



Carcinosarcomes gynécologiques

Journée régionale

"Actualités et controverses en gynécologie et
sénologie"

Dr D BERTON-RIGAUD

16 mai 2014 - Nantes

Epidémiologie= Tumeur gynécologique rare

- <5% des cancers de l'**utérus** = 300 nouveaux cas par an en France ⁽¹⁾
- **1 à 3%** des cancers **ovariens** = 50 à 150 nouveaux cas par an en France ⁽²⁾
- Tumeur de la femme ménopausée (âge médian=**65 ans**)

(1) : Sherman ME. Cancer (2003) 98 : 176-186

(2) : Barnholtz-Sloan, Gyn Oncol (2004) 93 :
506-512

Epidémiologie=Facteurs de risque

 Ceux du cancer de l'endomètre soit:

- Obésité (RR=3,2)
- Nulliparité
- Hormonothérapie prolongée par estrogènes(RR=6,6)
- Tamoxifène

+

- Race afro-américaine(x2)
- +/-tabagisme (RR=2,7)
- + Atcd de RTE pelvienne (5 à 30%)



Clinique

- Aucune spécificité par rapport aux cancers épithéliaux de l'endomètre et/ou de l'ovaire excepté classiquement « gros polype accouché par le col » ou « ascite hémorragique »
- Sous estimation clinique et radiologique du staging : 60% des stades étiquetés I ont une extension ganglionnaire

Histoire naturelle

- 2/3 extension extrautérine ou extraovarienne **au diagnostic** en particulier péritoine

Amant Gynecol Oncol 2005 : série de 33 CS utérins

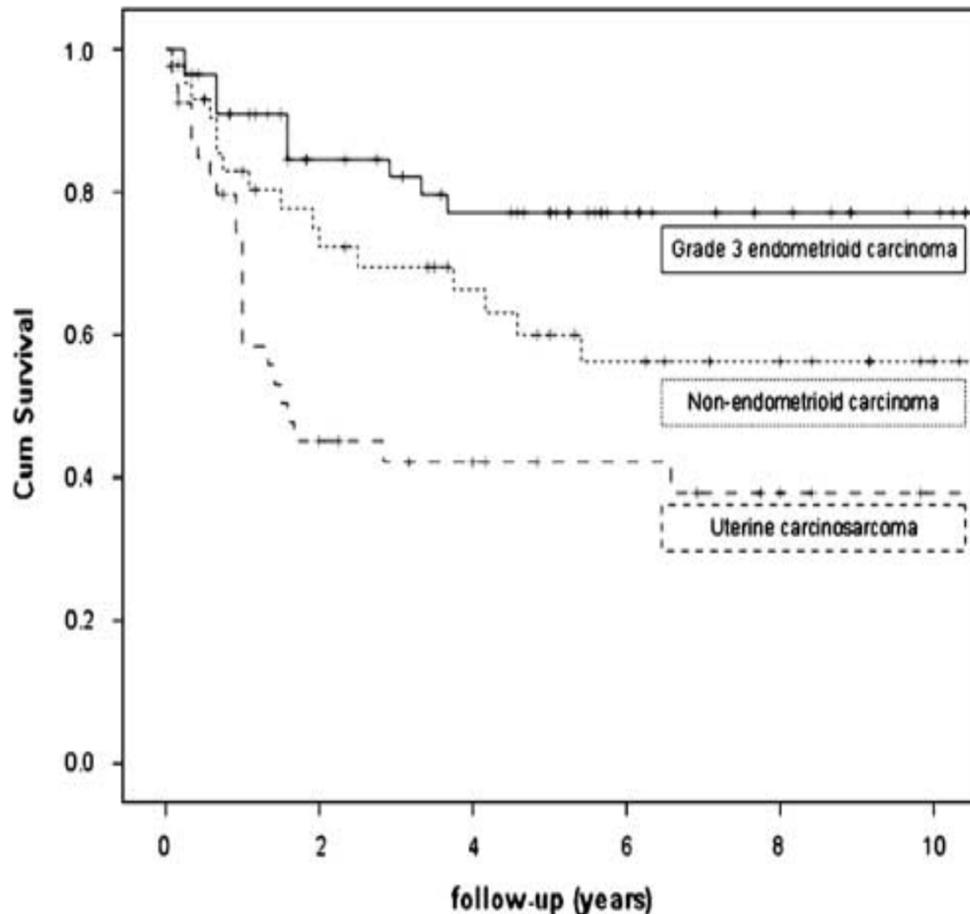
- **18,2%** de métastases par voie hématogène =12,1% poumon , 3% foie , 3% autres...
- **26,7%** de métastases par voie lymphatique en particulier pelviennes
- **30%** de métas péritonéales

- **Rechutes = dans l'année +++**

- *Série de Callister 2004*: 189 CS utérins : Pelvis (46,6%) , péritoine (30%) , poumon (22,3%) , LAO (11%) , autres gang (11%) Foie(7%)...
- *Série de Cicin 2008* : 26 CS ovariens : rechutes pelviennes (69%) pelviabdominale (40%) , abdo+extrabdominale (15%)

Pronostic : tumeur hautement agressive ...

Disease-specific survival according to tumor type



Mol Pathology De jong (2011)

Table 3 Five-year survival of uterine carcinosarcomas (based on 1988 FIGO staging classification system)

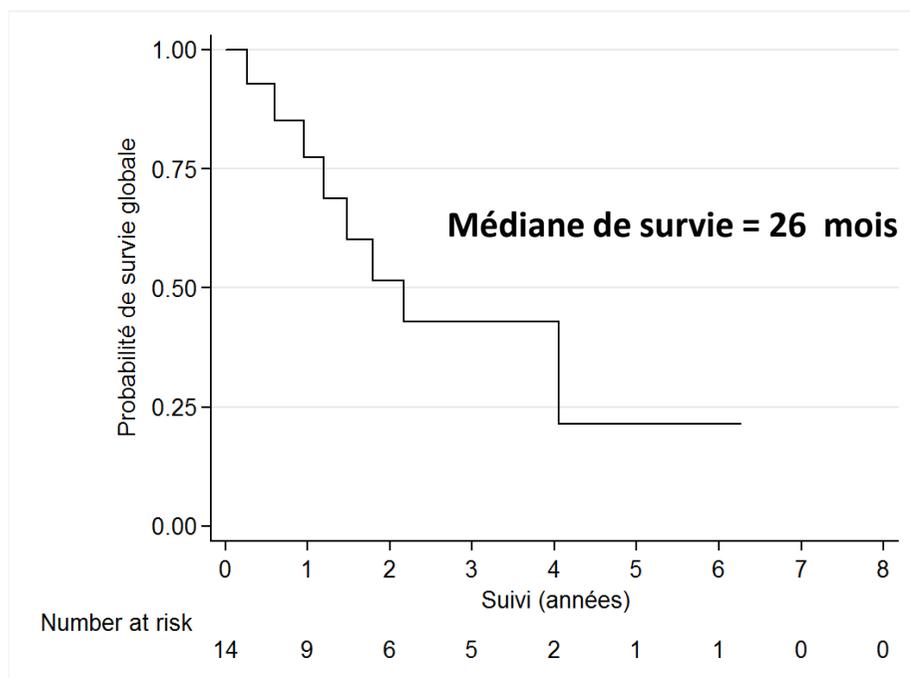
	Carcinosarcoma (95% confidence interval)
IA	62% (n = 372) (57-68%)
IB	55% (n = 934) (52-59%)
IC	39% (n = 431) (33-44%)
II	33% (n = 480) (29-38%)
III	24% (n = 1041) (21-27%)
IV	9% (n = 1218) (7-11%)

Adapted with permission from [9].

Survie à 5 ans < 30%

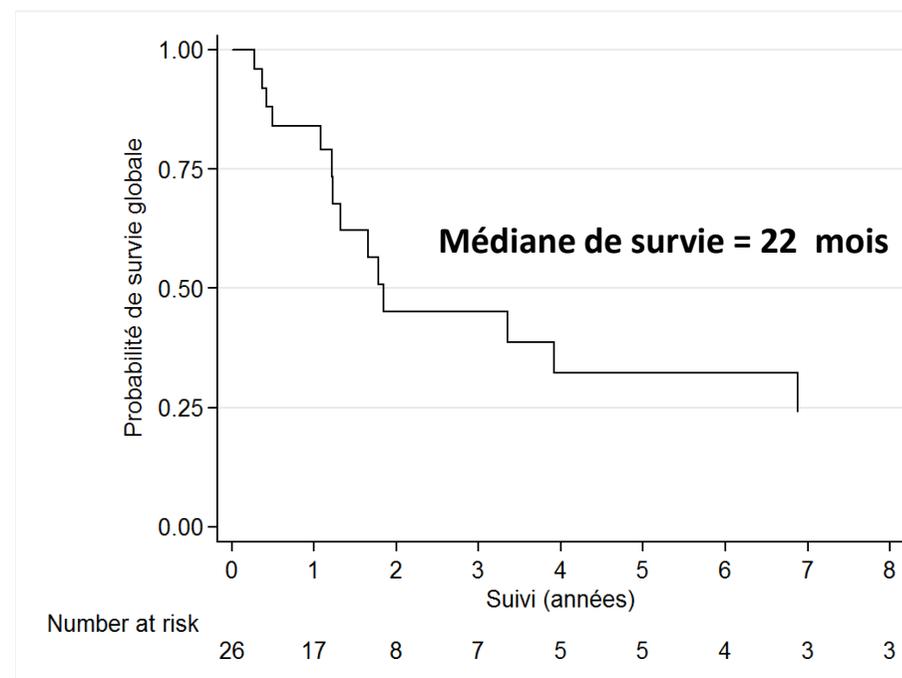
Survie globale selon le site primitif

Carcinosarcomes ovariens



Médianes de survie entre 7 et 27 mois

Carcinosarcomes utérins



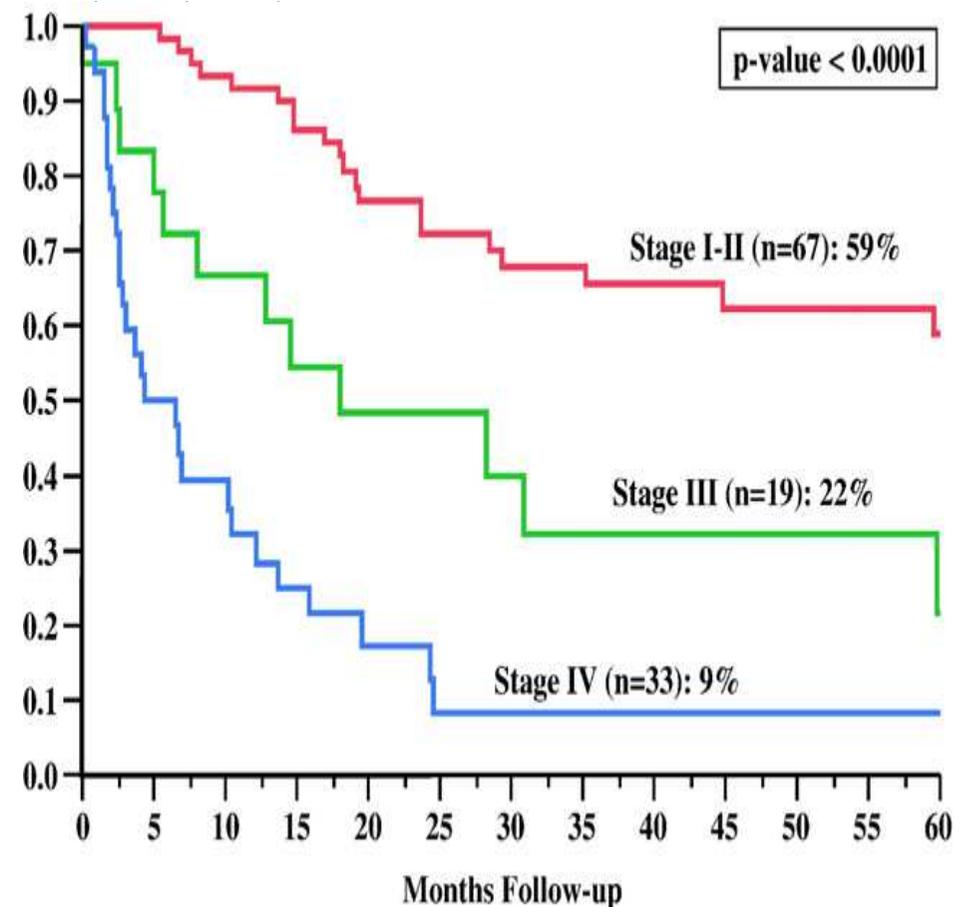
Médianes de survie entre 8 et 26 mois

Facteurs pronostics des CS utérins

- Stade FIGO +++
- Age > 55 ans (RR=1,9)
- Race (RR=1,17)
- Autres facteurs inconstamment retrouvés
parité,taille,grade,N,CA125 postop , présence d'éléments hétérologues, résidus tumoral , traitements adjuvants...

Ferguson SE *Am J Surg Pathol*
2007;31(11):1653–61.

Disease-specific survival (DSS) at 5 years by stage

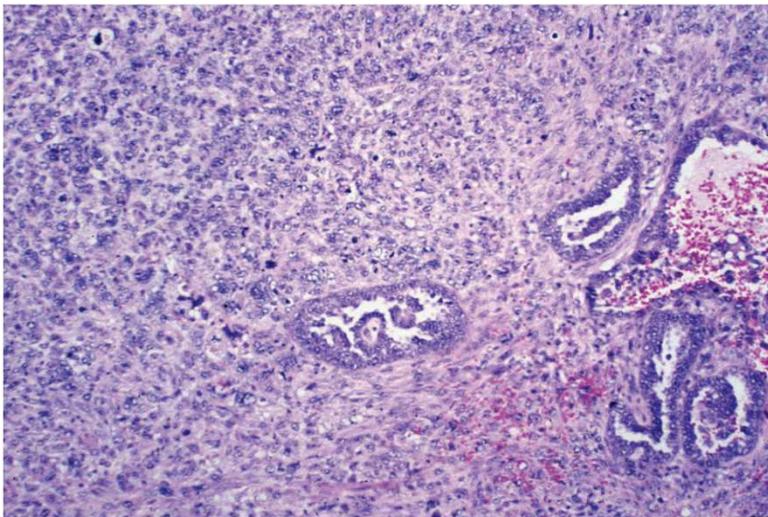


Gynecologic Oncology Jesus Gonzalez Bosquet 2010

Facteurs pronostics des CS Ovariens

- **Stade FIGO +++**
- **Qualité de la chirurgie?**
- Age ?
- Composant hétérologue ?
- Grade?
- % du composant sarcomateux >25%?
- Séreux/non séreux?
- Embols?
- VEGF?P53?Ki67?

Anatomopathologie



- **Macroscopie**= gros polype (U) ou tumeur(O) hémorragique , nécrotique avec extension en dh U ou O
- **Microscopie**= Type II ; tumeur biphasique avec un composant **épithélial** (endométriode G3(1/3) ,séreux,C Claires ou indifférenciés) et composant **sarcomateux homologue** (sans différenciation évidente parfois LMS ou sarcome stromal...) ou **hétérologue** (chondro , ostéo , rhabdomyo , lipo...)
- **Anapath des métastases** = 70% épithéliale/25% mixte/6% sarcome +++

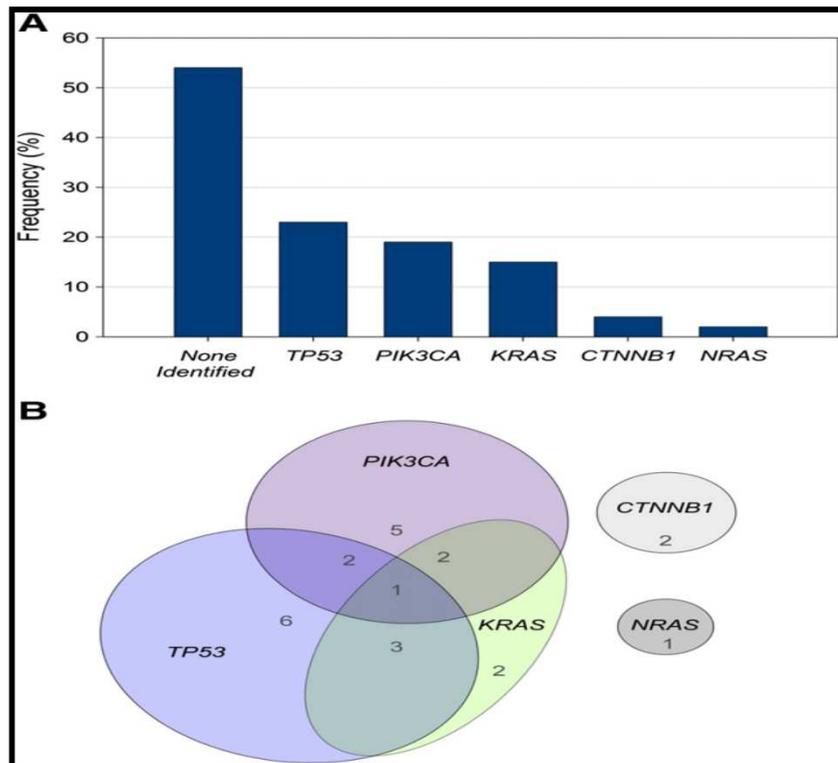
Sreenan JJ *Am J Surg Pathol*, 1995

Carcinogénèse = Carcinome métaplasique

- Encore controversée
- 3 théories :
 - **Collision**: origine biclonale=2 cellules souches
 - **Combinaison**: origine monoclonale mais avec une cellule souche générant alternativement cellule épithéliale et sarcomateuse
 - **Conversion +++** origine monoclonale mais avec une cellule souche carcinomateuse se différenciant secondairement en cellule sarcomateuse (EMT)
- Etudes épidémiologiques , IHC (Cytokératine,vimentine, P53) , Biol molécul (mêmes altérations génétiques)

Biologie

Mutational profile in gynecologic carcinosarcomas. (A) The frequency of cancer genes mutated, (B) The relative association of gene mutations.



Gynecologic Oncology Growdon (2011)

- Cf Type II
- Datas limités+++basés sur petites séries
- **P53 +++** P53+=60% ; P53 mutations=23%
- **PI3KCA** mutations= 19%
- **KRAS** mutations= 24%
- Autres mutations= Pten (0-14%), B-catenin(7%) .
- Surexpression :Her2 ,c-kit, cox2,Trop2 , Parp
- VEGF +++
- Haute instabilité chromosomique +++

Carcinosarcomes gynécologiques

Traitement chirurgical

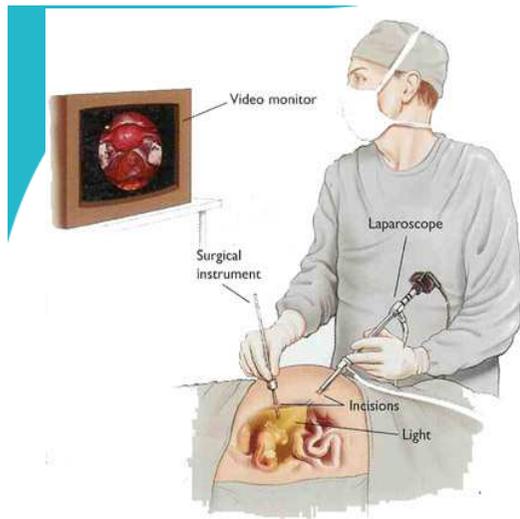
Le contexte...

- Peu d'études randomisées...
- Quelques études prospectives...
- Quelques études SEER...
- Beaucoup d'études rétrospectives...



Recommandations d'expert

GCIIG Consensus Review for uterine and ovarian carcinosarcoma :
2014 in press



Chirurgie du CS utérin

Hystérectomie-annexectomie bilatérale –curage
pelviens et lombo-aortique-cytologie
péritonéale
+/-biopsies et omentectomie



Importance du curage ganglionnaire pelvien et lombo-aortique

- Rôle incertain
- Envahissement ganglionnaire fréquent= **14 à 38%**
- Qualité du **Staging**
 - *Park (2010)* (primitif utérins)
 - 22/71 (=31,7%) Stades I-II reclassés en stade III
 - 7% de métastases lomboaortiques isolées
 - 50% des curages pelviens+ sont associés à un curage LAO +
- Impact sur **Survie**

Ex: Nemani : HR=0.64 (0.56-0.73) dans stades I-III
- Impact du nombre de ganglions

Park *Annals of surgical Oncol* 2010
Nemani D Gyneol Oncol 2008.

GCIIG Consensus Review for uterine and ovarian carcinosarcoma 2014

So, adequate lymphadenectomy seems needed for both staging and therapeutic reasons.



Chirurgie de debulking dans les stades avancés

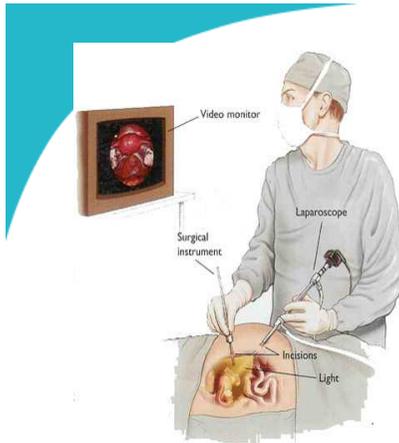
Etude rétrospective de Tanner (2011), 44 patientes stades III-IV , primitifs utérins

	Résidu macroscopique <1cm	Résidu>1 cm	<i>p</i>
Médiane SG	52.3 mois	8.6 mois	<i>0.0001</i>

IGCIG Consensus Review for uterine and ovarian carcinosarcoma (2014)

In advanced disease, primary cytoreduction surgery is generally performed, despite no clear evidence

Chirurgie du CS ovarien



Hystérectomie-annexectomie bilatérale –curage pelviens et lombo-aortique-cytologie péritonéale –biopsies péritonéales et omentectomie

Importance du résidu tumoral sur la survie

Etude rétrospective de Rauh-Hain (2011), 50 patientes stades III-IV , primitifs ovariens

	Résidu microscopique	Résidu macroscopique <1cm	Résidu>1 cm	<i>p</i>
Médiane SG (IC 95%)	47 mois (30-64)	18 mois (8-28)	8 mois (5-12)	0.02
DFS (IC 95%)	19 mois (2-36)	10 mois (6-13)	5 mois (1-10)	0,01



Importance du curage ganglionnaire dans CS ovarien

SEER Data de Garg (2010)

- 3683 CS dont 924 ovaires
- Etude multivariée incluant age , race , stade , curage et RTE
- HR=0.66 (0.56-0.78)

Carcinosarcomes gynécologiques

Traitements adjuvants

Le contexte...

- Peu d'études randomisées...
- Quelques études prospectives...
- Quelques études SEER...
- Beaucoup d'études rétrospectives...



Recommandations d'expert

GCIIG Consensus Review for uterine and ovarian carcinosarcoma :
2014 in press



Radiothérapie adjuvante

Carcinosarcomes utérins

Etude de phase III, Reed EORTC (2008)

Observation

224 (91 CS) Sarcomes utérins
Stadel-II

RTE pelvienne

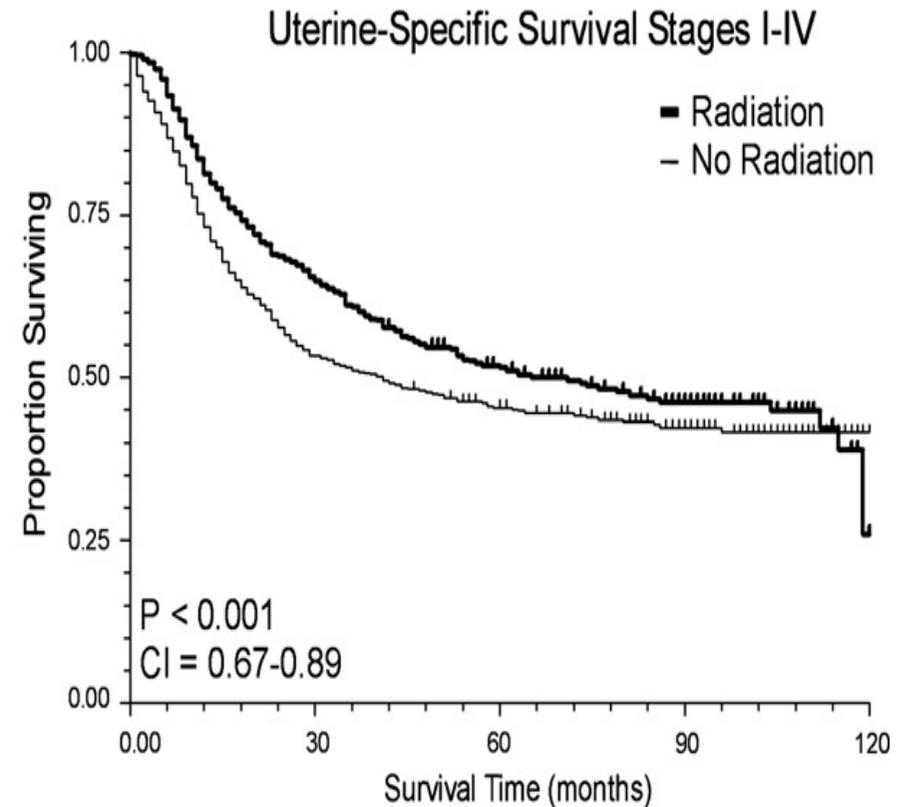
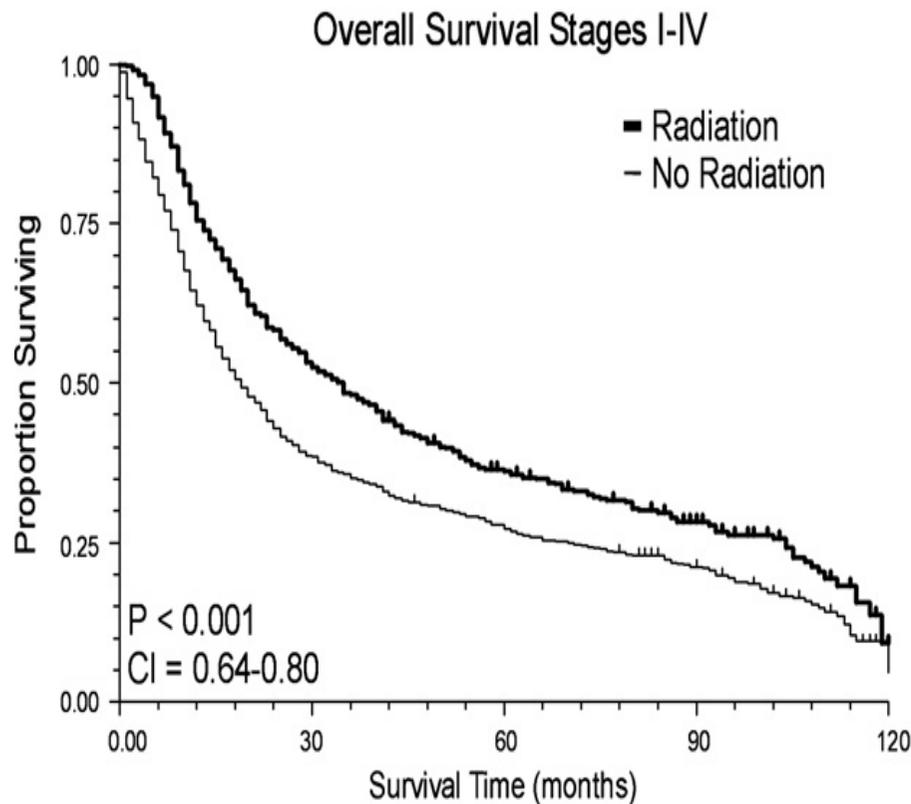
Variables	Radiothérapie 50.5 Gy N=110	Observation N=109	<i>p</i>	HR (IC 95%)
Incidence cumulée : Rechute locale à 5 ans	18.8%	35.9%	0.0013	
Incidence cumulée Rechute à distance à 5 ans	45.3%	33.6%	0.2569	
Médiane SSP	6.22 ans	4.93 ans		1.19 (0.82-1.72)
Médiane SG	8.53 ans	6.78 ans		10.2 (0.68-1.53)

➔ **Diminution rechute locale sans impact sur survie sans récidive et survie globale**



RTE et CS utérin

- SEER data (2461 patientes stade I-IV)





RTE et CS utérin

206 CS utérins
stade I-IV RO

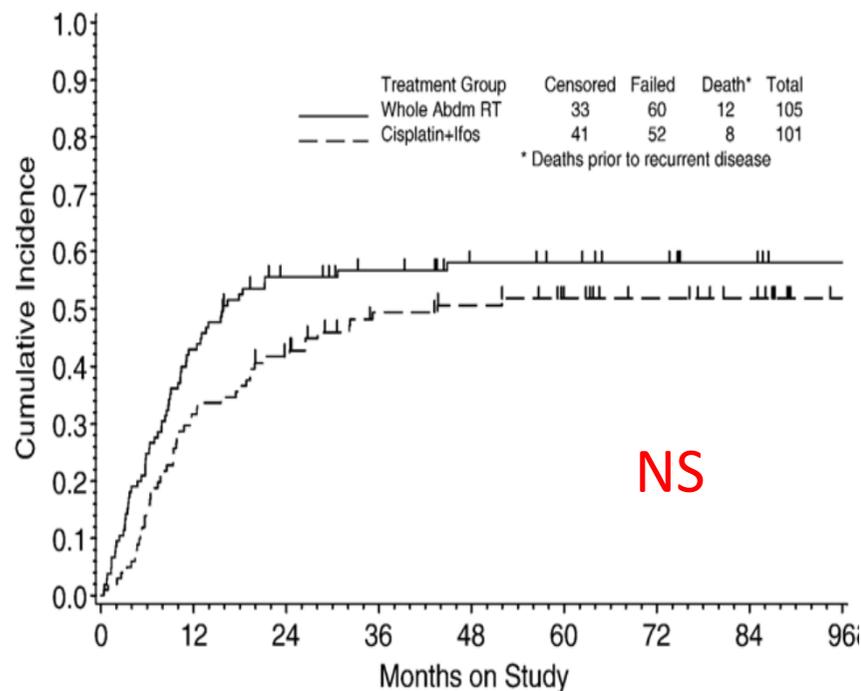
WART = abdomen in toto(30gy)
+ RTE pelvienne

Chimiothérapie
Ifosfamide-Cisplatine 3 cycles

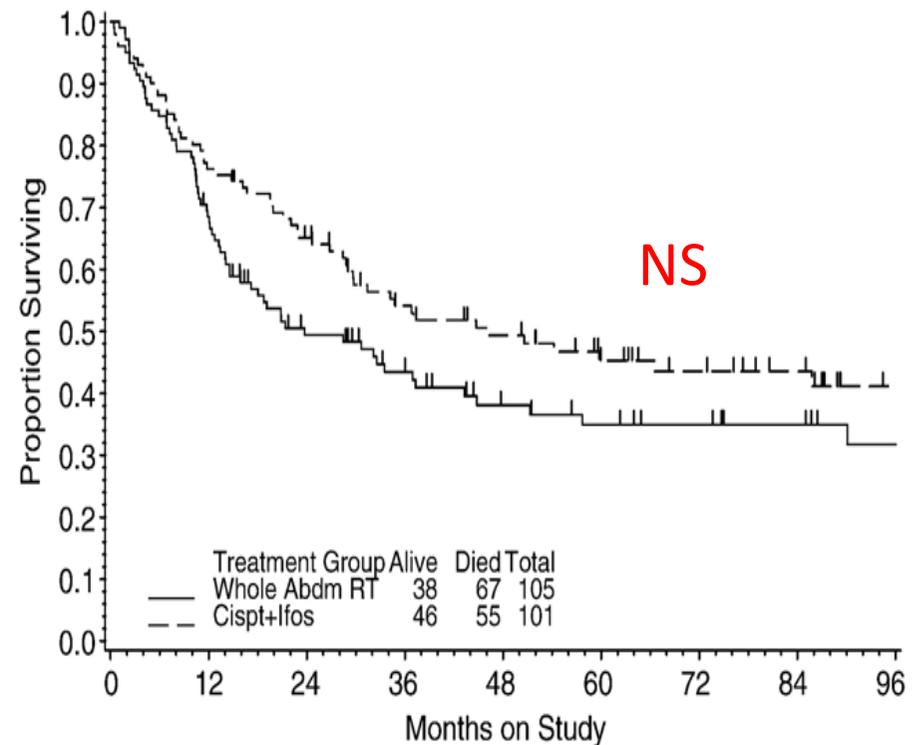


RTE et CS utérin

Cumulative incidence of recurrence by randomized treatment



Survival by randomized treatment.



A.H. Wolfson et al. / Gynecologic Oncology 107 (2007) 177–185



RTE et CS utérin

 Adjuvant radiotherapy (external beam irradiation or vaginal brachytherapy) has not shown any survival benefit

***GCIIG Consensus Review for uterine and ovarian carcinosarcoma
2014 in press***



Chimiothérapie adjuvante et CS utérin



3 études randomisées

1. Wolfson Gynecol Oncol 2007 : 206 CS I-IV : WART versus 3 Ifo-Plat = **avantage non significatif de la chimiothérapie sur survie et rechute** / moins de toxicité avec la chimio
2. Omura JCO 1985 : 158 Sarcomes utérins (60% de CS) stade I/II : Adriamycine 8 cycles versus observation = **aucune différence sur PFS et OS**
3. Pautier JCO 2011 : 81 Sarcomes utérins I-III (23,5% des CS) : RTE versus API puis RTE = **tendance meilleure PFS -OS id**

Chimiothérapie adjuvante et CS utérin



Étude rétrospective Makker Gynecol Oncol 2008

- 49 patientes (cf GOG 150) opérées d'un carcinosarcome avec traitement adjuvant (CT(38) +/-RTE pelv+/-Curie ou abdomen in toto ou radiothérapie seule) 59% stade III-IV
- Taxol-Carbo(60,5%)Ifo-Plat(18,4%)Monothérapie(21%) 4 à 6 cycles / Stade III-IV(65,8% vs 36,4%)
- Médiane de survie = **67 mois** , PFS= 15 mois
- PFS à 3 ans : **35%** (CT) vs **9%** (RTE) p=0,146
- OS à 3 ans: **66%** (CT) vs **34%** (RTE) p=0,146

Chimiothérapie adjuvante et CS ovarien



- Aucune étude de phase III
- The recommendations, based on retrospective data, are to use platinum based chemotherapy, either carboplatine-paclitaxel or ifosfamide-cisplatin

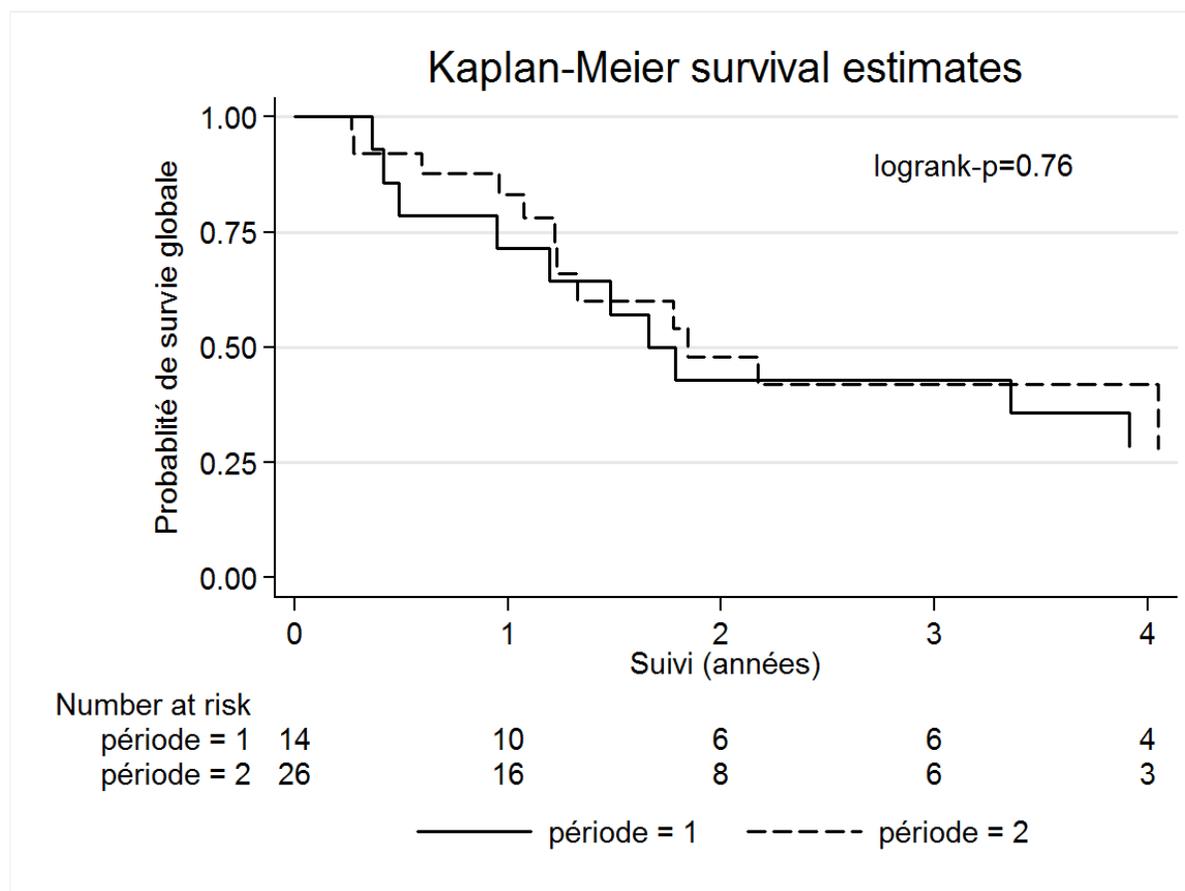
GCIIG Consensus Review for uterine and ovarian carcinosarcoma 2014 in press

- *Rauh-Hain 2011* : 50 Cs ovariens traités par platine-taxane
RO=62% PFS=11 mois (8-14) OS=24 mois(18-29)

Rauh-Hain JA ; *Gynecol Oncol* 2011 121 ; 477-481

Shylasree TS, Cochrane Database Syst Rev.2013 Feb 28;2:CD006246.

Comparaison des survies globales selon la période d'étude (< ou > 2000) (Série ICO)



CS et traitements adjuvants :

Conclusions

➔ Recommandations d'experts (2014) sur chimiothérapie adjuvante (taxol-carbo) dans carcinosarcomes utérins (cf type II EC) et sur CS ovariens dès stade I; Place des traitements combinés RTE+ CT à évaluer.

Carcinosarcomes gynécologiques

Traitements des formes
métastatiques ou en rechute



Chimiothérapie de 1^{ère} ligne

Carcinosarcomes utérins Monochimiothérapie

	Drogue	Taux de réponse
Homesley 2007 Sutton 2000	Ifosfamide	29% 36%
Gershenson 1987 Thigpen 1991	Cisplatine	20% 19%
Curtin 2001	Taxol (1-2)	18%
Morrow 1986	Adriamycine	10%
Miller 2005	Topotecan (1-2)	10%

Durée de réponse courte / Médiane de survie= 7-9 mois



Chimiothérapie de 1^{ère} ligne

Carcinosarcomes utérins

Polychimiothérapie

Etudes Prospectives	Chimiothérapie	RO	RC	RP	Médiane SG	Médiane SSP
Ramondetta 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 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 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 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 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



Chimiothérapie de 1^{ère} ligne

Carcinosarcomes utérins

Phase III

Etudes de Phase III	Chimiothérapie	RO %	RC %	RP %	Médiane SG (mois)	Médiane SSP (mois)
Homesley N=179	Ifosfamide (2g/m ² /J de J1 à J3) Cycle de 21 jours	29%			8.4mois	3.6 mois
	VERSUS 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 P=0.03	5.8 mois P=0.03
Sutton 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
	VERSUS 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 P=0.07	6 mois P=0.02

Sutton G. *Gynecol Oncol* 2000; 79:147–53.

Homesley HD *J Clin Oncol* 2007;25:526–31.



Chimiothérapie de 1^{ère} ligne

Carcinosarcomes utérins

The Cochrane database including 579 women, concluded that, in advanced stage uterine carcinosarcoma as well as in recurrent disease, combination chemotherapy with **ifosfamide and paclitaxel** is reported to be associated with lower risk of death compared with ifosfamide alone. Thus, the ifosfamide-paclitaxel combination is currently considered as standard arm treatment in most countries.

GCIIG Consensus Review for uterine and ovarian carcinosarcoma 2014 in press



Chimiothérapie de 1^{ère} ligne

Carcinosarcomes utérins

Pas de phase III avec carbo-Taxol (GOG261 en attente) mais ...

Études GOG	IFO-CCDP	IFO- TAXOL	CARBO TAXOL
PFS	6 mois	6 mois	7,6 mois
OS	9,4 mois	14 mois	14,7 mois

Less toxicity , out-patient regimen ...So, paclitaxel-carboplatine is commonly used as routine therapy

Thérapies ciblées = très peu de choses...

- **Sorafenib** = RO=0%(0/16) PFS=1,8 mois OS= 5 mois *Nimeiri 2010*
- **Glivec** : 26 > 2ème ligne ; 1 stable PFS=1,6 mois OS=4,1 mois *Huh 2010*
- **Iniparib** : + Taxol-carbo : 17 pat 1ère ligne RO=23,6% OS=11,3 mois PFS=3,8 mois *Aghajanian 2012*
- **Thalidomide** : 55 pat >= 2 ème ligne 2 PR 8 PFS > 6 mois



Carcinosarcomes ovariens et chimiothérapie

- **Mono chimiothérapie :**

- *Morrow 1986* P : 31 **Adria** RO=10%
- *Thigpen 2004* P: 44 **CCDP** RO=20%
- *Sutton 1994* P: 28 **Ifo** RO=18%

- **Poly chimiothérapie :**

- *Duska 2002* R 26 **Taxol-Carbo** RO=72% MS=27 mois , réponse un peu moindre que les AC séreux
- *Crotzer 2007* R 9 **Ifo-CCDP** :RO=78% mais + toxique

Chimiosensibilité identique aux CS utérins
Chimiosensibilité moindre que AC séreux
Standard = Taxol-Carbo ?



Conclusions

- Maladies **agressives** , **pronostic péjoratif** y compris dans stades précoces
- Aucune amélioration notable du pronostic n'a été observé depuis 20 ans avec une médiane de survie à moins de 2 ans
- **Carcinomes métaplasiques** à traiter comme carcinome type II et non comme sarcome
- Le traitement repose sur une **Hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale** avec **curages** pelviens et LAO +/- omentectomie (CS ov) et debulking suivie d'une **chimiothérapie** à base de **Platine** (Carbo-Taxol ou Ifo-Taxol)
L'impact de la radiothérapie n'est pas clairement définie
- Nécessité de **phase III randomisées** à l'échelle internationale (GCIG) et d'études biologiques

FIGO 2014

- **I Tumor confined to the corpus uteri**
 - IA No or less than half myometrial invasion
 - IB Invasion equal to or more than half of the myometrium
- **II Tumor invades **cervical stroma**, but does not extend beyond the uterus **b****
- **III Local and/or regional spread of the tumor**
 - IIIA Tumor invades the serosa of the corpus uteri and/or adnexae**c**
 - IIIB Vaginal involvement and/ or parametrial involvement**c**
 - IIIC Metastases to pelvic and/or para-aortic lymph nodes**c**
 - IIIC1 Positive pelvic nodes
 - IIIC2 Positive para-aortic nodes with or without positive pelvic lymph nodes
- **IV Tumor invades bladder and/or bowel mucosa, and/or distant metastases**
 - IVA Tumor invasion of bladder and/or bowel mucosa
 - IVB Distant metastasis, including intra-abdominal metastases and/or inguinal nodes)
- b Endocervical glandular involvement only should be considered as Stage I and no longer as Stage II.
- c Positive cytology has to be reported separately without changing the stage.

Classification FIGO2009

Stade I	Limité aux ovaires
IA	1 seul ovaire/capsule intacte
IB	Les 2 ovaires/capsules intactes
IC	Rupture capsulaire/extension surface ovarienne/liquide péritonéal+
Stade II	Extension au pelvis
IIA	Utérus et/ou trompe
IIB	Autres organes pelviens
IIC	+ liquide péritonéal +
Stade III	Métastases péritonéales au delà du pelvis et/ou ADP
IIIA	Atteinte péritonéale microscopique
IIIB	Atteinte péritonéale macroscopique < 2cm
IIIC	Péritoine > 2cm et/ou ADP régionales
Stade IV	Métastases à distance