

## **Carcinosarcome utérin associé au traitement par le Tamoxifène et révélé par des algies pelviennes chroniques: A propos d'un cas et revue de la littérature**

### **[ Uterine Carcinosarcome associated with tamoxifen therapy and revealed by chronic pelvic pain: A case report and review of the literature ]**

*Ihssane Hakimi<sup>1</sup>, Hafsa Chahdi<sup>2</sup>, Youssef Benabdejlil<sup>1</sup>, Jaouad Kouach<sup>1</sup>, Driss Moussaoui<sup>1</sup>, and Mohammed Dehayni<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Service de gynécologie obstétrique,  
Hôpital militaire d'instruction Mohamed V,  
Rabat, Maroc

<sup>2</sup>Service d'anatomie pathologique,  
Hôpital militaire d'instruction Mohamed V,  
Rabat, Maroc

---

Copyright © 2014 ISSR Journals. This is an open access article distributed under the ***Creative Commons Attribution License***, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

**ABSTRACT:** Carcinosarcomas are rare uterine cancers and carry poor prognosis. Although these tumours usually arise de novo, some cases developed under tamoxifen therapy have been reported. We report a case of uterine carcinosarcoma occurring in a postmenopausal patient benefiting from tamoxifen therapy as adjuvant treatment of breast cancer.

**KEYWORDS:** Carcinosarcomas, Uterus, Tamoxifen.

**RESUME:** Les carcinosarcomes sont des cancers rares de l'utérus et leur pronostic est péjoratif. Si ces tumeurs sont le plus souvent primitives, il a été rapporté un certain nombre de cas survenant après une hormonothérapie par tamoxifène. Les auteurs rapportent un cas de carcinosarcome utérin survenue chez une patiente ménopausée ayant eu une hormonothérapie antiestrogénique dans le cadre du traitement adjuvant d'un cancer du sein.

**MOTS-CLEFS:** Carcinosarcomes, Utérus, Tamoxifène.

## **1 INTRODUCTION**

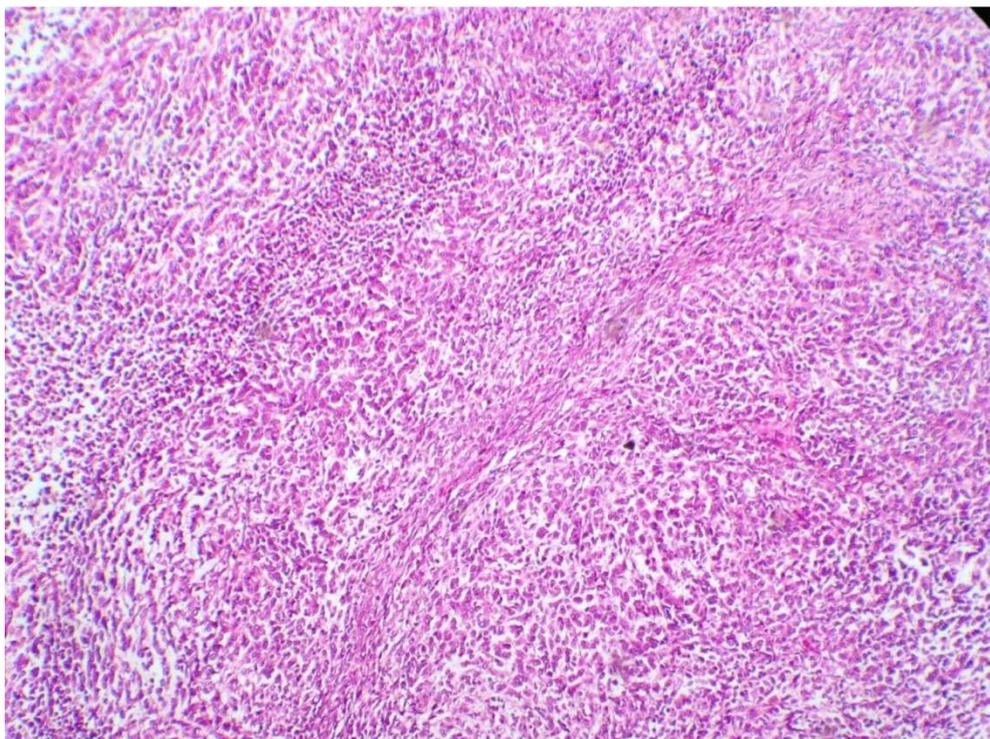
Le tamoxifène est utilisé depuis une trentaine d'années pour son intérêt adjuvant dans le traitement du cancer du sein. On lui reconnaît cependant, des effets délétères, notamment au niveau de l'endomètre [1], [2]. En effet, cet antiestrogène de synthèse est désormais reconnu pour favoriser l'adénocarcinome de l'endomètre [3], [4]. Cependant, à côté des formes histologiques endométrioïdes habituelles, certains auteurs ont rapporté d'autres formes histologiques plus agressives, en particulier carcinosarcomateuses, encore appelées tumeurs mixtes mullériennes malignes (TMMM). Nous rapportons un cas de carcinosarcome utérin développé chez une patiente ayant eu une hormonothérapie par tamoxifène. Après avoir exposé notre observation, nous effectuerons une revue de la littérature concernant les autres cas rapportés de carcinosarcomes associés à l'utilisation du tamoxifène et nous discuterons de l'étiopathogénie de cette association.

## **2 OBSERVATION**

Il s'agissait d'une patiente âgée de 75 ans. Pour antécédent, elle avait présenté 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 révélé 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 (Fig 1). Les ovaires ne présentaient pas d'anomalies et on notait la présence d'adénopathies iliaques bilatérales sans épanchement péritonéal associé. L'étage thoracique et abdominal étaient sans particularité. Une hystérocopie diagnostique avec curetage biopsique de l'endomètre était décidée mais lors de sa réalisation, le col de l'utérus était infranchissable malgré plusieurs tentatives. Une colpohystérectomie élargie avec lymphadénectomie pelvienne par voie laparotomique était alors décidée. L'exploration chirurgicale a retrouvé un utérus hypertrophique avec la présence d'une tumeur endométriale mesurant 11/8 cm (Fig 3). Il n'a pas été retrouvé d'autres lésions macroscopiques suspectes et la palpation des axes ganglionnaires n'a pas retrouvé d'adénomégalie suspecte. L'analyse histologique avait retrouvé une tumeur ulcéro-bourgeonnante friable occupant toute la cavité utérine et déformant l'utérus comportant des zones nécrotico-hémorragiques mesurant 11x8x5cm. Cette tumeur infiltrait la moitié supérieure de la paroi utérine (Fig 2). Les coupes analysées montraient une prolifération tumorale par place nécrosée à double composante épithéliale et mésoenchymateuse. Des embols vasculaires étaient également présents. La prolifération était limitée à la moitié supérieure de la paroi utérine, les paramètres et les annexes n'étaient pas infiltrés. Le diagnostic définitif était celui d'un carcinosarcome endométrial. Le curage lymphatique pelvien était positif. La patiente a enfin eu une radiothérapie externe pelvienne et quinze mois après le traitement initial, elle a été en situation de rémission complète.



*Fig. 1. TDM Pelvienne : Coupe Sagittale montrant un processus lésionnel envahissant le myomètre avec hématométrie*



*Fig. 2. HE: GX25: prolifération tumorale a double composante maligne épithéliale et conjonctive*



*Fig. 3. Image opératoire montrant le processus lésionnel utérin*

### 3 DISCUSSION

Les carcinosarcomes ou tumeurs mixtes mullériennes 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 [5],[6]. 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 mésoenchymateuse (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

[5,6]. Chez notre patiente, ce sont des algies pelviennes chroniques qui ont révélé le diagnostic. Le tamoxifène, antiestrogène triphényléthylénique de synthèse a une place depuis plus de 25 ans dans le traitement adjuvant du cancer du sein. Cependant, son analogie structurale avec le diéthylstilbestrol lui permet d'exercer une activité antagoniste/agoniste variable. La prédominance d'un effet proestrogénique paradoxal au niveau endométrial est à l'origine de diverses pathologies endométriales telles que le polype, l'hyperplasie et l'adénocarcinome [1],[2]. Les premiers cas d'adénocarcinome endométrial apparus sous tamoxifène ont été rapportés en 1985 par Killackey et al. [7] et depuis cette association a été étudiée. Ainsi, le tamoxifène est désormais reconnu comme facteur de risque de l'adénocarcinome de l'endomètre [3],[4]. À l'inverse, les données épidémiologiques sont actuellement insuffisantes pour établir un lien de causalité entre le tamoxifène et le risque de carcinosarcome, étant donné la rareté de ces tumeurs. 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 stromales adjacentes, sont probablement impliqués dans la pathogénie du cancer endométrial [9]. Compte tenu de l'origine vraisemblablement monoclonale, notamment épithéliale, des carcinosarcomes [5],[6], l'effet oncogène du tamoxifène concernant ces dernières 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 [5],[6]. Les facteurs pronostiques rapportés dans la littérature sont l'âge, le stade tumoral et le degré d'invasion myométriale [5],[6]. Le traitement de ces tumeurs repose essentiellement sur la chirurgie et le traitement chirurgical de référence, en cas de suspicion de carcinosarcome, consiste en une hystérectomie totale avec une annexectomie bilatérale [5],[6],[10],[11]. La voie laparotomique doit être privilégiée afin d'éviter tout morcellement lié à une extraction par voie vaginale [10]. La lymphadénectomie pelvienne doit être systématique en cas de carcinosarcome, compte tenu de la fréquence de l'extension lymphatique. Ainsi, dans la série de Podczaski et al., comportant 52 patientes ayant eu une tumeur a priori de stade I, il a été noté une extension extra-utérine dans 39 % des cas [12]. Ces extensions ont été le plus souvent ganglionnaires ou péritonéales [10]. L'indication des traitements adjuvants reste encore discutée dans les TMMM. La radiothérapie semble avoir un bénéfice en termes de diminution du risque de récurrence locale sans avoir de bénéfice en termes de survie [5],[6],[7]. À ce jour, une seule étude contrôlée randomisée a été menée par le groupe gynécologique de l'EORTC : groupe radiothérapie versus groupe observation à propos de 224 sarcomes utérins de stade I et II traités chirurgicalement [13]. Les résultats indiquent une amélioration du contrôle local dans le groupe radiothérapie uniquement dans le sous-type des carcinosarcomes mais pas d'amélioration de la survie, quel que soit le sous-type histologique. La plupart des auteurs s'accordent à reconnaître une place systématique à l'irradiation pelvienne afin d'assurer le contrôle local [5],[6]. Comme la radiothérapie, la place de la chimiothérapie adjuvante reste discutée dans les TMMM [5],[6],[11]. L'étude randomisée du groupe d'oncologie gynécologique a évalué l'efficacité de la chimiothérapie (cisplatine-ifosfamide) après chirurgie initiale versus radiothérapie pelvienne après chirurgie initiale chez 232 patientes atteintes de carcinosarcomes utérins classés en stade I à IV de la Figo [14]. Les auteurs n'ont pas retrouvé de différence statistique significative entre les deux groupes concernant le taux de récurrence et le taux de survie. Enfin, il n'existe pas, à l'heure actuelle, de consensus sur les modalités de surveillance des patientes non-hystérectomisées et traitées par le tamoxifène. Cependant, la plupart des auteurs s'accordent à reconnaître que la surveillance échographique de ces patientes ne doit pas être systématique sauf en cas de facteurs de risque particuliers de cancer de l'endomètre, en cas de sténose cervicale et chez les femmes non ménopausées chez qui les métrorragies ne peuvent pas jouer leur rôle de signal d'alarme [15],[16].

#### 4 CONCLUSION

Contrairement aux adénocarcinomes de l'endomètre où les études épidémiologiques ont clairement établi la relation de causalité avec le tamoxifène, tel n'est pas le cas avec les carcinosarcomes, compte tenu de la rareté de ces tumeurs. Cependant, le nombre croissant de cas rapportés dans la littérature de carcinosarcomes développés après une hormonothérapie antiestrogénique, notamment lorsque la prescription a été prolongée, suggère la possibilité d'une telle relation causale.

**REFERENCES**

- [1] Mourits M.J.E., De Vries E.G.E., Willemse P.H.B. Tamoxifen treatment and gynecologic side effects: a review *Obstet Gynecol* 2001 ; 97 : 855-866
- [2] Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment *Gynecol Oncol* 2004 ; 94 : 256-266
- [3] Van Leeuwen F.E., Benraad J., Coebergh J.W.W. Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer *Lancet* 1994 ; 343 : 448-452
- [4] Swerdlow A.J., Jones M.E. The british tamoxifen second cancer study group Tamoxifen treatment for breast cancer and risk of endometrial cancer: a case-control study *J Natl Cancer Inst* 2005 ; 97 : 375-384
- [5] Pautier P. Sarcomes utérins *Oncologie* 2007 ; 9 : 137-143
- [6] Leung F., Terzibachian J.J., Aouar Z. Sarcomes utérins : aspects cliniques et histopathologiques. À propos de 15 cas *Gynecol Obstet Fertil* 2008 ; 36 : 628-635
- [7] Killackey M.A., Hakes T.B., Pierce V.K. Endometrial adenocarcinoma in breast cancer patients receiving antiestrogens *Cancer Treat Rep* 1985 ; 69 : 237-238
- [8] Hardell L. Tamoxifen as risk factor for carcinoma of corpus uteri *Lancet* 1988 ; 2 : 563
- [9] Cooke P.S., Uchima F.D., Fujii D.K. Restoration of normal morphology and estrogen responsiveness in cultured vaginal and uterine epithelia transplanted with stroma *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986 ; 83 : 2109-2113
- [10] Morice P., Rodrigues A., Pautier P. Chirurgie des sarcomes utérins : revue de la littérature et recommandations sur la prise en charge chirurgicale *Gynecol Obstet Fertil* 2003 ; 31 : 147-150
- [11] Gadducci A., Cosio S., Romanini A. The management of uterine sarcoma: a debated clinical challenge *Crit Rev Oncol Hematol* 2007 ; 65 : 129-142
- [12] Podczaski E.S., Woomert C.A., Stevens C.W. Management of malignant mixed mesodermal tumours of the uterus *Gynecol Oncol* 1989 ; 32 : 240-244
- [13] Reed N.S., Mangioni C., Malmström H. Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European organisation for research and treatment of cancer gynaecological cancer group study (protocol 55874) *Eur J Cancer* 2008 ; 44 : 808-818
- [14] Wolfson A.H., Brady MF, Rocereto T. A gynecologic oncology group randomized phase III trial of whole abdominal irradiation (WAI) versus cisplatin-ifosfamide and mesna (CIM) as postsurgical therapy in stage I-IV carcinosarcoma (CS) of the uterus *Gynecol Oncol* 2007 ; 107 : 177-185
- [15] Lhommé C., Pautier P., Zagamé L. Surveillance de l'endomètre des femmes sous tamoxifène *Gynecol Obstet Fertil* 2003 ; 31 : 647-656
- [16] D'Arailh A.-S., Michy T., Pioud R. Anomalies utérines chez la femme non ménopausée sous tamoxifène en traitement adjuvant du cancer du sein *Gynecol Obstet Fertil* 2007 ; 35 : 1215-1219