

LES TUMEURS MULLERIENNES MIXTES DE L'UTERUS APRES TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN PAR TAMOXIFENE

A PROPOS D'UN CAS ET REVUE DE LA LITTERATURE

KASSE A.A1, DOTOU C.2, DEME A.1, DIOP M.1, FALL M.C.1, DIOP P. SALOUM2, BETEL E.2, DRABO B.3, TIMBELY G.3, BERGERON C.5, TOURE P.4

RESUME

Le cancer du sein constitue un des cancers les plus fréquents au monde. Le tamoxifène est un anti-œstrogène synthétique développé en 1969 comme un contraceptif potentiel. Il s'est révélé par la suite comme une hormonothérapie adjuvante efficace, permettant de réduire le risque récidive de 25 % et la probabilité de décès de 17 % quand il est administré pendant au moins deux ans à la dose journalière de 20 à 40 mg. le traitement au long cours s'accompagne de modifications endométriales pouvant aller jusqu'au cancer. Les cas de cancers rencontrés étaient représentés surtout par des adénocarcinomes.

Récemment il a été décrit des cas isolés de tumeurs mullériennes mixtes (TMM) après administration de tamoxifène (TAM).

La découverte d'un cas supplémentaire dans notre institution nous offre l'opportunité d'attirer l'attention des praticiens sur la nécessité de la surveillance de l'endomètre au cours du traitement des cancers du sein par TAM, de faire une revue de la littérature et de discuter le rôle étiologique de cette exposition.

Quatre arguments permettent de suspecter le rôle étiologique du tamoxifène dans la survenue des TMM :

1. la latence suffisamment longue précédant l'affection,
2. la survenue fréquente de lésions pré-cancéreuses (polypes et hyperplasie atypique de l'endomètre) précédant la maladie [1, 2, 6, 8, 9],
3. la coexistence fréquente de la maladie avec ces lésions,
4. l'agrégation de cas de cette forme histologique inusuelle après exposition au TAM.

Mais seules de larges enquêtes étiologiques permettront de trancher définitivement la question de l'imputabilité de cette affection à l'exposition.

Mots-Clés : Tumeur mullérienne mixte, tamoxifène, cancer du sein.

SUMMARY

Mullerian mixed tumours following tamoxifen therapy in breast cancer (Report of a case and review)

Breast cancer remains one of the major cause of mortality and morbidity world-wide.

Tamoxifen is a synthetic anti-oestrogen developed in 1969 as a potential contraceptive. When given orally, at a daily dose of 20 to 40 mg, it was found to be very effective in breast cancer hormone therapy and reduces the risk of recurrence by 25 % and the probability of dying from this cancer by 17 %.

Long term use of the drug exposes to endometrial changes including, mainly, adenocarcinoma of the endometrium.

Recently some cases of Mullerian mixed tumours of the endometrium following tamoxifen use was described.

The finding of one case give us the opportunity to draw the attention of physicians on the need of exploring the endometrium of all the patient treated by tamoxifen.

We then reviewed the literature to discuss the possible carcinogenic effect of exposure to tamoxifen.

Arguments in favour of a potential role of tamoxifen are as follows :

1. The latency is of sufficient duration,
2. In some cases, the cancer appeared on preexisting endometrial lesions (polyps and atypical endometrial hyperplasia),
3. The cancer has been preceded by frequent preexisting endometrial lesions (polyps and atypical endometrial hyperplasia),
4. The histologic type of this tumour is unusual in the general population and seems to be increased among those exposed to tamoxifen.

The etiologic hypothesis obtained by these cases reports needs to be confirmed by large-scale epidemiological investigation.

Key words : Mullerian mixed tumours, tamoxifen, breast cancer.

Institut Ouest Africain de Lutte contre le Cancer Université Cheikh Anta DIOP BP 5126 Dakar - Fann Sénégal

1. Chef de clinique assistant
2. Interne des hôpitaux

3. Etudiants au CES de chirurgie Générale

4. Professeur titulaire de la Chaire de Cancérologie - Laboratoire Pasteur CERBA Cergy Pontoise

5. Anato-pathologiste.

INTRODUCTION

Le cancer du sein constitue un des cancers les plus fréquents au monde [5,7] et pèserait lourdement sur le budget, la mortalité et la morbidité de tous les pays [5]. Aucune femme adulte, population ou région géographique du globe ne serait épargnée par le risque de développer un cancer du sein [7].

Malgré les progrès dans la compréhension de l'étiopathogénie, l'épidémiologie, la prévention et le traitement, son incidence demeure croissante partout dans le monde [7].

Le traitement des formes précoces est basé essentiellement sur les méthodes loco-régionales (chirurgie et radiothérapie). La chimiothérapie et l'hormonothérapie sont réservées aux formes avancées ou à toutes les formes localisées à haut risque de récurrence ou de métastase.

Le tamoxifène est un anti-œstrogène synthétique développé en 1969 comme un contraceptif potentiel [3]. Il s'est révélé par la suite comme une hormonothérapie adjuvante efficace, permettant de réduire le risque de récurrence de 25 % et la probabilité de décès de 17 % quand il est administré pendant au moins deux ans à la dose journalière de 20 à 40 mg [4].

Malheureusement, le traitement au long cours s'accompagne de modifications endométriales pouvant aller jusqu'au cancer [3, 10]. Les cas de cancers rencontrés [8] étaient représentés surtout par des adénocarcinomes [3, 8, 9].

Récemment, il a été décrit des cas isolés de tumeurs mullériennes mixtes (TMM) après administration de tamoxifène (TAM) [1, 2, 6, 8, 9].

Le but de ce travail est, à travers la présentation d'un cas, d'attirer l'attention des praticiens sur la nécessité de la surveillance de l'endomètre au cours du traitement des cancers du sein par TAM, de faire une revue de la littérature et de discuter le rôle étiologique de cette exposition.

OBSERVATION

Mine M. G., enseignante retraitée, née en 1939, était reçue en 1992 pour une masse du sein droit asymptomatique, découverte fortuitement par la patiente.

Il s'agissait d'une 8ème geste, 8ème pare ménopausée en 1992, mariée, sans autre antécédent particulier (pas de prise d'œstrogènes, pas d'antécédent personnel ou familial connu de cancer du sein en particulier).

A l'examen, elle présentait une masse ronde, bien limitée, mesurant environ 3 cm dans son plus grand diamètre, sié-

geant au quadrant supéro-externe du sein droit, mobile par rapport à tous les plans, à surface lisse régulière, non sensible à la palpation, sans écoulement mamelonnaire, sans anomalie cutané-auréolaire (rétractile ou œdémateuse). Le sein controlatéral, les aires ganglionnaires axillaires et sus-claviculaires étaient indemnes.

La mammographie montrait une opacité ronde sans liseré clair de sécurité, sans calcification ni signe cutané. La cytologie à l'aiguille fine n'est pas faite.

Après exérèse, l'étude histologique de la pièce révélait un carcinome canalaire invasif dont le grade et la présence de récepteurs hormonaux n'étaient pas précisés.

Un mois plus tard, une mastectomie de rattrapage suivie d'un curage axillaire du premier étage de BERG était réalisée.

L'examen histologique de la pièce ne retrouvait ni foyer résiduel ni métastase ganglionnaire axillaire.

Après cicatrisation de première intention, la patiente avait demandé à être évacuée à l'Institut Gustave Roussy de Villejuif (IGR) où, après relecture des lames et bilan d'extension (radiographie pulmonaire, échographie abdominale et pelvienne, scanner abdominal et scintigraphie osseuse), elle était classée yT2NOMO selon la classification de l'Union Internationale de Lutte contre le Cancer de 1988 (UICC).

Une hormonothérapie adjuvante par tamoxifène (Nolvadex® ICI Pharma Cergy France) était prescrite à la dose journalière de 20 mg par voie orale. Un suivi semestriel, durant deux ans, par examen clinique, dosage du CA 15-3, radiographie pulmonaire, scanner abdominal et pelvien et scintigraphie osseuse n'a pas permis d'identifier de métastase métachrone.

L'hormonothérapie a été poursuivie par notre service pendant 5 ans sur recommandation du comité de l'IGR.

Le suivi ultérieur avait été réalisé selon les mêmes modalités.

En 1998, 5 mois après l'arrêt du tamoxifène, la patiente consultait pour des métrorragies post-ménopausiques d'apparition brutale, de faible abondance.

L'examen clinique découvrait un gros utérus, mou, non sensible, mobilisable, sans masse annexielle.

L'échographie pelvienne révélait une volumineuse formation hétérogène, endocavitaire, n'envahissant ni le myomètre ni le col utérin. Il n'y avait pas d'adénométrie.

La radiographie pulmonaire, le scanner abdomino-pelvien

et les dosages du CA 15-3 et du CA 125 étaient normaux. Le diagnostic de tumeur de l'endomètre était retenu et, une exérèse chirurgicale décidée.

A la laparotomie exploratrice, on retrouvait un gros utérus mou, sans envahissement pelvien ou abdominal.

Une colpo-hystérectomie élargie avec annexectomie bilatérale et omentectomie suivie d'un triple curage (lombo-aortique, iliaque et obturateur) a été réalisée.

Les suites étaient simples et la patiente est sortie cinq jours après l'intervention.

La pièce opératoire était entièrement envoyée au Laboratoire CERBA. L'étude macroscopique montrait une formation comblant toute la cavité utérine et envahissant le myomètre (photographie n°1).

Photo n°1 : Vue de face d'une coupe transversale de la pièce d'hystérectomie



L'étude histologique révélait une tumeur mullérienne mixte comprenant trois contingents cellulaires (adénocarcinome, léiomyosarcome et tumeur des cordons sexuels). La prolifération envahissait la moitié du myomètre sans atteindre la séreuse, les annexes, l'épiploon et les ganglions.

La patiente était ensuite référée à l'Institut Gustave Roussy où après relecture et confirmation du diagnostic, une

radiothérapie externe délivrant 45 Gy par accélérateur linéaire était réalisée, suivie d'un surdosage par curiethérapie endo-vaginale à la dose 15 Gy.

Les suites étaient simples et la patiente était revue régulièrement à notre consultation de suivi à Dakar.

A la date du 13 Juillet 1999, elle était indemne de tout signe de récurrence ou de métastase cliniquement, biologiquement et radiologiquement décelables.

DISCUSSION ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

Le tamoxifène est un anti-œstrogène triphényl-éthylé non stéroïdien développé en 1969 comme un contraceptif potentiel [3] et présentant un effet anti-œstrogène et un effet œstrogénique partiel [6].

Il s'est révélé par la suite comme une hormonothérapie efficace, largement utilisée dans le traitement adjuvant des cancers du sein. Il permet de réduire le risque de récurrence de 25 % et la probabilité de décès de 17 % quand il est administré pendant au moins deux ans à la dose journalière de 20 à 40 mg [4].

Son effet anti-œstrogénique s'exerce essentiellement sur le sein et se ferait par compétition. La molécule constituerait avec les récepteurs œstrogéniques un complexe qui serait transféré vers le noyau pour exercer un effet anti-prolifératif en arrêtant la division cellulaire en phase G1 [3, 6]. Indépendamment du statut en récepteurs œstrogéniques, la molécule agirait aussi sur les facteurs de croissance auto-crines et paracrines (TGF-β) et stimulants (EGF) [3, 6]. Ceci expliquerait les 15 % de réponses objectives sur les cancers du sein ne possédant pas de récepteurs œstrogéniques [3, 4, 6].

Il entraînerait l'activation de marqueurs de prolifération précoce comme les oncogènes fos et jun [3, 10]. Il a été mis en évidence des adduits du DNA sur d'autres tissus comme le foie, sur l'endomètre d'autres espèces (rat et souris) mais pas sur celui de la femme [10].

Parmi les complications du traitement au long cours par tamoxifène on cite : la survenue de polypes endocervicaux et endométriaux [1], d'endométriose, d'hyperplasies et d'adénocarcinomes de l'endomètre [1], la rapide progression des léiomyomes utérins [1] et la survenue de tumeurs rares de l'endomètre (carcinomes à cellules claires, carcinomes adéno-squameux et léiomyosarcomes) [9]. Ne l'ayant pas toujours recherché chez nos patients, nous n'avons aucune idée de cette pathologie iatrogène dans

notre Institut.

Le risque relatif de survenue d'un adénocarcinome de l'endomètre après traitement au long cours par tamoxifène est estimé à environ 1,3 et peut atteindre 7,5 en fonction de la durée de l'exposition [6] et de la dose journalière [8]. Le délai médian de survenue de la complication est de 3,5 ans. Ce risque n'a jamais été estimé dans notre pratique.

Les tumeurs mullériennes mixtes naissent d'un stroma mullérien indifférencié et sont constituées par un mélange de composants épithéliaux et sarcomateux [1]. Elles sont décrites sous d'autres dénominations dont les termes adénosarcome mullérien [2] et carcino-sarcome [6, 8].

Epidémiologie descriptive

Avec une incidence de 1,7/100. 000 femmes, les sarcomes de l'utérus sont très rares [6].

On estime la fréquence de survenue des tumeurs mullériennes mixtes à 1 cas pour 180 traitements au long cours par tamoxifène [6]. Ces chiffres, que nous n'avons pas retrouvés dans notre expérience, montrent clairement une augmentation du risque.

Epidémiologie analytique

Le dosage des récepteurs œstrogéniques (RE) ou progestéroniques (RP) sur la tumeur mammaire révélait des taux plus bas que ceux des patientes non exposées au TAM [1]. Notre patiente n'a pas bénéficié d'un tel dosage. Nous n'avons trouvé aucune explication à cette corrélation. L'absence de récepteurs pourrait s'accompagner d'un taux circulant de molécules de tamoxifène libres élevé.

Les profils épidémiologiques des patientes et les caractéristiques des tumeurs mammaires qui avaient justifié l'hormonothérapie ne différaient pas de ceux du cancer du sein en général [1, 2, 6, 8, 9].

La durée de la prise médicamenteuse variait entre 6 mois et 9 ans [1, 6]. Et il ne semble pas y avoir de différence entre les durées de prise médicamenteuse comparativement aux autres complications du TAM [9]. Il en va de même de la dose journalière de tamoxifène qui variait entre 10 et 40 mg [1, 6].

L'âge des patients au moment de la découverte de la tumeur variait entre 34 et 83 ans [1, 2, 6, 8, 9].

Il n'y aurait pas de différence raciale [9].

Le délai entre l'arrêt de l'hormonothérapie et la découverte de l'affection va de 3 mois à 5 ans [1, 2, 6, 8, 9].

Il existe donc une grande variabilité des paramètres épidémiologiques sur un nombre de cas très faible ; ceci ne permet pas d'identifier des facteurs étiologiques fiables.

La découverte d'une castration radique dans les antécédents de certaines patientes [8] ajoute un facteur de confusion supplémentaire.

Nous n'avons pas retrouvé de données évaluant le rôle des chimiothérapies systémiques fréquemment utilisées dans le traitement du cancer du sein.

Certaines patientes de la littérature présentaient des lésions précancéreuses (polypes et hyperplasie atypique de l'endomètre) dans leurs antécédents [1, 2, 6, 8, 9].

Dans la seule étude comparative des patientes traitées ou non par TAM, l'exposition à l'hormonothérapie s'accompagne d'un risque relativement plus élevé de TMM (7 % contre 4 %) [9].

Symptomatologie

Le symptôme révélateur est presque toujours constitué par des métrorragies [1, 2, 6].

Les patientes sont rarement en pré-ménopause [2, 9].

L'utérus est, la plupart du temps, augmenté de volume, discrètement ramolli [1, 2, 6, 8, 9].

L'imagerie montre une masse hétérogène plus ou moins étendue [1, 2, 6, 8, 9].

Il n'est pas encore décrit de marqueur spécifique. Mais le dosage du CA 125 est fréquemment élevé.

Anatomie pathologique

Macroscopiquement, la lésion se présente comme une lésion polypode pédiculé ou sessile, de taille variable pouvant remplir la cavité comme c'était le cas chez notre patiente [1, 2, 6, 8, 9].

La lésion peut pénétrer en profondeur et envahir le myomètre [1, 2, 6, 8, 9].

A la microscopie, on retrouve une hétérogénéité des populations de cellules tumorales associant de façon variable des zones de nécrose, des adénocarcinomes, des carcinomes épidermoïdes, des sarcomes de types variable, plus ou moins anaplasiques, des structures myxoïdes, des histiocytoblastes malins [1, 2, 6, 8, 9]. Des composantes ostéocartilagineuses sont décrites [1, 2, 6, 8, 9]. Ces lésions peuvent coexister, de façon variable, avec des aspects de polypes bénins, d'atrophie de l'endomètre, d'hyperplasie endométriale, d'endométriome et de fibromes [1, 2, 6, 8, 9].

L'extension se fait comme dans les cancers de l'endomètre en profondeur, en hauteur et vers les ganglions pelviens ou lombo-aortiques [1, 2, 6, 8, 9].

L'immuno-histochimie peut être d'une aide capitale dans l'identification de la composition de la tumeur [1, 2, 6, 8, 9].

Des récepteurs œstrogéniques et progestéroniques sont parfois mis en évidence [6].

Des molécules de TAM ont été mises en évidence par autoradiographie au contact du noyau des cellules épithéliales, stromales et endométriales des TMM [1], mais il n'est pas précisé s'il s'agissait d'adduits du DNA.

Devant cette hétérogénéité des aspects anatomo-pathologiques, nous nous questionnons sur l'unicité de l'étiologie.

Traitement

Il est essentiellement basé sur la chirurgie (colpo-hystérectomie élargie aux annexes et lymphadénectomie) et la radiothérapie (trans-cutanée et/ou curiethérapie) [1, 2, 6, 8, 9]. La chimiothérapie adjuvante est utilisée dans les formes à haut risque de récurrence ou de métastase (formes localement avancées, chirurgie incomplète) ou en présence d'une métastase [1, 2, 6, 8, 9]. La place relative de ces différentes méthodes dans la guérison n'est pas connue du fait du nombre réduit de cas.

CONCLUSIONS

Les TMM constituent le deuxième cancer le plus fréquemment rencontré après hormonothérapie au tamoxifène.

Les aspects cliniques et pathologiques des TMM découvertes après exposition au tamoxifène ne diffèrent pas de ceux des adénocarcinomes de l'utérus.

Quatre arguments permettent de suspecter le rôle étiologique du tamoxifène dans la survenue des TMM :

1. la latence suffisamment longue précédant l'affection,
2. la survenue fréquente de lésions pré-cancéreuses (polyypes et hyperplasie atypique de l'endomètre) précédant la maladie [1, 2, 6, 8, 9],
3. la coexistence fréquente de la maladie avec ces lésions,
4. l'agrégation de cas de cette forme histologique inusuelle après exposition au TAM.

Il persiste cependant quelques facteurs de confusion potentiels, difficiles à éliminer, comme la castration radicale, les chimiothérapies systémiques, l'existence de l'affection en dehors d'une exposition au tamoxifène et la description de lésions endométriales pré-cancéreuses chez certaines malades avant l'administration de l'hormonothérapie.

Seules de larges enquêtes étiologiques permettront de trancher définitivement la question de l'imputabilité de ce cancer à l'exposition à la molécule.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - CLARKE MT
Uterine malignant mixed tumour in a patient on long term tamoxifen therapy for breast cancer.
Gynecol. Oncol. 1993, 51; 411-5.
- 2 - CLEMENT B. P., OLIVA E., YOUNG R.H
Mullerian adenosarcoma of the uterine corpus associated with tamoxifen therapy : a report of six cases and a review of tamoxifen associated endometrial lesions.
Int J Gynecol Pathol 1996, 15 : 3 ; 222-9.
- 3 - COHEN C. J.
Tamoxifen and endometrial cancer : tamoxifen effects on the human female genital tract.
Semin Oncol 1997, 24, suppl 1 : SI-55 - SI-64.
- 4 - EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP
Systemic treatment of early breast cancer by hormonal , cytotoxic and immune therapy : 133 randomized trials involving 3 1,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women.
Lancet 1992, 339 : 1-15 ; 71-85.
- 5 - FORBES J. F.
The control of breast cancer : The role of tamoxifen.
Semin Oncol 1997, 24, suppl 1 : SI-5 - SI- 19.
- 6 - FRIEDRICH M., VILLENA-HEINSEN C., MINK D., BONKHOF H., SCHMIDT W.,
Carcinosarcoma, endometrial intraepithelial carcinoma and endometriosis after tamoxifen therapy in breast cancer.
Eur J Obstet Gynecol Rep Biol 1999, 82 : 85-7.
- 7 - PARKIN D. M., PISANI P, FERLAY J
Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancer in 1985.
Int J Cancer 1993, 54 : 594-606
- 8 - SASCO A J, RAFFI F, SATGE D., GOBURDHUN J., FALLOUH, B., LEDUC B.
Endometrial mullerian carcinosarcoma after cessation of tamoxifen therapy for breast cancer.
Int J Gynecol Obstet. 1997, 48 : 307- 10.
- 9 - SILVA E .G., TORNOS C. S., FOLLEN-MITCHELL M.
Malignant neoplasms of the uterine corpus in patients treated for breast carcinoma : the effects of tamoxifen.
Int J Gynecol Pathol 1994, 13 (3) : 248-258.
- 10 - WOGAN G.
Review of the toxicology of tamoxifen.
Semin Oncol 1997, 24, suppl. I : SI-87 - SI-97.