



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة  
+ⵝⵔⵉⵎⵉⵜ | +ⵝⵔⵉⵎⵉⵜ ⵏ ⵏⵓⵔⵓⵔⵉⵜ  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2018

Thèse N° 125/18

# LES CARCINOSARCOMES UTÉRINS ( à propos de 09 cas )

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 10/05/2018

PAR

Mlle AITZAID Soukaina

Née le 07 Juin 1990 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Carcinosarcomes utérins - Diagnostic - Prise en charge - Suivi- Pronostic

JURY

M. BANANI ABDELAZIZ..... Professeur de Gynécologie Obstétrique	PRESIDENT
Mme. ERRARHAY SANAA..... Professeur agrégé de Gynécologie Obstétrique	RAPPORTEUR
Mme. BOUCHIKHI CHAHRAZED..... Professeur de Gynécologie Obstétrique	} JUGES
Mme. EL FATEMI HINDE..... Professeur agrégé d'Anatomie pathologique	
Mme. BOUHAFI TOURIA..... Professeur agrégé de Radiothérapie	

# PLAN

PLAN .....	6
INTRODUCTION .....	9
PREMIERE PARTIE .....	10
A- RAPPELS : .....	11
I- Rappel anatomique:.....	18
II- Rappel histologique : .....	22
B- HISTOLOGIE DES CARCINOSARCOMES UTERINS.....	32
C- IMMUNOHISTOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE .....	42
D- CARCINOGENESE DES CARCINOSARCOMES UTERINS.....	46
E- CLASSIFICATION .....	51
DEUXIEME PARTIE : MATERIELS ET METHODES D'ETUDE .....	52
I- OBJECTIFS .....	54
II- MATERIELS ET METHODES.....	82
III- RESULTATS .....	98
TROISIEME PARTIE : DISCUSSION .....	99
I. EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE. ....	99
1- Fréquence .....	101
2- Age de survenue.....	102
3- Facteurs de risque .....	112
II. DIAGNOSTIC .....	112
A. Circonstance de découverte .....	115
B. Délai diagnostic .....	115
C. Examen clinique.....	117
III.EXAMEN S COMPLEMENTAIRE .....	117
1. Echographie pelvienne.....	120
2. Hystérocopie .....	121

3. Cytologie cervico vaginale et endométriale.....	123
IV. BILAN PRE THERAPEUTIQUE:.....	127
A- Bilan d'extension .....	127
B-Bilan d'opérabilité .....	131
V- TRAITEMENT .....	132
A-But .....	132
B-Moyens thérapeutiques .....	133
C-Indications .....	150
VI. PRONOSTIC ET FACTEURS PRONOSTIQUES .....	159
1- Evolution .....	160
2- Etude de la survie .....	162
3- Facteurs pronostics .....	163
VII. SUIVI ET SURVEILLANCE.....	170
CONCLUSION .....	175
RESUME .....	177
BIBLIOGRAPHIE .....	183

## ABREVIATIONS

AB	: Annexectomie bilatérale
ADK	: Adénocarcinome
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ADP	: Adénopathies
AEG	: Altération de l'état général
AMH	: Hormone anti mullerienne
ASC-US	: Atypical squamous cells of undetermined significance
ATCD	: Antécédents
CBE	: Curetage biopsique de l'endomètre
CCC	: Carcinome à cellules claires
CCO	: Cancer care Ontario
CCR	: Cancers colorectaux
CE	: Carcinome endométrioïde
Chimio	: Chimiothérapie
CO	: Contraception orale
CP	: Cytologie péritonéale
Cp	: Curage pelvien
CS	: Carcinosarcome
CS BG	: Carcinosarcome bas grade
CS HG	: Carcinosarcome haut grade
CSD	: Culs de sac de Douglas
CSF	: Colony Stimulating Factor
CSPE	: Carcinome séreux papillaire de l'endomètre
EEV	: Échographie endovaginale
EMT	: Transition Epithélio-mésenchymateuse
ESMO	: European Society for Medical Oncology
FCV	: Frottis cervico-vaginal
FIGO	: Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique

---

FN	: Faux négatif
HNPCC	: Hereditary non polyposis colorectal cancer
HSC	: Hystéroscopie
HT	: Hystérectomie totale
HTA	: Hypertension artérielle
IGF1	: Insulin like Growth Factor
IHC	: Immunohistochimie
IMC	: Indice de masse corporelle
INCa	: Institut national du cancer
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
LSIL	: Low grade squamous intra epithelial lesion
MCSF	: Macrophage colony stimulating factor
NCCN	: National comprehensive cancer network
NFS	: Numération formule sanguin
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PDV	: Perdu de vue
RCP	: Réunion de concertation pluridisciplinaire
RE	: Récepteurs des œstrogènes
RP	: Récepteurs de la progestérone
RR	: Risque relatif
RTH	: Radiothérapie
SFOG	: Société française d'oncologie gynécologique
SGO	: Society of gynecologic oncologists
TDM	: Tomodensitométrie
TDM TAP	: Tomodensitométrie thoraco-abdomino pelvienne
TEP	: Tomographie par émission de positons
THS	: Traitement hormonal substitutif
TMMM	: Tumeur müllérienne mixte maligne
UIV	: Urographie intraveineuse

# INTRODUCTION

## LES CARCINOSARCOMES UTERINS

Les carcinosarcome utérins ou tumeurs mullerienne mixtes malignes, sont des tumeurs rares et agressives, de la femme ménopausée, souvent découverts à la suite de métrorragies post ménopausiques associés dans certains cas à des douleurs pelviennes. Ils représentent moins de 5% des tumeurs malignes de l'utérus. (1) Ils sont caractérisés par un double contingent tumoral épithélial et mésenchymateux, qui peut être homologue (Léiomyosarcome, sarcome du stroma endométrial, ou fibrosarcome) ou hétérologue (chondrosarcome, liposarcome, rhabdomyosarcome) (5). L'origine des CS est actuellement débattue avec deux hypothèses principales (31,32). D'une part, celle d'une cellule souche totipotente qui se différencierait dans le sens épithélial et conjonctif, hypothèse la plus probable et d'autre part la coexistence de deux contingent cellulaires différents et indépendant. Ils ont longtemps étaient considérés comme des sarcomes utérins alors que leur pronostic dépend surtout de leur composante carcinomateuse. Ce sont des tumeurs agressives de pronostics défavorable par rapport aux adénocarcinomes et aux sarcomes, même a un stade précoce avec un taux de survie global a 5 ans n'excédant pas 45%. Le diagnostic pré opératoire des TMMM qui repose sur le curetage biopsique de l'endomètre, la biopsie des lésions extériorisées et surtout la biopsie de l'endomètre guidée par HSC, est primordial afin d'optimiser le traitement qui est essentiellement chirurgical à savoir une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale et omentectomie associée a un curage ganglionnaire pelvien, iliaque et lomboaortique. Le facteur pronostic principal est l'extension tumorale au diagnostic, avec un pronostic très péjoratif en cas de lésion extra utérine. Le taux élevé de rechute locales et à distance après chirurgie implique de définir une prise en charge complémentaire efficace : RTH, chimiothérapie. Les

études prospectives sont difficiles à mener, longues et rarement randomisées, de faible effectif en raison de la rareté de la pathologie.

Conscient de cette difficulté, nous nous sommes efforcés de produire sur ce sujet exigeant, une étude susceptible d'apporter des éléments de réponse. Ainsi ce travail de thèse propose de réaliser une étude rétrospective descriptive, monocentrique, basée sur 9 cas de patientes présentant un carcinosarcome utérin suivi au service de gynécologie obstétrique 1 du CHU Hassan 2 de Fès de 2013 à 2016.

**PREMIERE PARTIE :**

**PARTIE THEORIQUE**

# RAPPELS

## I-Rappels anatomiques :

### 1.GENERALITES :

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

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

### 2.EMBRYOLOGIE :

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

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

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

La partie moyenne qui croise le canal de Wolff forme le reste du trajet de la trompe : Au moment de la bascule elle entraîne un repli du péritoine qui deviendra le ligament large.

La partie caudale, accolée à son homologue controlatéral, forme le canal utéro-vaginal qui sera à l'origine de l'utérus et de la partie supérieure du vagin :

La cavité utérine s'individualise au 3ème mois du fait de la résorption de la cloison médiane résultant de la zone d'accolement. La paroi des canaux de Müller sera à l'origine de l'endomètre, Les éléments mésenchymateux situés à son contact se différencieront pour donner le myomètre et son enveloppe conjonctive (Figure1).

La région rétrécie sous-jacente est à l'origine des 2/3 supérieurs du vagin.

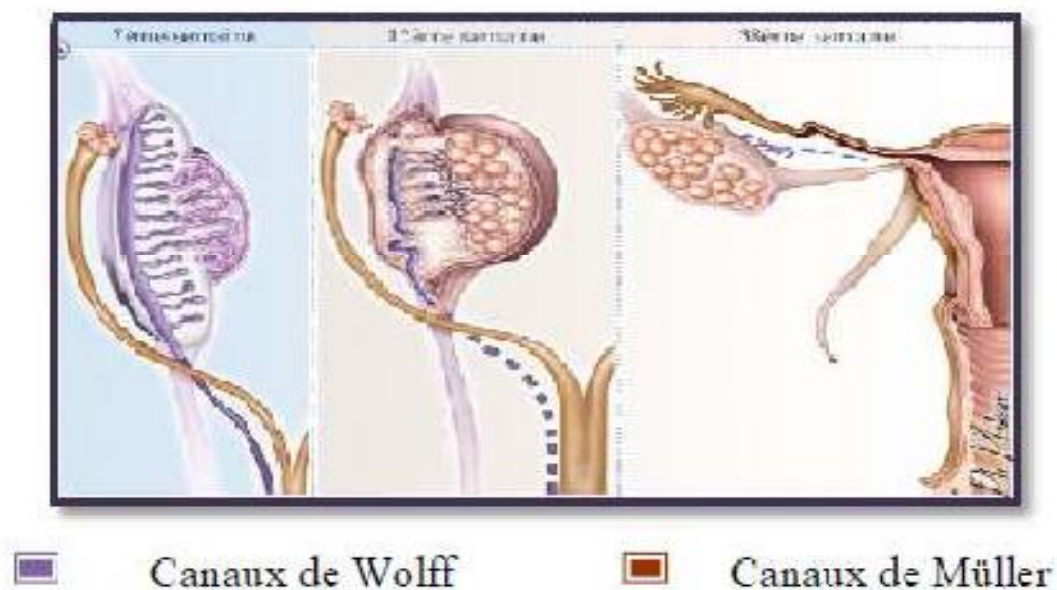


Figure 1 : Aspects morphologiques de la différenciation sexuelle féminine

### 3. ASPECTS MORPHOLOGIQUES :

Le corps utérin présente :

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

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

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

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

### 4. RAPPORTS : (Figure 3)

#### a. Avec le péritoine :

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

- En avant : le péritoine se réfléchit au niveau de l'isthme et forme le cul de sac vésico-utérin.
- En arrière : le péritoine se réfléchit sur la face postérieure du vagin et forme le cul de sac recto-utérin (douglass).
- Latéralement : le péritoine forme le ligament large.

- L'utérus est solidement fixé à la paroi pelvienne par 5 ligaments, de chaque côté:
  - ✓ Le ligament large.
  - ✓ Le ligament rond ou funiculaire.
  - ✓ Le ligament utéro-ovarien.
  - ✓ Le ligament utéro-sacré.
  - ✓ Le ligament vésico-utérin.

b. Avec les organes :

- Portion supra-vaginale : c'est à dire le corps utérin, l'isthme et la portion supra-vaginale du col.
- En avant : la vessie par l'intermédiaire du cul de sac vésico-utérin.
- En arrière : l'ampoule rectale, par l'intermédiaire du cul de sac recto-utérin (CSD).
- Latéralement : le paramètre contenant l'artère utérine, l'artère vaginale, l'uretère, les troncs lymphatiques et le plexus hypogastrique.
- En haut : les anses grêles et le colon sigmoïde.
- Portion intra-vaginale : le col est séparé de la paroi vaginale par un cul de sac annulaire.
- En avant : le septum vésico-vaginal et par son intermédiaire, le trigone vésical.
- En arrière : le rectum.
- Latéralement : se trouve le paracervix, prolongement inférieur du paramètre.

## 5. VASCULARISATION ET INNERVATION :

### a. Les artères :

#### - L'artère utérine :

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

.Des rameaux vésico-vaginaux : avant le croisement avec l'uretère.

.une artère cervico-vaginale : naît après le croisement avec l'uretère, destiné à la partie inférieure du col utérin.

.De nombreux rameaux flexueux pour le col et le corps de l'utérus.

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

☐☐ Artère rétrograde du fond utérin.

☐☐ Artère tubaire médiale.

☐☐ Artère ovarienne médiale.

☐☐ Artères accessoires.

☐☐ Artère ovarienne.

☐☐ Artère du ligament rond, née de l'artère épigastrique inférieure.

### b. Les Veines :

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

c. Les Lymphatiques :

☐☐ Les vaisseaux lymphatiques du col se rendent aux ganglions iliaques externes et hypogastriques.

☐☐ Les lymphatiques du corps se terminent dans les ganglions lombaire

d. L'Innervation :

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

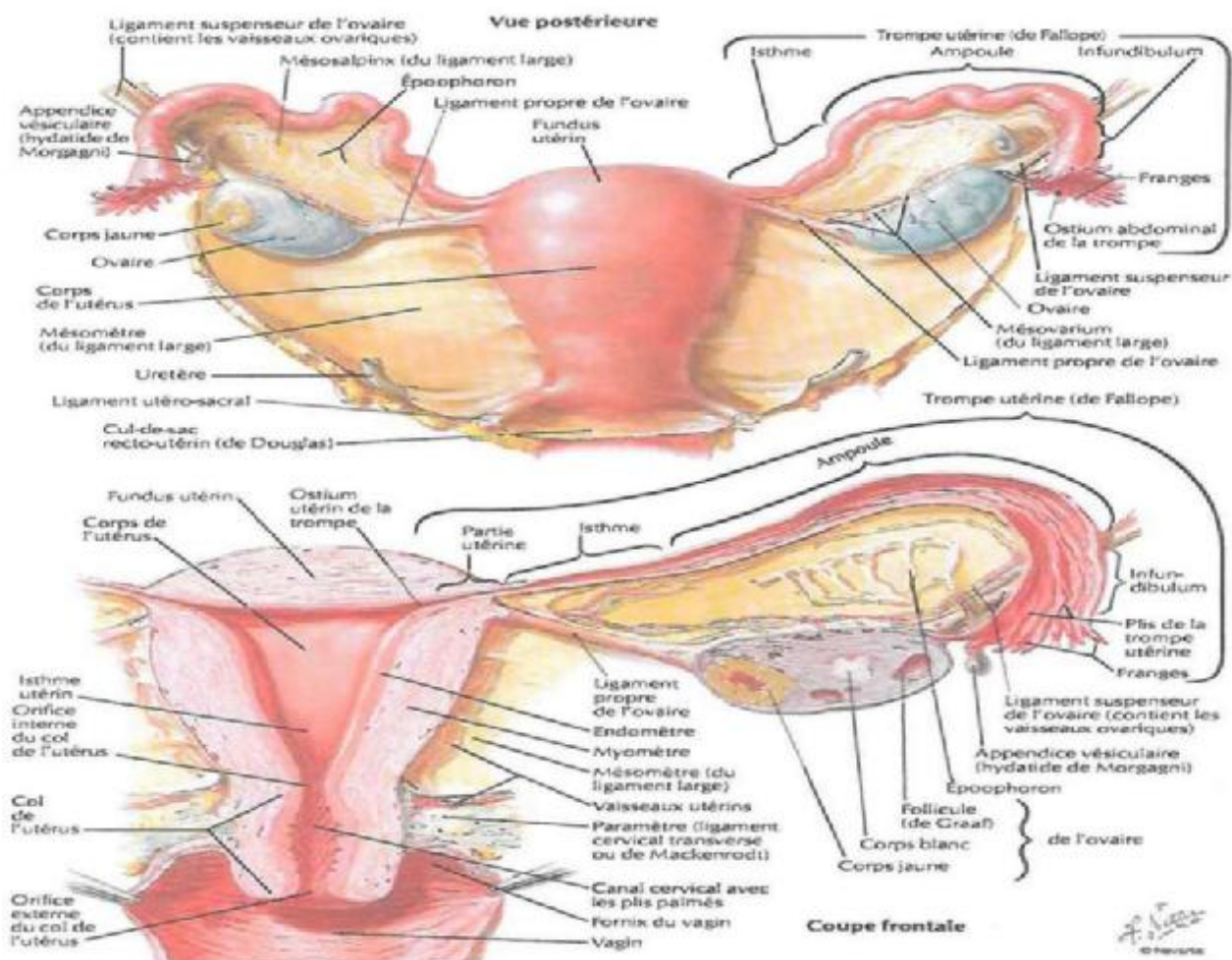


Figure 2 : coupe frontale de l'appareil génital féminin montrant la disposition de l'utérus et les annexes.

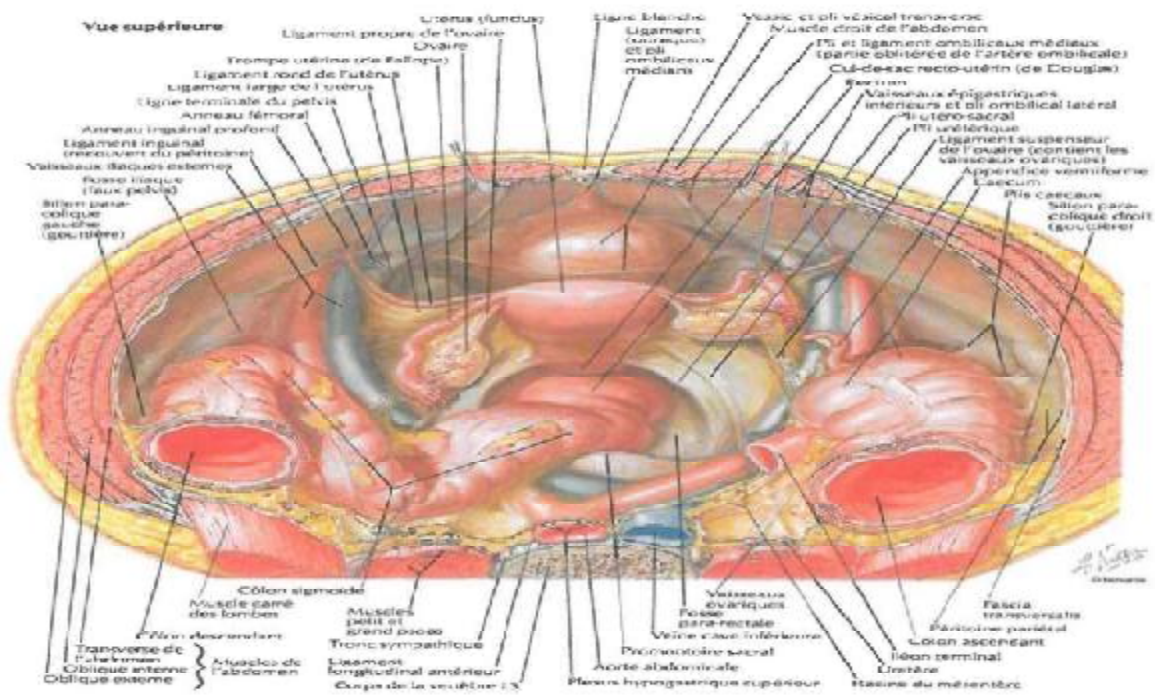


Figure 3 : coupe transversale du pelvis féminin montrant les rapports de l'utérus.

## II- Rappel histologique :

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

- L'endomètre : composé d'un épithélium prismatique simple de type mullerienne fait de cellules ciliées et de cellules glandulaires, l'épithélium et la membrane basale s'enfoncent dans le chorion sous jacent formant ainsi des glandes tubuleuses simples traversant toute la hauteur de la muqueuse. Le stroma endométrial (chorion cytogène) est un tissu conjonctif de type mésenchymateux dans lequel les glandes sont enrobées. On distingue à l'endomètre deux couches en fonction de leur comportement pendant le cycle utérin :
  - La couche fonctionnelle d'une épaisseur variable allant jusqu'à 5mm. Elle subit des modifications cycliques en réponse aux concentrations sanguines d'hormones ovariennes ; c'est elle qui se desquame au cours de la menstruation.
  - La couche basale plus mince (1mm) et plus profonde n'est que peu influencée par le cycle et n'est donc pas éliminée par desquamation. C'est à partir d'elle que la couche fonctionnelle se reconstruit.

La limite entre les deux couches n'est pas nette, les fonds des glandes utérines pouvant même par endroits s'enfoncer dans la tunique musculaire. (Figure 4 et 5).

Après la ménopause, la production cyclique d'œstrogène et de progestérone par les ovaires s'interrompt et tout le tractus génital s'atrophie. L'endomètre est réduit à sa couche basale primitive et les glandes deviennent dispersées et inactives. Les cellules de l'épithélium glandulaire deviennent cubiques ou presque

prismatiques, sans signes de prolifération (pas de figure mitotique) ni d'activité sécrétoire.

Le stroma est beaucoup moins riche en cellules que pendant la période reproductive et il est dépourvu de mitoses.

- Le myomètre : est formé d'un assemblage complexe de faisceaux longitudinaux circulaires et obliques de myocytes lisses qui présentent entre eux des jonctions ouvertes permettant une contraction synchronisée de l'ensemble du muscle. Il contient aussi du tissu conjonctif dans les gaines vasculaires. Le myomètre s'atrophie également pendant la ménopause et la taille de l'utérus est réduite de moitié.
- La séreuse : formée par le péritoine doublé d'une mince couche de tissu conjonctif.

Le carcinosarcome utérin est la combinaison d'une composante carcinomateuse et sarcomateuse avec un aspect biphasique. La composante carcinomateuse, surtout glandulaire peut-être endométrioïde, mucineuse, squameuse, séreuse papillaire ou à cellules claires. Elle est souvent peu différenciée de haut grade, possibilité de composante squameuse, indifférenciée, mélanocytaire ou neuro-ectodermique primitive.

On distingue la forme homologue où le stroma malin est constitué de cellules rondes de type stroma endométrial ou fusiformes ressemblant à du léiomyosarcome ou fibrosarcome.

La forme hétérologue (72% des cas) est constituée par un sarcome à différenciation musculaire squelettique, cartilagineuse ou adipeuse. Les critères de diagnostic de ces composantes étant celles classiquement utilisées dans les tissus mous. Parfois une des 2 composantes sarcomateuse ou carcinomateuse est peu

abondante et peu ou pas présente sur biopsie ou curetage. Il faut savoir que les perméations vasculaires sont constituées pour l'essentiel par la composante carcinomateuse, ainsi que les métastases systémiques ou ganglionnaires ainsi les métastases péritonéales peuvent ressembler à un carcinome séreux. . L'aspect histologique est superposable quelque soit la localisation. Les deux contingents sont de haut grade. Le contingent carcinomateux est le plus souvent prédominant. Il s'agit dans environ deux tiers des cas d'un carcinome séreux et dans un tiers des cas d'un carcinome endométrioïde de haut grade.

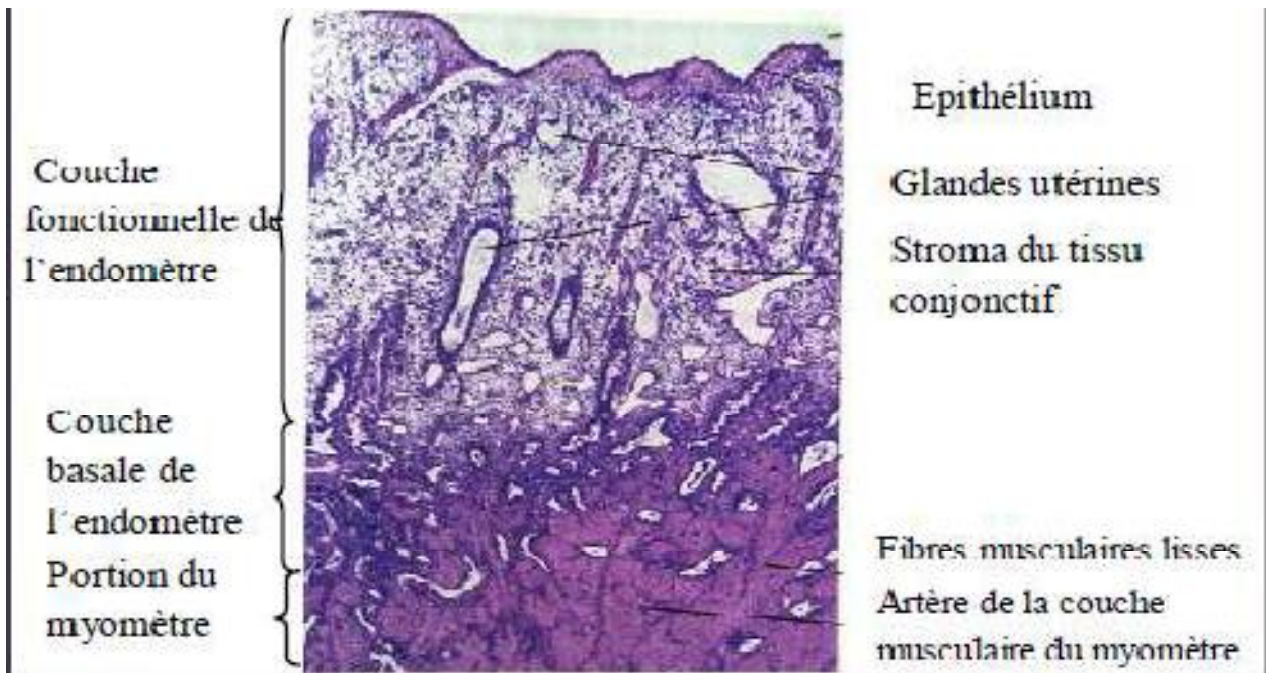
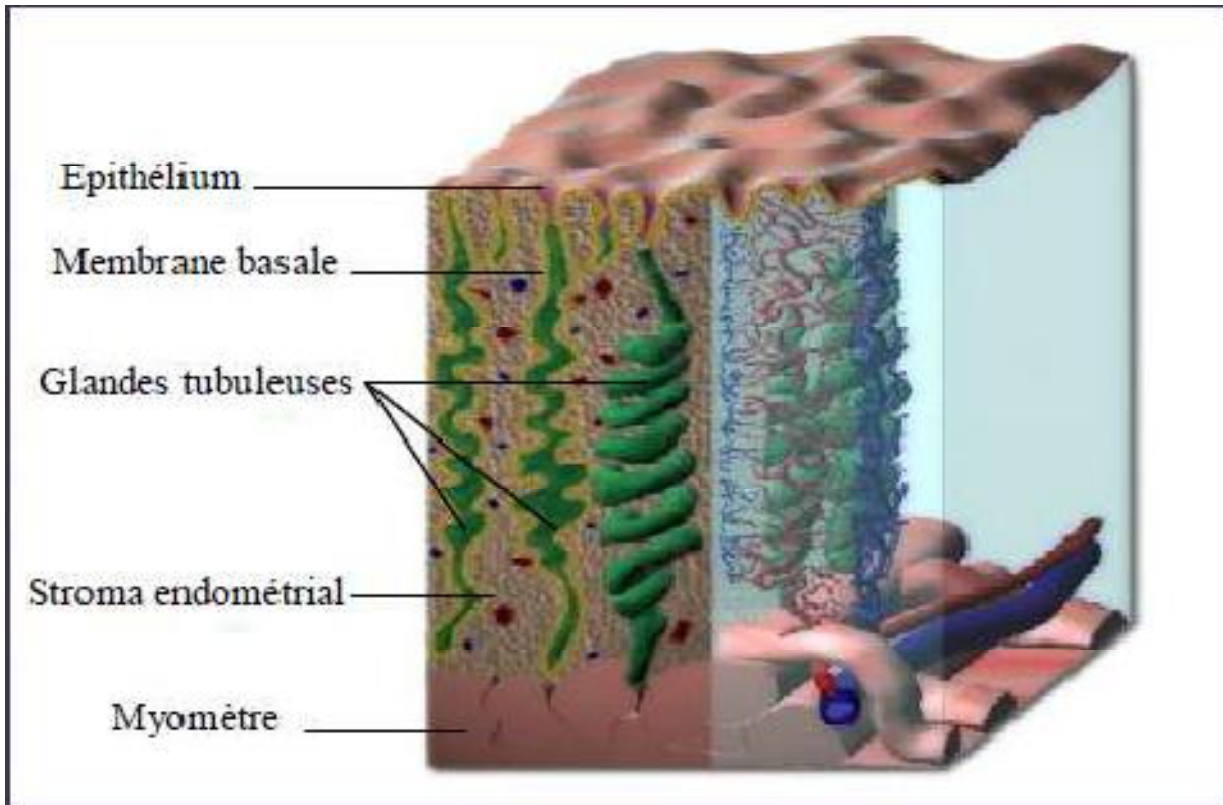


Figure 4-5: Structure histologique de l'endomètre.

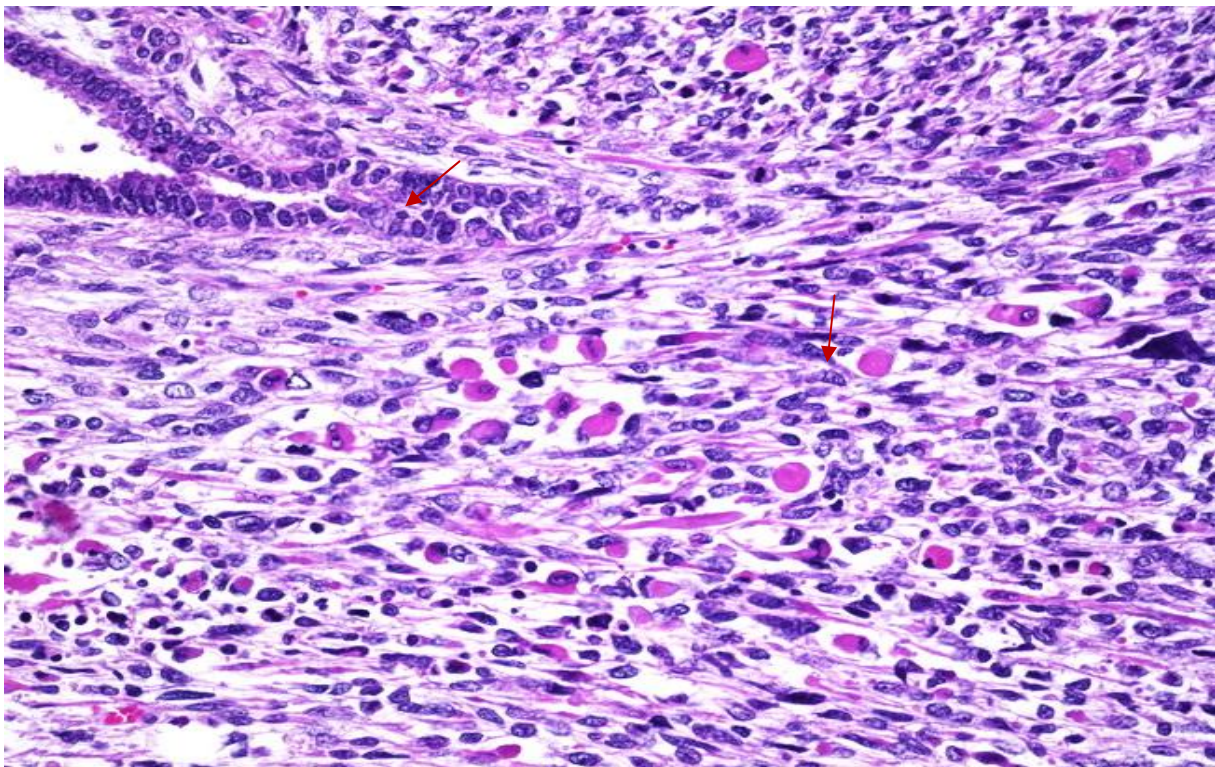
**HISTOLOGIE DES**  
**CARCINOSARCOMES**  
**UTERINS**

## I-Définition :

Le carcinosarcome utérin et en d'autres termes les tumeurs müllériennes maligne mixtes représentent histologiquement parlant un mélange de composant carcinomateux et sarcomateux avec aspect biphasique. La composante carcinomateuse, surtout glandulaire peut-être endométrioïde, mucineuse, squameuse, séreuse papillaire ou à cellules claires. Elle est souvent peu différenciée de haut grade, possibilité de composante squameuse, indifférenciée, mélanocytaire ou neuro-ectodermique primitive. On distingue la forme homologue où le stroma malin est constitué de cellules rondes de type stroma endométrial ou fusiformes ressemblant à du léiomyosarcome ou fibrosarcome (figure 6). La forme hétérologue (72% des cas) est constituée par un sarcome à différenciation musculaire squelettique, cartilagineuse ou adipeuse. Les critères de diagnostic de ces composantes étant celles classiquement utilisées dans les tissus mous. Parfois une des 2 composantes sarcomateuse ou carcinomateuse est peu abondante et peu ou pas présente sur biopsie ou curetage. les perméations vasculaires sont constituées pour l'essentiel par la composante carcinomateuse, ainsi que les métastases systémiques ou ganglionnaires, ainsi les métastases péritonéales peuvent ressembler à un carcinome séreux. Il s'agit d'une néoplasie composée d'éléments malins d'aspect épithélial et mésenchymateux (figure 7). Le carcinosarcome du tractus génital atteint principalement le corps de l'utérus (57%) et l'ovaire (37%), mais aussi la trompe de Fallope (<3%), le col (<2%), le ligament large (<1%), le vagin (<1%) [10] et le péritoine est un sous-type particulier du sarcome utérin, car il est caractérisé par une différenciation à la fois épithéliale (carcinomateuse) et mésenchymateuse (sarcomateuse). L'origine de la composante sarcomateuse continue de faire l'objet de controverses : selon certains auteurs, elle aurait une

origine indépendante de la composante carcinomateuse alors que pour d'autres, elle résulterait d'une métaplasie de cette dernière.

Par ailleurs, selon la nature de la composante sarcomateuse, on distingue les TMMM homologue (carcinosarcome) et hétérologue (tumeur mixte mésodermique). Il importe de souligner qu'une confusion persiste dans la nomenclature de ce sous-type tumoral : dans la littérature, les termes TMMM et carcinosarcome sont souvent utilisés indifféremment. Dans la littérature européenne, le terme carcinosarcome semble remplacer celui de TMMM [11].



**Figure 6:** Ce cas de Tumeur Mullerienne Maligne Mixte montre une zone étendue de rhabdomyosarcome. Cette image montre un grand nombre de rhabdomyoblastes avec un cytoplasme éosinophile dense. Dr Michel, WEB Pathology. (Flèche rouge)

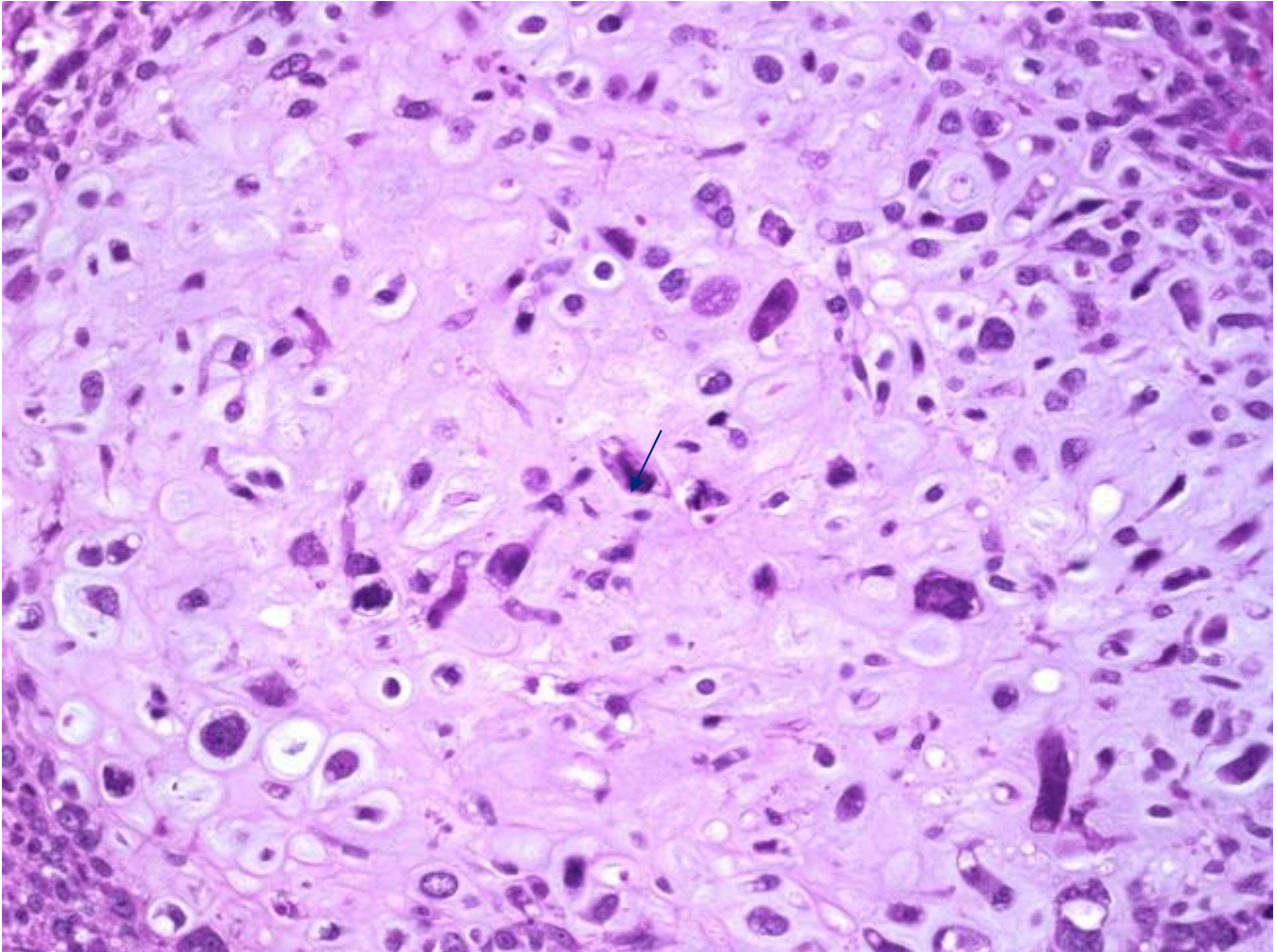


Figure 7 : Image qui nous montre une Tumeur Mullerienne Maligne Mixte dont la composante est Chondrosarcomateuse : Dr Michels, Web pathology.

(Flèche rouge)

## II- Facteurs anatomopathologique :

### 1- Macroscopie :

Cette tumeur à un aspect macroscopique particulier et très évocateur, c'est une tumeur charnue qui présente fréquemment des remaniements kystiques, nécrotiques et hémorragiques. Concernant la localisation utérine, la tumeur est souvent polypoïde, comble la cavité utérine, envahit le myomètre et s'étend souvent au-delà de l'utérus pouvant faire protrusion dans le canal endocervical. Elle est parfois accouchée par le col. (Figure 8)



Figure 8 : Tumeur polypoïde irrégulière avec des zones blanchâtres et brunâtres. La tumeur remplit toute la cavité utérine. Tumeur Mullerienne Maligne Mixte faite de composante Chondrosarcomateuse de 4cm de diamètre avec une infiltration de plus de 50% du myomètre interne. (flèche rouge)

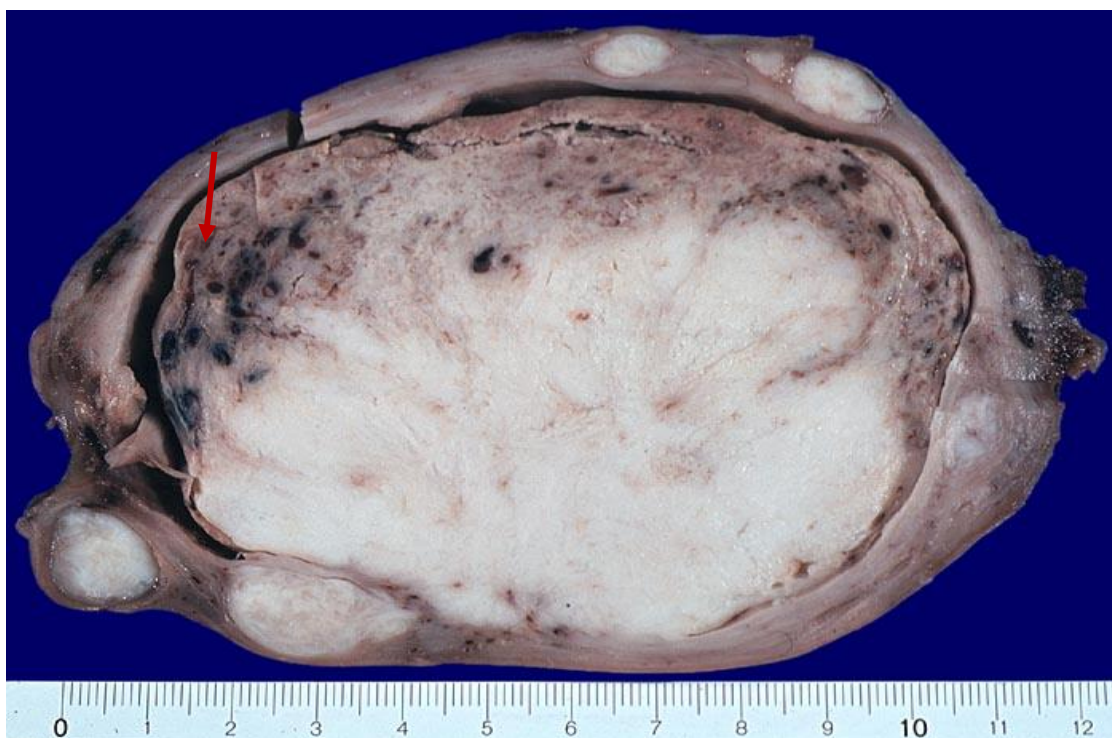


Figure 9 : Tumeur polypoïde blanche charnue renflée dans la cavité utérine avec envahissement myométriale superficiel histologiquement mixte. La surface de la tumeur a des zones de nécrose brunâtre. (Flèche rouge) L'endomètre est atrophique. Plusieurs léiomyomes blancs nettement définis dans le myomètre.

## 2. Microscopie

La définition du CS repose sur la présence distincte mais mélangée d'éléments carcinomateux et sarcomateux [12] sans seuil de pourcentage. La composante carcinomateuse présente une différenciation endométrioïde dans environ un tiers des cas et peut être associée à une métaplasie malpighienne bénigne ou maligne. Les deux tiers restants sont représentés par les carcinomes séreux et de haut grade sans différenciation particulière. Les carcinomes à cellules claires, mucineux et squameux, sont aussi décrits mais de façon plus marginale. On peut attribuer un grade histopronostique (1 à 3) issu de la classification FIGO pour les différenciations endométrioïde et mucineuse. La détermination du grade repose sur l'évaluation du pourcentage de la surface tumorale occupée par des zones solides :

Grade 1 : zones solides occupant moins de 5% de la surface tumorale

Grade 2 : zones solides occupant entre 5% et 50% de la surface tumorale

Grade 3 : zones solides occupant plus de 50% de la surface tumorale

La présence d'un pléomorphisme nucléaire marqué majore le grade d'un point pour les grades 1 et 2. La composante mésenchymateuse peut être homologue ou hétérologue selon que les éléments dont elle est constituée sont retrouvés physiologiquement ou non dans l'organe d'origine. Généralement la composante homologue ne présente pas de différenciation évidente, parfois elle ressemble à un fibrosarcome ou à un sarcome pléomorphe. Les différenciations de type Léiomyosarcome ou sarcome stromal sont très peu décrites. Les éléments hétérologues les plus fréquents sont chondroïdes, rhabdomyosarcomatoïdes et ostéoïdes. Un aspect liposarcomatoïde ou angiosarcomatoïde peut se rencontrer. Les carcinosarcomes utérins peuvent avoir pour précurseur une lésion de carcinome intra-épithélial endométrial notamment en cas de différenciation séreuse. En microscopie, le revêtement épithélial et glandulaire endométrial est remplacé par

des cellules malignes ressemblant à un carcinome invasif de haut grade (figure 10). Les cellules sont plus souvent polygonales et en forme de « clous tapisseries », ont de larges noyaux vésiculaires, des amas irréguliers de chromatine, une membrane nucléaire épaissie et un volumineux nucléole.

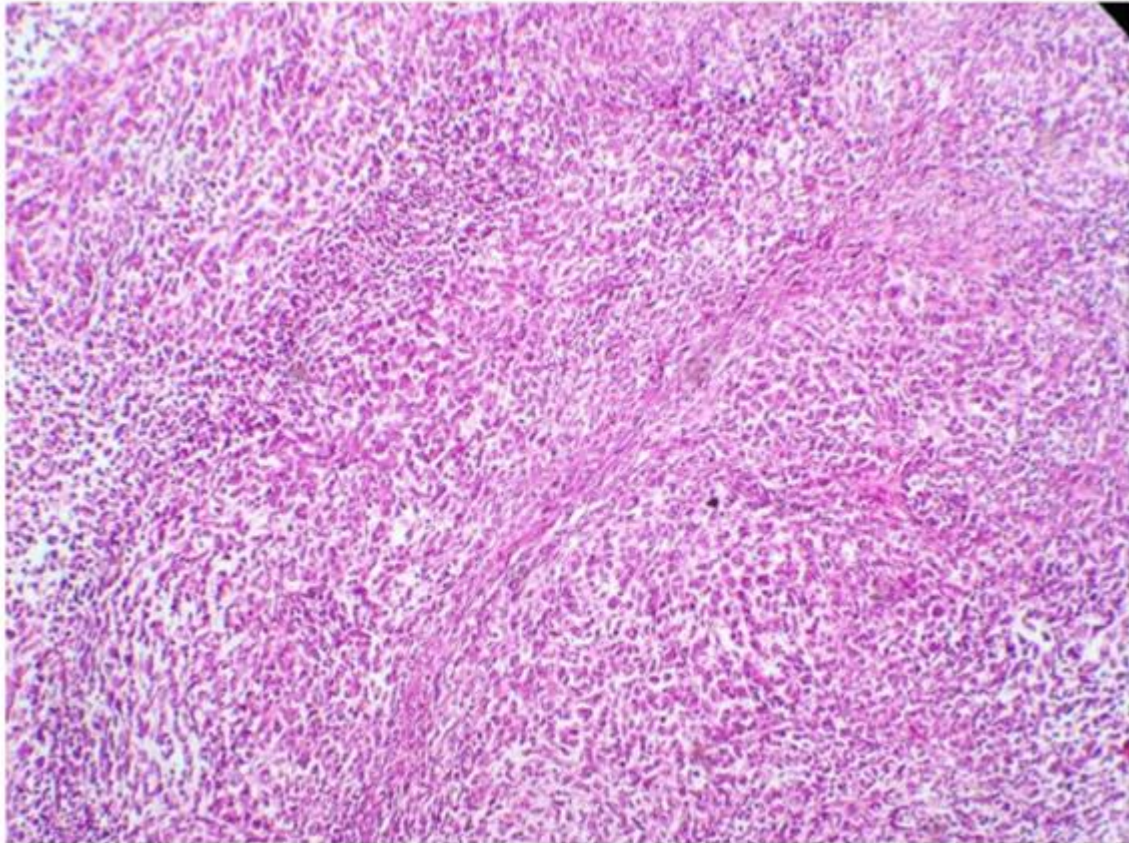
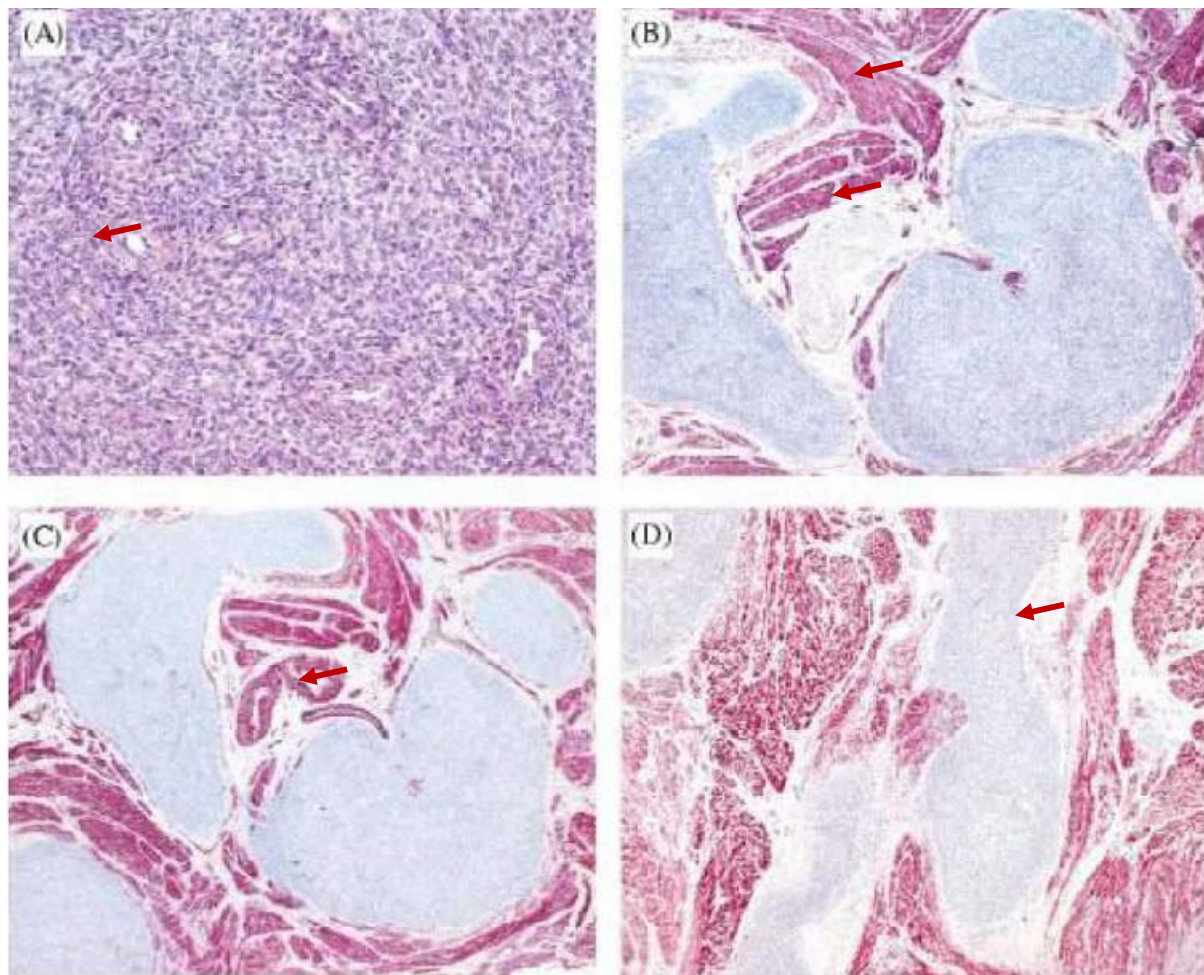


Figure 10 : CHU de Clermont Ferrand : Prolifération tumorale a double composante maligne épithéliale et conjonctive. (Flèche rouge)



**Figure 11:** SSE de bas grade avec prolifération de cellules uniformes et vaisseaux ressemblant aux artérioles spiralées (A) ; Absence de desmine (B) H-caldesmine (C) et Récepteur d' Ocytocine (D) exprimés avec forte positivité au niveau du myomètre infiltré. [13] (flèche rouge)

### 3-Diagnostics différentiels

- Adénocarcinome endométrioïde avec différenciation malpighienne incomplète formant une métaplasie à cellules fusiformes mais exprimant les marqueurs épithéliaux.
- Adénosarcomes utérin : tumeur mixte comprenant un élément mésenchymateux malin généralement non spécifique fibroblastique et un élément carcinomateux bénin d'aspect endométrioïde ou cilié.
- Carcinosarcome méconnu par échantillonnage insuffisant : Carcinome indifférencié, sarcome indifférencié.

**BIOLOGIE MOLECULAIRE**

**ET**

**IMMUNOHISTOCHIME**

## I- Biologie moléculaire :

On trouve dans la littérature plusieurs études qui ont évalué spécifiquement le profil génotypique, phénotypique et protéomique des carcinosarcomes. Les CS ont un profil génétique et moléculaire proche des carcinomes de haut grade (type II). La p53 est surexprimée dans plus de 70% des cas dans les deux contingents (29) et il existe une mutation dans 23 à 32% des cas (30,31). Des mutations de *PIK3CA* et *KRAS* sont retrouvées dans environ 20% et 15 à 24% des cas (30,31). Des amplifications de *EGFR* et *HER2* et une expression de c-KIT ont été rapportées (32).

### A. Profil génotypique

#### Gènes TP53, PI3KCA, KRAS, NRAS, CTNNB1

Le profil génomique des carcinosarcomes gynécologiques a été étudié par Growdon [30].

Au moins une mutation génique est identifiée dans 45% des cas :

TP53 (23%), PI3KCA (19%), KRAS (15%), CTNNB1 (4%), NRAS (2%)

Le profil mutationnel est identique entre le contingent sarcomateux et carcinomateux. Par contre les mutations des gènes *PI3KCA*, *KRAS* et *NRAS* sont exclusivement retrouvées dans les échantillons de site utérin avec 30% de mutations *PI3KCA* et *KRAS*. Les voies de signalisation *MAPK/Kras/Nras* et *PI3K/Akt/Mtor* ont probablement un rôle prépondérant dans la carcinogenèse des carcinosarcomes d'origine utérine.

## B. Profil transcriptionnel et protéomique :

### Les micros ARN : MiR 301, MiR 20b et MiR 487 b

Les micros ARN sont des nucléotides courts (une vingtaine de nucléotides), non codants, assurant une régulation négative post-transcriptionnelle.

Leur profil transcriptionnel est modifié dans les carcinosarcomes utérins en comparaison des carcinomes séreux papillaires et endométrioïde (Ratner [33]), il est constaté :

- Une diminution de l'expression de MiR 518b
- Une surexpression de MiR 301, MiR 20b, MiR 487b.

MiR 20b est impliqué dans la réponse à l'hypoxie et l'angiogénèse via HIF $\alpha$  et VEGF.

### VEGF, ANG-1

L'angiogénèse tumorale dans les carcinosarcomes utérins paraît être principalement contrôlée par le VEGF-A, synthétisé par les cellules carcinomateuses et de manière moindre par les cellules sarcomateuses, en association à l'angiopoïétine ANG-2 produite par la micro-vascularisation adjacente. Les voies MAPK et Akt seraient activées. En méthode FISH (Hybridation in Situ), l'ARNm de VEGF-A est détecté dans l'ensemble des 35 carcinosarcomes utérins de la série d'Emoto [34], systématiquement dans l'élément carcinomateux et dans 34.5% des cas dans l'élément mésenchymateux.

L'analyse en Immunohistochimie (IHC) de l'expression de la protéine VEGF conduit à des résultats similaires : 100% des contingents carcinomateux expriment le récepteur et 93% des contingents sarcomateux [35].

PARP-1.

L'ARNm de PARP-1 est surexprimé dans les carcinosarcomes utérins et ovariens. Son taux est en moyenne 2.57 fois plus élevé par rapport au tissu endométrial sain (p=0.003) et 2.27 fois supérieur par rapport au tissu ovarien sain (p=0.0032) (Figure 12).

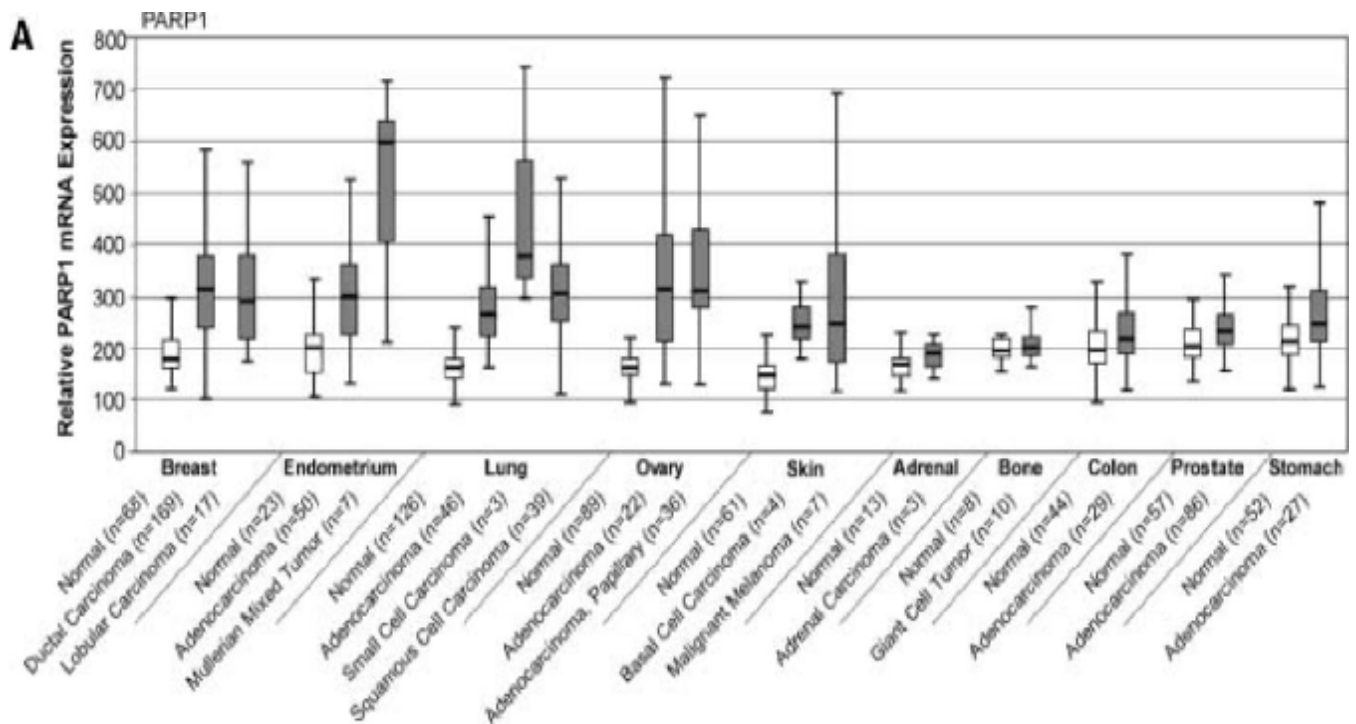


Figure 12 : Expression relative de l'ARNm PARP-1 par microarrays dans les tissus cancéreux par rapport aux tissus sains. Quantification par Affymetrix U133A et B Gene Chips. Les lignes horizontales pleines représentent la médiane du taux d'ARNm, les barres l'écart-type, et les rectangles l'écart interquartile [50]

Les récepteurs aux œstrogènes : ER  $\beta$  et GPR30, dans le carcinosarcome utérin

Leur implication dans la migration cellulaire et l'invasion cellulaire est suspectée. En IHC, ces deux récepteurs sont surexprimés dans les carcinosarcomes utérins par rapport au tissu endométrial sain. L'intensité de leur expression est corrélée au stade de découverte du carcinosarcome : le marquage est d'autant plus intense que le stade est avancé [36].

La protéine Trop-2

C'est une glycoprotéine transmembranaire de la surface cellulaire identifiée initialement dans le tissu trophoblastique placentaire humain. Elle est exprimée par plusieurs cancers épithéliaux humains (colon, estomac, sein et ovaire) alors qu'elle est peu présente physiologiquement dans les tissus sains. Cette protéine est impliquée dans l'activation de la voie de signalisation ERK/MAPK [37]. Des équipes ont étudié l'expression de cette protéine spécifiquement dans les carcinosarcomes utérins (38)

Trop-2 est exprimée par le contingent épithélial par 35% des cas utérins et 57% des cas ovariens et leur confère une haute résistance à la lyse cellulaire induite par les cellules NK.

EGFR

Dans les études portant sur les carcinosarcomes utérins, EGFR est régulièrement exprimé dans 45 à 82% des cas mais différemment selon le contingent cellulaire, de 45 à 68% pour la composante sarcomateuse contre 10 à 44% pour la composante épithéliale.

COX-2

Les constatations pour COX-2 sont sensiblement analogues. Exprimés dans 1/3 des cas, il y a une grande disparité de positivité de l'IHC selon le contingent

cellulaire : 70% pour les cellules carcinomateux et 16% pour les cellules sarcomateuses.

### C-kit

L'expression de c-kit est très variable selon les études allant de 0% à 100% des carcinosarcomes utérins [40, 14, 35, 39]. Les auteurs expliquent cette grande variabilité par des critères de positivité différents selon les études, des fournisseurs des anticorps anti c-kit multiples, une méthode de coloration en IHC variable. Cependant les deux mutations activatrices du gène (exon 11 et 17) observées dans les GIST sont absentes des carcinosarcomes dans l'étude de Rushing [55].

### HER-2

L'expression (IHC 2+ et 3+) du récepteur HER-2, n'est pas constante selon les études (de 0 à 56% des carcinosarcomes utérins) et elle est détectée principalement dans la composante carcinomateuse. L'amplification du gène en méthode FISH est retrouvée dans 25 à 70% des cas d'IHC 3+ [40, 14, 15, 35, 41].

## II- Immunohistochimie : [14, 15]

Le diagnostic est morphologique et l'étude immunohistochimique a peu d'intérêt en dehors de la mise en évidence d'un contingent hétérologue. Le contingent épithélial exprime les cytokératines, l'EMA et la vimentine de façon focale ainsi que la N-Cadhérine (Figure 14). Le contingent sarcomateux exprime la vimentine, l'actine muscle lisse, parfois le CD34. Une expression focale des cytokératines peut être observée. Le CD10 peut être exprimé dans le contingent sarcomateux.

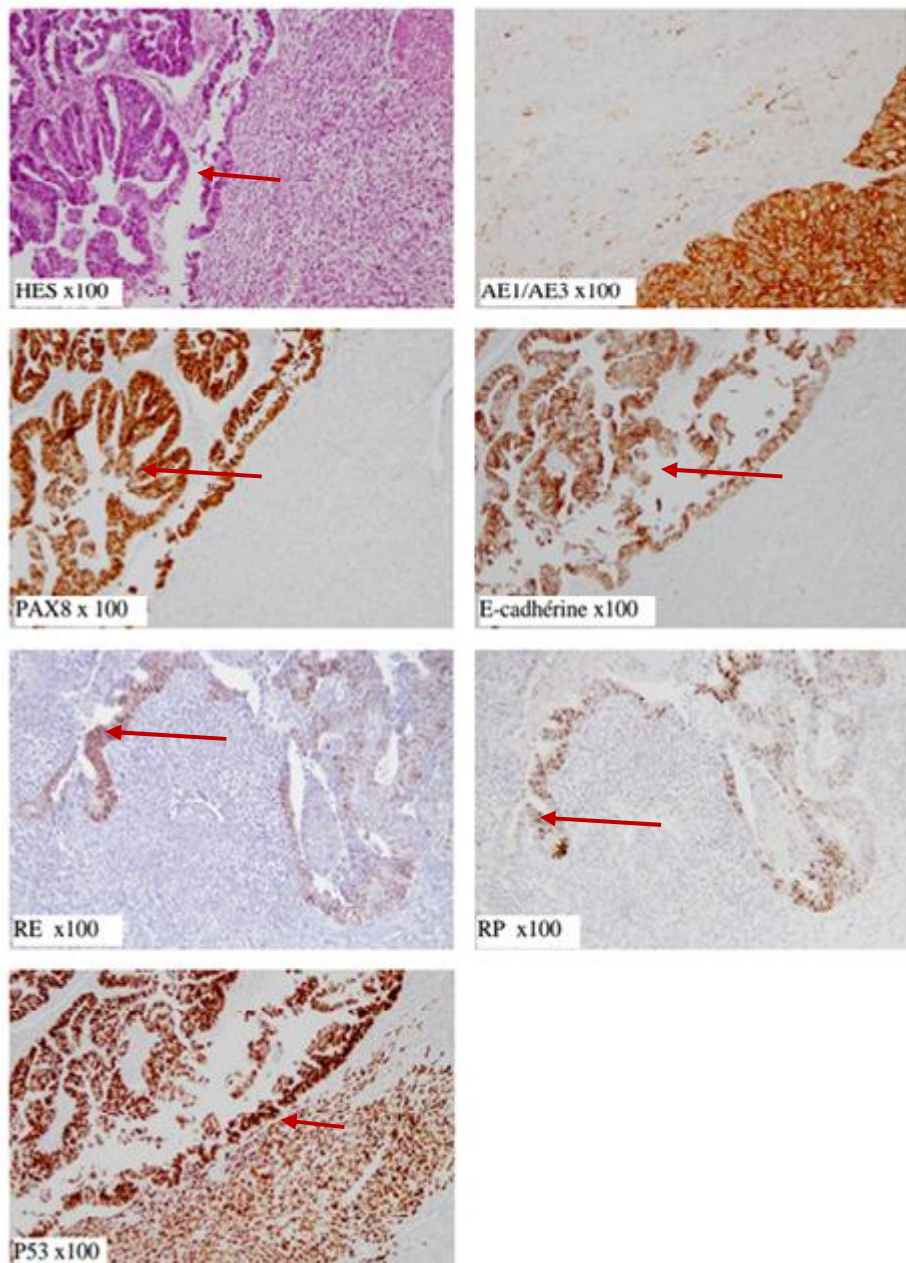
Dans le contingent hétérologue, il peut exister une expression de la desmine et de la myogénine (contingent musculaire strié) ou de la PS100 (contingent chondrosarcomateux ou liposarcomateux). L'expression des récepteurs hormonaux RE et RP est variable. Les deux contingents surexpriment la p16 et la p53 dans respectivement 86 à 96% et 76 à 83% des cas. (Figure 13). Dans les cas d'analyse difficile, l'immunohistochimie aidait à distinguer les contingents carcinomateux et sarcomateux (Figure 13 et Figure 14). Les marqueurs épithéliaux (pancytokératine et E-cadhérine) étaient exprimés de façon constante dans le contingent épithélial, alors qu'ils l'étaient peu dans le contingent sarcomateux (expression focale dans 44% et 27% des cas). A l'inverse, ZEB1 était exprimé de façon constante dans le contingent sarcomateux (98%), mais rarement dans le contingent carcinomateux (4%). Ainsi, après analyse morphologique et immunohistochimique, 3 groupes morphologiques ont été identifiés:

- Un groupe dans lequel deux contingents étaient mélangés mais bien identifiables
- Un groupe dans lequel les deux contingents étaient mélangés mais avec des zones de transition d'aspect « indifférencié » sur la coloration standard.

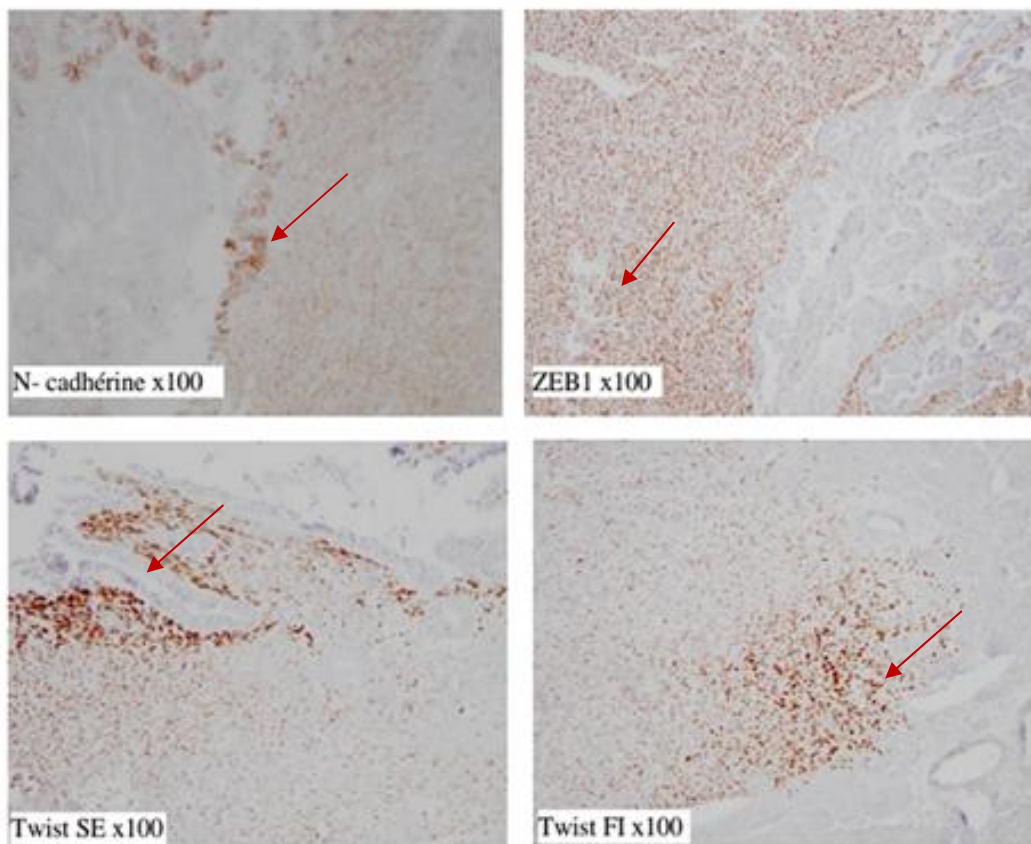
Dans ces zones, l'expression des marqueurs épithéliaux était diminuée et il existait une expression des marqueurs de l'EMT. (figure14)

- Un groupe dans lequel les deux contingents étaient bien séparés.

Il n'existe pas de différence significative entre les trois groupes dans l'expression des différents marqueurs. Il existait un contingent sarcomateux hétérologue musculaire strié dans un cas utérin. Le contingent carcinomateux n'exprimait pas ZEB1, ZEB2 et Twist. Le contingent sarcomateux n'exprimait ni PAX8, ni AE1/AE3, mais il existait une expression focale de la E-cadhérine dans un des groupes. ZEB1, ZEB2 et Twist étaient exprimés de façon diffuse ou focale dans les trois cas (Figure 14).



**Figure 13 :** Aspect histologique et immunohistochimiques d'un cas de carcinosarcome : marqueurs épithéliaux et mullériens, P53. Une expression de la Pancytokératine AE1/AE3 est observée dans le contingent carcinomateux, mais pas dans le contingent sarcomateux ou de façon locale. La E-Cadhérine et PAX8 ne sont exprimés que dans le contingent carcinomateux, et les récepteurs hormonaux (RE, RP) sont exprimés de façon locale dans le contingent carcinomateux. P53 est exprimée dans les deux contingents (flèche rouge)



**Figure 14 :** Aspects immunohistochimiques d'un cas de carcinosarcome: marqueurs d'EMT. La N-Cadhérine était exprimée de façon locale dans le contingent carcinomateux, le plus souvent dans le front d'invasion (FI). Dans le contingent sarcomateux son expression était moins intense, punctiforme. ZEB1 est exprimée dans le contingent sarcomateux mais pas le carcinomateux, et Twist est exprimée dans le contingent sarcomateux préférentiellement en sous-épithélial (SE). (Flèche rouge)

CARCINOGENESE DES  
CARCINOSARCOMES  
UTERINS

Ces tumeurs mixtes, dont l'histoire naturelle et la sensibilité aux chimiothérapies diffèrent des sarcomes et des adénocarcinomes, ont une carcinogénèse encore controversée. [16] Trois théories ont été avancées après comparaison des profils épidémiologiques, cliniques, histopathologiques, biologiques et immunohistochimiques [17, 18-19]:

- La théorie de la collision, sous-tendue par une origine bi clonale: deux tumeurs (épithéliale et mésenchymateuse) émergeraient simultanément de deux cellules souches distinctes.
- La théorie de la combinaison, sous-tendue par une origine monoclonale : une cellule souche commune générerait alternativement des cellules cancéreuses épithéliales et mésenchymateuses.
- La théorie de la conversion, sous-tendue elle aussi par une origine monoclonale : d'une cellule souche se développerait une tumeur soit épithéliale soit mésenchymateuse qui se différencierait secondairement en l'autre type tumoral, notamment une origine épithéliale avec une métaplasie mésenchymateuse.

Le mécanisme de conversion semble prédominant selon les constatations suivantes :

- des facteurs de risque similaires entre carcinosarcomes et carcinomes de l'endomètre,
- une Co-expression des cytokératine et vimentine dans les deux contingents ainsi qu'une expression similaire de p53,
- une inactivation du chromosome X identique dans les deux composantes, selon plusieurs observations.
- Cependant, de manière marginale, l'origine apparaît bi clonale.

Les théories de la conversion et de la combinaison sont les plus communément admises. Elles sont basées sur l'hypothèse selon laquelle un seul type cellulaire est à l'origine de la tumeur. Le rôle dominant du contingent

carcinomateux dans la progression tumorale est largement acceptée. Le carcinome est considérée par la plupart des auteurs comme la tumeur génitrice ou « parente » des CS et est appelé « *the driving force* ». En effet, des précurseurs d'adénocarcinome à type d'hyperplasie atypique ou des lésions de néoplasie intra épithéliale sont visibles dans l'endomètre adjacent au CS.

Les récurrences peuvent se faire sous la forme d'un adénocarcinome pur et un adénocarcinome considéré comme pur peut récidiver sous forme de CS. Le mode de dissémination métastatique est similaire avec une dissémination par voie lymphatique et des métastases ganglionnaires fréquentes. Le mode d'invasion des CS est plus proche de celui des carcinomes de haut grade que de celui des sarcomes. Ainsi, les embolies intra vasculaires sont composées de cellules carcinomateuses ou, rarement, des deux contingents et presque jamais de sarcome (20). Les ganglions envahis le sont presque toujours par le contingent carcinomateux et les métastases sont carcinomateuses dans 70% des cas, carcinosarcomateuses dans 24% des cas et uniquement sarcomateuses dans seulement 6% des cas (20).

Egalement en faveur de cette théorie, des études de monoclonalité ont montré le même pattern d'inactivation du chromosome X et les mêmes anomalies moléculaires dans les deux contingents (mutations de *TP53* et de *KRAS*, perte d'hétérozygotie, instabilité des microsatellites) (21,22). Des études sur des lignées cellulaires de CS ont montré que ces cellules pouvaient se différencier en cellules épithéliales et/ou mésenchymateuses (23,24). Les études en CGH montrent un profil génomique plus proche des carcinomes que des sarcomes utérins (25). Ainsi, les CS sont considérés par beaucoup de gynécopathologistes comme des carcinomes métaplasiques (26).

Le contingent sarcomateux dériverait du carcinome par des phénomènes de transition épithélio-mésenchymateuse (EMT : *Epithelial Mesenchymal Transition*) (27). Le phénomène d'EMT contribue non seulement à la progression du cancer,

mais augmente également la résistance à la mort cellulaire et à la sénescence et serait impliqué dans la résistance à la chimiothérapie (28). Le mauvais pronostic des CS peut alors être en partie expliqué par ses caractéristiques de type EMT.

En effet, les CS ont une survie moindre et un taux de récurrence et de métastases plus élevé que les carcinomes endométriaux de haut grade (tableau 1) (Carcinome endométrioïde grade 3, carcinome séreux et carcinome indifférencié). Afin de mieux comprendre l'histogénèse des CS gynécologiques et le rôle de l'EMT dans ces tumeurs, nous avons étudié en immunohistochimie l'expression de protéines impliquées dans l'EMT sur une série de CS gynécologiques. Nous avons comparés les résultats avec des cas de carcinomes indifférenciés et différenciés, des carcinomes endométriaux de type I et II.

Tableau 1 : Composition histologique des métastases selon la période de la maladie, Amant [4]

Périodes de la maladie	Cellules carcinomateuses	Cellules carcinomateuses et sarcomateuses	Cellules sarcomateuses
Chirurgie initiale	80%	20%	0%
Chirurgie d'intervalle (après chimiothérapie néo-adjuvante)	45%	50%	5%
Rechute	0%	63%	37%

Les carcinosarcomes utérins, historiquement décrits comme un sous-type des sarcomes utérins et traités dans les essais cliniques comme tels, sont finalement reclassés dans le groupe des carcinomes épithéliaux de l'endomètre de type 2 comme les carcinomes séreux papillaires et les carcinomes à cellules claires. Les carcinosarcomes sont donc considérés comme des carcinomes épithéliaux métaplasiques de type sarcomatoïde dont le profil évolutif agressif est lié probablement à la composante épithéliale.

# CLASSIFICATION

**A- Classification de FIGO 2009 des CS utérins:****Stade I = Tumeur limitée au corps utérin**

- Stade I A: tumeur limitée à l'endomètre ou ne dépassant pas la moitié du myomètre
- Stade I B : tumeur envahissant la moitié ou plus de la moitié interne du myomètre

**Stade II = Tumeur envahissant le col mais ne dépassant pas l'utérus**

- Stade II : atteinte du stroma cervical

**Stade III = Tumeur ayant dépassé l'utérus, limitée au pelvis**

- Stade III A : séreuse envahie, et/ou annexes envahies \*\*
- Stade III B : envahissement vaginal et/ou paramétriale
- Stade III C : métastase ganglionnaire
  - Stade III C1 : métastase ganglionnaire pelvienne
  - Stade III C2 : métastase ganglionnaire lombo-aortique ± pelvienne

**Stade IV = Extension aux organes de voisinage ou Métastase à distance**

- Stade IV A: atteinte de la muqueuse de la vessie et/ou du rectum
- Stade IV B : métastase à distance incluant les atteintes péritonéales, les ganglions extra abdominaux y compris les ganglions inguinaux.

## B- Classification TNM 2009 :

Elle est basée sur :

- l'étude de la tumeur T
- l'extension lymphatique N
- l'existence de métastase M

\*T : Tumeur primitive :

- T1 : Tumeur limitée au corps utérin
  - T1a : Tumeur limitée a l'endomètre ne dépassant pas la moitié du myomètre.
  - T1b : Tumeur envahissant la moitié du myomètre ou plus de la moitié du myomètre.
- T2 : Tumeur envahissant le stroma cervical mais ne s'étendant pas au delà de l'utérus.
- T3: Extension locale et/ou régionale comme suit :

T3a : Séreuses et/ou annexes

T3b : envahissement vaginal et/ou paramétrial

- T4 : Extension a la muqueuse vésicale et/ou intestinale.

\*Ganglions :

- Nx : Région ganglionnaire inconnue.
- N0 : Pas de ganglion palpable.
- N1 : Atteinte des ganglions lymphatiques régionaux : pelviens/lombo-aortiques.

\* M : Métastase à distance :

- M0 : Pas de métastase clinique.
- M1 : Métastases a distances incluant les métastases intra abdominales et ou ganglions inguinaux..
- M1b : Autres métastases à distance.

**Tableau 2** : comparatif qui représente la stadification TNM, la classification de FIGO en 2009 et celle datant de 1989 ce qui nous a permis de voir l'évolution et les changements de stadification.

FIGO (2009) <sup>20</sup>	TNM (2009) <sup>22</sup>	DESCRIPTION	FIGO (1989)
Stades I*	T1	Tumeur limitée au corps utérin	Stades I
IA	T1a	Tumeur limitée à l'endomètre ou ne dépassant pas la moitié du myomètre	IA-B
IB	T1b	Tumeur envahissant la moitié du myomètre ou plus de la moitié du myomètre	IC
Stades II*	T2	Tumeur envahissant le stroma cervical mais ne s'étendant pas au-delà de l'utérus	Stades IIA-B
Stades III*	T3 et/ou N1	Extensions locales et/ou régionales comme suit :	Stades III
IIIA	T3a	Séreuse et/ou annexes**	IIIA
IIIB	T3b	Envahissement vaginal et/ou paramétrial**	IIIB
IIIC	N1	Atteinte des ganglions lymphatiques régionaux**	IIIC
IIIC1		Ganglions pelviens	
IIIC2		Ganglions lombo-aortiques +/- ganglions pelviens	
Stades IV*	T4 et/ou M1	Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale et/ou métastases à distance	Stades IV
IVA	T4	Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale	IVA
IVB	M1	Métastases à distance incluant les métastases intra-abdominales et/ou ganglions inguinaux	IVB

\* : grades 1, 2 ou 3 ; \*\* : Les résultats de la cytologie péritonéale doivent être rapportés séparément et ne modifient pas la classification (la classification FIGO de 1989 incluait les résultats d'une cytologie positive pour les stades IIIA).

## C-GRADING :

Il n'existe pas de système de Grading propre au sarcome utérin en général ceci y compris les carcinosarcomes utérins. Les différents systèmes servent pour la classification de l'ensemble des sarcomes des tissus mous.

Le plus utilisé est le modèle français de la fédération nationale des centres de lutte contre le cancer FNCLCC représenté ci-dessous [49] :

Système de grade histologique de la FNCLCC :

- Différentiation tumorale :

Score1 : sarcome qui ressemble à un tissu adulte normal

Score2 : sarcome pour lesquels le diagnostic de type histologique est certain

Score3 : sarcomes indifférenciés

- Index mitotique :

Score 1 : 0 à 9 mitoses pour 10 champs \*\*

Score 2 : 10 à 19 mitoses 10 champs \*\*

Score 3 : plus de 19 mitoses pour 10 champs \*\*

- Nécrose tumorale :

Score 0 : pas de nécrose

Score 1 : moins de 50% de nécrose tumorale

Score 2 : plus de 50% de nécrose tumorale

Grade 1 : Scores 2-3 Grade 2 : Scores 4-5 Grade 3 : Scores 6-8

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

# MATERIELS

# ET METHODES

## I- Objectifs de l'étude :

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

### A. Moyens de l'étude :

Notre étude porte sur 9 cas de carcinosarcomes utérins colligés au service de gynécologie et d'obstétrique I au CHU Hassan II de Fès. C'est une étude rétrospective qui s'étale sur une période de 4 ans du 01 Janvier 2013 au 31 Décembre 2016. Nous avons analysé nos données à la lumière de celles de la littérature.

Les sources de nos observations étaient :

- Les dossiers médicaux.
- Les registres de l'anatomo-pathologie.
- Les comptes-rendus opératoires.
- Les registres du bloc opératoire

### B. Les critères d'inclusion :

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

### C. Les critères d'exclusion :

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

#### D. Les paramètres étudiés :

Les données de cette étude rétrospective ont été recueillies à partir du registre du service de gynécologie et d'obstétrique I au CHU Hassan II de Fès, et à partir des dossiers médicaux des malades ayant été hospitalisées au service. Pour certaines patientes, les données concernant le suivi (date des dernières nouvelles, état aux dernières nouvelles, la survenue de récurrences locorégionales ou métastatiques, et leur prise en charge) ont été recueillies dans les archives de l'hôpital d'oncologie au CHU Hassan II de Fès.

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

#### E. Les limites méthodologiques :

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

## II- Matériels et méthodes

### FICHE D'EXPLOITATION :

Des fiches ont été établies contenant toutes les caractéristiques :

- épidémiologiques,
- cliniques,
- paracliniques,
- anatomo-pathologique,
- thérapeutiques
- et évolutives.

Année :

N°dossier :

I) INTERROGATOIRE :

A- IDENTITE :

Age :

Situation familiale :

Mariée  Divorcée  Célibataire  Veuve

Race : Noire  Blanche

B- ANTECEDENTS :

1) Personnels :

1-1) Gynéco-obstétricaux :

- Parité :
- Statut hormonal :
- Activité génitale  Péri ménopause  ménopause
- Antécédents carcinologiques :  
     \_ S  C  V  R

1-2) Médicaux :

- Diabète  HTA  Obésité  Tabac  Autres

.....

- Antécédents d'irradiation pelvienne oui  non

- Antécédents de traitement au tamoxifène : oui  non

1-3) Infectieux :

HIV  HSV  HPV  SYPHILIS  pas d'infections

1-4) Antécédents chirurgicaux :

Oui  Non

2) Familiaux :

Oui  Non

II) DIAGNOSTIC POSITIF :

A- CIRCONSTANCE DE DIAGNOSTIC :

1) Signes révélateurs :

- Hémorragie génitale : oui \* non \*
- Masse palpable : oui \* non \*
- Douleur pelvienne : oui \* non \*
- Leucorrhées : oui \* non \*
- Pyorrhée : oui  non
- Perte de poids : oui \* non \*

2) Délai de diagnostic :

<6 mois  6mois < D < 1 an  > 1 an  Non précisé

3) Etat général :

Conservé  Altéré  :

TA : T° :

B- EXAMEN GYNECOLOGIQUE :

1- Examen au speculum :

- Saignement: oui  non
- Leucorrhées: oui  non
- Masse prolabée à Travers le col: oui  non
- Prolapsus génital: oui  non
- Autres:

2- Toucher vaginal :

Utérus : normal  augmenté de taille

Masse palpable : oui  non

3- Toucher rectal :

Normal  Anormal  .....Si anormal pourquoi :

4- Le reste de l'examen somatique :

- Ex abdominal :
- Ex pleuro pulmonaire :
- Ex des aires ganglionnaires :
- Ex neurologique :
- Ex ostéoarticulaire :

- Hystéroskopie : Faite  Non faite

IV- TRAITEMENT :

A) BILAN PRE-THERAPEUTIQUE :

1- Bilan biologique :

2- Bilan bactériologique

B) TRAITEMENT INSTITUE :

1- Chirurgie seule :

- Hystérectomie totale :
- Hystérectomie élargie :
- Annexectomie bilatérale :
- Omentectomie :
- Lymphadénectomie pelvienne :

Curage ganglionnaire :

- Superficiel
- Profond
- Pelvien
- Lombo-aortique

2. Chirurgie + radiothérapie :

- Oui  Non
- Dose délivrée : - Nombre de séances :

3. Radiothérapie exclusive :

- Oui  Non
- Dose délivrée : - Nombre de séances :

4. Radiothérapie+ chimiothérapie :

- Oui  Non
- Protocole de chimiothérapie :

C) Examen anatomopathologique :

- Pièce d'hystérectomie : Type histologique :
- Macroscopie:
  - . Mensurations
  - . Limites
  - . Couleur
  - . Consistance

- Ex cardiovasculaire :

5- Examen des seins :

Normal :

Anormal :

C- BILAN D'EXTENSION CLINIQUE :

1) Envahissement locorégional :

- Vagin
- Urètre
- Vessie
- Anus
- Rectum

2) Envahissement ganglionnaire inguinal :

Unilatéral : mobile  Fixé

Bilatéral : mobile  Fixé

Pas d'envahissement :

3) Envahissement à distance :

Foie

Poumon

Autre.....

D- CLASSIFICATION CLINIQUE :

T= T1  T2  T3  T4

N= N0  N1  N2  non précisée

M= M0  M1a  M1b  Mx

E- Stadification de FIGO :

III- Paraclinique :

1- Imagerie :

- Echographie pelvienne et endovaginale :
- IRM pelvienne :
- TDM TAP :
- Rx du thorax : Faite  Non faite
- Radio du squelette osseux : Faite  NF

2- Bilan histologique :

- FCV : Fait  Non fait
- Biopsie endométriale : Faite  Non faite
- Curetage de l'endomètre : Fait  Non fait

3- Bilan endoscopique :

- . Remaniements
  - Microscopie :
- . Cellules :
- . Cytoplasme
- . Atypies
- . Nécrose : oui      non
- . Envahissement myométriale : oui      non
- . Envahissement vasculaire : oui      non
  - Immunohistochimie :
- V) EVOLUTION :
- A) COMPLICATIONS PRECOCES :
- Cicatrice de Laparotomie :
- Mortalité postopératoire       Hémorragie
- Phlébite surale  Escarre
- Désunion de la cicatrice  Rétention d'urine
- Autre.....
- B) COMPLICATIONS TARDIVES :
- Fistule recto-vaginale       OMI
- Incontinence urinaire d'effort       Cicatrice rétractile
- Autre .....
- C) METASTASE :
- Poumon  Os
- Autres.....
- RECIDIVES :
- Oui       Non       Délai : précoce <2ans       tardif > 5ans
- Perdue de vue : Oui       Non

LES OBSERVATIONS :OBSERVATION MEDICALE (1)

Il s'agit de Mme B.F, âgée de 80 ans, mariés, G13P13, ménopausée depuis 30 ans, hypertendue sous traitement. Consulte pour des métrorragies post ménopausique évoluant depuis 6 mois et des douleurs pelviennes, dans un contexte progressif d'altération de l'état général, marqué il y a un mois par la notion d'expulsion d'une masse par voie vaginale adressée pour examen anatomopathologique dont le résultat a été en faveur d'un carcinosarcome utérin homologue. L'examen général trouve une patiente avec un IMC à 30, en assez bon état général OMS 1. L'examen gynécologique a mis en évidence un col aspiré d'aspect macroscopiquement normal, avec absence de saignements ou de leucorrhées, au speculum. Au toucher vaginal, l'utérus semble être de taille normal, on ne retrouve pas de sensibilité latero utérine, ni de masse latero utérine. Le reste de l'examen somatique est sans particularité, le bilan biologique est sans anomalies. La patiente a bénéficié d'une échographie pelvienne qui a objectivé un utérus augmenté de taille faisant 11/5 cm, de contour régulier, avec une ligne d'interface interrompue par une image hétérogène échogène dopplerisée avec envahissement myométrial et extension vers l'isthme et le canal cervical. Les ovaires non vus, et le cul de sac de douglas est libre. Une IRM pelvienne a montré un volumineux processus tumoral tissulaire endométrial suspect de malignité mesurant 56 mm de grand axe, de contour irrégulier, avec une atteinte isthmique et cervical, et des ganglions iliaques interne mesurant 7mm de petit axe pouvant être classés radiologiquement stade 2 de FIGO-IRM. Un bilan d'extension a été demandé, comprenant une TDM TAP qui a révélé un nodule de 3cm au niveau du segment hépatique.

La patiente a bénéficié d'une colpohystérectomie totale élargie, avec annexectomie bilatérale, omentectomie, biopsies multiples, et curage ganglionnaire pelvien iliaque, et lomboaortique, les suites post opératoires ont été normales. L'aspect histologique post opératoire a été en faveur d'une tumeur mullerienne mixte maligne, infiltrant plus des deux tiers de la paroi utérine, associant un carcinome endométrioïde de grade 2, et un sarcome de grade 3 (Figure 15). Les paramètres et les paracervix sont indemnes de toute prolifération. Absence d'embolies vasculaires. Le curage ganglionnaire est négatif. La tumeur est classée stade pT1bN0 de FIGO. La patiente a été référée en service de radiothérapie. Nous avons contacté et examiné la patiente qui se porte bien, la cicatrice de laparotomie est propre, l'abdomen est souple. La patiente a reçu une cure de radiothérapie de 50GY en 28 fractions, puis une curiethérapie barrage sur la tranche vaginale a la dose de 5Gy par séances hebdomadaire.

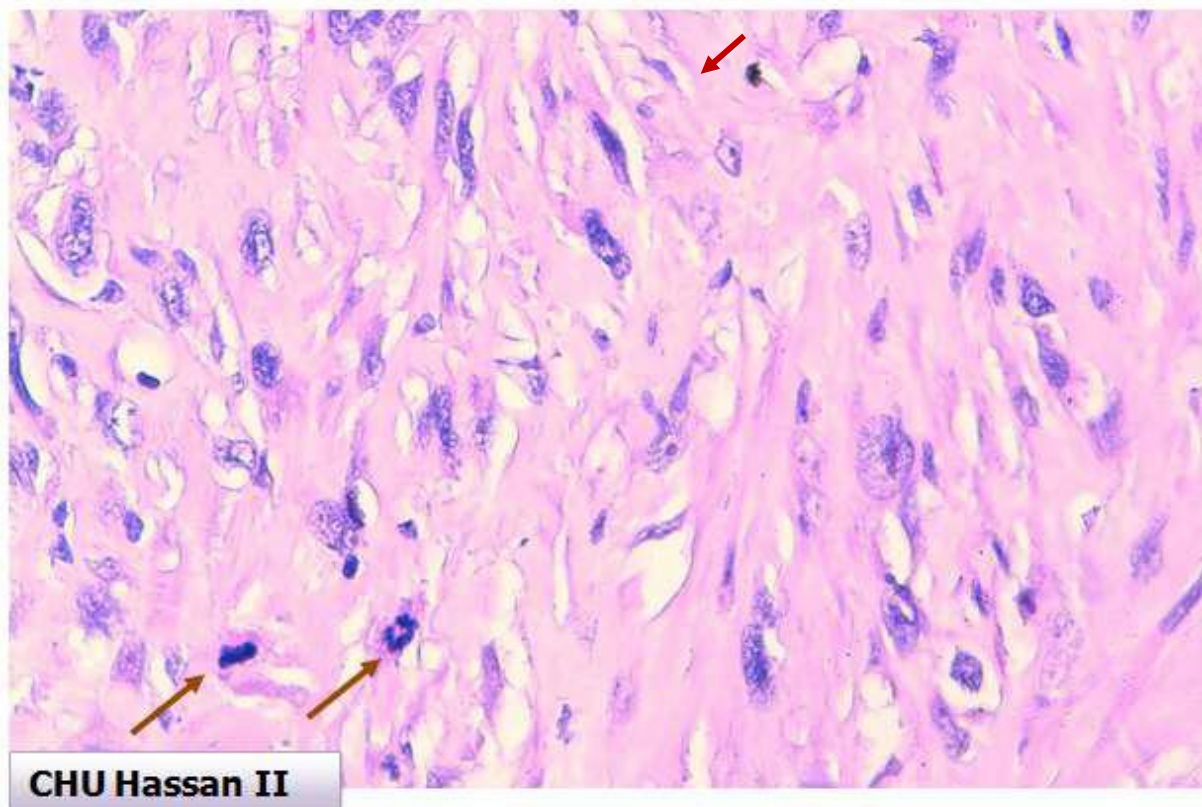


Figure 15 : HESx40 : Sarcome du stroma endométrial présentant des figures de mitoses. (flèche rouge)

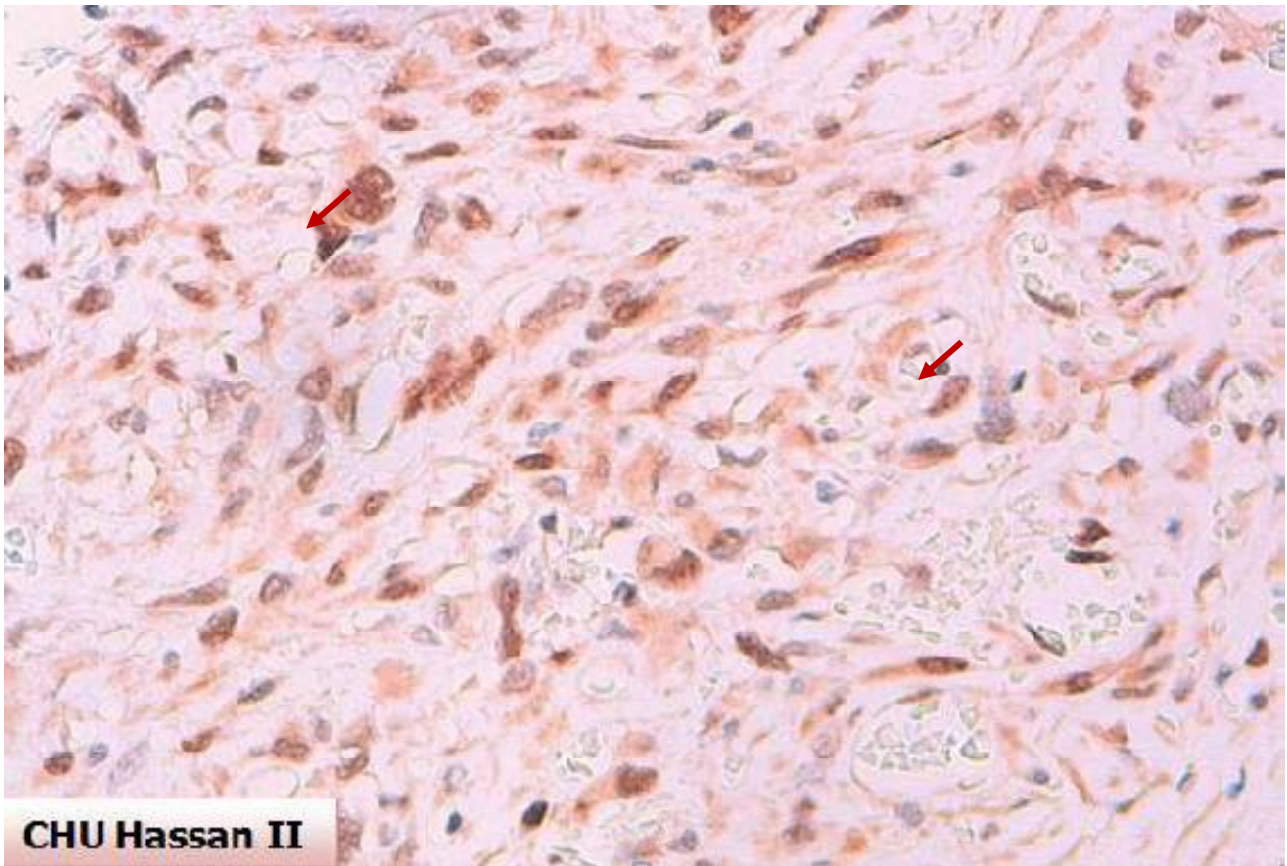


Figure 16 : Sarcome du stroma : Immunomarquage positif (nucléaire) par les récepteurs ostrogéniques. (flèche rouge)

## OBSERVATION MEDICALE (2) :

Il s'agit de Mme Y.E, âgée de 57 ans, veuve, G6P6, ménopausée depuis 4 ans, ne présente aucuns antécédents pathologiques notables. Elle a consulté pour des métrorragies post ménopausiques, datant de trois mois, sans signes urinaires, ni leucorrhées, et aucun syndrome anémique clinique apparent, le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et bon état général. L'examen général trouve une patiente consciente, en assez bon état général OMS 1. L'examen gynécologique met en évidence au speculum, un col aspiré avec des saignements provenant de l'endocol. Le toucher vaginal, montre un utérus augmenté de taille faisant 16 SA, atteignant l'ombilic, pas de masse latéro utérine ni de sensibilité latero utérine. L'examen des aires ganglionnaires est normal, le reste de l'examen somatique est sans particularité. La patiente a bénéficié d'une échographie pelvienne qui a objectivé un utérus augmenté de taille, de 120\*94mm, avec la présence d'une image intra cavitaire hétérogène de 130\*84mm prenant le doppler. L'IRM pelvienne (Figure 18), montre un utérus siège d'une volumineuse masse de signal hétérogène, iso signal T1 hyper signal T2, avec rehaussement important et hétérogène au gadolinium. Il s'agit d'un volumineux processus tumoral endométtrial, avec invasion de plus de 50% du myomètre, et des adénopathies de la chaîne iliaque externe gauche, classé stade IB de FIGO. Une TDM thoraco-abdomino-pelvienne (Figure 17) objectivant un processus tumoral pariétal utérin, un nodule pulmonaire à l'étage thoracique, et une excroissance osseuse raccordée au grand trochanter droit, en rapport avec un ostéochondrome dégénéré en ostéosarcome. La patiente a bénéficié d'une hystéroscopie diagnostique associée à un curetage biopsique de l'endomètre et d'une biopsie de la masse qui ont confirmé histologiquement l'existence d'un sarcome endométtrial de bas grade avec un envahissement de plus de 50% du myomètre. La patiente a été jugée inopérable du fait de son IMC élevé, et a donc été

référée en radiothérapie. Patiente perdue de vue pendant deux mois, avant de revenir pour métrorragies de grande abondance. L'examen gynécologique a retrouvé au speculum un saignement provenant de l'endocol et une tumeur bourgeonnante saillante de l'endocol. Le toucher vaginal montre un utérus plus augmenté de taille faisant 20 SA. L'échographie pelvienne a objectivé une masse utérine hétérogène prenant la totalité de l'utérus dopplérisée. Une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale, curage ganglionnaire pelvien a été faite, l'aspect histologique de la pièce opératoire a été en faveur d'un carcinosarcome utérin avec invasion de plus de 50% du myomètre, classé stade IB de FIGO. Les suites post opératoires ont été normales. Nous avons contacté la patiente en question, qui après son intervention, n'a reçu aucun traitement adjuvant, elle a été vue régulièrement en contrôle n'objectivant aucun signe de récidives locales.

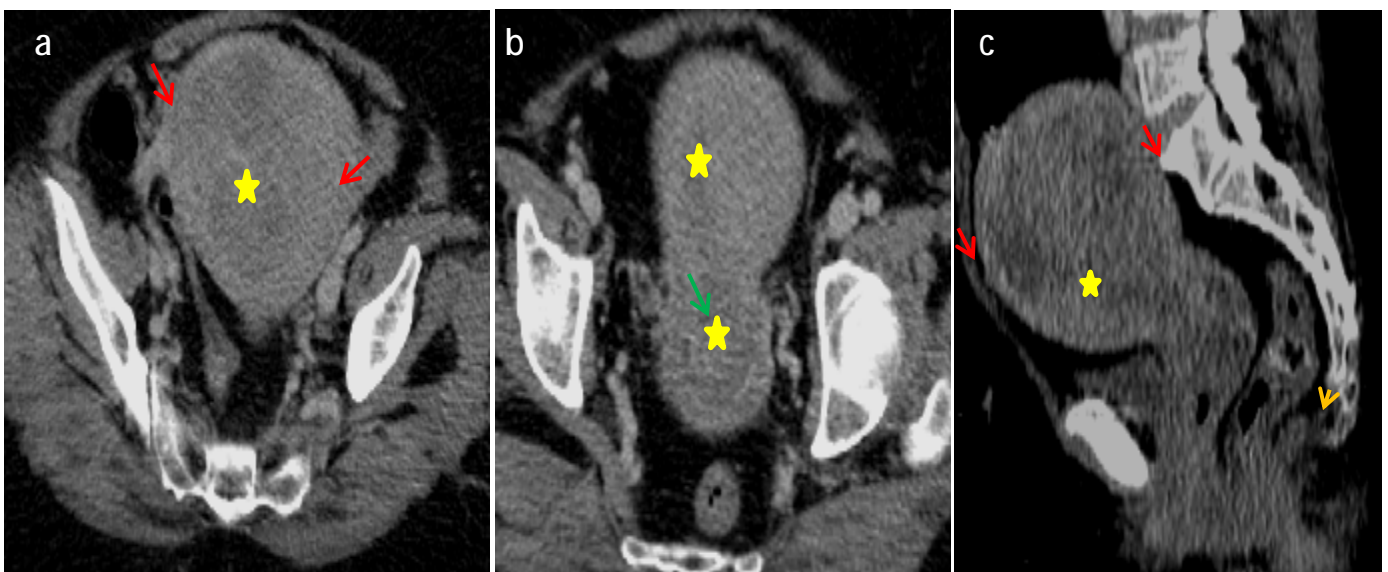


Figure 17 : TDM Abdomino-pelvienne du CHU HASSAN 2 :

Scanner abdomino-pelvien injecté en coupe axiale (a, b) et reconstruction sagittale (c): L'utérus est antéfléchi, antéversé, augmenté de taille mesurant 15x9 cm, siège d'un processus tissulaire mal limitée, qui se rehausse de façon hétérogène après contraste, et qui semble envahir le myomètre (flèche rouge), le col utérin (flèche verte) et le 1/3 supérieur du vagin (flèche orange).

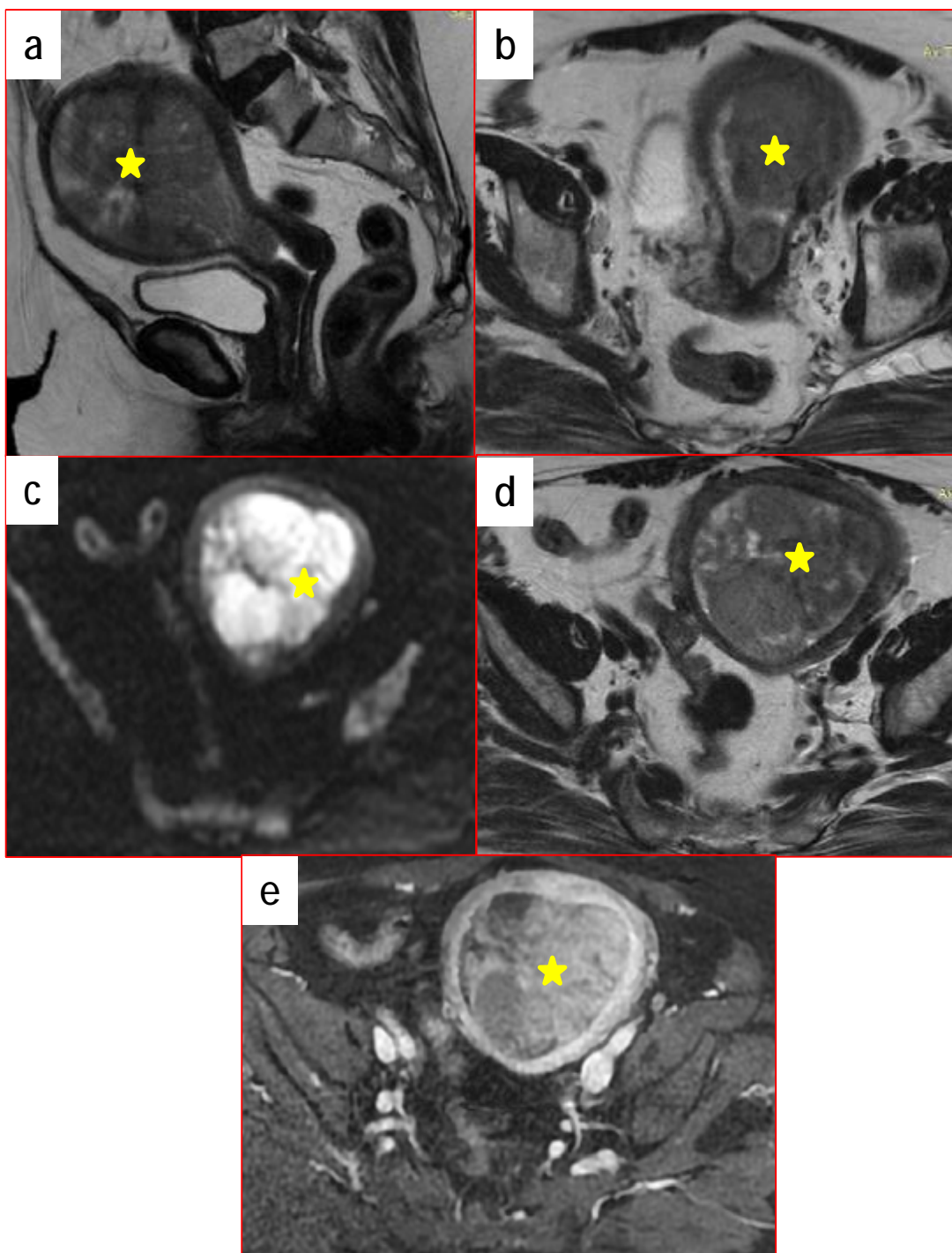


Figure 18 : Même patiente 6 mois avant.

IRM pelvienne CHU Hassan 2 : séquences T2 sagittale (a) et axiale (b.d.), axiale diffusion (c), et axiale T1 injecté (e).Processus tissulaire en hypersignal T2 intermédiaire, restrictif en diffusion, et qui se réhausse de façon hétérogène après contraste. IL respecte le myomètre, bombe dans le col sans l'envahir.

### OBSERVATIONS MEDICALE (3)

Il s'agit de Mme X, âgée de 60 ans, mariés, G8P8, ménopausée depuis 10 ans, sans antécédents pathologiques notables, admise pour métrorragies post ménopausique évoluant depuis 3 mois dans un contexte d'altération de l'état général. L'examen général trouve une patiente stable sur le plan hémodynamique et respiratoire, en bon état général OMS 0. L'examen gynécologique révèle, au speculum, un col d'aspect macroscopiquement normal, avec des saignements et un produit tumoral en provenance de l'endocol. Le toucher vaginal montre un utérus augmenté de taille, pas de masse latero utérine ni de sensibilité latero utérine. Le reste de l'examen somatique est sans particularité. La patiente a bénéficié d'une échographie pelvienne qui a montré un utérus augmenté de taille de contour régulier antéflechi 121\*81 mm, avec la présence d'une image endocavitaire occupant toute la cavité utérine non dopplerisée avec perte de la paroi myométriale par endroit, ce processus arrivant jusqu'au col utérin. L'IRM pelvienne a montré un volumineux processus tumoral utérin endocavitaire en hétéro signal T1 et T2, présentant une extension à l'isthme et à l'endocol et infiltration des paramètres, pas d'adénopathies à l'IRM. Une hystérocopie associé à un curetage biopsique de l'endomètre a révélé histologiquement un sarcome avec une composante hétérologue. La patiente a bénéficié d'un bilan d'extension comprenant une TMD TAP qui a objectivé la présence de six micronodules pulmonaires suspect de lésions métastatiques, ainsi que la présence d'une masse tumorale de 110\*100\*95 mm qui vient au contact de la vessie en avant, associée à une adénopathie nécrosée de la chaîne iliaque externe gauche, ainsi qu'une adénomégalie de la chaîne iliaque interne droite, une scintigraphie osseuse a objectivé une localisation secondaire. La décision de la RCP a été de faire une colpohystérectomie totale élargie associée à une annexectomie bilatérale, une lymphadénectomie pelvienne bilatérale et

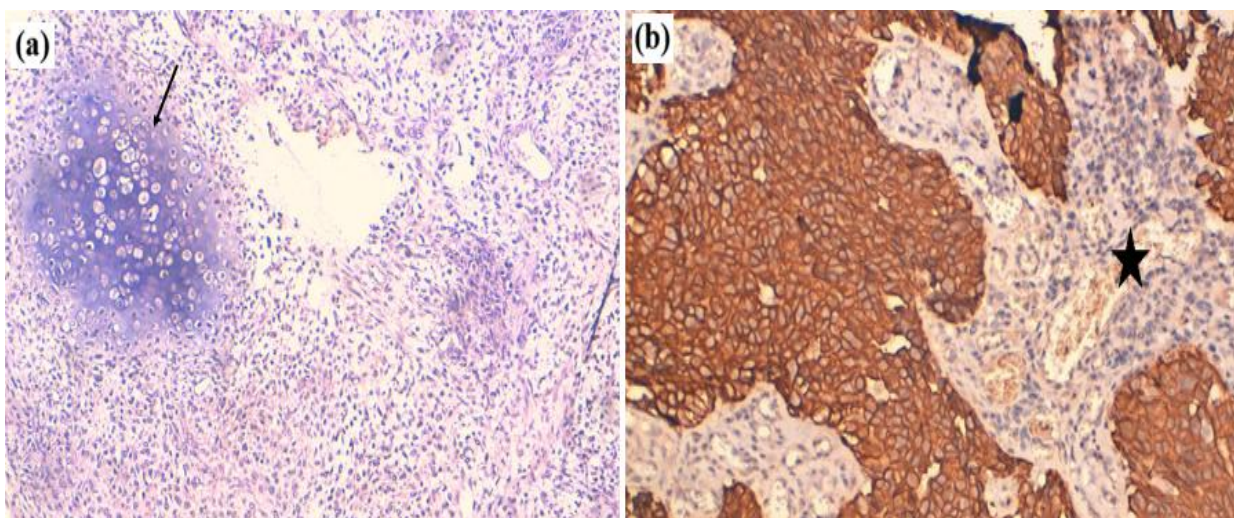
omentectomie infra colique et biopsie des GPCs. Un curage ganglionnaire pelvien a été fait mais, le curage ganglionnaire lomboaortique n'a pas pu être fait à cause du saignement. L'aspect histologique post opératoire de la pièce d'hystérectomie totale, est en faveur d'une tumeur mullerienne mixte maligne type carcinosarcome utérin, avec une composante hétérologue chondrosarcomateuse et rhabdomyosarcomateuse. La tumeur infiltre plus de 50% de la paroi utérine. Absence d'embolies vasculaires. Il s'agit d'une carcinosarcome utérin stade pT1bN0 de la classification de FIGO. La patiente a été référée en oncologie ou elle a reçu quatre cures de chimiothérapie type Ifosfamide 1,5g/m<sup>2</sup> sur 5 jours puis une radiothérapie de 50Gy en 25 séances avec une bonne tolérance. Nous avons contacté la patiente qui a été examinée, elle ne présente aucune récurrence ou rechute, l'examen est normal, et la patiente est vue en contrôle pour son suivi.

### OBSERVATIONS MEDICALE (4)

Il s'agit de la patiente F.S, âgée de 56 ans, G7P7, sans antécédents pathologiques notables, ménopausée depuis 10 ans, consulte pour des métrorragies post ménopausique datant de 6 mois, avec douleurs pelviennes, sans signes d'hydrorrhée ni leucorrhées, ou de signes urinaires ou digestifs, le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et bon état général. L'examen général trouve une patiente stable sur le plan hémodynamique et respiratoire, en bon état général OMS 0. L'examen gynécologique a mis en évidence : au speculum, une tumeur rouge lisse accouchée par le col de 3cm. Au toucher vaginal, l'utérus est augmenté de taille à 2 TDD au dessus de la symphyse pubienne et la présence d'une tumeur molle de 3cm environ accouché par le col. Les culs de sacs sont libres. Le reste de l'examen somatique est sans particularité.

La patiente a fait une échographie pelvienne qui a montré un utérus a contours globuleux faisant 122 /66 mm, avec présence d'une image échogène hétérogène intra utérine faisant 09/09cm avec des zones anéchogènes vascularisées au doppler, qui infiltre le myomètre. Les deux ovaires non vus, pas de masse latero utérine, ni de sensibilité latero utérine. L'IRM pelvienne a objectivé un volumineux processus tumoral en hypo signal T1 et T2 comportant de multiples logettes kystiques en hyper signal T2 et une composante hémorragique. Ce processus est de siège intracavitaire et se réhausse de façon hétérogène après injection de produit de contraste, Il envahit plus de 50% du myomètre, avec envahissement du col utérin et extension vaginale, ainsi qu'un envahissement parametriaire bilatéral. Absence d'adénopathies des chaines iliaques ou inguinale suspectes. Tumeur classée stade IIIb de FIGO. La patiente a bénéficié d'une hystéroskopie diagnostique en faveur d'une tumeur mullerienne mixte maligne. La TDM TAP a été faite comme bilan d'extension, et a ainsi objectivé 2 micronodules sous pleuraux, un utérus augmenté

de taille, de densité hétérogène, se rehaussant de façon hétérogène après injection de produit de contraste, qui vient au contact de la paroi postérieure de la vessie, et antérieur du rectum. Présence de trois adénopathies inguinales gauches entre 24 et 38mm. La décision a été de faire une colpohystérectomie totale élargie avec annexectomie bilatérale et curage ganglionnaire pelvien et lomboaortique, les suites post opératoire sont sans particularités. Le résultat histologique post opératoire a révélé une prolifération tumorale maligne envahissant plus de la moitié interne du myomètre, étendue au col. Il s'agit d'une carcinosarcome utérin fait d'une composante carcinomateuse et sarcomateuse. La patiente a été envoyée pour une radiothérapie externe. Nous avons contacté la patiente, qui se porte bien, elle a bénéficié d'une radiothérapie à dose de 50 Gy en 28 fractions. Elle été vu régulièrement et a été examiné, il n'y a aucun signe de récidence locale, ou de rechutes.



**Figure 19 :** CHU Hassan 2 : La figure montre une prolifération tumorale faite de cellules fusiformes disposée en nappe diffuse, présentant par endroit une différenciation cartilagineuse (flèche) (a). L'immuno marquage montre des secteurs marqués par la pancytokératine (contingent carcinomateux), alors que d'autres ne le sont pas (étoile). Ces derniers correspondent au contingent sarcomateux (b) (HES x 200).

## OBSERVATIONS MEDICALE (5)

Il s'agit de Mme K.F âgée de 65 ans, mariée, G8P6, diabétique sous ADO, et hypertendue sous traitement. Ménopausée depuis 7ans, elle a consulté pour des métrorragies post ménopausiques et douleurs pelviennes. L'examen général retrouve une patiente obèse mais stable sur le plan hémodynamique et respiratoire, dans un contexte d'apyrexie et bon état général. L'examen gynécologique a révélé, au speculum, un col macroscopiquement normal, avec des saignements provenant de l'endocol. Au toucher vaginal l'utérus a été difficile à apprécier en raison du panicule adipeux, pas de masse latero utérine, ni de sensibilité latero utérine. Le reste de l'examen est sans particularité. La patiente sur le plan radiologique, a bénéficié d'une échographie pelvienne, qui a objectivé un utérus à paroi irrégulière avec présence d'une image utérine échogène hétérogène ne prenant pas le doppler et la présence d'une image retro utérine de 5 cm anéchogènes avec une cloison non dopplerisée. Les deux ovaires non vus. IRM pelvienne (Figure 20) a montré un épaissement endométtrial d'allure tumorale étendu au col de l'utérus avec un début d'extension myométriale et une masse kystique latero utérine d'allure plutôt bénigne. La patiente a bénéficié d'un curetage biopsique avec hystérocopie diagnostique qui a été en faveur d'un carcinome endométrioïde de grade 1 selon la classification de FIGO. . Une TDM TAP a été réalisée comme bilan d'extension et a été en faveur de localisations secondaire pulmonaires, hépatiques, et ganglionnaires médiastinales. La décision de la RCP a été de faire une colpohystérectomie totale élargie avec annexectomie bilatérale et curage ganglionnaire pelvien et lomboaortique . Les suites post opératoires étaient normales. Le résultat anatomopathologique a montré : une tumeur mullerienne mixte maligne de l'endomètre faite d'un adénocarcinome endométrioïde et d'un sarcome du stroma endométtrial de haut grade envahissant plus de 50% de la surface

myométriale. Le col et la collerette vaginale antérieure sont infiltrés par la même prolifération qui reste à 1 mm de la limite de la résection chirurgicale. Le paramètre et le paracervix droits sont aussi envahis. Une étude immuno histochimique a été réalisée : la composante glandulaire exprime fortement la CK. Les cellules de la composante sarcomateuse expriment le CD10. La patiente a été envoyée en oncologie pour complément de prise en charge, mais perdue de vue.

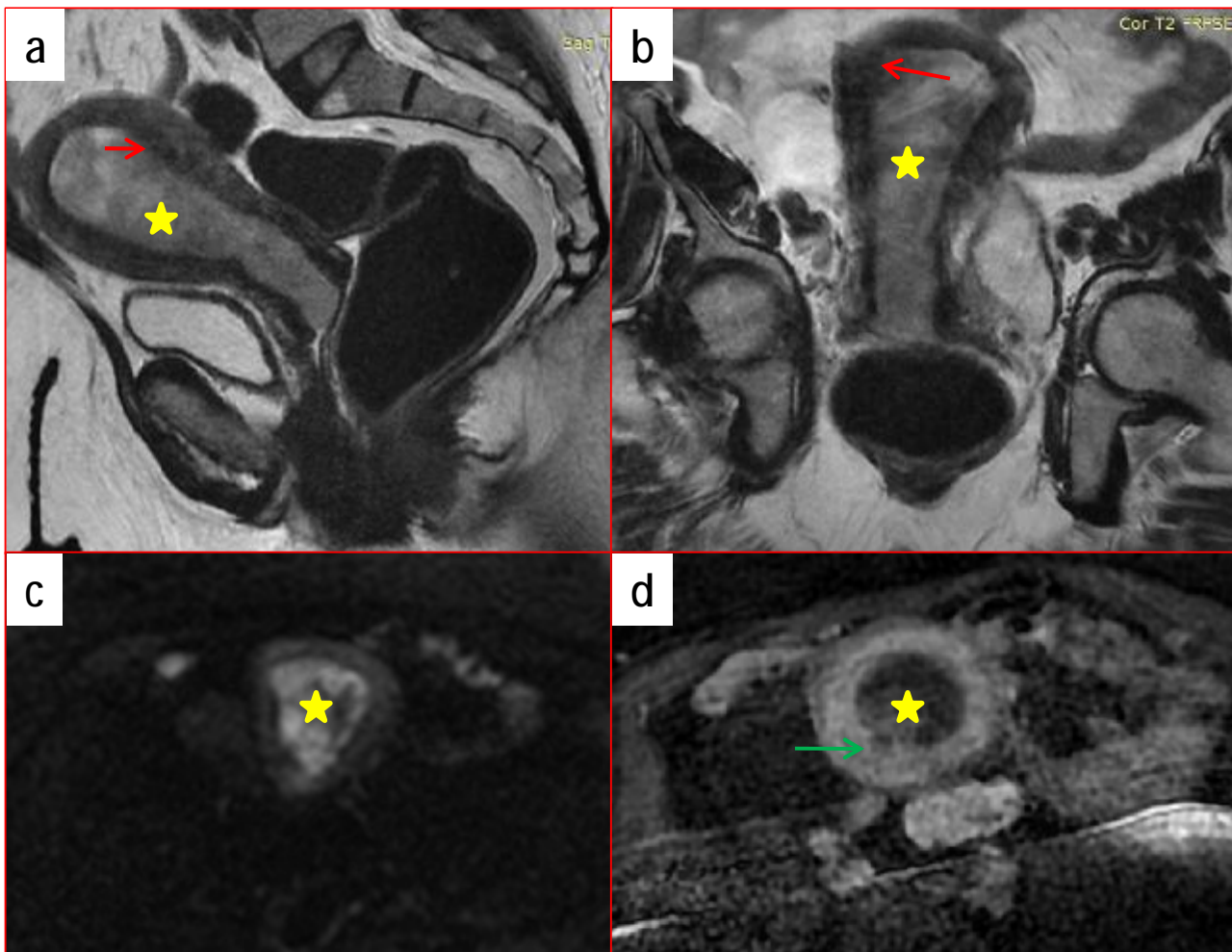


Figure 20 : IRM pelvienne CHU HASSAN 2 : en séquences T2 sagittale (a) et coronale (b), axiale diffusion (c), et T1 injecté (d) : Important épaissement endométrial tumoral, mesurée à 3 cm de diamètre antéro-postérieur, étendu du fond utérin à l'orifice externe du col. Cet épaissement en hypersignal T2, restrictif en diffusion, et rehaussé de façon hétérogène après contraste, présente des contours irréguliers par endroit avec le myomètre (flèche rouge) avec début d'envahissement myométrial < 50% (flèche verte).

## OBSERVATIONS MEDICALE (6)

Il s'agit de Mme H.F, âgée de 58 ans, mariée, G1P1, hypertendue depuis 18 ans sous traitement, ménopausée depuis 15ans, qui présente depuis un an des métrorragies post ménopausique de faible abondances spontanées associées à des leucorrhées abondantes, sans autres signes gynécologique ou extra gynécologique. L'examen général retrouve une patiente stable sur le plan hémodynamique et respiratoire, en bon état général OMS1. L'examen gynécologique retrouve : au spéculum, un col d'aspect macroscopiquement normal, présence de leucorrhées fétides abondantes, et absence de saignements provenant de l'endocol.

Au toucher vaginal : un utérus augmenté de taille faisant 10 SA, sans masse latéro utérine ou sensibilité latéro utérine.

Une Echographie pelvienne a été faite objectivant un utérus antéversé antéflechi de contours réguliers de 84 mm /43 mm avec la présence d'une image échogène hétérogène comblant la cavité utérine dopplérisée de 30 mm. Ovaire droits vu sans anomalies, ovaire gauche non vu. Pas d'épanchement péritonéal.

L'IRM abdomino pelvienne a objectivé un utérus augmenté de taille avec un processus tumoral tissulaire endométrial intracavitaire avec un envahissement myométrial sur une circonférence supérieur à 50% et une extension à l'isthme utérin avec respect de l'endocol et de l'exocol, sans autres signes d'envahissement locorégional. L'étage abdominal est sans anomalies.

Un bilan d'extension a été fait, comprenant une TDM thoraciques normale, et une RX thoracique normale.

Une hystérocopie diagnostique a été faite révélant la présence d'un bombement irrégulier de la paroi postérieur de l'utérus s'étendant de l'isthme jusqu'au fond utérin. Un curetage biopsique a été réalisé dont le résultat

anatomopathologique a été en faveur d'un carcinome avec composante hétérologue chondroïdes.

La décision a été de faire une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale, omentectomie et un curage pelvien et lomboaortique et des biopsies multiples, dont le résultat anatomopathologique a montré une tumeur mullerienne mixte maligne (carcinosarcome type 2) avec infiltration de 1/3 de la paroi myométriale. Tumeur classée pT1N0. Les suites post opératoires sont normales. L'Immunohistochimie a révélé un marquage positif de la composante carcinomateuse par les anticorps CK et un marquage positif de la composante sarcomateuse par les anticorps anti vimentine. On a aussi retrouvé à l'examen une cervicite chronique ainsi qu'une salpingite gauche œdémateuse et congestive.

Tumeur stade IA selon la fédération internationale de gynécologie obstétrique.

Patiente envoyée en oncologie, où elle a reçu une cure de radiothérapie à la dose de 50 GY en 28 fractions. Patiente suivie, ne présente aucun signe de rechutes ou récidives locales.

## OBSERVATIONS MEDICALE (7)

Mme B.F. âgée de 50 ans, paucipare, ménopausée, a été admise au service pour métrorragies de faible abondance depuis six mois associées à des douleurs pelviennes diffuses. L'examen général trouve une patiente stable sur le plan hémodynamique et respiratoire, en bon état général.

L'examen gynécologique a objectivé un col d'aspect normal avec des métrorragies de faible abondance provenant de l'endocol, un utérus augmenté de taille arrivant à mi-chemin de l'ombilic. Le toucher rectal n'a pas montré d'atteinte paramétriale. La patiente a bénéficié d'une échographie pelvienne qui a révélé un utérus augmenté de taille à 144 mm de grand axe avec la présence en endocavitaire d'une image hyperéchogène hétérogène qui envahie le myomètre par endroits, ovaires non vus. Une IRM pelvienne a montré un volumineux processus intracavitaire utérin en hétérosignal sur toutes les séquences étendues du fond utérin jusqu'à l'endocol et présentant des contours irréguliers avec le myomètre (Fig. 21). Cet envahissement myométrial est supérieur à 50 % de l'épaisseur du myomètre : absence d'extension paramétriale, une fine lame d'ascite, absence d'adénomégalie pelvienne ou lombo-aortique. L'hystérocopie a montré un processus tumoral en chou-fleur très étendu comblant la cavité utérine à la paroi postérieure de l'utérus. Le curetage biopsique a été en faveur d'un adénocarcinome endométriode de l'endomètre grade I. La patiente a bénéficié d'une colpohystérectomie totale élargie associée à une annexectomie bilatérale et un curage pelvien iliaque bilatéral. Aspect histologique et immunohistochimique a été en faveur d'une tumeur müllérienne mixte associant un carcinome endométriode de l'endomètre de grade I et un sarcome du stroma du stroma endométriale de haut grade. La prolifération tumorale dépasse 50 % de la hauteur de l'endomètre et s'étendant au col utérin et aux deux cornes. Il y a une atteinte paramétriale avec des embolies vasculaires. Le

curage pelvien n'a pas détecté d'adénopathie métastatique. Les trompes et les ovaires sont indemnes de toute prolifération tumorale. La collerette vaginale est saine. La tumeur est classée stade IIIB selon la Fédération international de gynécologie obstétrique (FIGO). Les suites postopératoires ont été normales. Aucun traitement adjuvant n'a été nécessaire, la patiente a été suivi en contrôle et n'a présenté aucun signe de récidives ou de rechutes locales.



Figure 21 : IRM pelvienne CHU HASSAN 2 : Séquences sagittale T2 (A), diffusion (B), sagittale T1 Fat Sat C+ (C), axiale T1 FAT SAT C+ (D) : Volumineux processus tumoral intra cavitaire utérin (flèche rouge) se présentant en hyper signal T2 restrictif en diffusion et se rehaussant faiblement après contraste délimitant des zones de nécrose centrale. Ce processus occupe la cavité utérine et s'étend jusqu'à l'endocol sans envahissement paramétrial et s'étend en largeur a moins de 50% de l'épaisseur myométrial.

## OBSERVATIONS MEDICALE (8)

Mme H.H. âgée de 58 ans, grande multipare, admise pour prise en charge des métrorragies post-ménopausiques depuis quatre mois isolées. L'examen clinique a trouvé une patiente stable sur le plan hémodynamique, des métrorragies provenant de l'endocol au spéculum et un utérus augmenté de taille non sensible faisant 16 semaines d'aménorrhée. Le reste de l'examen somatique est normal. La patiente a bénéficié d'une échographie pelvienne sus-pubienne et endovaginale qui a révélé une image intracavitaire échogène hétérogène, vascularisée dont les limites avec le myomètre semble interrompue par endroit. La taille de l'utérus est de 116 mm (Fig. 22). Une hystérocopie diagnostique avec biopsie a été faite, et a été en faveur d'un carcinome peu différencié exprimant focalement le cytokeratine et fortement les récepteurs hormonaux. Une IRM pelvienne a objectivé un volumineux processus endo-utérin, de signal intermédiaire en T1, contenant des zones de liquéfaction et des zones hémorragiques et rehaussée de façon hétérogène après produit de contraste. Ce processus mesure 12 cm × 6 × 6 mm avec une extension myométriale au-delà de 50 % au niveau fundique et une extension vers l'isthme (Fig. 23). Les paramètres et les ovaires sont normaux : absence d'adénopathies pelviennes ou lombo-aortique.

La patiente a bénéficié d'une colpohystérectomie totale avec une annexectomie bilatérale et un curage pelvien bilatéral. L'examen histologique a été en faveur d'une tumeur müllérienne mixte maligne associant un carcinome peu différencié, un Léiomyosarcome et un sarcome du stroma endométrial envahissement plus de 50 % du myomètre. Les cornes, les paramètres, la collerette vaginale, les trompes et les ovaires sont indemnes de toute prolifération tumorale. Une étude immunohistochimique a révélé un marquage des cellules tumorales

focalement au AC anti-CK, la composante fusocellulaire est marquée par l'ACH caldesmine et anti-desmine, AC anti-CD10.

Le Ki 67 % est estimé à 80 %, et les récepteurs hormonaux sont positifs. Le curage pelvien est négatif. Concernant le bilan d'extension, la patiente a réalisé une TDM thoracique et abdomino-pelvienne qui a montré des métastases pulmonaires et hépatiques. La tumeur est classée stade IVB selon la FIGO. La patiente a reçu six cures de chimiothérapie à base de carboplatine et taxol puis une radiothérapie. Patiente perdue de vu depuis.

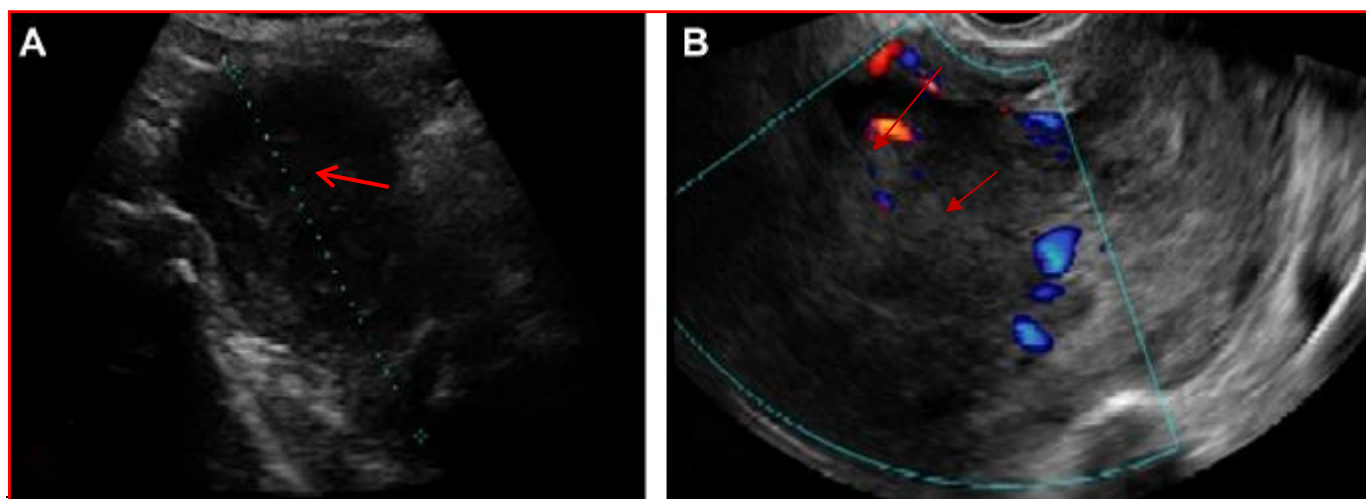


Figure 22. Échographie pelvienne sus-pubienne (A), endovaginale (B) : image intracavitaire échogène hétérogène (Flèche rouge), vascularisée dont les limites avec le myomètre semble interrompue par endroit

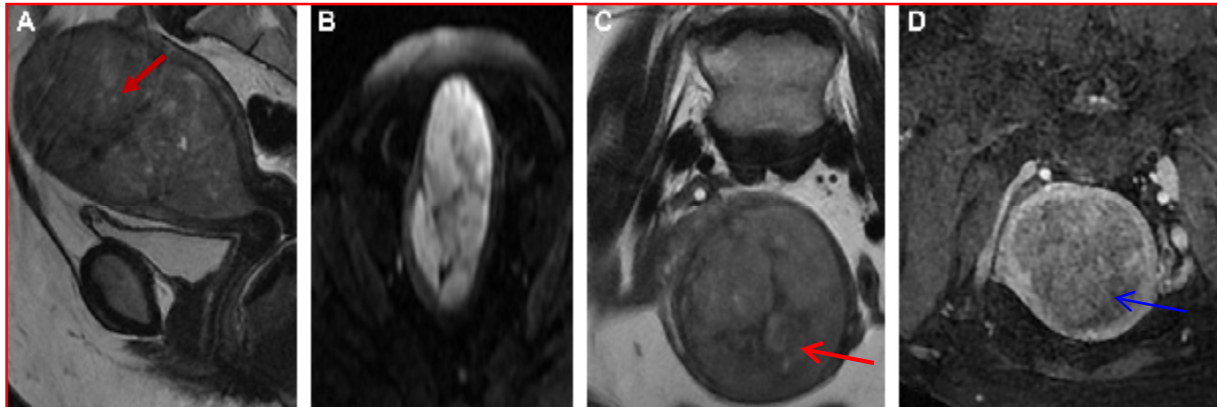


Figure 23. IRM pelvienne. Séquences sagittales T2 (A), diffusion (B), axiale T2 (C), axiale T1 FAT SAT C+ (D) : volumineux processus endo-utérin, de signal intermédiaire en T1 (flèche rouge), restrictive en diffusion (flèche verte) contenant des zones de liquéfaction et des zones hémorragiques et rehaussée de façon hétérogène après produit de contraste (flèche bleue). Ce processus mesure 12 cm × 6 × 6 mm avec une extension myométriale au-delà de 50 % au niveau fundique et une extension vers l'isthme

## OBSERVATIONS MEDICALE (9)

Mme B.F. âgée de 75 ans, nulligeste, diabétique sous insulinothérapie, hypertendue, admise pour des métrorragies post-ménopausique associées à des pyorrhées datant de 7 mois. L'examen clinique a trouvé une patiente stable sur le plan hémodynamique. L'examen gynécologique a objectivé une masse de 3 cm vaginale et sous-urétrale dure bourgeonnante (Fig. 24), une pyorrhée avec un utérus augmenté de taille arrivant à l'ombilic.

Une échographie pelvienne a révélé une masse endo-utérine de 157 × 70 mm échogène hétérogène prenant le doppler couleur. La patiente a bénéficié d'une IRM pelvienne qui a objectivé une volumineuse masse endo-utérine en hétérosignal avec une zone périphérique en hyposignal T1 et hypersignal T2 rehaussée de façon hétérogène après contraste, mesurant 173 × 157 × 92 mm. Cette masse présente une extension quasi-totale par endroits dans le myomètre avec une extension extra-utérine (Fig. 25). Elle a montré également une lésion de la paroi vaginale antérieure, bien limitée en hyposignal en T1, hypersignal T2, rehaussée de façon hétérogène après contraste de 25 mm. De multiples adénopathies inguinales, iliaques externes et internes. Une biopsie de la masse vaginale sous-urétrale a été en faveur d'un processus malin peu différencié. Une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne a révélé des métastases pulmonaires, surrenaliennes droites envahissant la veine cave inférieure et osseuse avec des adénopathies intra- et sous-péritonéales ainsi qu'inguinales.

La décision de RCP a été de faire une hystérectomie totale élargie avec une annexectomie bilatérale et une résection de la masse urétrale. Les études histologiques et immunohistochimique (Fig. 26) ont été en faveur d'une tumeur müllérienne mixte maligne avec une différenciation hétérologue musculaire striée. Les cellules tumorales expriment la desmine, la vimentine, la myogénine, les

récepteurs estrogéniques et focalement la cytokératine. La masse urétrale est une métastase du processus tumoral utérin. Il s'agissait d'un stade IVB de FIGO. Une chimiothérapie a été prévue mais la patiente est décédée au 20<sup>e</sup> jour post-opératoire.



Figure 24 : Image de notre patiente au CHU Hassan2 :

L'examen gynécologique a montré une masse de 3 cm vaginale et sous-urétrale dure bourgeonnant.

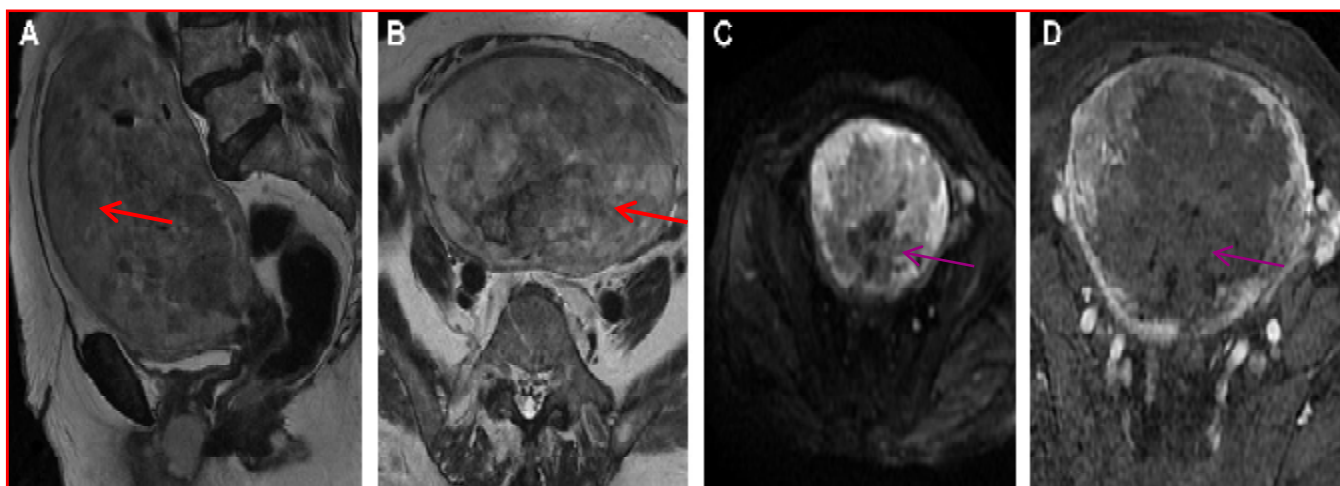


Figure 25 : IRM pelvienne CHU Hassan 2 : Séquences sagittale T2 (A), axiale T2 (B), diffusion (C), axiale T1 FAT SAT C+ (D) : volumineuse masse endo-utérine en hétérosignal avec une zone périphérique en hyposignal T1 et hypersignal T2 (flèche rouge), rehaussée de façon hétérogène après contraste (flèche rouge)

Présence également d'une petite lésion de la paroi vaginale antérieure, bien limitée en hyposignal en T1, hypersignal T2, rehaussée de façon hétérogène après contraste mesurant (flèche rose)

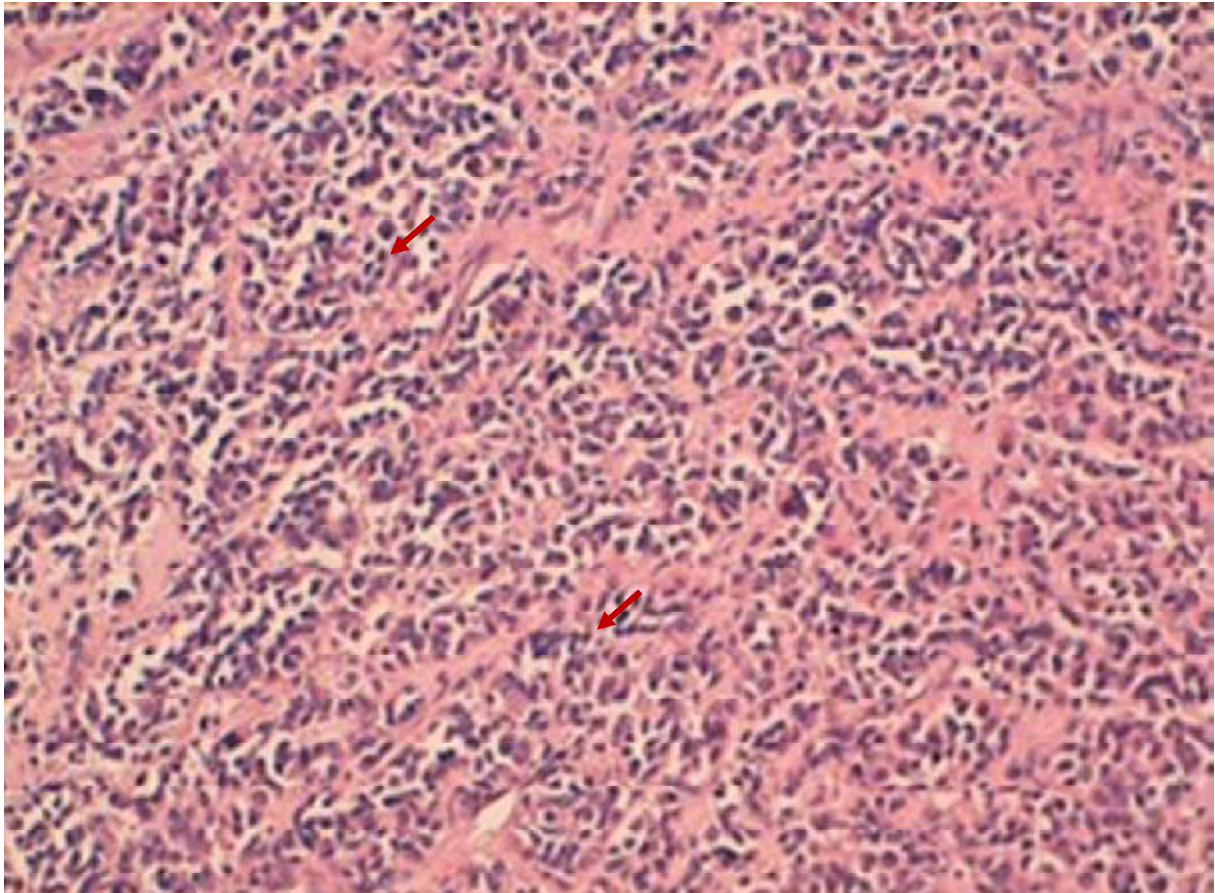


Figure 26 : Image anatomopathologique du CHU HASSAN 2, service de Gynécologie1: Prolifération tumorale maligne d'architecture tubulo-papillaire (HES×20) (Flèche rouge)

## VI- Résultats :

### 1- EPIDEMIOLOGIE :

#### a- Age de survenue :

Les âges extrêmes de nos patientes étaient de 50 et 80 ans. La tranche d'âge la plus touchée était de 50-60 ans et l'âge moyen des patientes étant 62 ans. Cela dit la tranche d'âge 50-60ans comporte le maximum de cas soit 55,5%

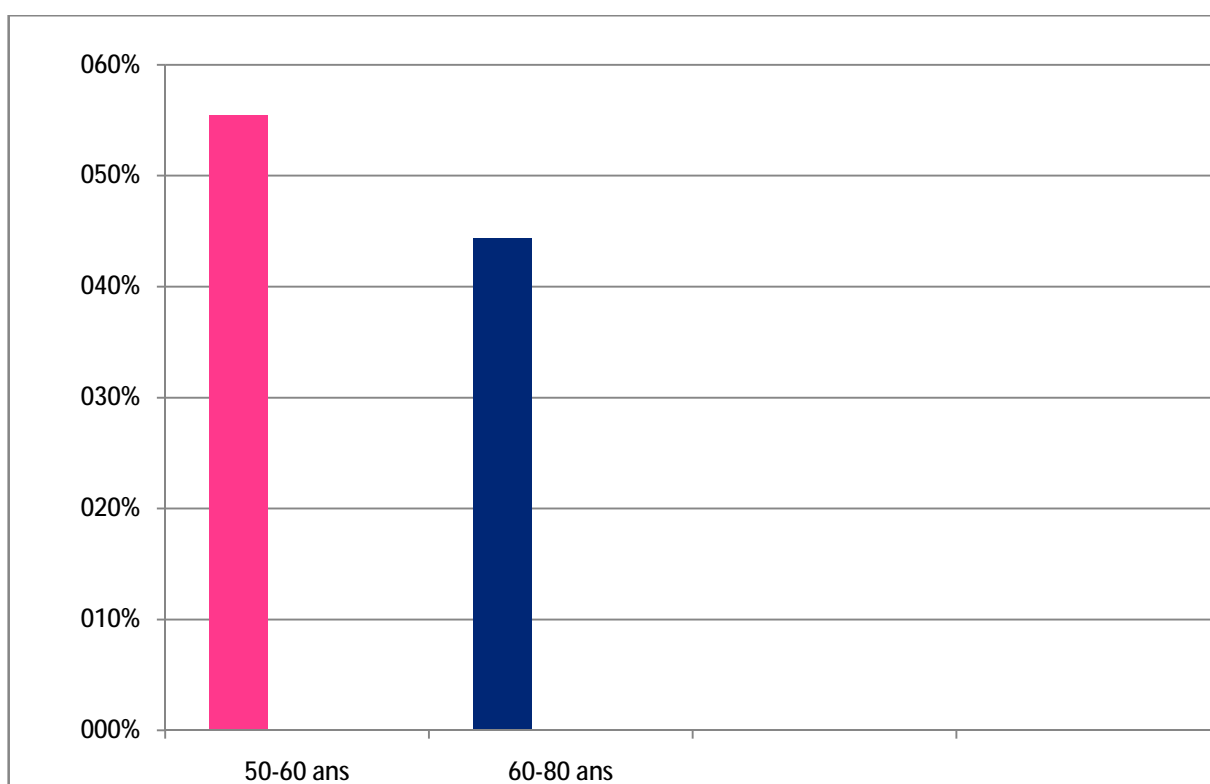


Figure 27 : La tranche d'âge de nos patientes.

b- Fréquence :

Le service de Gynéco-obstétrique I de CHU Hassan II de Fès a colligé 9 cas de carcinosarcomes utérins sur une période de 4 ans (de 2013 à 2016) sur 15 cas de cancers de l'endomètre type 2 durant cette période ce qui correspond à 60% de l'ensemble des tumeurs de l'endomètre opérées.

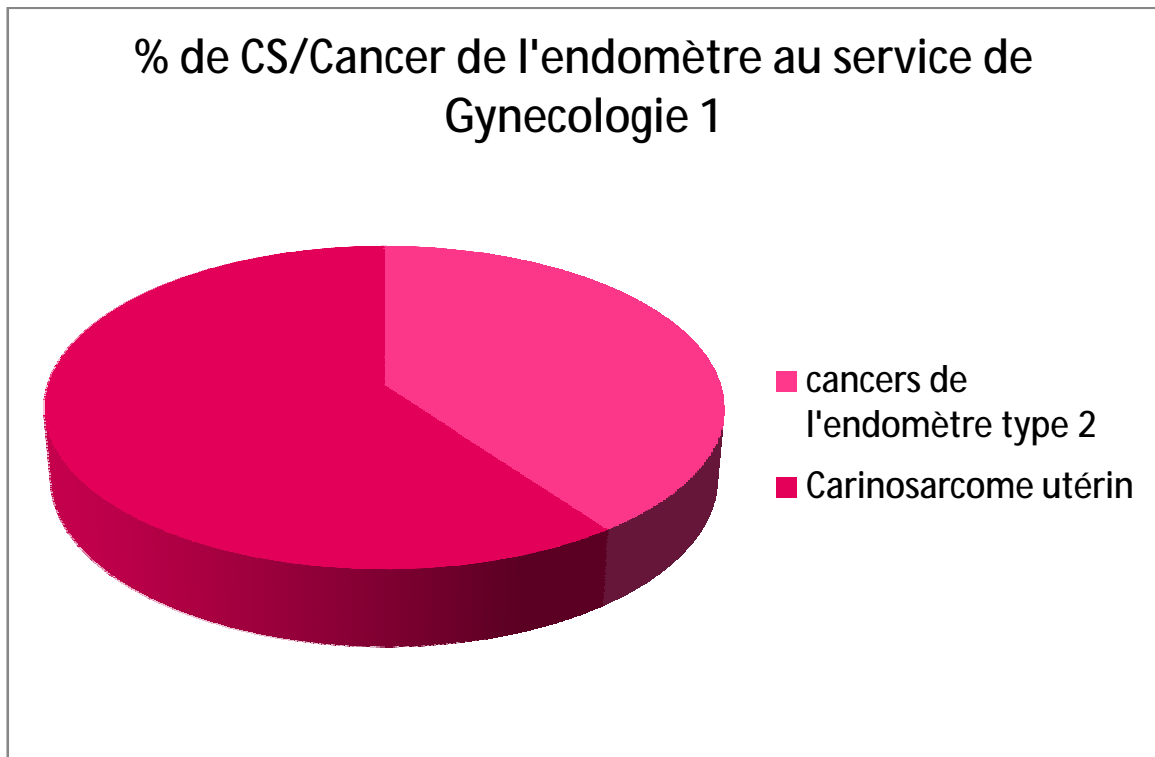


Figure 28 : Le % de patientes présentant un carcinosarcome lors du diagnostic de cancer de l'endomètre type 2.

c- Antécédents :

Antécédents gynéco-obstétricaux :

a. parité :

Dans notre série 8 de nos patientes étaient des multipares, et une patiente paucipare, une patiente nullipare.

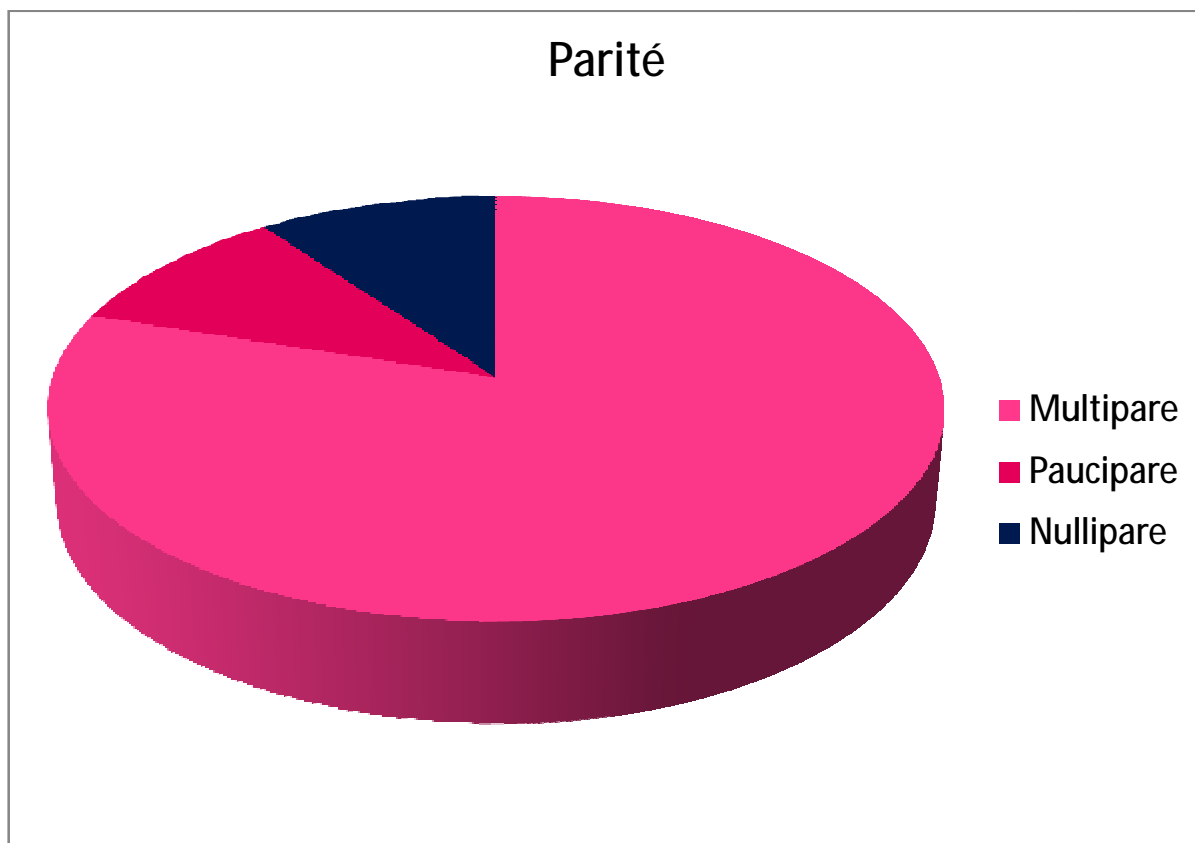


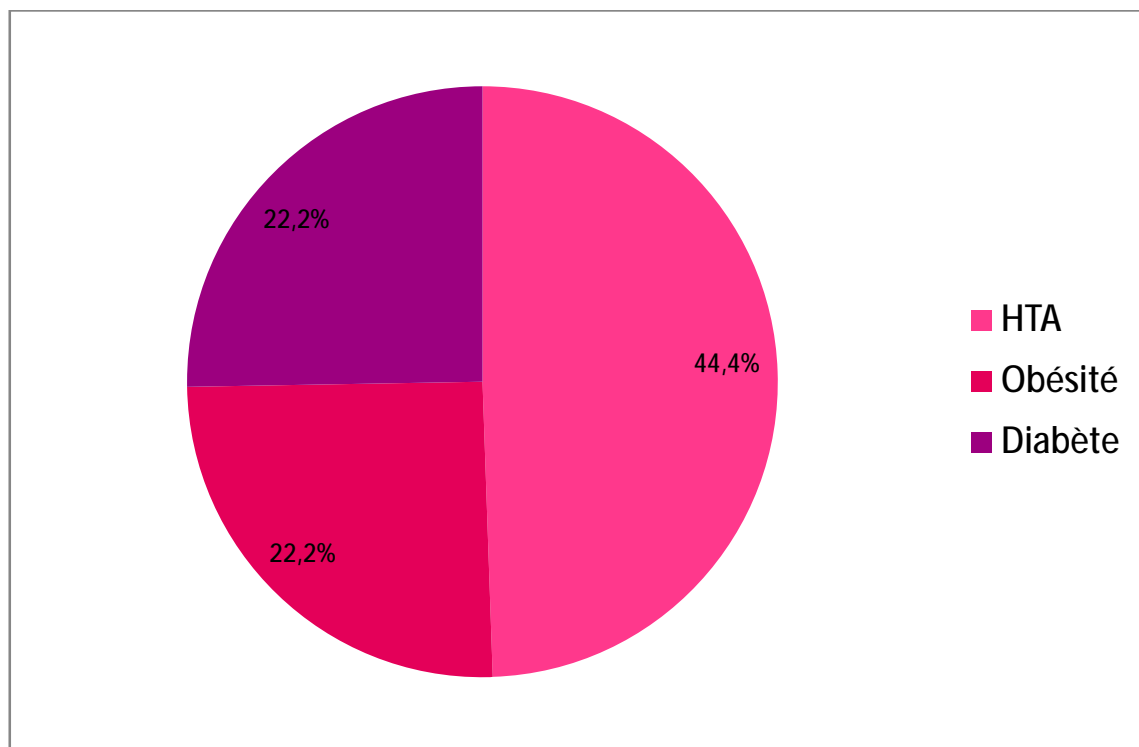
Figure 29 : La tranche d'âge de nos patientes.

**b. Statut hormonal :**

Dans notre série, 9 patientes sont ménopausées soit 100%, avec un âge moyen de ménopause de 62 ans.

**Antécédents médicaux :**

Une hypertension artérielle a été notée chez 4 patientes, un diabète chez 2 patientes, et une obésité chez 2 patientes.



**Figure 30 :** Diagramme représentant en % les facteurs de risques qu'on présentés les patientes.

**2- DIAGNOSTIC :**

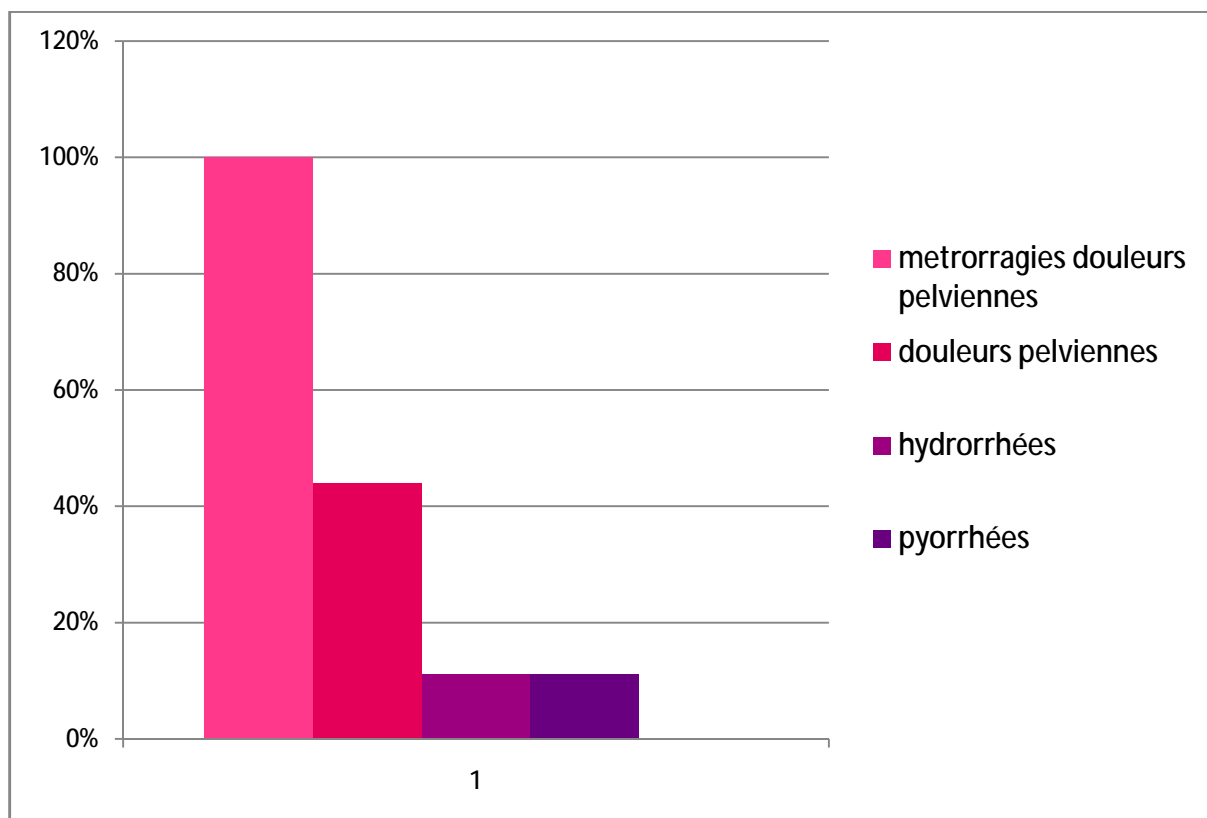
**A- Circonstances de diagnostic :**

**1- Motif de consultation :**

Les 2 signes d'appels les plus fréquemment rencontrés sont les métrorragies post ménopausiques et une douleur pelvienne. Les métrorragies sont observées dans 100% des cas, dans notre étude, et les douleurs pelviennes sont observées dans 44,4% des cas.

11,1% de nos patientes ont consulté pour des leucorrhées, et 11,1% pour une pyorrhée.

Enfin, les patientes consultent rarement pour des signes urinaires ou des ADPs.



**Figure 31 :** Diagramme représentant en % les signes d'appels qui ont motivés les patientes à consulter.

## 2- Délai diagnostic :

C'est le délai entre l'apparition du premier symptôme et la première consultation.

Dans notre série, les délais de consultation varient entre 3 mois à 1ans, supérieur à 3 mois dans 55,5% des cas.

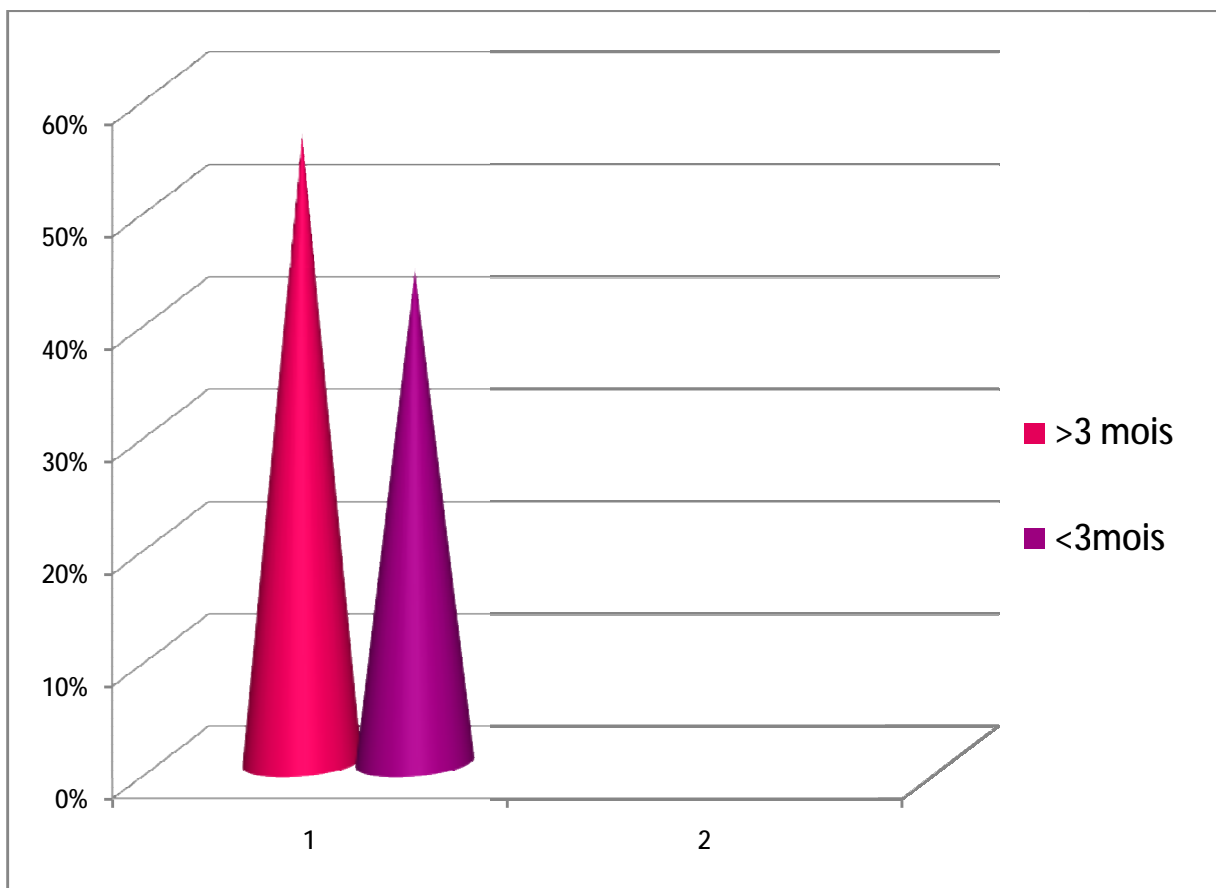


Figure 32 : Diagramme représentant en % le délais diagnostic.

Tableau 3 : différentes caractéristiques épidémiologiques des patientes colligées.

Cas	Age (ans)	Gestité parité	ATCDT Tares associées	Ménopause	Délai de consultation
1	50	Paucipare	-RAS	1 an	6 mois
2	56	G7P7	-RAS	10 ans	6 mois
3	57	G6P6	-RAS	4 ans	3 mois
4	58	Grande Multipare	-RAS	8 ans	4 mois
5	60	G8P8	-RAS	10 ans	3 mois
6	58	G1P1	-Hypertendue	15 ans	1 an
7	65	G8P6	-Hypertendue -Diabétique sous ADO -Obésité	7 ans	2 mois
8	75	Nullipare	-Hypertendue -Diabétique sous insulinothérapie	25 ans	7 mois
9	80	G13P13	-Cardiopathie hypertensive sous b-bloquant	30 ans	6 mois

## B- Examen gynécologique :

### 1- Examen au spéculum :

L'examen au spéculum est un examen nécessaire pour pouvoir localiser une masse pré existante, la provenance des métrorragies, ainsi que la taille de l'utérus. Dans notre série, nous avons pu voir chez 90% des patientes l'existence des métrorragies pour la plupart provenant de l'endocol. Pour une patiente, nous avons perçu une masse palpable, et pour 22% des patientes l'existence de leucorrhées et pyorrhées.

### 2- Touchers pelviens :

Le toucher vaginal est essentiel, chez 100% de nos patientes il a montré une augmentation de l'utérus, et une tumeur palpables pour 4 de nos patientes, dont trois étaient bourgeonnantes et saillantes en provenance de l'endocol. Le toucher

rectal est normal chez 100% de nos patientes, il ne montre aucun envahissement paramétriale.

### 3- Examen des seins :

Dans notre série, l'examen des seins est normal chez toutes nos patientes.

### C- Examen général :

A l'examen général, 78% de nos patientes avaient un état général conservé, dans un contexte d'apyrexie, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire. Le reste de l'examen somatique est sans particularité chez 100% de nos patientes ( Tableau 4).

Tableau 4: Répartition selon l'état général

Etat général	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Conservé	7	78
Altéré	2	22
Total	9	100

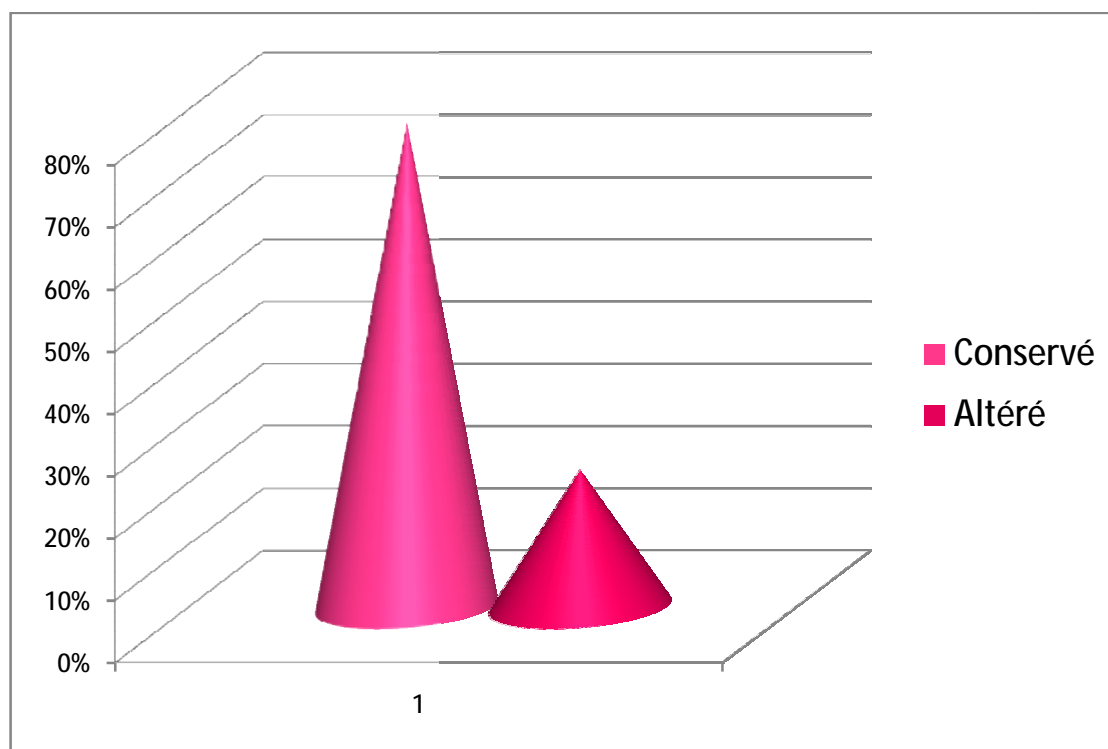


Figure 33 : Diagramme représentant en % l'état général de nos patiente lors de la découverte du CS.

Tableau 5 : Les données de l'examen clinique des patientes colligées

Cas	CLINIQUE			
	Signes fonctionnels			Examen local
	Métrorragies	Douleurs pelviennes	Autres	
1	Métrorragies post ménopausiques	+	AEG Expulsion d'une masse par voie vaginale	Col aspiré d'aspect macroscopiquement normal, avec au toucher vaginal un utérus augmenté de taille et des saignements de faible abondance.
2	Métrorragies post ménopausique spontanées faite de sang rouge caillotées et noirâtre.	-	BEG Pas de leucorrhées Pas de pyorrhées	Col aspiré avec saignement abondant provenant de l'endocol, et une tumeur bourgeonnante saillante. Un utérus augmenté de taille atteignant l'ombilic au touchez vaginal.
3	Métrorragies post ménopausiques spontanées	-	AEG	Col d'aspect macroscopiquement normal avec saignement de faible abondance et un produit tumoral en provenance de l'endocol. Un utérus augmenté de taille au touchez vaginal.
4	Métrorragies post ménopausiques	+	BEG Pas de leucorrhées Pas de pyorrhées	Tumeur rouge lisse accouchée par le col au speculum, avec un utérus augmenté de taille au dessus de la symphyse pubienne.
5	Métrorragies post ménopausiques.	+	BEG Pas de leucorrhées.	Saignement en provenance du col, utérus non palpable à cause de la panicule adipeuse.
6	Métrorragies post ménopausique spontanées de faible abondance	-	BEG Leucorrhées abondantes.	Col d'aspect macroscopiquement normal avec leucorrhées abondantes et fétides et absence de saignement. Un utérus augmenté de taille au touchez vaginal.
7	Métrorragies post ménopausique de faible abondance	Douleurs pelviennes diffuses	BEG	Col d'aspect normal avec saignement de faible abondance en provenance de l'endocol, un uterus augmenté de taille a mi chemin de l'ombilic
8	Métrorragies post ménopausique isolées.	-	BEG	Métrorragies en provenance de l'endocol avec un uterus augmenté de taille faisant 16 SA.
9	Métrorragies post ménopausique	-	BEG Pyorrhées	Masse de 3cm vaginale et sous-urétrale dure bourgeonnante, une pyorrhée, et une augmentation de l'uterus arrivant à l'ombilic.

### 3- ETUDE PARACLINIQUE :

#### a. Diagnostic positif :

##### 1- Bilan radiologique

#### a- Echographie pelvienne et endovaginale :

L'échographie pelvienne est un examen nécessaire qui a été fait chez toutes nos patientes, et qui montre pour la plupart un utérus augmenté de taille, avec des images intracavitaire, échogène hétérogène avec envahissement de plus de la moitié du myomètre, vascularisée et pour certaine prenant le doppler. L'échographie a montré une extension pour certaine patiente à l'isthme et au col.

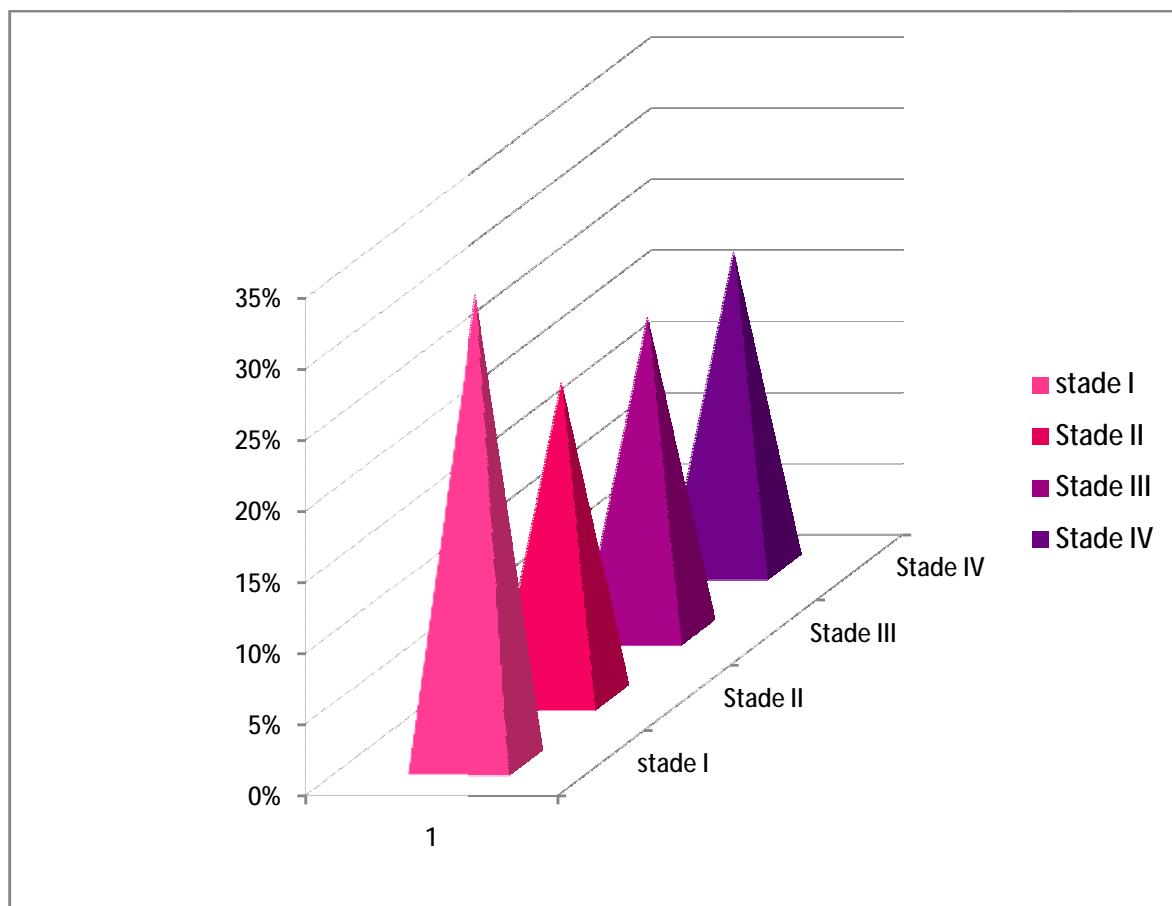
#### b- Echo-doppler :

Dans notre série, les résultats de l'écho doppler ont été rapportés chez 5 patientes sur 9, et dans les 5 on note une hyper vascularisation. L'IR n'a pas été calculé.

#### c- IRM pelvienne :

Dans notre série, 100% des patientes ont bénéficié d'une IRM pelvienne objectivant un volumineux processus tumoral tissulaire endométrial avec invasion de plus de la moitié du myomètre, des lésions rehaussant précocement après injection de gadolinium avec une intensité de prise de contraste supérieure à celle du myomètre. L'existence de plages de nécrose intra lésionnelle est également très spécifique. Cet examen a révélé chez trois de nos patientes des adénopathies iliaques, et chez une d'elle des adénopathies inguinales, et pose la stadification de FIGO radiologiquement pour chaque patientes.

La stadification de FIGO pré opératoire est faite par l'IRM pelvienne objectivant le stade I chez trois patientes, soit 33,3% des cas, le stade II chez deux patientes, soit 22,2% des cas, et le stade III chez deux patientes, soit 22,2% des cas, et enfin le stade IV chez deux patientes soit 22,2%.



**Figure 34 :** Diagramme représentant en % les stades selon la classification de FIGO 2009, des patientes .

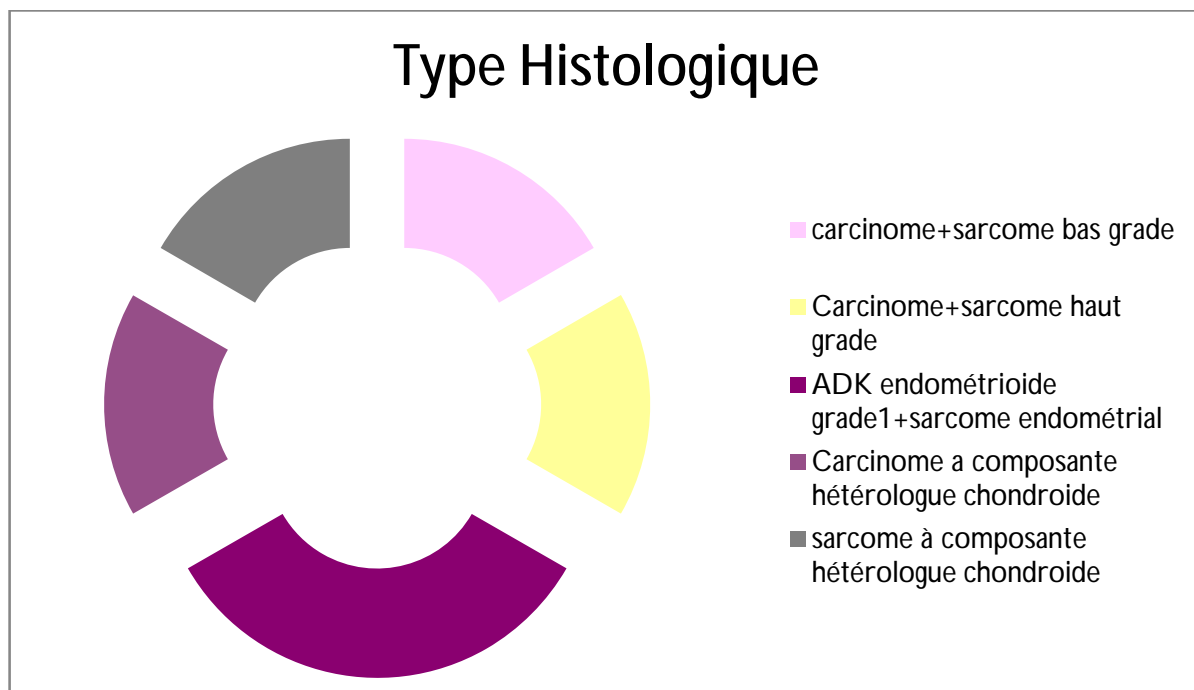
## 2- Bilan histologique :

### a- Frottis cervico vaginal :

Il a été réalisé chez 12% de nos patientes, il a révélé chez la patiente des stigmates d'infection HPV avec une lésion intra épithéliale de bas grade LSIL, avec un fond inflammatoire.

**b- Hystérocopie et curetage biopsique de l'endomètre :**

L'hystérocopie est un moyen nécessaire, qui permet de nous guider lors du curetage biopsique et pour poser le diagnostic histologique de carcinosarcome uterin, ce qui a été le cas pour 66,6% de nos patientes. Dans notre série 88,8% des patientes ont bénéficié d'un curetage biopsique qui a permit d'évoquer le diagnostic de carcinosarcome uterin. Le curetage a montré chez deux patientes, histologiquement parlant un sarcome endométriale de bas grade associé à un carcinome envahissant plus de 50% du myomètre, chez une patiente un sarcome. Chez deux patiente, un adénocarcinome endométrioide de grade 1 selon FIGO, associé à un sarcome endométrial. Un carcinome avec composante hétérologue chondroïde chez une patiente et un sarcome avec composante hétérologue chondroïdes chez une autre patiente.



**Figure 35 :** Diagramme representant en % le type histologique des CS.

**b. Bilan d'extension :****a.1. TDM TAP :**

Le bilan d'extension se base en général dans notre étude de cas, sur la TDM thoraco abdomino pelvienne, et pour certaines de nos patientes sur une radiographie du thorax, une radiographie osseuse, une scintigraphie osseuse. Une TDM thoraco abdomino pelvienne a été réalisée chez 66,6% de nos patientes. Elle a révélé des métastases pulmonaires chez 5 patientes, des localisations métastatiques hépatiques chez 3 de nos patientes, et des ADPs inguinales chez deux patientes, une ADP iliaque nécrosée chez 1 patiente, ainsi que des métastases osseuses chez deux de nos patientes, avec révélation d'un ostéosarcome. La TDM nous a aussi permis de voir la masse tumorale utérine et son extension loco régionale.

**a.2. Echographie abdominale :**

Réalisée chez 4 de nos patientes.

**a.3. Scintigraphie osseuse :**

La scintigraphie osseuse n'est pas un examen radiologique nécessaire lors de notre bilan d'extension, il est demandé au cas où le doute s'installe par rapport à une localisation osseuse secondaire. Dans notre série, une patiente présente à la TDM des localisations osseuses suspecte qui ont été confirmées comme étant des métastases osseuses chez notre patiente. Et une excroissance osseuse raccordée au grand trochanter droit vu à la TDM TAP s'est avérée être un ostéosarcome à la scintigraphie, chez une autre patiente.

**c. Bilan pré opératoire :****c.1. Bilan biologique :**

Un bilan biologique standard a été effectué chez toutes nos patientes de façon systématique avant l'intervention. Il comprend :

- un groupage sanguin
- une numération formule sanguine : qui a objectivé 01 cas d'anémie hypochrome microcytaire
- un bilan hydro électrolytique avec fonction rénale qui est normal chez toutes nos patientes.
- un bilan d'hémostase : normal chez toutes nos patientes

D'autres examens biologiques n'ont pas été effectués de manière systématique chez nos patientes comme : l'ECBU, la sérologie syphilitique.

#### c.2. Radiographie pulmonaire :

Une radiographie pulmonaire a été demandée pour toutes nos patientes dans le cadre de l'avis pré anesthésie. La radiographie était normale pour 100% de nos patientes.

#### d. Prise en charge thérapeutique :

##### 1- Prise en charge chirurgicale :

Le 1<sup>er</sup> temps chirurgical a consisté en une chirurgie de cytoréduction dans 100% des cas de notre étude sur les carcinosarcomes utérins, basée sur une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale et omentectomie. Le curage ganglionnaire a été réalisé chez 88.8% des patientes (répartition stades I à IV assez homogène). Le curage lombo-aortique est associé au curage pelvien dans 33% des cas. L'omentectomie, les biopsies péritonéales ainsi que la cytologie péritonéale ne sont pas réalisées systématiquement. La chirurgie est optimale (R0) chez 90% des patientes, ne présentant aucune suite post opératoire anormale.

Tableau 6 : La prise en charge thérapeutique des 9 cas présentés dans notre étude.

CAS	Type d'intervention	Anatomopathologie	Traitement Adjuvant	Evolution
1	Hystérectomie totale élargie+ annexectomie bilatérale+ curage ganglionnaire pelvien, iliaque et lomboaortique	Tumeur Mullerienne mixte maligne associant carcinome endométrioïde grade2 et un sarcome grade 3. GG : N0	Radiothérapie de 50GY en 28 fractions+ curiethérapie barrage sur la tranche vaginale de 5GY.	Pas de signes de récurrences locales. La patiente est toujours vivante et en BEG.
2	Hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale + curage ganglionnaire pelvien et iliaque.	Carcinosarcome utérin associant un sarcome endométrial de bas grade envahissant plus de 50% du myomètre a un carcinome endométrioïde GG : N0	Pas de traitement adjuvant	Pas de signes de récurrences, patiente toujours vivante suivie en contrôle.
3	Colpohystérectomie totale élargie associée à une annexectomie bilatérale, lymphadénectomie pelvienne bilatérale et omentectomie infra colique et biopsie des GPCs. Curage ganglionnaire pelvien.	Tumeur mullerienne mixte maligne type carcinosarcome utérin, avec une composante hétérologue chondrosarcomateuse et rhabdomyosarcomateuse. 9 N+/9 N	4 cures de chimiothérapie type Ifosfamide 1,5g/m2 sur 5 jours + Radiothérapie de 50GY 25 séances	Bonne évolution, patiente en vie bien suivie, sans récurrence.
4	Colpohystérectomie totale élargie avec annexectomie bilatérale+ curage ganglionnaire pelvien et lomboaortique	Tumeur Mullerienne Mixte maligne associant une composante carcinomateuse et sarcomateuse. 3N+/3N	Radiothérapie à dose de 50 Gy en 28 fractions.	Patient en vie, pas de rechutes ou récurrences locales.
5	colpohystérectomie totale élargie avec annexectomie bilatérale et curage ganglionnaire pelvien et iliaque bilatérale	Carcinosarcome utérin : adénocarcinome endométrioïde+ un sarcome du stroma endométrial de haut grade envahissant plus de 50% de la surface myométriale. Col et collerette vaginale antérieure infiltrés par la même prolifération. Paramètre et paracervix droits envahis.	La patiente devait poursuivre un traitement adjuvant en oncologie mais perdue de vue.	Patiente perdue de vue.
6	Hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale+ omentectomie + Un curage pelvien et lomboaortique.	Carcinosarcome utérin type tumeur mullerienne mixte maligne avec composante hétérologue chondroïdes. N0	Radiothérapie à la dose de 50 GY en 28 fractions	Patiente vivante, pas de récurrences.
7	Hystérectomie totale élargie associée à une annexectomie bilatérale et un curage pelvien iliaque externe bilatéral.	Tumeur mullerienne mixte maligne : carcinome endométrioïde de l'endomètre de grade I + un sarcome du stroma endométrial de haut grade. Atteinte paramétriale+ embolies vasculaire. N0	Pas de traitement adjuvant nécessaire	Pas de récurrence, patiente bien suivie, toujours vivante.
8	Colpohystérectomie totale avec une annexectomie bilatérale et un curage pelvien bilatéral.	Tumeur müllérienne mixte maligne associant un carcinome peu différencié, un Léiomyosarcome et un sarcome du stroma endométrial. N0	6 cures de chimiothérapie à base de carboplatine et taxol + une radiothérapie	Perdue de vue
9	Hystérectomie totale élargie avec une annexectomie bilatérale et une résection de la masse urétrale+ curage ganglionnaire pelvien et iliaque.	Tumeur müllérienne mixte maligne avec une différenciation hétérologue musculaire striée. Multiples adénopathies inguinales et iliaques externes et internes.	Une chimiothérapie avait été prévue	Patiente décédée.

## 2- Traitement Adjuvant :

Le traitement adjuvant consiste en une chimiothérapie mais dans la plupart du temps une radiothérapie associée. Le protocole peut varier d'une patiente à l'autre, selon le stade d'évolution de la maladie, l'état général. 55% de nos patientes ont reçu une radiothérapie post opératoire dont une patiente a bénéficié d'une curiethérapie barrage en association avec la radiothérapie, et 22% une chimiothérapie, 25% n'ont pas nécessité de traitement adjuvant, 1 patiente est décédée avant sa chimiothérapie, et 1 patiente a été perdue de vue refusant le traitement adjuvant.

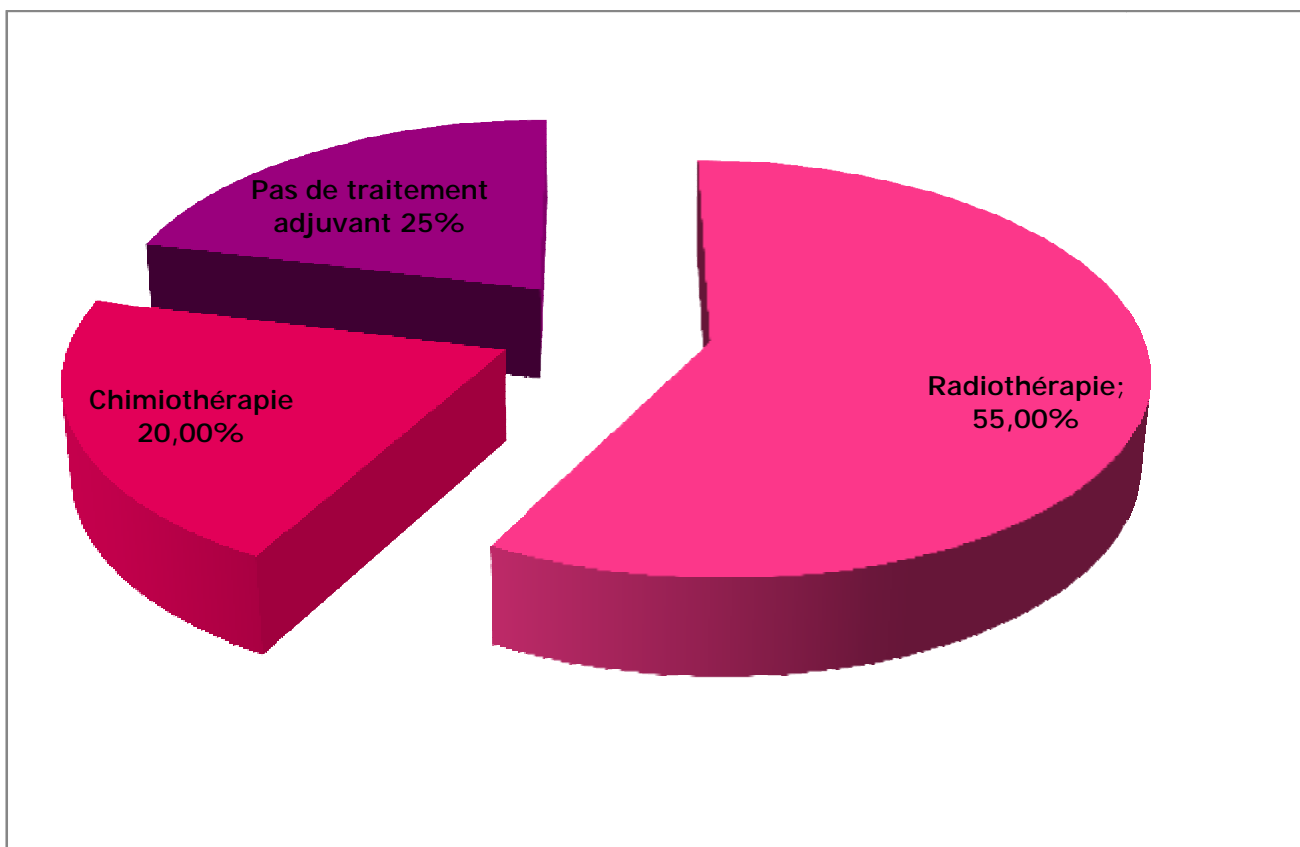


Figure 36 : Diagramme représentant en % le traitement adjuvant dont ont bénéficié les patientes.

# DISCUSSION

## I. EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE :

Les carcinosarcomes ou tumeurs mixtes müllérienne malignes (TMMM) sont des cancers rares de l'utérus. En effet, ces tumeurs représentent moins de 5 % de l'ensemble des tumeurs malignes du corps utérin. D'un point de vue histopathologique, ces tumeurs sont caractérisées par la présence d'une double différenciation maligne: l'une épithéliale (carcinomateuse) et l'autre mésenchymateuse (sarcomateuse). Ces tumeurs surviennent avec prédilection chez la patiente ménopausée. Elles paraissent le plus souvent primitives et se révèlent le plus fréquemment par des hémorragies génitales. A travers une étude rétrospective portant sur 9 cas de carcinosarcomes utérins au sein du service de gynécologie et obstétrique 1 du CHU de Fès, nous avons pu étudier les différentes caractéristiques de cette tumeur à savoir l'épidémiologie, l'aspect clinique et radiologique, ainsi que l'attitude thérapeutique.

### 1- Épidémiologie :

#### a- Fréquence :

Les carcinosarcomes sont des tumeurs rares, elles représentent moins de 5 % des cancers de l'endomètre selon les données épidémiologiques du National Cancer Institute [1] aux Etats-Unis et du Royal Mardsen Hospital en Grande-Bretagne [2]. Aux Etats-Unis, le programme national de surveillance épidémiologique du cancer (SEER, Surveillance, Epidemiology and End Results) collecte des données issues de registres représentant environ 28% de la population totale. On peut donc estimer l'incidence des carcinosarcomes en France à 300 nouveaux cas utérins par an. L'incidence annuelle est de 0,67 à 1,64 pour 100000 femmes selon des études menées par un nombre d'auteurs. [5, 6, 7].

Il s'agit de la tumeur de la femme ménopausée, son incidence augmente avec l'âge. Néanmoins, il existe de très rares cas de CS utérin chez la femme jeune. Olah et coll. rapportent en Angleterre une incidence annuelle de 1.23/100000 femmes [50]. Sengupta et coll. évaluent l'incidence en Jamaïque à 4.5 cas / Million d'habitant soit 9 cas / Million femmes. [51] .S. Brooks, dans une étude de 2677 cas étalée sur une période de 10 ans aux USA, trouve que les carcinosarcomes utérins représentent 8% des tumeurs primitives utérines malignes. [52]. Dans notre étude, les patientes ayant présentées un carcinosarcomes utérins sont toutes ménopausée avec un âge supérieur a 50 ans, ce qui concorde avec les données de la littérature. Les métrorragies sont le symptôme le plus souvent révélateur du diagnostic, ce qui a été le cas pour toutes nos patientes. Une patiente a présenté une pyorrhée associée à ces métrorragies et une autre, une hydrorrhée. Les CS peuvent également se révéler par des douleurs, une pesanteur pelvienne ou une masse tumorale extériorisée plus rarement ce qui a été retrouvé chez l'une de nos patientes. Aucun symptôme n'est spécifique. Les carcinosarcomes utérins restent un type histologique qui fait parti des sarcomes utérins, et qui représentent une double composante histologique, dans la littérature la fréquence des sous types histologiques des sarcomes utérins varie selon les séries et inclus les carcinosarcome utérins. (Tableau 7)

Tableau 7 : Répartition des types histologiques des sarcomes utérins dans différentes séries.

Séries	Nombre de patient	LMS		CS		SSE		Autres		Période
		N	%	N	%	N	%	N	%	
Olah 1991[131]	318	153	48	121	38	20	6	24	8	1967-1976
Pautier et al. 2000[141]	157	78	<b>50</b>	52	33	27	17	0	0	1976-1995
Benoit et al. 2005[144]	72	34	<b>47</b>	25	35	12	17	1	1	1966–2001
Koivisto-Korander et al. 2008[149]	100	39	39	40	40	21	21	0	0	1990–2001
SAMPATH et al. 2009[147]	3650	920	25	1877	52	544	15	309	8	1985-2005
Champetier et al. 2010[145]	111	49	<b>44</b>	45	41	17	15	0	0	1996-2007
Notre série	9	1	11.1	9	100	5	55,5	0	0	2013-2016

Les carcinosarcomes ne sont plus considérés comme sous types des sarcomes utérins dans la plupart des publications récentes [53-56], cela dit il est admis actuellement que les sarcomes du stroma endométrial constituent le type histologique le plus fréquent des carcinosarcomes utérins associé aux léiomyosarcomes puis aux adénocarcinomes et rhabdomyosarcome.

b- Age de survenue :

Le carcinosarcome utérin est un cancer rare qui touche le plus souvent voir toujours les femmes ménopausées essentiellement âgées de plus de 50 ans avec un pic de la courbe entre 56 et 80 ans.

D'après plusieurs études rétrospectives, notamment dans les hôpitaux de Clermont Ferrand, Nantes, ainsi que Rabat, portant respectivement sur 4 cas, 11 cas,

et un cas de femmes ménopausées présentant un carcinosarcome utérin, l'âge moyen de survenu est de 67 ans. Dans notre série, les âges extrêmes de nos patientes étaient de 56 et 80 ans. Les tranches d'âges les plus touchées sont la 6ème décennie et 7ème décennie avec une moyenne de 61 ans. Dans la littérature, l'âge varie avec les différents types histologiques de sarcomes en général le léiomyosarcome et le sarcome du stroma endométrial semblent intéresser plutôt la femme de la cinquantaine. Inversement, le carcinosarcome et l'adénosarcome paraissent survenir après 60 ans. [57,58].

## 2- Facteurs de risque :

Certaines études ont retrouvé comme facteur de risque de CS utérins l'obésité, l'utilisation d'une œstrogénothérapie, la nulliparité [59,60]. Au contraire Jonson et al qui ont répertorié 87 cas de CS n'a pas retrouvé l'obésité et la nulliparité comme facteur de risque (61). Un antécédent de radiothérapie pelvienne est également reconnu comme étant un facteur de risque [62] ainsi que l'utilisation de Tamoxifène en traitement adjuvant du cancer du sein [63] comme la montra une étude faite à l'institut Ouest Africain de lutte contre le cancer Université Cheikh Anta Diop, à propos d'un cas, concernant les effets et le rôle du Tamoxifène, traitement du cancer du sein, sur la survenue d'un carcinosarcome utérin. Il est important de faire le diagnostic histologique de CS en préopératoire afin d'effectuer un traitement optimal. La BE ainsi que le curetage biopsique et même les biopsies de lésions extériorisées comportent un nombre non négligeable de faux négatif.

### - La race Afro-américaine

L'incidence de survenue des carcinosarcomes utérins aux USA est plus de deux fois supérieure chez les femmes Afro-américaines par rapport aux femmes de race blanche:

- 11.1 cas pour 100 000 femmes Afro-américaines versus 4.9 pour 100 000 femmes blanches

Ratio des taux : 2.33 (IC95% 1.99-2.72).

Cette différence d'incidence se vérifie lorsqu'elle est ajustée à l'âge:

1.7 cas pour 100 000 femmes blanches et 4.2 cas pour 100 000 femmes afro-américaines ( $p < 0.05$ ).

Plusieurs auteurs dont Brooks et al [1], Sherman et al [29] se sont intéressés à la répartition raciale des sarcomes et rapportent une prédominance de ces tumeurs dans la race noire par rapport à la race blanche (risque multiplié par 3) surtout concernant les léiomyosarcomes. Ces résultats concordent avec les données des études menées par Brooks et coll. [64] HARLOW et collaborateurs [67], de Polednak et coll. [65] Arrastia et Coll. [66]. Dans notre situation, et notamment dans les cas étudié au service de gynécologie du CHU Hassan2, la confrontation de la survenue du carcinosarcome n'a pas été influencée par la couleur de peau. La question de race Afro-Américaine comme facteur de risque reste encore à prouver.

La Parité:

Dans la littérature, l'incidence des sarcomes utérins a été décrite comme plus élevée parmi les femmes non mariées par rapport aux femmes mariées. la littérature a montré plusieurs études de séries. La parité des carcinosarcomes utérins dans différentes séries est représentée dans le tableau suivant : *La parité des carcinosarcomes utérins*.

Tableau 8: la parité des sarcomes utérins dans différentes séries.

séries	Femmes Nullipares (%)	Femmes Multipares (%)	Femmes Paucipares (%)
Olah [131]. Kvale [68]. Et Alberktsen et al [66]. [67].	20	14	66
Schwartz. [69] [70] Kmayerhofer. [71]	28	20	52
GERACI et collaborateurs [72].	25	41.5	33.5
Haberal [73]	20	70	10
Notre série	10%	90%	0%

Dans notre série la parité n'était pas très variable 90% des patientes étaient multipares, 10% était nullipare. Et d'après POTIER l'incidence des sarcomes utérins qui inclus d'ailleurs les carcinosarcomes, n'est pas influencée par la parité.

L'obésité, l'hypertension artérielle, le diabète :

Ces facteurs sont mis en évidence dans les tumeurs müllérienne mixtes. [75]. L'obésité est un facteur de risque potentiel des carcinosarcomes utérins, en effet Schwartz et Al [76] ont rapporté une fréquence plus élevée chez les patientes ayant un indice de masse corporelle supérieur à 27 kg/m<sup>2</sup>. Nous n'avons pas pu étudier ce facteur en raison des dossiers souvent incomplets, mais de ce qui a été mentionné, 2 patientes sur les 9 sont obèses. Quant à l'hypertension artérielle, 45% des patientes dans notre série, présentent une HTA et sont mis sous traitement antihypertenseur et suivi par un cardiologue. 2 patientes présentent un diabète et sont mises sous ADO.

L'hormonothérapie prolongée par œstrogène (supérieure à 10 ans) :

Plusieurs études [75-78] ont constaté que les femmes soumises à une exposition prolongée aux œstrogènes d'origine endogène ou exogène non contrebalancés par la progestérone, présentaient un risque plus élevé de

carcinosarcomes utérins. Ainsi les facteurs connus pour augmenter l'exposition aux œstrogènes endogènes, et exogènes sont reconnus comme facteurs de risque, tandis que les facteurs augmentant l'exposition à la progestérone ou diminuant l'exposition aux œstrogènes ont un effet protecteur.

OR=6.6 (IC95% 1.1-38) [79]

Un antécédent de tabagisme :

Seul Schwartz et al [76] ont étudié l'association tabac-sarcome utérin, ils ont décrit un risque plus faible de survenue des LMS dans le groupe des patientes fumeuses, le tabac aurait un effet protecteur par la diminution de l'activité ostrogénique au niveau cellulaire et par la survenue précoce de la ménopause. Ce paramètre n'a aucune influence sur les carcinosarcomes, et ce qui est confirmé dans notre série puisque toutes nos patientes n'ont pas d'habitude tabagique.

OR= 2.7 (IC 1.1-6.8) [79].

Une exposition prolongée au Tamoxifène

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

Il est clairement établi à ce jour, que le Tamoxifène augmente de manière significative le risque d'adénocarcinome de l'endomètre chez les femmes traitées par cette hormonothérapie après un cancer du sein [80, 81,82].

Les premiers cas de cancers de l'utérus développés sous Tamoxifène ont été rapportés par KILLACKEY et collaborateurs en 1985 : il s'agissait d'adénocarcinome de l'endomètre bien différenciés. [83], ainsi la possibilité de survenue de tumeurs au pronostic plus péjoratif sous tamoxifène semble se vérifier. Plusieurs cas de

carcinosarcomes utérins sous Tamoxifène ont été rapportés depuis dans la littérature. [84-89] avec une influence de la dose reçue et de la durée d'exposition.

Le Tamoxifène favorise la survenue de carcinosarcomes utérins, plusieurs cas ont été rapportés [90,91]. Notamment dans l'article de Kloos *et al.* [90], 5 cas sont décrits. La médiane de temps d'exposition était de 9 ans (7-20 ans) et le diagnostic de carcinosarcome a été porté 9 ans après le début du traitement (7-20 ans). Plusieurs études de cas ont montré l'influence du Tamoxifène, qui est un traitement connu du cancer du sein, sur la survenue des carcinosarcomes utérins.

L'étude d'un cas qui a été faite au service de gynécologie obstétrique de l'hôpital Mohamed V de rabat, Il s'agissait d'une patiente âgée de 75 ans qui avait pour antécédent, un cancer du sein T4N0M0 à l'âge de 65ans, pour lequel elle a eu une intervention de Patey du sein gauche. Le type histologique était un carcinome canalaire infiltrant de grade II. Une hormonothérapie antiestrogénique par Tamoxifène, à la dose de 20mg/j, a été indiquée du fait de la positivité des récepteurs hormonaux. Après cinq ans de prise régulière de ce traitement, la patiente consultait pour algies pelviennes chroniques évoluant depuis plus de six mois.

L'examen physique a retrouvé un utérus hypertrophique et mobile. L'échographie pelvienne a confirmé cette hypertrophie utérine suspecte avec la présence d'une volumineuse image intracavitaire faisant 11/8cm. Une TDM thoraco-abdomino-pelvienne avait révéler un volumineux processus lésionnel mesurant 11/8 cm envahissant le myomètre avec présence d'une hématométrie de plus de 10 cm de grand axe au niveau cervico-isthmique. Le premier cas de carcinosarcome utérin développé sous Tamoxifène a été rapporté en 1988, par Hardell [8]. Les mécanismes moléculaires de l'effet oncogène du Tamoxifène ne sont pas encore clairement établis. Cependant, il est probable que les lésions débutent au niveau du

stroma endométrial. En effet, en raison de probables interactions entre le stroma et l'épithélium dans la régulation hormonale de la croissance cellulaire endométriale, des mécanismes modulés par des facteurs de croissance autocrines et paracrines, présentes au niveau des cellules stromale adjacentes, sont probablement impliqués dans la pathogénie du cancer endométrial.

Compte tenu de l'origine vraisemblablement monoclonale, notamment épithéliale, des carcinosarcomes [91], l'effet oncogène du Tamoxifène concernant ces derniers est semble-t-il identique à celui impliqué dans la pathogénèse de l'adénocarcinome. Contrairement aux adénocarcinomes de type endométrioïde, le pronostic des carcinosarcomes utérins est péjoratif avec une probabilité de survie à cinq ans de l'ordre de 30 %, tous stades confondus.

Une autre étude de la littérature faite au service de chirurgie et centre de lutte contre le cancer Jean Perrin à Clermont Ferrand a rapporté 4 cas de patientes ayant présenté une tumeur mullerienne mixte maligne après traitement au Tamoxifène. Il s'agissait d'un adénosarcome et trois carcinosarcome, dont l'un homologue et les deux autres hétérologues associant une composante liposarcomateuse, chondrosarcomateuse, et rhabdomyosarcomateuse.

L'influence de la dose et de la durée d'exposition :

La notion de durée d'exposition de deux ans avancée par Van Leeuwen et Al [92], a été confirmée par Bergman et Al. [9] puis Clément et Al. [93]. Les auteurs ont en effet illustré que le risque de carcinosarcomes utérins aux stades III et IV-FIGO augmente dès la seconde année de traitement par Tamoxifène, comparativement aux patientes ne recevant pas de traitement (17,4 % vs 5,4 %). D'autres équipes ont indiqué pour leur part, qu'un second seuil pouvait être fixé à cinq ans, en rapportant respectivement un risque relatif de 1,52 et 1,5 pour une durée de traitement

inférieure à cinq ans et un risque de 4,06 et 6,09 quand cette durée excède cinq ans.

Plus récemment, la notion de durée d'exposition est corrélée à la dose de principe actif reçue par les patientes. À ce titre, Van Leeuwen et Al ont estimé que le seuil de traitement de deux ans correspond à une dose cumulée de 15 g de Tamoxifène [93]. Plusieurs études ont depuis corroboré cette donnée, voire rapporté des cas de carcinosarcomes pour des doses moins importantes de Tamoxifène ; ainsi Arénas et al. [94] retrouvent lors d'une revue rétrospective de 65 cas, une dose seuil inférieure de moitié.

#### Types histologiques :

La plupart des études publiées sur le lien de causalité entre le tamoxifène et la survenue de sarcomes utérins incluait encore les carcinosarcomes comme sous type des sarcomes utérins. Ainsi les tumeurs mixtes müllériennes malignes constituaient habituellement les tumeurs les plus courantes (50 % des cas) alors que les léiomyosarcomes et les sarcomes du stroma endométrial sont retrouvés dans seulement 25 % des cas [93] [94] et 10 % à 15 % des cas respectivement [95]. La revue de la littérature réalisée en 2006 par Arenas et al. [94], contrairement à une étude française publiée par Pautier et al. [96] qui retrouve 50 % de léiomyosarcomes, et 17 % de sarcomes du stroma endométrial lors d'une étude rétrospective menée entre 1976 et 1995.

Dans notre série, aucune patiente n'avait d'antécédents de prise de tamoxifène.

Tableau 9 : Tumeurs mixtes müllériennes malignes de l'utérus développées sous tamoxifène : revue de la littérature.

Auteur	Nombre de cas	Âge (ans)	Tamoxifène	Stade FIGO			Suivi	
			Posologie (mg)	Durée (mois)	Dose totale (g)			
Hardell [8]	1	55	40	72	86	NR	NR	
Altaras [9]	1	82	20	108	65	NR	Décès à 30 mois	
Seoud [10]	1	86	20	24	14,4	III a	NR	
Clarke [11]	1	83	20	108	65	I	RC à 2 ans	
Magriples [12]	2	71	40	12	14,4	IV b	Décès à 12 mois	
		70	40	54	65	I b	RC de 36 mois	
Fisher [13]	2	54	20	42	25	II b	Décès à 5 mois	
		62	20	66	39,6	I b	NR	
Silva [14]	1	56	20	60	36	I b	RC à 24 mois	
Friedrich [18]	1	73	30	90	81	IV	Décès à 6 mois	
Kloos [25]	5	50	20	60	36	III b	Décès à 24 mois	
		69	20	96	57,6	IV a	RC de 24 mois	

#### La Ménopause :

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

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 [97].

Dans notre série, 100% des patientes étaient ménopausées au moment du diagnostic rejoignant les données de la littérature. Dans le groupe des LMS, 80% des

patientes étaient ménopausées, le taux est de 100% dans celui des sarcomes endométriaux. Le statut ménopausique des types histologiques des carcinosarcomes utérins dans différentes séries est représenté dans le tableau suivant :

Tableau 10 : études portant sur le facteur de risque ménopause et le type histologique le plus fréquent.

Serie	Femmes ménopausées	
	%	Type histologique le plus fréquent
Benito et Al (2010) [98]	100%	Les tumeurs müllériennes mixtes malignes
CHAMPETIER [99] 2011	64	Carcinome endométrioide
HAREBAL[101] 15 August 2003	32	Nr
NOTRE SERIE 2013-2016	100	Tumeurs müllériennes mixtes malignes type carcinome endométrioide.

#### Un antécédent d'irradiation pelvienne

Dans l'étude de Meredith *et al.* 1986 [102], les patientes au diagnostic de cancer de l'endomètre ayant un antécédent de radiothérapie pelvienne ont plus fréquemment un carcinosarcome qu'attendu : 17% au lieu des 3% habituels. L'effet cancérigène provoqué par l'irradiation a été un sujet de controverse et de discussion. En effet, LORIGAN et collaborateurs ont suggéré que pour que le rayonnement provoque la transformation maligne, les dommages à différentes cellules doivent être suffisants pour causer la mutation génétique mais insuffisants pour causer la mort de cellules ; une situation qui surgit apparemment aux marges du champ de rayonnement. [103]. Des publications anciennes ont fait état d'une augmentation du risque de cancer utérin après irradiation pelvienne à fortes doses à fortiori à visée curative. Une irradiation à faible dose à visée hémostatique même pour une pathologie bénigne peut générer ce cancer radio induit. [103, 104].

D'ailleurs, selon l'étude de STROM, le risque relatif de malignité secondaire a augmenté avec le temps pour les organes situés près et à une distance intermédiaire du col utérin. Ce risque peut persister même après des intervalles libres très espacés pouvant aller jusqu'à 30 ans après la radiothérapie. [105]. YU a signalé que 10 cas de tumeurs müllériennes mixtes malignes secondaires ont été révélés dans un délai de 5-19 ans après la radiothérapie pour un cancer du col utérin. [107]. Sur le plan anatomopathologique, l'aspect histologique type carcinosarcome était le type histologique le plus fréquemment rapporté dans les séries étudiant tous les types histologiques de tumeurs survenues après radiothérapie pour tumeur du col utérin avec un taux avoisinant les 35%[45, 55]. L'incidence des carcinosarcomes radio induit rapportés dans la littérature est de 0,5 à 0,8%. [53, 56]. Dans notre série de cas, nous n'avons rapporté aucun antécédent d'irradiation pelvienne, chez nos patientes présentant un carcinosarcome utérin.

## II- ETUDE CLINIQUE :

Le diagnostic de carcinosarcome 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 hystérectomie.

### A-Circonstance de découverte :

La survenue de métrorragies post-ménopausiques est le mode de révélation principal des carcinosarcomes utérins, suivie de la découverte d'une masse pelvienne ou de l'apparition de douleurs pelviennes. Le diagnostic est obtenu par hystéroscopie curetage ou biopsies. Les carcinosarcomes utérins sont localisés à l'endomètre lors du diagnostic dans 43.8% des cas. Cette différence de présentation est significative dans l'étude comparative de Jonson [3]. Habituellement il n'existe pas de symptomatologie fonctionnelle spécifique aux carcinosarcomes utérins, néanmoins les signes cliniques les plus fréquemment retrouvés dans la littérature sont par ordre décroissant :

#### Les hémorragies génitales :

Elles constituent le maître symptôme des carcinosarcomes utérins commun à tous les types histologiques, il peut s'agir de ménométrorragies ou d'irrégularités menstruelles non spécifiques chez la femme non ménopausée, ou de métrorragies post ménopausiques (144, 137,138). Classiquement il s'agit de métrorragies spontanées, indolores, souvent abondantes et répétées.

On les retrouve chez 76% des patientes de la série d'Olah [108] ; 70% des patientes de la série turque de D. Etiz [109]; 73% des patientes de la série de Lennart [110] et 58% de la série de A. Haberal [167].

Nos résultats vont dans le sens des données de la littérature car 100% de nos patientes présentaient des métrorragies et toutes après la ménopause, ceci se

conçoit aisément vu la prédominance des risques à cet âge critique, que présentent les patientes exposées aux hormonothérapies, FDR cardio vasculaire à savoir le diabète l'HTA, et l'obésité, que 3 de nos patientes ont présenté.

#### Douleur abdomino- pelvienne :

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

Ce symptôme est retrouvé chez 44.4% de nos patientes, à une fréquence plus importante que celles des autres séries telles celle de Olah (27%) [108] et la série d'Etiz (16%) [110].

#### Leucorrhées ou Pyorrhées:

Environ 10% des carcinosarcomes utérins s'accompagnent de leucorrhées fétides [111], c'était le cas d'une seule patiente dans notre série. On a aussi la possibilité de retrouver une pyorrhée, ce qui a été le cas pour une de nos patientes.

#### Troubles urinaires par compression :

À type de pollakiurie, dysurie, impériosité mictionnelle.

#### Troubles digestifs par compression :

A type de ténesmes, épreintes, constipation terminale, fausse diarrhée, et faux besoins. Dans notre série, aucun des patientes n'a présenté de signes urinaires, ou encore digestifs.

#### Autres symptômes :

Une altération de l'état général avec amaigrissement, une asthénie physique; une anorexie globale, non sélective; un syndrome anémique; une fébricule. 33.3% des patientes incluses dans notre série se sont présentées d'emblée avec une altération de l'état général associée aux métrorragies post ménopausique.

Métastases révélatrices :

Le carcinosarcome utérin peut être découvert à un stade avancé avec métastases pulmonaires, hépatiques, osseuses ou cérébrales.

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

Les léiomyosarcomes se présentent plus souvent comme une volumineuse masse pelvienne ou abdomino pelvienne à croissance rapide, accompagnée de douleurs pelviennes qui s'associe à un sarcome et un carcinome endométtrial, cas de l'une de nos patientes chez qui nous avons retrouvé des métastases pulmonaires. Il peut s'agir d'un sarcome endométtrial de bas grade associé a une composante rhabdomyosarcomateuse et chondrosarcomateuse. Notre série a donc montré que les tumeurs mullerienne étaient source de métastases révélées lors du bilan d'extension, à la TDM TAP chez 77.7% de nos patientes. (Tableau 11)

Tableau 11 : Etudes comparatives portant sur les signes d'appels du CSU

Auteurs	Signes d'appels				
	Hémorragie génitale	Algies pelviennes	Leucorrhées pyorrhées	Autres symptômes AEG, Amaigrissement, Asthénie, Anémie.	Métastases révélatrices
Nayak et Al [108] 2017	80%	5%	18%	5%	Nr
Haberal (101) 2003	58%	25%	Nr	Nr	Nr
Benito [98] 2010	90,2%	6,5%	10%	10%	Nr
Notre série (2013-2016)	100%	33.3%	22.2%	33.3%	77.7%

## B- Délai diagnostic :

Variable allant de 06 mois à plus d'une année dans la série d'Olah [50].

Dans notre série, la durée moyenne d'évolution de la symptomatologie clinique était de 3 mois avec des extrêmes allant de un mois à un an. Ce qui rejoint les données rapportées dans la littérature notamment par l'étude de Gonzalez Bosquet et al. [112], dans une série portant sur 93 cas de carcinosarcomes, 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. Ce long délai trouve plusieurs explications a savoir que les premières manifestations sont souvent discrètes, d'installation progressive et d'allure bénigne, ainsi les métrorragies constituent le symptôme initial le plus fréquent, et il est souvent considéré comme important par le praticien et le conduit à faire une biopsie d'une lésion suspecte. Et la pudeur des femmes âgées qui les conduit à repousser le moment de se faire examiner.

## C- Examen clinique :

L'examen d'une patiente atteinte d'un carcinosarcome utérin revêt non seulement une importance de diagnostic mais oriente à cette étape la thérapeutique et voir le pronostic. Il a pour but de préciser les caractères de la tumeur et des néoplasies associés, de préciser l'état du terrain, d'évaluer la gravité des tares associées, et d'éliminer une contre-indication chirurgicale.

### 1- Examen gynécologique :

L'examen doit se faire sur une table gynécologique, avec un bon éclairage, vessie et rectum étant vides. Il a pour but d'identifier et préciser les caractères de la tumeur et des néoplasies associés si elles sont visibles, de préciser l'état du terrain,

d'évaluer la gravité des tares associées et d'éliminer une contre indication chirurgicale, d'avoir un premier aperçu du diagnostic.

L'examen au spéculum peut visualiser une masse polypoïde endo utérine accouchée par le col [113,114, 50], comme ca été le cas pour une de nos patiente, pour laquelle, lors de l'examen au speculum nous avons objectivé une tumeur rouge lisse accouchée par le col de 3cm. Dans 78 % des cas au toucher vaginal, l'utérus apparaît augmenté de volume, à contours irréguliers. [113,114]. Dans notre série, 100% des cas ont un utérus augmenté de taille. Nos résultats sont donc en concordance à ceux retrouvés dans la littérature. 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 [50]. Et il en est de même pour notre série. Si le diagnostic est tardif, en phase métastatique, l'examen clinique peut retrouver une ascite, une hépatomégalie ou des adénopathies inguinales ou sus claviculaires.

## 2- Examen général :

L'examen général doit être complet et doit apprécier l'état de tous les appareils à la recherche d'une contre-indication à la chirurgie. Dans notre étude, 77% des cas de nos patientes avaient un état général conservé, 33% une altération progressive de l'état général.

### III- ETUDE PARACLINIQUE :

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

L'exploration des symptômes décrits débute par un examen clinique complet, général, abdominal et gynécologique.

On s'oriente ensuite vers les examens complémentaires des moins au plus invasifs et coûteux : échographie pelvienne par voie abdominale et endovaginale, puis en fonction des anomalies retrouvées, on peut réaliser une hystéroscopie, un complément d'imagerie abdominopelvienne par tomodensitométrie, ou mieux encore une IRM pelvienne. Avec comme bilan d'extension, une TDM TAP, une radiographie pulmonaire, scintigraphie osseuse, et échographie abdominale.

#### A- Echographie pelvienne :

L'échographie pelvienne est peu spécifique, elle peut mettre en évidence un gros utérus hétérogène, une masse utérine sans pouvoir préciser la malignité ou une masse pelvienne dont il est difficile de préciser l'origine annexielle ou utérine. [74, 84, 86]. Une augmentation rapide de la taille d'un fibrome et une image de myome en nécrobiose peuvent être trompeuse. [88].

L'échographie endovaginale couplée au Doppler couleur montre une richesse de la vascularisation qui, contrairement à d'autres lésions, n'est pas synonyme de malignité et ne permet pas de distinguer fibrome et sarcome [115]. Mais elle

pourrait être intéressante en évoquant le diagnostic d'une tumeur invasive. Dans notre série, le diagnostic de carcinosarcome a été évoqué dans 100% cas à travers l'échographie pelvienne, en montrant un utérus augmenté de taille avec une image en endocavitaire échogène hétérogène, dopplérisée chez certaines patientes.(Figure 38)

Le challenge est donc d'avoir un diagnostic préopératoire des carcinosarcomes utérins, les méthodes d'imagerie telles que l'échographie, le doppler couleur, la tomodensitométrie (TDM) et l'imagerie magnétique (IRM), peuvent apporter quelques éléments orientant vers la nature sarcomateuse et carcinomateuse d'une lésion. Cependant, aucune méthode ne peut conduire à un diagnostic préopératoire précis si ce n'est la biopsie de l'endomètre.

Certaines études dont celle de Kim et al [116] 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 intra murale aux contours mal définis
- Une volumineuse masse intracavitaire hétérogène aux limites irrégulières. (Figure 37)
- Un épaissement diffus du myomètre.

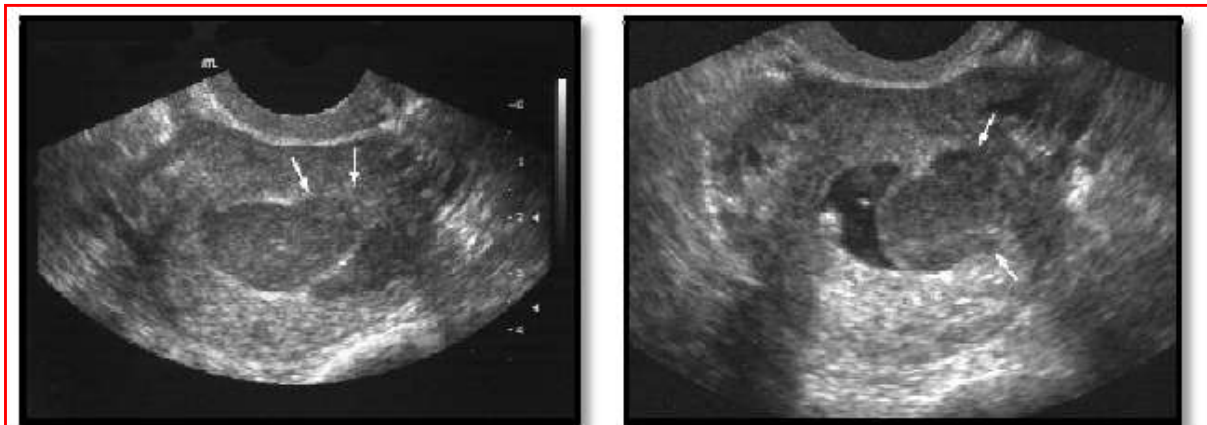


Figure 37: Masse hypoéchogène hétérogène aux limites irrégulières, avec infiltration du myomètre (flèche)

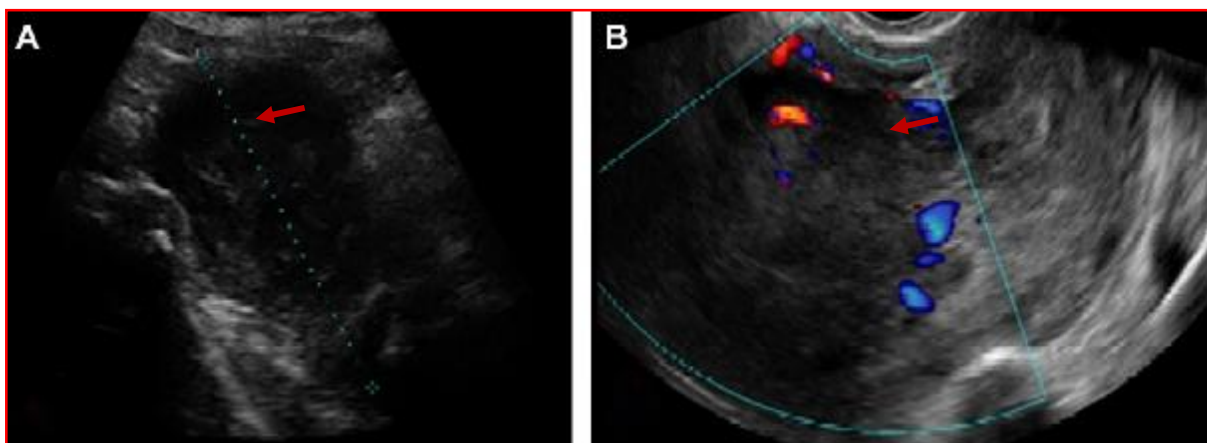


Figure 38. Échographie pelvienne sus-pubienne (A), endovaginale (B) : image intracavitaire échogène hétérogène (Flèche rouge), vascularisée dont les limites avec le myomètre semble interrompue par endroit

## B- Echo 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 vasculaires permettant la différenciation entre pathologies bénignes et malignes (Figure 39).

En 2009, Alcazar et al ont rapporté que le volume de l'endomètre, VI et VFI étaient significativement plus élevés dans les affections malignes vs bénignes. Très peu d'études se sont penchées sur l'intérêt de la 3D-PDA dans le diagnostic préopératoire des carcinosarcomes utérins en raison de leur incidence très faible. Les premiers résultats sont prometteurs mais doivent être confirmés. Pour Kurjak et al [117], quand une valeur seuil d'IR < 0.40 est utilisée, la sensibilité de cette technique pour discriminer les carcinosarcomes des fibromes est de 90.82% avec une valeur prédictive positive de 71.43% et une valeur prédictive négative de 99.96%. Dans notre série, les résultats de l'écho doppler ont été rapportés chez 5 patientes sur 9, et dans les 5 on note une hyper vascularisation. L'IR n'a pas été calculé.

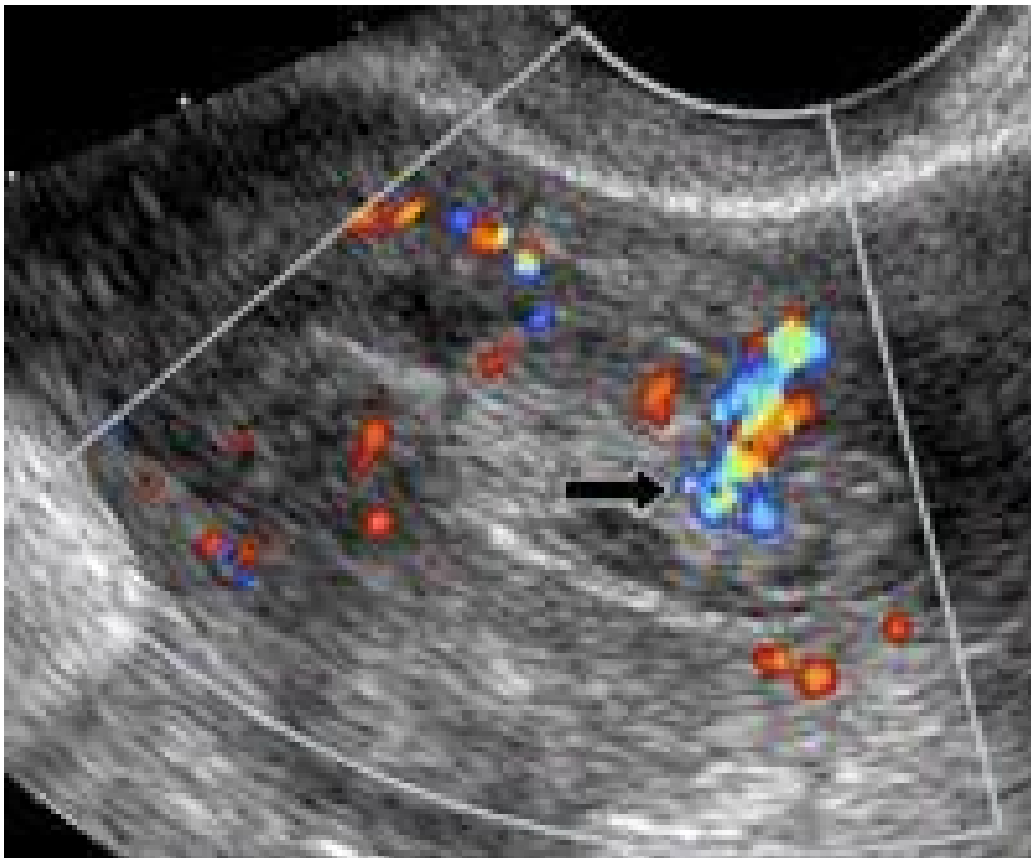


Figure 39 : Vascularisation anormale au niveau de l'épaississement endométrial à l'écho-doppler couleur [218]

### C- Hystéroskopie :

Elle peut être indiquée dans le bilan de métrorragies et pour faire une biopsie dirigée. Les signes sont peu spécifiques, elle peut montrer des aspects variables d'une tumeur polypoïde siège de végétations ou des bourgeonnements irréguliers avec des remaniements nécrotico hémorragiques. [119,120]. L'aspect endoscopique est rarement évocateur de carcinosarcome, c'est le résultat anatomopathologique des biopsies réalisées au cours de l'examen qui pose le diagnostic. Elle a été réalisée chez 6 patientes, associé à une biopsie de l'endomètre qui a confirmé le diagnostic de carcinosarcome uterin, sans pour autant nous en donner le type histologique pour toutes les patientes. (Figure 40)



Figure 40 : HSC prise chez une patiente du service de gynécologie obstétrique 1 au CHU Hassan 2 de Fès en Avril 2018 : étude anatomopathologique de la biopsie révélant un carcinosarcome utérin.

## D- Cytologie et Histologie et immunohistochimie :

### Prélèvements cytologique :

Ils peuvent être conventionnels sur l'exocol et l'endocol, ou orientés par diverses techniques de prélèvements endo-utérins. Les techniques cytologiques se heurtent aux difficultés liées au mode d'exfoliation de l'endomètre et à l'identification des états pathologiques. La desquamation endométriale varie en fonction de l'état hormonal et de l'âge des patientes, et la reconnaissance des cellules tumorales peut-être gênée par l'inflammation et la nécrose qui accompagnent parfois les carcinosarcomes utérins. Le prélèvement cytologique endométrial a une totale innocuité et il est bien supporté par la patiente.

Il peut être fait par balayage ou brossage, l'étude cytologique permet de diagnostiquer les cancers épithéliaux de l'endomètre avec une sensibilité variant de 75 à 100% selon l'étude faite par C. Bergeron [15]. Le prélèvement cytologique peut aussi permettre 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 [128], seuls 15% de LMS et 5% de SSE ont été diagnostiqués correctement grâce à une cytologie endométriale. Dans notre série, aucune patiente n'a bénéficié d'une cytologie endométriale.

### Prélèvements histologiques :

La pierre angulaire du diagnostic préopératoire des tumeurs utérines est le prélèvement endométrial. On peut aussi réaliser en consultation lors de l'examen sous speculum, la biopsie d'une lésion accouchée par le col pour les formes de carcinosarcomes polyploïdes à développement endocavitaire. Le curetage après dilatation, qui nécessite une anesthésie générale a longtemps été considéré comme la méthode de référence pour prélever la muqueuse endométriale mais il est

actuellement beaucoup moins pratiqué, il est réservé aux cas où on ne peut obtenir un matériel suffisant en ambulatoire, en raison d'une sténose cervicale par exemple.

Dans notre série, 6 patientes ont bénéficié de cet examen qui a permis de poser un diagnostic préopératoire confirmé par la suite à l'examen anatomopathologique de la pièce d'hystérectomie et une étude immunohistochimique qui révèle l'expression de la tumeur.

Cependant, la biopsie d'endomètre, à l'aveugle peut passer à côté d'une lésion maligne. Seule l'hystéroscopie avec biopsie orientée permet un dépistage avec fiabilité. L'hystéroscopie explore la cavité utérine dans sa totalité, permet de diagnostiquer des lésions focales et de faire des biopsies dirigées. Elle complète le bilan préopératoire en recherchant en particulier une extension à l'endocol.

Dans notre série, une hystéroscopie diagnostique avec biopsie de la masse a été effectuée chez 66,6% des patientes pour expliquer les métrorragies post ménopausiques, qui a ainsi permis de poser le type histologique du carcinosarcome utérin dans 55,5% des cas. La sensibilité de la biopsie endométriale ou du curetage après dilatation pour détecter des éléments sarcomateux est inférieure à celle des carcinomes de l'endomètre car ils ne permettent qu'une simple abrasion de la muqueuse endométriale ne permettant pas le diagnostic des sarcomes dérivant du muscle utérin ou du mésenchyme.

Une des plus importantes études rétrospectives menées par Bansal et al [129] portant sur l'intérêt des prélèvements endométriaux dans le diagnostic préopératoire des carcinosarcomes utérins, la notion de tumeur invasive a été évoquée chez 86% des patientes avec sarcome utérin tandis que le diagnostic histologique correct n'a été rendu que dans 64% des cas, le taux avoisinait les 81% pour les tumeurs utérines épithéliales. Ainsi les auteurs concluaient que contrairement aux carcinomes endométriaux, le prélèvement endométrial était moins précis pour prédire le diagnostic histologique final des patientes atteintes.

Immunohistochimie :

Le contingent carcinomateux est généralement positif pour les anticorps anti-cytokératines. On peut retrouver une expression des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone, mais aussi de la vimentine. L'élément sarcomateux est positif pour la vimentine et selon la différenciation pour l'alpha-actine (muscle lisse), la myogénine (muscle strié), le PS 100 (cartilage). L'expression des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone et des cytokératines est aussi décrite. Dans notre série, l'étude immunohistochimique chez 5 patientes exprime les anticorps anti-CK, 3 patientes expriment les récepteurs œstrogènes, 4 patientes expriment le CD10, 3 patientes expriment la Desmine et la myogénine, et 2 patientes expriment les anticorps anti-vimentine, ce qui est en concordance avec les études faites concernant les résultats immunohistochimiques des carcinosarcomes.

Dans les cas d'analyse difficile, l'immunohistochimie aidait à distinguer les contingents carcinomateux et sarcomateux comme on a pu le voir dans une étude de cas faite à l'université de médecine de Claude Bernard de Lyon. Les marqueurs épithéliaux (pancytokératine et E-cadhérine) étaient exprimés de façon constante dans le contingent épithélial, alors qu'ils l'étaient peu dans le contingent sarcomateux (expression focale dans 44% et 27% des cas).

Ainsi, après analyse morphologique et immunohistochimique, 3 groupes morphologiques ont été identifiés: (Figure 41)

- Un groupe dans lequel deux contingents étaient mélangés mais bien identifiables
- Un groupe dans lequel les deux contingents étaient mélangés mais avec des zones de transition d'aspect « indifférencié » sur la coloration standard. Dans ces zones, l'expression des marqueurs épithéliaux était diminuée et il existait une expression des marqueurs de l'EMT.
- Un groupe dans lequel les deux contingents étaient bien séparés.

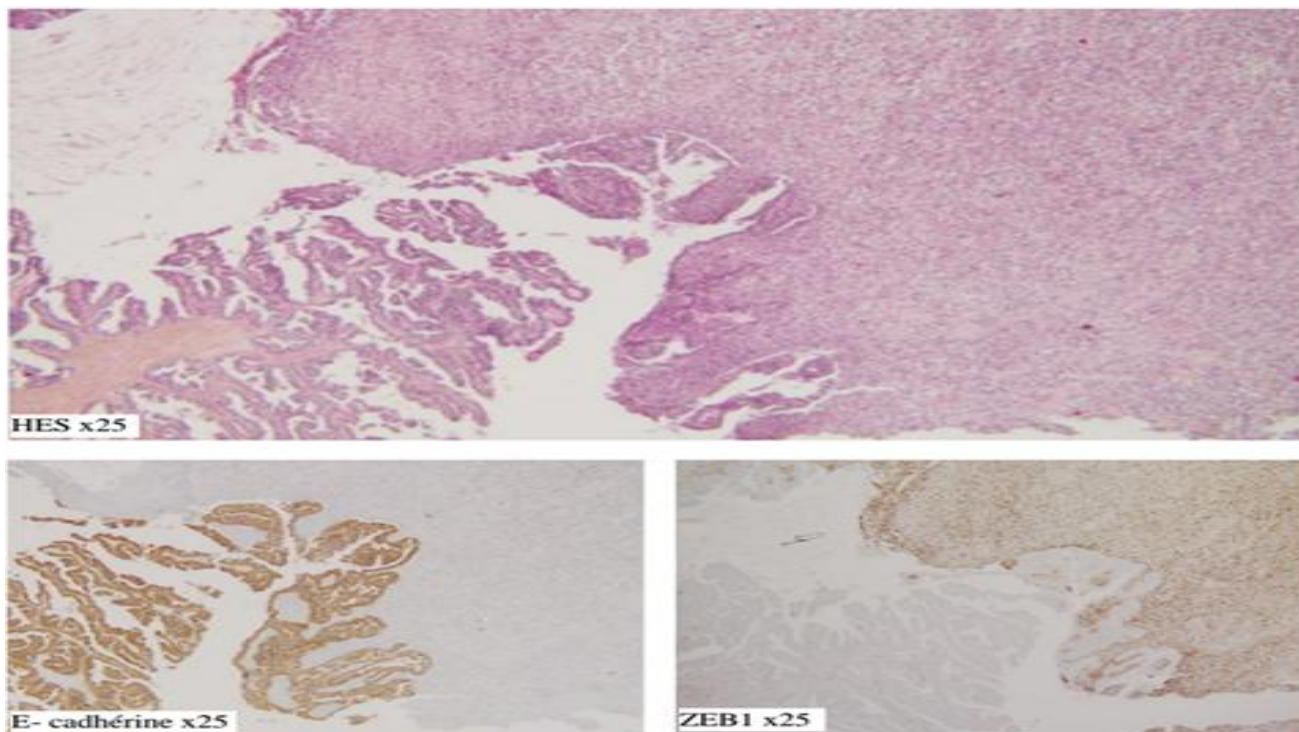


Figure 41 : Image anatomopathologique de l'université Claude Bernard :

Aspect histologique et immunohistochimique d'un cas de carcinosarcome avec les deux contingents séparés. Les contingents sarcomateux et carcinomateux sont bien séparés sur la coloration standard. Ces deux contingents sont bien distincts en immunohistochimie : le contingent carcinomateux à droite exprime la E-Cadhérine mais pas ZEB1, et le sarcomateux à gauche exprime ZEB1 mais pas la E-Cadhérine.

## VII- BILAN PRE THERAPEUTIQUE

### A- Bilan d'extension :

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

Dans notre série, le diagnostic de carcinosarcome utérin était connu en préopératoire avec une preuve histologique chez 7 de nos patientes grâce aux prélèvements histologiques (curetage et hystéroscopie avec biopsie).

La confirmation du diagnostic en post opératoire par l'analyse anatomopathologique de la pièce opératoire d'hystérectomie, nous a permis de nous prononcer sur un éventuel traitement adjuvant. Cette difficulté à obtenir un diagnostic préopératoire correct des carcinosarcomes a fait l'objet de plusieurs études : Dans la série de Gonzalez-Bosquet et al. [130] le diagnostic de carcinosarcome a également attendu l'analyse histologique de la pièce d'hystérectomie dans 52,6 % des cas, et dans celle de Nickie-Psikuta [131], regroupant 310 sarcomes utérins dont les carcinosarcomes utérins, dans 80 % des cas. Sagae et al [128] ont rapporté dans leur série que 65% des LMS et 75% des SSE étaient diagnostiqués comme léiomyomes bénins et c'est l'étude anatomopathologique de la pièce opératoire qui a redressé le diagnostic. L'apport des prélèvements histologiques en matière de carcinosarcome utérin reste très limité avec un taux non négligeable de faux-négatif. Cette faible sensibilité s'explique par le fait que la biopsie d'endomètre, qu'elle soit réalisée à la curette tranchante ou par résection hystéroscopique, ne réalise qu'une abrasion de la muqueuse endométriale et ne permet pas le diagnostic des carcinosarcomes à développement intramural. Ceci dit, un bilan d'opérabilité reste nécessaire

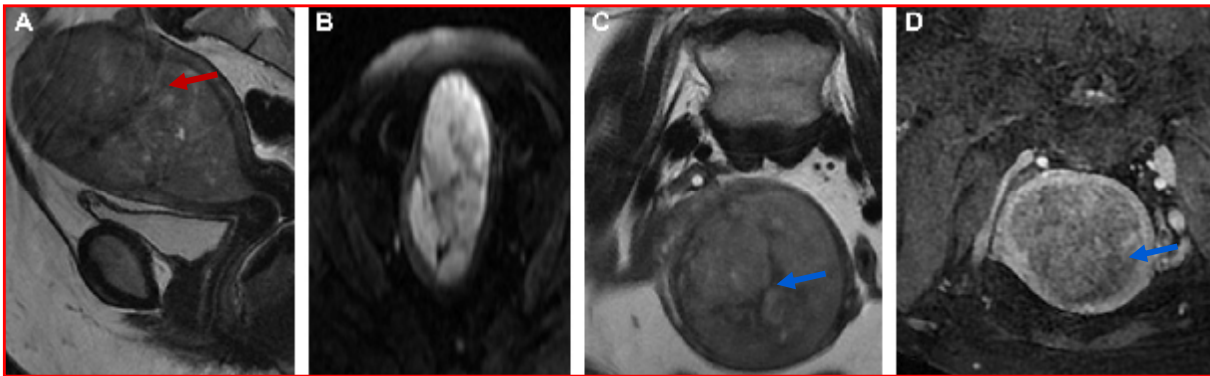
a- IRM pelvienne :

L'aspect de l'IRM typique dans un carcinosarcome utérin est volumineuse masse endo-utérine en hétérosignal avec une zone périphérique en hyposignal T1 et hypersignal T2 rehaussée de façon hétérogène après contraste. Cette masse présente une extension quasi-totale par endroits dans le myomètre avec une possible extension extra-utérine.

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 (Figure 42). Lorsque le SSE infiltre le myomètre, des bandes intercalaires d'hyposignal correspondant au myomètre sain apparaissent en séquence pondérée T2.

Dans une étude comparative entre les aspects IRM des SSE et des carcinomes endométriaux, Ueda et al [121] ont conclu que le SSE apparait fréquemment comme une tumeur plus large aux limites irrégulières avec une extension intramyométriale nodulaire se rehaussant précocement et de manière plus intense que les carcinomes endométriaux (Figure 42).

On note que dans notre série, les 9 patientes ont bénéficié d'une IRM pelvienne, qui a pratiquement objectivé le même aspect à savoir une volumineuse masse endo-utérine en hétérosignal avec une zone périphérique en hyposignal T1 et hypersignal T2 rehaussée de façon hétérogène après contraste, avec envahissement de plus de 50% du myomètre, et des zones de liquéfactions, et zones hémorragiques par endroits pour certaines de nos patiente



**Figure 42** : IRM pelvienne. Séquences sagittales T2 (A), diffusion (B), axiale T2 (C), axiale T1 FAT SAT C+ (D) : processus endo-utérin contenant des zones de liquéfaction et des zones hémorragiques (flèche rouge) et rehaussée de façon hétérogène après contraste (flèche bleue).

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. Enfin, l'IRM de diffusion serait également utile pour l'évaluation d'une réponse précoce au traitement radio-chimiothérapique des tumeurs utérines. [122,123].

#### b- TDM thoraco-abdomino-pelvienne :

La TDM Tap, 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, la présence de métastases pulmonaires, hépatiques, ou osseuses.

C'est le bilan d'extension par excellent des carcinosarcomes utérins et celui sur lequel compte notre étude de cas en terme radiologique sans parler des études rapportées par la littérature. (Figure 40)

Dans notre étude de cas, toutes les patientes ont pu bénéficier d'une TDM thoraco abdomino pelvienne, qui a révélée pour 5 patientes des métastases pulmonaire, chez 1 patiente un ostéosarcome et des métastases osseuses , 2 patientes présentant des métastases hépatiques, une patiente avec des localisations médiastinales, et une patiente avec métastases surrenaliennes. La TDM au cours de notre étude cas a aussi objectivé la tumeur en elle-même, sa taille ainsi que son extension

Selon l'étude faite par Gondolfo N, et Serafini, la tomодensitométrie 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. [124]

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 selon Taieb S, Chevalier A [125,126] il n'existe pas de caractéristiques TDM spécifiques au carcinosarcome utérin pouvant aider au diagnostic différentiel. [125] Le scanner est peu performant aussi bien dans la détection tumorale que la caractérisation tissulaire. Il permet de préciser les rapports de la tumeur avec les organes de voisinage, d'explorer les aires ganglionnaires et de suspecter une carcinose péritonéale.

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

**B- Bilan d'opérabilité :**

☐☐☐a radiographie thoracique : Elle est systématique à la recherche d'images pathologiques évoquant des métastases pulmonaires, et a été faite chez toutes nos patientes avant d'être hystérectomisées. Elle pourrait être complétée par une TDM thoracique.

☐☐☐'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 à la recherche de localisations secondaires. Notre série de cas a présenté 2 patientes qui ont bénéficié d'une scintigraphie osseuse.

## IV- TRAITEMENT :

### A- But

Les choix thérapeutiques du carcinosarcomes utérin dépendent de la classification anatomochirurgicale Figo 2009. Les recommandations ont été actualisées par l'Institut du Cancer (INCa) en novembre 2010 pour les cancers du corps de l'endomètre, et ont établi les règles thérapeutiques et indications à suivre en général dans le cadre du CS, ainsi que la priorité de traitement selon le stade de chacune de nos patientes. En ce qui concerne le stade métastatique des CS, les métastases sont le plus souvent constituées du contingent épithélial seul (70% des cas), plus rarement des deux contingents (24%). Les métastases sarcomateuses pures sont moins fréquentes (6%), le plus souvent observées au niveau du péritoine (44). Les métastases pulmonaires sont plus fréquentes que dans les autres carcinomes (48). L'objectif est donc de pouvoir proposer aux patientes ayant un CS utérin, selon leur stade, le traitement adapté à commencer en priorité et si possible par la chirurgie puis discuter un éventuel traitement adjuvant. La chirurgie repose sur une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale et curages ganglionnaires pelvien, iliaque et lombo-aortique (présence fréquente de métastases ganglionnaires) (45). Un traitement adjuvant est recommandé en général, à savoir la radiothérapie diminuerait l'incidence des récurrences locales mais aurait peu d'impact sur la survie (46). Peu d'études ont étudié les bénéfices d'une chimiothérapie adjuvante.

## B- Moyens thérapeutiques :

### 1- Traitement chirurgical :

La chirurgie est souvent le premier temps thérapeutique. Elle permet de réaliser le bilan d'extension, d'effectuer l'exérèse de la tumeur utérine et éventuellement des métastases extra utérines. La description des modalités chirurgicales a fait l'objet de très peu d'études spécifiques et surtout d'aucune étude prospective randomisée. [204,205].

#### Voie d'abord

. Utilisation privilégiée de la voie coelioscopique pour les tumeurs limitées au corps utérin (stades I/T1)

. Indications formelles de la laparotomie: la laparotomie reste indispensable en cas de gros volume tumoral, ou de conditions anatomiques particulières (échec ou contre-indication à la coelioscopie, adhérence massive, etc.) Il convient d'éviter le morcellement de la pièce opératoire. On peut distinguer deux situations :

Le diagnostic est connu ou suspecté avant la chirurgie.

Le diagnostic est fait lors de l'analyse histologique d'une pièce opératoire.

La colpohystérectomie totale et annexectomie bilatérale avec curage ganglionnaire pelvien et lomboaortique :

La chirurgie comprend au minimum pour le carcinosarcome une hystérectomie totale, annexectomie bilatérale, résection de toute lésion macroscopique tumorale au besoin ainsi qu'un curage ganglionnaire pelvien iliaque et lomboaortique. L'omentectomie, et les biopsies péritonéales et cytologie péritonéale sont plus aléatoires dans les procédures chirurgicales. L'évaluation clinique et morphologique initiale sous-estime le stade de la maladie.

Le diagnostic peut être suspecté en préopératoire dans un contexte particulier (croissance rapide d'une masse utérine chez une patiente en post ménopause) ou

prouvé lors d'un prélèvement histologique, le diagnostic peut aussi être évoqué en per opératoire, devant l'aspect macroscopique atypique d'un fibrome. Mais la pertinence de l'examen extemporané notamment dans le cadre des léiomyosarcomes reste faible (sensibilité de 20%). [206]. Le développement récent d'une nouvelle classification FIGO propre au carcinosarcome utérin a permis une adaptation des méthodes chirurgicales en fonction du type histologique. 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. [207,208] La voie d'abord doit permettre l'exérèse de l'utérus en monobloc et de réaliser les autres gestes d'exérèse ou biopsiques nécessaires. [207]

La laparotomie, en particulier la laparotomie médiane est la voie de choix, surtout en cas d'utérus volumineux. [208,209].

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. [208] ont évalué l'impact pronostique du morcellement utérin sur une série de 123 patientes traitées pour un carcinosarcome 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 carcinosarcomes utérins étant de réaliser une exérèse chirurgicale sans fragmentation, la voie vaginale doit être évitée. [209] L'intervention débute par une exploration de la totalité de la cavité abdomino-pelvienne à la recherche d'une extension locorégionale de la tumeur (pelvis, péritoine, aires ganglionnaires pelvienne et lombo-aortique, foie).

Tout élément suspect sera prélevé. Une cytologie péritonéale sera réalisée. Dans l'étude de Manolistas [209], des 38 patientes de stade clinique localisé (maladie

limitée à l'utérus et au col), 9 patientes (24%) sont reclassées en stade avancé après chirurgie, 5 en stade III et 4 en stade IV.

Le curage pelvien et lombo-aortique est essentiel dans la qualité du Staging chirurgical pour les stades apparemment précoces. Dans l'étude de Park (2010) [211], 31.7% des 71 patientes de stades I et II sont reclassées en stade III sur un curage positif. Trois patientes ont des métastases ganglionnaires lombo-aortique exclusives (7%, 3/41) sans atteinte ganglionnaire pelvienne et 50% des curages pelviens positifs sont associés à une atteinte ganglionnaire lombo-aortique. Des métastases ganglionnaires ont été effectivement confirmées après curage dans seulement 3 cas sur 7 d'adénopathies douteuses à l'imagerie préopératoire. Il est intéressant de noter dans cette étude que la pratique des biopsies péritonéales et de l'omentectomie n'a pas conduit à la modification du stade. Le curage ganglionnaire apparaît avoir aussi un impact positif sur la survie dans plusieurs études rétrospectives, il permettrait une diminution du risque de décès pour les stades I à III de 36% dans la série de Nemani [140], et pour l'ensemble des stades, une diminution de 33% à 46% selon les études de Garg [141] et Bansal [121].

Une chirurgie de cytoréduction optimale pour les stades avancés (III et IV) reste un objectif fondamental dans la localisation utérine, ce qui a été montré par l'étude de Tanner (2011) [61]. La chirurgie est R0 dans 57% des cas, R+ avec un résidu <1cm dans 20% des cas et >1cm dans 23% des cas. Dans les carcinosarcomes, les localisations extra-utérines sont très fréquentes. Ainsi, dans l'étude de Podczaski *et Al*, une extension extra-utérine a été observée chez 39 % des 52 patientes présentant une tumeur a priori de stade I.

Ces extensions sont le plus souvent ganglionnaires (de 18 % à 35 %) ou péritonéales. Dans le cas particulier des carcinosarcomes, hystérectomie et annexectomie seront associées systématiquement à une lymphadénectomie

pelvienne (voire lombo-aortique en cas d'adénomégalie), à une omentectomie et à des biopsies péritonéales multiples. Les survies globale et sans progression sont diminuées si le résidu tumoral est  $>1\text{cm}$  :

- Médianes de survie globale : 8.6 mois/52.3 mois ( $p<0.0001$ ),  $>1\text{cm}/<1\text{cm}$
- Médianes de survie sans progression : 7.1 mois/14.3 mois ( $p=0.001$ ),  $>1\text{cm}/<1\text{cm}$ .

En cas de Carcinosarcome 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 [136].

En cas de carcinosarcome 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 extra pelvienne 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 [136]. Plusieurs études rétrospectives, ont étudié l'impact sur la survie d'un traitement chirurgical dans les carcinosarcomes utérins récidivants et principalement ceux ayant comme composante un LMS. Les auteurs ont conclu qu'une récurrence tardive, locorégionale traitée une réduction tumorale chirurgicale optimale est associée à une survie considérablement prolongée.

Les résultats des différentes études sont rapportés dans le tableau 17 comprenant les carcinosarcomes utérins.

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 [142] montrent une augmentation significative de la survie pour les patientes 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 parmi beaucoup d'entre elles, des carcinosarcomes, Levenback et al [143] ont rapporté des survies respectivement à 5 et 10 ans de 43 et 35 %, après résection des métastases pulmonaires isolées. Pawlik et al [144] 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 radio fréquence seule, la médiane de survie globale après l'intervention était de 47 mois. Une survie plus longue a été associée à des métastases  $\leq 3$  cm et une résection chirurgicale exclusive. Dans les carcinosarcomes, les localisations extra-utérines sont très fréquentes. Ainsi dans l'étude de Podczaski et collaborateurs concernant 52 patientes ayant une tumeur a priori de stade I, il existait une extension extra-utérine dans 39 % des cas. Ces extensions sont le plus souvent ganglionnaires (18 à 35 %) ou péritonéales. (Tableau 12)

Étant donné ces constatations, l'hystérectomie et l'annexectomie seront associées systématiquement à une lymphadénectomie pelvienne (voire lombo-aortique en cas d'adénomégalie), une omentectomie et des biopsies péritonéales multiples.

- Les complications de la chirurgie :

. Les complications per opératoire :

Favorisées par l'obésité, le stade avancé de la maladie, et l'irradiation préopératoire.

Elles sont représentées essentiellement par les complications hémorragiques (plaies des veines profondes, de la veine iliaque, ou de la veine rénale gauche), plus rarement par des plaies de la vessie ou de l'uretère qui doivent être réparées immédiatement, et plus exceptionnellement des plaies du rectum qui guérissent parfaitement après une suture en deux plans [218].

. Les complications post opératoires :

Elles sont dominées par les hématomes, les lymphocèles, les fistules urinaires, et les sténoses urétérales.

- Les lymphocèles [219]: Ce sont des complications liées à la lymphadénectomie. Il s'agit d'un épanchement lymphatique sous péritonéale, plaqué contre la paroi pelvienne qui peut entraîner, en cas de volume important, une compression vésicale ou urétérale et s'enkyster progressivement.

- Fistules urinaires [220] : Leur fréquence est de 1.5%. Elles sont d'autant plus fréquentes que l'exérèse paramétriale est plus importante. Elles surviennent en règle générale entre le 10 et 15ème jour du post opératoire.

Elles sont représentées essentiellement par les fistules vésico-vaginales dues à la Colpohystérectomie, et beaucoup plus exceptionnellement les fistules urétérales de l'uretère pelvien dues à la lymphadénectomie.

- Sténoses urétérales [220] :

Elles constituent la 2ème grande complication urinaire et posent un problème diagnostique et thérapeutique. Elles peuvent survenir dans les suites immédiates du post opératoire ou se constituer plus tardivement ce qui pose un problème de leur diagnostic étiologique. La sténose survient en général au niveau de la partie terminale de l'uretère pelvien.

- Autres complications :

. Incontinence urinaire transitoire dans les suites immédiates de la Colpohystérectomie élargie et qui est rapidement résolutive.

. Complications du décubitus de toute chirurgie pelvienne : phlébites et embolies post opératoires. Dans notre série, les suites post opératoires étaient normales, cela dit 1 patiente a décédée 20 jours après l'intervention

**Tableau 12** : Etude comparative dans la littérature de la survie et des récidives en post hystérectomie.

Etude	Total patients (Nombre de sarcomes utérins)	Type histologique	Sites de récurrence	Résultats
Anraku et al[146] (2004)	133 (11)	LMS, cancer du col utérin, adénocarcinome utérin	Poumon	Survie à 5ans 37.9% dans le groupe des LMS
Bernstein-Molho et al [147] (2010)	33 (33)	LMS	Poumon, pelvis, abdomen, os, rétro péritoine, cerveau, foie, glandes surrénales	Survie sans progression: 7.9 mois; Survie globale: 45 mois
Clavero et al [148]	70 (41)	LMS, SSE, adénocarcinome, choriocarcinome	Poumon	46.8%; survie à 10 ans : 34.3% tous types histologiques confondus
Notre Série 2013-2016	9	Carcinosarcomes Utérins	Poumons Os, Foie Surrénale	Survie à 5 ans : 70%

=>Au final, le temps chirurgical initial doit comporter une hystérectomie totale, une annexectomie bilatérale, un curage ganglionnaire pelvien et lombo-aortique, avec un objectif de résidu tumoral en fin d'intervention <1cm. Les biopsies péritonéales et omentectomie sont recommandées mais leur impact réel n'est pas formellement prouvé. Pour les stades IV non résécables, des biopsies seules sont à discuter. Si le diagnostic est fortement suspecté ou connu avant l'intervention chirurgicale initiale, la voie d'abord choisie doit permettre l'exérèse de l'utérus en monobloc pour diminuer le risque d'une dissémination péritonéale ou d'une dissémination vaginale postopératoire précoce liée à la fragmentation de la pièce lors de l'éventuelle extraction par voie vaginale (Figure 42). Par ailleurs, la voie d'abord choisie doit permettre de réaliser les autres gestes d'exérèse ou biopsiques nécessaires. La laparotomie semble être la voie d'abord de choix, en particulier en cas d'utérus volumineux. La voie d'abord vaginale doit être évitée. Dans notre étude de cas, 90% ont bénéficié d'une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale et curage ganglionnaire pelvien, iliaque et lombo-aortique. Une patiente n'a pas pu bénéficier du curage lombo-aortique à cause du saignement, et une patiente est décédée 20 jours après l'intervention avant de commencer son traitement adjuvant.

## 2- Chimiothérapie :

Dans notre étude, la chimiothérapie a été administrée chez 2 patientes. Seulement 22% des patientes ayant un carcinosarcome utérin découvert à un stade précoce ont bénéficié d'une chimiothérapie, la troisième patiente programmé pour ce traitement est décédée 20 jours après son intervention et avant de commencer sa cure de chimiothérapie. Des études thérapeutiques rétrospectives, prospectives, ont été menées pour tenter de déterminer les régimes les plus efficaces et d'harmoniser les pratiques. Les différentes drogues pouvant être utilisées: doxorubicine,

vincristine, actimycine D, Cisplatine, cyclophosphamide, ifosfamide, méthotrexate, vindésine, déticène, VP16, étoposide. Plusieurs protocoles ont été utilisés

- La doxorubicine (adriamycine) en monothérapie
- Le VAC (vincristine, actimycine D, cyclophosphamide)
- Le cyvadic (doxorubicine, vincristine, cyclophosphamide)
- adriamycine, Cisplatine et ifosfamide
- Etoposide associé à une hormonothérapie

Dans la littérature, l'étude randomisée du groupe d'oncologie gynécologique portant sur 225 patientes atteintes de sarcomes utérins y compris les carcinosarcomes stade I et II, a évalué les résultats d'une administration de doxorubicine après chirurgie : la survie globale, la survie sans récurrence et le taux de récurrence ne sont pas significativement modifiés par rapport au groupe témoin (chirurgie seule). [213] Le reste des publications concernait des séries rétrospectives, souvent multicentriques, disparates, et comportant des protocoles de chimiothérapie variés. Une étude récente faite par PECTASIDES et ses collaborateurs à propos de 29 patientes atteintes d'un carcinosarcome utérin, en but d'évaluer l'effet et la toxicité de la combinaison de doxorubicine liposomale pegylée (nommée Doxil), carboplatine et de paclitaxel, a trouvé que cette combinaison semble avoir un impact sur le carcinosarcome avancé ou récidivant, avec un profil acceptable de toxicité. [214].

Dans la littérature, il existe très peu d'articles relatant d'un traitement par l'étoposide associé à une hormonothérapie par progestatifs comme traitement adjuvant à la chirurgie. Les résultats exposés ont mis en évidence une stabilité des lésions avec maintien d'une bonne qualité de vie. Pour les auteurs, les avantages de cette chimiothérapie orale étaient la facilité d'administration, la bonne compliance au traitement et une toxicité acceptable. [215, 216].

⇒ Chimiothérapie adjuvante :

Trois essais de phase III ont été menés mais sans pouvoir démontrer le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante : Omura [77], Pautier [78], Wolfson [79]. L'étude d'Omura [77] compare la chimiothérapie adjuvante par Doxorubicine dans les sarcomes utérins localisés de stade I et II (Tableau 14). Les carcinosarcomes représentent 60% de la cohorte. La randomisation a été stratifiée selon le stade et la pratique de la radiothérapie adjuvante. Les taux de rechute, les médianes de survie sans progression et de survie globale ne sont pas significativement différents. L'étude de Pautier [153] concerne aussi les sarcomes utérins (stades I à III), mais compare la radiothérapie seule au schéma séquentiel avec pour chimiothérapie adjuvante : Doxorubicine Cisplatine Ifosfamide. Les carcinosarcomes représentent 23.5% des patientes incluses. L'étude s'est terminée prématurément suite à des difficultés d'inclusion. On ne peut pas conclure mais on a l'impression que le taux de rechute est diminué et que la survie globale est augmentée par le traitement séquentiel. L'étude de phase III menée par Wolfson (2007) [154] a comparé la chimiothérapie adjuvante par Cisplatine Ifosfamide (3 cycles) à la radiothérapie abdominale adjuvante chez des patientes de tout stade, opérées avec un résidu <1 cm (Tableau 13).

Les objectifs principaux sont les taux de rechute et de décès. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes pour le risque de rechute local et à distance ou le risque de décès, même s'il existe une impression de discret bénéfice en faveur de la chimiothérapie. Les auteurs formulent plusieurs hypothèses concernant ces résultats. La puissance de l'étude est probablement trop faible pour pouvoir mettre en évidence une différence significative en taux de survie ou taux de rechute entre les bras de traitement. Le bras de chimiothérapie ne comporte que trois cycles ce qui est probablement insuffisant notamment pour les stades III et IV (environ 55% de la cohorte). Par ailleurs, si l'on se réfère aux données récentes, le schéma par Ifosfamide Cisplatine n'a pas le potentiel d'activité le plus important

(Ifosfamide Paclitaxel/Carboplatine Paclitaxel) et cette association s'est révélée plus toxique et sans bénéfique en survie par rapport à Ifosfamide en monothérapie. (154)

**Tableau 13** : Evolution selon de le bras de traitement, par Wolfson (2007)

**Evolution selon le bras de traitement, Wolfson (2007) [79]**

Variables	Cisplatine + Ifosfamide (1) N=101	RTH abdominale (2) N=105	p
Taux de rechute brut (%)	51.4%	57.2%	Ns
<b>Vagin</b>	9.9%	3.8%	Ns
<b>Pelvis</b>	13.8%	13.3%	Ns
<b>Abdomen</b>	18.8%	27.6%	Ns
<b>Métastases à distance</b>	23.3%	25.7%	Ns
Risque de rechute ajusté* (1) vs (2) (IC95%)	HR= 0.789 (0.530-1.176)		
Risque de décès ajusté* (1) vs (2) (IC95%)	HR=0.712 (0.484-1.048)		
Survie à 5 ans taux brut (%)	45%	35%	Ns

\*ajustement selon l'âge de diagnostic et selon le stade

**Carcinosarcomes utérins, chimiothérapie adjuvante, essais de phase III**

Etudes	Chimiothérapie	Taux de Rechute	Médiane SG	Médiane SSP	SG à 5 ans
<b>Omura, [77]</b> 1985 N=156 sarcomes (93 CS) Stades I et II	<b>Doxorubicine (60 mg/m2)</b> Cycle de 21 jours 8 cycles	41%	73.7 mois	NA	
	<b>Bras observationnel</b>	53%	55 mois ns	40.2 mois ns	
<b>Pautier* [78]</b> 2011 N=81 sarcomes (19 CS) Stades I à III	<b>Doxorubicine (50 mg/m2)</b> <b>Cisplatine (75 mg/m2)</b> <b>Ifosfamide (3g/m2/J J1 et J2)+RTH pelvienne</b> Cycles de 21 jours +GCSF	38.4%			72%
	<b>RTH pelvienne seule</b>	26%			55% ns
<b>Wolfson [79]</b> 2007 Stades I à IV	<b>Ifosfamide (1.5 mg/m2 de J1 à J4)</b> <b>Cisplatine (20 mg/m2 de J1 à J4)</b> Cycle de 21 jours 3 cycles	51.4%			45%
	<b>RTH abdominale seule</b>	57.2% P=0.245			35%

\*Etude arrêtée précocement faute d'inclusion

**Tableau 14** : Trois essais rétrospectifs 3 comparatifs de l'intérêt d'une CTH adjuvante dans un CS.

*(c) Etude rétrospective*

**Carcinosarcomes utérins, chimiothérapie adjuvante, étude rétrospective**

Etude	Chimiothérapie	Rechute	SSP à 3 ans	SG à 3 ans
<b>Makker [81]</b> 2008 N=49 Stades I à IV	Carboplatine (AUC5) Paclitaxel (175 mg/m2) +/-RTH Cycle de 21 jours 6 cycles (60.5% de la cohorte)	50%	35%	66%
	RTH seule	90.9%	9% ns	34% ns

*(b) Etude de Phase II*

**Carcinosarcomes utérin, chimiothérapie adjuvante, essai de phase II**

Etude	Chimiothérapie	Taux de rechute	SSP à 2 ans	SSP à 7 ans	SG à 2 ans	SG à 5 ans	SG à 7 ans
<b>Sutton [80] 2005</b> N=65 Stades I et II	Ifosfamide (1.5 mg/m2 de J1 à J5) Cisplatine (20 mg/m2 de J1 à J5) Cycle de 21 jours 3 cycles	35.3%	69%	54%	82%	<b>62%</b>	52%

L'étude de Makker (2008) [155] ne retrouve pas de différence significative en survie globale ou en survie sans progression entre les patientes traitées par radiothérapie seule ou par chimiothérapie +/- radiothérapie. Mais les schémas de chimiothérapie et de radiothérapie sont très variables :

- curiethérapie de 12 à 21 Gy,
- ou radiothérapie externe : pelvienne ou abdominale, 45 Gy si suivie de curiethérapie, sinon de 50 Gy ;
- Carboplatine Paclitaxel (60.5%), Ifosfamide Platine (18.4%), Cisplatine monothérapie (15.8%), Carboplatine monothérapie (3%), Paclitaxel monothérapie (3%).

### 3- Radiothérapie adjuvante et curithérapie:

50% des patientes suivies dans notre étude de cas ont reçu une radiothérapie externe pelvienne:

- 20% des stades I
- 10% des stades II
- 10% des stades III
- stades IV : patiente prévu pour chimiothérapie et radiothérapie, mais a décédée avant.

La curiethérapie endovaginale y est associée dans 70% des cas. Il est à l'heure actuelle assez bien établi que la radiothérapie externe diminue le risque de rechute pelvienne, parcontre son impact sur la survie reste controversé. Il n'existe pas d'étude de phase III randomisée dont le bras de référence est la surveillance et dont l'objectif principal est la survie. Le seul essai de Phase III est celui de Reed (Tableau 15) [154]. La radiothérapie pelvienne adjuvante est comparée à la surveillance pour les sarcomes utérins de stades I et II (42% de carcinosarcomes). L'objectif principal est la rechute pelvienne et la rechute à distance. Seule l'incidence cumulée de rechute locale à 5 ans est diminuée de moitié environ ( $p=0,0013$ ). Par contre la rechute à distance n'est pas modifiée ( $p=0,2569$ ). Il en est de même pour la survie sans progression et la survie globale, objectifs secondaires. Ces résultats sont similaires lors de l'analyse en sous-groupes des carcinosarcomes.

Tableau 15: Evolution selon le grade de traitement, Reed (2008)

Variables	Radiothérapie 50.5 Gy N=110	Observation N=109	p	HR (IC 95%)
<b>Incidence cumulée :</b>				
<b>Rechute locale à 5 ans</b>	<b>18.8%</b>	<b>35.9%</b>	<b>0.0013</b>	
<b>Incidence cumulée</b>				
<b>Rechute à distance à 5 ans</b>	45.3%	33.6%	0.2569	
<b>Médiane SSP</b>	6.22 ans	4.93 ans		1.19 (0.82-1.72)
<b>Médiane SG</b>	8.53 ans	6.78 ans		10.2 (0.68-1.53)

De même, Callister [156] (étude rétrospective de 300 patientes de stades I à III) retrouve une diminution du contrôle local en l'absence de radiothérapie complémentaire, RR= 1.9 (p=0.019), mais sans mettre en évidence d'impact sur la survie. Il existe une 2<sup>ème</sup> étude de Phase III, Wolfson [154] ayant pour objectifs principaux le taux de rechute et le taux de survie, mais elle compare la radiothérapie abdominale (30 Gy+20Gy supplémentaires sur le pelvis) à la chimiothérapie par Cisplatine Ifosfamide.

Il n'y a pas de bras contrôle observationnel. Les taux de rechute locorégionale et à distance ainsi que les taux de survie globale ne sont pas différents entre le bras radiothérapie (RTH) et chimiothérapie (CT) même si l'on se pose la question d'un avantage discret de la chimiothérapie :

- Taux de rechute locorégionale : 44.7%/42.5% (ns), RTH/CT
- Taux de rechute à distance : 25.7%/23.3% (ns), RTH/CT
- Taux de survie globale à 5 ans : 35%/45% (ns), RTH/CT.

Par contre la radiothérapie abdominale est responsable d'une morbidité digestive accrue par rapport à un champ d'irradiation pelvien. Cependant, trois études rétrospectives analysant les données épidémiologiques de la base SEER, de

Wright [157], Clayton Smith [56] (Tableau 16) et Garg [141] ont retrouvé un bénéfice en survie de la radiothérapie externe, le risque de décès diminue de 17% à 37%. La 1<sup>ère</sup> [157] porte sur 1819 patientes de stades localisés I et II. Elle retrouve une diminution du risque de mortalité spécifique de 25% [HR=0.75 (0.61-0.91)] mais uniquement chez les femmes n'ayant pas eu de curage ganglionnaire, [HR=0.85 (IC95% 0.70-1.03) en cas de curage et radiothérapie]. La 2<sup>ème</sup> [158] s'intéresse à des patientes de tout stade avec une stratification stade I-III versus stade IV (2461 patientes au total). Le risque de mortalité est diminué dans le groupe radiothérapie, quelque soit le stade, avec paradoxalement une plus forte diminution pour les patientes de stade IV. Une amélioration de la survie est aussi observée.

Tableau 16 : Risque de décès selon le stade, Clayton-Smith [56]

Groupe radiothérapie Stades FIGO	Hazard Ratio (Survie globale)	IC 95%	p
Stade I-IV	0.80	0.72-0.89	$p < 0.001$
Stades I-III	0.87	0.77-0.99	$p = 0.035$
<b>Stade IV</b>	<b>0.63</b>	<b>0.51-0.78</b>	<b><math>p &lt; 0.001</math></b>

Survies selon le groupe de traitement, Clayton-Smith [56]

Survies à 5 ans	Radiothérapie	Pas de radiothérapie	p
<b>Survie globale à 5 ans</b>			
<b>Stades I à IV</b>	42.2%	33.1%	$< 0.001$
<b>Stade IV</b>	<b>24.6%</b>	<b>11.4%</b>	<b><math>&lt; 0.01</math></b>
<b>Stade I-III</b>	45.5%	43.5%	$= 0.059$
<b>Survie spécifique à 5 ans</b>	56.7%	50.7%	$< 0.001$

Dans la 3<sup>ème</sup> étude [141] le risque de décès est diminué de 17% [HR=0.83 (IC 95% 0.75-0.92)]. A l'inverse, d'autres études rétrospectives monocentriques (Gerszten, Le, Chi [159, 160, 161]) ne montrent pas d'impact de la radiothérapie sur la survie alors même que dans celle de Gerszten [159], la rechute locale augmenterait de 3.66 fois le risque de rechute à distance (p=0.0026), et de 7.67 fois le risque de décès (p<0.0001), corrélation maintenue après ajustement sur le stade. Ceci est contradictoire avec les autres observations. Concernant la curiethérapie endocavitaire vaginale, non évaluée séparément de la radiothérapie externe, elle diminuerait la rechute vaginale mais son impact dans le carcinosarcome utérin n'est pas connu. Les modalités de la radiothérapie sont assez variables selon les études.

=> La radiothérapie pelvienne seule diminue le risque de rechute locale de 17% à 5 ans mais ne paraît pas avoir d'impact sur la survie. Cependant, il n'existe pas d'étude prospective comparant la radiothérapie à la surveillance et dont l'objectif principal est la survie. (Tableau 17)

#### ⇒ Complications de la radiothérapie :

Elles sont liées à la dose délivrée et le volume irradié [272]. Elles surviennent dans 10 à 15% après curiethérapie et sont à type de rectite, cystite, vulvo-vaginite avec dyspareunie, ainsi que la constitution d'une fibrose modérée. Elles sont plus sévères avec des séquelles chroniques après la radiothérapie externe, et sont représentées essentiellement par les complications osseuses et digestives.

Tableau 17 : Littérature établissant le taux de rechutes locales après la chirurgie seule, puis avec traitement adjuvant post-opératoire.

	Taux de rechutes locales(%)	
	Après chirurgie seule	Après chirurgie+ irradiation adjuvante
ECHT [124]	33%	0%
FERRER [125]	41%	6%
DENIAUD A. [123]	57 %	15%

Ainsi, l'irradiation adjuvante apporte un bénéfice en termes de contrôle local dans le cadre des carcinosarcomes utérins. Même si le bénéfice sur la survie n'est pas certain, une diminution du nombre de récurrences pelviennes, souvent accompagnées de douleurs, peut justifier la prescription d'une radiothérapie adjuvante. Ce bénéfice est surtout attendu pour les tumeurs de haut grade histologique. Il reste à déterminer le meilleur mode d'administration, curiethérapie et/ou radiothérapie externe, ainsi que les doses à délivrer et les volumes à irradier. Il semble logique de proposer une irradiation adjuvante dans les stades T élevés et dans les léiomyosarcomes, compte-tenu des résultats des différentes études. Il reste cependant à déterminer les modalités les plus adéquates d'irradiation (radiothérapie et/ou curiethérapie, dose/volume), tout en sachant que l'association d'une irradiation externe à une curiethérapie augmente énormément les risques d'effets secondaires radiques. [128]. Une curiethérapie seule peut être justifiée s'il n'y a pas d'atteinte ganglionnaire et de la séreuse, et si la cytologie du liquide de lavage péritonéal est négative. [128]. Dans notre série, cinq patientes ont eu une radiothérapie externe adjuvante (55% des cas) dont une a bénéficié d'une curiethérapie après radiothérapie externe. Dans notre série de cas, 60% de nos patientes ont bénéficié d'une radiothérapie pour la plupart à la dose de 50 GY en 28 fractions. Une patiente a reçu une curiethérapie barrage sur la tranche vaginale à la dose de 5GY par séance hebdomadaire.

#### 4- Hormonothérapie :

Elle repose sur l'utilisation des progestatifs de synthèse ou plus récemment d'anti œstrogènes (Tamoxifène).

L'utilisation de l'hormonothérapie à titre adjuvant n'a pas de bénéfices en terme de survie globale (242)

#### C- Les indications :

##### Référentiel Rrc Ra (Réseau espace santé cancer Rhône-Alpes)

La chirurgie est le socle de la prise en charge thérapeutique associée à la radiothérapie pelvienne. La place de la chimiothérapie n'est pas clairement définie en dehors des stades IIIA, IIIC et IVA. La chimiothérapie de référence se discute entre 5 schémas, des poly chimiothérapies à base de Platine ou d'Ifosfamide.

#### Stade 1 :

- Une hystérectomie totale avec salpingo-ovariectomie bilatérale, une lymphadénectomie pelvienne et une cytologie et biopsies péritonéales sont recommandées.

- Curage lombo-aortique si N+ pelvien

- Une radiothérapie externe pelvienne conformationnelle (45Gy) postopératoire est recommandée

- Une chimiothérapie intraveineuse adjuvante séquentielle et une curiethérapie vaginale de surimpression peuvent être discutées en RCP.

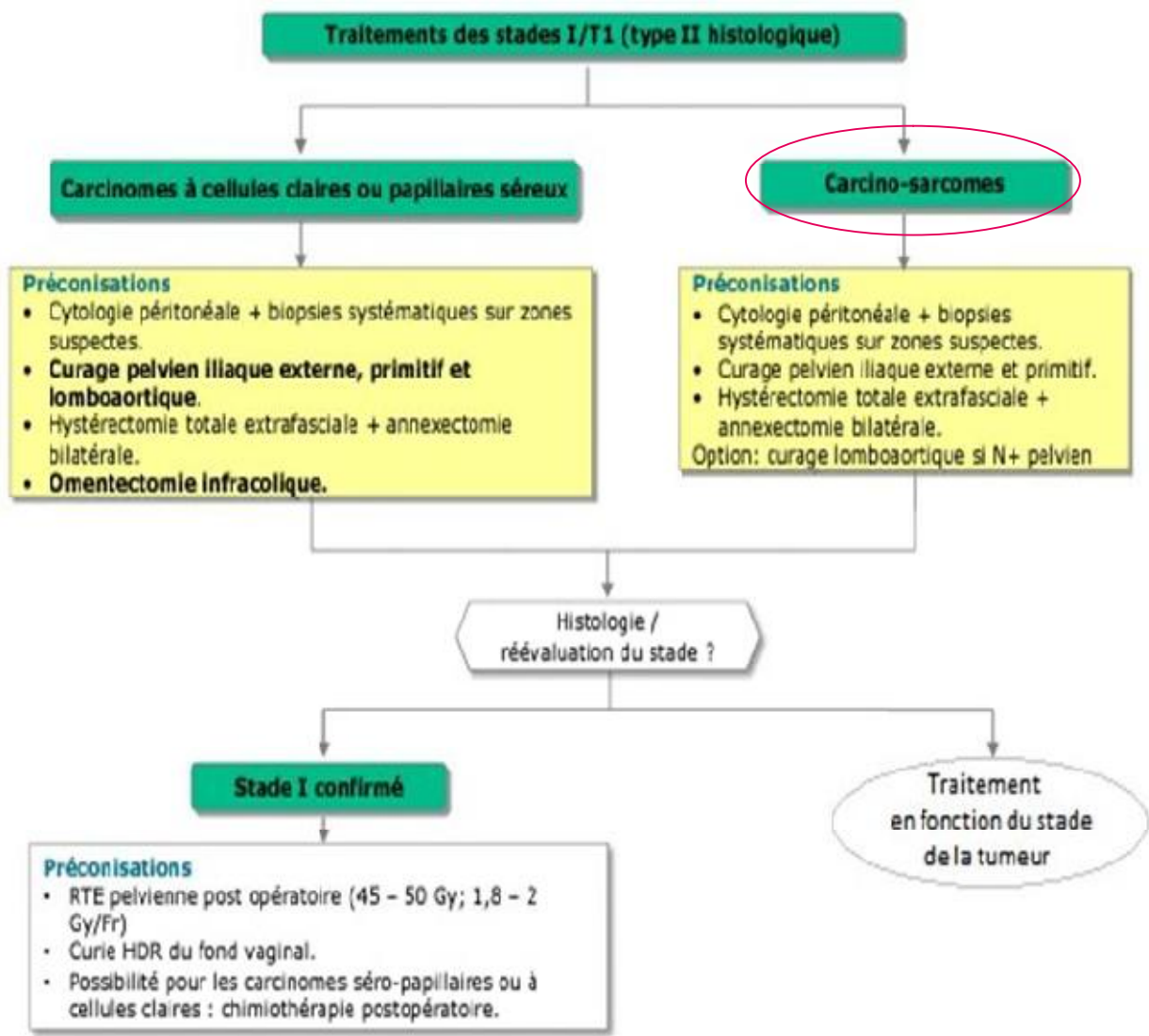


Figure 43 : Traitement du stade I du cancer de l’endomètre de type II et notamment le CSU [222]

## Stade II atteinte du stroma cervical

- L'hystérectomie sera simple ou élargie, avec ou sans colpectomie, en fonction des caractéristiques de la tumeur avec objectif d'obtenir des marges saines
- Une lymphadénectomie pelvienne est recommandée
- Une omentectomie infra colique, une lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique, une cytologie et des biopsies péritonéales doivent être réalisées
- Une radiothérapie externe pelvienne conformationnelle (45Gy) postopératoire associée à une curiethérapie vaginale postopératoire à haut débit de dose est recommandée
- Une chimiothérapie intraveineuse adjuvante séquentielle peut être discutée en complément de la radiothérapie en RCP.

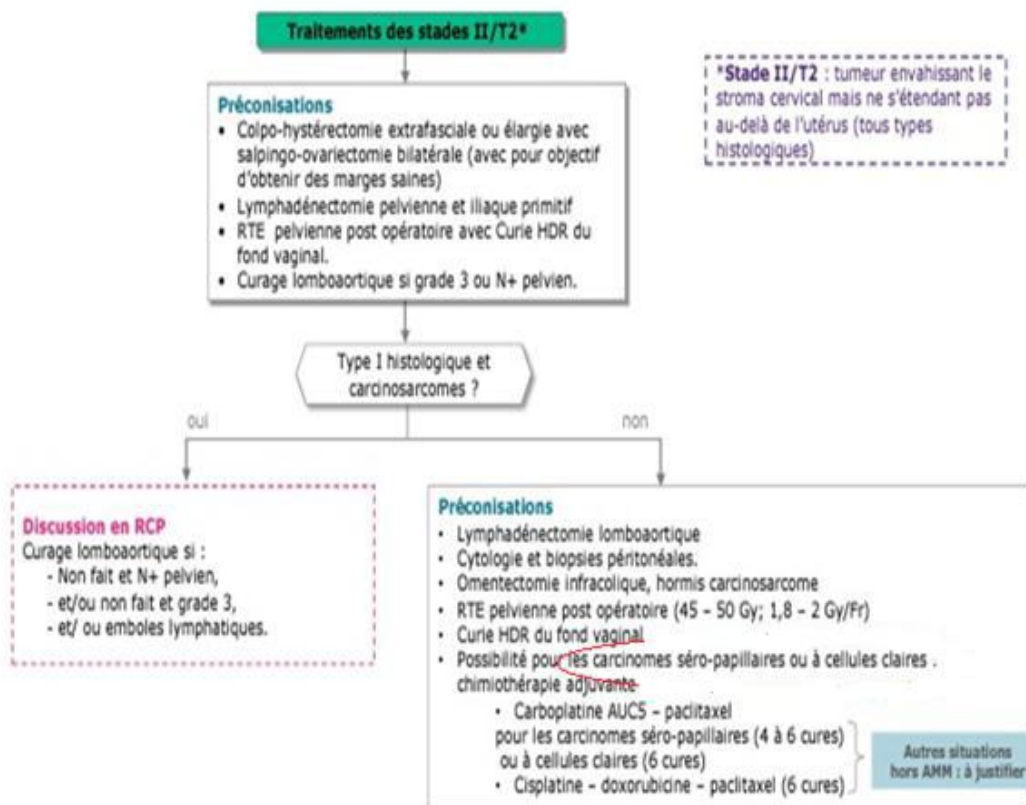


Figure 44 : Traitement du stade II du cancer de l'endomètre de tous types histologiques (CS). [222]

Stade IIIA/IIIB :

Ø Atteinte de la séreuse et/ou des annexes [222]

- Une hystérectomie totale avec salpingo-ovariectomie bilatérale, une omentectomie infra gastrique, une lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique et une cytologie péritonéale sont recommandées

- En cas d'atteinte isolée de la séreuse, une radiothérapie externe pelvienne conformationnelle (45Gy) postopératoire associée à une curiethérapie postopératoire à haut débit de dose, sont recommandées.

- En cas d'atteinte cervicale, une curiethérapie postopératoire à haut débit de dose est recommandée

- En cas d'atteinte annexielle, une chimiothérapie intraveineuse adjuvante séquentielle est recommandée

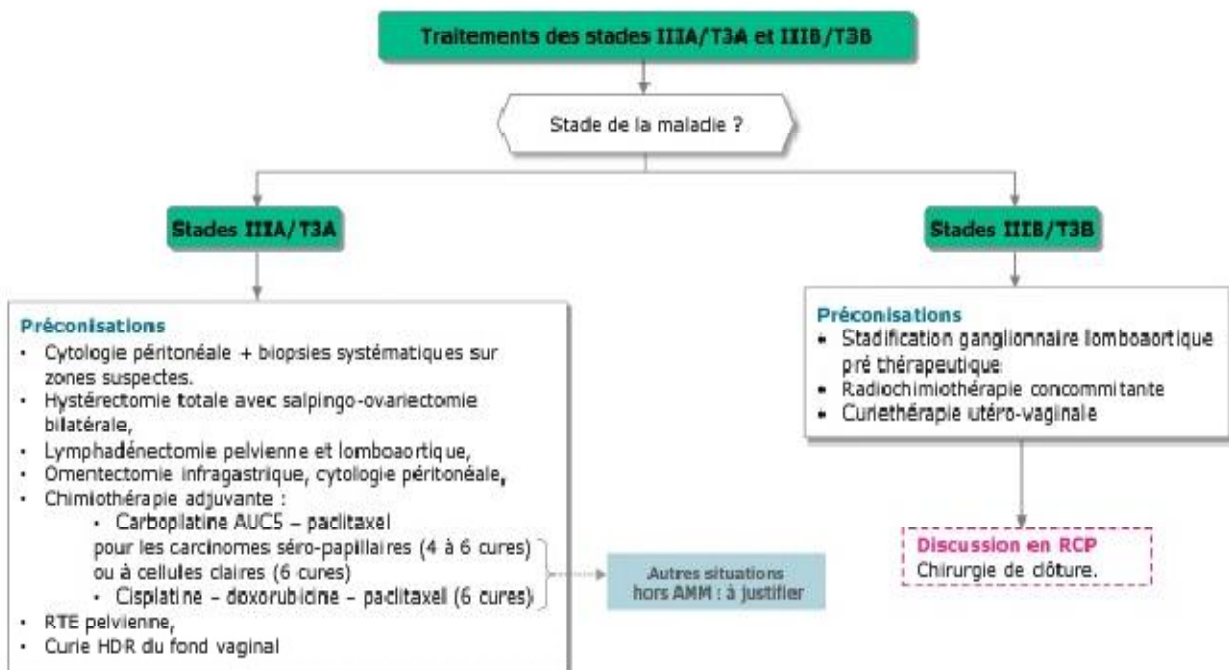


Figure 45 : Traitement du stade IIIA et IIIB du cancer de l'endomètre de tous types histologiques : CS [222]

### Stade IIIC : Atteinte ganglionnaire histologique :

- Si le stade IIIC (N1 TNM) est défini sur la base d'une lymphadénectomie pelvienne, une lymphadénectomie lombo-aortique immédiate ou différée est recommandée selon l'état de la patiente et les possibilités chirurgicales.

- Si découverte histopathologique après stadification complète (pelvienne et lombo-aortique), une radiothérapie externe conformationnelle (45Gy), postopératoire (pelvienne au stade IIIC1 (N1 TNM), pelvienne et lombo-aortique au stade IIIC2 (N1 TNM)), suivie d'une curiethérapie à haut débit de dose, sont recommandées.

- Une chimiothérapie intraveineuse adjuvante séquentielle doit être discutée.

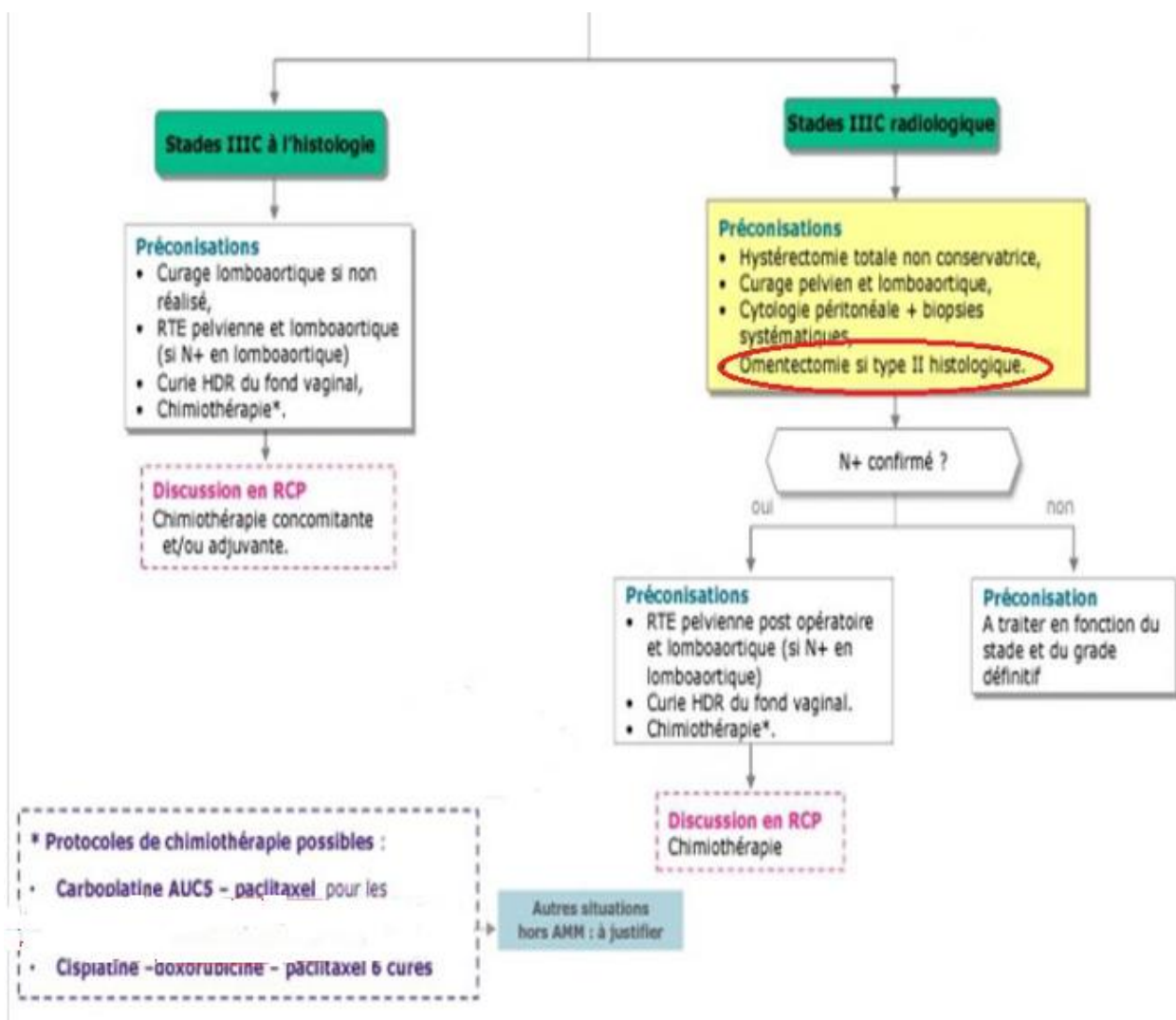


Figure 46 : Traitement du stade IIIC du cancer de l'endomètre de tous types : CS

## Stade IV :

### Ø Atteintes vésicales ou intestinales [222]

- une radiothérapie externe pelvienne conformationnelle (45GY) suivie d'une curiethérapie, sont recommandées

- une chimiothérapie intraveineuse concomitante doit être discutée par analogie au cancer du col de l'utérus

- une exentération pelvienne à visée curative peut être discutée en cas d'échec de l'irradiation.

### Ø Atteintes intra-abdominales y compris les ganglions inguinaux [222]

- Une chirurgie de cytoréduction complète à visée curative identique à celle réalisée dans le cancer de l'ovaire est recommandée uniquement en cas de carcinose péritonéale résécables sans métastase à distance.

- Une chimiothérapie intraveineuse est recommandée.

- Une hormonothérapie est recommandée en cas de récepteurs hormonaux positifs ou de maladie lentement évolutive.

- Une radiothérapie externe conformationnelle sur la tumeur primitive est recommandée selon la localisation des lésions. Elle consiste à conformer le volume irradié au plus près du volume cible anatomo-clinique afin de pouvoir délivrer au volume tumoral une dose plus élevée tout en préservant mieux les tissus voisins des effets secondaires.

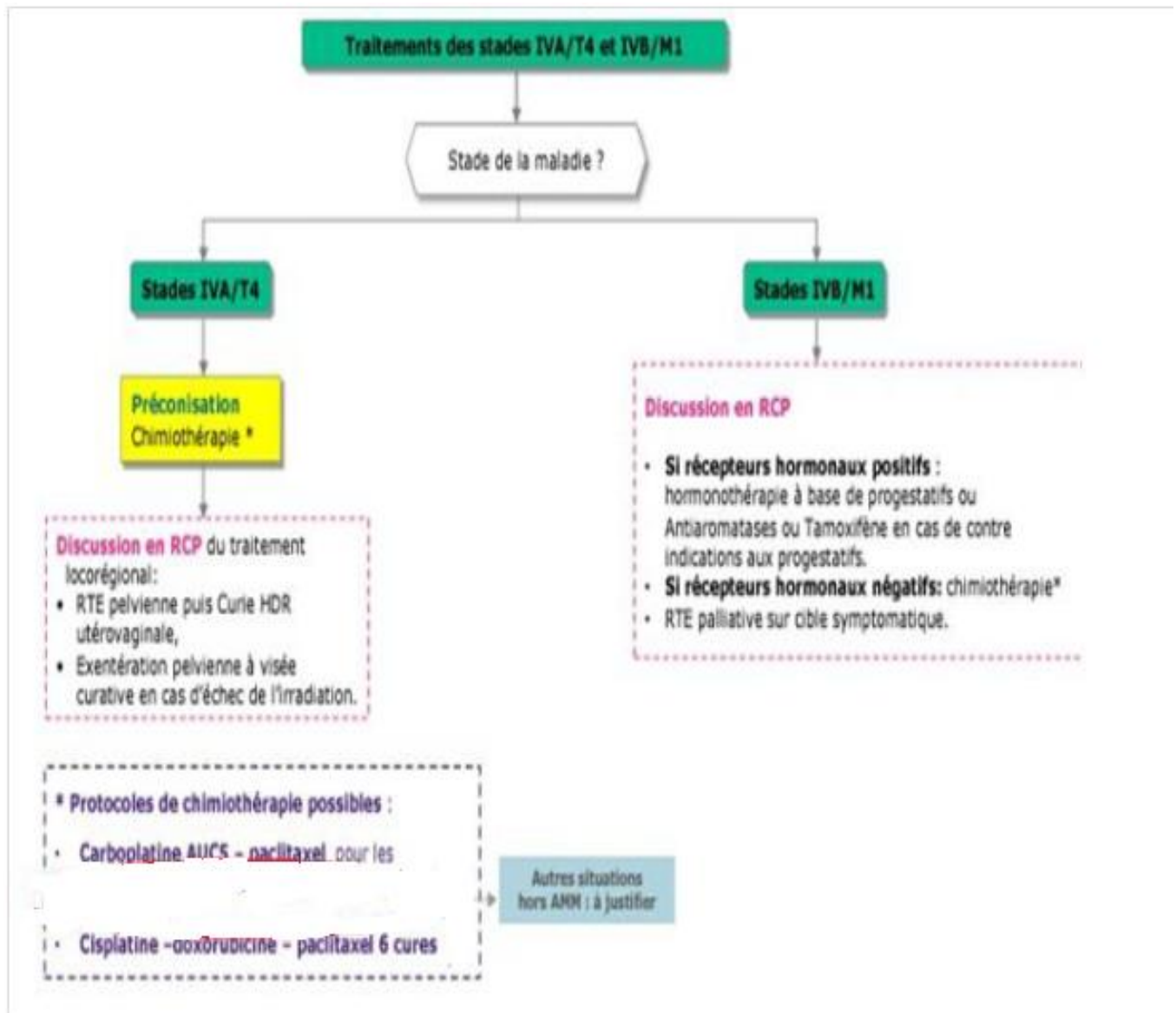


Figure 47 : Traitement du stade IV du cancer de l'endomètre de tous types histologiques : CS [222]

**1 - Le traitement selon les recommandations de la NCCN :**

Selon les dernières recommandations de la CNNC (National Comprehensive Cancer Network), la conduite à tenir devant les cancers de l'endomètre de type II, et de ce fait sur les carcinosarcomes utérins, est de réaliser un dosage du marqueur tumoral CA-125 qui reste cependant optionnel, ainsi qu'une imagerie (IRM), ensuite, procéder à un traitement initial qui comprend une HT + AB ainsi qu'une évaluation chirurgicale du stade, avec une réduction tumorale maximale. Enfin, le traitement adjuvant variera selon le stade.

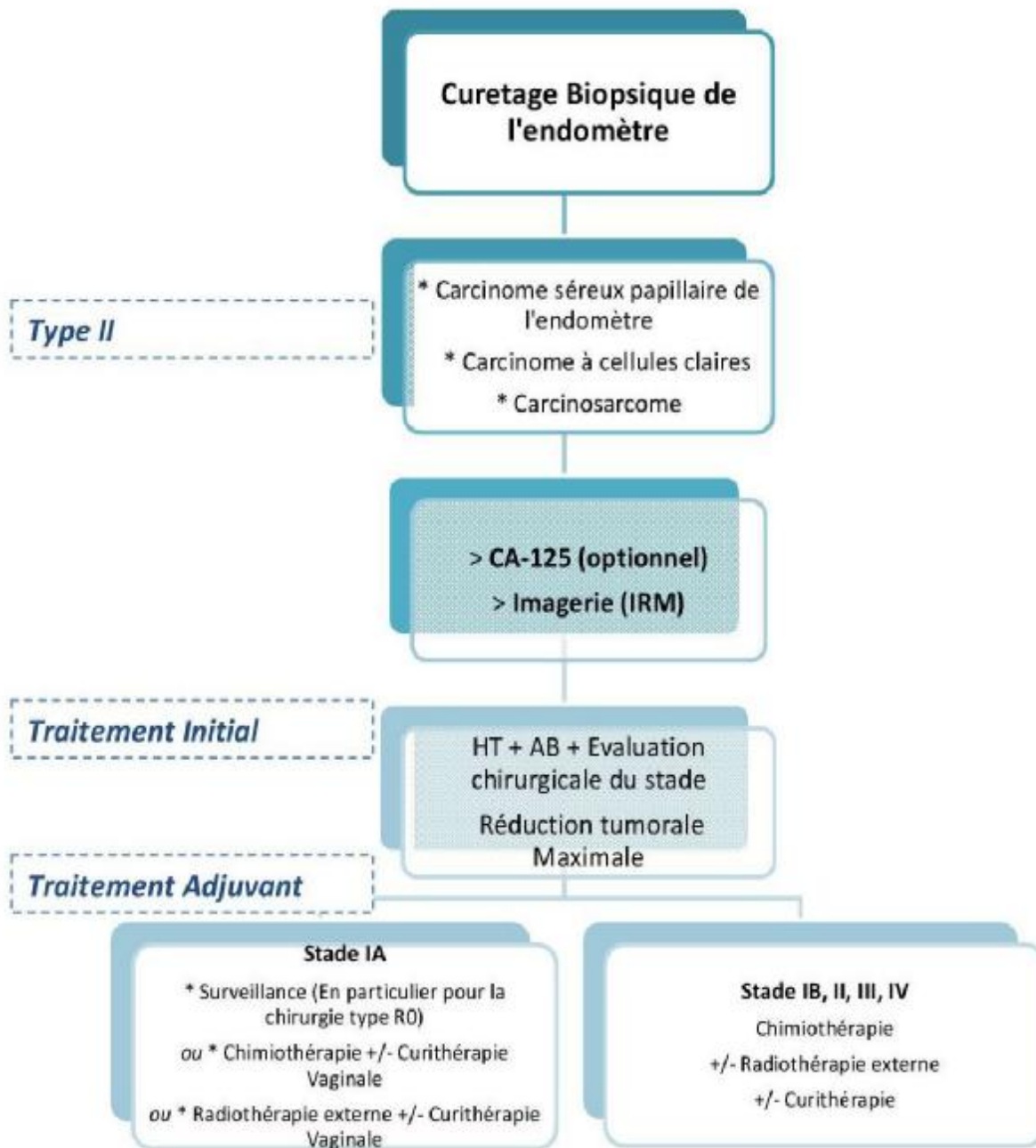


Figure 48 : prise en charge du cancer de l'endomètre selon la NCCN. [221]

# PRONOSTICS ET FACTEURS

## PRONOSTIQUES

## A- Evolution :

Les carcinosarcomes utérins se disséminent par voie péritonéale aux ganglions lymphatiques régionaux et par voie hématogène particulièrement aux poumons, foie, reins et os [160] par contiguïté vers les organes de voisinage. Les rechutes sont fréquentes surtout quand il s'agit d'un CS a composante léiomyosarcomateuse 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 [161]. Contrairement aux composantes à sarcomes du stroma endométrial SSE qui rechutent en intra pelvien dans 25% à 50% des cas, avec atteinte des organes pelviens, le péritoine et le grand épiploon. En fait les sarcomes endométriaux indifférenciés rechutent plus fréquemment et plutôt à distance que les SSE de bas grade, d'ailleurs dans les études établies dans la littérature, la rechute est fréquente, elle est observée chez 31.9% à 62.5% des patientes au diagnostic de carcinosarcome utérin. Le tableau suivant rassemble les différentes études évaluant le taux de rechute dans la littérature. Dans notre série, nous n'avons constaté aucune rechute ou récurrence local qui puisse conforter les résultats de la littérature. Nos patientes ayant bénéficié d'un traitement interventionnel, ainsi qu'un traitement adjuvant, ont été suivi en contrôle ne présentant aucun signe de rechutes, aucun signe de récurrence.

Tableau 17 : Carcinosarcomes utérins : taux de rechute dans la littérature

Etudes	Taux de rechute	N	Stades III-IV	Radiothérapie adjuvante	Chimiothérapie Adjuvante
Raspollini [7]	62.5%	24	25%	12.5%	25%
Growdon [8]	48%	31	38%	39%	32%
Tanner [9]	86%	44	100%	9%	76%
Dinh [4]	31.9%	47	21%	53%	NR
Koivisto-Korander [11]	48%	40	52.5%	70%	33%
Notre Série	22,2%	9	44,4%	55,5%	22,2%

## B- Etude de la survie :

Cette étude reste limitée comme la plupart des études monocentriques par le faible effectif de la cohorte. L'estimation est d'autant plus délicate que le recul est faible pour une partie des patientes : 9 (47.5%) ont été diagnostiquées dans les 4 dernières années. L'autre limite importante est l'absence de relecture anatomopathologique des lames. Nos résultats restent cependant cohérents avec les données de la littérature. Dans notre série, la médiane de survie est longue vu que seulement 1 patiente sur 9 est décédée, les traitements chirurgicaux associés aux traitements adjuvants ont été très bénéfique et ont augmenté les chances de survies des patientes surtout grâce a une prise en charge a un stade précoce de la maladie, à savoir le stade I de FIGO qui était le plus fréquent soit 33,3%% de nos patientes, et le stade II pour 22,2% de nos patientes, avec une bonne tolérance et une récurrence moindre. Deux études récentes ont confronté le profil évolutif des carcinosarcomes selon leur origine primitive utérine : Jonson [5] étude monocentrique rétrospective et Garg [141], étude rétrospective analysant les données de la base SEER. L'étude de Jonson [5] ne retrouve pas de différence de survie entre les deux groupes : Médianes de survie globale : 16 mois ( $p=0.98$ ), Risque de décès : HR= 0.991 (IC 95% 0.534-1.839). A l'opposé, l'étude de Garg [141] montre après stratification selon le stade, un pronostic plus sombre pour les carcinosarcomes utérins de stade avancé (Tableau 18) :

Tableau 18 : Médianes de survie selon le site primitif et l'extension initiale, Garg (2010)

Extension initiale	Primitif utérin	<i>p</i>
Extension locale	82 mois	0.11
Extension régionale pelvienne	18 mois	0.03
Extension lomboaortique	10 mois	<0.001

## C- Facteurs pronostiques de survie, en analyse multivariée :

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 pronostic 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. Le stade FIGO (HR=11.21), l'âge brut (HR=1.19) et la pratique du curage ganglionnaire (HR=0.70) sont, dans notre étude rétrospective, des facteurs pronostiques de survie indépendants et pertinents.

### 1- L'âge:

La majorité des études retrouvent l'âge de la patiente au moment du diagnostic comme facteur pronostique [166, 167,168]. 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 [200].

L'âge a été étudié dans 6 études. Le cut-off été établi à 50 ans dans 3 études [169] 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 Nordal et Al. Notre étude présente des âges qui varient de 50 ans à 80 ans cela dit, les patientes dont l'âge varie de 50 ans à 65 ans sont en général à un stade précoce de la maladie ce qui concorde avec la littérature.

## 2- Statut ménopausique :

Les études de Chauveinc [171] et de l'Institut Curie et de George [172] retrouvent le statut ménopausique comme facteur pronostique avec une survie plus faible pour les patientes ménopausées au moment du diagnostic.

## 3- Le curage ganglionnaire :

La pratique du curage ganglionnaire serait un facteur de bon pronostique dans les séries qui l'étudient (Garg et Bansal). Le risque de décès serait diminué, entre 13 et 44%. La valeur pronostique de la lymphadénectomie dans les différents sous-types de sarcomes utérins reste ambiguë [173]. Dans une étude réalisée par Kokawa et al. [170] une lymphadénectomie a été réalisée chez 42% des patientes atteintes tous types confondus sans aucune amélioration statistiquement significative de la survie. Kapp et al. [157] ont indiqué que la survie à 5 ans des patientes atteintes de LMS était de 26% en cas de métastases ganglionnaires contre 64,2% en analyse univariée, mais en analyse multivariée le statut ganglionnaire n'était pas associé à la survie. Dans d'autres études, la lymphadénectomie n'a pas eu d'effet sur la survie des patientes atteintes de LMS [174, 129, 169]. (Figure 50).

En 2008, Chan et al. [167] ont indiqué qu'une atteinte ganglionnaire au moment de la chirurgie dans les stades précoces des SSE indifférenciés (n = 831) était associée à une faible survie. Dans la même année, Shah et al. [146] ont évalué les SSE de haut et de bas grade (n = 970) et ont rapporté que la survie à 5 ans était meilleure en l'absence d'atteinte ganglionnaire (80% contre 35%). Cependant, les deux groupes de chercheurs ont conclu que la lymphadénectomie n'a eu aucun impact sur la survie des patients atteints de SSE.

Dans notre série, la lymphadénectomie a été faite chez toute les patientes hystérectomisées, mais n'a pas vraiment eu d'influence spécifique sur la survie des patientes, a savoir 77,7%, 1 patiente a décédée et 1 perdue de vue.

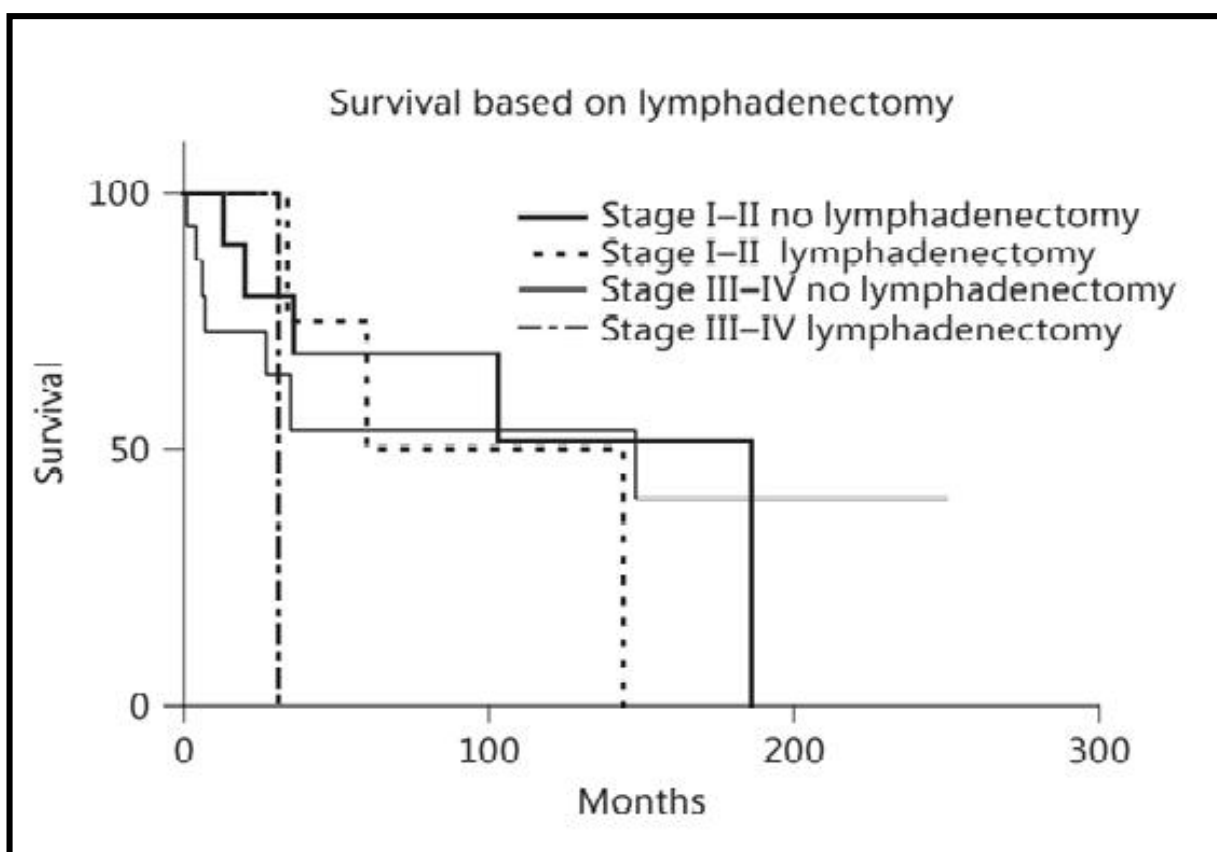


Figure 50: Etude de survie basée sur la Lymphadénectomie et selon le stade de

FIGO :

#### 4- Taille tumorale :

Dans les stades précoces (I et II) du carcinosarcome utérin, l'étude de Rovirosa et al [175] retrouvent une influence de la taille tumorale sur la survie. Une taille tumorale supérieure à 8 centimètres est un facteur de mauvais pronostic. (Figure 51)

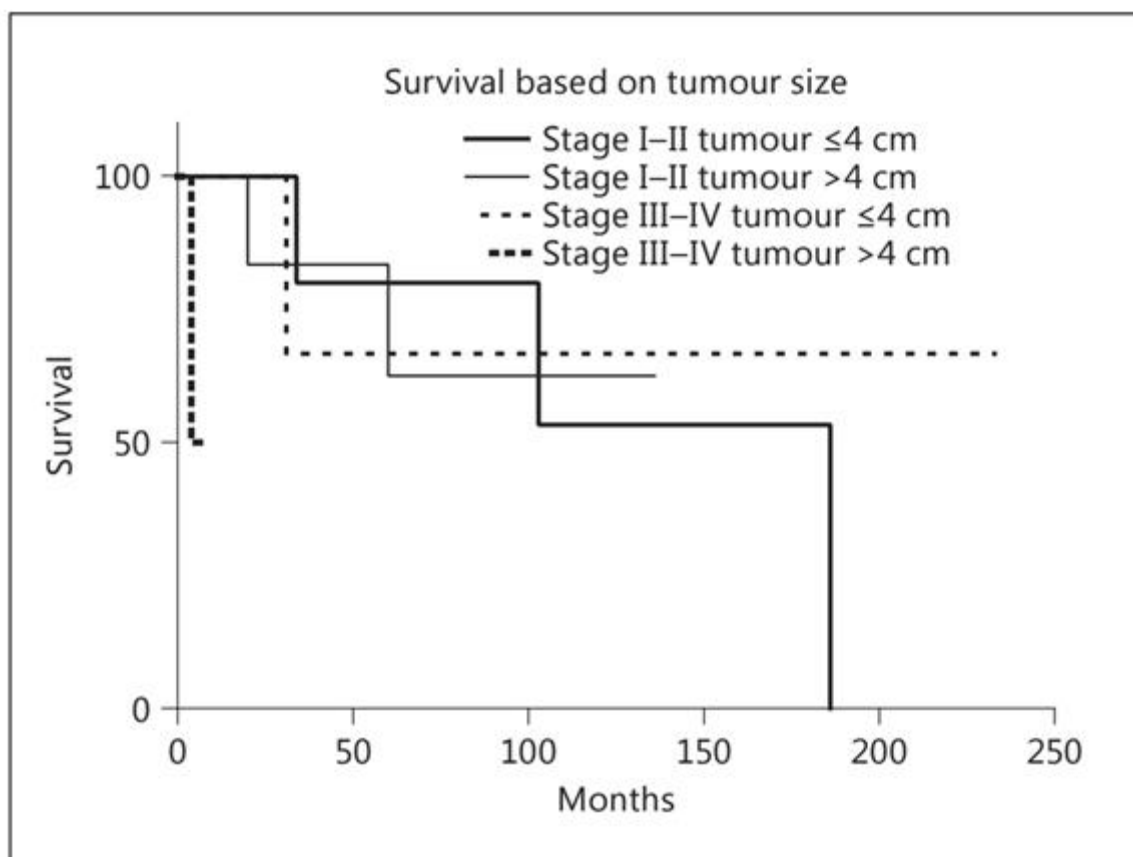
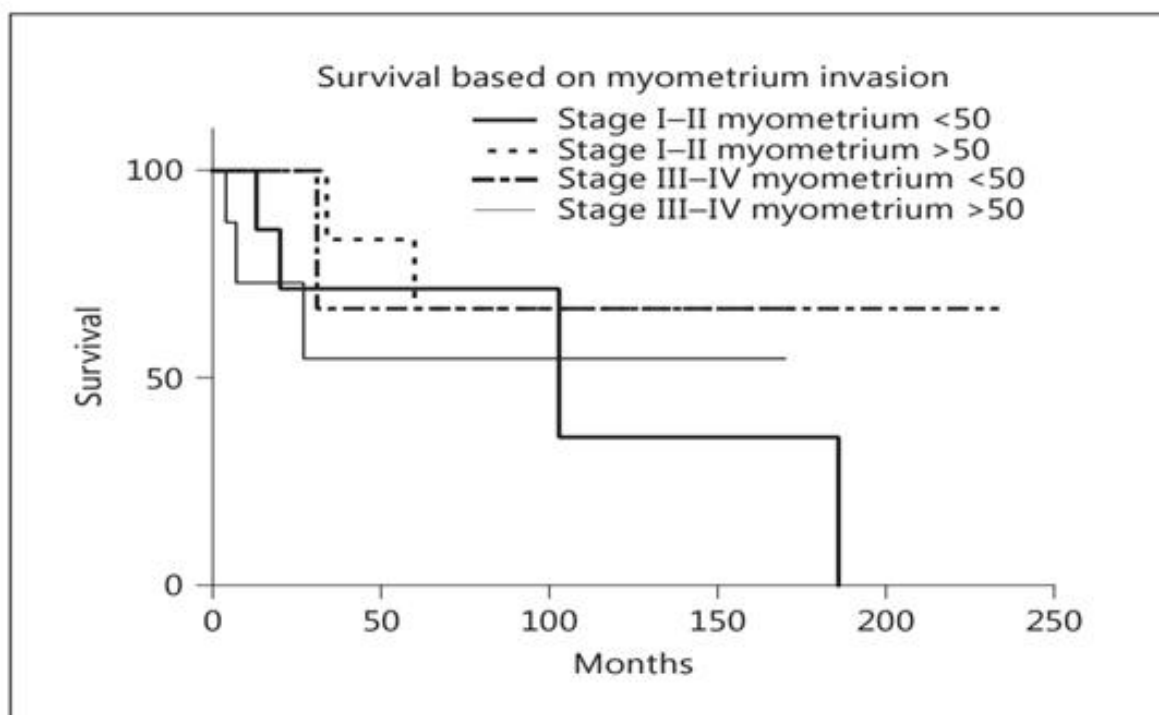


Figure 51 : L'étude spécifique Kaplan Meier concernant le taux de survie selon la taille de la tumeur chez les patientes présentant une TMMM.

## 5- Invasion myométriale :

Les résultats, retrouvant l'invasion myométriale comme facteur pronostique, sont divergents dans la littérature. Certains auteurs [171,153] 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 carcinosarcomes utérins en général. Cependant d'autres auteurs [176-179] 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 (Figure 52). Dans notre étude, une patiente est décédée, pour ce qui est des autres patientes, 5 n'ont pas connu de récurrences, et 2 patientes sont perdues de vue.



**Figure 52 :** Taux de survie selon le pourcentage d'invasion myométriale de la TMMM utérine.

## 6- Envahissement vasculaire et lymphatique :

Dans la série de Rovirosa [175] un envahissement vasculaire ou lymphatique est retrouvé dans 89 % des cas dans les stades avancés (stades III et IV) contre 23 % dans les stades précoces.

Aucun envahissement des espaces vasculaires ou lymphatiques n'a été retrouvé chez les patientes en vie à long terme. C'est le seul facteur pronostique significatif de survie sans évolution métastatique. Cependant, cet envahissement des espaces vasculaire et lymphatique ne semble pas jouer de rôle sur la survie globale ni sur la survie sans récurrences locales sauf pour le cas de léiomyosarcomes selon l'étude de Denschlag [179] en 2007.

## 7- Grade histologique :

Le grade histologique est souvent retrouvé comme facteur pronostique, avec une survie plus faible pour les sarcomes de haut grade [180, 181,182]. En parallèle d'autres études ne retrouvent pas cette association entre le grade histologique et le pronostic. [183,184]

Plus particulièrement, l'index mitotique semble être un facteur pronostique pour la plupart des auteurs [185,186] sauf pour Chauveinc [187] pour lequel, l'index mitotique n'est pas prédictif de survie ou de contrôle local.

## 8- 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, chose qu'on a pu prouver à travers l'étude de chacune de nos patientes. (Figure 53)

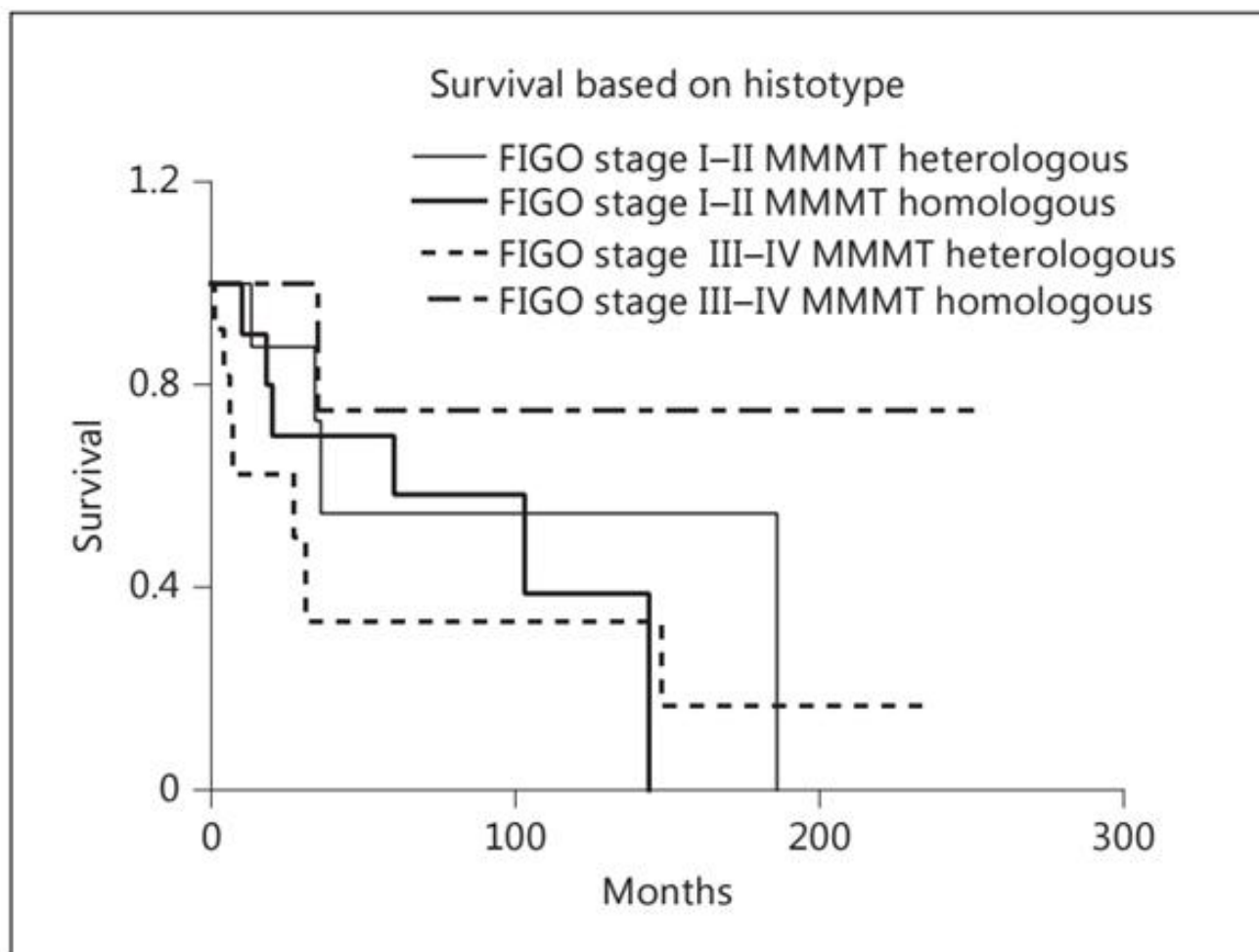


Figure 53 : Taux de survie selon le stade de FIGO et le contingent homologue ou hétérologue.

# SUIVI ET SURVEILLANCE

La surveillance 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 à temps et s'assurer que la patiente ne soit pas exposée à un autre risque de rechutes.

Le but de notre surveillance est de poser aussi les règles de prévention pour l'entourage de la patiente et donc les femmes exposées au carcinosarcomes utérins à un certain âge a savoir :

Lutte contre l'obésité et les déséquilibres alimentaires.

Lutte contre le Diabète, HTA.

Pas d'œstrogènes seules au long cours (toujours ajouter un progestatif pendant au moins 10 jours) ;

Détection et traitement actif des lésions précancéreuses

Prise en charge globale de la patiente :

Le suivi du cancer s'intègre dans une prise en charge médicale globale, notamment cardiovasculaire, l'obésité et le diabète étant des facteurs de risque de ce cancer.

Les sites de récurrences sont locaux (vaginal et pelvien) et/ou à distance (abdomen, poumon, os, cerveau), ces derniers étant les plus fréquents [332,333-336]. La majorité des récurrences survient précocement. Plus de soixante-dix pour cent des récurrences sont diagnostiquées dans les trois ans suivant le diagnostic [230, 227, 228]. Après cinq ans de suivi, plus de 90% des récurrences seraient diagnostiquées [226].

Les rechutes sont symptomatiques dans environ 70% des cas [225, 234, 235]. Les patientes rapportent des saignements vaginaux, des troubles respiratoires, des

douleurs abdomino-pelviennes, une asthénie ou une perte de poids [226, 227, 228, 229]. 75% des récurrences étaient symptomatiques. SMITH et al, ont décrit 71,1% des symptômes parmi 28 récurrences [226]. Dans la série de MORICE et al, comprenant 390 cancers de l'endomètre y compris des CSU, stade 1 et 2, les symptômes étaient présents dans 81% des récurrences. Parmi les cinq récurrences non symptomatiques, trois étaient diagnostiquées après biopsie du fond vaginal d'aspect anormal [227].

Combiné à des symptômes, l'examen clinique pourrait détecter plus de 80% des récurrences [227, 229, 236]. En l'absence de symptômes, la visite de routine permettrait le diagnostic de récurrences asymptomatique dans 5 à 33% des cas [234].

Les récurrences vaginales sont le plus souvent détectées à l'examen clinique [232,233]. Le saignement vaginal est le symptôme le plus souvent révélateur. Ces récurrences sont par ailleurs le plus souvent curables si elles s'avèrent isolées. En dehors des saignements vaginaux, les autres symptômes moins spécifiques regroupent les douleurs abdominales et/ou pelviennes, l'asthénie, la perte de poids, la toux, les troubles respiratoires ou les céphalées. La réalisation d'un examen clinique rigoureux lors de chaque visite paraît indispensable. Il devrait logiquement inclure un examen au spéculum, les touchers pelviens, l'examen abdominal, l'exploration des aires ganglionnaires sus-claviculaires et inguinales et une auscultation pulmonaire.

- Les modalités de suivi :

Le suivi des patientes traitées pour un carcinosarcome utérin repose sur l'examen clinique et les examens complémentaires si signes d'appel. Le rythme de surveillance post-thérapeutique du CS est préconisé par la majorité des sociétés savantes [223] sauf la SGO qui propose un rythme de surveillance plus rapproché [225]. La surveillance préconisée par les standards du NCCN publiés en 2013 [224] 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.

Prévention et dépistage d'un second cancer :

-Encourager la participation aux programmes nationaux de dépistage organisé du cancer du côlon et du cancer du sein pour les femmes âgées de 50 à 74 ans.

-Rechercher un syndrome Lynch si cela n'a pas été réalisé lors du diagnostic.

□ L'utilisation du frottis vaginal a souvent été préconisée, cependant, en raison de la faible incidence des récidives locales après radiothérapie et de leur diagnostic clinique dans près de 80% des cas, les récidives infra cliniques seraient diagnostiquées dans approximativement 1% des cas limitant l'intérêt du frottis vaginal [237, 239, 238].

La radiographie pulmonaire, ayant l'avantage d'être peu coûteuse, a été proposée pour la recherche de récidives pulmonaires asymptomatiques. Son taux de détection est toutefois faible entre 0 et 20 % [226, 227]. Sa rentabilité l'est également, 0,34% des radiographies pratiquées étant positives dans la série d'Agboola et al. [240]. En conséquence, la radiographie pulmonaire n'est pas recommandée dans le suivi du carcinosarcome utérin [236].

Les récidives asymptomatiques étaient retrouvées au scanner dans 5 à 21% des cas [229]. La survie n'était pas différente que la rechute soit retrouvée

cliniquement ou par scanner [230]. La TDM n'est par conséquent pas recommandée dans le cadre de la surveillance systématique du cancer de l'endomètre type 2 [230]. À l'inverse, son utilisation en cas de symptômes est intéressante avec un taux de détection proche de 50 %. L'utilisation de l'échographie abdomino pelvienne dans la recherche systématique de récurrences locorégionales n'est également pas recommandée. Son efficacité est modeste, la plupart des récurrences locales étant diagnostiquées par l'examen clinique [230]. Dans l'étude de l'Institut Gustave-Roussy, l'échographie annuelle réalisée chez 390 patientes n'avait pu révéler qu'une seule récurrence [230].

Aucune donnée n'existe concernant la réalisation d'IRM systématique dans le cadre de la recherche de récurrences loco- régionales. Cela est expliqué par la difficulté pour l'IRM et le scanner à différencier une récurrence d'une image post-thérapeutique après chirurgie et radiothérapie [239]. L'IRM est pourtant l'examen de choix dans l'évaluation locorégionale d'une récurrence pelvienne [239].

# CONCLUSION

Les carcinosarcomes sont des maladies agressives et de mauvais pronostic quel que soit le stade. L'identification de facteurs pronostiques péjoratifs influence actuellement peu la prise en charge puisque l'on est tenté de proposer un traitement adjuvant même pour les stades I. La chirurgie optimale incluant le curage ganglionnaire pelvien et lombo-aortique reste la base de la prise en charge des carcinosarcomes utérins. L'enjeu est de définir la stratégie thérapeutique post-opératoire et ses modalités les plus efficaces. Mais la contrainte principale demeure toujours la rareté de la pathologie. Les temps d'inclusion sont longs et les cohortes de petite taille. La chimiothérapie comme la radiothérapie n'ont pas montré de bénéfice en situation adjuvante. Seule la chimiothérapie par Ifosfamide Paclitaxel en 1<sup>ère</sup> ligne métastatique améliore significativement la survie par rapport à Ifosfamide monothérapie pour les carcinosarcomes utérins, même si le doublet Carboplatine Paclitaxel apparaît efficace, mieux toléré et plus maniable. Les études prospectives et de phases III peuvent se révéler non contributives par manque de puissance statistique. L'originalité de notre série rétrospective est d'avoir étudié l'impact de la modification des pratiques sur la survie. Depuis les années 2000, la prise en charge s'est intensifiée. Davantage de patientes ont reçu de la radiothérapie seule ou dans le cadre d'un traitement séquentiel associant chimiothérapie et curiethérapie. Malgré cela, nous n'avons pu observer d'amélioration significative de la survie. La cohorte est de petite taille et le recul faible pour les dernières patientes incluses. Aussi, il serait pertinent de se demander, dans le cadre d'une nouvelle étude, si un temps de suivi plus long permettrait d'observer des résultats différents.

# RESUMES

## Résumé

Les carcinosarcomes utérins ou tumeurs müllériennes mixtes malignes sont des tumeurs rares et agressives, de mauvais pronostic, et représentent moins de 5% de l'ensemble des tumeurs malignes du corps utérin. Ces tumeurs sont deux fois plus fréquentes chez les patientes de race noire que celles de race blanche.

*But* : cette étude a pour but de préciser les caractéristiques épidémiologiques de nos patientes, d'identifier le problème diagnostique, clinique ainsi que radiologique, et de discuter la prise en charge thérapeutique, à travers les neuf cas colligés au service de gynécologie et obstétrique 1 du CHU Hassan 2 de Fès.

*Matériel et méthodes* : Il s'agit d'une étude rétrospective concernant neuf cas de patientes qui ont été prise en charge, entre 2013 à 2016, au service de gynécologie et obstétrique 1, au centre hospitalier universitaire Hassan 2.

### Résultats :

L'âge moyen de nos patientes varie entre 50 et 80 ans avec une moyenne de 65 ans. Des neuf patientes, 95% sont de grandes multipares, et sont toutes ménopausées. Toutes nos patientes ont consultés pour des métrorragies post ménopausiques avec douleurs pelviennes. Sur le plan paraclinique, nous avons réalisé une échographie pelvienne chez toutes les patientes, dont les résultats étaient en faveur d'une augmentation de la taille de l'utérus, avec la présence en endocavitaire, d'une image échogène hétérogène qui envahit le myomètre par endroits. Une IRM pelvienne a objectivé dans les neuf cas, un volumineux processus endo-utérin, avec rehaussement hétérogène après contraste. Les patientes ont bénéficiés d'une hystérocopie diagnostique avec biopsie qui a été en faveur d'un carcinosarcome utérin. Toutes nos patientes, ont bénéficié d'un traitement chirurgical, sauf 2 patientes qui ont été jugées inopérable et envoyées pour une radiothérapie. L'analyse anatomopathologique a été en faveur d'une

tumeur mullerienne mixte maligne associant un carcinome et un sarcome du stroma endometrial avec envahissement de plus de 50 du myomètre. Sur les neufs cas, cinq patientes ont été référées en oncologie, pour bénéficier d'une chimiothérapie puis radiothérapie, une patiente a été programmé en post opératoire pour chimiothérapie, mais a décédé vingt jours après l'intervention. Les autres patientes ont été perdues de vu.

Conclusion : Les carcinosarcomes utérins sont des tumeurs agressives rares qui ont fait l'objet de peu d'études. Le traitement de première intention sera chirurgical. La chimiothérapie adjuvante a montré son intérêt dans ce type de tumeur. La place de la radiothérapie reste à discuter

## ABSTRACT:

Thesis subject: uterine carcinosarcomas.

Uterine carcinosarcomas or malignant mixed Muller tumors are rare and aggressive tumors, with poor prognosis, and represent less than 5% of all malignant tumors of the uterine body.

These tumors are twice as frequent in black patients as in white ones.

Purpose: This study aims to specify the epidemiological characteristics of our patients, to identify the diagnostic problem, clinical as well as radiological, and discuss the therapeutic management, through the nine cases collected in the service of gynecology and obstetrics 1 Hassan 2 University Hospital in Fez.

**MATERIAL AND METHODS:** This is a retrospective study of nine cases of patients who were treated between 2013 and 2016 at the Department of Gynecology and Obstetrics 1 at Hassan University Hospital Center 2.

**Results:**

The average age of our patients ranges from 50 to 80 years with an average age of 65 years. Of the nine patients, 95% are large multiparous, and all are menopausal. All our patients consulted for postmenopausal metrorrhagia with pelvic pain. Paraclinically, we performed a pelvic ultrasound in all patients, whose results were in favor of an increase in the size of the uterus, with the presence in endocavity of a heterogeneous echogenic image that invades the myometrium in places. A pelvic MRI showed in the nine cases, a voluminous endo-uterine process, with heterogeneous enhancement after contrast. The patients benefited from a diagnostic hysteroscopy with biopsy that favored a uterine carcinosarcoma. All our patients received surgical treatment, except for 2 patients who were found to be inoperable and sent for radiotherapy. The pathological analysis was in favor of a

malignant mixed malignant tumor associating carcinoma and endometrial stromal sarcoma with invasion of more than 50 of the myometrium. In the nine cases, five patients were referred oncology, to receive chemotherapy and radiotherapy, a patient was scheduled postoperatively for chemotherapy, but died twenty days after the intervention. The other patients have been lost.

Conclusion: Uterine carcinosarcomas are rare aggressive tumors that have been the subject of little study. First-line treatment will be surgical. Adjuvant chemotherapy has shown interest in this type of tumor. The place of radiotherapy remains to be discussed.



# BIBLIOGRAPHIE

- [1] Sherman ME, Devesa SS: Analysis of racial differences in incidence, survival, and mortality for malignant tumors of the uterine corpus. *Cancer* 2003, 98(1):176-186.
- [2] Barnholtz-Sloan JS, Morris R, Malone JM, Jr., Munkarah AR: Survival of women diagnosed with malignant, mixed mullerian tumors of the ovary (OMMMT). *Gynecologic oncology* 2004, 93(2):506-512.
- [3] Jonson AL, Bliss RL, Truskinovsky A, Judson P, Argenta P, Carson L, Dusenbery K, Downs LS, Jr.: Clinical features and outcomes of uterine and ovarian carcinosarcoma. *Gynecologic oncology* 2006, 100(3):561-564.
- [4] Amant F, Cadron I, Fuso L, Berteloot P, de Jonge E, Jacomen G, Van Robaeys J, Neven P, Moerman P, Vergote I: Endometrial carcinosarcomas have a different prognosis and pattern of spread compared to high-risk epithelial endometrial cancer. *Gynecologic oncology* 2005, 98(2):274-280.
- [5] Sartori E, Bazzurini L, Gadducci A, Landoni F, Lissoni A, Maggino T, Zola P, La Face B: Carcinosarcoma of the uterus: a clinicopathological multicenter CTF study. *Gynecologic oncology* 1997, 67(1):70-75.
- [6] Yamada SD, Burger RA, Brewster WR, Anton D, Kohler MF, Monk BJ: Pathologic variables and adjuvant therapy as predictors of recurrence and survival for patients with surgically evaluated carcinosarcoma of the uterus. *Cancer* 2000, 88(12):2782-2786.
- [7] Manolitsas TP, Wain GV, Williams KE, Freidlander M, Hacker NF: Multimodality therapy for patients with clinical Stage I and II malignant mixed Mullerian tumors of the uterus. *Cancer* 2001, 91(8):1437-1443.
- [8] Dinh TV, Slavin RE, Bhagavan BS, Hannigan EV, Tiamson EM, Yandell RB: Mixed mullerian tumors of the uterus: a clinicopathologic study. *Obstetrics and gynecology* 1989, 74(3 Pt 1):388-392.
- [9] Callister M, Ramondetta LM, Jhingran A, Burke TW, Eifel PJ: Malignant mixed Mullerian tumors of the uterus: analysis of patterns of failure, prognostic factors, and treatment outcome. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2004, 58(3):786-796.
- [10] Chang J, Sharpe JC, A'Hern RP, Fisher C, Blake P, Shepherd J, Gore ME: Carcinosarcoma of the ovary: incidence, prognosis, treatment and survival of patients. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 1995, 6(8):755-758.

- [11] Chiang S, Oliva E. Cytogenetic and molecular aberrations in endometrial stromal tumors. *Hum Pathol* 2011;42:609—17[Erratum:HumPathol.42(10)15802011]
- [12] tumours WHO Co: Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. In.; 2003.
- [13] C. Loddenkemper, H.-D. Foss, F.E. Dallenbach, H. Stein Institute : Recent advances in the histopathology of stromal tumours of the endometrium *Current Diagnostic Pathology* (2005) 11,125–132.
- [14] Sawada M, Tsuda H, Kimura M, Okamoto S, Kita T, Kasamatsu T, Yamada T, Kikuchi Y, Honjo H, Matsubara O: Different expression patterns of KIT, EGFR, and HER-2 (c-erbB-2) oncoproteins between epithelial and mesenchymal components in uterine carcinosarcoma. *Cancer science* 2003, 94(11):986–991.
- [15] Swisher EM, Gown AM, Skelly M, Ek M, Tamimi HK, Cain JM, Greer BE, Muntz HG, Goff BA: The expression of epidermal growth factor receptor, HER-2/Neu, p53, and Ki-67 antigen in uterine malignant mixed mesodermal tumors and adenosarcoma. *Gynecologic oncology* 1996, 60(1):81–88.
- [16] Brown E, Stewart M, Rye T, Al-Nafussi A, Williams AR, Bradburn M, Smyth J, Gabra H: Carcinosarcoma of the ovary: 19 years of prospective data from a single center. *Cancer* 2004, 100(10):2148–2153.
- [17] Zelmanowicz A, Hildesheim A, Sherman ME, Sturgeon SR, Kurman RJ, Barrett RJ, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Wilbanks GD *et al*: Evidence for a common etiology for endometrial carcinomas and malignant mixed müllerian tumors. *Gynecologic oncology* 1998, 69(3):253–257.
- [18] Clarke TJ: Histogenesis of ovarian malignant mixed mesodermal tumours. *Journal of clinical pathology* 1990, 43(4):287–290.
- [19] Sreenan JJ, Hart WR: Carcinosarcomas of the female genital tract. A pathologic study of 29 metastatic tumors: further evidence for the dominant role of the epithelial component and the conversion theory of histogenesis. *The American journal of surgical pathology* 1995, 19(6):666–674.
- [20] Miller BE, Blessing JA, Stehman FB, Shahin MS, Yamada SD, Secord AA, Warshal DP, Abulafia O, Richards WE, Van Le L: A phase II evaluation of weekly gemcitabine and docetaxel for second-line treatment of recurrent carcinosarcoma of the uterus: a gynecologic oncology group study. *Gynecologic oncology* 2010, 118(2):139–144.

- [21] Iris Halbwedl, Reinhard Ullmann : Chromosomal alteration in low-grade endometrial stromal sarcoma and undifferentiated endometrial sarcoma as detected by comparative genomic hybridization *Gynecologic Oncology* Volume 97, Issue 2, May 2005, Pages 582-587.
- [22] Henning Y, Caselitz J : A third case of low-grade endometrial stromal sarcoma with a t(7;17)(p14 approx imately 21 ; q11.2 approximately 21°. *Cancer Genet Cytogene* 1997 ; 98(1) : 84-6.
- [23] Memarzadeh S, Mundt AJ, Berek JS : Uterine sarcoma: Classification, clinical manifestations, and diagnosis Up-to-date sept. 10, 2012.
- [24] L. KABWA, J. P. MATTEI. S. ELOIT et al : L'adénosarcome utérin : A propos d'un cas d'adénosarcome utérin et vaginal dans un contexte de prolapsus remanié. *Journal de chirurgie* 1997. 134 : 80-85.
- [25] F. FATNASSI, F. AMRI : L'adénosarcome utérin : A propos d'un cas. *J de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2005 ; 34 : 270-272.
- [26] Lee KH, Khan-Dawood FS, Dawood MY : Oxytocin receptor and its messenger ribonucleic acid in human leiomyoma and myometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:620-7.
- [27] P. B. CLÉMENT, R. E. SCULLY: Mullerian adenosarcoma of the uterus: A clinicopathologic analysis of ten cases of a distinctive type of mullerian mixed tumor. *Cancer* 1974; 34: 1138-1149.
- [28] Clement PB, Scully RE (1990) : Müllerian adenosarcoma of the uterus: a clinicopathologic analysis of 100 cases with a review of the literature. *Hum Pathol* 21:363-381.
- [29] Sherman ME, Bur ME, Kurman RJ. p53 in endometrial cancer and its putative precursors: evidence for diverse pathways of tumorigenesis. *Hum Pathol.* 1995; 26(11):1268-74.
- [30] Growdon WB, Roussel BN, Scialabba VL, Foster R, Dias-Santagata D, Iafrate AJ, et al. Tissue-specific signatures of activating PIK3CA and RAS mutations in carcinosarcomas of gynecologic origin. *Gynecol Oncol.* 2011;121(1):212-7.
- [31] Murray S, Linardou H, Mountzios G, Manoloukos M, Markaki S, Eleutherakis-Papaïakovou E, et al. Low frequency of somatic mutations in uterine sarcomas: a molecular analysis and review of the literature. *Mutat Res.* 2010;686(1-2):68-73.

- [32] Biscuola M, Van de Vijver K, Castilla MÁ, Romero-Pérez L, López-García MÁ, Díaz-Martín J, et al. Oncogene alterations in endometrial carcinosarcomas. *Hum Pathol.* 2013; 44(5):852-9.
- [33] Ratner ES, Tuck D, Richter C, Nallur S, Patel RM, Schultz V, Hui P, Schwartz PE, Rutherford TJ, Weidhaas JB: MicroRNA signatures differentiate uterine cancer tumor subtypes. *Gynecologic oncology* 2010, 118(3):251-257.
- [34] Emoto M, Charnock-Jones DS, Licence DR, Ishiguro M, Kawai M, Yanaihara A, Saito T, Hachisuga T, Iwasaki H, Kawarabayashi T *et al*: Localization of the VEGF and angiopoietin genes in uterine carcinosarcoma. *Gynecologic oncology* 2004, 95(3):474-482.
- [35] Cimbaluk D, Rotmensch J, Scudiere J, Gown A, Bitterman P: Uterine carcinosarcoma: immunohistochemical studies on tissue microarrays with focus on potential therapeutic targets. *Gynecologic oncology* 2007, 105(1):138-144.
- [36] Huang GS, Gunter MJ, Arend RC, Li M, Arias-Pulido H, Prossnitz ER, Goldberg GL, Smith HO: Co-expression of GPR30 and ERbeta and their association with disease progression in uterine carcinosarcoma. *American journal of obstetrics and gynecology* 2010, 203(3):242 e241-245.
- [37] Cubas R, Zhang S, Li M, Chen C, Yao Q: Trop2 expression contributes to tumor pathogenesis by activating the ERK MAPK pathway. *Molecular cancer* 2010, 9:253.
- [38] Raji R, Guzzo F, Carrara L, Varughese J, Cocco E, Bellone S, Betti M, Todeschini P, Gasparrini S, Ratner E *et al*: Uterine and ovarian carcinosarcomas overexpressing Trop-2 are sensitive to hRS7, a humanized anti-Trop-2 antibody. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR* 2011, 30:106.
- [39] Rushing RS, Shajahan S, Chendil D, Wilder JL, Pulliam J, Lee EY, Ueland FR, van Nagell JR, Ahmed MM, Lele SM: Uterine sarcomas express KIT protein but lack mutation(s) in exon 11 or 17 of c-KIT. *Gynecologic oncology* 2003, 91(1):9-14.
- [40] Raspollini MR, Susini T, Amunni G, Paglierani M, Taddei A, Marchionni M, Scarselli G, Taddei GL: COX-2, c-KIT and HER-2/neu expression in uterine carcinosarcomas: prognostic factors or potential markers for targeted therapies? *Gynecologic oncology* 2005, 96(1):159-167

- [41] Livasy CA, Reading FC, Moore DT, Boggess JF, Lininger RA: EGFR expression and HER2/neu overexpression/amplification in endometrial carcinosarcoma. *Gynecologic oncology* 2006, 100(1):101-106.
- [42] Powell MA, Filiaci VL, Rose PG, Mannel RS, Hanjani P, Degeest K, Miller BE, Susumu N, Ueland FR: Phase II evaluation of paclitaxel and carboplatin in the treatment of carcinosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010, 28(16):2727-2731.
- [43] van Rijswijk RE, Vermorken JB, Reed N, Favalli G, Mendiola C, Zanaboni F, Mangili G, Vergote I, Guastalla JP, ten Bokkel Huinink WW *et al*: Cisplatin, doxorubicin and ifosfamide in carcinosarcoma of the female genital tract. A phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group (EORTC 55923). *Eur J Cancer* 2003, 39(4):481-487.
- [44] Miller BE, Blessing JA, Stehman FB, Shahin MS, Yamada SD, Secord AA, Warshal DP, Abulafia O, Richards WE, Van Le L: A phase II evaluation of weekly gemcitabine and docetaxel for second-line treatment of recurrent carcinosarcoma of the uterus: a gynecologic oncology group study. *Gynecologic oncology* 2010, 118(2):139-144.
- [45] Aghajanian C, Sill MW, Secord AA, Powell MA, Steinhoff M: Iniparib plus paclitaxel and carboplatin as initial treatment of advanced or recurrent uterine carcinosarcoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecologic oncology* 2012, 126(3):424-427.
- [46] Nimeiri HS, Oza AM, Morgan RJ, Huo D, Elit L, Knost JA, Wade JL, 3rd, Agamah E, Vokes EE, Fleming GF: A phase II study of sorafenib in advanced uterine carcinoma/carcinosarcoma: a trial of the Chicago, PMH, and California Phase II Consortia. *Gynecologic oncology* 2010, 117(1):37-40.
- [47] Huh WK, Sill MW, Darcy KM, Elias KM, Hoffman JS, Boggess JF, Alvarez RD, Long HJ, O'Malley DM, Birrer MJ: Efficacy and safety of imatinib mesylate (Gleevec) and immunohistochemical expression of c-Kit and PDGFR-beta in a Gynecologic Oncology Group Phase II Trial in women with recurrent or persistent carcinosarcomas of the uterus. *Gynecologic oncology* 2010, 117(2):248-254.

- [48] Miller DS, Blessing JA, Schilder J, Munkarah A, Lee YC: Phase II evaluation of topotecan in carcinosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology* 2005, 98(2):217-221.
- [49] Standards Options et Recommandations 2006 pour la prise en charge des patients atteints de sarcomes des tissus mous, FNLCC.
- [50] 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.
- [51] Sengupta BS, Sparke B : Uterine sarcoma in Jamaican women : A 15-year clinicopathologic study ; JR Coll Surg Edinb 26 : 94-98,1981.
- [52] 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.
- [53] Wilson McCluggage, Cyril Fisher, Lynn Hirschowitz :Dataset for histological reporting of uterine sarcomas.The royal college of pathologists. Mars 2011
- [54] Tropé, Claes G., Abeler, Vera M., Et Kristensen, Gunnar B : Diagnosis and treatment of sarcoma of the uterus.A review. *Acta Oncologica*, 2012, vol. 51, no 6, p. 694-705.
- [55] American Cancer Society.Uterine sarcoma Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2013.
- [56] Fernandez, G., Pérez, V. N., & Guedea, F : Treatment of pure uterine sarcoma at the Institut Català D'Oncologia.Reports of Practical Oncology & Radiotherapy.2013.
- [57] Jomaa, W., et al : "Expression des récepteurs hormonaux, du Ki67 et du bcl-2 dans les léiomyosarcomes utérins." *Annales de Pathologie*. Vol. 32. No. 5. Elsevier Masson, 2012.
- [58] Laffargue P : Prognosis of sarcoma of the uterine body.*Bull Cancer* 55:229, 1968.
- [59] Kempson RI, Bari W:Uterine sarcomas: Classification, diagnosis and prognosis.*Hum Pathol* 1: 331, 1970.
- [60] Coppelson M:Gynecologic Oncology Fundamental Principles and Clinical Practice, Vol 2, pp 591-607.New York, Churchill Livingstone, 1981.

- [61] Tanner EJ, Leitao MM, Jr., Garg K, Chi DS, Sonoda Y, Gardner GJ, Barakat RR, Jewell EL: The role of cytoreductive surgery for newly diagnosed advanced-stage uterine carcinosarcoma. *Gynecologic oncology* 2011, 123(3):548-552.
- [62] Yamada SD, Burger RA, Brewster WR, Anton D, Kohler MF, Monk BJ: Pathologic variables and adjuvant therapy as predictors of recurrence and survival for patients with surgically evaluated carcinosarcoma of the uterus. *Cancer* 2000, 88(12):2782-2786.
- [63] Sartori E, Bazzurini L, Gadducci A, Landoni F, Lissoni A, Maggino T, Zola P, La Face B: Carcinosarcoma of the uterus: a clinicopathological multicenter CTF study. *Gynecologic oncology* 1997, 67(1):70-75.
- [64] D. S. SHIMM, D. A. BELL, A. F. FULLER ET AL. Sarcoma of the uterine corpus: Prognostic factors and treatment. *Radiotherapy and Oncology* 1984; 2: 201-207.
- [65] Polednak AP: Incidence of soft-tissue cancers in blacks and whites in new York State. *Int. J cancer* 38: 21-26, 1986.
- [66] Arrasta, M.D., R G. Rachel G .et al : Uterine Carcinosarcomas Incidence and Trends in Management and Survival *Gynecologic Oncology* 65, 158-163 (1997).
- [67] Harlow B, Weiss N, Lofton S : The epidemiology sarcoma 1989-1999. *Gynecol Oncol* 2004; 93: 204-8 of sarcomas of the uterus. *JNCI* 1986 76: 399-402
- [68] Kvale G, Heuch I, Ursin G. Reproductive factors and risk of cancer of the uterine corpus: a prospective study. *Cancer Res* 1988; 48:6217-6221.
- [69] Z. SCHWARTZ, R. DGANI, M. LANCET, I. KESSLER. Uterine sarcoma in Israel: A study of 104 cases. *Gynecologic Oncology* 1985; 20: 354-363.
- [70] Schwartz SM, Weiss NS, Liff JM, et al. Incidence of histologic types of uterine sarcoma in relation to menstrual and reproductive history. *Int J Cancer* 1991;49:362-367.
- [71] Klaus mayerhofer, Andreas Obermair, et al: leiomyosarcoma of the uterus: A Clinicopathologic multicenter study of 71 cases,. *Gynecologic oncology* 74, 196-201, 1999.
- [72] Geracy P., Maggio S., Adragna F : Uterine sarcoma: a retrospective study of 17 cases; *Eur. J. Gynecol., Oncol.*; 1988; 9, 6:497-501
- [73] 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
- [74] 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.
- [75] Omura GA, Blessing JA, Major F et al : A randomised clinical trial of adjuvant adriamycin in uterine sarcomas : a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 1985; 3 :1240.
- [76] 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.
- [77] Kirschner MA, Samojlik E, Drejka M, et al. Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990 ; 70 : 473-9236
- [78] Jaakkola S, Lyytinen HK, Pukkala E, Ylikorkala O. Use of estradiol-progestin therapy Associates.
- [79] IP, Philip PC, Cheung, Annie NY : Pathology of uterine leiomyosarcomas and smooth muscle tumours of uncertain malignant potential. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 2011, vol. 25, no 6, p. 691-704.
- [80] Homer, L., Muller, M., Dupré, P. F., Lucas, B., & Pradier, O. Sarcomes utérins après exposition au tamoxifène dans les suites d'un cancer du sein: mise au point sur l'étiopathogénie. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 2009 38(8), 629-633.
- [81] Leung, F., Terzibachian, J.-J., Govyadovskiy, A. Traitement adjuvant du cancer du sein par le tamoxifène: réflexions sur le risque de carcinosarcome utérin. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 2009, vol. 37, no 5, p. 447-451.
- [82] Bergman L, Beelen ML, Gallee MP, et al : Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. Comprehensive Cancer Centres' ALERT Group. Assessment of liver and endometrial cancer risk following
- [83] M.A. Killackey, T.B. Hakes and V.K. Pierce : Endometrial adenocarcinoma in breast cancer patients receiving antiestrogens. *Cancer Treat Rep* 69 (1985), pp. 237-238
- [84] Hardell L. Tamoxifen as risk factor for carcinoma of corpus uteri. *Lancet* 1988;2:563.

- [85] Martin EA, Brown K, Gaskell M, et al : Tamoxifen DNA damage detected in human endometrium using accelerator mass spectrometry. *Cancer Res* 2003;63:8461—5.
- [86] Giorda G, Franceschi L, Crivellari D, et al : Determination of tamoxifen and its metabolites in the endometrial tissue of long-term treated women. *Eur J Cancer* 2000;36: S88—9.
- [87] Le Bouedec G, Auvray H, et al : Uterine sarcoma in patients receiving tamoxifène therapy. A propos of 2 cases. *Rev Med Interne* 2001;22:881—5.
- [88] Varras M, Polyzos D, Akrivis C. Effects of tamoxifen on the human female genital tract: review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003; 24:258—68.
- [89] Ferguson SE, Soslow RA, Amsterdam A, Barakat RR. Comparison of uterine malignancies that develop during and following tamoxifen therapy. *Gynecol Oncol* 2006;101:322—6.
- [90] Leung F, Terzibachian JJ: Uterine carcinosarcoma associated with tamoxifen therapy. Report of two cases and review of the literature. *Journal de Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction* 2009, 38:173-178.
- [91] Kloos I, Delaloue S, Pautier P, Di Palma M, Goupil A, Duvillard P, Cailleux PE, Lhomme C: Tamoxifen-related uterine carcinosarcomas occur under/after prolonged treatment: report of five cases and review of the literature. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 2002, 12(5):496-500.
- [92] Martin EA, Brown K, Gaskell M, et al : Tamoxifen DNA damage detected in human endometrium using accelerator mass spectrometry. *Cancer Res* 2003;63:8461—5.
- [93] Van Leeuwen FE, Benraadt J, et al. Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. *Lancet* 1994; 343: 448—52.
- [93] Clement PB, Oliva E, Young RH : Mullerian adenosarcoma of the uterine corpus associated with tamoxifen therapy: a report of sx cases and a review of Tamoxifène associated endometrial lesions. *Int J Gynecol Pathol* 1996.
- [94] Arenas M, Rovirosa A, Hernandez V, Ordi J, Jorcano S, Mellado B, et al. Uterine sarcomas in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:861—5.

- [95] Ferguson SE, Soslow RA, Amsterdam A, Barakat RR. Comparison of uterine malignancies that develop during and following tamoxifen therapy. *Gynecol Oncol* 2006;101:322—6
- [96] Pautier P, Genestie C, Rey A, Morice P, Roche B, Lhomme C, et al. Analysis of clinicopathologic prognostic factors for 157 uterine sarcomas and evaluation of a grading score validated for soft tissue sarcoma. *Cancer* Mar 15 2000;88(6):1425–31.
- [97] Barnholtz-Sloan JS, Morris R, Malone JM, Jr., Munkarah AR: Survival of women diagnosed with malignant, mixed mullerian tumors of the ovary (OMMMT). *Gynecologic oncology* 2004, 93(2):506-512.
- [98] Benito, Virginia ET AL., Pure Papillary Serous Tumors of the Endometrium: A Clinicopathological Analysis of 61 Cases From a Single Institution. November 2009
- [99] 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.
- [100] L.Carvalho, O.Sousa, N.Stas, M.J. Bento, E.Vieira : Uterine Sarcomas confined to the corpus: A twenty year experience at instituto português de oncologia-Centro Do Porto.
- [101] 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
- [102] Meredith RF, Eisert DR, Kaka Z, Hodgson SE, Johnston GA, Jr., Boutselis JG: An excess of uterine sarcomas after pelvic irradiation. *Cancer* 1986, 58(9):2003-2007.
- [103] Ratner ES, Tuck D, Richter C, Nallur S, Patel RM, Schultz V, Hui P, Schwartz PE, Rutherford TJ, Weidhaas JB: MicroRNA signatures differentiate uterine cancer tumor subtypes. *Gynecologic oncology* 2010, 118(3):251-257.
- [104] Emoto M, Charnock-Jones DS, Licence DR, Ishiguro M, Kawai M, Yanaihara A, Saito T, Hachisuga T, Iwasaki H, Kawarabayashi T *et al*: Localization of the VEGF and angiopoietin genes in uterine carcinosarcoma. *Gynecologic oncology* 2004, 95(3):474-482.

- [105] Ossovskaya V, Koo IC, Kaldjian EP, Alvares C, Sherman BM: Upregulation of Poly (ADP-Ribose) Polymerase-1 (PARP1) in Triple-Negative Breast Cancer and Other Primary Human Tumor Types. *Genes & cancer* 2010, 1(8):812-821.
- [106] Huang GS, Gunter MJ, Arend RC, Li M, Arias-Pulido H, Prossnitz ER, Goldberg GL, Smith HO: Co-expression of GPR30 and ERbeta and their association with disease progression in uterine carcinosarcoma. *American journal of obstetrics and gynecology* 2010, 203(3):242 e241-245.
- [107] Cubas R, Zhang S, Li M, Chen C, Yao Q: Trop2 expression contributes to tumor pathogenesis by activating the ERK MAPK pathway. *Molecular cancer* 2010, 9:253.
- [108] B.L.Nayak et al,. Type II endometrial cancers :Original research on a series. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.*2017 jun;6(6):2306-2309
- [109] 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.
- [110] Kjellberg Lennart, Boquist lennart, et al:Flow cytometric analysis of uterine sarcomas. *Sweden Gynecologic Oncology* 55, 339-342 (1994).
- [111] American Cancer Society. Uterine sarcoma. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2013.
- [112] E. Gonzalez-Bosquet, J. M. Martinez-Palones, et al : —Uterine Sarcoma: A Clinico pathological Study of 93 Cases,||*European Journal of Gynaecological Oncology*, Vol. 18, No. 3, 1997, pp. 192-195.
- [113] Ayhan A, Tuncer Z S, Tanir M,et al :Uterine sarcoma: The Hacettepe hospital experience of 88 consecutive pateints. *Eus J Gynaecol Oncol.* 1997; 18(2): 146-8.
- [114] 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.
- [115] Evans HL (1982) : Endometrial stromal sarcoma and poorly differentiated endometrial sarcoma *Cancer* 50 2170-2182.
- [116] Kim, J. A., Lee, M. S., & Choi, J : Sonographic findings of uterine endometrial stromal sarcoma. *Korean Journal of Radiology*, 2006 7(4), 281-286.

- [117] Kurjak A, Kupesic S, Shalan H, et al : Uterine sarcoma: a report of 10 cases studied by transvaginal colour and pulsed doppler sonography. *Gynecol Oncol* 1995;59:342-6.
- [118] Aviram R, Ochshorn Y, Markovitch O, et al : Uterine sarcomas versus leiomyomas: gray-scale and Doppler sonographic findings[J]. *J Clin Ultrasound* 2005; 33: 10-13.
- [119] Barnholtz-Sloan JS, Morris R, Malone JM, Jr., Munkarah AR: Survival of women diagnosed with malignant, mixed mullerian tumors of the ovary (OMMMT). *Gynecologic oncology* 2004, 93(2):506-512.
- [120] Vaidya AP, Horowitz NS, Oliva E, Halpern EF, Duska LR: Uterine malignant mixed mullerian tumors should not be included in studies of endometrial carcinoma. *Gynecologic oncology* 2006, 103(2):684-687.
- [121] Ueda M, Otsuka M, Hatakenaka M : MR imaging findings of uterine endometrial stromal sarcoma: differentiation from endometrial carcinoma *Eur Radiol* 2001;11:28- 33
- [122] 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.
- [123] Carteret, Thibault, et al : "IRM de diffusion des cancers utérins." *Imagerie de la Femme* 21.2 (2011): 55-62.
- [124] 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.
- [125] Taïeb, S., Narducci, F., Chevalier, A. : *Imagerie des sarcomes utérins. Imagerie de la Femme* 2008; 18:229-235
- [126] Scott O., Trerotola: *Computed tomography of uterine sarcomas, Clinical imaging* 1989;13:208-211.
- [127] 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.
- [128] 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.

- [129] Bansal N, Herzog TJ, Burke W, et al : The utility of preoperative endometrial sampling for the detection of uterine sarcomas. *Gynecol Oncol* 2008; 110:43.
- [130] E. Gonzalez-Bosquet, J. M. Martinez-Palones, J. Gonzalez-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.
- [131] Nickie-Psikuta M, Gawrychowski K : Different types and different prognosis study Of 310 uterine sarcomas. *Eur J Gynaecol Oncol* 1993;14 suppl:105-13.
- [132] 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.
- [133] Nam JH. Surgical treatment of uterine sarcoma. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011; 25:751-760.
- [134] Schwartz L, Diamond MP, Schwatz PE : Leiomyosarcomas : a clinical presentation. *Am J Obstet Gynecol*. 1993; 168: 180-3.
- [135] SARCOMES et CARCINOSARCOMES UTÉRINS PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE et THERAPEUTIQUE. Réseau Régional de Cancérologie de Basse-Normandie "ANCELOT". Version 4.1 – 24 février 2011
- [136] 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.
- [137] Piver M, Lurain J. : Uterine sarcomas: clinical features and management. In : Copperson M, Churchill Livingstone, eds. *Gynecologic Oncology*. London: 1981, vol 2.
- [138] Manolitsas TP, Wain GV, Williams KE, Freidlander M, Hacker NF: Multimodality therapy for patients with clinical Stage I and II malignant mixed Mullerian tumors of the uterus. *Cancer* 2001, 91(8):1437-1443.
- [139] Park JY, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH: The role of pelvic and/or para-aortic lymphadenectomy in surgical management of apparently early carcinosarcoma of uterus. *Annals of surgical oncology* 2010, 17(3):861-868.

- [140] Nemani D, Mitra N, Guo M, Lin L: Assessing the effects of lymphadenectomy and radiation therapy in patients with uterine carcinosarcoma: a SEER analysis. *Gynecologic oncology* 2008, 111(1):82-88.
- [141] Garg G, Shah JP, Kumar S, Bryant CS, Munkarah A, Morris RT: Ovarian and uterine carcinosarcomas: a comparative analysis of prognostic variables and survival outcomes.
- [142] 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.
- [143] Levenback C, Rubin SC, McCormack PM, et al : Resection of pulmonary metastases from uterine sarcomas. *Gynecol Oncol.* 1992; 45:202-5.
- [144] 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.
- [145] Anderson TM, McMahon JJ, Nwogu CE, et al : Pulmonary resection in metastatic Uterine and cervical malignancies. *Gynecol Oncol.* 2001;83:472- 476.
- [146] Anraku M, Yokoi K, Nakagawa K, et al : Pulmonary metastases from uterine malignancies: results of surgical resection in 133 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.*2004;127:1107-1112.
- [147] Bernstein-Molho R, Grisaro D, Soyfer V, et al : Metastatic uterine leiomyosarcomas: a single institution experience. *Int J Gynecol Cancer.* 2010; 20:255-260.
- [148] Clavero JM, Deschamps C, Cassivi SD, et al : Gynecologic cancers: factors affecting survival after pulmonary metastasectomy. *Ann Thorac Surg.*2006;81:2004-2007.
- [149] 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.
- [150] Leitao MM, Brennan MF, Hensley M, et al : Surgical resection of pulmonary and extrapulmonary recurrences of uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol.* 2002;87:287-294

- [151] Park, Jeong-Yeol, et al : "The impact of tumor morcellation during surgery on the prognosis of patients with apparently early uterine leiomyosarcoma." *Gynecologic oncology* 122.2 (2011): 255-259.
- [152] F .Boubker les sarcomes uterins : aspects cliniques et therapeutiques (serie de l'INO à propos de 11 cas), FMPR, these n°164,2008.
- [153] Pautier P: A randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and cisplatin in localized uterine sarcomas: Results from 81 randomized patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011, 29(15\_suppl (May 20 supplement)):10022.
- [154] Wolfson AH, Brady MF, Rocereto T, Mannel RS, Lee YC, Futoran RJ, Cohn DE, Ioffe OB: A gynecologic oncology group randomized phase III trial of whole abdominal irradiation (WAI) vs. cisplatin-ifosfamide and mesna (CIM) as post-surgical therapy in stage I-IV carcinosarcoma (CS) of the uterus. *Gynecologic oncology* 2007, 107(2):177-185.
- [155] Makker V, Abu-Rustum NR, Alektiar KM, Aghajanian CA, Zhou Q, Iasonos A, Hensley ML: A retrospective assessment of outcomes of chemotherapy-based versus radiation-only adjuvant treatment for completely resected stage I-IV uterine carcinosarcoma. *Gynecologic oncology* 2008, 111(2):249-254.
- [156] Callister M, Ramondetta LM, Jhingran A, Burke TW, Eifel PJ: Malignant mixed Mullerian tumors of the uterus: analysis of patterns of failure, prognostic factors, and treatment outcome. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2004, 58(3):786-796.
- [157] Wright JD, Seshan VE, Shah M, Schiff PB, Burke WM, Cohen CJ, Herzog TJ: The role of radiation in improving survival for early-stage carcinosarcoma and leiomyosarcoma. *American journal of obstetrics and gynecology* 2008, 199(5):536 e531-538.
- [158] Clayton Smith D, Kenneth Macdonald O, Gaffney DK: The impact of adjuvant radiation therapy on survival in women with uterine carcinosarcoma. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2008, 88(2):227-232.
- [159] Gerszten K, Faul C, Kounelis S, Huang Q, Kelley J, Jones MW: The impact of adjuvant radiotherapy on carcinosarcoma of the uterus. *Gynecologic oncology* 1998, 68(1):8-13.

- [160] R.J, Kurman, M D : Blaustein's pathology of the female genital tract, 5eme édition, 2002.
- [161] El Husseiny G, Al Bareedy N, Mourad WA, et al : Prognostic factors and treatment modalities in uterine sarcoma. *Am J Clin Oncol* Jun 2002;25(3):256-60.
- [160] Le T: Adjuvant pelvic radiotherapy for uterine carcinosarcoma in a high risk population. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2001, 27(3):282-285.
- [161] Chi DS, Mychalczak B, Saigo PE, Rescigno J, Brown CL: The role of whole-pelvic irradiation in the treatment of early-stage uterine carcinosarcoma. *Gynecologic oncology* 1997, 65(3):493-498.
- [162] Reed NS, Mangioni C, Malmstrom H, Scarfone G, Poveda A, Pecorelli S, Tateo S, Franchi M, Jobsen JJ, Coens C *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(6):808-818.
- [163] Chi DS, Mychalczak B, Saigo PE, Rescigno J, Brown CL: The role of whole-pelvic irradiation in the treatment of early-stage uterine carcinosarcoma. *Gynecologic oncology* 1997, 65(3):493-498.
- [164] Einstein MH, Klobocista M, Hou JY, Lee S, Mutyala S, Mehta K, Reimers LL, Kuo DY, Huang GS, Goldberg GL: Phase II trial of adjuvant pelvic radiation "sandwiched" between ifosfamide or ifosfamide plus cisplatin in women with uterine carcinosarcoma. *Gynecologic oncology* 2012, 124(1):26-30.
- [165] Menczer J, Levy T, Piura B, Chetrit A, Altaras M, Meirovitz M, Glezerman M, Fishman A: A comparison between different postoperative treatment modalities of uterine carcinosarcoma. *Gynecologic oncology* 2005, 97(1):166-170.
- [166] Kapp DS, Shin JY & Chan JK. Prognostic factors and survival in 1396 patients with Uterine leiomyosarcomas. Emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy. *Gynecol Oncol* 2008; 111: 82-88.

- [167] Chan JK, Kowar NM, Shin JY, et al : Endometrial stromal sarcoma: a population-based analysis. *Britain J Cancer* 2008; 99:1210-1215.
- [168] Gadducci A : Prognostic factors in uterine sarcoma. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2011;25:783-795.
- [169] Nordal RR, Thoresen SO. Uterine sarcomas in Norway 1956-1992: incidence, survival and mortality. *Eur J Cancer* 1997;33(6):907-11.
- [170] 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
- [171] 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.
- [172] George M, pejovic MH, Kramar A : Uterine sarcomas: prognostic factors and treatment modalities, study on 209 patients. *Gynecol Oncol.* 1986;24(1):58-67.
- [173] Salazar OM, Dunne ME :the role of radiatuion thearpy in the management of uterine sarcomas. *int J Radiat Oncol biol Phys* 1980 ;6: 899-902.
- [174] 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.
- [175] Rovirosa A, Ascaso C, Ordi J, et al : is vascular and lymphatic space invasion a main prognostic factor in uterine neoplams with a sarcomatous component ? A retrospective study of prognostic factors of 60 patients stratified by stages. *Int J Radiat Oncol Bi01 Phys.*2002;52(5): 1320-9.
- [176] Berchuck A, Rubin SC, Hoskins WJ, et al : Treatment of uterine leiomyosarcoma. *Obstet. Gynecol* 1988;71(6 Pt 1):845-50
- [177] Xue, W. C., & Cheung, A. N. : Endometrial stromal sarcoma of uterus. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2011, 25(6), 719-732.
- [178] Kahanpaa KV, Wahlstrom T, Grohn P, et al : Sarcomas of the uterus: a clinicopathologic study of 119 patients. *Obstet Gynecol* 1986;67(3):417-24.
- [179] 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.

- [180] C. Loddenkemper, H.-D. Foss, F.E. Dallenbach, H. Stein Institute: Recent advances in the histopathology of stromal tumours of the endometrium *Current Diagnostic Pathology* (2005) 11,125-132
- [181] Gibas Z, Griffin CA (1988): Clonal chromosome rearrangements in a uterine myoma. *Cancer Genet Cytogenet* 32: 19-24.
- [182] Farhat, Mirna H., Hobeika, Et Al : Uterine mullerian adenosarcoma with sarcomatous overgrowth fatal recurrence within two weeks of diagnosis: a case report.
- [183] Pautier P, Genestie C, Rey A, Morice P, Roche B, Lhomme C, et al. Analysis of clinicopathologic prognostic factors for 157 uterine sarcomas and evaluation of a grading score validated for soft tissue sarcoma. *Cancer* Mar 15 2000;88(6):1425-31.
- [184] Wu TI, Chang TC, Hsueh S et al : Prognostic factors and impact of adjuvant chemotherapy for uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 166-172.
- [185] 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.
- [186] Gadducci A, Sartori E, Landoni F. et al : The prognostic relevance of histological type in uterine sarcomas: a Cooperation Task Force (CTF) multivariate analysis of 249 cases. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2002;23(4): 295-9.
- [187] Schwartz SM, Weiss NS. Marital status and the incidence of sarcomas of the uterus. *Cancer Res* 1990; 50:1886- 1889.
- [188] Huang GS, Chiu LG, Gebb JS, Gunter MJ, Sukumvanich P, Goldberg GL, Einstein MH: Serum CA125 predicts extrauterine disease and survival in uterine carcinosarcoma. *Gynecologic oncology* 2007, 107(3):513-517.
- [189] Bartish eg, Bowie, Moore jg: Leiomyosarcoma of the uterus. *Obstet Gynecol* 32: 101,1968.
- [190] Koivisto-Korander R, Butzow R, Koivisto AM, Leminen A: Clinical outcome and prognostic factors in 100 cases of uterine sarcoma: experience in Helsinki University Central Hospital 1990-2001. *Gynecologic oncology* 2008, 111(1):74-81

- [191] Benito V, Lubrano A, Arencibia O, Andujar M, Alvarez E, Medina N, Falcon JM, Falcon O:  
Clinicopathologic analysis of uterine sarcomas from a single institution in the Canary Islands. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 2009, 107(1):44-49.
- [192] W. J. HOSKIN, CARLOS.A. PEREZ. ROBERT C. YOUNG : Corpus: Mesenchymal Tumors.  
Principales and practice of gynecologic oncology. Third edition 2000.
- [193] Nordal RR, Thoresen SO: Uterine sarcomas in Norway 1956-1992: incidence, survival and mortality. *Eur J Cancer* 1997, 33(6):907-911.
- [194] R.J, Kurman, M D : Blaustein's pathology of the female genital tract,  
5eme édition, 2002.
- [195] Amant F, Vloeberghs V, Woestenborghs H, Moerman P, Vergote I: Transition of epithelial toward mesenchymal differentiation during ovarian carcinosarcoma tumorigenesis.  
*Gynecologic oncology* 2003, 90(2):372-377.
- [196] Gerszten K, Faul C, Kounelis S, Huang Q, Kelley J, Jones MW: The impact of adjuvant radiotherapy on carcinosarcoma of the uterus. *Gynecologic oncology* 1998, 68(1):8-13.
- [197] Galaal K, Kew FM, Tam KF, Lopes A, Meirovitz M, Naik R, Godfrey KA, Hatem MH, Edmondson RJ: Evaluation of prognostic factors and treatment outcomes in uterine carcinosarcoma. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2009, 143(2):88-92.
- [198] Benito V, Lubrano A, Arencibia O, Andujar M, Alvarez E, Medina N, Falcon JM, Falcon O: Clinicopathologic analysis of uterine sarcomas from a single institution in the Canary Islands. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 2009, 107(1):44-49.
- [199] Yamada SD, Burger RA, Brewster WR, Anton D, Kohler MF, Monk BJ: Pathologic variables and adjuvant therapy as predictors of recurrence and survival for patients with surgically evaluated carcinosarcoma of the uterus. *Cancer* 2000, 88(12):2782-2786.

- [200] Galaal K, Kew FM, Tam KF, Lopes A, Meirovitz M, Naik R, Godfrey KA, Hatem MH, Edmondson RJ: Evaluation of prognostic factors and treatment outcomes in uterine carcinosarcoma. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2009, 143(2):88-92.
- [201] Nordal RR, Thoresen SO: Uterine sarcomas in Norway 1956-1992: incidence, survival and mortality. *Eur J Cancer* 1997, 33(6):907-911.
- [202] Koivisto-Korander R, Butzow R, Koivisto AM, Leminen A: Clinical outcome and prognostic factors in 100 cases of uterine sarcoma: experience in Helsinki University Central Hospital 1990-2001. *Gynecologic oncology* 2008, 111(1):74-81.
- [203] Tanner EJ, Leitao MM, Jr., Garg K, Chi DS, Sonoda Y, Gardner GJ, Barakat RR, Jewell EL: The role of cytoreductive surgery for newly diagnosed advanced-stage uterine carcinosarcoma. *Gynecologic oncology* 2011, 123(3):548-552.
- [204] Sengupta BS, Sparke B : Uterine sarcoma in Jamaican women : A 15-year clinicopathologic study ; *JR Coll Surg Edinb* 26 : 94-98,1981.
- [205] Wilson McCluggage, Cyril Fisher, Lynn Hirschowitz : Dataset for histological reporting of uterine sarcomas. The royal college of pathologists. Mars 2011
- [206] Tropé, Claes G., Abeler, Vera M., Et Kristensen, Gunnar B : Diagnosis and treatment of sarcoma of the uterus. A review. *Acta Oncologica*, 2012, vol. 51, no 6, p. 694-705.
- [207] American Cancer Society. Uterine sarcoma Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2013.
- [208] Fernandez, G., Pérez, V. N., & Guedea, F : Treatment of pure uterine sarcoma at the Institut Català D'Oncologia. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*. 2013
- [209] Nieminen U, Soderlin E. Sarcoma of the corpus uteri : Results of the treatment of 117 cases. *Strahlentherapie* Jul 1974;148(1):57-61.
- [210] Kahanpaa KV, Wahlstrom T, Grohn P, et al :. Sarcomas of the uterus: a clinicopathologic study of 119 patients. *Obstet Gynecol* Mar 1986;67(3):417-24.
- [211] Nordal RR, Thoresen SO. Uterine sarcomas in Norway 1956-1992: incidence, survival and mortality. *Eur J Cancer* May 1997;33(6):907-11.

- [212] Wang KC, Liang DC, Su TH, Hung FY, Yang YC. High-grade endometrial stromal sarcoma in a 10-year-old girl: case report.
- [213] Omura GA, Blessing JA, Major F et al. A randomized clinical trial of adjuvant adriamycin in uterine sarcomas : a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 1985; 3:1240-5
- [214] Pectasides D, Pectasides E, Papaxoinis G, Xiros N, Sykiotis C, Papachristodoulou A, Tountas N, Panayiotides J, Economopoulos T. Combination chemotherapy with carboplatin, paclitaxel and pegylated liposomal doxorubicin for advanced or recurrent carcinosarcoma of the uterus: clinical experience of a single institution. *Gynecol Oncol*. 2008 Sep;110(3):299-303. Epub 2008 Jul 7
- [215] Lin YC, Kudelka AP, Tresukosol D, Malpica A, Carrasco CH, Lawrence DD, et al. Prolonged stabilization of progressive endometrial stromal sarcoma with prolonged oral etoposide therapy. *Gynecol Oncol* 1995; 58: 262-5.
- [216] Chu MC, Mor G, Lim C, Zheng W, Parkash V, Schwartz PE. Low grade endometrial stromal sarcoma: hormonal aspects. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 170-6.
- [217] George E, Manivel JC, Dehner LP, Wick MR. Malignant mixed mullerian tumors : an immunohistochemical study of 47 cases, with histogenetic considerations and clinical correlation. *Hum Pathol* 1991 ; 22(3):215-223.
- [218] Body G, Lancs J, Magnin G. Les complications de la chirurgie gynécologique pour cancer. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1986 ; 15 : 482-91.
- [219] Arduino S, Leo L, Febo G, Tessarolo M, Wierdis T, Lanza A. Complications of pelvic and para-aortic lymphadenectomy in patients with endometrial cancer. *Eur J Gynecol Oncol* 1997; 18 (3): 208-10.
- [220] Travagli JP, Roche A, Castaigne D, Michel G. Les complications urinaires du traitement des cancers gynécologiques. In : *Anesthésie et réanimation en gynécologie et obstétrique*. Paris : Maloine, 1994 : 217-226.
- [221] NCCN Framework for Ressource stratification of NCCB Guidelines, Uterine Neoplasms, Enhanced Ressources, version 2. 2017 august 28, 2017, NCCN.org
- [222] Référentiels du cancer de l'endomètre. Version validée le 30/06/2015

- [223] Gauthier T, Siegerth F, Monteil J, Jammet I, Saidi N, Tubiana N, Aubard Y. Surveillance du cancer de l'endomètre. *Bull Cancer* 2014 ; 101 : 741-7. doi : 10.1684/bdc.2014.1947.
- [224] Saga T, Higashi T, Ishimori T, et al. Clinical value of FDG-PET in the follow up of post-operative patients with endometrial cancer. *Ann Nucl Med* 2003 ; 17 : 197-203.
- [225] Salani R, Backes FJ, Fung MF, et al. Post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: society of gynecologic oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 2011 ; 204 : 466-78.
- [226] Smith CJ, Heeren M, Nicklin JL, Perrin LC, Land R, Crandon AJ, Obermair A. Efficacy of routine follow-up in patients with recurrent uterine cancer. *Gynecol Oncol* 2007 ; 107 : 124-9.
- [227] Sartori E, Laface B, Gadducci A, et al. Factors influencing survival in endometrial cancer relapsing patients: a cooperation task force (CTF) study. *Int J Gynecol Cancer* 2003 ; 13 : 458-65.
- [228] Morice P, Levy-Piedbois C, Ajaj S, et al. Value and cost evaluation of routine follow-up for patients with clinical stage I/II endometrial cancer. *Eur J Cancer* 2001 ; 37 : 985-90.
- [229] Sartori E, Pasinetti B, Carrara L, Gambino A, Odicino F, Pecorelli S. Pattern of failure and value of follow-up procedures in endometrial and cervical cancer patients. *Gynecol Oncol* 2007 ; 107 : S241-7.
- [230] Salani R, Backes FJ, Fung MF, et al. Post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: society of gynecologic oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 2011 ; 204 : 466-78.
- [231] Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, Lukka H, Chambers A, Oliver T. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2006 ; 101 : 520-9.
- [232] Bristow RE, Purinton SC, Santillan A, Diaz-Montes TP, Gardner GJ, Giuntoli 2nd. RL. Cost-effectiveness of routine vaginal cytology for endometrial cancer surveillance. *Gynecol Oncol* 2006 ; 103 : 709- 13.

- [233] Novetsky AP, Kuroki LM, Massad LS, et al. The utility and management of vaginal cytology after treatment for endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2013 ; 121 : 129-35.
- [234] Grosclaude P, Remontet L, Belot A, et al. *Survie des personnes atteintes d'un cancer en France 1989-2007. Études à partir des registres des cancers du réseau Francim.* Saint-Maurice : Institut National du Cancer, 2013.
- [235] Shumsky AG, Stuart GC, Brasher PM, Nation JG, Robertson DI, Sangkarat S. An evaluation of routine follow-up of patients treated for endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994 ; 55 : 229-33
- [236] Tjalma WA, van Dam PA, Makar AP, Cruickshank DJ. The clinical value and the cost-effectiveness of follow-up in endometrial cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2004 ; 14 : 931-7.
- [237] Ryu SY, Kim K, Kim Y, et al. Detection of recurrence by 18F- FDG PET in patients with endometrial cancer showing no evidence of disease. *J Korean Med Sci* 2010 ; 25 : 1029-33.
- [238] Belhocine T, De Barsy C, Hustinx R, Willems-Foidart J. Usefulness of (18)F-FDG PET in the post-therapy surveillance of endometrial carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002 ; 29 : 1132-9.
- [239] Kinkel K, Ariche M, Tardivon AA, et al. Differentiation between recurrent tumor and benign conditions after treatment of gynecologic pelvic carcinoma: value of dynamic contrast-enhanced subtraction MR imaging. *Radiology* 1997 ; 204 : 55-63.
- [240] Agboola OO, Grunfeld E, Coyle D, Perry GA. Costs and benefits of routine follow-up after curative treatment for endometrial cancer. *CMAJ* 1997 ; 157 : 879-86.
- [241] Vergote T, Kjorstd K, Abeler V, Kolstad P. A randomized trial of adjuvant progestagen in early endometrial cancer. *Cancer* 1989; 64(5): 1011-6.