récurrence. [93,94,95]

Giuntoli et al. [95] ont comparé la survie chez deux groupes de patientes jeunes suivies pour léiomyosarcome, le premier groupe avait subi une HT+AB, l'autre une simple hystérectomie, la survie était la même dans les deux groupes.

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

Une chirurgie conservatrice (myomectomie) a été adoptée par Berchuck et coll. [96] 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.

Le mode de dissémination des léiomyosarcomes se fait généralement par voie hématogène plutôt que par voie lymphatique, de nombreuses études ont étudié l'incidence des métastases ganglionnaires chez les femmes ayant un léiomyosarcome utérin, la plupart des auteurs concluaient à un faible taux de métastases ganglionnaires entre 0 et 3,7%, toutefois ce taux atteignait les 75% dans l'étude de Chen et al. [97]. 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. 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. [91,92] Parmi les cinq cas de notre série de LMS, le diagnostic préopératoire de LMS a été posé chez trois patientes. Trois d'entre elles ont bénéficié d'une HST avec AB, tandis qu'une a bénéficié d'une HST avec AB et CP.



Figure N15 : Pièce opératoire d'hystérectomie pour Léiomyosarcomes utérins

b. Sarcomes du stroma endométrial :

Les sarcomes du stroma endométrial sont pour la plupart des tumeurs Hormonodépendantes [93], 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[94] 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.

Cependant, des études récentes [95,96] 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 [97] 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.

Une lymphadénectomie ne doit être pratiquée que s'il existe des lésions suspectes extra utérines et/ou adénomégalias (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, et qu'elle a bénéficié d'une HST +AB



**Figure N16 : Pièce opératoire d'hystérectomie pour sarcome du stroma
endométrial**

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 [98], 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 [99] 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 , 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. [99]

3.4. 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[100].

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 [100].

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 3**

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 [100] 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 [101] 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. [102,103]

Pawlik et al [104] 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 1 an 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 (2001)	19 (12)	LMS, SSE, Sarcomes tissus mous	Poumon	Survie médiane 25 mois dans le groupe des LMS
Anraku et al (200)	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 (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 (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 (2007)	128 (128)	LMS	Pelvis, abdomen, cavité thoracique	Survie médiane:2 ans
Leitao et al (002)	41 (41)	LMS	Pelvis, poumon, abdomen, os	Survie à 2 ans 71%
Levenback et al (1992)	45 (45)	LMS, SSE, carcinosarcomes	Poumon	Survie à 5ans: 43% Survieà10ans :35%

Tableau 2 : Impact sur la survie de la chirurgie des sites de récurrence des sarcomes Utérins

4. 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 [105] 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.

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

5. Chirurgie Conservatrice : Chirurgie préservant la fertilité :

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

La seule série sur la prise en charge conservatrice à des fins de fertilité pour LMS a été publiée en 1998 et a inclus 8 patients avec un diagnostic de LMS après myomectomie entre 1982 et 1996. Le suivi médian était de 42 mois. 3 grossesses ont été enregistrées et 2 d'entre elles ont eu un accouchement spontané à terme. La troisième patiente présentait des métastases au moment de la césarienne et est décédée de la maladie 26 mois après le diagnostic. Sur la base de leur expérience, les auteurs ont conclu que certains cas de LMS pourraient être pris en charge de manière conservatrice chez les femmes nullipares souhaitant une grossesse. Un suivi strict est obligatoire et à la fin de la vie reproductive, un traitement radical pourrait être envisagée [106].

Compte tenu des difficultés de reconnaissance histologique de cette maladie et de la nécessité d'un examen histopathologique dans les centres de référence, le comportement clinique différent de ces patientes peut s'expliquer par un diagnostic primaire erroné. Il faut noter que deux patientes qui ont subi une deuxième opération, 24 et 16 mois après la première chirurgie, ont été diagnostiquées finalement comme léiomyomes bénins. Certaines grossesses réussies ont été signalées pour le ESS géré de manière conservatrice ; cependant, les données sur la survie sont limitées. [107,108]

Globalement dans la littérature, 34 cas d'ESS pris en charge de manière conservatrice sont rapportés et parmi eux, 17 patientes (50%) ont été conçus. Quinze récurrences sont documentées après un suivi médian de 15 mois (extrêmes 3–52) avec un seul décès de maladie. [109]

5.1. Radiothérapie : [110,111]

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 [112]. 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.

5.2. Léiomyosarcomes :

Les données des différentes études (randomisées et rétrospectives) sur le rôle de la radiothérapie adjuvante dans les léiomyosarcomes sont regroupées dans le tableau 4.

Dans notre série, les 5 patientes qu'on a pu suivre, atteintes de léiomyosarcomes ont reçu une radiothérapie adjuvante (50 grays en 25 séances) et une d'entre elle a récidivé à distance à 1 an après la fin d'irradiation.

Une seule étude menée par Giuntoli et al [113] sur 208 léiomyosarcomes décrit une amélioration de la survie avec une réduction significative du risque de récidives 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	RT-	I-II	1988-2001	49	50.4Gy	24%	33%
	RT+			50		20%	54%
Etudes retrospectives							
Sampath et al	RT-	I-IV	1980-2005	398	Radiothérapie externe +/- curiethérapie	16%	Non précisé
	RT+			131		2%	
Sorbe et al	RT-	I-II	1975-2003	10	19.6-50Gy	20%	Non précisé
	RT+			30		17%	
Major et al	RT-	I-II	1979-1988	46	Non précisé	17%	61%
	RT+			13		0%	77%
Gadducci et al	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	RT-	I-II	1973-1982	12	50-60Gy	17%	Non précisé
	RT+			11		18%	
Larson et al.	RT-	I-IV	1936-1981	69	Mixte	51%	Non précisé
	RT+			37		38%	
Goff et al	RT-	I-IV	1981-1991	17	Mixte	50%	Non précisé
	RT+			4		0%	

Tableau 3 : Effet de la radiothérapie adjuvante sur la récidive locorégionale et à distance des LMS utérins.

Selon le consensus publié en 2013 par le NCCN National Comprehensive Cancer Network [114] 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.

5.3. 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.

Malgré l'effectif souvent limité des études rapportées dans le tableau n° 5, 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 [114], 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	RT-	I-IV	1980-2005	252	Radiothérapie externe +/- curiethérapie	7%
	RT+			131		3%
Sorbe et al.	RT-	I-II	1975-2003	7	19.6-50Gy	14%
	RT+			14		0%
Gadducci et al	RT-	I-II	1980-1994	16	Non précisé	31%
	RT+			3		0%
Berchuck et al.	RT-	I-IV	1970-1984	28	Non précisé	43%
	RT+			3		0%
Piver et al	RT-	I-IV	Avant 1984	29	40-49.9Gy	55%
	RT+			5		0%

Tableau 4 : Effet de la radiothérapie adjuvante sur la récurrence locale des SSE

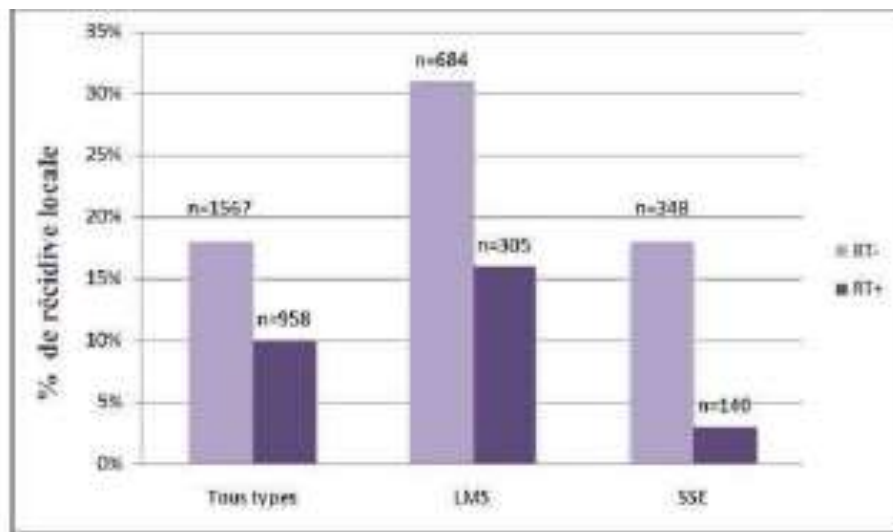
5.4. Adénosarcomes :

Une seule étude publiée en 2013 par Tanner et al.[115] 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[116] 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 6.



RT : Radiothérapie adjuvante

Figure 17 : Taux de récurrence locale des différents types histologiques de sarcomes utérins avec ou sans radiothérapie adjuvante à partir des données de la littérature

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

Tableau 5 : Effet de la radiothérapie sur la récurrence locale et la survie

6. 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. [117] ont rapporté que l'associatio

Selon les recommandations 2013 du NCCN [114] une curiethérapie n'est indiquée que chez les patientes jugées inopérables d'emblée en association avec la radiothérapie externe.

6.1. 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.

7. Chimiothérapie adjuvante :

7.1. 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. [118] 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) [119]. 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 récurrences avec chimiothérapie adjuvante, contre 61% sans traitement adjuvant). 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 [120] (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 [114] 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.

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

7.2. 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 % [121], la survie globale à 5 ans excède les 90%

en raison de sa faible agressivité [122] 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.

Le NCCN [114] 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.

7.3. 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 [123,124]. 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. [125]

7.4. 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° :8).

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.	7/28	25
Ifosfamide	Sutton et al.	6/35	17
Doxorubicine- Ifosfamide	Leyvraz et al. Sutton et al.	12/25 10/33	48 30
Gemcitabine	Look et al.	9/42	20
Mitomycine, doxorubicine et cisplatine	Edmonson et al.	8/35	23
Doxorubicine liposomale	Sutton et al. [388]	5/32	16
Gemcitabine- Docétaxel	Hensley et al Hensley et al Hensley et al	17/42 13/48 15/42	40 27 36
Trabectédine	Crosso et al.	3/22	14
Témozolomide	Anderson et al Talbot et al	2/12 2/11	17 18

Tableau 6 : Agents chimiothérapeutiques actifs dans les LMS utérins métastatiques et récidivants

8. 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 [125]. Il portait sur 81 patientes, de moins de 65 ans, atteintes d'un sarcome utérin de stade FIGO $\leq$ III dont l'exérèse chirurgicale avait été complète. Le but de l'essai était de comparer un groupe traité par une chimiothérapie adjuvante API (adria- CDDP-ifo) avec adriamycine, cisplatine et ifosfamide suivie de radiothérapie au groupe traité par radiothérapie seule en traitement adjuvant. La curiethérapie vaginale était en option dans les deux groupes.

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

Tableau 7 : Impact de l'association Chimiothérapie+Radiothérapie

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

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

J3

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

SSP= Survie sans progression SG= Survie globale récidive et de survie des sarcomes utérins.

9. Hormonothérapie:

Plus de 80 % des sarcomes du stroma endométrial de bas grade expriment des récepteurs hormonaux aux oestrogènes et/ou à la progestérone [108]. 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 [127]. Néanmoins une partie des léiomyosarcomes expriment les récepteurs d'oestrogènes (7–71%) récepteurs de la progestérone, (17–60%), récepteurs androgènes (40%) [128] 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 [129], 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. [128] et Ioffe et al. [130]

Hormonothérapie dans les sarcomes du stroma endométrial métastatiques :

Des possibilités de blocage oestrogénique existent avec les inhibiteurs des récepteurs aux oestrogènes comme le fulvestrant, et les inhibiteurs de l'aromatase, stéroïdiens (exémestane) ou non stéroïdiens (anastrozole et létrozole). C'est en 2001 qu'a été décrit le premier cas de récurrence de SSE contrôlé par hormonothérapie par le létrozole [131].

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

10. 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 [128] 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. [122] 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 [129,130]. Les récurrences sont généralement pelviennes ou vaginales, mais une métastase à distance survient chez 5% des cas. [127].

VIII. 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 [114] 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

IX. PRONOSTIC:

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.

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). [132,133].

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 [134,135,136].

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. [137].

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. [138]

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

X. 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 [139,140,141]. 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 [142].

L'âge a été étudié dans 6 études. Le cut-off été établi à 50 ans dans 3 études 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 [143] et de l'Institut Curie et de George [144] 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.

1.2.2. Taille tumorale :

Dans les stades précoces (I et II), tous sarcomes utérins confondus, Rovirosa et al 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 [143] 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 [145,146] 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 . Cette caractéristique pathologique a également été liée au pronostic des LMS [35] mais les données de la littérature sont contradictoires [134].

1.2.5. Envahissement vasculaire ou lymphatique :

Dans la série de Roviroso [135] 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.

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. En parallèle d'autres études ne retrouvent pas cette association entre le grade histologique et le pronostic. [134]

1.2.7. Immunohistochimie :

Plusieurs marqueurs immunohistochimiques ont été étudiés comme facteurs pronostiques des sarcomes utérins [135]. De nombreux chercheurs se sont penchés sur la valeur pronostique des récepteurs hormonaux (oestrogène, progestérone et androgène)

La positivité de ces récepteurs a été associée à une meilleure survie chez les patientes atteintes de LMS , et l'expression des récepteurs oestrogéniques a été associée à une survie globale améliorée tous types histologiques confondus. 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 . Cependant,

Nordal et al. 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]

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]

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.

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.

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, les auteurs avaient conclu qu'une préservation ovarienne n'affectait pas la survie dans ce sous-groupe des sarcomes utérins.

1.3.2. Statut ganglionnaire et lymphadénectomie :

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

2. Facteurs pronostiques selon le type histologique :

2.1. Léiomyosarcomes :

Dans l'étude de Wu , 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 [147], d'autre 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 , une résection en marges saines lors de la chirurgie première, une petite taille tumorale, l'absence d'atypies cellulaires et le statut ménopausique

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, 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

CONCLUSION

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

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

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

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

Les recommandations actuelles sont en faveur d'une radiothérapie adjuvante.

La plupart des auteurs s'accordent sur le fait que l'irradiation adjuvante apporte un bénéfice en terme de contrôle local. Même si le bénéfice sur la survie n'est pas certain, une diminution du nombre de récidives pelviennes, souvent accompagnées de douleurs, peut justifier la prescription d'une

radiothérapie adjuvante. Ce bénéfice est souvent attendu pour les tumeurs de haut grade histologique

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

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 :

Sept cas de sarcomes utérins pris en charge au sein du service de gynécologie – obstétrique II au CHU Hassan II de Fès entre 2019 et 2023 ont été analysés rétrospectivement.

Résultats :

L'âge moyen de nos patientes varie entre 50 et 75 ans avec une moyenne de 62,2 ans. Des 7 patientes, 90 % sont multipares, 100 % ménopausées. 78% de nos patientes ont consulté pour des métrorragies. Sur le plan paraclinique, nous avons réalisé une échographie pelvienne pour toute les patientes dont 80 % des résultats étaient en faveur d'un utérus augmenté de taille avec une image intra cavitaire echogène hétérogène, l'hystéroscopie chez 04 patientes pour exploration des métrorragies post ménopausiques et l'imagerie par résonance magnétique chez 06 patientes. Le diagnostic a été posé à l'étape préopératoire chez cinq patientes. 71 % de nos patientes ont bénéficié d'un traitement chirurgical. L'analyse anatomopathologique des pièces opératoires a objectivé 05 léiomyosarcomes, 01 SSE, et 01 adénosarcome.

Sept patientes ont bénéficié d'une radiothérapie adjuvante, alors qu'une Chimiothérapie/ Radiothérapie combiné en post opératoire a été indiquée Chez deux patiente. Une patientes a présenté une récurrence ayant bénéficié d'une chimiothérapie palliative.

Discussion :

Dans notre service nous avons pris en charge 07 cas de sarcomes utérins durant la période d'étude. En effet les léiomysarcomes sont le type histologique le plus fréquent (80 %). L'âge moyen de nos patientes (66,1 ans) ainsi que le statut ménopausique correspond aux données de la littérature, 100% des patientes étaient ménopausées au moment du diagnostic. L'Imagerie par résonance magnétique est l'examen le plus performant. Le diagnostic de certitude est posé après analyse anatomopathologique des pièces opératoires.

En ce qui concerne la prise en charge thérapeutique, la séquence chirurgie consistant en une hystérectomie avec annexectomie bilatérale suivie dans certains cas d'une radiothérapie postopératoire est le gold standard. La place de la chimiothérapie est encore discutée. Le développement de nouvelles thérapeutiques hormonales et géniques pourrait améliorer le pronostic sombre de ces tumeurs. Dont les facteurs pronostiques sont : Le stade FIGO au moment du diagnostic ; le grade ; la profondeur d'envahissement du myomètre ; le type histologique ; l'âge avancé ; le nombre de mitoses ; l'envahissement des espaces vasculaires et lymphatiques ; et la taille de la tumeur.

Conclusion :

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

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

ABSTRACT

Uterine sarcomas are rare malignant tumors that encompass a heterogeneous group consisting of several histological types.

Objective:

The aim of our study is to specify the epidemiological characteristics of uterine sarcomas, the diagnostic challenges faced by practitioners at the clinical, radiological, and histopathological stages, the management modalities, as well as the various determinants of prognosis for these rare tumors.

Patients and methods:

Seven cases of uterine sarcomas managed at the Gynecology–Obstetrics Department II of the Hassan II University Hospital in Fez between 2019 and 2023 were retrospectively analyzed.

Results:

The average age of our patients ranged from 50 to 75 years, with a mean age of 62.2 years. Among the 7 patients, 90% were multiparous, and all were menopausal. 78% of our patients presented with metrorrhagia. Regarding paraclinical assessment, pelvic ultrasound was performed for all patients, with 80% showing results indicative of an enlarged uterus with a heterogeneous echogenic intracavitary image. Hysteroscopy was performed on 4 patients to explore postmenopausal metrorrhagia, and magnetic resonance imaging was conducted on 6 patients. The diagnosis was made preoperatively in five patients. 71% of our patients underwent surgical treatment. Histopathological

analysis of the surgical specimens revealed 5 leiomyosarcomas, 1 SSE, and 1 adenosarcoma.

Seven patients received adjuvant radiotherapy, while combined chemotherapy/radiotherapy was indicated postoperatively in two patients. One patient experienced recurrence and received palliative chemotherapy.

Discussion:

In our department, we managed 7 cases of uterine sarcomas during the study period. Indeed, leiomyosarcomas were the most frequent histological type (80%). The average age of our patients (66.1 years) and their menopausal status corresponded to literature data, with 100% of the patients being menopausal at the time of diagnosis. Magnetic resonance imaging proved to be the most effective examination. Definitive diagnosis is made after histopathological analysis of surgical specimens. Regarding therapeutic management, the surgical sequence consisting of hysterectomy with bilateral annexectomy followed in some cases by postoperative radiotherapy is the gold standard. The role of chemotherapy is still under discussion. The development of new hormonal and genetic therapies could improve the bleak prognosis of these tumors. Prognostic factors include FIGO stage at diagnosis, grade, depth of myometrial invasion, histological type, advanced age, number of mitoses, vascular and lymphatic invasion, and tumor size.

Conclusion:

Uterine sarcomas are malignant tumors with a poor prognosis, primarily diagnosed postoperatively based on the surgical specimen. The pathologist often faces several diagnostic challenges, emphasizing the importance of advances in immunohistochemistry and cytogenetics. Pending the development of effective therapeutic strategies, early preoperative or intraoperative diagnosis is essential as patient survival is correlated with tumor stage at diagnosis.

BIBLIOGRAPHIE

1. Salazar OM, Bonfiglio TA, Patten SF. Uterine sarcomas: natural history, treatment and prognosis. *Cancer* 1978;42:1152-60.
2. Jereczek B, Jassem J, Kobierska A. Sarcoma of the uterus, a clinical study of 42 patients. *Arch Gynecol Obstet* 1996;258:171-80.
3. Livi L, Paiar F, Shah N. Uterine sarcoma: twenty-seven years of experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;5
4. REED NS : Uterine sarcomas : the biggest challenge ? *Clin Oncol* 2002; 14:50-53
- 5 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.
- 6 Nordal R, Thoresen S : Uterine sarcoma in Norway 1956–1962: incidence, survival and mortality. *Eur J Cancer* 1997; 33: 907–11
- 7 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
- 8 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.
- 9 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.
10. Wysowski DK, Honig SF, Beitz J : Uterine sarcoma associated with tamoxifen use. *N Engl J Med* 2002;346:1832—3.

11. Reed NS: Uterine sarcomas: the biggest challenge? ClinOncol2002; 14: 50–53.
12. Brooks SE, Zhan M, Cote T, Baquet CR. Surveillance, epidemiology, and end results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989–1999. Gynecol Oncol 2004; 93: 204–8. 34. Nordal R, Thoresen S. Uterine sarcomas in Norway 1956–1962: incidence, survival and mortality. Eur J Cancer 1997;33 : 907.
13. Sandra E.Brooks, Min Zhan,Timothy Cote,Claudia R.Baquet. Surveillance, Epidemiology and Results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989– 1999, Gynecologic Oncology 93 (2004) 204–208
14. art1 Retrospective Analysis of 318 Cases of Uterine sarcoma, K.S. Olah, H.Gee, S.Blunt, J.A. Dunn, K. Kelly and K.K. Chan; Eur Cancer, Vol.27, No.9,pp, 1095–1099, 1991.
15. SenguptaCB, Sparke B: Uterine sarcoma in Jamaican women: A 15year clinicopathologic study; JR Coll Surg Edinb 26 : 94–98,1981.
16. Clement PB, Scully RE. Mullerian adenosarcoma of the uterus.A clinicopathologic analysis of ten cases of a distinctive type of mullerian mixed tumor.Cancer 1974; 34: 1138–49.
- 17 . 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.
18. Wang KC, Liang DC, Su TH, Hung FY, Yang YC.High–grade endometrial stromal sarcoma in a 10–year–old girl: case report

- [19] Sherman ME, Devesa SS. Analysis of racial differences in incidence, survival, and mortality for malignant tumors of the uterine corpus. *Cancer* 2003; 98:176.
20. 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.
21. 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.
22. Pautier P. Sarcomes utérins. *Oncologie* 2007;9:137–43.
23. 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.
24. 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.
25. Hoffman M, Roberts W.S, Cavanagh D. Second pelvic malignancies following radiation therapy for cervical cancer. *Obstet Gynecol Surv* 1985 ; 40: 611–7
26. Meredith R.F, Eisert D.R, RKaka Z, et coll : an excess of uterine sarcomas after pelvic irradiation. *Cancer* 1986, 58 : 2003–2007
27. 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

28. 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
29. Strom HH.Seconnd primary cancer after treatment fo cervical cancer :late effects after radiotherapy.Cancer 1988 ; 61 : 679–88
30. 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
31. Pothuri B, Ramondetta L, Martino M : Deavers MT, Developement of Endometrian cancer After Radiation Treatment For Cervical Carcinoma.Obstetrics & Gynecology 2003 ;101 : 941– 945
32. 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.
- 33 . D'Angelo, E et Prat, J : Uterine sarcomas: a review. Gynecologic oncology, 2010, vol.116, no 1, p. 131–139.
34. Phillipe E, Charpin C (1992) : Utérus, tumeurs malignes.In : pathologie gynécologique et obstétricale. Paris, Masson, pp 141–3
35. 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.
36. Lehtonen HJ, Kiuru M, et al :Increased risk of cancer in patients with fumarate hydratase germline mutation.J Med Genet 2006;43:523–6.
37. 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.

38. 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
39. Sarcomes utérins : expérience du centre du cancer de Lalla Salma de Casablanca S. Majdoul*, C. LahmamssiService de radiothérapie, CHU Ibn-Rochd, Casablanca, Maroc 2017 P54
40. 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.
41. Hensley ML, Ishill N, Soslow R, Larkin J, Abu–Rustum N, Sabbatini P, et al.Adjuvant gemcitabine plus docetaxel for completely resected stages IeIV highgrade uterine leiomyosarcoma: results of a prospective study. Gynecol Oncol 2009;112:563e7.
42. E.Vieira L.Carvalho, O.Sousa, N.Stas,M.J. Bento:Uterine Sarcomas confined to the corpus: A twenty year experience at instituto português de oncologia–Centro Do Porto.
43. 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.
44. Ali haberal, Fluya Kayikçioğlu, et al:Endometrial stromal sarcoma of the uterus: analysis of 25 patients. Turkey European Journal of obstetrics and Gynecology and Reproductive biology, Volume 109, Issue 2 pages 209– 213, 15 August 2003
45. Kjellberg Lennart, Boquist lennart, et al:Flow cytometric analysis of uterine sarcomas. Sweden Gynecologic Oncology 55, 339–342 (1994)

46. Parker WH, Fu YS, Berek JS. Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. *Obstet Gynecol* 1994;83: 414–8.
47. A.HASSINI, B. KHEMIRI, E. SFAR ET AL. Sarcomes utérins : Aspects cliniques et thérapeutiques à propos de 10 cas. *J de Gynécologie Obstétrique et biologie de reproduction* 2006; 35 : 348–355
48. American Cancer Society. Uterine sarcoma. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2013.
49. Uterine leiomyosarcoma: epidemiology, pathology, biology, diagnosis, prognosis and treatment Julien Hadoux¹, Philippe Morice², Catherine Lhomme¹, Pierre Duvillard³, Corinne Balleyguier⁴, Christine Haie-Meder⁵, Sébastien Gouy², Catherine Uzan², Renaud Mazon⁵, Youssef Tazi¹, Alexandra Leary¹, Florence Duffaud⁶, Patricia Pautier¹ 2013
50. Puliya G, Krishnan N: Endometrial stromal sarcoma: A review of the literature. *Indian journal of medical and paediatric oncology* vol33 issue1. 2012
51. 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. 103 107
52. Sengupta BS, Sparke B : Uterine sarcoma in Jamaican women : A 15–year clinicopathologic study ; *JR Coll Surg Edinb* 26 : 94–98,1981.

53. Puliyath.G, Krishman.N : Endometrial stromal sarcoma : A review of the literature. Indian journal of medical and paediatric oncology vol33 issue1. 2012
54. 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): 1468.
55. 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.
56. ONCOLOGIK : Sarcomes de l'utérus , Version publiée le 11/12/2023
57. Wang X, Khoo US, Xue WC, Cheung AN : Cervical and peritoneal fluid cytology of uterine sarcomas. Acta Cytol 2002;46:465–469.
58. C. Bergeron : Histologie et physiologie de l'endomètre normal.Encycl. Med. Chir, Gynécologie, 31–L–10,2006
59. 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.
60. Amant F, Coosemans A, Debiec–Rychter M, Timmerman D, Vergote I : Clinical management of uterine sarcomas.Lancet Oncol 2009 ; 10:1188–1198.
61. Shah, S. H., Jagannathan, J. P., Krajewski : Uterine Sarcomas: Then and Now.American Journal of Roentgenology, 2012 (199, 213–223).

62. 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.
63. Cacciatore B, Lehtovirta P, Wahlstrom T : ultrasound findings on uterine mixed mullerian sarcomas and endometrial stromal sarcomas ; Gynecol Oncol.35 ; 1989 ; 290–293.
64. Kurjak A, Kupesic S, Shalan H, et al : Uterine sarcoma: a report of 10 cases studied bytransvaginal colour and pulsed doppler sonography.Gynecol Oncol1995;59:342–6.
65. 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.
66. Reed NS: Uterine sarcomas: the biggest challenge? ClinOncol2002; 14: 50–53.
68. 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.
69. 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.
70. Tirumani, S. H., Ojili, V., Shanbhogue, Current concepts in the imaging of uterine sarcoma. Abdominal Imaging, 2012. P 1– 15.

71. Taïeb, S., Narducci, F., Chevalier, A. : Imagerie des sarcomes utérins. Imagerie de la Femme 2008; 18:229–235
72. McMeekin, D. Scott. Sarcoma of the uterus. Clinical Gynecologic Oncology 2012 eighth edition p 175.
73. Ying, Huang, Da, Liu, Et Luo, Jiang : Uterine leiomyosarcoma misdiagnosis as leiomyomatosis by sonography: case reports and review of the literature. 2012
- 74 . 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.
75. Ueda M, Otsuka M, Hatakenaka M : MR imaging findings of uterine endometrial stromal sarcoma: differentiation from endometrial carcinoma Eur Radiol 2001;11:28– 33
76. 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.
77. 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.
78. Sala E, Rockall AG, Freeman SJ, Mitchell DG, Reinhold C. The added role of MR imaging in treatment stratification of patients with gynecologic malignancies: what the radiologist needs to know. Radiology 2013; 266:717–740.

79. 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.
80. Scott O, Trerotola: Computed tomography of uterine sarcomas, *Clinical imaging* 1989;13;208–211.
81. 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.
82. 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.
83. Nickie–Psikuta M, Gawrychowski K : Different types and different prognosis study of 310 uterine sarcomas. *Eur J Gynaecol Oncol* 1993;14 suppl:105–13.
84. Parker WH, Yao SF, Jonathan SB : Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. *Obstet Gynecol* 1994;83:4148.
85. 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.

86. 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.
- 87.Schwartz L, Diamond MP, Schwatz PE : Leiomyosarcomas : a clinical presentation. Am J Obstet Gynecol. 1993; 168: 180–3.
88. SARCOMES et CARCINOSARCOMES UTÉRINS PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE et THERAPEUTIQUE .Réseau Régional de Cancérologie de Basse-Normandie "ANCELOT".Version 4.1 – 24 février 2011
89. 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.
90. Piver M, Lurain J. : Uterine sarcomas: clinical features and management. In: Coppleson M, Churchill Livingstone, eds.Gynecologic Oncology. London: 1981, vol 2.
91. Nam JH : Surgical treatment of uterine sarcoma. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2011; 25:751–760.
92. Leita 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.
93. Gadducci A, Landoni F, Sartori E et al : Uterine leiomyosarcoma: analysis of treatment failures and survival. Gynecol Oncol 1996; 62: 25–32.
94. Wu TI, Chang TC, Hsueh S et al : Prognostic factors and impact of adjuvant chemotherapy for uterine leiomyosarcoma. Gynecol Oncol 2006; 100: 166–172.

95. 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.
96. Berchuck A, Rubin SC : treatment of uterine leiomyosarcoma. *Obst Gynecol*144 : 817–823.1992
97. Chen SS : Propensity of retroperitoneal lymph node metastasis in patients with stage I sarcoma of the uterus. *Gynecol Oncol* 1989; 32: 215–217.
98. 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.
99. 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. [85] Morice P, Rodrigues A, Pautier, et al : Surgical procedures for uterine sarcoma. *Gynécologie Obstétrique et Fertilité.* 2003;31(2): 147–50.
100. 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. [87] Levenback C, Rubin SC, McCormack PM, et al : Resection of pulmonary metastases from uterine sarcomas. *Gynecol Oncol.* 1992; 45:202–5.
101. Burt BM, Ochoa S, Mery CM, et al : Repeated and aggressive pulmonary resections for leiomyosarcoma metastases extends survival. *Ann Thorac Surg.* 2011; 92:1202– 1207.
102. Korets, Sharmilee B. Et Curtin, John P : Surgical Options for Recurrent Uterine Sarcomas. 2012.

103. 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.
- 104 Anderson TM, McMahon JJ, Nwogu CE, et al : Pulmonary resection in metastatic Uterine and cervical malignancies. *Gynecol Oncol.* 2001;83:472– 476.
105. Anderson TM, McMahon JJ, Nwogu CE, et al : Pulmonary resection in metastatic Uterine and cervical malignancies. *Gynecol Oncol.* 2001;83:472– 476.
106. Lissoni A, Cormio G, Bonazzi C, Perego P, Lomonico S, Gabriele A, Bratina G. Fertility-sparing surgery in uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol.* 1998; 70:348–50.
107. Jin Y, Li Y, Deng CY, Tian QJ, Chen H, Pan LY. Fertilitysparing treatment of low-grade endometrial stromal sarcoma. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8:5818–21.
108. Yan L, Tian Y, Fu Y, Zhao X. Successful pregnancy after fertility-preserving surgery for endometrial stromal sarcoma. *Fertil Steril.* 2010; 93:269.e1– 3.
109. Xie W, Cao D, Yang J, Jiang X, Shen K, Pan L, Huang H, Lang J, You Y, Chen J. Fertility-sparing surgery for patients with low-grade endometrial stromal sarcoma. *Oncotarget.* 2017; 8:10602–08.
110. 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

111. Sampath, Sagus, and David K. Gaffney : "Role of radiotherapy treatment of uterine sarcoma." *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 25.6 (2011): 761–772.
112. 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.
113. 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.
114. 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
115. Tanner, E. J., Toussaint, T., Leitao Jr, et al : Management of Uterine Adenosarcomas with and without Sarcomatous Overgrowth. *Gynecologic oncology*.(2012).
- 116 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).
117. 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.

118. Koivisto-Korander, R : Uterine carcinosarcoma leiomyosarcoma and endometrial stromal sarcoma – Epidemiological, clinical and prognostic aspects. Doctor's Thesis. University of Helsinki. Helsinki 2012.
119. 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.
120. 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.
121. 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.
122. 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.
- 123 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)
- 124 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 Journal of Cancer Therapy 2012, 3(5), 621–626.
125. 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.
- 126 . PAUTIER, P : Sarcomes utérins. Oncologie, 2007, vol. 9, no 2, p. 137–143.
127. Garrett A, Quinn MA : Hormonal therapies and gynaecological cancers. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2008;22:407–421.
128. O’Cearbhaill R, Hensley ML. "Optimal management of uterine leiomyosarcoma." Expert review of anticancer therapy 10.2 (2010): 153–169.
129. Chu MC, Chu, Mor G, Lim C, et al : Low-grade endometrial stromal sarcoma: Hormonal aspects. Gynaec Oncol 2003; 90:170
130. 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.
131. Maluf, Fernando Cotait, et al : "Endometrial stromal sarcoma: objective response to letrozole." Gynecologic oncology 82.2 (2001): 384–388.
132. Wolfson AH, Wolfson DJ, Sittler SY, Breton L, Markoe AM et al : A multivariate analysis of clinicopathologic factors for predicting outcome in uterine sarcomas. Gynecol Oncol. 1994;52(1):56–62.
133. 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

134. 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
135. 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.
136. 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.
137. 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
138. 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.
139. 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). 140–144 (2002)
140. Chan JK, Kavar NM, Shin JY, et al : Endometrial stromal sarcoma: a population-based analysis. *Britain J Cancer* 2008; 99:1210–1215.
141. Gadducci A : Prognostic factors in uterine sarcoma. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25:783–795.
142. 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
143. 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
144. George M, Pejovic MH, Kramar A : Uterine sarcomas: prognostic factors and treatment modalities, study on 209 patients. *Gynecol Oncol*. 1986;24(1):58–67.
145. Berchuck A, Rubin SC, Hoskins WJ, et al : Treatment of uterine leiomyosarcoma. *Obstet Gynecol* 1988;71(6 Pt 1):845–50
146. Xue, W. C., & Cheung, A. N. : Endometrial stromal sarcoma of uterus. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2011, 25(6), 719–732
147. S. Sironi, G. Taccagni, Garancini : Myometrial invasion by endometrial carcinoma. *Am.J.Roentgenol*. 158, 556–569, 1992.