

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2012

N° 129

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES d'Oncologie médicale

par

Emeline MÉRIAUX

Née le 17/03/1981 à Lagny sur Marne (77)

Présentée et soutenue publiquement le 24/09/2012

**Carcinosarcomes utérins et ovariens :
Facteurs pronostiques, survie et traitement
Analyse rétrospective de 40 patientes**

Président : Monsieur le Professeur CLASSE

Directrice de thèse : Madame le Docteur BERTON-RIGAUD

Abréviations

ADK : Adénocarcinome

AJCC : American Joint Committee on Cancer

Cellules NK : Cellules *Natural Killer*

CS : Carcinosarcome

FIGO : International Federation of Gynecology and Obstetrics

FISH : Fluorescent In Situ Hybridation

HR : Hazard Ratio

IC : Intervalle de confiance

IHC : Immunohistochimie

OR : Odds Ratio

PE : Poursuite Evolutive

PS : Performans Status

RC : Réponse Complète

RG : Réponse Globale

RO : Réponse Objective

RP : Réponse Partielle

RR : Risque Relatif

SG : Survie globale

Table des matières

Introduction.....	1
I. Généralités	2
A. Epidémiologie.....	2
B. Histoire naturelle.....	3
1. Mode de révélation	3
2. Evolution.....	4
C. Facteurs de risque des carcinosarcomes de l'endomètre.....	9
D. Anatomopathologie.....	10
1. Macroscopie	10
2. Microscopie	10
3. Immunohistochimie [41, 42]	11
4. Diagnostics différentiels	11
E. Carcinogenèse et biologie moléculaire	12
1. Carcinogenèse	12
2. Biologie moléculaire	14
F. Prise en charge thérapeutique, les recommandations officielles.....	18
1. Classification anatomochirurgicale	18
2. Prise en charge thérapeutique, recommandations de l'INCa	20
II. Etude rétrospective des patientes suivies à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest.....	22
A. Matériels et méthode.....	22
1. Population	22
2. Analyse statistique	24
B. Résultats.....	25
1. Données démographiques	25
2. Anatomopathologie.....	29
3. Prise en charge chirurgicale	30
4. Prise en charge adjuvante	31
5. Statut carcinologique en fin de prise en charge en charge initiale.....	36
6. Données de survie	37
7. Facteurs pronostiques de survie globale.....	44
III. Discussion.....	46
A. Données de survie	46

B.	Facteurs pronostiques de survie, en analyse multivariée	47
C.	Prise en charge thérapeutique	52
1.	Prise en charge chirurgicale	52
2.	Chimiothérapie.....	55
3.	Radiothérapie adjuvante	66
IV.	Conclusions.....	71
	Bibliographie	72

Introduction

Les carcinosarcomes ovariens et utérins sont des tumeurs rares, ils représentent respectivement moins de 5% et moins de 3% des cancers de l'endomètre et de l'ovaire. Ils sont caractérisés par la présence d'un double contingent tumoral épithélial et mésenchymateux.

Ce sont des tumeurs agressives, de pronostic défavorable par rapport aux adénocarcinomes et aux sarcomes, même à un stade précoce, avec un taux de survie globale à 5 ans n'excédant pas 45%.

Le facteur pronostique principal est l'extension tumorale au diagnostic, avec un pronostic très péjoratif en cas de lésions extra-utérines ou extra-ovariennes. Elle est souvent sous-estimée par l'évaluation clinique et morphologique. Comme pour les carcinomes de l'ovaire et de l'utérus, la chirurgie de Staging et de cytoréduction reste la base de la prise en charge.

Le taux élevé de rechute locale et à distance après chirurgie implique de définir une prise en charge complémentaire efficace : radiothérapie, chimiothérapie, traitement séquentiel. Les études prospectives sont difficiles à mener, longues, rarement randomisées, de faible effectif et de faible puissance 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, des patientes suivies à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest depuis ces 25 dernières années pour un carcinosarcome utérin ou ovarien.

Nous centrerons notre étude sur les facteurs pronostiques pertinents et nous examinerons les pratiques de prise en charge et leur évolution au fil du temps afin d'en évaluer l'impact éventuel sur la survie des patientes.

Enfin, nous confronterons ces résultats aux données issues de la littérature.

I. Généralités

A. Epidémiologie

Les carcinosarcomes sont des tumeurs rares, elles représentent moins de 5 % des cancers de l'endomètre et de 1% à 3% des cancers de l'ovaire selon les données épidémiologiques du National Cancer Institute [1] aux Etats-Unis et du Royal Marsden 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 et entre 50 à 150 nouveaux cas ovariens par an.

B. Histoire naturelle

1. Mode de révélation

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. Concernant la localisation ovarienne, les symptômes les plus fréquents sont une distension abdominale, de l'ascite, des douleurs abdominales et des troubles intestinaux [3].

Le diagnostic est obtenu par hystéroscopie curetage ou par biopsies à la pipelle de Cormier mais il reste dans 25% à 30% des cas posé après la chirurgie [4].

La maladie est découverte plus tardivement lorsque le primitif est ovarien avec dans 72.2% des cas, une extension péritonéale ou métastatique à distance. Au contraire, 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 [5].

La dissémination métastatique se fait par voie lymphatique, hématogène et par contigüité trans-péritonéale.

Dans l'étude d'Amant (N=33 carcinosarcomes utérins) [6], au moment du diagnostic, on observe une dissémination :

- hématogène chez 18.2% des patientes (12.1% de métastases pulmonaires, 3% de métastases hépatiques, 3% de localisations autres)
- lymphatique chez 26.7% des patientes ayant eu un curage ganglionnaire pelvien (15/33).
- trans-péritonéale chez 30% des patientes (ovaire, péritoine)

2. Evolution

a) Rechute

(1) Taux de rechute

La rechute est fréquente. Selon les études, elle est observée chez 31.9% à 62.5% des patientes au diagnostic de carcinosarcome utérin et chez 62% à 78% des patientes lorsque le primitif est ovarien.

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
Sartori [10]	59.1% Stade I : 38.2% Stade II : 63.3% Stade III : 78.6% Stade IV : 85.7%	118	41.5%		
Koivisto-Korander [11]	48%	40	52.5%	70%	33%
Yamada [12]	55%	62	NR	32%	71%

Carcinosarcomes ovariens : taux de rechute dans la littérature

Etudes	Taux de rechute	N	Stades III-IV	Radiothérapie adjuvante	Chimiothérapie adjuvante
Growdon[8]	78%	18	83%	0%	89%
Sood [13]	72%	47 (40CS)	87%	10.6%	85%
Silasi [14]	72%	22	86%	0%	95%
Rutledge [15]	51.6%	31	77.4	0%	97%
Cicin [16]	60%	26	70%	0%	96%
Amant [6]	75%	24	75%	0%	75%
Zorzou [17]	71%	9	44%	0%	100%

NR : Non Renseigné

(2) *Localisations de la rechute*

Pour les carcinosarcomes utérins, des métastases extra-abdominales surviennent dans 1/3 à 2/3 des cas environ. Elles sont isolées dans 20% des cas, et associées à une récurrence locorégionale dans 40% des cas [10, 12, 18]. Ce sont principalement des métastases pulmonaires [4, 12, 19].

Dans l'étude de Callister [19], 189 patientes au diagnostic de carcinosarcome utérin sur 300 ont rechuté. Les localisations par ordre de fréquence décroissante sont : le pelvis (46.6%), le péritoine (30%), les poumons (22.3%), les chaînes ganglionnaires lombo-aortiques (11%), les chaînes ganglionnaires sus-diaphragmatiques et inguinales (11%), le foie (7%), l'os (6.3%), le vagin (3%), le cerveau (2%), la peau (1.3%).

Pour les carcinosarcomes ovariens, les métastases extra-abdominales sont très rarement isolées. La rechute est pelvienne dans 44%, pelvienne et abdominale dans 40%, abdominale et extra-abdominale dans 15% environ [16].

Les localisations principales sont le pelvis (69%), le péritoine (43%), les métastases pulmonaires (12%) et les métastases hépatiques (3%) [6].

b) Survie Globale

(1) Médiane de survie globale

Dans la littérature, la médiane de survie globale est faible, de 8 mois à 26 mois pour les carcinosarcomes utérins et de 8.2 mois à 38 mois pour les primitifs ovariens.

Par contre, on a l'impression, pour les carcinosarcomes ovariens que la médiane de survie augmente avec la proportion de patiente en «R0», même si la définition de la chirurgie complète est différente selon les études (résidu tumoral < à 1 ou <2 cm).

Carcinosarcomes utérins : médianes de survies globales dans la littérature

Etudes	Médiane de survie	N	Résidu post-chirurgical
Vaidya [20]	18 mois	45	
Jonson [5]	16 mois	87	
Garg [21]	25 mois	2759	
Growdon [8]	18 mois	31	
Tanner [9]	18.5 mois	44 (stades III et IV)	77% : résidu<1cm
Nishimura [22]	17.5 mois	42	
Dinh [4]	19.6 mois	47	
Amant [6]	23 mois	33	
Benito [23]	7 mois	45	
Koivisto-Korander [11]	41 mois*	40	
Pautier [24]	26 mois	52	

Carcinosarcomes ovariens : médianes de survies globales dans la littérature

Etudes	Médiane de survie	Nombre de patientes	Résidu post-chirurgical
Harris [25]	8.7 mois	40	32.5% : résidu<2cm
Silasi [14]	38 mois	22	82.0% : résidu<1cm
Sood [13]	16 mois	47	53.0% : résidu<1cm
Muntz [26]	23 mois	27	51.8% : résidu<2cm
Cicin [16]	26 mois	26	88.0% : résidu<2cm
Zorzou [17]	32.9 mois	7 (pas de stade IV)	78.0% : résidu<1cm
Barnholtz-Sloan [2]	18 mois	382	
Brown [27]	8.2 mois	65	43.0% : résidu<2cm
Jonson [5]	11 mois	18	
Garg [21]	16 mois	924	
Rauh-Hain [28]	24 mois	50	74% : résidu<1cm
Terada[29]	11 mois	15	33.% : résidu<1.5cm

*Médiane de survie spécifique

(2) Taux de survie globale

La survie globale à 5 ans n'excède pas 45% pour les carcinosarcomes ovariens et 35 % pour les carcinosarcomes utérins.

Carcinosarcomes ovariens : Taux de survie globale dans la littérature

Etudes	SG à 1 an	SG à 2 ans	SG à 3 ans	SG à 5 ans
Harris [25]	40%			7.5%
Chang [3]	40% Stade I : 57% Stade II : 100% Stade III : 21% Stade IV : 43%			6% Stade I : 14% Stade II : 25% Stade III : 0% Stade IV : 0%
Brown [27]		23%		15%
Jonson [5]		56.2%		
Cicin [16]			35%	
Ariyoshi [30]				27.1% Stade I : 100% Stade II : 31.3% Stade III : 10.9% Stade IV : 0%
Sood [13]				45% (si résidu<1cm) 8% (si résidu>1cm)
Sherman [1]				43.3%
Garg [21]				24%

Carcinosarcomes utérins : Taux de survie globale dans la littérature

Etudes	SG à 1 an	SG à 2 ans	SG à 3 ans	SG à 5 ans
Jonson [5]		47.8%		
Ferguson [31]			Stade I : 62%	
Bansal [32]				Stade IA : 59% Stade IB : 54% Stade IC : 38% Stade II : 35% Stade III : 22% Stade IV : 10%
Garg [21]				36%
Callister [19]				31%
Dinh [4]	64%	44%	35%	35%
Benito [23]		26%		26%
Koivisto-Korander [11]				49%
Pautier [24]			35%	30%
Nordal [33]				44% (1971-1975) 38.6% (1983-1987)

C. Facteurs de risque des carcinosarcomes de l'endomètre

Il n'y a pas d'étude épidémiologique spécifique sur les facteurs de risques des carcinosarcomes ovariens.

✓ 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 [1] :

- 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 [34] :

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

✓ L'obésité (>90 kg)

- OR=3.20 (IC95% 1.1-9.1) [35]

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

- OR=6.6 (IC95% 1.1-38) [35]

✓ Un antécédent de tabagisme

- OR= 2.7 (IC 1.1-6.8) [35]

✓ Une exposition prolongée au tamoxifène

On suspecte le tamoxifène de favoriser la survenue de carcinosarcomes utérins, plusieurs cas ont été rapportés [36, 37]. Notamment dans l'article de Kloos *et al.* [37], 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).

✓ Un antécédent de radiothérapie pelvienne

Dans l'étude de Meredith *et al.* 1986 [38], 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.

D. Anatomopathologie

Le carcinosarcome, aussi appelée tumeur mixte mullérienne ou tumeur mixte mésodermale, est une néoplasie composée d'éléments malins d'aspect épithélial et mésenchymateux.

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%) [3] et le péritoine.

1. Macroscopie

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. Elle est parfois accouchée par le col.

Le carcinosarcome ovarien est souvent bilatéral.

2. Microscopie

La définition du carcinosarcome repose sur la présence distincte mais mélangée d'éléments carcinomateux et sarcomateux [39] 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 pléiomorphisme 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 pléiomorphe. 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 [40]. En microscopie, le revêtement épithélial et glandulaire endométrial est remplacé par des cellules malignes ressemblant à un carcinome invasif de haut grade. Les cellules sont plus souvent polygonales et en forme de « clous tapissiers », ont de larges noyaux vésiculaires, des amas irréguliers de chromatine, une membrane nucléaire épaissie et un volumineux nucléole.

3. Immunohistochimie [41, 42]

Elle n'est pas indispensable si l'aspect histologique est caractéristique.

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.

4. Diagnostics différentiels

Adénocarcinome endométroïde avec différenciation malpighienne incomplète formant une métaplasie à cellules fusiformes mais exprimant les marqueurs épithéliaux.

Adénosarcome utérin : tumeur mixte comprenant un élément mésenchymateux malin généralement non spécifique fibroblastique et un élément carcinomateux bénin d'aspect endométroïde ou cilié.

Carcinosarcome méconnu par échantillonnage insuffisant : carcinome indifférencié, sarcome indifférencié

E. Carcinogenèse et biologie moléculaire

1. Carcinogenèse

Ces tumeurs mixtes, dont l'histoire naturelle et la sensibilité aux chimiothérapies diffèrent des sarcomes et des adénocarcinomes, ont une carcinogenèse encore controversée. [27]

Trois théories ont été avancées après comparaison des profils épidémiologiques, cliniques, histo-pathologiques, biologiques et immuno-histochimiques [35, 43-45]:

- La théorie de la collision, sous-tendue par une origine biclonale : 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 cytokératines 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 biclonale.

La plupart des métastases des carcinosarcomes sont épithéliales, plus rarement mixtes et exceptionnellement sarcomateuses pures [42], laissant supposer que le profil d'agressivité tumoral est lié au contingent carcinomateux.

Mais, dans l'étude d'Amant [46], l'analyse histologique des métastases de carcinosarcomes ovariens, retrouve une proportion plus importante de cellules sarcomateuses à la rechute par rapport au diagnostic initial.

Composition histologique des métastases selon la période de la maladie, *Amant*[46]

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.

2. Biologie moléculaire

On trouve dans la littérature plusieurs études qui ont évalué spécifiquement le profil génotypique, phénotypique et protéomique des carcinosarcomes.

a) Profil génotypique

Gènes TP53, PI3KCA, KRAS, NRAS, CTNNB1

Le profil génomique des carcinosarcomes gynécologiques a été étudié par Growdon [8].

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 microARN : MiR 301, MiR 20b et MiR 487 b

Les microARN 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 endométrioides (Ratner [47]), 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'angiogenèse via HIF α et VEGF.

VEGF, ANG-1

L'angiogenèse 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 [48], 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 (étude de 30 cas, Cimbaluk [49]).

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 1).

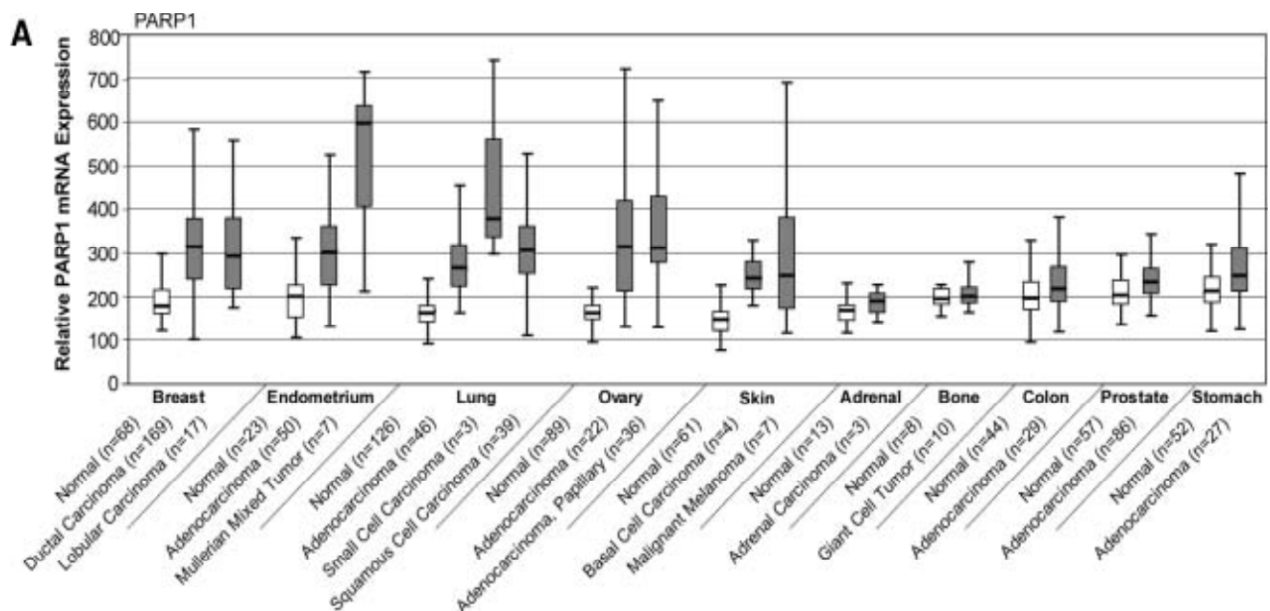


Figure 1 : Expression relative de l'ARNm PARP-1 par microarrays dans les tissus cancéreux par rapport aux tissus sains. Quantification par Affymetrix U133A et B Gene Chips. Les lignes horizontales pleines représentent la médiane du taux d'ARNm, les barres l'écart-type, et les rectangles l'écart interquartile. *Ossovskaya, Gene Cancer 8 : 213-821 (2010) [50]*

Les récepteurs aux œstrogènes : ERβ 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 (Huang [51]).

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 [52].

L'équipe de Raji [53] a étudié l'expression de cette protéine spécifiquement dans les carcinosarcomes utérins et ovariens.

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 [41, 42, 49, 54].

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% des cas pour les cellules carcinomateuses et 16% des cas 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 [7, 41, 49, 55]. 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+ [7, 41, 42, 49, 54].

F. Prise en charge thérapeutique, les recommandations officielles

Les choix thérapeutiques dépendent de la classification anatomochirurgicale FIGO 2009 pour la localisation utérine et FIGO 2002 pour la localisation ovarienne. Les recommandations ont été actualisées par l'Institut du Cancer (INCa) en novembre 2010 pour les cancers du corps de l'endomètre.

1. Classification anatomochirurgicale

a) Carcinosarcome de l'ovaire

Stades FIGO 2002/Classification TNM (UICC Union Internationale Contre le Cancer)

FIGO 2002		TNM
Tumeur primitive non évaluée		TX
Absence de tumeur primitive évidente		T0
Stade I : Tumeur limitée aux ovaires		T1
Stade IA	Un ovaire	T1a
Stade IB	Deux ovaires	T1b
Stade IC	Rupture capsulaire ou végétations tumorales à la surface de l'ovaire ou cytologie péritonéale positive	T1c
Stade II : Tumeur ovarienne étendue au pelvis		T2
Stade IIA	Extension à l'utérus et/ou aux trompes	T2a
Stade IIB	Extension aux organes pelviens	T2b
Stade IIC	Extension avec cytologie péritonéale positive	T2c
Stade III : Métastases péritonéales extra-pelviennes et/ou extension ganglionnaire		T3 et/ou N1
Stade IIIA	Métastases péritonéales microscopiques	T3a
Stade IIIB	Métastases péritonéales macroscopiques < 2cm	T3b
Stade IIIC	Métastases péritonéales macroscopiques > 2cm et /ou extension ganglionnaire régionale	T3c et/ou N1
Stade IV : Métastases à distance		M1

b) Carcinosarcome de l'endomètre

Stade FIGO 2009

FIGO 2009	Définition
Stade I	Tumeur limitée au corps de l'endomètre
Stade IA	Invasion < 50% du myomètre
Stade IB	Invasion de 50% ou plus du myomètre
Stade II	Envahissement du col
Stade IIIA	Envahissement de la séreuse et/ou des annexes
Stade IIIB	Atteinte du vagin et/ou des paramètres
Stade IIIC	Métastases ganglionnaires régionales
IIIC1	Pelviennes
IIIC2	Lombo-aortiques +/- pelviennes
Stade IVA	Métastases de la muqueuse vésicale et/ou intestinale
Stade IVB	Métastases à distance, dont métastases intra-abdominales et/ou Métastases ganglionnaires inguinales

Cytologie péritonéale à part

2. Prise en charge thérapeutique, recommandations de l'INCa

a) Carcinosarcomes utérins

Les carcinosarcomes de l'endomètre sont classées par l'INCa dans la catégorie des carcinomes de l'endomètre de type 2, comme les carcinomes séreux papillaires et les carcinomes à cellules claires. Des recommandations de prise en charge leur sont spécifiques.

(1) *Prise en charge chirurgicale*

La chirurgie est le traitement de référence tant que le stade et l'état clinique de la patiente le permettent.

- **Hystérectomie élargie + salpingo-ovariectomie bilatérale + lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique**

Stades I, II, III, IVB

- **Cytologie péritonéale**

Stades I, II, III

- **Biopsies péritonéales**

Stades I et II

- **Omentectomie infra-colique**

Stades II, III

(2) *Radiothérapie adjuvante*

- **Radiothérapie externe pelvienne**

Modalités : >60 Gy si exclusive, sinon 45 à 50 Gy si couplée à la curiethérapie

Stades I, II, III, IVA

- **Radiothérapie lombo-aortique**

Stade IIIC2

- Curiethérapie vaginale

Modalités : 50 Gy/21 à 24 Gy (bas débit de dose/haut débit de dose) si exclusive, sinon 15 Gy/10Gy (bas débit de dose/haut débit de dose)

Stades II, III, IVA

Option : Stade I, IVB

(3) Chimiothérapie adjuvante

- Chimiothérapie

Modalités :

- Carboplatine (AUC5) Paclitaxel (175 mg/m²), 4 à 6 cycles toutes les 3 semaines
- Ifosfamide (5g/m²) Doxorubicine (50 à 70 mg/m²) toutes les 3 semaines
- Cisplatine (20 mg/m de J1 à J4) Ifosfamide (1.5 g/m² de J1 à J4) toutes les 3 semaines
- Cisplatine (75 mg/m²) Ifosfamide (3g/m²) Doxorubicine (50 mg/m²) toutes les 3 semaines
- Cisplatine (75 mg/m²) Doxorubicine (60 mg/m²) toutes les 3 semaines

Stades IIIA (avec envahissement de l'ovaire), IIIC2, IVB

Option : Stades I, II, IIIB et IIIC1, IVA

La chirurgie est le socle de la prise en charge thérapeutique associée à la radiothérapie pelvienne (sauf Stade IVB).

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 polychimiothérapies à base de Platine ou d'Ifosfamide.

b) Carcinosarcomes ovariens

Il n'y a pas de recommandation de l'INCa spécifique aux carcinosarcomes ovariens.

II. Etude rétrospective des patientes suivies à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest

A. Matériels et méthode

1. Population

Les patientes suivies depuis 1987 à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest (ICO) René Gauducheau pour un carcinosarcome ovarien ou utérin ont été identifiées en interrogeant le fichier du Département d'Informatique Médicale. Les mots-clés utilisés pour la requête sont : carcinosarcome, ovaire, utérus.

Toutes les patientes suivies à l'ICO pour ces pathologies ont été retenues même si la totalité de la prise en charge thérapeutique n'a pas été faite à l'ICO.

Les données cliniques et histologiques ont été recueillies rétrospectivement à partir du dossier médical des patientes.

La stadification FIGO, 2002 pour l'ovaire et 2009 pour le corps de l'endomètre, a été déterminée après relectures des comptes-rendus anatomopathologiques, opératoires et des comptes-rendus des examens d'imagerie accessibles au bilan initial (scanner, radiographie de thorax, échographie abdominale).

Les données qui ont été recueillies pour chaque patiente sont :

- Les caractéristiques démographiques
 - o Antécédents familiaux de cancer, degré de parenté et type de cancer
 - o Antécédents personnels de cancer, type de cancer
 - o Antécédent de radiothérapie pelvienne
 - o Antécédent de traitement par tamoxifène
 - o Statut ménopausique
 - o Co-morbidités : HTA, diabète
 - o Parité
 - o Traitement hormonal substitutif
 - o Performans Status
- Les caractéristiques de la prise en charge initiale

- o CA 125 pré-chirurgical et post-chirurgical
 - o Date et type de chirurgie 1ère (exploratrice, de cytoréduction)
 - o Stade FIGO 2002 pour l’ovaire et 2009 pour le corps de l’endomètre
 - o Caractéristiques histologiques (sous-types du contingent méenchymateux, envahissement myométrial, atteinte ganglionnaire, cytologie péritonéale, présence d’emboles vasculaires)
 - o Traitements complémentaires (chimiothérapie, radiothérapie)
- Les données de survie
 - o Date de récurrence, localisation et traitement
 - o Date de décès ou date des dernières nouvelles

2. Analyse statistique

La survie globale est définie comme le délai entre la date de diagnostic histologique (biopsies/curetage ou chirurgie initiale) et la date de décès ou des dernières nouvelles. En cas de données histologiques manquantes concernant les dates de biopsies/curetage, la date de chirurgie initiale est considérée par défaut comme la date de diagnostic histologique.

Le temps jusqu'à rechute est défini par le délai entre la date de fin de la prise en charge initiale (chirurgie ou radiothérapie ou chimiothérapie selon les situations) et la date de rechute.

Les courbes de survies ont été générées par la méthode de Kaplan-Meier et ont été comparées par le test du log-rank en analyse univariée.

Une analyse multivariée de régression de Cox a été réalisée pour identifier des facteurs pronostiques de survie.

Les facteurs pronostiques testés en analyse univariée sont :

- Age au diagnostic
- Site primitif
- Performans Status
- Curage ganglionnaire
- Présence d'un résidu tumoral post-opératoire
- Stade FIGO
- Sous-type homologue versus hétérologue
- Types de composantes hétérologues entre elles
- Envahissement myométrial >50%
- Cytologie péritonéale
- Envahissement ganglionnaire
- Radiothérapie adjuvante
- Chimiothérapie adjuvante

Les valeurs de $p < 0.05$ sont considérées comme statistiquement significatives.

B. Résultats

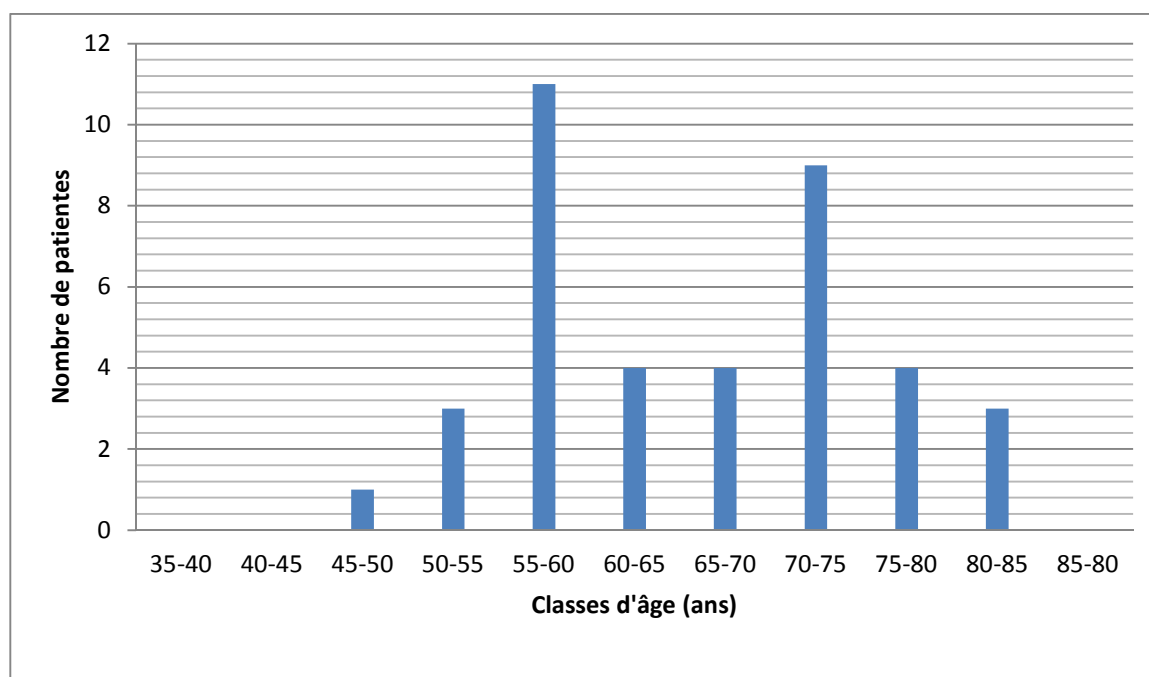
1. Données démographiques

a) Caractéristiques démographiques

Sur une période de 23 ans (entre janvier 1989 et janvier 2012), 40 patientes avec un diagnostic de carcinosarcome utérin ou ovarien ont pu être identifiées, 14 de primitif ovarien (35%) et 26 de primitif utérin (65%).

L'âge moyen est de 66 ans+/-9 (extrêmes = 47-82) pour l'ensemble des patientes, 66.5 ans pour celles de primitif utérin et de 65 ans en cas de primitif ovarien.

Figure 2 : Répartition des patientes selon l'âge au diagnostic, cohorte totale



90% des patientes sont ménopausées au diagnostic, multipares à plus de 75%.

L'état général des patientes est conservé, si l'on considère la cohorte globale avec 90% de PS 0-1, 5% de PS 2 et 5% de PS 3.

Les patientes traitées pour un carcinosarcome ovarien ont une maladie de stade plus avancé par rapport à celles dont la localisation est utérine : 75.5% de stades III-IV contre 54%, respectivement.

Caractéristiques démographiques des patientes

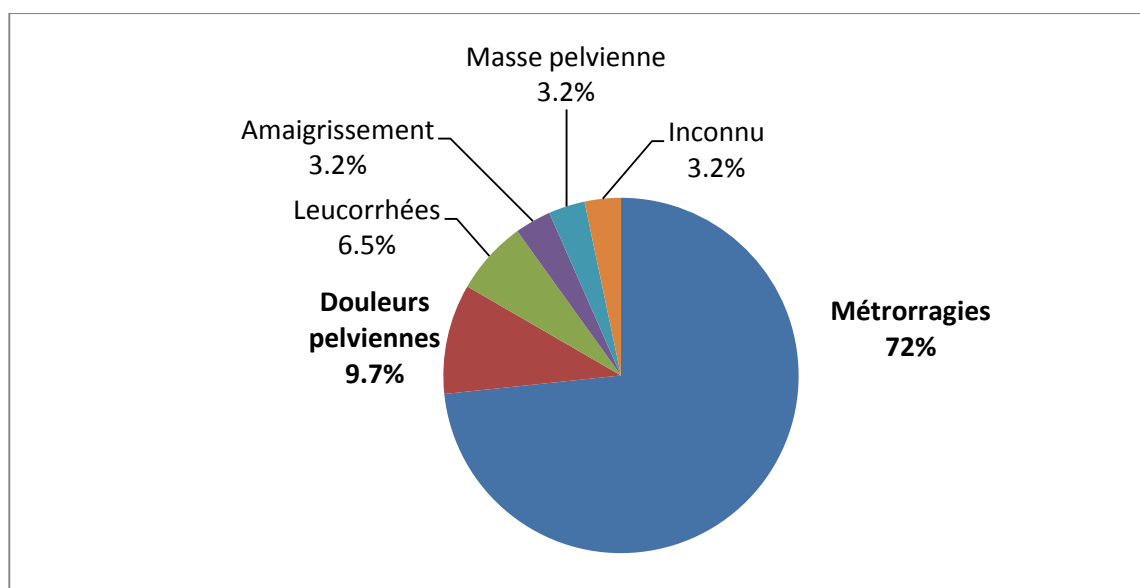
Variables	Population globale (n=40)		Localisation ovarienne (n=14)		Localisation utérine (n=26)	
	% patientes	n	% patientes	n	% patientes	n
Age moyen	66 ans		65 ans		66.5 ans	
PS						
0-1	90.0	36	78.6	11	96.2	25
2	5.0	2	7.1	1	3.8	1
3	5.0	2	14.3	2	0.0	0
Stades FIGO						
I	25.0	10	14.3	2	30.8	8
II	12.5	5	7.1	1	15.4	4
III	55.0	22	71.5	10	46.1	12
IV	7.5	3	7.1	1	7.7	2
Ménopause	95.0	38	92.8	13	96.2	25
Nulliparité	22.5	9	25.6	4	19.2	5
Diabète	5.0	2	7.1	1	3.8	1
HTA	27.5	11	21.4	3	30.8	8

b) Mode de révélation

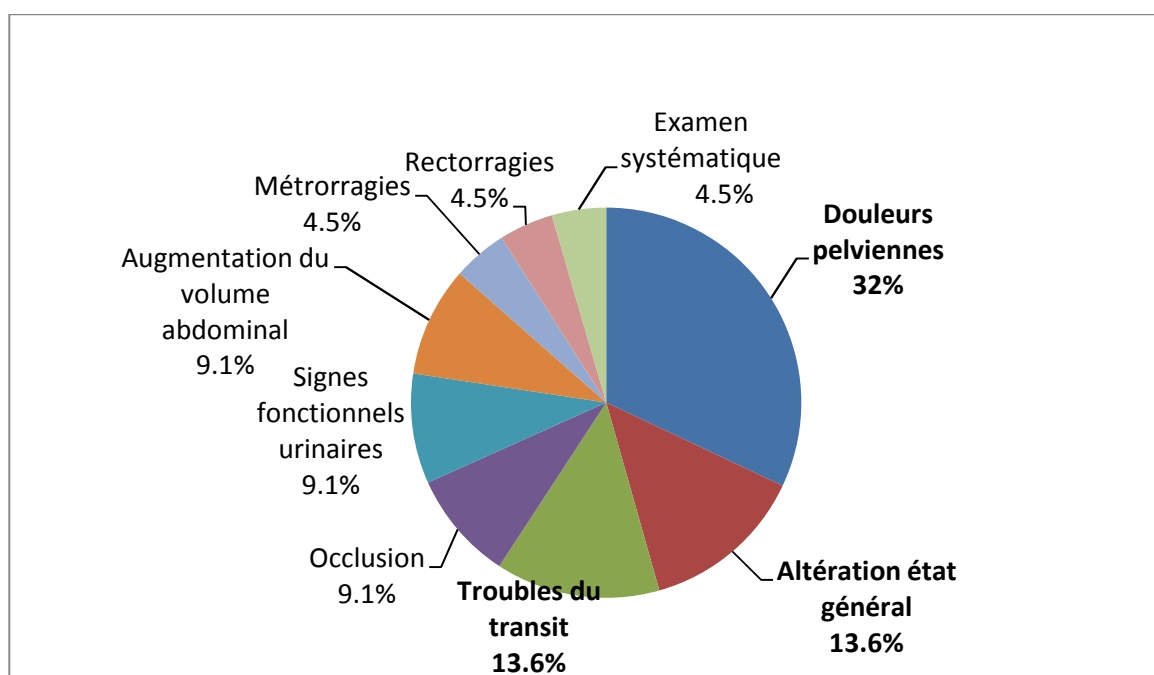
La maladie est révélée par :

- des métrorragies dans 75% des cas pour les carcinosarcomes utérins,
- des douleurs pelviennes (32%), une altération de l'état général (14%), des troubles du transit (14%) pour les carcinosarcomes ovariens.

Carcinosarcomes utérins, symptômes révélateurs



Carcinosarcomes ovariens, symptômes révélateurs



c) Facteurs de risque

(1) Personnels

30% (8/26) des patientes qui ont développé un carcinosarcome utérin ont un antécédent de cancer du sein et 6 d'entre elles ont reçu du tamoxifène (23%). Une seule patiente a été traitée auparavant par radiothérapie pelvienne.

Par ailleurs, 17.5% de la cohorte totale a reçu un traitement hormonal substitutif : 11.5% des patientes de primitif ovarien et 28.5% des patientes de primitif utérin. L'intoxication tabagique et l'obésité n'ont pas pu être étudiées en raison de données manquantes.

Facteurs de risque personnels

Variables	Population globale N=40 % patientes	Localisation ovarienne N=14 % patientes	Localisation utérine N=26 % patientes
THS	17.5	28.5	11.5
Tamoxifène	15.0	0.0	23.1
2^{ème} néoplasie	25.0	7.1	34.6
Cancer du sein	22.5	7.1	30.8
Lymphome	2.5	0	3.8
ATCD	2.5	0.0	3.8
Radiothérapie pelvienne			
Race			
Blanche	97.5%	100.0	96.0%
Autre	3.5%	0.0	4.0%

(2) Familiaux

20% des patientes ont un antécédent familial de cancer du sein.

Facteurs de risque familiaux

Variables	Population globale % patientes	Localisation ovarienne % patientes	Localisation utérine % patientes
ATCD familial de cancer (1^{er} ou 2^{ème} degré)	37.5	50.0	30.8
Cancer du sein	20.0	21.4	19.2
Cancer de l'utérus	7.0	7.7	7.7

2. Anatomopathologie

50% des carcinosarcomes sont de type hétérologue avec une différenciation chondroïde prépondérante pour le site ovarien (7/7 cas). On observe un contingent ostéoïde associé dans 1/7 cas.

Il existe des embolies vasculaires dans 31% des primitifs utérins contre 7% en cas de localisation ovarienne.

Un envahissement de plus de 50% du myomètre est retrouvé dans 50% des carcinosarcomes de l'endomètre.

Lorsque le curage ganglionnaire est pratiqué, on y décèle des métastases dans 25% des cas.

Caractéristiques anatomopathologiques

Variables	Population globale (n=40)		Localisation ovarienne (n=14)		Localisation utérine (n=26)	
	% patientes	n	% patientes	n	% patientes	n
Contingent mésenchymateux						
Homologue	55.0	22	50.0	7	57.7	15
Hétérologue	45.0	18	50.0	7	42.3	11
Sous-type sarcomatoïde						
Chondroïde	25.0	10	85.7	6	36.4	4
Chondroïde et ostéoïde	12.5	5	14.3	1	36.4	4
Rhabdomyosarcomatoïde	7.5	3	0.0	0	27.2	3
Emboles vasculaires	22.5	9	7.1	1	30.8	8
Cytologie péritonéale						
Positive	25.0	10	42.8	6	15.4	4
Négative	30.0	12	35.7	5	26.9	7
Non prélevée	45.0	18	21.4	3	57.7	15
Invasion myométriale						
<50%					38.5	10
>50%					53.8	14
Inconnu					7.7	2
Envahissement omentum	55.6	10/18	75.0	9/12	16.7	1/6
Curage ganglionnaire positif	26.0	6/23	25.0	1/4	26.3	5/19

3. Prise en charge chirurgicale

Le 1^{er} temps chirurgical a consisté en une chirurgie de cytoréduction dans 88% des cas pour les carcinosarcomes utérins contre 64% en cas de localisation ovarienne.

Le curage ganglionnaire a été réalisé chez 83% des patientes pour la localisation utérine (répartition stades I à IV assez homogène), contre 44% pour les sites ovariens (stades précoces essentiellement). Le curage lombo-aortique est associé au curage pelvien dans 20 à 25% des cas pour les deux sites.

L'omentectomie, les biopsies péritonéales ainsi que la cytologie péritonéale ne sont pas réalisées systématiquement sauf pour l'omentectomie si le primitif est ovarien (réalisées dans 85% des cas).

La chirurgie est optimale (R0) chez 50.0 des patientes de primitif ovarien et chez 80% des patientes de primitif utérin. Enfin, une chirurgie de second look a été pratiquée chez 5 patientes après la chimiothérapie, trois de localisation utérine et deux de localisation ovarienne permettant une réponse complète dans trois cas sur cinq.

Prise en charge chirurgicale première

Variables	Population globale (n=40)		Localisation ovarienne (n=14)		Localisation utérine (n=26)	
	% patientes	n	% patientes	n	% patientes	n
Cytoréduction	80.0	32	64.3	9	88.5	23
% des Stades I	100.0	10/10	100.0	2/2	100.0	8/8
% des Stades II	100.0	5/5	100.0	1/1	100.0	4/4
% des Stades III	68.2	15/22	60.0	6/10	75.0	9/12
% des Stades IV	66.6	2/3	0.0	0/1	100.0	2/2
HT+AB	90.0	36	85.7	12	92.3	24
Curage ganglionnaire	57.5	23	28.6	4	73.0	19
Pelvien	57.5	23	28.6	4/4	73.0	19
Lombo-aortique	12.5	5	7.1	1/4	15.4	4
% des Stades I	70.0	7/8	50.0	1/2	75.0	6/8
% des Stades II	100.0	5/5	100.0	1/1	100.0	4/4
% des Stades III	40.9	9/22	20.0	2/10	58.3	7/12
% des Stades IV	66.6	2/3	0.0	0/1	100.0	2/2
Omentectomie	45.0	18	85.7	12	23.1	6
Biopsies péritonéales	20.0	8	42.8	6	7.7	2
Cytologie péritonéale	55.0	22	78.6	11	42.3	11
R0	70.0	28	50.0	7	80.7	21

4. Prise en charge adjuvante

a) Chimiothérapie adjuvante

Les patientes de stade III et IV ont reçu une chimiothérapie complémentaire de manière similaire quel que soit le site primitif : 80% des patientes de stade III et 100% des patientes de stade IV.

Pour les stades précoces, la pratique est différente selon la localisation. En cas de primitif ovarien, la totalité des patientes a reçu de la chimiothérapie adjuvante contre 25% des patientes avec un carcinosarcome utérin.

Le schéma administré est Carboplatine Paclitaxel pour 60% tumeurs de localisation ovarienne et pour 75% des localisations utérines.

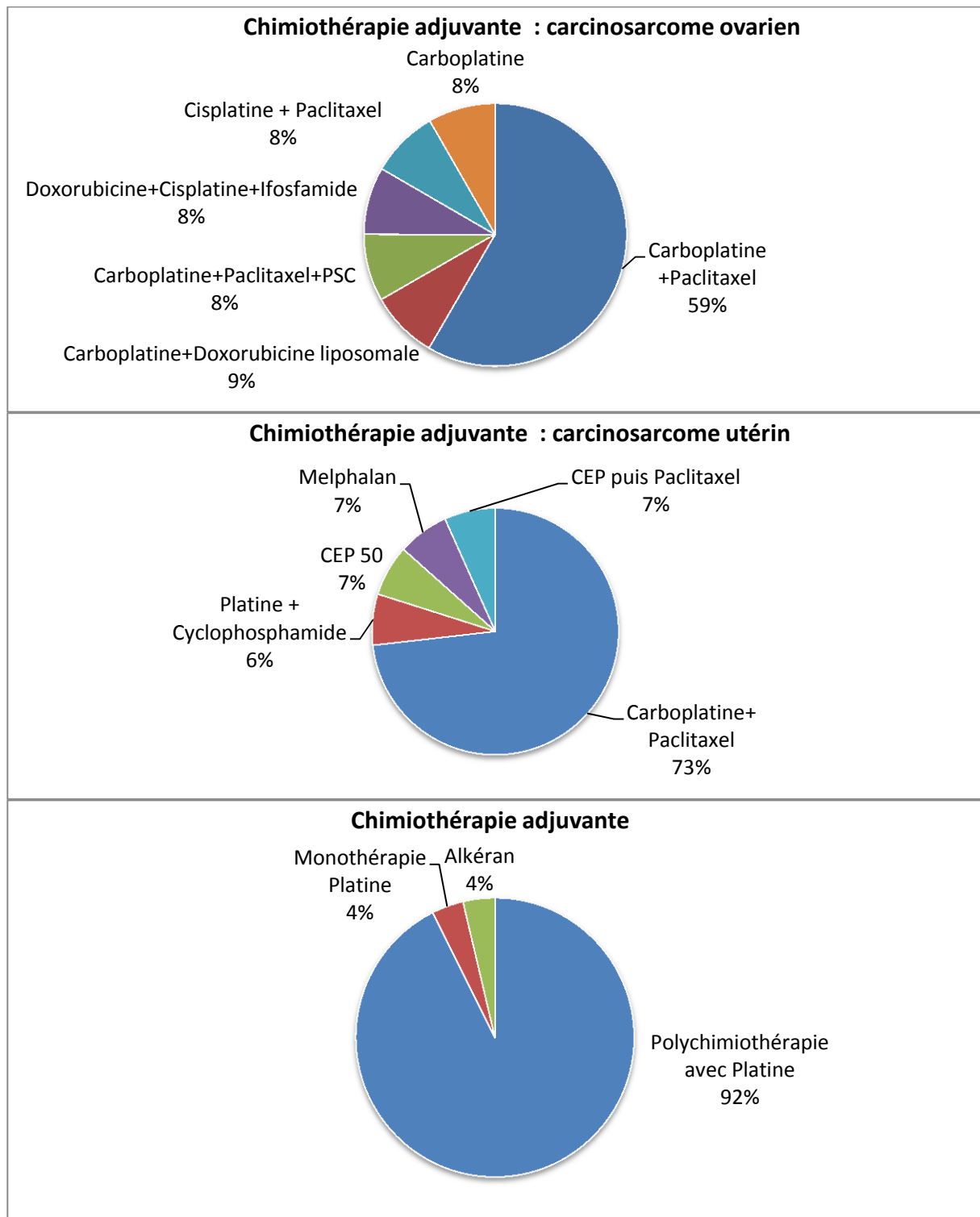
Les autres types de chimiothérapie sont : Carboplatine monothérapie, Cisplatine Paclitaxel, Doxorubicine Cisplatine Ifosfamide, Carboplatine Doxorubicine liposomale, Carboplatine Paclitaxel PSC (essai de phase I), Melphalan, Platine Cyclophosphamide, Cisplatine Cyclophosphamide Epirubicine seul ou suivi de Paclitaxel monothérapie.

Au final, 90% des patientes ont reçu une polychimiothérapie à base de Platine (Figure 2).

Chimiothérapie adjuvante

Variables	Population globale (n=40)		Localisation ovarienne (n=14)		Localisation utérine (n=26)	
Stades	% patientes	N	% patientes	n	% patientes	n
I à IV	67.5	27	85.7	12	57.7	15
% des Stades I	40.0	4/10	100.0	2/2	25.0	2/8
% des Stades II	40.0	2/5	100.0	1/1	25.0	1/4
% des Stades III	81.8	18/22	80.0	8/10	83.3	10/12
% des Stades IV	100.0	3/3	100.0	1/1	100.0	2/2

Figure 2 : Chimiothérapie adjuvante



API : Doxorubicine + Cisplatine + Ifosfamide
 CEP : Cyclophosphamide + Epirubicine +Cisplatine

b) Radiothérapie adjuvante

La radiothérapie a été réalisée chez 65% des patientes ayant un carcinosarcome utérin : externe pelvienne+/-lombo-aortique et/ou curiethérapie vaginale.

Trois des 17 patientes ont eu exclusivement de la curiethérapie (deux de stade I et une de stade II).

Les doses délivrées en curiethérapie varient entre 10,15, 18.6 et 24 Gy et celles en radiothérapie externe entre 45 et 50.4 Gy.

Radiothérapie adjuvante

Variables	Population globale (n=40)		Localisation ovarienne (n=14)		Localisation utérine (n=26)	
Stades	% patientes	n	% patientes	n	% patientes	n
I à IV	40.0	16	14.3	2	65.4	17
% des Stades I	50.0	5/10	0.0	0/2	87.5	7/8
% des Stades II	75.0	3/4	100.0	1/1	75.0	3/4
% des Stades III	31.8	7/22	10.0	1/10	50.0	6/12
% des Stades IV	33.3	1/3	0.0	0/1	50.0	1/2

Modalités de la radiothérapie

Variables	Population globale (n=40)		Localisation ovarienne (n=14)		Localisation utérine (n=26)	
	% patientes	n	% patientes	n	% patientes	n
Champ pelvien	55.0	13	6.25	1	46.1	12
Champ lombo-aortique	45.0	11	14.3	2	34.6	9
Curiethérapie vaginale	32.5	5	14.3	2	11.5	3

c) Traitement séquentiel

Variable	Population globale (n=40)		Localisation ovarienne (n=14)		Localisation utérine (n=26)	
	% patientes	n	% patientes	n	% patientes	n
Traitement séquentiel	27.5	11	14.3	2	34.6	9

d) Prise en charge adjuvante selon l'année de diagnostic

Variables	Diagnostic ≤ année 2000		Diagnostic ≥2000	
	(n=14)		(n=26)	
	%	n	%	n
	patientes		patientes	
Localisation tumorale primitive				
Primitif ovarien	25.6	4	38.5	10
Primitif utérin	71.4	10	61.5	16
Prise en charge chirurgicale				
Chirurgie de cytoréduction	78.6	11	80.8	21
Curage ganglionnaire pelvien	35.7	5	42.3	11
Curage lombo-aortique	0.0	0	19.2	5
R0	71.4	10	69.2	18
Radiothérapie adjuvante				
Radiothérapie pelvienne	35.7	5	42.3	11
Radiothérapie lombo-aortique	0.0	0	15.4	4
Curiethérapie vaginale	14.3	2	34.6	9
Chimiothérapie adjuvante				
Chimiothérapie	42.8	6	69.2	18
Traitement séquentiel				
RTH + CT	7.1	1	38.5	10
RTH pelvienne + CT	7.1	1	15.4	4
RTH pelvienne + CurieTH + CT	0.0	0	23.1	6
CurieTH + CT	0.0	0	0.0	0

RTH : radiothérapie, CT : chimiothérapie, Curieth : curiethérapie

On constate une intensification de la prise en charge thérapeutique après l'année 2000.

La réalisation du curage ganglionnaire pelvien est deux fois plus fréquente et le curage ganglionnaire est plus étendu avec élargissement à l'étage lombo-aortique.

Par contre la proportion de patientes dont la résection est macroscopiquement complète reste stable, autour de 70%.

Plus de patientes reçoivent une chimiothérapie adjuvante après l'année 2000 (69% au lieu de 43% précédemment) avec Carboplatine Paclitaxel comme schéma majoritaire (18/21).

Les chimiothérapies délivrées avant 2000 étaient variables : Melphalan (1/6), Platine Cyclophosphamide (1/6), Carboplatine Paclitaxel PSC (1/6), Cyclophosphamide Epirubicine Cisplatine (CEP) puis Paclitaxel (1/6), Cisplatine Paclitaxel (1/6), CEP (1/6).

Enfin, la stratégie séquentielle par radiothérapie (pelvienne+/-lombo-aortique+/-curiethérapie vaginale) et chimiothérapie a été réalisée chez 40% des patientes traitées après l'année 2000, contre 7% avant cette période.

5. Statut carcinologique en fin de prise en charge en charge initiale

80% des patientes ayant un carcinosarcome utérin sont en rémission complète (75% des stades III) contre 57% des patientes avec un carcinosarcome ovarien (50% des stades III).

On observe 20% de poursuite évolutive en fin de traitement pour les carcinosarcomes ovariens.

Statut carcinologique en fin prise en charge

Variables	Population globale (n=40)		Localisation ovarienne (n=14)		Localisation utérine (n=26)	
	% patientes	n	% patientes	n	% patientes	n
Rémission complète Stades I à IV	72.5	29	57.1	8	80.8	21
% des Stades I	100.0	10/10	100.0	2/2	100.0	8/8
% des Stades II	100.0	5/5	100.0	1/1	100.0	4/1
% des Stades III	63.9	14/22	50.0	5/10	75.0	9/12
% des Stades IV	0.0	0/3	0.0	0/1	0.0	0/2
Rémission partielle Stades I à IV	17.5	7	21.4	8	15.4	4
% des Stades I	0.0	0/10	0.0	2/2	0.0	0/8
% des Stades II	0.0	0/5	0.0	1/1	0.0	0/1
% des Stades III	22.7	5/22	30.0	5/10	16.7	2/12
% des Stades IV	66.6	2/3	0.0	0/1	100.0	2/2
Poursuite évolutive Stades I à IV	12.5	4	21.4	3	3.8	1
% des Stades I	0.0	0/10	0.0	0/2	0.0	0/1
% des Stades II	0.0	0/5	0.0	0/1	0.0	1/12
% des Stades III	13.6	3/22	20.0	2/10	8.3	1/12
%des Stades IV	33.3	1/3	100.0	1/1	0.0	0/2

6. Données de survie

a) Population globale

(1) Récidive

Après un suivi médian de 3.7 années, 45% des patientes en réponse complète ou partielle ont récidivé (46.2% pour le site ovarien et 42.9% pour le site utérin).

La rechute est extra-abdominale dans près de 40% des cas (Figure 3).

Taux de rechute selon le stade FIGO

Stades FIGO	% patientes	n
I à IV	45.0	18
% des stades II	10.0	1/10
% des stades II	20.0	1/5
% des stades III	63.6	14/22
% des stades IV	66.6	2/3

Parmi les 29 patientes en rémission complète au décours de la prise en charge initiale, 18 ont récidivé (41.4%), six de primitif ovarien (toutes de stades III) et douze de primitif utérin (deux de stade IV, huit de stade III, une de stade IB, une de stade II).

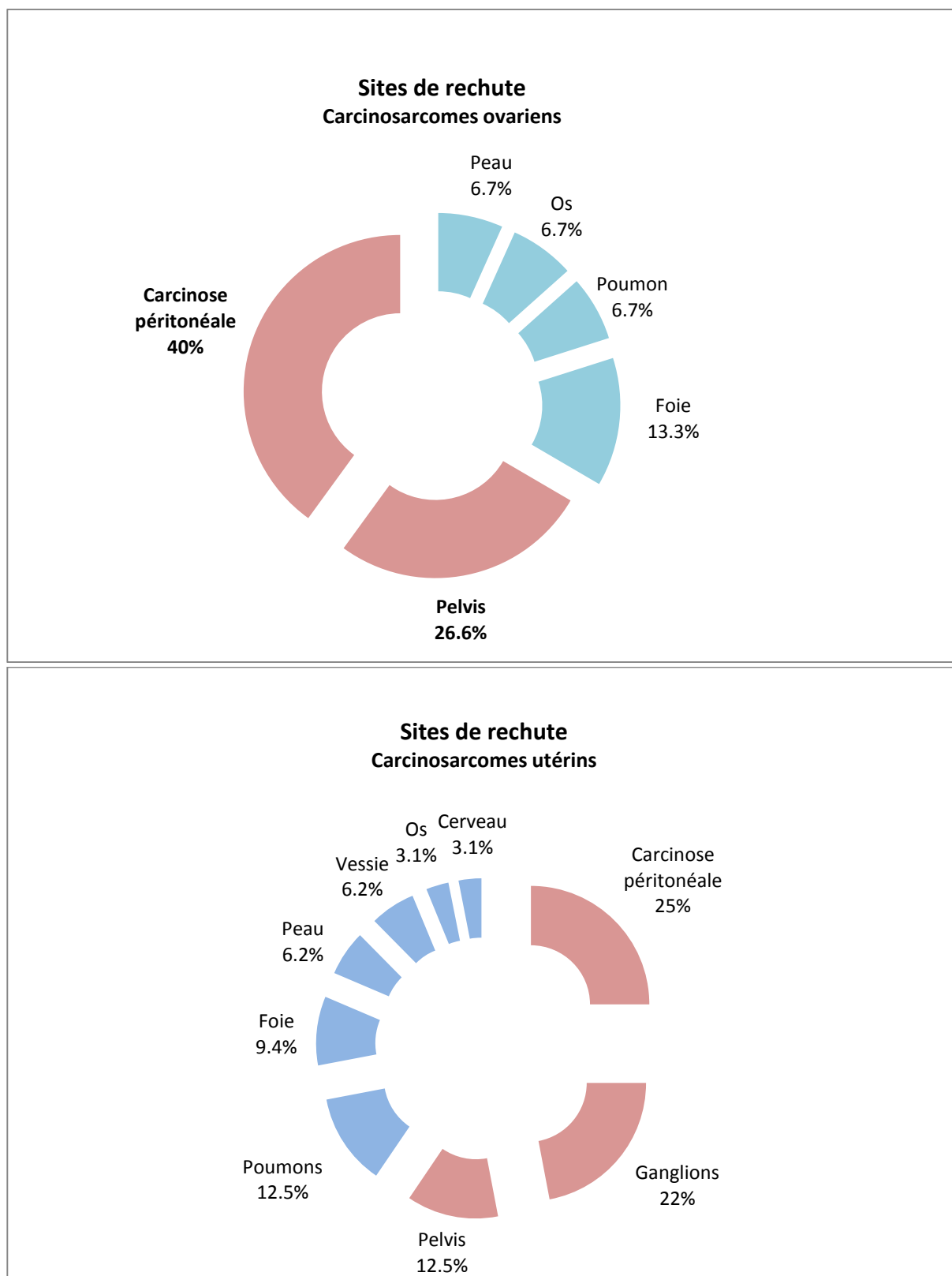
Le temps moyen entre la fin de traitement et la rechute est de 11.5 mois. Celui entre le diagnostic de rechute et le décès (survenu pour 15 des 18 patientes) est de moins de 8 mois (extrêmes : 7 jours-9 mois).

En raison du faible nombre de patientes de stades précoces ovariens I et II (3 patientes), il n'est pas observé de rechute dans ce groupe. La durée de leur suivi est de :

- 3 ans et 4 mois pour la patiente de stade IIA
- 3 ans et 8 mois pour la 1^{ère} patiente de stade IC
- 1 an, pour la 2^{ème} patiente de stade IC.

Elles ont toutes reçu de la chimiothérapie (Carboplatine Paclitaxel pour les patientes stades IC, 6 cycles pour l'une et 1 cycle pour l'autre, Carboplatine Doxorubicine liposomale pour la patiente stade IIA). La patiente de stade IC dont le suivi est d'un an, n'a pas eu de curage ganglionnaire.

Figure 3 : Localisations de la récidence



(2) Estimation du taux de survie globale

Nous n'avons pas de recul suffisant pour calculer les taux de survie à 1 an, 2 ans, 3 ans et 5 ans de l'ensemble des patientes.

Pour les catégories comprenant des patientes dont la durée de suivi est insuffisante, le taux de survie est exprimé en intervalle de pourcentages. La limite inférieure correspond au taux de survie qui serait observé dans la situation la plus défavorable, avec l'hypothèse que les patientes en attente décèderont avant d'atteindre le temps de survie cible. La limite supérieure suppose le contraire. Si le nombre de patientes sans recul suffisant est trop important par rapport à la cohorte, le taux de survie n'est pas calculé.

Estimation du taux de Survie Globale

Stades FIGO	1an	2 ans	3 ans	5 ans
Cohorte globale	72-80%	35-55%	30-52%	15-45%
% des Stades I	80%	50-80%	50-80%	40-70%
% des Stades II	60-80%	40-60%	40-60%	
% des Stades III	73-82%	32-50%	27-45%	9-36%
% des Stades IV	66%	0%	0%	0%

Au final, pour la cohorte entière, le taux de survie globale à 5 ans est estimé à 45%. Toutes les patientes de stade IV initial sont décédées à 2 ans.

b) Carcinosarcomes ovariens

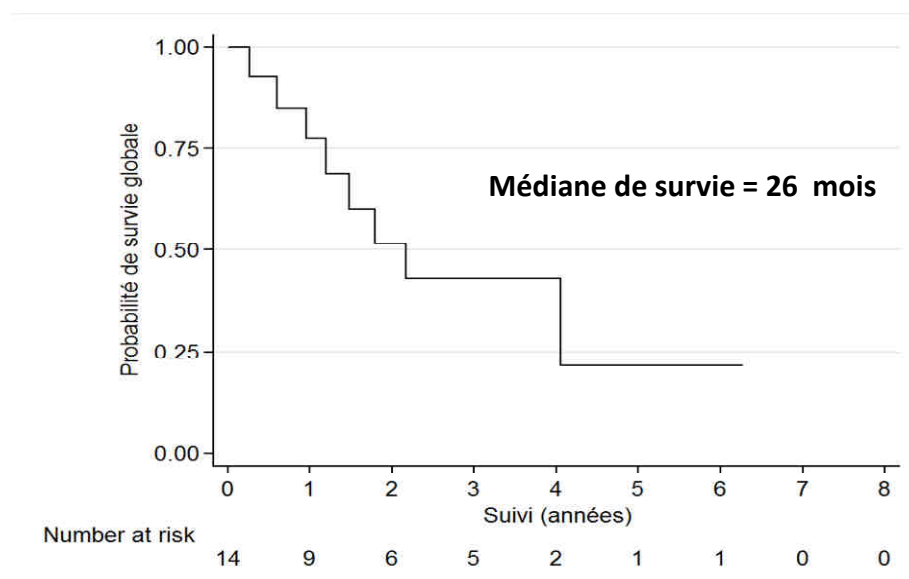
(1) Taux de rechute selon le stade FIGO

Le taux de rechute chez les patientes en réponse complète ou partielle au terme de la prise en charge initiale, est de 42.9%.

Taux de rechute selon le stade FIGO

Stades FIGO	Taux de rechute
I à IV	42.9
% des Stades I	0.0
% des Stades II	0.0
% des Stades III	60.0
% des Stades IV	0.0

(2) Courbe de survie globale, Kaplan-Meier



(3) Estimation des taux de survie globale selon le stade FIGO

Le taux de survie globale à 5 ans, tous stades confondus, n'excède pas 43%.

Taux de survie globale selon le stade FIGO

Stades FIGO	1an	2 ans	3 ans	5 ans
I-IV	71-78%	43-57%	36-50%	7-43%
I	100%	50-100%	50-100%	
II	100%	100%	100%	0%
III	60-70%	40-50%	30-40%	10-20%
IV	100%	0%		

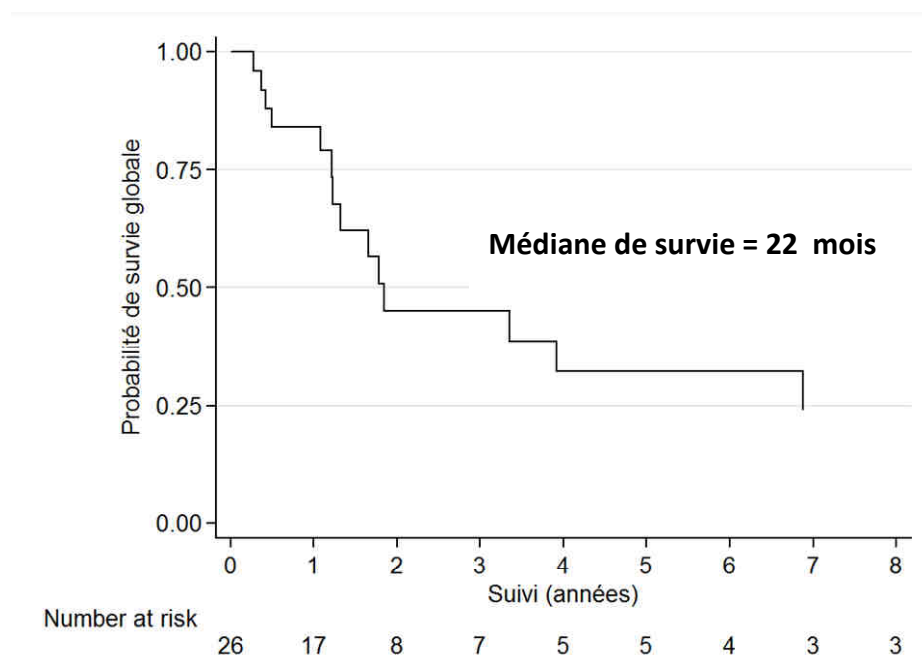
c) Carcinosarcomes utérins

(1) Taux de rechute selon le stade FIGO

Taux de rechute selon le stade FIGO

Stades FIGO	% patientes
I à IV	46.2
% des Stades I	12.5
% des Stades II	25.0
% des Stades III	66.6
% des Stades IV	100.0

(2) Courbe de survie globale, Kaplan-Meier

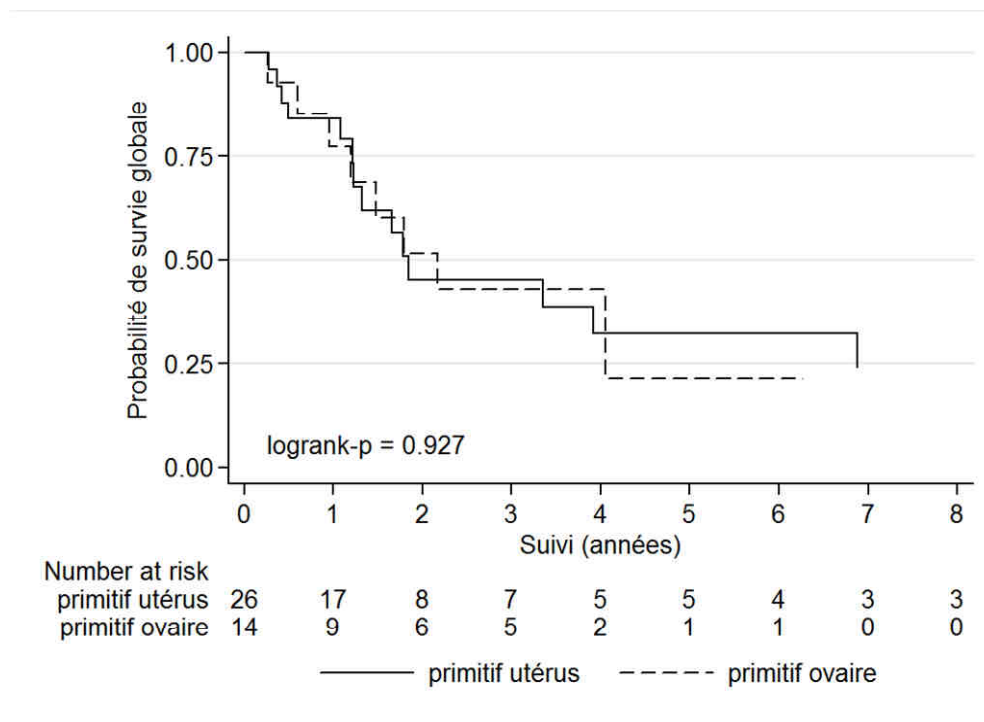


(3) Estimation des Taux de survie selon le stade FIGO

Taux de survie globale selon le stade FIGO

Stades FIGO	1an	2 ans	3 ans	5 ans
I-IV	79-87%	33-58%	29-58%	21-50%
I	75%	50-75%	50-75%	50-75%
II	50-75%	25-50%		
III	83-92%	25-50%	25-50%	8-33%
IV	50%	0%		

d) Comparaison des survies globales selon le site primitif



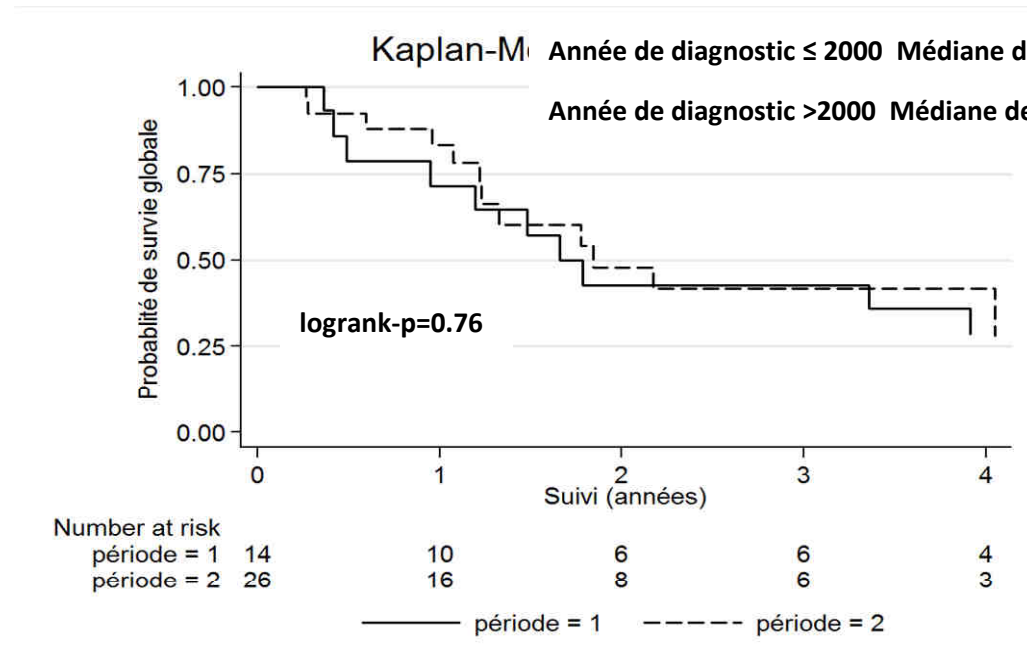
=> Il n'est pas mis en évidence de différence significative de survie globale selon le site primitif.

e) Survie selon l'année de diagnostic

Le taux de rechute des patientes diagnostiquées avant l'année 2000 (période 1) est de 42.9% et de 46.1% après l'année 2000 (période 2).

Pour mémoire, le taux de patientes en poursuite évolutive en fin de traitement avant 2000 est de 21.4% et de 3.8% après cette date.

Courbes de survies selon l'année de diagnostic



⇒ Il n'y a pas de différence significative de survie globale selon la période de prise en charge.

L'intensification thérapeutique permet d'obtenir des réponses partielles à la place de poursuites évolutives (environ 20%), mais sans impact ni sur le taux de rechute ni sur la survie.

7. Facteurs pronostiques de survie globale

Compte tenu de données manquantes trop importantes concernant le CA-125 pré et post-opératoire, son intérêt pronostique n'a pas pu être étudié.

Facteurs pronostiques de survie globale **significatif** / **tendance**

Variables	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Age brut	1.06 (1.01-1.12)	0.027	1.19 (1.10-1.29)	<0.001
Ovaire vs utérus	1.04 (0.43-2.52)	0.927	-	-
PS : 2+3 vs 1	5.22 (1.33-20.44)	0.018	-	-
Curage : oui vs non	0.43 (0.19-0.98)	0.044	0.20 (0.07-0.59)	0.004
R+ vs R0	4.62 (1.81-11.76)	0.001	-	-
Stade FIGO II, III, IV versus I	3.46 (0.99-12.15)	0.053	11.21 (2.51-50.11)	0.002
Sous-type hétérologue vs homologue	1.23 (0.53-2.86)	0.638	-	-
Ostéoïde : oui vs non	1.68 (0.56-5.00)	0.354	-	-
Chondroïde : oui vs non	1.31 (0.56-3.06)	0.526	-	-
Envahissement myométrial >50% vs <50%	0.70 (0.27-1.83)	0.472	-	-
Cytologie : positive vs négative	0.73 (0.21-2.61)	0.631	-	-
Ganglion envahi : oui vs non	1.59 (0.32-7.82)	0.571	-	-
Radiothérapie : oui vs non	0.43 (0.17-1.10)	0.079	-	-
Chimiothérapie : oui vs non	0.93 (0.39-2.21)	0.862	-	-

Après analyse multivariée, trois facteurs pronostiques ressortent (Tableau):

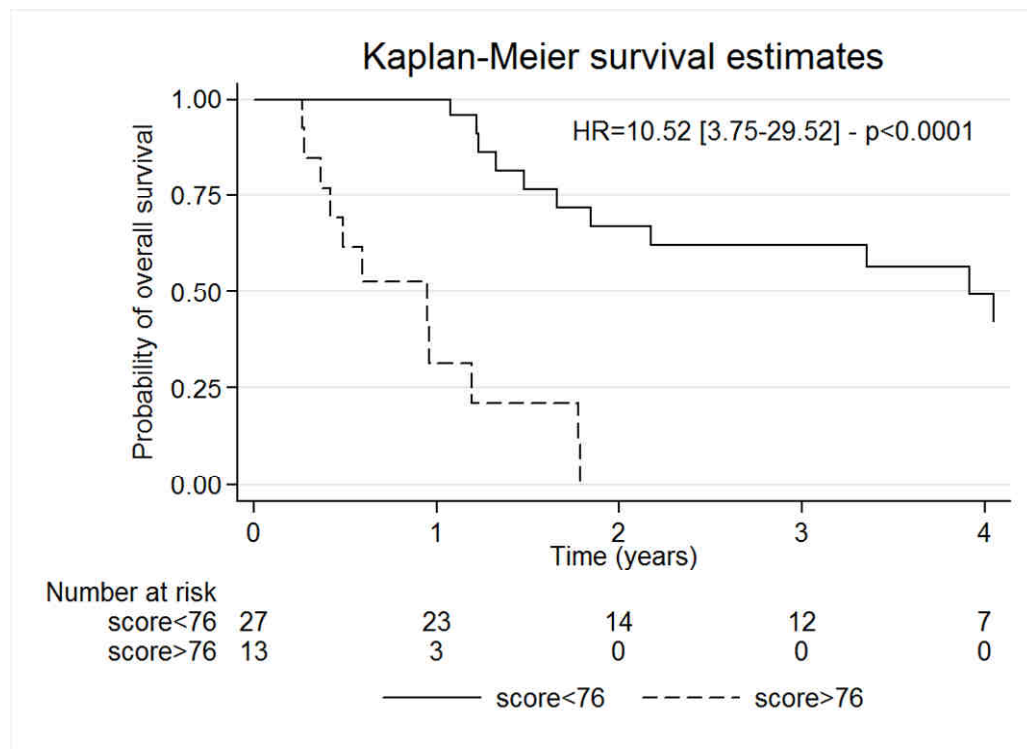
- Le **curage ganglionnaire** : sa pratique diminue de 80% le risque de décès (p=0.04)
- Le **stade FIGO** : les stades II, III et IV ont un risque de décès multiplié par 11 (p=0.002)
- L'**âge brut au diagnostic** : les patientes plus âgées ont un pronostic péjoratif (p<0.001)

Il n'est pas retrouvé d'impact de la chimiothérapie, de la radiothérapie ou de la présence d'un résidu tumoral macroscopique post-opératoire sur la survie des patientes.

A partir de ces trois facteurs pertinents a été élaboré un score pronostique permettant de séparer deux groupes de patientes : celles à haut risque et celle à bas risque de décès :

Score=âge-9.158*curage ganglionnaire (1 si curage, 0 en l'absence de curage) +13.909*stade (1 si II-III-IV, 0 si I).

Le cut-off est à 76. Les patientes ayant un score de plus de 76, ont un risque de décès plus de 10 fois supérieur à celles dont le score est de moins de 76.



III. Discussion

A. Données de survie

Cette étude reste limitée comme la plupart des études monocentriques par le faible effectif de la cohorte. Notamment, les stades localisés ovariens sont très peu représentés (3 patientes) ne permettant pas d'estimer leur survie globale de manière fiable. L'estimation est d'autant plus délicate que le recul est faible pour une partie des patientes : 19 (47.5%) ont été diagnostiquées dans les 5 dernières années et 7 (17.5%) dans l'année précédente (une de stade I ovarien, une de stade II utérin, une de stade IV utérin et quatre de stade III utérin).

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 de 22 mois (7 à 33 mois [4-6, 8, 9, 20-23]) pour les carcinosarcomes utérins et de 26 mois pour les carcinosarcomes ovariens (8 à 33 mois). Par contre, il n'y a pas de différence significative entre elles ($p=0.927$).

Deux études récentes ont confronté le profil évolutif des carcinosarcomes selon leur origine primitive ovarienne ou utérine : Jonson (2006) [5] étude monocentrique rétrospective et Garg (2010) [21], 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/11 mois ($p=0.98$), site utérin/site ovarien

Risque de décès : HR= 0.991 (IC 95% 0.534-1.839).

A l'opposé, l'étude de Garg [21] montre après stratification selon le stade, un pronostic plus sombre pour les carcinosarcomes utérins de stade avancé (Tableau 37).

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

Extension initiale	Primitif utérin	Primitif ovarien	<i>p</i>
Extension locale	82 mois	129 mois	0.11
Extension régionale pelvienne	18 mois	28 mois	0.03
Extension extra pelvienne	10 mois	14 mois	<0.001

B. Facteurs pronostiques de survie, en analyse multivariée

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.

Dans la littérature, il existe trois grandes études épidémiologiques américaines, elles analysent les données de la base SEER : Bansal (N=3962 carcinosarcomes utérins) [32], Garg (N=924 carcinosarcomes ovariens et 2759 carcinosarcomes utérins) [21] et Clayton-Smith (N=2461 carcinosarcomes utérins) [56].

Le facteur de mauvais pronostic commun aux localisations utérines et ovariennes, en analyse multivariée, est **l'extension initiale de la maladie**. Le risque de décès est d'autant plus élevé que le stade est avancé, il est multiplié par 3 à 4 fois pour le stade IV par rapport au stade I :

Carcinosarcomes utérins :

Bansal [32]

HR=1.6 (1.27-2.0), stade IC/stade IA

HR=1.91 (1.53-2.37), stade II/stade IA

HR=3.19 (2.62-3.89), stade III/stade IA

HR=4.56 (3.78-5.52) stade IV/stade IA

Garg [21]

HR=2.26 (2.01-2.53), stade régional/stade local

HR=3.53 (3.13-3.99), stade métastatique à distance/stade local

Clayton Smith [56]

HR=1.54 (1.29-1.83) stade II/stade I

HR=2.4 (2.07-2.78), stade III/stade I

HR=3.40 (3.02-3.84) stade IV/stade I

Carcinosarcomes ovariens :

Garg [21]

HR=3 (2.22-4.2), extension initiale extra-pelvienne/maladie localisée aux ovaires

Dans ces études, deux autres facteurs de mauvais pronostics sont identifiés dans la localisation utérine :

L'âge au diagnostic. Le risque de décès augmente modérément avec l'âge :

HR=1.03 (1.03-1.04) : survie spécifique [56]

HR=1.61 (1.47-1.76) pour les femmes de plus de 60 ans et HR=0.57 (0.63-0.90) pour les femmes de moins de 40 ans [32]

HR=1.9 (1.61-2.25) pour les patientes de 55 ans et plus [21]

La race. Le pronostic est péjoratif chez les patientes afro-américaines :

HR= 1.17 (1.03-1.32), race noire/race blanche [21]

HR=1.19 (1.07-1.36), race noire/race blanche [32]

HR=0.83 (1.03-1.04), race blanche/autre race [56].

Par contre, ces deux variables n'ont pas de valeur pronostique sur la survie globale dans la localisation ovarienne.

La pratique du curage ganglionnaire serait un facteur de bon pronostique dans les séries qui l'étudient (Garg et Bansal), **commun pour les carcinosarcomes utérins et ovariens**. Le risque de décès serait diminué, entre 13 et 44% :

HR=0.67 (0.61-0.74), primitif utérin/HR=0.66 (0.56-0.78), primitif ovarien [21]

HR=0.56 (0.51-0.60) [32]

Pour les carcinosarcomes utérins, la réalisation de la radiothérapie adjuvante diminuerait significativement le risque de décès de près de 20% :

HR=0.80 (0.72-0.89) [56]

HR=0.74 (0.67-0.81) [32]

HR=0.83 (0.75-0.92) [21]

Les registres épidémiologiques par contre ne fournissent pas de renseignement sur l'utilisation de la chimiothérapie.

Il existe d'autres études rétrospectives, assez nombreuses, généralement monocentriques, qui se sont intéressées aux facteurs pronostiques de survie. La taille de leur effectif reste modeste, limitant la portée de leurs résultats.

Cependant, en reprenant 11 des études principales sur les carcinosarcomes utérins et 6 sur les primitifs ovariens, on observe que l'extension tumorale initiale est retrouvée comme facteur de mauvais pronostic de manière assez constante :

- dans 7 études sur les 10 qui l'ont testé dans les carcinosarcomes utérins, avec un Hazard Ratio supérieur à 3.5 pour les stades IV [8, 11, 23, 33, 46, 57, 58] et

- dans 3 des 6 études sur les carcinosarcomes ovariens [3, 13, 16, 26]

L'influence de la race n'a pas été testée dans ces études, par contre l'âge apparaît aussi comme un facteur de mauvais pronostic :

- dans 3 études sur 7 concernant les carcinosarcomes utérins et

- dans 1 des 2 études pour les carcinosarcomes de l'ovaire

La pratique du curage ganglionnaire n'a pas été évaluée. L'impact de la radiothérapie sur la survie est étudié par Huang [59] mais n'est pas retrouvé comme facteur pronostique indépendant pour les carcinosarcomes utérins.

Carcinosarcomes ovariens : facteurs pronostiques "âge et extension initiale au diagnostic" en analyse multivariée selon les études rétrospectives

Etudes	Extension initiale	Age au diagnostic
Growdon, N=18 [8]		HR =1.07, p<0.01
Chang, N=42 [3]	Significatif, HR non communiqué	
Rutledge, N=31 [15]	NS	
Cicin, N=26 [16]	Médianes de survie : 50 mois/9.7 mois (p=0.02), Stades I-II/ stades III-IV	NS
Muntz, N=27 [26]	p<0.001	
Sood, N=40CS/47 [13]	NS	

Carcinosarcomes utérins : facteurs pronostiques « âge et extension initiale au diagnostic » testés en analyse multivariée selon les études rétrospectives

Etudes	Extension initiale	Age au diagnostic
Gerszten, N=60 [57]	$p=0.0535$	
Growdon, N=31 [8]	HR=4.8, $p<0.01$	HR=1.2, $p<0.01$
Tanner, N=44 [9]	NS	
Benito, N=43CS/89 [23]	HR=14.5, stade II/stade I HR=17, stade III/stade I HR =9.3, stade IV/stade I	NS
Amant, N=33CS/137 [6]	HR=3.8, stade III-IV/stade I-II	NS
Yamada, N=62 [12]		
Galaal, N=93 [58]	$p<0.01$	NS
Nordal, N=284CS/1042 [33]	HR=1.332, stade II-III/stade I HR=2.056, stade IV/stade I	HR=1.0409, 50-69 ans HR=2.762, >70ans
Koivisto, N=40CS/100 [11]	HR=4.9, stade III/stade I HR=38.2, stade IV/stade I NS pour stade II/stade I	HR=17, >80 ans
Callister, N=300 [19]	NS	
Huang, N=54 [59]	NS	NS

D'autres facteurs pronostiques de survie sont retrouvés mais ponctuellement, en analyse multivariée :

Carcinosarcomes utérins

- ✓ **Ménopause** : RR=3.3 (p=0.0007) [19]
- ✓ **Parité**
HR=0.76 (IC95% 0.01-0.39) [23]
HR 11.4 (IC95%2.7-47.8), 3 enfants/aucun [11]
- ✓ **Taille tumorale**
HR=32.8 (1.9-569.4), >5 cm/< 5 cm [23]
HR=7.8 (2.5-47.8) si >10 cm [11]
- ✓ **Grade de l'élément carcinomateux** [11]
- ✓ **Longueur de l'utérus>10 cm** : RR=2.2 (p=0.0001) [19]
- ✓ **Envahissement du col utérin** : RR=4.3 (p=0.0001) [19]
- ✓ **Invasion myométriale** [57, 58]
- ✓ **Envahissement ganglionnaire** [58]
- ✓ **Métastases péritonéales** : RR=4.3, p=0.0001 [19]
- ✓ **Métastases intra-péritonéales (envahissement de la séreuse ou de l'annexe, cytologie péritonéale positive)** [12]
- ✓ **CA 125 post-opératoire élevé** : HR=5.725 si CA-125>35UI/L [59]
- ✓ **Résidu tumoral >1cm** : HR=4.37 (1.49-12.87) [9]
- ✓ **Traitement adjuvant** : HR=13.64 (3.36-55.36) [9]

Carcinosarcome de l'ovaire

- ✓ **Sous-type histologique (hétérologue/homologue)** [13]
- ✓ **Grade de l'élément carcinomateux**
- ✓ **Cytoréduction optimale** : Médiane de survie : 25 mois/8 mois (résidu <1 cm/>à 1 cm, p<0.001) [13], [26]
- ✓ **Traitement adjuvant par Taxol ou Ifosfamide** : p=0.024 [16]

C. Prise en charge thérapeutique

1. Prise en charge chirurgicale

A l'ICO, 80.0% des patientes ont eu une chirurgie de cytoréduction, 88.5% pour les localisations utérines et 64.3% pour les localisations ovariennes.

Le curage pelvien a été pratiqué chez 57.5% des patientes avec une grande disparité selon le primitif : 73% si le carcinosarcome est utérin et 28.6% si le carcinosarcome est ovarien. Il a été élargi à l'étage lombo-aortique dans 1/4 des cas.

La chirurgie est classée R0 chez 70.0% des patientes, 80.78% si le primitif est utérin et 50.0% si le primitif est ovarien.

Dans les études, le 1^{er} temps fondamental reste classiquement la chirurgie. Elle est au minimum de Staging et peut être de cytoréduction. L'objectif dans ce dernier cas est un résidu tumoral inférieur à 1 cm, pour les deux sites. Par contre, les chirurgies d'intervalle et de second look n'ont pas été évaluées.

a) Carcinosarcome ovarien

C'est une chirurgie de carcinome ovarien épithélial classique qui est pratiquée : hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale, curage ganglionnaire pelvien et lombo-aortique, biopsies péritonéales multiples, omentectomie, biopsies et résection de toute lésion suspecte, lavage et cytologie péritonéale.

Une chirurgie agressive optimale apparaît fondamentale pour les stades avancés dans l'étude rétrospective de Muntz (1995) [26]. Elle concerne 27 patientes, dont 85% de stade III et IV, opérées (chirurgie de cytoréduction). En cas de résidu tumoral de plus de 2 cm, la médiane de survie de 24 mois (10-44) s'effondre à 10 mois (3-91), avec un taux de survie à 2 ans passant à 14% au lieu de 52 % ($p=0.03$).

Dans l'étude rétrospective de Harris [25] portant sur 40 patientes de stade I à IV (80% de stades avancés), la présence d'un résidu tumoral post-opératoire supérieur à 2 cm est délétère avec une médiane de survie globale de 8.4 mois au lieu de 21.6 mois sinon ($p=0.045$).

L'étude de Sood (1998) [13] confirme ces données (47 patientes au diagnostic de sarcome ovarien dont 40 carcinosarcomes avec chirurgie initiale de cytoréduction dont 53 % de manière optimale). La survie à 5 ans est de 45% en cas de chirurgie optimale (résidu<1cm) et de 8 % sinon ($p<0.01$).

L'étude rétrospective de Rauh-Hain (2011) [28] de 50 patientes de stade III et IV montre une survie d'autant plus augmentée que le résidu tumoral post-chirurgical est faible :

Médiane de survie globale selon le résidu tumoral post-opératoire, Rauh-Hain [28]

	Résidu microscopique	Résidu macroscopique <1cm	Résidu>1 cm	<i>p</i>
Médiane SG	47 mois	18 mois	8 mois	<i>0.02</i>
(IC 95%)	(30-64)	(8-28)	(5-12)	

Une chirurgie sous-optimale avec un résidu de plus de 1 cm majore le risque de décès de 70% [HR=1.7 (IC 95% 1.05-2.09) $p=0.03$].

Comme nous l'avons vu précédemment, le curage ganglionnaire serait un facteur de bon pronostic selon l'étude épidémiologique de Garg (base SEER) [21], permettant une diminution globale du risque de décès pour les stades I à IV de 34% [HR=0.66 (IC 95% 0.56-0.78)].

b) Carcinosarcome de l'endomètre

La chirurgie comprend au minimum pour l'endomètre : hystérectomie totale, annexectomie bilatérale, résection de toute lésion macroscopique tumorale au besoin. Omentectomie, 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. Dans l'étude de Manolistas [18], des 38 patientes de stade clinique localisé (maladie limitée à l'utérus et au col), 9 (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) [60], 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-

aortiques exclusives (7%, 3/41) sans atteinte ganglionnaire pelvienne et 50% des curages pelviens positifs sont associés à une atteinte ganglionnaire lombo-aortique.

L'imagerie ne remplace pas la lymphadénectomie. Des métastases ganglionnaires ont été effectivement confirmées après curage dans seulement 3 cas sur 7 d'adénopathies douteuses à l'imagerie pré-opératoire.

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% [HR=0.64 (IC 95% 0.56-0.73)] dans la série de Nemani [61], et pour l'ensemble des stades, une diminution de 33% à 46% selon les études de Garg [21] et Bansal [32].

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) [9]. La chirurgie est R0 dans 57% des cas, R+ avec un résidu <1cm dans 20% des cas et >1cm dans 23% des cas.

Les survies globale et sans progression sont diminuées si le résidu tumoral est >1cm :

- Médianes de survie globale : 8.6 mois/52.3 mois ($p<0.0001$), >1cm/<1cm
- Risque de décès : HR=4.97 (IC95% 1.49-12.87), >1cm/<1cm
- Médianes de survie sans progression : 7.1 mois/14.3 mois ($p=0.001$), >1cm/<1cm

=>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.

2. Chimiothérapie

Dans notre étude, la chimiothérapie a été administrée chez 67.5% des patientes, dans 85.7% des cas si le primitif est ovarien et dans 57.7% si la localisation initiale est utérine. Seulement 25% des patientes ayant un carcinosarcome utérin découvert à un stade précoce ont reçu de la chimiothérapie. Les régimes étaient multiples avant l'année 2000 mais consistaient dans 92% des cas à une polychimiothérapie à base de Platine. Après cette date, l'association Carboplatine Paclitaxel est prépondérante (85.7%).

Des études thérapeutiques rétrospectives, prospectives, de phase II et III ont été menées pour tenter de déterminer les régimes les plus efficaces et d'harmoniser les pratiques.

a) Carcinosarcome de l'endomètre

(1) Chimiothérapie métastatique

(a) Monochimiothérapies, 1^{ère} et/ou 2^{ème} ligne

Etudes prospectives, stades avancés, persistants, en rechute

Etudes	Chimiothérapie	Ligne	RO	RC	RP	Médiane SG (mois)	Médiane SSP (mois)
Gershenson, [62] 1987 N=18	Cisplatine (75 à 100 mg/m ² à J1) Cycle de 28 jours	1 ^{ère}	20%	0%	20%	11 mois	4.5 mois
		2 ^{ème}	57%	14%	43%	9 mois	5.5 mois
Thigpen [63] 1991 N=63	Cisplatine (50 mg/m ²) Cycle de 21 jours	1 ^{ère}	19%	8%	11%	7 mois	NR
Homesley [64] 2007 N=91	Ifosfamide (2g/m ² /J de J1 à J3) Cycle de 21 jours	1 ^{ère}	29%	NR	NR	8.4mois	3.6 mois
Sutton [65] 2000 N=194	Ifosfamide (1.5 g/m ² /J, J1 à J5) Cycle de 21 jours	1 ^{ère}	36%	24%	12%	7.6 mois	4 mois
Miller [66] 2005 N=44	Topotecan (1.5 mg/m ² /J de J1 à J5) Cycle de 21 jours	1 ^{ère} et 2 ^{ème}	10%	10%	0%	NR	NR
Curtin [67] 2001 N=44	Paclitaxel (170 ou 135 mg/m ² si RTH antérieure) Cycle de 21 jours	1 ^{ère} et 2 ^{ème}	18.2%	9.1%	9.1%	NR	NR

NR= Non Renseigné

(b) Polychimiothérapies, 1^{ère} ligne

Etudes rétrospectives, stades avancés et rechutes

Etudes	Chimiothérapie	RO	RC	RP	Médiane SG	Médiane SSP
Toyoshima [68] 2004 N=6	Carboplatine (AUC5 ou 6) Paclitaxel (175 mg/m ²) Cycle de 21 jours	80%	80%	0%	25 mois	18 mois
Hoskins [69] 2007 N=26	Carboplatine (AUC 6) + Paclitaxel (175 mg/m ²) Cycle de 28 jours	60% (III-IV) 54% (rechute)	25% (III-IV) 18% (rechute)	35% (III-IV) 36% (rechute)	16 mois 12 mois	NR

Etudes prospectives, stades avancés et rechutes

Etudes	Chimiothérapie	RO	RC	RP	Médiane SG	Médiane SSP
Ramondetta [70] 2007 N=11 Abstract	Carboplatine (AUC 5) + Paclitaxel (175 mg/m ²) Cycle de 21 jours	63.6%	27.3%	36.3%	7.8 mois	12.4 mois
Powell [71] 2010 N=46	Carboplatine (AUC 6) + Paclitaxel (175 mg/m ²) Cycle de 21 jours	54%	13%	41%	14.7 mois	7.6 mois
Homesley [64] 2007 N=88	Ifosfamide (1.6 g/m ² /J de J1 à J3) Paclitaxel (135 mg/m ²) à J1 Cycle de 21 jours	45%	NR	NR	13.5 mois	5.8 mois
Sutton[65] 2000 N=92	Ifosfamide (1.5 g/m ² /J de J1 à 5) Cisplatine (20 mg/m ² /J de J1 à J5) Cycle de 21 jours	54%	31%	23%	9.4 mois	6 mois
Van Rijswijk [72] 2007 N=41	Doxorubicine (45 mg/m ² à J1) Cisplatine (50 mg/m ² à J1) Ifosfamide (5g/m ² à J1) Cycle de 21 jours	56%	34%	22%	26 mois	NR

NR= Non Renseigné

(c) Essais comparatifs de Phase III, 1ère ligne

Il existe deux essais de phase III de 1^{ère} ligne menés à terme à l'heure actuelle.

Essais de Phase III, stades avancés et rechute

Etudes	Chimiothérapie	RO %	RC %	RP %	Médiane SG (mois)	Médiane SSP (mois)
Homesley [64] N=179	Ifosfamide (2g/m ² /J de J1 à J3) Cycle de 21 jours	29%			8.4mois	3.6 mois
	Ifosfamide (1.6 g/m ² /J de J1 à J3) + Paclitaxel (135 mg/m ²) à J1 Cycle de 21 jours	45%			13.5 mois <i>P=0.03</i>	5.8 mois <i>P=0.03</i>
Sutton [65] N=194	Ifosfamide (1.5 g/m ² /J de J1 à J5) Cycle de 21 jours	36%	24%	12%	7.6 mois	4 mois
	Ifosfamide (1.5 g/m ² /J de J1 à 5) + Cisplatine (20 mg/m ² /J de J1 à J5) Cycle de 21 jours	54%	31%	23%	9.4 mois <i>P=0.07</i>	6 mois <i>P=0.02</i>

Seule l'association Ifosfamide + Paclitaxel augmente significativement la survie globale et la survie sans progression par rapport à Ifosfamide monothérapie. Cependant l'administration de l'Ifosfamide est contraignante et son profil de tolérance est moyen avec une toxicité hématologique importante ce qui a justifié le développement et l'utilisation de chimiothérapies plus maniables et mieux tolérées.

L'association Carboplatine Paclitaxel est un standard dans la prise en charge initiale des carcinomes de l'endomètre et de l'ovaire et son profil de tolérance est satisfaisant. Les essais prospectifs dans le carcinosarcome utérin retrouvent des taux de réponse objective, des médianes de survie sans progression et de survie globale similaires à ceux observés dans les études de phase III pour Ifosfamide Paclitaxel et Ifosfamide Cisplatine. Ces résultats sont à l'origine de l'utilisation plus large de ce schéma dans la pratique.

Une étude de phase III de non infériorité est d'ailleurs en cours (GOG 261). Elle compare Carboplatine Paclitaxel à Ifosfamide Paclitaxel en 1^{ère} ligne de traitement des carcinosarcomes ovariens et utérins. Elle permettra, on l'espère de valider définitivement l'utilisation du doublet Carboplatine Paclitaxel comme le standard de chimiothérapie de 1^{ère} ligne des carcinosarcomes utérins et ovariens.

(d) Polychimiothérapies, 2^{ème} ligne

Etude de phase II

Etude	Chimiothérapie	RG	RC	RP	Médiane SG	Médiane SSP
Miller [73] 2010 N=24	Gemcitabine (600 mg/m ²) + Docetaxel (35 mg/m ²) J1, J8, J15, reprise J21	8.3%	0%	8.3%	4.9 mois	1.8 mois

A l'heure actuelle, il n'y a pas de polychimiothérapie ayant fait la preuve de son efficacité en 2^{ème} ligne.

(e) Thérapies ciblées, études de phase II

Faisant suite aux connaissances acquises dans la carcinogenèse et dans la biologie moléculaire des carcinosarcomes utérins, trois thérapies ciblées ont été testées dans des essais de phase II :

- **Imatinib** : inhibiteur de c-Kit, PDGF β , et la tyrosine kinase Bcr-Abl
- **Iniparib** : « inhibiteur de PARP-1 » (mécanisme d'action non entièrement élucidé)
- **Sorafenib** : inhibiteur de C-RAF, B-RAF, inhibiteur de l'activité kinase des récepteurs VEGF R2 et R3, PDGF β , Flt3 et c-Kit

Les thérapies ciblées sont inefficace dans le traitement du carcinosarcome utérin.

Thérapies ciblées, stades avancés et rechute

Etude	Ligne de traitement	Schémas de traitement	RG %	RC %	RP %	Médiane SG	Médiane SSP
Aghajanian, 2012 [74] N=17	1 ^{ère} ligne	Carboplatine (AUC 6 à J1) + Paclitaxel (175 mg/m ² à J1) + Iniparib 4 mg/kg 2X/semaine Cycle de 21 jours	23.6	11.8	11.8	11.3 mois	3.8 mois
Nimeiri[75] 2010 N=16	1 ^{ère} ou 2 ^{ème}	Sorafenib (400 mgX2 en continu) Cycle de 28 jours	0	0	0	5 mois	1.8 mois
Huh,[76] 2010 N=23	2 ^{ème} et plus	Imatinib (600mg/J en continu puis 400MX2/J) Cycle de 28 jours	0	0	0	4.1 mois	1.6 mois

(2) Chimiothérapie adjuvante

(a) Etudes de phase III, avec un bras « chimiothérapie »

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. 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 [78] 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) [79] 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. 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 bénéfice en survie par rapport à Ifosfamide en monothérapie.

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
Vagin	9.9%	3.8%	Ns
Pelvis	13.8%	13.3%	Ns
Abdomen	18.8%	27.6%	Ns
Métastases à distance	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
Omura, [77] 1985 N=156 sarcomes (93 CS) Stades I et II	Doxorubicine (60 mg/m²) Cycle de 21 jours 8 cycles	41%	73.7 mois	NA	
	Bras observationnel	53%	55 mois ns	40.2 mois ns	
Pautier* [78] 2011 N=81 sarcomes (19 CS) Stades I à III	Doxorubicine (50 mg/m²) Cisplatine (75 mg/m²) Ifosfamide (3g/m²/J J1 et J2)+RTH pelvienne Cycles de 21 jours +GCSF	38.4%			72%
	RTH pelvienne seule	26%			55% ns
Wolfson [79] 2007 Stades I à IV	Ifosfamide (1.5 mg/m² de J1 à J4) Cisplatine (20 mg/m² de J1 à J4) Cycle de 21 jours 3 cycles	51.4%			45%
	RTH abdominale seule	57.2% P=0.245			35%

*Etude arrêtée précocement faute d'inclusion

(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
Sutton [80] 2005 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%	62%	52%

(c) Etude rétrospective

Carcinosarcomes utérins, chimiothérapie adjuvante, étude rétrospective

Etude	Chimiothérapie	Rechute	SSP à 3 ans	SG à 3 ans
Makker [81] 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

L'étude de Makker (2008) [81] 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%).

b) Carcinosarcome de l'ovaire

En raison de la rareté encore plus importante des carcinosarcomes ovariens, il n'y a pas d'essai de phase III, ni d'étude de chimiothérapie adjuvante stricte. Les cohortes incluent des patientes de stades localisés et avancés ayant ou non un résidu tumoral après l'étape de chirurgie 1ère.

Les schémas de chimiothérapies sont d'efficacité semblable entre les localisations primitives ovarienne et utérine.

En 1^{ère} ligne de traitement, le Cisplatine en monothérapie apparaît actif avec un taux de réponse objective d'environ 20%. Par contre la Doxorubicine ne permet aucune réponse complète. On obtient seulement 10% de réponses partielles, au prix de toxicités importantes, hématologiques notamment. Cette monothérapie n'a pas donc pas d'indication dans la prise en charge des carcinosarcomes ovariens.

Les polychimiothérapies à base de Cisplatine permettent d'atteindre des taux de réponse globale de plus de 60% :

- entre 62 et 78% pour Platine Taxane dans les études rétrospectives,
- 89% pour Cisplatine Ifosfamide (étude prospective)
- 56% pour Doxorubicine Ifosfamide Cisplatine (étude de phase II)

Par contre la maniabilité et le profil de tolérance des doublets ou triplets à base d'Ifosfamide par rapport à Platine Taxane sont plus difficiles avec des neutropénies de grade IV fébriles fréquentes, une tolérance digestive médiocre et la description de décès secondaires à la chimiothérapie.

L'association Carboplatine Paclitaxel serait donc à privilégier, notamment chez ces patientes généralement âgées.

A noter que l'adjonction du Bevacizumab au doublet Carboplatine Paclitaxel n'augmente pas son efficacité.

(1) Etudes prospectives, carcinosarcomes ovariens

(a) 1^{ère} ligne

Etudes	N	Chimiothérapie	RO %	RC %	RP %	Médiane SG	Médiane SSP
Thipgen, 2004 [82]	130	Cisplatine (50 mg/m ² à J1) Cycle de 21 jours	20	2	18	11.8 mois	5.2 mois
Morrow, 1987 [84]	10	Doxorubicine (75 mg/m ²) Cycle de 21 jours	10	0	10		
Crotzer, 2007 [83]	10	Cisplatine (75 mg/m ² à J1) Ifosfamide (2g/m ² /J de J1 à J3) Cycle de 28 jours	89	78	11	17.1 mois	10 mois
Van Rijswijk , 2003 [72]	41	Doxorubicine (45 mg/m ² à J1) Cisplatine (50 mg/m ² à J1) Ifosfamide (5g/m ² à J1) Cycle de 21 jours	56	34	22	26 mois	
Brown, 2004	14	Chimiothérapie à base de Platine (pas de doublet Platine Taxane)	25	8	17		

NR : Non Rendu

(b) 2^{ème} ligne

Etude de phase II	N	Chimiothérapie	RO %	RC %	RP %
Sutton, 1994 [84]	28	Ifosfamide (1.2g/m ² de J1 à J5) Cycle de 28 jours	17.9	3.6	14.3

(2) Etudes rétrospectives, carcinosarcomes ovariens

(a) Polychimiothérapies, 1^{ère} ligne

Etude, Auteur principal	Chimiothérapie	RO %	RC %	RP %	Médiane SG	Survie à 5 ans	Médiane SSP
Leiser, 2007 [85] N=30	Platine + Taxane : - Carboplatine + Paclitaxel (80%) - Carboplatine + Docetaxel (10%) - Cisplatine+ Paclitaxel (10%)	63	40	23	43 mois	30%	
Rauh-Hain, 2011 [28] N=50	Platine +Taxane	62	56	6	24 mois		11 mois
Duska, 2002 [86] N=28	Platine Paclitaxel (175 mg/m ² J1) Cycle de 21 jours	78	57	21	27.1 mois	18%	

(b)Thérapies ciblées, 1^{ère} ligne, Etude de Phase II

Etude, Auteur principal	Chimiothérapie	RO	RC	RP	Médiane SSP
Penson, 2010 [87] N=67 (7CS)	Carboplatine (AUC5) + Paclitaxel (175 mg/m ²) + Bevacizumab (15 mg/kg) Cycle de 21 jours, 6 à 8 cycles Puis Bevacizumab pendant 1 an	76%	21%	55%	29.8 mois

3. Radiothérapie adjuvante

a) Carcinosarcome ovarien

Dans notre série, 2 patientes sur 14 (stade II et stade III) ont reçu de la radiothérapie. Une a eu un champ étendu aux aires ganglionnaires lombo-aortiques. Les prises en charges datent de 2006 et 2008.

La radiothérapie n'apparaît pas avoir de place dans la prise en charge des carcinosarcomes ovariens. Dans l'étude de Muntz [26], au bout de 2 ans, les 6 patientes de stade III opérées et traitées par radiothérapie abdominale externe exclusive sont décédées alors que le taux de survie pour les patientes traitées par chimiothérapie est de 50% ($p=0.04$).

b) Carcinosarcome utérin

53.8% des patientes suivies à l'ICO ont eu une radiothérapie externe pelvienne et 11.5% une irradiation des aires ganglionnaires lombo-aortique :

- 87.5% des stades I
- 75% des stades II
- 50% des stades III
- 50% des stades IV

La curiethérapie endovaginale y est associée dans 70.6% des cas.

Il est à l'heure actuelle assez bien établi que la radiothérapie externe diminue le risque de rechute pelvienne, par contre 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 (2008) [88]. 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.

Evolution selon le brade de traitement, *Reed (2008) [88]*

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

De même, Callister [19] (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^{ème} étude de Phase III, Wolfson (2007) [79] 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 (2008) [89], Clayton Smith (2008) [56] et Garg (2010) [21] ont retrouvé un bénéfice en survie de la radiothérapie externe, le risque de décès diminue de 17% à 37%.

Ces observations sont intéressantes mais ce ne sont évidemment pas des essais de phase III ou équivalents.

La 1^{ère} [89] 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^{ème} [56] 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, quel que soit le stade, avec paradoxalement une plus forte diminution pour les patientes de stade IV. Une amélioration de la survie est aussi observée.

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	$p=0.035$
Stade IV	0.63	0.51-0.78	$p<0.001$

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

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

Dans la 3^{ème} étude [21] 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 [57, 90, 91]) ne montrent pas d'impact de la radiothérapie sur la survie alors même que dans celle de Gerszten (1998) [57], 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 :

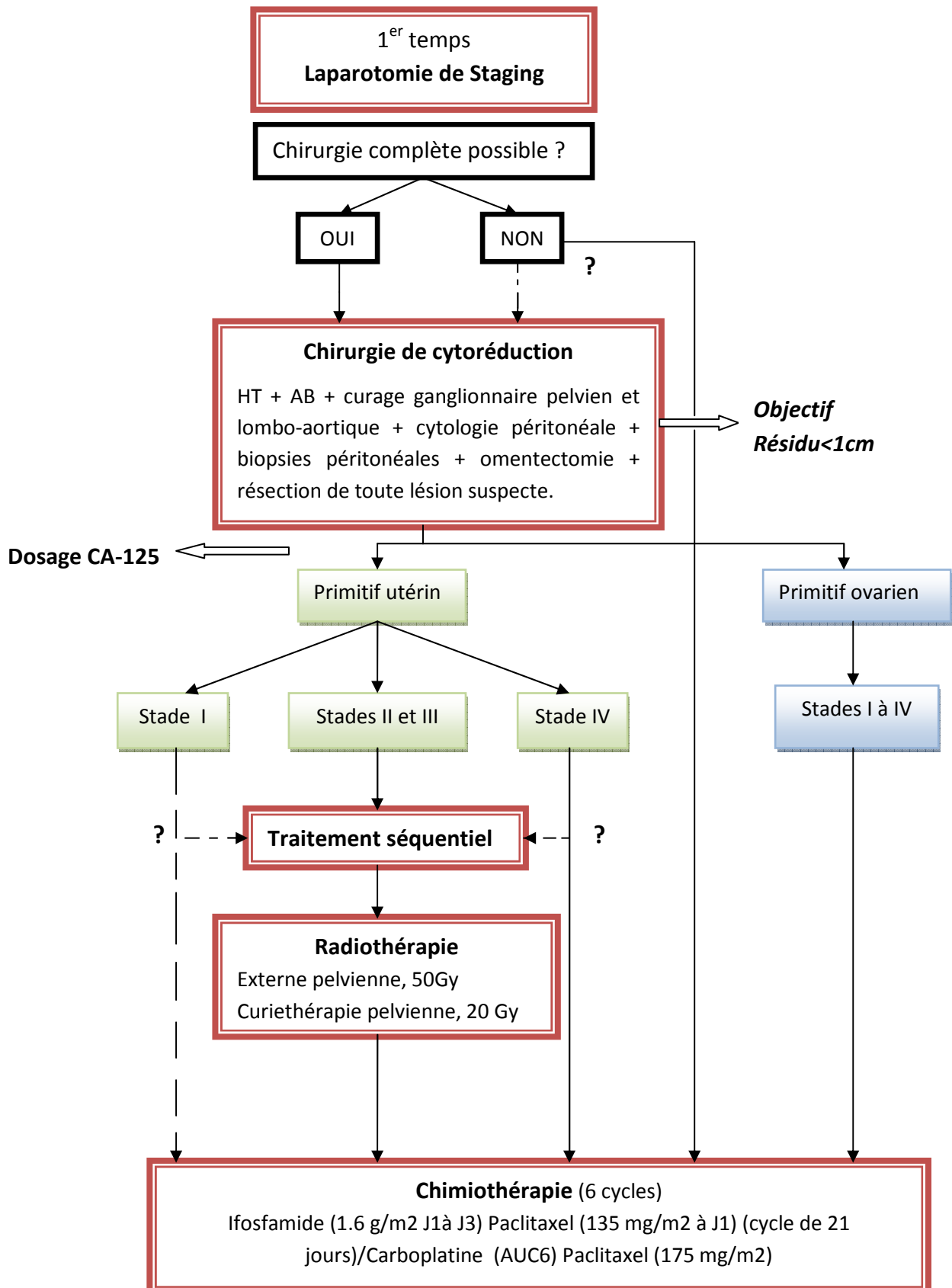
- Champ d'irradiation pour la radiothérapie externe :
 - o Pelvis [88] : 3 ou 4 champs, limite supérieure au niveau du bord supérieur de L5, limite inférieure : pubis, limites latérales avec marges de 2 cm
 - o Abdomen [79]: limite supérieure au niveau du diaphragme avec marges de 1 cm, limite inférieure : bord inférieur ligament inguinal, marges latérales : extrémité péritoine
 - o Vrai pelvis (pour le boost) [79] : limite supérieure au niveau de l'espace intervertébral S1S2, limite inférieure : milieu du foramen obturateur, limites externes du pelvis avec marges de 1 cm.
- Doses délivrées :
 - o Radiothérapie externe de 30 Gy (avec boost de 20Gy) à 55 Gy en fractions de 1.0 à 2 Gy [79, 81, 88, 90]
 - o Curiethérapie : 3X5Gy [91, 92], 20 à 45 Gy [57, 93]

=> 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.

Les grandes études épidémiologiques rétrospectives américaines issues de la base de données SEER sont d'interprétation délicate. Le traitement par chimiothérapie n'y est pas renseigné ce qui est à l'origine de biais d'analyse.

En résumé, selon les données actuelles disponibles, la prise en charge suivante pourrait être proposée :

Dosage CA-125 ←



IV. Conclusions

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 et ovariens. 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^{ère} 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. Une des solutions possibles serait de regrouper les carcinosarcomes ovariens et utérins dans les mêmes essais.

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 chimiothérapie seule ou dans le cadre d'un traitement séquentiel. 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.

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. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Growdon WB, Roussel BN, Scialabba VL, Foster R, Dias-Santagata D, Iafrate AJ, Ellisen LW, Tambouret RH, Rueda BR, Borger DR: **Tissue-specific signatures of activating PIK3CA and RAS mutations in carcinosarcomas of gynecologic origin.** *Gynecologic oncology* 2011, **121**(1):212-217.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Sood AK, Sorosky JI, Gelder MS, Buller RE, Anderson B, Wilkinson EJ, Benda JA, Morgan LS: **Primary ovarian sarcoma: analysis of prognostic variables and the role of surgical cytoreduction.** *Cancer* 1998, **82**(9):1731-1737.
14. Silasi DA, Illuzzi JL, Kelly MG, Rutherford TJ, Mor G, Azodi M, Schwartz PE: **Carcinosarcoma of the ovary.** *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 2008, **18**(1):22-29.
15. Rutledge TL, Gold MA, McMeekin DS, Huh WK, Powell MA, Lewin SN, Mutch DG, Johnson GA, Walker JL, Mannel RS: **Carcinosarcoma of the ovary-a case series.** *Gynecologic oncology* 2006, **100**(1):128-132.

16. Cicin I, Saip P, Eralp Y, Selam M, Topuz S, Ozluk Y, Aydin Y, Topuz E: **Ovarian carcinosarcomas: clinicopathological prognostic factors and evaluation of chemotherapy regimens containing platinum.** *Gynecologic oncology* 2008, **108**(1):136-140.
17. Zorzou MP, Markaki S, Rodolakis A, Kastritis E, Bozas G, Dimopoulos MA, Papadimitriou CA: **Clinicopathological features of ovarian carcinosarcomas: a single institution experience.** *Gynecologic oncology* 2005, **96**(1):136-142.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.** *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society* 2010, **20**(5):888-894.
22. Nishimura I, Ohishi Y, Oda Y, Kishimoto J, Yasunaga M, Okuma E, Kobayashi H, Wake N, Tsuneyoshi M: **Expression and localization of E-cadherin and beta-catenin in uterine carcinosarcoma.** *Virchows Archiv : an international journal of pathology* 2011, **458**(1):85-94.
23. 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.
24. Pautier P, Genestie C, Rey A, Morice P, Roche B, Lhomme C, Haie-Meder C, Duvillard P: **Analysis of clinicopathologic prognostic factors for 157 uterine sarcomas and evaluation of a grading score validated for soft tissue sarcoma.** *Cancer* 2000, **88**(6):1425-1431.
25. Harris MA, Delap LM, Sengupta PS, Wilkinson PM, Welch RS, Swindell R, Shanks JH, Wilson G, Slade RJ, Reynolds K et al: **Carcinosarcoma of the ovary.** *British journal of cancer* 2003, **88**(5):654-657.
26. Muntz HG, Jones MA, Goff BA, Fuller AF, Jr., Nikrui N, Rice LW, Tarraza HM: **Malignant mixed mullerian tumors of the ovary: experience with surgical cytoreduction and combination chemotherapy.** *Cancer* 1995, **76**(7):1209-1213.
27. 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.
28. Rauh-Hain JA, Growdon WB, Rodriguez N, Goodman AK, Boruta DM, 2nd, Schorge JO, Horowitz NS, del Carmen MG: **Carcinosarcoma of the ovary: a case-control study.** *Gynecologic oncology* 2011, **121**(3):477-481.
29. Terada KY, Johnson TL, Hopkins M, Roberts JA: **Clinicopathologic features of ovarian mixed mesodermal tumors and carcinosarcomas.** *Gynecologic oncology* 1989, **32**(2):228-232.
30. Ariyoshi K, Kawauchi S, Kaku T, Nakano H, Tsuneyoshi M: **Prognostic factors in ovarian carcinosarcoma: a clinicopathological and immunohistochemical analysis of 23 cases.** *Histopathology* 2000, **37**(5):427-436.
31. Ferguson SE, Tornos C, Hummer A, Barakat RR, Soslow RA: **Prognostic features of surgical stage I uterine carcinosarcoma.** *The American journal of surgical pathology* 2007, **31**(11):1653-1661.
32. Bansal N, Herzog TJ, Seshan VE, Schiff PB, Burke WM, Cohen CJ, Wright JD: **Uterine carcinosarcomas and grade 3 endometrioid cancers: evidence for distinct tumor behavior.** *Obstetrics and gynecology* 2008, **112**(1):64-70.

33. Nordal RR, Thoresen SO: **Uterine sarcomas in Norway 1956-1992: incidence, survival and mortality.** *Eur J Cancer* 1997, **33**(6):907-911.
34. Brooks SE, Zhan M, Cote T, Baquet CR: **Surveillance, Epidemiology, and End Results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989–1999.** *Gynecologic oncology* 2004, **93**(1):204-208.
35. 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 mullerian tumors.** *Gynecologic oncology* 1998, **69**(3):253-257.
36. 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.
37. Kloos I, Delaloge 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.
38. 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.
39. tumours WHOCo: **Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs.** In.; 2003.
40. Keeling L, Taraporewalla D, Perunovic B, Smith JH: **Uterine carcinosarcoma with p53-positive intraepithelial component.** *Histopathology* 2011, **59**(6):1277-1278.
41. 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.
42. 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.
43. Clarke TJ: **Histogenesis of ovarian malignant mixed mesodermal tumours.** *Journal of clinical pathology* 1990, **43**(4):287-290.
44. McCluggage WG: **Malignant biphasic uterine tumours: carcinosarcomas or metaplastic carcinomas?** *Journal of clinical pathology* 2002, **55**(5):321-325.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.

51. 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.
52. 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.
53. Raji R, Guzzo F, Carrara L, Varughese J, Cocco E, Bellone S, Betti M, Todeschini P, Gasparini 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. Gershenson DM, Kavanagh JJ, Copeland LJ, Edwards CL, Stringer CA, Wharton JT: **Cisplatin therapy for disseminated mixed mesodermal sarcoma of the uterus.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1987, **5**(4):618-621.
63. Thigpen JT, Blessing JA, Beecham J, Homesley H, Yordan E: **Phase II trial of cisplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced or recurrent uterine sarcomas: a Gynecologic Oncology Group study.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1991, **9**(11):1962-1966.
64. Homesley HD, Filiaci V, Markman M, Bitterman P, Eaton L, Kilgore LC, Monk BJ, Ueland FR: **Phase III trial of ifosfamide with or without paclitaxel in advanced uterine carcinosarcoma: a Gynecologic Oncology Group Study.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007, **25**(5):526-531.
65. Sutton G, Brunetto VL, Kilgore L, Soper JT, McGehee R, Olt G, Lentz SS, Sorosky J, Hsiu JG: **A phase III trial of ifosfamide with or without cisplatin in carcinosarcoma of the uterus: A Gynecologic Oncology Group Study.** *Gynecologic oncology* 2000, **79**(2):147-153.
66. 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.
67. Curtin JP, Blessing JA, Soper JT, DeGeest K: **Paclitaxel in the treatment of carcinosarcoma of the uterus: a gynecologic oncology group study.** *Gynecologic oncology* 2001, **83**(2):268-270.

68. Toyoshima M, Akahira J, Matsunaga G, Niikura H, Ito K, Yaegashi N, Tase T: **Clinical experience with combination paclitaxel and carboplatin therapy for advanced or recurrent carcinosarcoma of the uterus.** *Gynecologic oncology* 2004, **94**(3):774-778.
69. Hoskins PJ, Le N, Ellard S, Lee U, Martin LA, Swenerton KD, Tinker AV: **Carboplatin plus paclitaxel for advanced or recurrent uterine malignant mixed mullerian tumors. The British Columbia Cancer Agency experience.** *Gynecologic oncology* 2008, **108**(1):58-62.
70. Ramondetta LM: **A phase II multicenter trial of paclitaxel and carboplatin in women with advanced or recurrent or malignant mixed mullerian tumors (MMT) of the uterus.** *Journal of Clinical Oncology* 2007, **25**.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. Omura GA, Blessing JA, Major F, Lifshitz S, Ehrlich CE, Mangan C, Beecham J, Park R, Silverberg S: **A randomized clinical trial of adjuvant adriamycin in uterine sarcomas: a Gynecologic Oncology Group Study.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1985, **3**(9):1240-1245.
78. 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.
79. Wolfson AH, Brady MF, Rocereto T, Mannel RS, Lee YC, Futran 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.
80. Sutton G, Kauderer J, Carson LF, Lentz SS, Whitney CW, Gallion H: **Adjuvant ifosfamide and cisplatin in patients with completely resected stage I or II carcinosarcomas (mixed mesodermal tumors) of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study.** *Gynecologic oncology* 2005, **96**(3):630-634.
81. 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.
82. Tate Thigpen J, Blessing JA, DeGeest K, Look KY, Homesley HD: **Cisplatin as initial chemotherapy in ovarian carcinosarcomas: a Gynecologic Oncology Group study.** *Gynecologic oncology* 2004, **93**(2):336-339.
 83. Crotzer DR, Wolf JK, Gano JB, Gershenson DM, Levenback C: **A pilot study of cisplatin, ifosfamide and mesna in the treatment of malignant mixed mesodermal tumors of the ovary.** *Gynecologic oncology* 2007, **105**(2):399-403.
 84. Sutton GP, Blessing JA, Homesley HD, Malfetano JH: **A phase II trial of ifosfamide and mesna in patients with advanced or recurrent mixed mesodermal tumors of the ovary previously treated with platinum-based chemotherapy: a Gynecologic Oncology Group study.** *Gynecologic oncology* 1994, **53**(1):24-26.
 85. Leiser AL, Chi DS, Ishill NM, Tew WP: **Carcinosarcoma of the ovary treated with platinum and taxane: the memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience.** *Gynecologic oncology* 2007, **105**(3):657-661.
 86. Duska LR, Garrett A, Eltabbakh GH, Oliva E, Penson R, Fuller AF: **Paclitaxel and platinum chemotherapy for malignant mixed mullerian tumors of the ovary.** *Gynecologic oncology* 2002, **85**(3):459-463.
 87. Penson RT, Dizon DS, Cannistra SA, Roche MR, Krasner CN, Berlin ST, Horowitz NS, Disilvestro PA, Matulonis UA, Lee H *et al*: **Phase II study of carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab with maintenance bevacizumab as first-line chemotherapy for advanced mullerian tumors.** *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010, **28**(1):154-159.
 88. 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.
 89. 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.
 90. 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.
 91. 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.
 92. 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.
 93. 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.

Titre de Thèse :

**Carcinosarcomes utérins et ovariens :
Facteurs pronostiques, survie et traitement
Analyse rétrospective de 40 patientes**

RESUME

Contexte : Les carcinosarcomes utérins et ovariens sont des pathologies rares et agressives dont la prise en charge n'est pas standardisée.

Matériel et Méthode : Tous les cas de carcinosarcomes de l'ovaire et de l'utérus pris en charge à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest René Gauducheau entre 1987 et 2011 ont été rétrospectivement analysés.

Résultats : 26 cas de carcinosarcomes utérins et 14 ovariens ont été identifiés. La médiane de survie est de 26 mois pour les localisations ovariennes et de 22 mois pour les primitifs utérins. Au terme de l'étude, 55.5% des patientes ont rechuté. Malgré une intensification thérapeutique depuis les années 2000, les médianes de survie ne sont pas améliorées. Trois facteurs pronostiques de survie indépendants sont retrouvés : le stade FIGO, l'âge brut et la pratique du curage ganglionnaire.

Conclusion : Des études multicentriques prospectives randomisées sont nécessaires pour augmenter leur puissance statistique et permettre de définir une stratégie thérapeutique efficace.

MOTS-CLES

CARCINOSARCOME, ENDOMETRE, OVAIRE, FACTEURS PRONOSTIQUES, SURVIE