



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+045U01+ I +015115+ A +000X0+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2020

Thèse N° 100/20

TRAITEMENT ADJUVANT DU CANCER DE L'ENDOMÈTRE
EXPÉRIENCE DU SERVICE D'ONCOLOGIE MÉDICALE DE L'HÔPITAL MILITAIRE
MOULAY ISMAIL-MEKNÈS
(À propos de 28 cas)

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 22/07/2020

PAR

Mlle. BOUHAFS Imane

Née le 06 Décembre 1994 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Cancer de l'endomètre - Traitement adjuvant – Radiothérapie – Curiethérapie - Chimiothérapie

JURY

M. FETOHI MOHAMED.....
Professeur agrégé d'Oncologie Médicale

PRESIDENT

M. BAZINE AZIZ.....
Professeur agrégé d'Oncologie Médicale

RAPPORTEUR

M. SINAA MOHAMED.....
Professeur agrégé d'Anatomie pathologique

M. HASBI SAMIR.....
Professeur agrégé de Chirurgie Générale

JUGES

M. AFRICHA TAOUFIK
Professeur agrégé de Radiologie

PLAN

PLAN.....	0
LISTE DES ABREVIATIONS	8
LISTE DES TABLEAUX	10
LISTE DES FIGURES	11
INTRODUCTION.....	13
MATERIEL ET METHODES	15
I. Type d'étude :	16
II. Les critères d'inclusion :.....	16
III. Les critères d'exclusion :.....	16
IV. Recueil des données :	16
V. Saisie et analyse des données :	17
VI. Considérations éthiques :.....	17
RESULTATS	18
I. Etude épidémiologique :	19
A. Fréquence globale :.....	19
B. Répartition selon l'âge :.....	19
C. Répartition selon l'origine géographique :.....	20
D. Répartition selon le niveau socio-économique :.....	20
E. Répartition selon le terrain :	21
1. Antécédents médicaux :.....	21
1.1. Gynéco-obstétricaux :	21
a. Age de ménarche :.....	21
b. Nombre de parités :.....	21
c. Statut hormonal :	22
1.2. L'HTA :	22
1.3. Diabète :	22
1.4. L'obésité :.....	22

1.5. Prise médicamenteuse :	23
1.6. ATCD d'irradiation pelvienne :	23
2. ATCD Chirurgicaux :	23
3. Antécédents familiaux :	23
II. Données cliniques :	24
A. Le délai du diagnostic :	24
B. Signes fonctionnels :	24
1. Métrorragies :	24
2. Douleurs pelviennes :	24
3. Leucorrhées :	24
4. Autres signes cliniques :	24
5. Découverte fortuite :	25
C. Examen clinique :	25
1. Examen général :	25
2. Examen abdominal :	25
3. Examen gynécologique :	26
4. Examen des autres appareils :	26
III. Données paracliniques :	27
A. Frottis cervico-vaginal :	27
B. L'échographie pelvienne :	27
C. L'échodoppler couleur :	28
D. Hystéroscopie :	28
E. Le curetage biopsique de l'endomètre à l'aveugle :	29
F. Hystérographie :	29
IV. Le bilan d'extension :	29
A. L'IRM pelvienne :	29
B. Tomodensitométrie abdomino-pelvienne :	30
C. Les autres examens paracliniques :	30

V. Bilan préopératoire :	30
VI. Prise en charge thérapeutique :	31
A. Traitement chirurgical :	31
B. Le compte rendu d'anatomie pathologique :	31
1. Stade FIGO :	31
2. Type histologique :	32
3. Taille tumorale :	33
4. Emboles vasculaires :	33
5. Envahissement ganglionnaire :	33
6. Envahissement myométrial :	34
C. Radiothérapie externe :	34
D. Curiethérapie :	34
E. Chimiothérapie :	35
F. Hormonothérapie :	35
G. Soins de support :	35
VII Suivi	36
A. Perdues de vues :	36
B. Mortalité :	36
C. Récidive locorégionale :	36
D. Métastases à distance :	36
Discussion	37
I. Etude épidémiologique :	38
A. Fréquence :	38
B. Les facteurs de risque :	39
1. L'âge :	40
2. Traitement hormonal substitutif aux œstrogènes seuls (THS)	40
3. Le surpoids et l'obésité :	41
4. Antécédents familiaux de cancers de l'endomètre :	42

5. Facteurs héréditaires :.....	43
5.1. Syndrome de Lynch :.....	43
5.2. Syndrome de Cowden (également connu sous le nom de maladie de Cowden ou syndrome d'hamartome multiple) :.....	44
6. Tamoxifène :	45
7. Diabète :.....	45
8. L'HTA :	46
9. Ménarche précoce et ménopause tardive :.....	46
C. Les cofacteurs protecteurs :.....	47
1. Tabac :.....	47
2. Contraceptifs oraux :	47
3.Âge avancé à la dernière naissance :	47
4. Multiparité :	48
5. Activité physique et alimentation :	49
6. L'allaitement maternel :	49
II. Etude clinique :	49
A. Circonstances de découverte :.....	49
B.L'interrogatoire :	50
C. Examen clinique :	51
1. Examen général :	51
2. Examen gynécologique :	51
3. Examen somatique :	51
III. Etude paraclinique :	52
A. Bilan diagnostique :	52
1. L'échographie pelvienne :	53
2. L'échographie doppler :	57
3. L'hystéroscopie :.....	59
4. Hystérosonographie :.....	60

5.L'hystérogographie ou hystérosalpingographie :	61
6. Biopsie de l'endomètre :	63
7. Cytologie cervico-vaginale et endométriale :	63
B. Bilan préthérapeutique :	64
1. IRM :	64
2. A distance :	71
2.1. La radiographie thoracique :	71
2.2. L'échographie abdominale :	71
2.3. Urographie intraveineuse :	71
2.4. TDM-TAP :	71
2.5. PET-SCAN :	72
3. Intérêt des marqueurs tumoraux dans le bilan d'extension :	72
C. Bilan d'opérabilité :	73
IV. Facteurs pronostiques	74
A. CARACTERISTIQUES DES PATIENTES :	74
1. Age :	74
2. Ménopause :	75
3. Facteurs raciaux :	75
B. Facteurs pronostiques cliniques et chirurgicaux :	76
1. Stadification de la FIGO révisée en 2009 :	76
2. L'atteinte ganglionnaire :	76
3. Cytologie péritonéale positive :	77
4. L'atteinte vasculaire :	78
5. Atteinte extra utérine	78
5.1. Atteinte des ovaires	79
5.2. Atteinte du pelvis ou des annexes	79
6. Diamètre de la tumeur	79
7. L'envahissement des marges de résection :	80

8. Les marqueurs tumoraux :	80
9. Facteurs pronostiques moléculaires :	80
C. Les données de l'anatomie pathologique :	81
1. Le grade histologique :	81
2. Type histologique :	83
3. Invasion myométriale :	84
4. Différenciation de la tumeur :	85
5. Atteinte du col ou du segment inférieur de l'utérus :	85
V. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :	86
1. Traitement chirurgical :	86
1.1. Traitement de l'utérus et des annexes :	86
1.2. Lymphadénectomie :	88
1.3. Autres gestes de stadification :	90
1.4. Cas particulier : indications de restadification :	91
1.5. Cas particulier : traitement conservateur de la fertilité :	91
1.6. Cas particulier : contre-indication formelle à toute chirurgie :	93
2. Traitement adjuvant :	93
2.1. Traitement adjuvant : endométrioïde stade I bas risque :	95
2.2. Traitement adjuvant : endométrioïde stade I risque intermédiaire :	95
2.3. Traitement adjuvant : endométrioïde stade I risque intermédiaire haut :	96
2.4. Traitement adjuvant : endométrioïde stade I haut risque :	96
2.5. Traitement adjuvant : endométrioïde stade II :	97
2.6. Traitement adjuvant : endométrioïde stade III :	98
2.7. Traitement adjuvant : autres types histologiques :	99
3. Traitement à but curatif des stades IV :	99
VI. Surveillance	100
VIII. Dépistage :	101
IX. Survie et récurrence :	103

Conclusion.....	105
RESUMES.....	108
ANNEXES.....	114
BIBLIOGRAPHIE.....	127

LISTE DES ABREVIATIONS

AB	: Annexectomie bilatérale
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ADK:	: Adénocarcinome
ADP	: Adénopathies
AEG	: Altération de l'état général
ATCD	: Antécédents
CBE	: Curetage biopsique de l'endomètre
CE	: Carcinome endométrioïde
Cu	: Curiethérapie
CO	: Contraception orale
CP	: Cytologie péritonéale
CT	: Chimiothérapie
ECG	: Electrocardiogramme
EEV	: Échographie endovaginale
EL	: Emboles lymphatiques
ESMO	: European Society for Medical Oncology
HMMI	: Hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès
FCV	: Frottis cervico-vaginal
FIGO	: Federation International de Gynécologie Obstétrique
HNPCC	: Hereditary non polyposis colorectal cancer
HSC	: Hystéroscopie
HT	: Hystérectomie totale
HTA	: Hypertension artérielle
HTAB	: Hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale

IGF1	: Insulin like Growth Factor
INCa	: Institut national du cancer
IMC	: Indice de masse corporelle
IR	: Index de résistance
IRM	: Imagerie par résonnance magnétique
LVSI	: Invasion lymphovasculaire
MCSF	: Macrophage colony Stimulating Factor
MSRO	: Les modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes
MPM	: Métrorragies post-ménopausiques
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NFS	: Numération formule sanguine
PDV	: Perdu de vue
RCC	: Radio-chimiothérapie concomitante
RCP	: Réunion de concertation pluridisciplinaire
RE	: Récepteurs des œstrogènes
RP	: Récepteurs de la progestérone
RR	: Risque relatif
RT	: Radiothérapie externe standard
SGO	: Society of gynecologic oncologists
SHBG	: Sex Hormon Binding Globulin
SOPK	: Syndrome des ovaires polykystiques
TDM	: Tomodensitométrie
TEP	: Tomographie par émission de positons
THS	: Traitement hormonal substitutif
TMMM	: Tumeur müllérienne mixte maligne
TNM	: Tumor Node Metastasis
TV	: Toucher vaginal
UIV	: Urographie intraveineuse
VPN	: Valeur prédictive négative
VVP	: Valeur prédictive positive

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Répartition des tares associées au cancer de l'endomètre

Tableau 2 : Répartition selon les signes fonctionnels

Tableau 3 : Répartition des patientes selon le stade histologique

Tableau 4 : Répartition des patientes selon le type histologique

Tableau 5 : Répartition des patientes selon la taille tumorale

Tableau 6 : Répartition des patientes selon les embolies vasculaires

Tableau 7 : Répartition des patientes selon l'envahissement ganglionnaire

Tableau 8 : Répartition des patientes selon l'envahissement myométriale

Tableau 9 : Répartition patientes selon les effets secondaires de la radiothérapie

Tableau 10 : Principales études de l'extension myométriale profonde par échographie endovaginale

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition des cas par tranche d'âge de 10 ans

Figure 2 : Répartition selon le niveau socio-économique

Figure 3 : Répartition selon la parité

Figure 4 : Répartition en fonction du statut hormonal

Figure 5 : Résultats de l'échographie

Figure 6 : Résultats de l'hystéroscopie

Figure 7 : Echographie pelvienne montrant un épaissement irrégulier de l'endomètre, hypervascularisé au doppler

Figure 8 : Hystéroscopie montrant un cancer de l'endomètre

Figure 9 : Image hystérosonographique transvaginale transversale montrant une grande masse irrégulière (les flèches) se projetant du mur utérin postérieur au canal endoluminal (carcinome endométrial grade 2)

Figure 10: Hystérogrophie d'un adénocarcinome de l'endomètre au stade Ib Hystérométrie 11 cm. La tumeur est implantée sur le bord droit de l'utérus

Figure11 : Hystérogrophie d'un adénocarcinome de l'endomètre au stade Ib, même malade, cliché de profil

Figure 12 : Aspect de mie de pain

Figure13 : Stade FIGO II : cancer de l'endomètre s'étendant au stroma cervical : a : interruption de l'hyposignal de l'anneau fibreux du col par la tumeur en T2 oblique perpendiculaire à l'axe du col. En complément d'une séquence T2 sagittale (b), les séquences de diffusion (c) et de fusion (d) confirment l'envahissement du stroma cervical.

Figure14 : Stade I

Figure15 : Stade II, extension au col : atteinte du stroma endométrial.

Figure 16 : Stade III A : Atteinte de la séreuse utérine/annexes

Figure 17 : Stade IIIB : Extension directe au vagin

Figure 18 : Stade IIIB : Métastase vaginale

Figure 19 : Stade IIIC /IVB

Figure 20 : Stade IVA : Extension à la vessie ou le rectum

Figure 21 : Stade IVB

Figure 22 : Grades histologiques du cancer de l'endomètre

INTRODUCTION

Le cancer de l'endomètre est le cancer gynécologique le plus répandu dans les pays industrialisés, et le quatrième en incidence (après les cancers du sein, colorectal et du poumon) [1]. Plus de 75% des patientes sont ménopausées au moment du diagnostic et seulement 3% ont moins de 40 ans [2]. Parmi les facteurs de risque de ce cancer, on distingue principalement l'obésité, le diabète, l'HTA et le traitement par tamoxifène [2]. Les formes héréditaires représentent 2 à 5% des cancers de l'endomètre [3].

Le carcinome de l'endomètre est le cancer gynécologique le plus habituellement révélé par des métrorragies post ménopausiques, et dans 75 à 80% des cas, la tumeur est diagnostiquée à un stade précoce (stade I ou II). Le diagnostic positif repose sur l'hystéroscopie avec biopsie. Deux types histologiques du cancer de l'endomètre sont actuellement décrits : le type I et II, ayant des spécificités histologique, épidémiologique et moléculaire [4].

La chirurgie est la pierre angulaire du traitement du cancer de l'endomètre. Elle permet d'établir le stade selon la classification de la FIGO et ainsi guider les indications du traitement adjuvant dont la radiothérapie avec ces deux volets (la radiothérapie externe et la curiethérapie du fond vaginal) représente une place principale [5-6].

Son pronostic reste relativement favorable avec un taux de mortalité par cancer qui reste le plus faible en comparaison à des autres cancers féminins [3].

L'objectif de notre travail est de rapporter l'expérience du service d'oncologie d'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès dans le traitement adjuvant du cancer de l'endomètre à travers une étude rétrospective de 28 cas sur une période de 7 ans s'étendant de 2012 à 2018.

MATERIEL

ET METHODES

I. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude épidémiologique observationnelle rétrospective portant sur les patientes traitées pour un cancer de l'endomètre au sein du service d'oncologie médicale de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, sur une durée de 7 ans allant du 1^{er} Janvier 2012 au 31 Décembre 2018.

II. Les critères d'inclusion :

- Toutes les patientes diagnostiquées porteuses de cancer de l'endomètre ayant reçu un traitement adjuvant : Une radiothérapie adjuvante (la radiothérapie externe ou la curiethérapie du fond vaginal) et / ou les traitements systémiques : (la chimiothérapie ou l'hormonothérapie)
- Toutes les patientes ayant un dossier médical complet.

III. Les critères d'exclusion :

Ont été exclus de l'étude :

- Les patientes perdues de vues dès le jour d'admission ou n'ayant pas entamé leur traitement adjuvant.
- Les patientes irradiées à visée palliative
- Un dossier inexploitable ou contenant des données incomplètes.

IV. Recueil des données :

Les données ont été recueillies à partir du registre du service d'oncologie de l'hôpital Moulay Ismail de Meknès, et à partir des dossiers médicaux des patientes ayant été hospitalisées au service, en se basant sur une fiche d'exploitation incluant les principaux paramètres nécessaires à notre étude (Annexe1).

V. Saisie et analyse des données :

L'analyse statistique des données est réalisée par le logiciel Excel. Notre étude était de type descriptif et rétrospectif, les résultats des variables quantitatives ont été convertis en moyennes, et ceux des variables qualitatives en effectifs et en pourcentages.

VI. Considérations éthiques :

L'étude était conforme aux recommandations éthiques de la déclaration d'Helsinki. Les données ont été recueillies de façon anonyme.

RESULTATS

I. Etude épidémiologique :

A. Fréquence globale :

Nous avons colligé 28 dossiers de patientes présentant un cancer de l'endomètre ayant reçu un traitement adjuvant durant une période d'étude de sept ans entre janvier 2012 et décembre 2018, au sein du service d'oncologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

B. Répartition selon l'âge :

L'âge moyen de nos patientes lors de la découverte du cancer de l'endomètre était de 59,5 ans, avec des âges extrêmes allant de 41 à 80 ans.

La tranche d'âge comprise entre 60 et 69 ans fût la plus importante avec un total de 14 cas recensés soit 50% des cas, suivie par celle de 50 et 59 ans avec 9 cas soit 32,14%.

2 cas entre 40 et 49 ans soit 7,1 %, et 2 cas entre 70 et 79 soit 7,1 %, et 1 cas entre 80 et 89 ans soit 3,5 %.

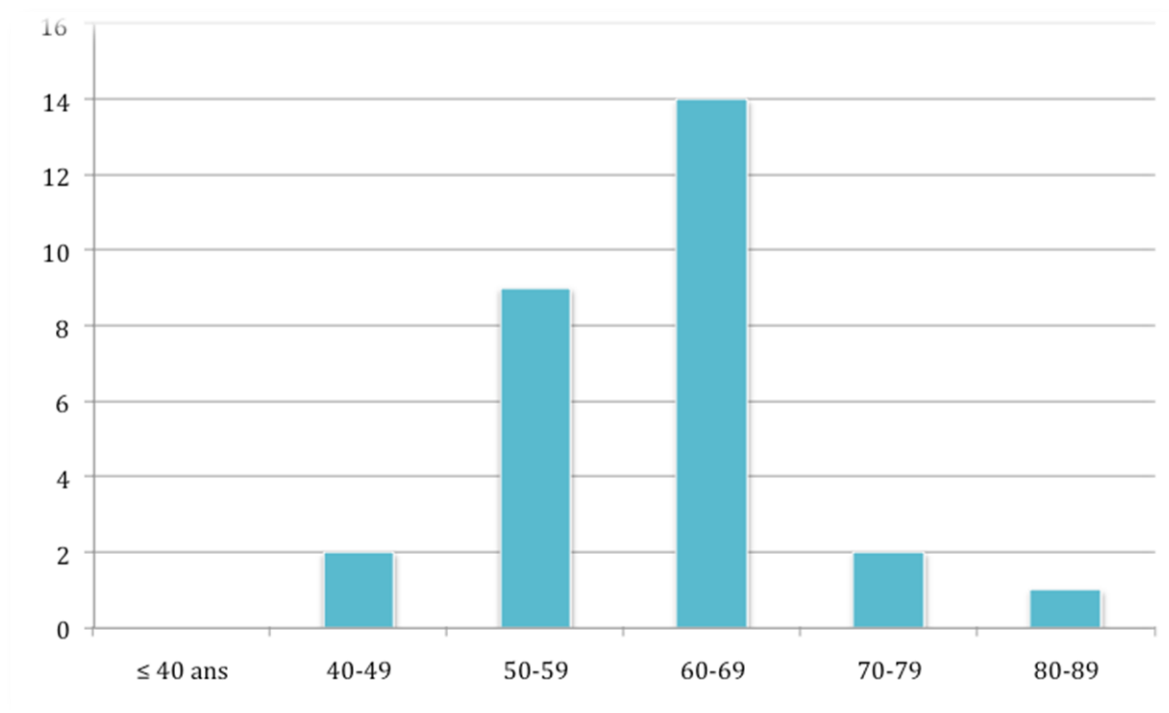


Figure 1 : Répartition des cas par tranche d'âge de 10 ans

C. Répartition selon l'origine géographique :

Nous avons répertorié les régions d'origine, ainsi que les lieux de résidence de nos patients. Ce qui nous a permis de conclure que 71% des cas provenaient de la région de Meknès-Tafilalt.

D. Répartition selon le niveau socio-économique :

Concernant la couverture sanitaire : nous avons noté que toutes nos patientes soient 100% des cas avaient une couverture sanitaire dont 21 cas étaient rattachés à la Mutuelle des Forces Armées Royales. Tandis que, 6 cas étaient couverts par la CNOPS (Caisse Nationale des Organismes de Prévoyances Sociales) et seulement un cas par la CNSS (Caisse Nationale de Sécurité Sociale).

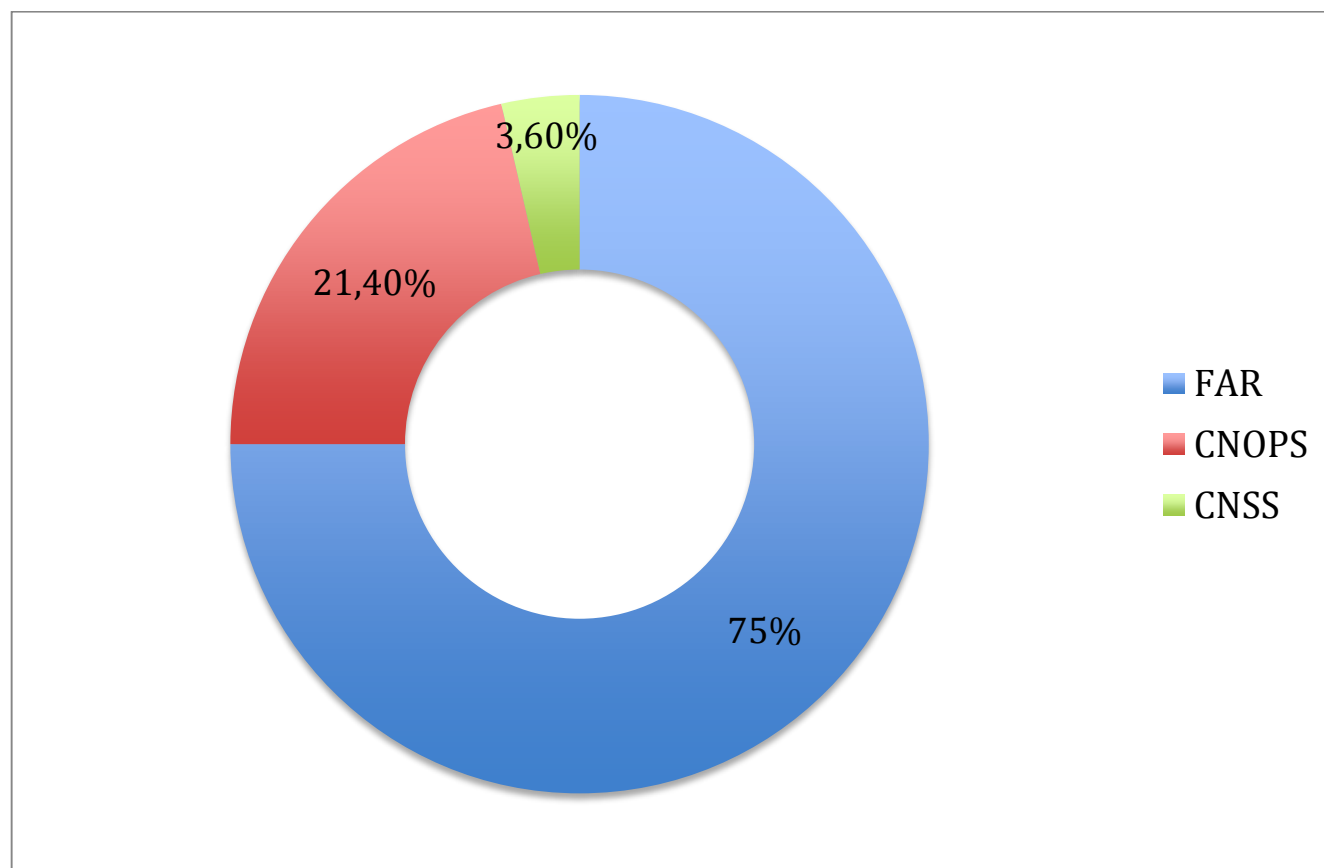


Figure 2 : Répartition selon le niveau socio-économique

E. Répartition selon le terrain :

1. Antécédents médicaux :

1.1. Gynéco-obstétricaux :

a. Age de ménarche :

L'âge moyen de ménarche de nos patientes était de 12,25 ans avec des extrêmes allant de 10 ans à 16 ans.

b. Nombre de parités :

71,50% des patientes dans notre série étaient des multipares,

7% étaient des nullipares, dont une patiente était célibataire, et une patiente avait une stérilité secondaire.

21,50% des paucipares dont 7,14% des primipares.

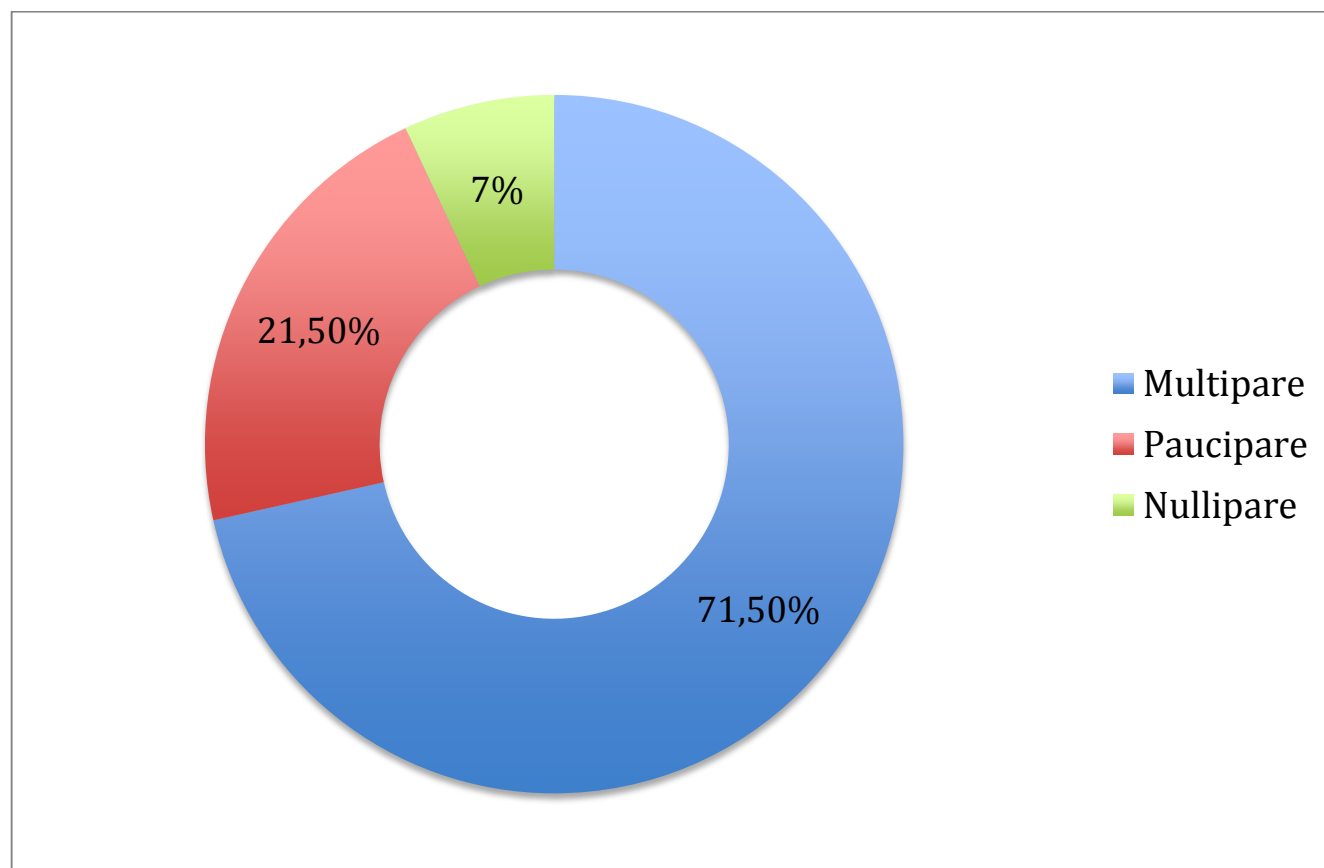


Figure 3 : Répartition selon la parité

c. Statut hormonal :

La majorité des patientes étaient ménopausées (96.50%) et 1 patiente était en période d'activité génitale (3,50%).

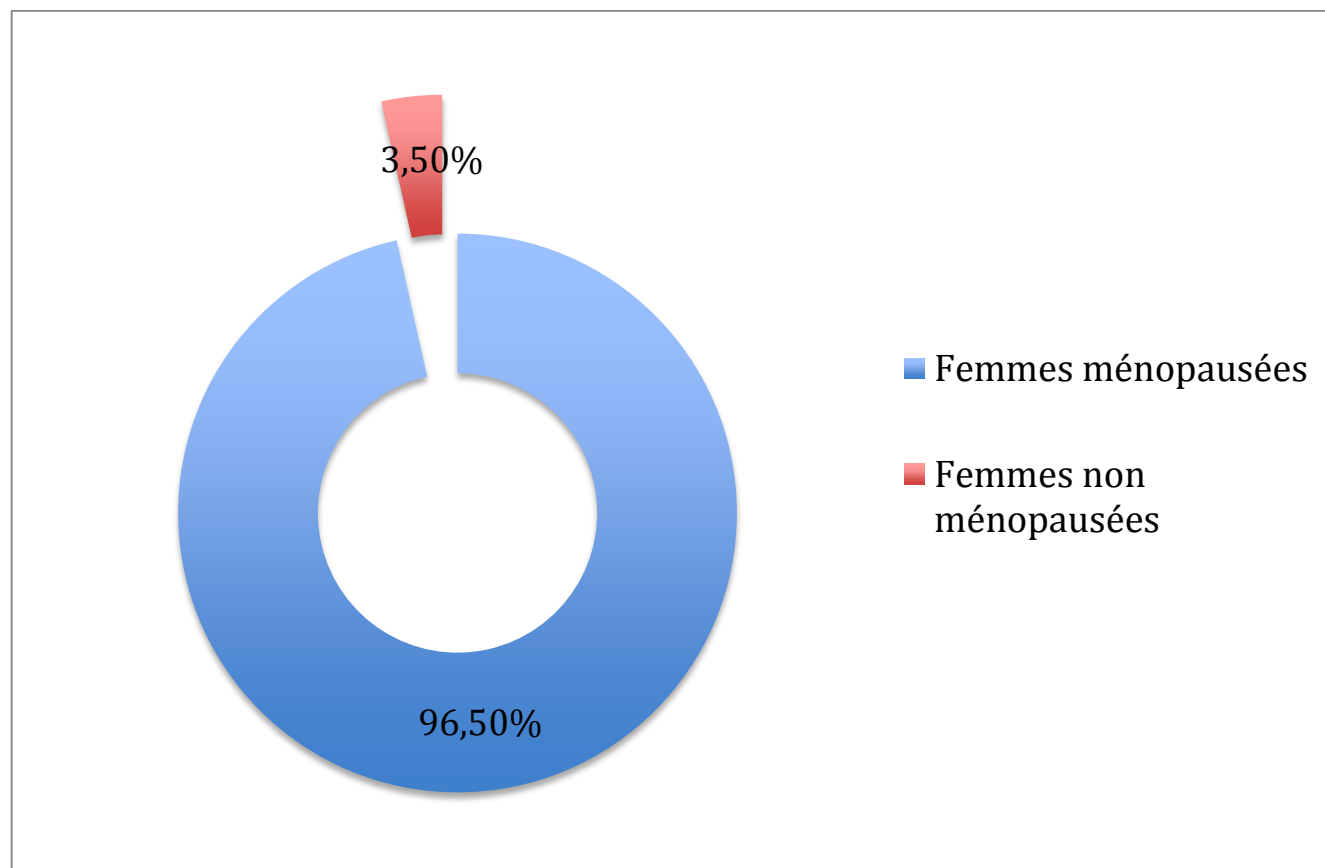


Figure 4 : Répartition en fonction du statut hormonal

1.2. L'HTA :

11 des patientes étaient hypertendues sous traitement soit 39,28 % des cas.

1.3. Diabète :

9 des patientes étaient diabétiques sous insuline soit 32,14%.

1.4. L'obésité :

Elle a été mentionnée dans les dossiers de 12 patientes soit 42.85% des cas.

Tableau 1 : Répartition des tares associées au cancer de l'endomètre

Tares	Nombre de cas	Pourcentage %
HTA	11	39,28
Diabète	9	32,14
Obésité	12	42,85

1.5. Prise médicamenteuse :

Nous ne notons pas de prise de traitement hormonal substitutif ou de tamoxifène.

1.6. ATCD d'irradiation pelvienne :

Aucune patiente n'avait un ATCD d'irradiation pelvienne.

2. ATCD Chirurgicaux :

Dans notre série, une patiente a subi une chirurgie : 1 cas de cholécystectomie.

3. Antécédents familiaux :

Nous avons enregistré le cas d'une patiente chez qui les ATCD familiaux faisaient fortement suspecter un syndrome de LYNCH sans preuve cytogénétique : Un frère décédé par un cancer du côlon, et une sœur décédée par un cancer de l'ovaire.

II. Données cliniques :

A. Le délai du diagnostic :

Le délai entre le début des symptômes et le diagnostic est très variable allant d'un mois à 36 mois avec une moyenne de 7 mois.

B. Signes fonctionnels :

1. Métrorragies :

Elles constituent le premier symptôme rencontré chez toutes nos patientes. Elles sont de faible ou de moyenne à grande abondance. Elles sont isolées et constituent la seule circonstance de découverte dans 50% des cas (14 patientes).

Métrorragies post ménopausiques dans 96,4%, et ménométrorragies dans 7,1%.

2. Douleurs pelviennes :

Elles sont souvent associées aux métrorragies. Elles ont été retrouvées dans 21,4% des cas.

3. Leucorrhées :

Elles sont présentes dans 42.85% des cas, associées aux métrorragies et aux douleurs pelviennes. Elles sont au premier plan associé à des douleurs pelviennes aiguës dans un cas donnant un tableau d'infection génitale aigue.

4. Autres signes cliniques :

Signes d'anémie, signes urinaires et digestifs sont rencontrés dans 7.14% des cas : Ces signes témoignent souvent des formes évoluées.

5. Découverte fortuite :

Nous n'avons pas enregistré de cas de découverte fortuite sur cytologie cervicale ou à la base d'examens radiologiques.

Tableau 2 : Répartition selon les signes fonctionnels

Signes cliniques	Nombre de cas	Pourcentage %
Métrorragies post-ménopausiques	27	96,4
Ménométrorragies	2	7,1
Douleurs pelviennes	6	21,4
Leucorrhées	12	42,8
Signes d'anémie	2	7,1
Signe urinaires et/ou digestifs	2	7,1

C. Examen clinique :

1. Examen général :

Un examen clinique détaillé a été réalisé chez toutes nos patientes. Il a objectivé les résultats suivants :

L'état général était conservé chez toutes les patientes.

Des signes digestifs à type de douleur abdominale + diarrhée/constipation chez 1 patiente (3,5%).

Des signes urinaires à type de dysurie / pollakiurie chez une patiente (3,5%).

2. Examen abdominal :

La palpation abdominale a objectivé :

Une sensibilité pelvienne était vue dans 3 cas soit 10,7 % des cas.

Dans le reste des cas (89.3%), l'examen abdominal était sans particularité.

–Le toucher rectal : Était normal chez toutes les patientes.

3. Examen gynécologique :

-L'inspection de la vulve : était normale chez toutes les patientes.

-L'examen sous spéculum :

L'examen au spéculum : Il a mis en évidence un col infiltré avec une lésion endocervicale dans un cas, et un col rouge sans lésion visible dans un cas.

-Le toucher vaginal combiné au palper abdominal :

A objectivé une augmentation du volume utérin chez 5 patientes soit un taux de 17,85%, et une sensibilité utérine chez 3 patientes soit 10,7%.

4. Examen des autres appareils :

L'examen général était effectué chez toutes nos patientes à la recherche d'une extension locorégionale et générale. Il s'est révélé normal dans tous les cas.

III. Données paracliniques :

A. Frottis cervico-vaginal :

Il n'a été pratiqué que chez six patientes soit 21,42% objectivant des anomalies chez quatre patientes.

B. L'échographie pelvienne :

L'échographie pelvienne a été pratiquée chez toutes nos patientes par voie sus pubienne et endovaginale.

Elle était pathologique dans 100% des cas.

L'échographie a objectivé une image intra cavitaire dans 78,6% des cas, et un épaissement myométriale suspect dans 21,4% des cas.

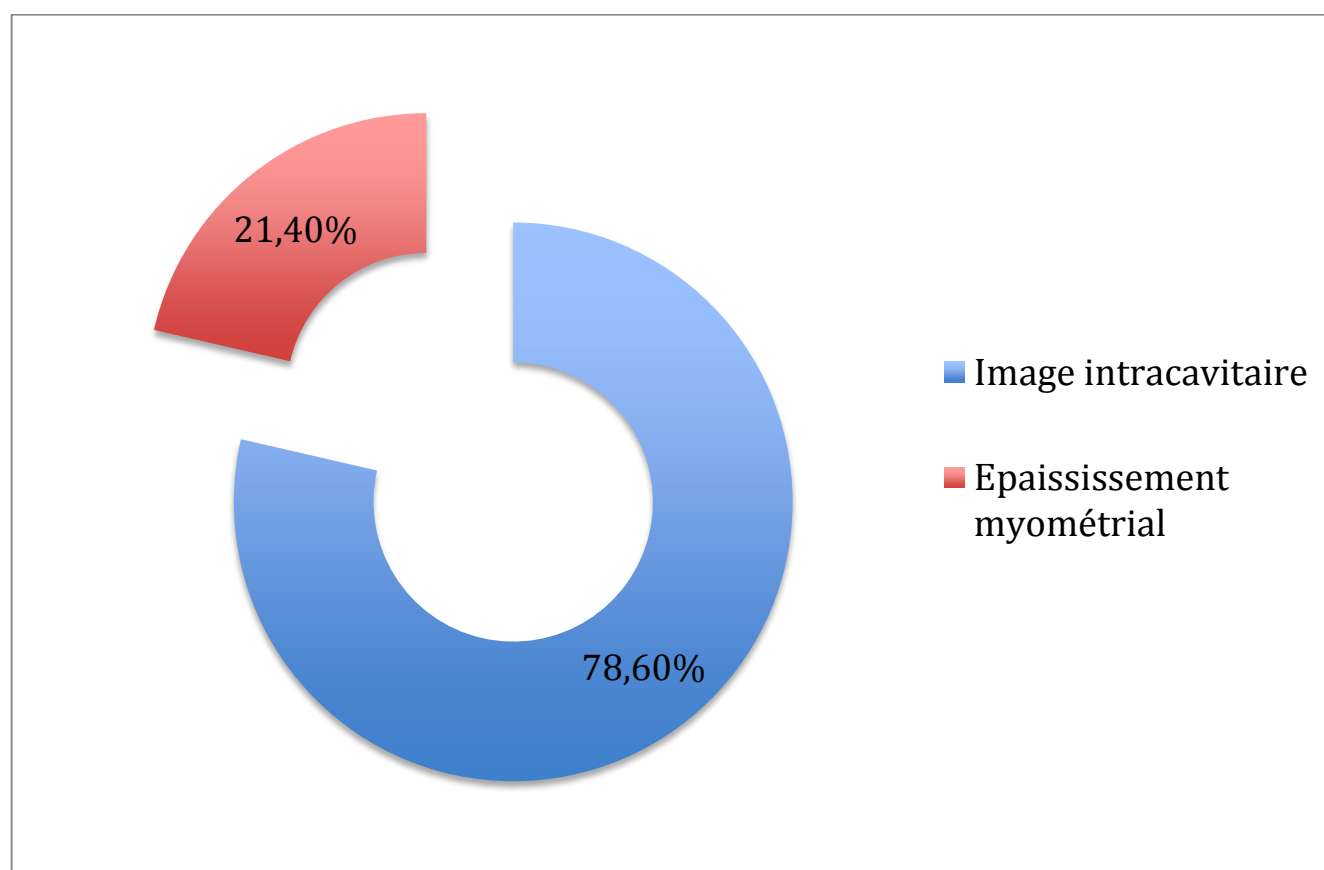


Figure 5 : Résultats de l'échographie

C.L'échodoppler couleur :

Pratiquée chez toutes les patientes, 85,7% des lésions retrouvées à l'échographie étaient vascularisées au doppler.

D. Hystérocopie :

L'hystérocopie sous anesthésie générale a été réalisé chez toutes nos patientes. Elle a montré des images suspectes qui ont été complétées par des biopsies.

Les résultats retrouvés lors de l'Hystérocopie étaient :

- Processus tumoral dans 46.42% des cas
- Hypertrophie de l'endomètre dans 21.42% des cas
- Atrophie endométriale dans 25% des cas
- Formation polypoïde dans 7.14% des cas

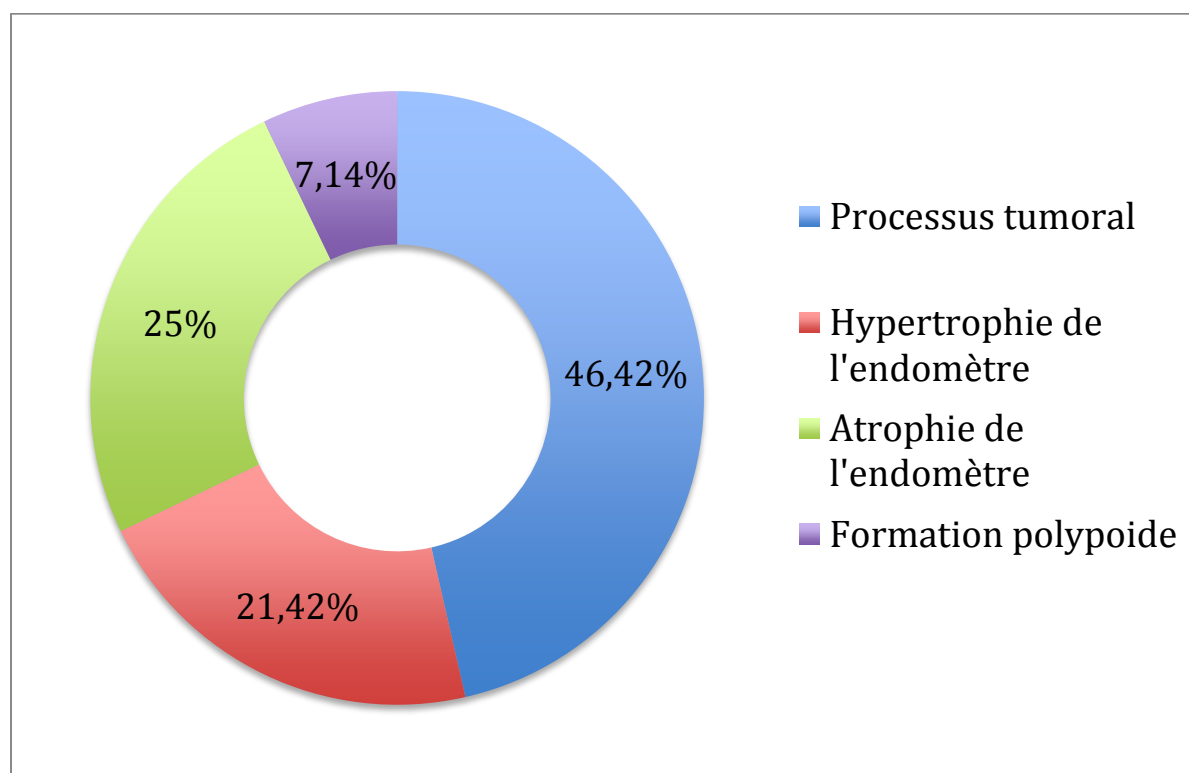


Figure 6 : Résultats de l'hystérocopie

E. Le curetage biopsique de l'endomètre à l'aveugle :

Le diagnostic histologique est confirmé à l'occasion d'un curetage biopsique de l'endomètre, réalisé dans le cadre d'une hystéroscopie, ou plus récemment à l'aide d'une Pipelle de Cornier.

Dans notre série, 19 patientes ont bénéficié de cet examen et il a permis de faire le diagnostic de cancer de l'endomètre dans 100% des cas.

9 patientes (32,14%) n'ont pas eu de diagnostic histologique avant l'hystérectomie, chose qui a conduit à l'omission du curage ganglionnaire chez ces patientes.

F. Hystérographie :

Dans notre série, aucune patiente n'a bénéficié de cet examen.

IV. Le bilan d'extension :

Le bilan d'extension comprenait un examen clinique complet chez la totalité des patientes.

Un cas d'infiltration myométriale est mis en évidence par l'échographie endovaginale.

A. L'IRM pelvienne :

L'IRM pelvienne a été réalisée chez 19 patientes soit 67.85% des cas, objectivant une masse ou un épaissement endométrial tumoral.

B. Tomodensitométrie abdomino-pelvienne :

Révélee normale chez toutes nos patientes.

C. Les autres examens paracliniques :

Tels que la scintigraphie osseuse et le scanner cérébral n'ont pas été réalisés en absence des signes d'appel.

V. Bilan préopératoire :

Toutes nos patientes ont bénéficié d'un bilan préopératoire comportant :

Un bilan biologique (NFS, groupage, ionogramme, TP-TCK)

Une radiographie pulmonaire de face

Un ECG

Et une consultation pré-anesthésique.

Ce bilan était normal chez toutes les patientes, et l'opérabilité était à 100% dans notre série.

VI. Prise en charge thérapeutique :

A. Traitement chirurgical :

Dans notre série, la voie d'abord utilisée est la laparotomie médiane.

Toutes les patientes dans notre série ont été opérées soit 100% des cas.

L'hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale ont été effectuées chez 24 patientes soit 78,6 % des cas.

La colpohystérectomie totale avec annexectomie bilatérale est réalisée chez 4 patientes soit 14,3% qui avaient une extension tumorale au col confirmée par la biopsie.

Une omentectomie a été réalisée chez 22 patientes soit 78,6 %.

Le curage ganglionnaire a été réalisé chez 19 patientes soit 67,85 %.

B. Le compte rendu d'anatomie pathologique :

1. Stade FIGO :

L'analyse anatomopathologique de la pièce opératoire montrait que cinq patientes avaient un cancer de l'endomètre de stade IA (17,8%), 16 avaient un cancer de stade IB (57,1%), 3 avaient un cancer de stade II (10,7) et 4 avaient un cancer de stade III (14,2%).

Tableau 3 : Répartition des patientes selon le stade histologique

Stade FIGO	Nombre de patientes	Pourcentage %
IA	5	17,8
IB	16	57,1
II	3	10,7
IIIA	1	3,5
IIIB	0	0
IIIC	3	10,7
IV	0	0

2. Type histologique :

Le type histologique le plus fréquent était l'adénocarcinome endométrioïde avec 89,2% (25 patientes). Le grade 1, 2 et 3 représentaient respectivement 17,8% (5 patientes), 28,5% (8 patientes) et 42,85% (12 patientes).

Tableau 4 : Répartition des patientes selon le type histologique

Type histologique	Nombre de cas	Pourcentage %
Adénocarcinome endométrioïde	25	89,28
Grade 1	5	17,8
Grade 2	8	28,5
Grade 3	12	42,85
Adénocarcinome tubulo-papillaire	1	3,5
Carcinome à cellule claires	1	3,5
Carcinosarcome	1	3,5

3. Taille tumorale :

5 patientes avaient une taille tumorale <2cm, 13 patientes avaient une taille entre 2 et 5 cm, et 10 patientes avaient une taille >5cm.

Tableau 5 : Répartition des patientes selon la taille tumorale

Taille tumorale	Nombre	Pourcentage %
<2cm	5	17,9
2,1–5cm	13	46,4
>5cm	10	35,7

4. Emboles vasculaires :

Les emboles vasculaires étaient présents dans 64,3% des cas (18 patientes).

Tableau 6 : Répartition des patientes selon les emboles vasculaires

Emboles vasculaires	Nombre	Pourcentage %
Présentes	18	64,3
Absentes	10	35,7

5. Envahissement ganglionnaire :

9 patientes soit 32,1% ont été opérées d'emblée ce qui explique la non réalisation du curage ganglionnaire chez elles, 3 patientes avaient un envahissement ganglionnaire positive soit 10,7% des cas.

Tableau 7 : Répartition des malades selon l'envahissement ganglionnaire

Envahissement ganglionnaire	Nombre	Pourcentage %
Positif	3	10,7
Négatif	16	57,1
Non fait	9	32,1

6. Envahissement myométrial :

23 patientes avaient un envahissement myométrial $\geq 50\%$ soit 82,1%, tandis que 5 patientes avaient un envahissement myométrial $\leq 50\%$ soit 17,9 %.

Tableau 8 : Répartition des patientes selon l'envahissement myométriale

Envahissement myométriale	Nombre	Pourcentage %
$\leq 50\%$	5	17,9
$\geq 50\%$	23	82,1

C. Radiothérapie externe :

20 patientes ont bénéficié d'un traitement associant une radiothérapie externe suivie d'une curiethérapie du fond vaginal (71,4%)

La dose totale prescrite était de 45 ou 46 Gray (Gy) en 25 ou 23 fractions respectivement, si une curiethérapie de barrage et programmée, sinon la dose s'élevait à 50 Gy en 25 fractions.

Pour la radiothérapie externe, l'étalement médian du traitement était de 30jours (25–40 jours).

D. Curiethérapie :

8 patientes ont été traitées par curiethérapie du fond vaginale exclusive (28,6%).

Une curiethérapie du fond vaginal de haut débit de dose (HDR) a été délivrée chez toutes les patientes. La dose totale délivrée variait en fonction de s'il s'agit d'une curiethérapie exclusive ou associée à une radiothérapie externe.

La dose prescrite en complément à la radiothérapie externe était alors de 10 Gy en 2 fractions hebdomadaires, cinq Gy par fraction, calculés à 5 mm d'épaisseur, et de 21 Gy si exclusive en 3 fractions, 7 Gy par fraction calculés à 5 mm d'épaisseur.

Pour les patientes ayant reçu une curiethérapie en complément de la radiothérapie externe, le délai médian entre les deux traitements était de 14 jours (5–60 jours).

Pour effets secondaires de la radiothérapie, aucune toxicité aiguë de grade III et IV, gastro-intestinale basse ou urinaire, n'a été rapportée par les patientes.

Tableau 9 : Répartition des malades selon les effets secondaires de la radiothérapie

Les effets secondaires de la radiothérapie	Nombre de patientes	Pourcentage %
Incontinence urinaire	7	25
Cystite radique	2	7.14
Rectite radique	2	7.14
Vulvo-vaginite	1	3.57
Diarrhée	5	17.85

E. Chimiothérapie :

5 patientes soit 17,8% de nos patientes ont reçu une chimiothérapie après la fin d'irradiation. La combinaison carboplatine (AUC 5) –paclitaxel (175 mg/m²) (J1=J21) pendant six cycles était le protocole utilisé chez toutes nos patientes avec une bonne tolérance dans la majorité des cas. Les principaux effets secondaires chez ces patientes étaient d'ordre hématologique (40%), digestif (60%) et neurologique (20%).

F. Hormonothérapie :

L'hormonothérapie n'a été utilisée en aucun cas.

G. Soins de support :

Dans notre série, toutes les patientes ont reçu des soins de support (antalgiques, hypolipémiants, supplémentation calcique et en vit D ...).

VII Suivi

A. Perdues de vues :

Aucune des patientes incluses dans notre série n'a été perdue de vue.

B. Mortalité :

La survie globale était de 89,28%. Seules les patientes ayant eu une rechute métastatique, sont décédées.

C. Récidive locorégionale :

Aucune rechute locorégionale (vaginale ou pelvienne) n'a été enregistrée.

D. Métastases à distance :

10.7% des malades (3 patientes) ont présenté des métastases à distance au niveau de différents sites : hépatique, pulmonaire, péritonéal pour lesquelles elles ont reçu des cures de chimiothérapie.

DISCUSSION

I. Etude épidémiologique :

A. Fréquence :

En 2018, on dénombrait environ 390 000 cas dans le monde (4,5 % des cancers de la femme). Ce taux situe cette localisation au 7^{ème} rang en termes d'incidence, après le cancer du sein, du côlon, du rectum, du poumon, du col de l'utérus, de la thyroïde et des cancers de la peau [7].

Le cancer de l'endomètre est le cancer gynécologique le plus fréquent dans les pays industrialisés, en particulier en Amérique du Nord et en Europe de l'ouest, se situant au quatrième rang des cancers en termes d'incidence chez la femme, après les cancers du sein, du côlon et du poumon [7,8].

Plus de 3% des femmes nées aux Etats-Unis recevront un diagnostic de cancer de l'utérus au cours de leur vie, selon les données de 2014 à 2016 [9]. Cela représente une augmentation de l'incidence du cancer de l'utérus aux États-Unis au cours des années 2006 à 2010 [10], ce qui est probablement dû au fait que les femmes vivent plus longtemps et à l'augmentation des taux d'obésité aux États-Unis. Les taux de nouveaux cas de cancer de l'utérus ont augmenté en moyenne de 1% chaque année au cours des 10 dernières années. Les taux de mortalité ont augmenté en moyenne de 1,9% chaque année entre 2007 et 2016 [11].

Dans les données de surveillance, d'épidémiologie et de résultats finaux (SEER) des États-Unis (2000 à 2011), l'incidence de la CE ajustée selon l'âge était la plus élevée chez les femmes blanches non hispaniques (24,3 / 100 000) par rapport aux femmes noires non hispaniques (19,8 / 100 000), les femmes hispaniques (17,7 / 100 000) et les femmes asiatiques (17,1 / 100 000) [12].

Le taux d'incidence standardisé à la population européenne est de 13,6 pour 100 000 femmes [13].

En France en 2018, l'incidence annuelle, ajustée pour l'âge, pour 100 000 femmes est de 11,2. Elle est en légère augmentation depuis 2010. Le risque cumulé de développer un cancer de l'endomètre au cours de l'existence (période 0-74 ans) est de l'ordre de 1,4 %. [7].

Plus de 90% des cas de cancer de l'endomètre surviennent chez les femmes de plus de 50 ans, avec une moyenne d'âge de 63 ans [14].

Les incidences les plus basses sont observées en Asie du Sud et en Afrique [15], car les facteurs de risques n'y sont pas rencontrés, mais la mortalité spécifique est élevée.

Au Maroc, et selon le GLOBOCAN (2018), le cancer de l'endomètre est le 4ème cancer gynécologique chez la femme, après le cancer du sein, du col et de l'ovaire, avec une incidence de 3.5/100 000 habitantes. Cette incidence est basse par rapport aux pays développés tels que les pays de l'Amérique du Nord où l'incidence atteint 23.6/100 000 habitantes, les pays européens tels que la France où l'incidence est de 14.7/100 000 habitantes, les pays asiatiques comme le Japon avec une incidence de 15.3/100 000 habitantes et l'Australie avec 14.3/100000 habitantes.

Dans les pays européens, le taux de survie à 5 ans est estimé à 78% [16].

Dans les pays en voie de développement, comme en Afrique, le cancer de l'endomètre est le 3ème cancer gynécologique le plus fréquent. Dans ces pays, cette affection a un taux de survie à 5 ans avoisinant 70% [15].

Dans notre série, on a recueilli 28 cas d'adénocarcinome de l'endomètre ayant reçu un traitement adjuvant durant une période de 7 ans (2012-2018).

B. Les facteurs de risque :

Les facteurs de risque du cancer de l'endomètre sont centrés sur l'âge et l'hyperœstrogénie. Ils sont représentés par :

1. L'âge :

L'âge habituel d'apparition est tardif souvent postménopausique, 50 à 65 ans, avec un âge médian de 61 ans. Mais des femmes plus jeunes, pré-ménopausiques ou même en activité génitale, peuvent être atteintes (5 % avant 40 ans, 25% avant la ménopause) [17].

Dans notre série, l'âge moyen de découverte du cancer de l'endomètre était de 59,5 ans.

2. Traitement hormonal substitutif aux œstrogènes seuls (THS)

L'excès d'œstrogène entraîne une stimulation continue de l'endomètre avec augmentation de la production locale de l'IGF1 (Insulin-like growth factor) qui peut aboutir à l'hyperplasie endométriale [18,19].

Les femmes ayant une hyperplasie atypique ont un risque de 23% de présenter un cancer de l'endomètre, lors des 10 années suivantes [20,5].

Le traitement des femmes ménopausées par l'œstrogène seul sans administration concomitante de progestatif augmente le risque d'hyperplasie de l'endomètre et du carcinome de l'endomètre [21].

Les progestatifs exercent un rôle protecteur sur l'hyperplasie de l'endomètre et le cancer de l'endomètre, dose et durée dépendant, quand ils sont prescrits de façon conjointe aux œstrogènes et ce plus de 10 jours par cycle [22].

Plus la durée d'exposition augmente, plus le risque de développement d'une hyperplasie de l'endomètre et éventuellement un cancer de l'endomètre augmente [23].

Le risque absolu chez les femmes prenant des œstrogènes sans opposition augmente à environ 1 sur 100 [24].

Bien que l'utilisation d'œstrogènes puisse prédisposer à une augmentation de l'incidence du cancer de l'endomètre, la survie est meilleure chez les femmes atteintes de cancers de l'endomètre associés à l'œstrogénothérapie [25].

3. Le surpoids et l'obésité :

Risque relatif (RR) de 1,32 en cas de surpoids (IC 95% [1,16–1,50], et de 2,54 en cas d'obésité (IC95% [2,11–3,06] [26].

Parmi les cancers liés à l'obésité, le cancer de l'endomètre est celui pour lequel le sur-risque est le plus fort.

L'obésité augmente le risque de cancer de l'endomètre par une modification au niveau des hormones sexuelles endogènes notamment (œstrogène et progestérone). Elle augmente le risque de 2 à 20 fois [5].

L'obésité augmente énormément l'exposition aux œstrogènes par l'aromatisation des androgènes en œstradiol dans le tissu adipeux et par l'hyperinsulinisme associée à l'insulinorésistance. [27, 28, 29, 30,31].

L'hyperinsulinisme chronique est un facteur de risque important du cancer de l'endomètre en période de pré et post ménopause [32,5]

Chez les femmes préménopausées, l'hyperinsulinisme chronique favorise le développement de l'hyperandrogénisme avec une anovulation chronique et une carence en progestérone. Les femmes obèses préménopausées atteintes de SOPK sont souvent anovulatoires, ce qui entraîne une production d'œstrogènes sans opposition par une production adéquate de progestérone.

Après la ménopause, lorsque la synthèse de progestérone s'est complètement arrêtée, le surpoids peut continuer d'augmenter le risque de niveaux élevés de précurseurs d'androgènes, augmentant les niveaux d'œstrogènes en aromatisant les androgènes dans les tissus adipeux [32].

La distribution haute et centrale de la graisse dans l'organisme s'accompagne d'une augmentation du taux des œstrogènes et une diminution du SHBG [33–34–35–36].

L'obésité sévère est associée à un risque accru de décès chez les femmes avec un carcinome de l'endomètre [37].

Dans le travail de Setiawan et al., l'augmentation du risque était plus marquée pour les cancers de type 1 que pour les cancers de type 2 [38].

Le SOPK (syndrome des ovaires polykystiques), se manifeste par l'hirsutisme, une hyperandrogénie, et la prise du poids, est associée à l'anovulation avec production d'œstrogène sans opposition avec les progestatifs.

Une revue systématique menée auprès de femmes atteintes du SOPK a permis de constater que l'exercice avait des effets bénéfiques sur la perte pondérale, l'insulinorésistance, la dyslipidémie, le syndrome métabolique, l'intolérance au glucose et le diabète [39].

Pour les femmes qui souffrent d'hyperandrogénisme et de troubles menstruels, les hémorragies de privation régulières sont bénéfiques, car elles réduisent le risque d'hyperplasie et de cancer de l'endomètre, attribuable aux œstrogènes non compensés en cas d'anovulation [40].

Dans notre série, 42,85% des patientes présentait un IMC > 30 kg/m².

4. Antécédents familiaux de cancers de l'endomètre :

Selon le travail de Bharati et al., une augmentation significative du risque de [41].

L'augmentation du risque associée aux antécédents familiaux peut être le fait de facteurs environnementaux mais également de facteurs génétiques de susceptibilité partagés.

5. Facteurs héréditaires :

5.1. Syndrome de Lynch :

Les formes héréditaires représentent 2 à 5% des cancers de l'endomètre, on les observe principalement dans le syndrome de Lynch (cancer colorectal héréditaire sans polypose, cancer de l'endomètre, de l'estomac, de l'intestin grêle, pancréatique, ovarien, hépatobiliaire) [3].

Dans notre série aucun cas de forme héréditaire n'a été rapporté.

Le syndrome de Lynch, décrit initialement comme une forme héréditaire de cancers colorectaux sans polypose et appelé syndrome HNPCC.

Le syndrome de Lynch est une maladie autosomique dominante, à pénétrance variable et dont la fréquence se situe entre 1/500 et 1/1 000, est en rapport avec une altération constitutionnelle d'un gène du système *Mismatch Repair (MMR)*, impliqué dans la réparation des mésappariements de l'ADN. Il s'agit principalement des gènes MLH1 et MSH2, plus rarement du gène MSH6, voire du gène PMS2 (< 5 % des cas). La conservation d'expression des quatre protéines exclut le syndrome de Lynch. Une perte d'expression incomplète doit faire rechercher en biologie moléculaire l'instabilité des microsatellites, pour éliminer une altération du système MMR, liée à une hyperméthylation somatique du promoteur du gène MLH1 tumoral lié à l'âge et non à une mutation constitutionnelle [42].

Les femmes atteintes du syndrome de Lynch ont jusqu'à 60% de risque de développer un cancer de l'endomètre au cours de leur vie, contre 2,7% dans la population générale, et elles représentent 2 à 5% de toutes les femmes atteintes du cancer de l'endomètre [43,12].

L'âge moyen au diagnostic CE chez les femmes atteintes du syndrome de Lynch est de 46 à 54 ans par rapport à un âge moyen de 61 ans chez les autres femmes. L'histologie endométrioïde est dans la majorité des cancers de l'endomètre associée au syndrome de Lynch et se présente à un stade précoce [12].

Dans notre série, nous rapportons un cas d'une patiente chez qui les antécédents familiaux faisaient suspecter un syndrome de LYNCH sans preuve cytogénétique (un frère décédé par un cancer du côlon et une sœur décédée par un cancer de l'ovaire).

5.2. Syndrome de Cowden (également connu sous le nom de maladie de Cowden ou syndrome d'hamartome multiple) :

Une augmentation du risque de cancer de l'endomètre est observée au cours de la maladie de Cowden. Il s'agit d'une affection à transmission autosomique dominante liée à une mutation du gène suppresseur de tumeur PTEN, dont la perte de fonction conduit à une activation de la voie PI3K/Akt/mTOR et de la croissance, la migration, la prolifération et la survie cellulaire.

Le syndrome de Cowden associe une macrocéphalie, une papillomatose cutanéomuqueuse, une kératose acrale, des trichilemmomes (lésions hamartomateuses bénignes) [44–45].

Les risques tumoraux concernent principalement la thyroïde et le sein, dans une moindre mesure, l'endomètre, le côlon/rectum, et le rein.

La maladie de Cowden n'est cependant pourvoyeuse que d'un très faible pourcentage des cancers de l'endomètre, très inférieur au syndrome de Lynch. Une augmentation modérée du risque de cancer de l'endomètre a parfois été associée aux mutations constitutionnelles des gènes BRCA, responsables des formes héréditaires des cancers du sein et de l'ovaire, mais ceci est incertain et les données sont contradictoires. Il est possible que l'augmentation du risque rapportée dans certaines études soit à mettre sur le compte du traitement adjuvant par tamoxifène chez les femmes atteintes d'un cancer du sein [46].

6. Tamoxifène :

Le tamoxifène est un anti œstrogène de synthèse, a fait la preuve de son efficacité dans le traitement adjuvant du cancer du sein hormonodépendant [47–48].

Son mécanisme d'action à la fois œstrogène agoniste chez les femmes ménopausées et œstrogène antagoniste chez les femmes préménopausées.

Plusieurs études ont démontré que le tamoxifène adjuvant prolongé entraîne une augmentation du le risque d'adénocarcinome de l'endomètre [47–48–49–50].

Le risque de cancer de l'endomètre est évalué à environ 3,8 cas pour 1000 avec le tamoxifène versus 1,9 cas pour 1000 sans tamoxifène [51]. Le risque augmente avec l'âge de la patiente et la durée du traitement.

Plus récemment, la notion de durée d'exposition est corrélée à la dose de principe actif reçue par les patientes. À ce titre, van Leeuwen et al ont estimé que le seuil de traitement de deux ans correspond à une dose cumulée de 15 g de tamoxifène [52].

Le pronostic de ces cancers serait plus péjoratif [48,53].

Aucun bénéfice clair n'a été démontré pour la surveillance systématique de l'endomètre chez les patientes asymptomatiques sous tamoxifène [49].

Dans notre série, aucune patiente n'avait reçu le tamoxifène.

7. Diabète :

Les femmes diabétiques ont un risque accru de développer un cancer de l'endomètre [54].

L'obésité représente une grande partie de ce risque [55,6].

Le diabète de type II, bien que fortement associé à l'obésité, est un facteur de risque indépendant pour le cancer de l'endomètre

L'insulinorésistance rendait compte de l'augmentation du risque par le biais de l'hyper-insulinémie qui est associée à une activation des voies de signalisation PI3 k/ Akt et Ras/MAPK consécutive à la fixation de l'insuline au récepteur de l'IGF-1 (insuline-like Growth Factor 1) [56–57].

Dans notre série, 32,14% de nos patientes étaient diabétiques.

8. L'HTA :

L'hypertension artérielle est considérée comme un facteur de risque du cancer de l'endomètre [54,29].

Selon certains auteurs, l'HTA est dû à l'âge avancé, à l'obésité et aussi au diabète [58].

Dans notre série 39,28% des patientes étaient hypertendues.

9. Ménarche précoce et ménopause tardive :

La ménopause tardive constitue un facteur de risque déterminant [59].

Dans certaines études, la ménarche précoce est associé à un risque élevé du cancer de l'endomètre [60, 61,62], alors que dans d'autres études, elle ne semble pas jouer un rôle dans le risque de survenue du cancer de l'endomètre [63–64].

Selon une étude, le risque de cancer de l'endomètre était inversement associé à l'âge à la ménarche (OR = 0,7, IC 95% = 0,5–1,0, pour > ou = 14 vs <12 ans), et directement associé à l'âge à la ménopause (OR = 1,8, IC 95% = 1,1–2,7, pour > ou = 55 vs <50 ans) [65].

L'âge tardif des premières règles est un facteur endogène protecteur vis-à-vis des 2 types de cancers de l'endomètre en cas de premières règles à plus de 15 ans pour les tumeurs de type 1 et de type 2 [66].

Dans notre série, 96,5 % des patientes étaient ménopausées au moment du diagnostic rejoignant les données de la littérature.

C. Les cofacteurs protecteurs :

1. Tabac :

Le tabac aurait un effet protecteur augmentant avec la durée et l'intensité du tabagisme. Le tabac réduit l'activité œstrogénique au niveau cellulaire en altérant le métabolisme des œstrogènes, et surtout la survenue plus précoce de la ménopause [67].

Le tabagisme est associé à une réduction du risque de cancer de l'endomètre chez les femmes ménopausées, mais pas préménopausées [68].

Dans notre série, aucune de nos patientes n'avait d'habitude tabagique.

2. Contraceptifs oraux :

Avant 1976, l'utilisation d'une contraception orale séquentielle dans laquelle l'œstrogène est dominant était associée à un risque accru de cancer de l'endomètre [69]. L'utilisation de contraceptifs oraux (CO) œstrogène-progestatifs a diminué le risque de CE de 30 à 40% dans les grandes études épidémiologiques, et la réduction du risque a persisté pendant des années après l'arrêt [70–71].

Le lévonorgestrel peut avoir un effet protecteur contre la transformation maligne de l'endomètre [72].

3. Âge avancé à la dernière naissance :

Selon une méta-analyse [73], la maternité à un âge avancé est associée à un risque plus faible de cancer de l'endomètre, indépendamment de la parité ou d'autres facteurs.

La raison pour laquelle la vieillesse est protectrice n'est pas connue ; nous supposons que des niveaux élevés de progestérone pendant la grossesse peuvent être un facteur de protection important à mesure que les femmes vieillissent [12].

4. Multiparité :

La grossesse confère une protection contre le cancer de l'endomètre par interruption de la stimulation continue de l'endomètre.

La nulliparité est donc un facteur de risque pour le cancer de l'endomètre [62, 74,5].

Selon Yazbeck [75], 89% des femmes atteintes du cancer de l'endomètre sont nullipares.

À l'inverse, la multiparité est un facteur protecteur dont l'impact est conditionné à la fois par le nombre de grossesses et par l'âge.

Dans le travail de Setiawan et al., la réduction du risque associée à la multiparité était observée pour les tumeurs de type 1 et pour les tumeurs de type 2 respectivement pour une multiparité plus 4. Les femmes qui accouchent à 40 ans ou plus ont un risque diminué de 44% de cancer de l'endomètre, par rapport aux femmes qui ont leur dernier enfant dans la vingtaine [28].

L'infertilité serait un facteur de risque modéré pour le cancer de l'endomètre.

Le risque est plus élevé chez les femmes avec une infertilité résultant des facteurs ovariens, notamment chez les patientes présentant des cycles anovulatoires persistants ou une infertilité hormonale. Le traitement médical pour l'hypofertilité implique principalement l'utilisation d'agents stimulant les ovaires, dont les modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (MSRO), tels que le citrate de clomifène, les gonadotrophines, les agonistes et les antagonistes de la gonadolibérine (GnRH), ainsi que la gonadotrophine chorionique humaine. Les médicaments stimulant les ovaires agissent directement ou indirectement sur l'endomètre (la muqueuse de l'utérus) [76].

Dans notre série, vingt patientes sont multipares, six patientes sont nullipares, et deux patientes primipares.

5. Activité physique et alimentation :

Des études ont observé une diminution du risque du cancer de l'endomètre avec une augmentation de l'activité physique [77–78].

La chirurgie bariatrique est associée à une diminution du risque de cancers hormonaux [79].

Des études comparatives ont noté qu'une diminution du risque d'EC proportionnelle à la quantité de café consommée [80].

Une étude a montré que la consommation de thé peut réduire le risque de cancer de l'endomètre [81]. Tandis qu'une autre a suggéré que la consommation de thé vert était plus protectrice que la consommation de thé noir [82].

6. L'allaitement maternel :

Selon une méta-analyse de 17 études, l'allaitement permet de réduire 11% du cancer de l'endomètre par rapport aux femmes non allaitantes [83].

II. Etude clinique :

A. Circonstances de découverte :

- Les métrorragies post-ménopausiques ou péri-ménopausiques constituent le maître symptôme, elles sont faites de sang noir avec des caillots, elles sont en règle spontanées, indolores, irrégulières, souvent abondantes et répétées. Quel que soit l'abondance et la persistance des métrorragies, elles doivent être systématiquement explorées [84]. Dans notre série, 96,4% de nos patientes présentaient des métrorragies post-ménopausiques.
- Les leucorrhées habituelles peuvent revêtir le type de la simple hydorrhée, mais affectent le plus souvent le caractère de la leucopyorrhée et même la pyorrhée qui, souvent en rétention, s'expulse par des coliques utérines douloureuses. Elles sont fréquemment accompagnées de pertes sanguines qui leur donnent une

coloration rosée, même roussâtre et fétide. Dans notre série 42,8% des malades présentaient des leucorrhées post ménopausiques.

- Douleurs pelviennes : pouvant être à type de pesanteur, à cause de l'extension locorégionale de la tumeur, ou alors des douleurs en rapport avec une infection endométriale. Elles sont de survenue tardive, et traduisant en général une forme évoluée. Ce symptôme est retrouvé chez 21,4% de nos patientes.
- Découverte fortuite : imagerie, examen anatomopathologique d'une pièce d'hystérectomie, frottis cervicovaginal de dépistage. Aucune découverte fortuite n'a été enregistrée dans notre série.
- Le cancer n'est que rarement révélé par une métastase prévalente ou des signes de compression pelvienne.
- Troubles urinaires par compression : à type de pollakiurie, dysurie, impériosité mictionnelle.
- Troubles digestifs par compression : à type de ténesme, épreintes, faux besoins, fausse diarrhée, alternance constipation-diarrhée
- Distension abdominale avec masse abdominale : signe moins fréquent,
- Autres symptômes : une altération de l'état général : un amaigrissement, une asthénie physique, une anorexie globale et un syndrome anémique.
- Dans notre série, 2 patientes présentaient des signes urinaires et digestifs, et 2 patientes avaient des signes d'anémie.

B.L'interrogatoire :

Recherche des facteurs de risques ainsi qu'une prédisposition héréditaire, les antécédents et comorbidités, une altération de l'état général, d'autres signes fonctionnels.

C. Examen clinique :

1. Examen général :

- L'appréciation de l'état général : Poids, tension artérielle, existence d'une anomalie métabolique ou de symptômes digestifs associés.
- On peut observer une altération de l'état général ou encore un syndrome anémique chronique dû à la déplétion sanguine prolongée (inconstants).

2. Examen gynécologique :

Il est souvent pauvre, et peut être difficile après la ménopause en raison de l'atrophie vulvo-vaginale et une obésité souvent marquée.

- Inspection de la trophicité vulvo-vaginale témoin de l'imprégnation œstrogénique.
- L'examen au spéculum retrouve souvent un col sain, avec parfois une glaire sanguinolente et des saignements provenant de l'endocol.
- Le toucher vaginal combiné au palper abdominal retrouve un utérus soit peu modifié, soit augmenté de volume, mou et sensible.
- Le toucher rectal recherche l'envahissement des paramètres, la cloison recto vaginale, et des nodules au niveau du cul de sac de douglas traduisant une carcinose péritonéale.

3. Examen somatique :

Doit être systématique, comprend l'exploration des aires ganglionnaires, la palpation du foie, la recherche d'une ascite, et l'examen des seins. Si le diagnostic est tardif, en phase métastatique, l'examen clinique peut retrouver une ascite, une hépatomégalie ou des adénopathies inguinales ou sus claviculaires.

Examen physique complet (cardiaque, pulmonaire etc.).

III. Etude paraclinique :

A. Bilan diagnostique :

Le rôle de l'imagerie est d'évaluer l'extension locorégionale de la tumeur afin d'estimer en préopératoire le risque d'envahissement ganglionnaire et aider à planifier l'intervention chirurgicale. L'IRM avec injection et séquences de diffusion est l'examen de référence dans cette indication, avec de bonnes performances pour l'évaluation de l'extension au myomètre et au stroma cervical [85].

Différentes techniques d'imagerie ont été évaluées dans la stadification préopératoire du cancer de l'endomètre. Bien que la méta-analyse de Kinkel et al. [86] ne retrouve pas de différence significative entre l'imagerie par résonance magnétique, le scanner et l'échographie, cependant l'IRM semble avoir de meilleur résultat, avec une précision variant de 83 à 92 % selon des études [87].

Il n'y a aucune différence dans les diagnostics de stadification de l'échographie transvaginale et de l'imagerie par résonance magnétique.

D'autres investigations sur la performance échographique et l'IRM montrent une sensibilité similaire pour les deux techniques [88,89].

D'autres techniques sont en cours d'évaluation, telles que l'hystérosonographie, l'échographie 3D et le PET-scanner [90].

Quel que soit le type d'imagerie réalisé, les pathologies bénignes endo-utérines (polype, adénomyose ou fibrome) sont reconnues pour être un facteur de mauvaise estimation de l'épaisseur endométriale et de l'envahissement myométrial. L'obésité est également retenue comme facteur de risque de mauvaise interprétation de l'imagerie [91].

En l'état actuel des connaissances, aucune modalité d'imagerie ne peut pour l'instant remplacer l'examen anatomopathologique, qui reste le gold standard.

1. L'échographie pelvienne :

L'exploration échographique débute par une étude sus-pubienne afin de ne pas méconnaître une pathologie pelvienne à développement abdominal. La voie endovaginale est l'examen de choix, afin d'étudier la cavité utérine d'une part, et le myomètre adjacent d'autre part. Elle permet, de plus, d'étudier dans le même temps les annexes.

L'échographie pelvienne reste un examen peu onéreux, accessible et très fiable, pour explorer l'utérus et les annexes.

L'échographie est l'examen recommandé en première intention dans l'exploration des métrorragies post-ménopausiques permettant d'exclure une pathologie endométriale.

L'échographie pelvienne permet d'apprécier l'épaisseur de la muqueuse utérine, d'évaluer la taille tumorale, d'exclure une extension ovarienne ou une pathologie ovarienne associée et d'évaluer l'infiltration myométriale et cervicale. L'échographie est alors un élément important dans l'évaluation préopératoire des cancers de l'endomètre.

Sa sensibilité est excellente notamment pour les tumeurs de bas grade histologique. En cas d'invasion profonde et/ou de grade histologique élevé, le risque de sous-estimation échographique augmente.

SHIPLEY et al. [92] retrouvent une corrélation entre un volume tumoral supérieur à 20ml et une invasion profonde dans 64% des cas.

Dans la littérature la sensibilité, la spécificité, la VPP et la VPN de l'échographie pelvienne dans la détection des pathologies endométriales sont variables selon les auteurs (Tableau 10).

**Tableau 10 : Principales études de l'extension myométriale profonde par
échographie endovaginale**

Auteur	N (cas)	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)	Diagnostic exact (%)
Shipley , 1992 (92)	50	58	92	70	87	84
Yamashita, 1993(93)	40	77	93	83	89	88
Lehtovitra , 1994(94)	78	95	85	71	98	88
Artner , 1994 (95)	69	100	97	97	100	99
Weber,1995 (96)	80	89	83	73	94	85
Gabrielli , 1996 (97)	67	88	71	66	91	78
Olaya , 1998 (98)	60	94	85	71	97	88
Fishman,2000 (99)	91	88	83	74	92	85
VanDoorn ,2002 (100)	93	79	72	61	86	74
Yazbeck , 2003 (101)	61	70	91	86	80	82

Certaines études suggèrent que l'échographie trans-vaginale réalisée par un opérateur entraîné aurait une sensibilité similaire à celle de l'IRM pour l'évaluation de l'atteinte myométriale et cervicale [102–103].

Ainsi, l'échographie est considérée comme un moyen de dépistage et non de diagnostic des pathologies endométriales

En dehors d'une atrophie endométriale, il faudrait la coupler à l'hystéroscopie, afin d'augmenter la sensibilité dans la détection des lésions endo-cavitaires.

Etude de l'épaisseur de l'endomètre : L'étude de l'endomètre constitue une étape importante dans l'exploration des métrorragies post ménopausiques. En effet chez une femme ménopausée , une mesure de l'épaisseur de l'endomètre peut faire la part entre patientes à haut ou bas risque de cancer de l'endomètre.

Plusieurs auteurs ont évalué l'échographie dans la stadification préopératoire du cancer de l'endomètre [104,105,93]. Les résultats rapportés ne tiennent pas compte du grade histologique de la tumeur dans la plupart des cas.

Weber et al. [106] associent aux critères morphométriques (épaississement endométrial et taille tumorale en particulier) des critères morphologiques, permettant d'augmenter la sensibilité de l'examen échographique préopératoire. Ces critères sont au nombre de trois :

- Interruption de la bande hypoéchogène sous endométriale ;
- Mise en évidence de prolongements digitiformes irréguliers échogènes envahissant le myomètre, l'extension superficielle au myomètre central étant repérée par une encoche focale et à un degré de plus par une pénétration diffuse ou localisée de l'hétérogénéité de la lésion endométriale elle-même.
- à un stade évolué, augmentation du volume de l'utérus.

Dans la littérature, les avis sont contradictoires ; plusieurs auteurs ont observé, dans leurs séries, des cas de cancer de l'endomètre avec une épaisseur de l'endomètre inférieure ou égale à 4 mm (variant entre 2 et 4 mm). Ces cas représentent toutefois une proportion très faible de l'ensemble de la série d'étude (0,1 à 1 %) [107]. Pour ces auteurs, l'hystéroscopie reste un examen essentiel et ce, même en absence d'épaississement à l'échographie [108,109].

Certains auteurs recommandent valeur seuil d'épaisseur de l'endomètre à 5 mm pour les explorations étiologiques des métrorragies post-ménopausiques. Ceux-ci avaient conclu qu'en cas d'épaisseur de l'endomètre inférieure à 5 mm, il n'est pas nécessaire de faire des examens complémentaires [110—111]. En revanche, d'autres auteurs ont recommandé de fixer la valeur seuil à 8 mm [112–113].

Pour Yildirim et al. [114] et Granberg et al. [115], l'incidence d'une pathologie endométriale augmente quand l'épaisseur de l'endomètre dépasse 5 mm, alors que le risque de carcinome augmente quand l'épaisseur de l'endomètre dépasse 8 mm chez les femmes ne recevant pas de traitement hormonal substitutif (THS).

Pour Okaro et Bourne [116], sans tenir compte de la prise ou non de THS, l'utilisation d'un seuil supérieur à 4 mm pour définir un endomètre anormal permet de dépister 96 % des femmes avec un cancer de l'endomètre, et 92 % des femmes avec une pathologie endométriale (hyperplasie, polype), avec des faux positifs respectifs de 39 et 19 %.

Selon Dorum et al. [117], une valeur seuil d'épaisseur de l'endomètre, utilisée seule, ne suffit pas pour exclure une pathologie endométriale. Pour ce groupe, l'échographie ne peut pas remplacer l'examen histologique dans l'évaluation de l'endomètre en cas de métrorragie post-ménopausique.

Gupta et al. [118] sont du même avis. Granberg et al. [115] ont conclu que l'EEV est particulièrement intéressante chez les femmes ménopausées sans traitement hormonal et chez lesquelles l'épaisseur de l'endomètre est en moyenne de 3,2 mm (par voie vaginale, coupe longitudinale comportant les deux feuillets).

Si l'on admet une valeur seuil de 5 mm pour le dépistage des lésions endométriales et, en particulier, celui du cancer de l'endomètre, l'EEV a une sensibilité et une spécificité élevées, comprises entre 95 et 100 % pour Granberg et al. [115] et Cacciatore et al. [119], alors que la sensibilité, la spécificité et la VPP sont respectivement de 100, 96 et 87,3 % pour Roger et al. [120].

Enfin, et d'après nos résultats et celles de certains auteurs [111,119,121], on peut recommander une valeur seuil d'épaisseur de l'endomètre de 5 mm pour les explorations étiologiques des MPM.

L'échographie pelvienne par voie endovaginale et sus-pubienne a été réalisée chez toutes nos patientes, elle a objectivé une image intra cavitaire dans 78,6% des cas, et un épaissement myométrial suspect dans 21,4% des cas.

2. L'échographie doppler :

En cas d'anomalie identifiée ou suspectée en mode B ou pour conforter la négativité de l'examen, le Doppler couleur peut être utilisé pour améliorer les performances diagnostiques de l'échographie.

L'écho-doppler constitue un argument diagnostic supplémentaire pour affiner l'étude de l'extension au myomètre par échographie.

Le cancer de l'endomètre s'associe à une hypervascularisation voire une néovascularisation endométriale et sous-endométriale, avec une diminution des index de résistance (IR) et des index de pulsatilité de l'artère utérine, ainsi qu'une perte de l'encoche protodiastolique.

Le rôle du Doppler pulsé ou couleur dans l'évaluation de l'invasion myométriale est controversé [122,123,124].

Dans les cas d'invasion myométriale profonde, les IR seraient plus bas, estimés à $0,38 \pm 0,07$, qu'en l'absence de cette invasion, ou lorsqu'elle est superficielle [125].

Selon Cheng [126], une diminution des IR à moins de 0,4 serait un bon facteur prédictif du risque d'adénopathie secondaire, mais, malheureusement, tous ces critères manquent de spécificité.

En revanche, le Doppler énergie (méthode plus sensible mais qui n'apprécie pas le sens des flux) serait plus intéressant en montrant directement les vaisseaux sous-séreux, permettant ainsi d'apprécier la progression de la tumeur par rapport à ces vaisseaux, et notamment la distance entre le front tumoral et cette couche vasculaire [124,127].

Dans la série de YAZBECK, la concordance du Doppler énergie avec l'examen histologique était de 86 % [101].

L'intérêt de l'écho-doppler réside actuellement dans le fait qu'il constitue un argument diagnostique supplémentaire pour affiner l'étude de l'extension au myomètre par échographie.

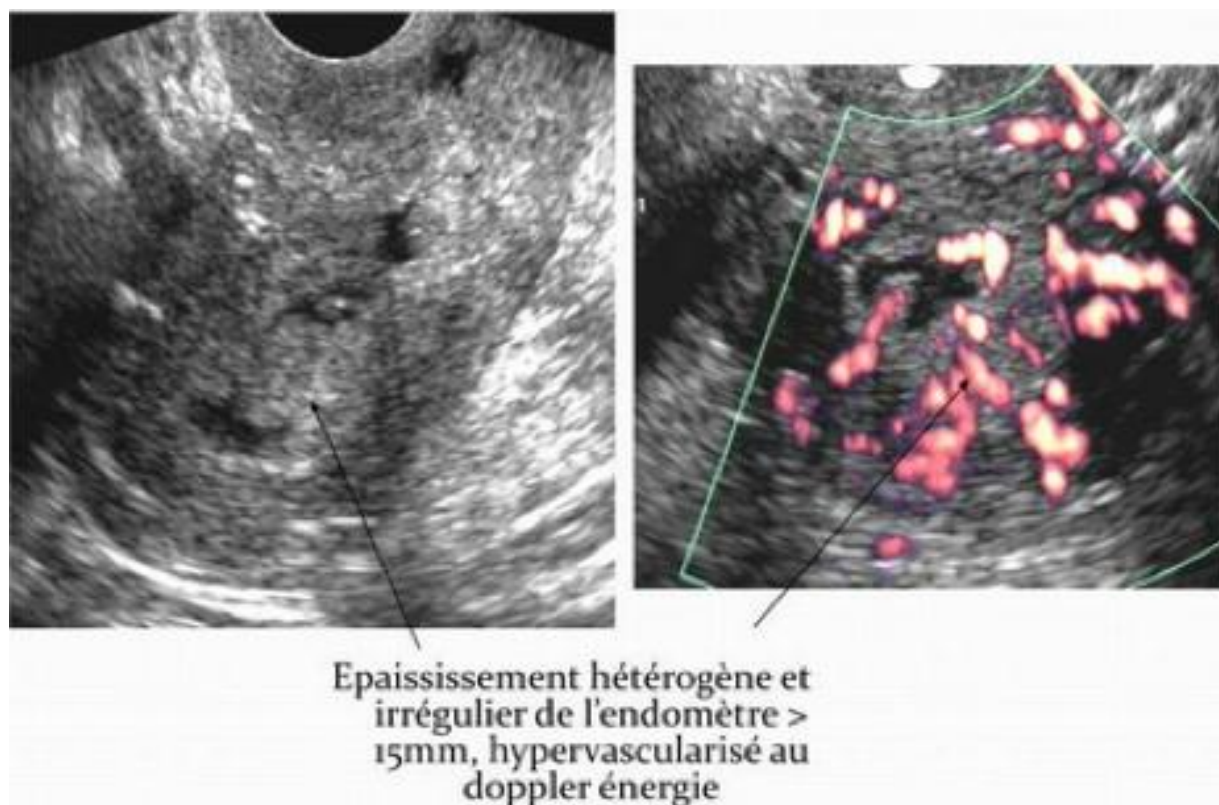


Figure 7 : Echographie pelvienne montrant un épaississement irrégulier de l'endomètre, hypervascularisé au doppler [128].

3. L'hystéroscopie :

L'hystéroscopie (HSP) est la technique d'exploration endocavitaire la plus fiable, qui peut être réalisée en ambulatoire.

Cet examen tend aujourd'hui à remplacer la classique hystérosalpingographie.

Elle permet de visualiser la lésion, d'apprécier son étendue en surface et de l'extension vers le col. Elle permet également d'orienter efficacement la réalisation des biopsies.

Un curetage biopsique étagé peut être réalisée en cas de doute.

On constate une tumeur bourgeonnante, polypoïde ou papillaire localisée, habituellement située au niveau d'une face, d'une corne ou du fond utérin, atteignant ou non l'orifice interne du col. Il peut s'agir dans d'autres cas d'une lésion ulcérée, infiltrant la paroi [129,13].

L'hystéroscopie doit être réalisée en dehors des périodes de saignements, en première partie du cycle si possible. Cette condition est parfois difficile à réaliser en cas de cycles irréguliers associés aux ménorragies [130-131].

L'hystéroscopie a montré des images suspectes chez toutes nos patientes.

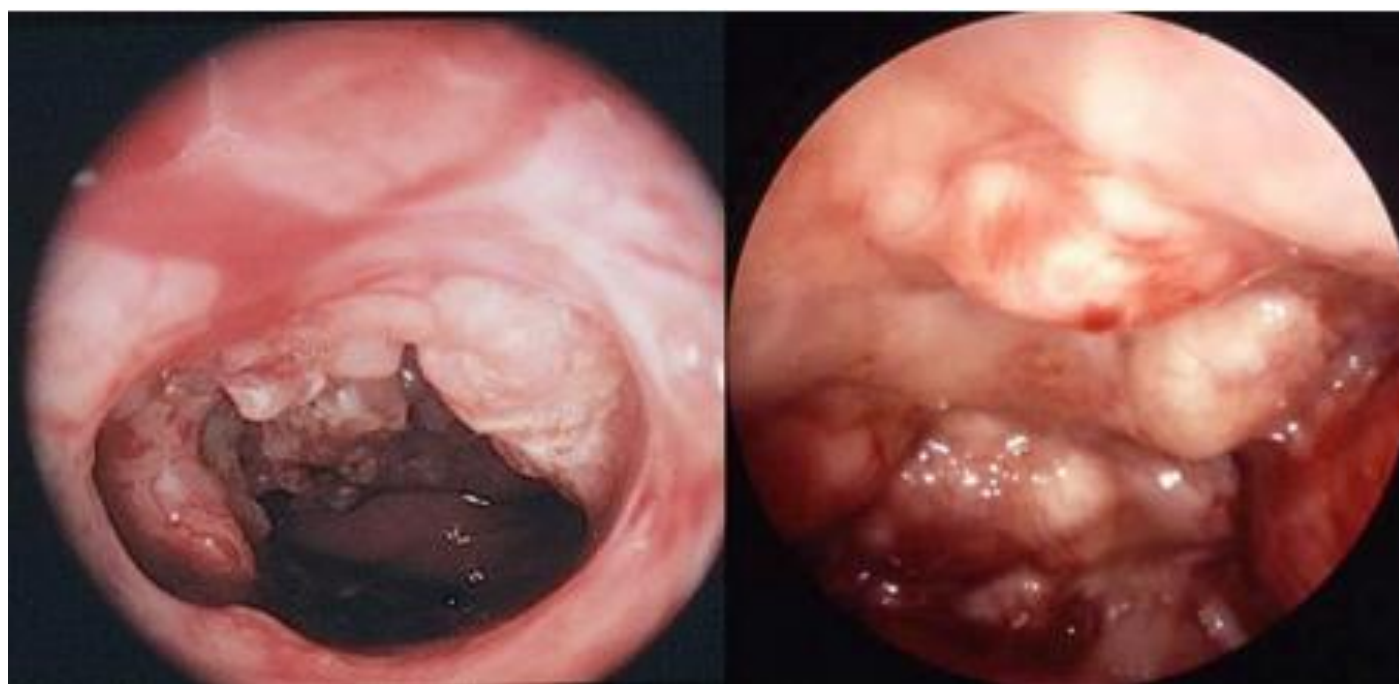


Figure 8 : Hystéroscopie montrant un cancer de l'endomètre [128].

4. Hystérosonographie :

Cet examen permet d'étudier la cavité utérine en réalisant une échographie pelvienne avant et après injection de sérum physiologique au sein de la cavité.

Le temps hystérosonographique apparaît particulièrement intéressant chez les patientes pour lesquelles il existe une mauvaise visualisation de l'endomètre par voie endovaginale [125]. L'irrégularité des contours endocavitaires et l'absence de distensibilité de la cavité utérine sont des éléments en faveur du cancer de l'endomètre [132].

Il existe un risque théorique de dissémination intrapéritonéale.

Examen impossible si sténose du col.

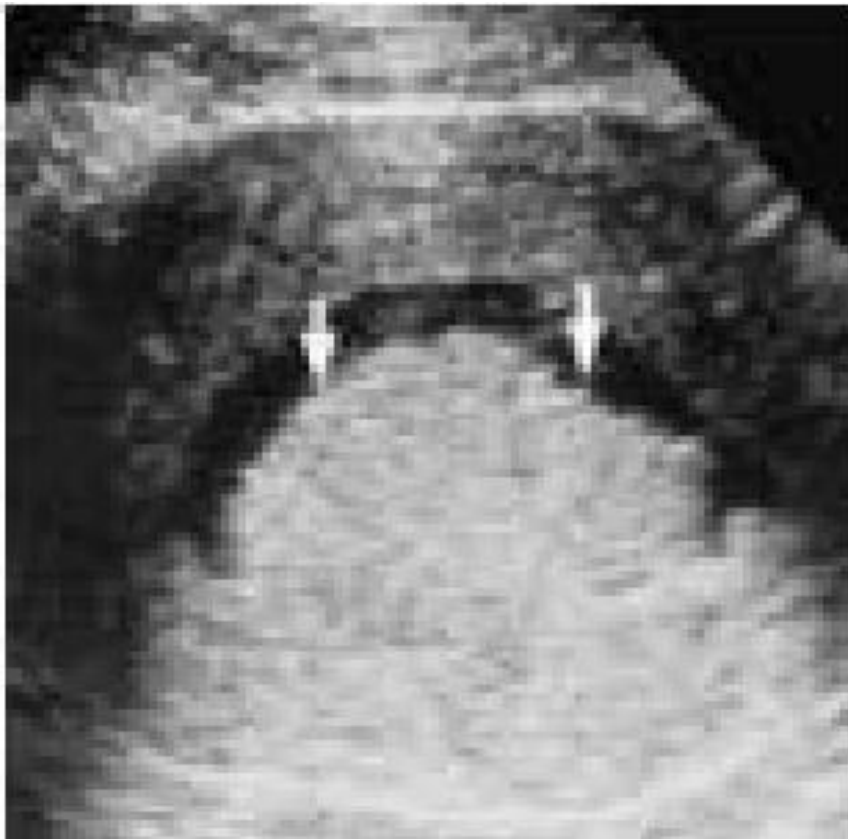


Figure 9 : Image hystérosonographique transvaginale transversale montrant une grande masse irrégulière (les flèches) se projetant du mur utérin postérieur au canal endoluminal (carcinome endométrial grade 2) [133]

5.L'hystérogographie ou hystérosalpingographie :

L'hystérogographie est la radiographie des cavités utérines et tubaires rendues opaques par l'injection à l'intérieur de l'utérus de produit de contraste.

Elle peut montrer une cavité utérine agrandie et surtout des signes directs : irrégularité localisée du fond ou d'un bord, lacune irrégulière du fond ou d'une corne, polype intra-cavitaire mais aux contours grignotés, au maximum un aspect hétérogène diffus à toute la cavité. Cet examen ne permet pas d'évaluer l'extension myométriale [129].

Elle a été l'examen de référence historique. Actuellement, l'hystérogographie n'est pratiquement plus pratiquée en raison de ses limites (son indication moindre depuis le développement d'une part de l'échographie en particulier endovaginale et d'autre part de l'hystéroscopie souple) et de son caractère invasif. Elle peut être la source de complications infectieuses.

A son début, elle précisera sa localisation en fournissant une image lacunaire correspondant à la présence de bourgeons néoplasiques (Figure 10–11).

Plus tardivement, l'extension se traduira par une image de défaut localisé souvent mal limitée ou un aspect nuageux, marécageux ou en « mie de pain » (Figure 12).

La concordance de l'hystérogographie avec l'hystéroscopie est de 50 à 70 % ; comparées aux résultats opératoires et anatomopathologiques, leur exactitude est respectivement de 50 et 86 % [134].

Aucune patiente n'a bénéficié de cet examen dans notre série.



Figure 10 : Hystérographie d'un adénocarcinome de l'endomètre au stade Ib
.Hystérométrie 11 cm. La tumeur est implantée sur le bord droit de l'utérus [135].

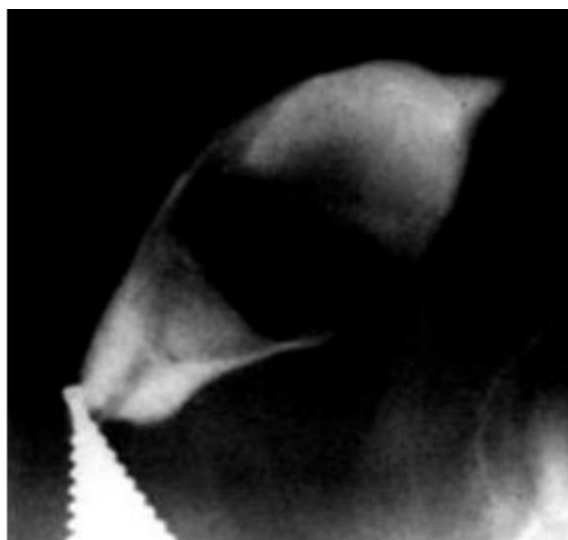


Figure11 : Hystérographie d'un adénocarcinome de l'endomètre au stade Ib , même
malade, cliché de profil [135].

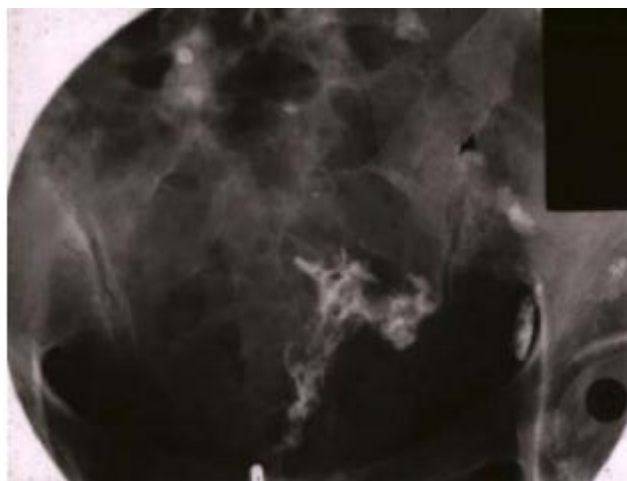


Figure 12 : Aspect de mie de pain [135].

6. Biopsie de l'endomètre :

Cette technique simple effectuée en ambulatoire permet d'obtenir de manière simple et rapide des informations sur la nature histologique des tissus endocavitaires.

Différents matériels sont disponibles sur le marché permettant d'aspirer un fragment d'endomètre (Canule Novak et pipelle de Cornier sont les plus utilisés).

La biopsie n'a de valeur que si elle est positive. Si elle est négative, une hystéroscopie avec curetage biopsique de l'endomètre (CBE) doit être programmée. La sensibilité et la spécificité sont respectivement de 91 % et 80 % [136].

Mais 15 % des patientes qui ont subi un curetage biopsique ont un grade histologique plus élevé lors de l'examen histologique définitif [137-138-139].

7. Cytologie cervico-vaginale et endométriale :

Peuvent être réalisées immédiatement dans le cabinet médical.

Les frottis cervico-vaginaux peuvent méconnaître un cancer de l'endomètre dans 30 à 40% des cas étant donné que le cancer de l'endomètre desquame peu, leur positivité indique en règle un cancer déjà évolué. Il est donc nécessaire d'effectuer le prélèvement directement dans la cavité utérine, sa fiabilité varie de 80 à 90% selon le matériel utilisé [140,141].

B. Bilan préthérapeutique :

Bien que la stadification définitive du cancer de l'endomètre soit postopératoire, il s'avère indispensable d'avoir une évaluation préalable par imagerie et par biopsie. En effet, cette évaluation préopératoire permet de réaliser une chirurgie appropriée au stade de la maladie [142].

Les recommandations européennes préconisent pour le bilan d'extension un examen clinique complet, une radiographie thoracique (qui peut être remplacée par une évaluation de l'étage thoracique sur le scanner thoraco-abdomino-pelvien si celui-ci a été réalisé), une échographie transvaginale (obligatoires) ainsi qu'une IRM pelvienne avec injection de produit de contraste et un scanner abdominal (non obligatoires). L'examen clinique doit également comprendre une évaluation des comorbidités et une évaluation gériatrique si nécessaire.

1. IRM :

Le rôle de l'IRM n'est pas de faire le diagnostic, mais d'effectuer le bilan d'extension le plus précis possible des cancers de l'endomètre histologiquement prouvés. (Pénétration du myomètre, envahissement ganglionnaire, extension cervicale).

C'est le seul examen qui évalue dans le même temps l'extension myométriale, cervicale et ganglionnaire locorégionale.

Une méta-analyse [86] comparant l'échographie, la tomodensitométrie et l'IRM comprenant une étude en pondération T2 et une étude dynamique lors de l'injection de contraste a montré la supériorité de cette dernière pour l'évaluation pré-thérapeutique des cancers de l'endomètre.

L'IRM permet une bonne évaluation de la profondeur de l'infiltration du myomètre. Selon une étude, l'IRM a une sensibilité de 89,19%, une spécificité de

88,97%, une valeur prédictive positive (VPP) de 67,35% et une valeur prédictive négative (VPN) de 97,99%. Pour l'atteinte cervicale, la sensibilité était de 75%, la spécificité de 92,35%, la VPP de 40,9%, et la VPN de 98,13% [143].

Dans certaines études, l'évaluation ganglionnaire avec une sensibilité allant jusqu'à 80 % et une spécificité pouvant atteindre 94% [144].

Une étude prospective montre que l'IRM pondérée T1 en contraste améliorée est nettement supérieure à l'échographie transvaginale et à l'IRM non pondérée T2 pour détecter l'invasion myométriale [93].

Dans l'article de Manfredi et al., les sensibilité et spécificité de l'IRM pour la détection des adénopathies pelviennes et lombo-aortiques étaient de 50 % et 95 % respectivement [145].

L'évaluation par imagerie IRM permet d'envisager la possibilité d'une chirurgie, la nécessité d'une lymphadénectomie pelvienne et/ou lombo-aortique et est donc largement utilisée dans cette indication [146].

Différents facteurs peuvent rendre l'évaluation de l'infiltration myométriale par IRM difficile : En cas de lésions d'adénomyose, des léiomyomes, d'utérus arqué, amincissement du myomètre du fait d'une tumeur volumineuse, infiltration au niveau des cornes utérines ou encore si le myomètre est fin, ce qui est fréquent chez les patientes âgées [85].

Le protocole IRM repose sur des séquences T2 incluant un plan oblique perpendiculaire à l'axe du corps utérin, T1 avant et après injection de gadolinium au temps tardif et des séquences de diffusion. Les séquences 3D avec reconstructions multiplanaires et les séquences de fusion T2/diffusion peuvent être utiles pour l'évaluation de l'extension au myomètre et au stroma cervical.

L'aspect des lésions en IRM est maintenant bien codifié. En pondération T2, elles présentent un signal intermédiaire entre l'hypersignal de l'endomètre et l'hyposignal de la zone jonctionnelle. En pondération T1, elles ne sont pas visualisées.

Lors de l'injection dynamique, la prise de contraste est inférieure à celle du myomètre normal permettant une meilleure visualisation des petites infiltrations sur les séquences réalisées entre 60 et 150 secondes après injection [144,147].

Les lésions in situ ne sont pas visualisées en IRM : l'endomètre apparaît normal.

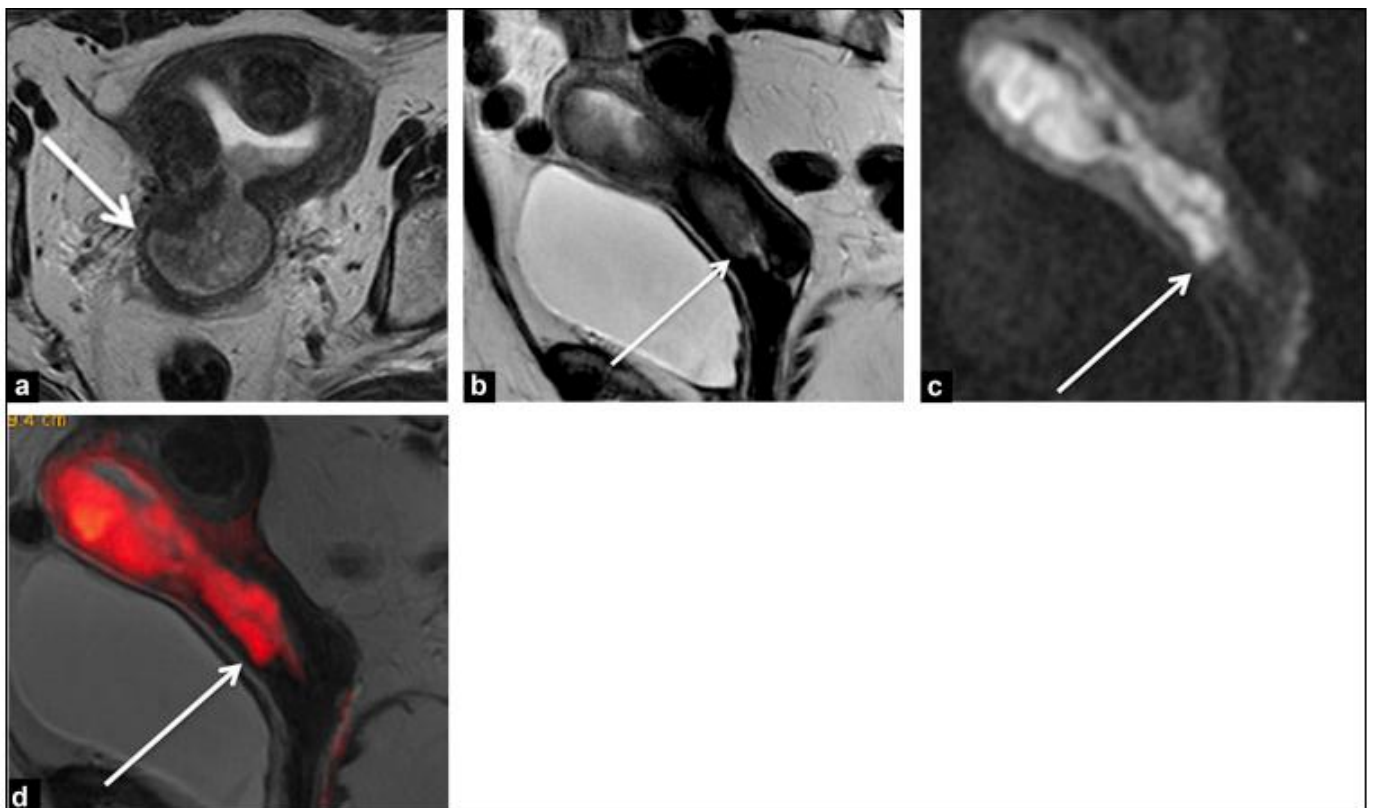


Figure 13 : Stade FIGO II : cancer de l'endomètre s'étendant au stroma cervical : a : interruption de l'hyposignal de l'anneau fibreux du col par la tumeur en T2 oblique perpendiculaire à l'axe du col. En complément d'une séquence T2 sagittale (b), les séquences de diffusion (c) et de fusion (d) confirment l'envahissement du stroma cervical [85].

Pour l'évaluation de l'extension locorégionale en IRM :

- Les lésions au stade IA sont limitées à la cavité endométriale, la zone jonctionnelle est intacte et, si elle est mal visualisée en pondération T2, l'interface myomètre–endomètre est parfaitement régulière lors de l'injection.
- Au stade II : L'extension au stroma cervical se traduit sur les séquences T2 par interruption de l'hyposignal de l'anneau fibreux de col par la tumeur et par la présence d'un hypersignal au sein du stroma cervical sur les séquences de diffusion.
- Au stade IIIA, l'extension à la séreuse se traduit par une interruption de l'hyposignal de la séreuse en T2, par un aspect irrégulier des contours de l'utérus et une perte de l'anneau de rehaussement périphérique du myomètre en T1 après injection. L'IRM permet d'identifier des lésions tumorales ovariennes avec ou sans atteinte de la séreuse.
- Au stade IIIB, il existe une extension aux paramètres, qui se traduit sur les séquences T2 obliques par l'interruption de l'anneau fibreux du col utérin et par l'existence d'une infiltration et/ou la présence de tumeur dans le paramètre, ou une extension au vagin qui se traduit par l'interruption de l'hyposignal de la paroi vaginale sur les séquences T2. Au stade IIIC, l'IRM peut mettre en évidence des adénomégalias pelviennes (IIIC1) et/ou lombo–aortiques sous–rénales (IIIC2) de plus de 1 cm de petit diamètre.
- Stade IVA : L'extension à la paroi de la vessie se traduit par une interruption de l'hyposignal des parois par le signal intermédiaire de la tumeur T2.
- tade IVB : Des lésions péritonéales peuvent être vues à l'étage pelvien mais l'extension thoracique et hépatique sera évaluée au mieux par tomodensitométrie.

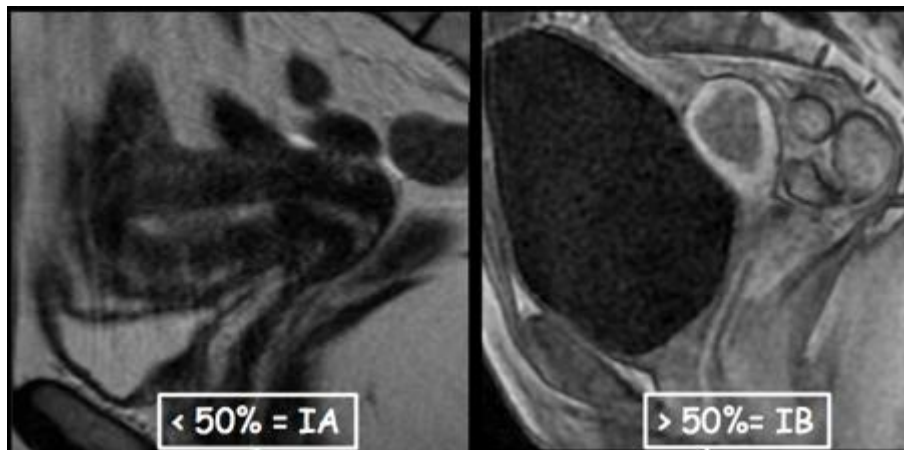


Figure14 : Stade I [148].

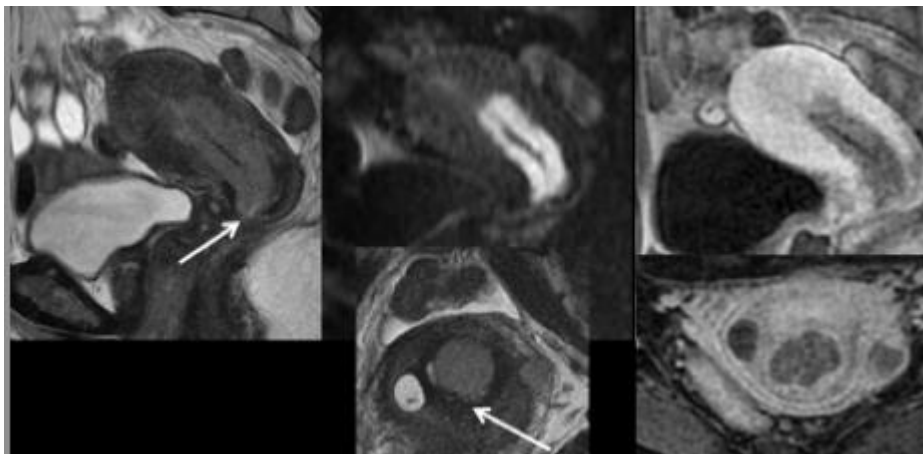


Figure15 : Stade II, extension au col : atteinte du stroma endométrial [148].

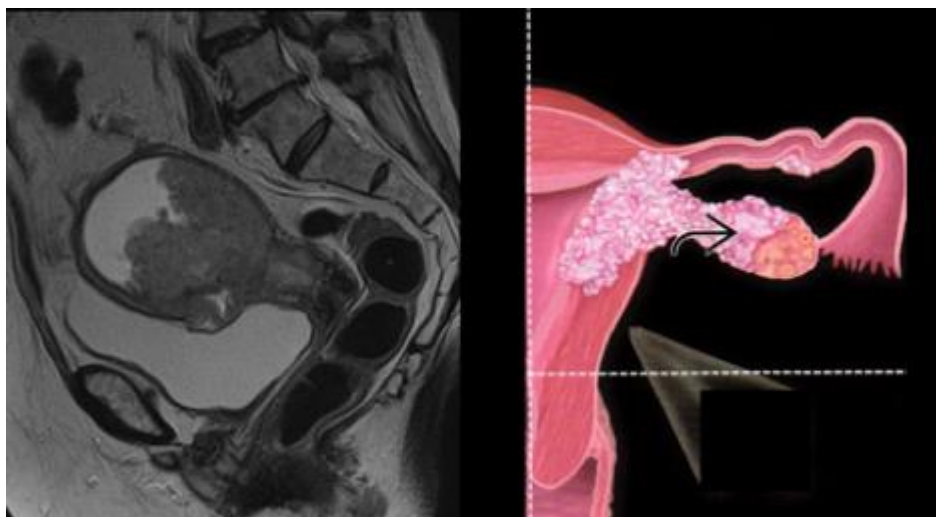


Figure16 : Stade III A : Atteinte de la séreuse utérine/annexes [148].

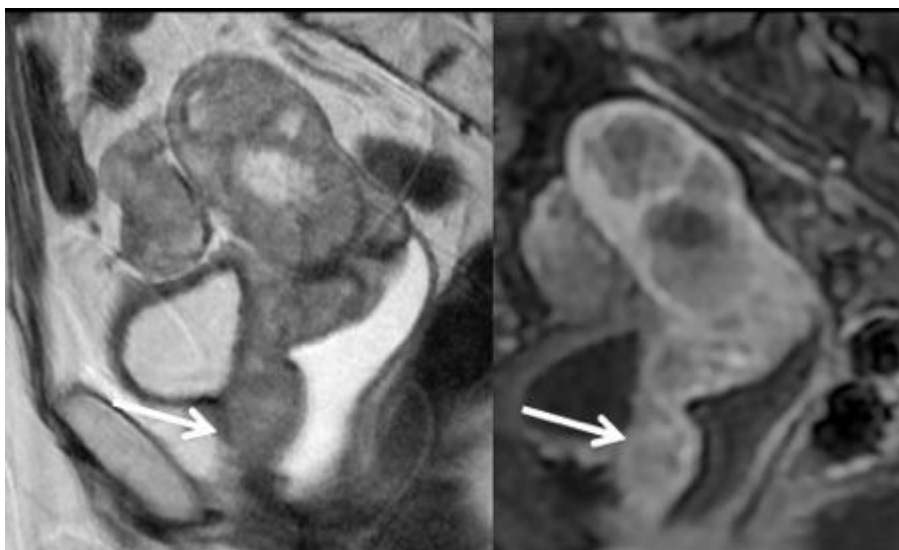


Figure 17 : Stade IIIB : Extension directe au vagin [148].



Figure 18 : Stade IIIB : Métastase vaginale [148].

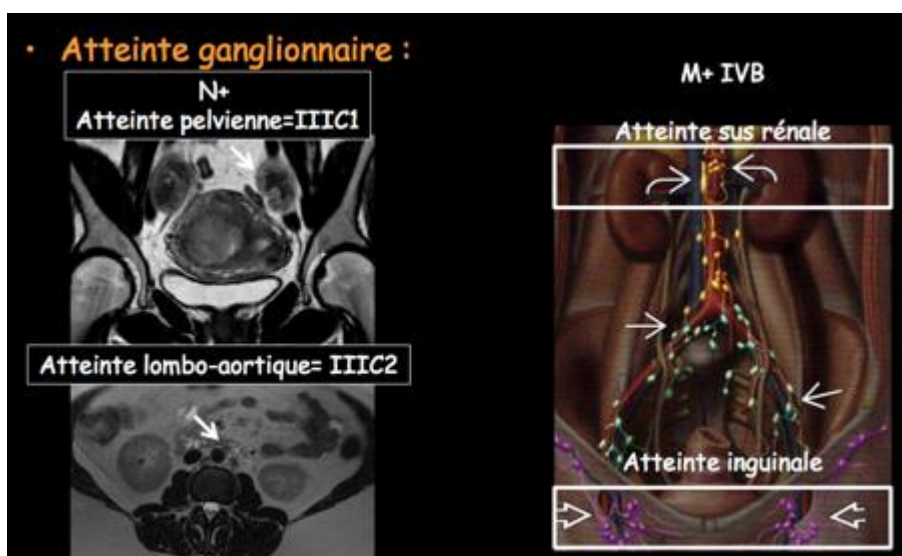


Figure 19 : Stade IIIC /IVB [148].



Figure20 : Stade IVA : Extension à la vessie ou le rectum [148].

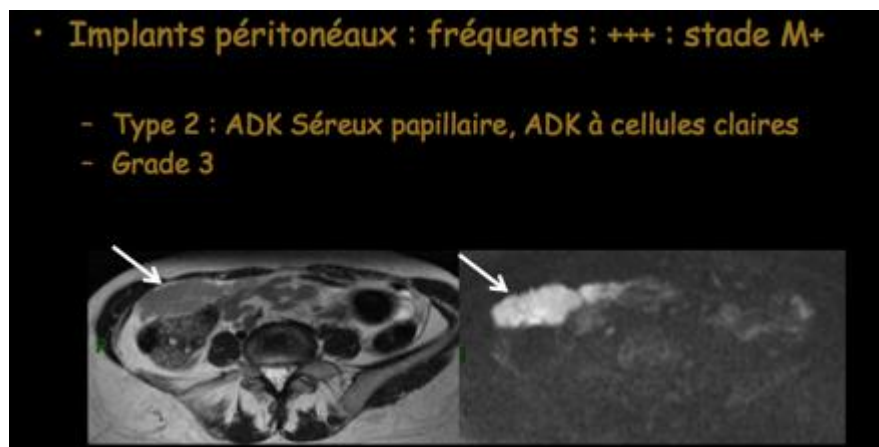


Figure21 : Stade IVB [148].

2. A distance :

2.1. La radiographie thoracique :

Elle est systématique à la recherche d'images pathologiques évoquant des métastases pulmonaires. Elle pourrait être complétée par une TDM thoracique.

2.2. L'échographie abdominale :

Elle permet assez souvent le diagnostic positif de l'extension extra-utérine de la tumeur. Elle permet de rechercher des métastases péritonéales, hépatiques ou ganglionnaires.

2.3. Urographie intraveineuse :

Indiquée en cas de signes d'appel urinaires, elle permet de rechercher des signes d'envahissement du bas appareil et le retentissement sur le haut appareil urinaire.

Dans notre série, aucune patiente n'avait bénéficié de cet examen complémentaire.

2.4. TDM-TAP :

Le scanner est peu performant aussi bien dans la détection tumorale que la caractérisation tissulaire. Il permet de préciser les rapports de la tumeur avec les organes de voisinage, d'explorer les aires ganglionnaires et de suspecter une carcinose péritonéale.

La tomodensitométrie n'est pas le meilleur examen pour l'exploration de la pathologie utérine, mais l'accès au scanner est souvent plus facile et rapide que l'accès à une IRM [149].

Le scanner thoraco-abdomino-pelvien reste une technique alternative en cas de contre-indication à l'IRM pelvienne

Le scanner est un outil performant dans le bilan d'extension, en particulier au niveau thoracique, il est systématique pour le type II [149].

Le principal intérêt du scanner est la détection des métastases à distance, en particulier au niveau pulmonaire car elles ne sont pas explorées par l'IRM abdomino-pelvienne [150].

La TDM-TAP est révélée normale chez toutes nos patientes.

2.5. PET-SCAN :

La tomographie par émission de positrons (TEP) est une nouvelle modalité d'imagerie de médecine nucléaire, elle est encore peu répandue., utilisant comme produit radiopharmaceutique un analogue radioactif du glucose, ou le fluorodesoxyglucose, le (18F) -fluorodésoxy-glucose (FDG) avec ou sans tomодensitométrie (CT).

Le tissu cancéreux consomme davantage de glucose et devient plus radioactif que les tissus sains, il est alors localisé sur les images obtenues grâce à une machine TEP, chaque coupe en TEP est fusionnée avec la coupe correspondante de TDM [151].

L'étude de HOROWITZ [152] rapporte une sensibilité de détection de l'extension ganglionnaire pelvienne et abdominale de 67% et une spécificité de 94%

D'après ANTONSEN.S et al. [153], il est indiqué dans le bilan d'extension si la tumeur est de stade III/IV.

Aucune de nos malades n'avait bénéficié de cet examen.

3. Intérêt des marqueurs tumoraux dans le bilan d'extension :

Bien que des examens simples comme la réalisation d'une cytologie cervicale ou le dosage du CA 125 puissent donner une indication sur l'extension de la maladie, ils n'ont de valeur qu'en cas de positivité.

L'antigène cancer (CA) 125 est utilisé dans le cadre de la surveillance de routine, il n'existe aucune preuve de haute qualité que la surveillance du CA 125 améliore les résultats.

L'élévation préopératoire du marqueur tumoral CA125 est un test très simple pour détecter les patientes atteintes d'un adénocarcinome endométrial de stade plus avancé [154,155,156], il est fortement corrélé à l'envahissement ganglionnaire paraaortique [157].

L'élévation postopératoire du CA125 est un facteur pronostique indépendant pour une mauvaise survie [155].

La lymphadénectomie pelvienne voire aortique se rend nécessaire chez les patients dont le taux de CA 125 est élevé et dont la cytologie gynécologique est anormale [157].

Pour OLT [158] l'association MCSF (Macrophage Colony Stimulating Factor) et CA125 permet de prédire l'envahissement extra utérin de la tumeur.

L'étude de SCAMBIA [159] montre également que la CA125 permet de prédire l'extension du cancer de l'endomètre en association avec le CA15.3.

C. Bilan d'opérabilité :

Il consiste à rechercher la présence des tares viscérales. Compte tenu des facteurs épidémiologiques, le cancer de l'endomètre est un cancer de la femme âgée avec association souvent d'une tare : obésité, diabète, HTA, insuffisance cardio vasculaire. Avec le progrès de l'anesthésie réanimation, le taux d'opérabilité reste élevé malgré ces facteurs, il varie de 75 à 96% dans les stades I et 65 à 80% pour les stades II [160].

Le bilan d'opérabilité comporte : un examen cardiovasculaire, un bilan biologique (NFS, Groupage, Ionogramme, TP-TCA), une radiographie pulmonaire, un électrocardiogramme (ECG) et une visite pré anesthésique.

Ce bilan était normal chez toutes nos patientes, et l'opérabilité était à 100% dans notre série.

IV. Facteurs pronostiques

L'identification des facteurs pronostiques permet de déterminer l'évolution de la maladie et fournit des éléments importants à la décision thérapeutique

L'apport de ces facteurs sur la décision médicale est modeste car ils modifient la stratégie thérapeutique initiale qui reste la chirurgie si l'état physique le permet et la radiothérapie en alternance.

Ils présentent un intérêt pour la détermination du traitement adjuvant.

Au-delà de l'histologie et du stade, d'autres facteurs peuvent être utilisés pour définir le rôle du traitement adjuvant :

A. CARACTERISTIQUES DES PATIENTES :

1. Age :

Plusieurs études retrouvent ce facteur avec un pronostic plus défavorable lorsque la patiente est plus âgée.

L'âge avancé dans le cancer de l'endomètre a des effets indésirables sur la survie [161].

Le pourcentage de décès et de récurrences augmente avec l'âge en raison de l'augmentation du risque chirurgical avec l'âge, mais aussi l'augmentation du taux des formes indifférenciées [162].

L'association entre l'âge et le pronostic peut être illustrée par les données du protocole 33 du Gynecologic Oncology Group (GOG), dans lesquelles les taux de survie relative à 5 ans pour les femmes atteintes d'un cancer de l'endomètre clinique de stade I et II stratifiés par âge étaient les suivants [163] :

– ≤40 ans – 96%

– 41 à 50 ans – 94%

– 51 à 60 ans – 87%

-61 à 70 ans – 78 %

-71 à 80 ans – 71%

-≥ 80 ans – 54%

2. Ménopause :

Des études retrouvent ce facteur comme indépendamment lié au pronostic [164,165].

La survenue de l'atteinte cancéreuse après la ménopause est de pronostic plus défavorable.

3. Facteurs raciaux :

Les femmes noires non hispaniques ont des taux d'incidence significativement plus élevés de cancers de l'endomètre agressifs (carcinomes séreux, à cellules claires, endométrioides de haut grade et tumeurs mullériennes mixtes malignes TMMM) par rapport aux femmes blanches non hispaniques et ont une mortalité sur cinq ans plus élevés à presque tous les stades et sous-types du cancer de l'endomètre. [5,166,167,168].

Cependant, la pire survie est expliquée par des données émergentes suggérant qu'au moins dans les cancers séreux utérins, les noirs ont une fréquence plus élevée de récepteur de facteur de croissance épidermique humain surexprimé ou amplifié 2 (HER2) [169–170].

Les autres caractéristiques histologiques associées à un mauvais pronostique (comprenant l'invasion myométriale profonde, les métastases ganglionnaires et la cytologie péritonéale maligne) sont significativement plus fréquentes chez les femmes noires que chez les femmes blanches [171].

B. Facteurs pronostiques cliniques et chirurgicaux :

1. Stadification de la FIGO révisée en 2009 :

En 1989, La Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) a adopté une stadification qui repose sur les données de la chirurgie, et donc de la pièce d'exérèse et des ganglions éventuellement prélevés (Annexe II).

La FIGO a adopté depuis 2009 une nouvelle classification (Annexe II).

Le stade chirurgical de la FIGO est le facteur pronostique le plus puissant du cancer de l'endomètre, avec des taux de survie significativement différents entre les stades I—II par rapport à III et/ou IV [172,173].

FANNING [173] rapporte une différence de taux de récurrences statistiquement significative entre les stades IIA et IIB, soulignant le pronostic plus péjoratif de l'envahissement du stroma endocervical comparé à l'envahissement glandulaire.

Outre le stade pathologique FIGO, d'autres facteurs sont importants à considérer sur le plan pronostic, notamment pour prédire le risque de rechute après traitement et orienter les thérapeutiques adjuvantes.

Ces facteurs sont essentiellement le type histopathologique de la tumeur, le grade de la tumeur, la profondeur de l'envahissement myométrial, la présence d'embolies vasculaires et l'âge de la patiente [174].

Les stades tumoraux retrouvés dans notre série selon la classification de la FIGO sont 75% pour le stade I, 10,7% pour le stade II, 14,3% pour le stade III et 0% pour le stade IV.

2. L'atteinte ganglionnaire :

Elle est retrouvée comme un facteur indépendamment lié au pronostic [175].

Concernant l'envahissement ganglionnaire pelvien (7,5 % des cas, toutes formes confondues) et lombo-aortique (moins de 1 % en l'absence d'atteinte ganglionnaire pelvienne), il est étroitement corrélé au stade, au degré de différenciation et au degré de pénétration dans le myomètre [85].

Dans une étude [176], la survie à 5 ans des patientes avec atteinte ganglionnaire était significativement moins bonne que celles dont les ganglions n'étaient pas atteints ou n'ont pas été évalués.

Une étude portant sur des carcinomes endométrioides de stade I à III a retrouvé un taux de récurrence de 76% quand il existait un envahissement ganglionnaire, contre 47,6% dans les cas sans envahissement ganglionnaire et pas de donnée dans la littérature concernant le type II [177].

3. Cytologie péritonéale positive :

Des études multivariées retrouvent ce critère comme indépendamment lié au pronostic [178, 179]. La présence d'une cytologie positive (CP) est un facteur de mauvais pronostique.

L'analyse multivariée de Connell et al [180] ne retrouve pas la cytologie péritonéale comme facteur indépendant du taux de survie sans récurrence à 5 ans.

Une étude de Preyer et al. [181] confirme également que la cytologie péritonéale positive isolée n'est pas un facteur pronostique dans les adénocarcinomes endométrioides alors qu'elle est de mauvais pronostic dans les types à haut risque histologique (les carcinomes papillaires séreux, les carcinomes à cellules claires et les sarcomes).

Cependant, une revue de littérature 2009 comprenant plus de 50 études a rapporté que le pronostic associé à une cytologie péritonéale positive variait en fonction de la présence d'autres facteurs [182]. Les femmes ayant une cytologie péritonéale positive, mais une maladie à faible risque (grade 1 ou 2, pas d'atteinte cervicale, invasion myométriale <50%, pas d'invasion d'espace vasculaire lymphatique) avaient un taux de récurrence significativement plus faible que les autres femmes (4,1 contre 32%).

Une analyse de 14 704 patientes identifiées dans le registre Surveillance, Epidémiologie, et Résultats finaux (SEER) entre 1988 et 2005, dont 485 patientes avec

cytologie péritonéale positive. Cette analyse a indiqué que la cytologie péritonéale positive était un facteur de risque indépendant de la mortalité, chez les patientes atteintes du cancer de l'endomètre à un stade précoce (stade I à II) quel que soit le type histologique [183]. Les principaux résultats ont été : Les patients présentant des facteurs à haut risque (tels que le grade 3, carcinome à cellules claires ou un carcinome séreux) étaient plus susceptibles d'avoir une cytologie péritonéale positive que ceux sans facteurs à haut risque • La présence d'une cytologie péritonéale positive a prédit une survie significativement plus mauvaise, indépendamment de l'histologie et du grade tumoral, par rapport aux patients avec une cytologie péritonéale négative.

Dans l'étude de MORROW [34], le risque de récurrence essentiellement extra pelvienne est triplé en cas de cytologie positive.

4. L'atteinte vasculaire :

La notion d'embolies vasculaires place la patiente dans la catégorie à haut risque.

Dans les cancers de faible stade, les embolies vasculaires sont associés à une dissémination de la maladie et à un mauvais pronostic, avec un taux d'atteinte métastatique de 19% [184].

Le risque de récurrence est élevé, nécessitant un traitement adjuvant systématique post chirurgical [185].

5. Atteinte extra utérine

Trois études multi variées retrouvent une atteinte extra utérine comme indépendamment lié au pronostic [175,186,187].

5.1. Atteinte des ovaires

L'étude de CHEN [188] a montré que l'envahissement des ovaires est associé à un pronostic péjoratif tant sur la survie que sur les récurrences locales.

5.2. Atteinte du pelvis ou des annexes

Une analyse multivariée a montré que l'atteinte annexielle isolée n'est pas un facteur pronostique indépendant [189].

Tandis, que l'étude de BOENTE [186] a montré que l'envahissement des annexes ou du pelvis sont 2 facteurs indépendamment liés au pronostic chez les patientes atteintes de cancer stade II.

6. Diamètre de la tumeur

Une étude multivariée [190] trouve que le stade tumoral augmente à mesure que la taille de la tumeur augmente.

Une étude multivariée [164] retrouve le diamètre initial de la tumeur comme indépendamment lié au pronostic, avec un pronostic plus péjoratif si la tumeur est volumineuse (plus de 10 cm). Dans cette étude, la survie à 5 ans est de 89% chez les patientes ayant une tumeur à 5 cm et 33% chez celles dans la tumeur est supérieure à 10 cm.

Le pronostic est meilleur si le volume tumoral est inférieur ou égal à 2 cm de diamètre. Le taux de récurrence est de 4% chez les patientes avec des tumeurs inférieures à 2 cm, 15% chez celles avec des tumeurs plus grandes que 2 cm et 35% chez celles avec des tumeurs envahissant totalement l'endomètre [191,192,193].

Les tumeurs de moins de 2 cm de diamètre ne présentaient que 5.7% d'envahissement lymphatique contre 21.7% pour les tumeurs de plus de 2 cm et 40% lorsque la tumeur occupait toute la cavité utérine.

Le volume tumoral constitue également un facteur de risque supplémentaire d'extension au col [194].

7. L'envahissement des marges de résection :

Le pronostic est plus péjoratif si les marges de résection sont envahies par le processus tumoral [164].

8. Les marqueurs tumoraux :

Une étude rétrospective [154] a montré que les taux sériques de CA 125 étaient parallèles à l'évolution clinique de la maladie, plus le taux de CA125 est élevé, plus le stade est avancé.

La récurrence tumorale peut être précédée d'une augmentation des taux de CA125.

9. Facteurs pronostiques moléculaires :

Les récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone sont présents dans 60 à 70% dans le cancer de l'endomètre de type I, leur existence paraît donc un indice de bon pronostic avec une meilleure survie sans rechute [188].

L'absence d'expression de RP a été corrélée à la présence de métastases ganglionnaires et à une survie inférieure dans certains rapports [195,196].

L'absence d'expression RE semble avoir une certaine valeur pronostique, mais inférieure à l'expression PR [197].

La présence de la surexpression de p53 et la fraction de phase S élevée a multiplié par sept le risque de récurrence et le risque de décès lié au cancer par 10 par rapport aux femmes sans aucun facteur [198].

Les mutations impliquant la voie PI3K / protéine kinase b : AKT / mTOR semblent être associées au pronostic [163].

C. Les données de l'anatomie pathologique :

1. Le grade histologique :

Le grading se calcule par la somme du grade architecturale et du grade nucléaire, qui donne le grade dit « FIGO »

- Le grade architectural : est une classification basée sur l'architecture tumorale qui reflète la quantité de la tumeur d'aspect non glandulaire selon les recommandations de la FIGO [199] :
 - Grade 1 : 5% ou moins de la tumeur présente un aspect de prolifération solide non squameuse ou non morulaire indifférencié, et correspond à une tumeur de faible grade.
 - Grade 2 : 6 à 50% de la tumeur présente un aspect de prolifération solide non squameuse ou non morulaire, et correspond à une tumeur de grade intermédiaire.
 - Grade 3 : plus de 50% de la tumeur présente un aspect de prolifération solide non squameuse ou non morulaire, et correspond à une tumeur de haut grade.

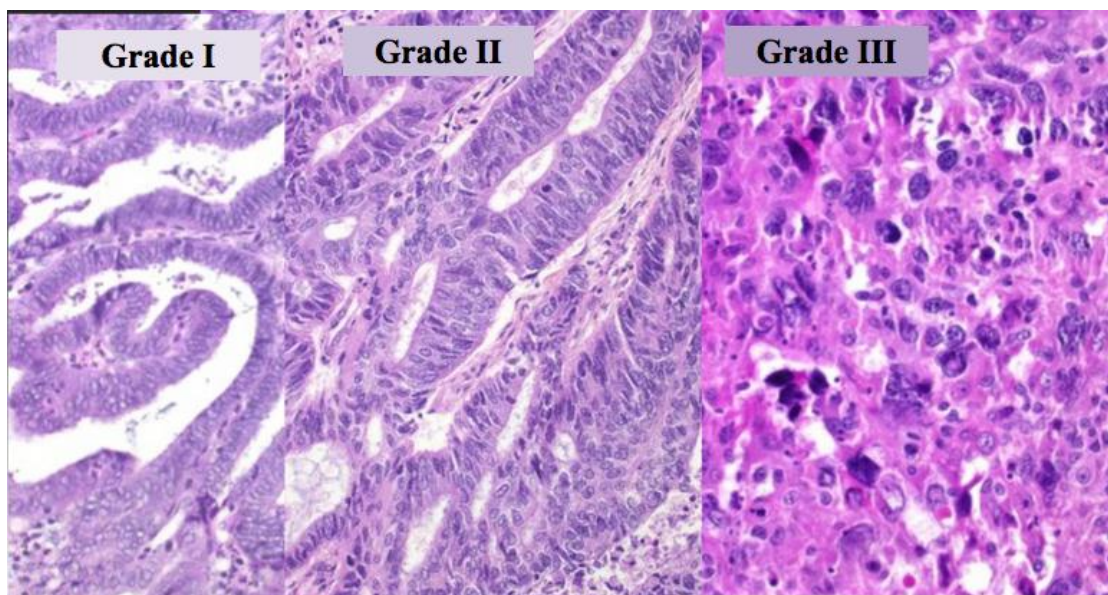


Figure 22 : Grades histologiques du cancer de l'endomètre [200].

Le grade nucléaire : son estimation est basée sur un appariement des atypies observées avec le grade architectural donné. Si les atypies sont supérieures à ce qui est attendu pour un grade donné, le grading architectural est augmenté d'un point.

Le grade est l'un des facteurs pronostiques majeurs, prédictif de la survie, de la récurrence et des métastases.

Le grade III qui a une valeur péjorative est étroitement lié aux autres facteurs péjoratifs et serait le facteur principal de risque de récurrences.

Les meilleures données disponibles concernant le taux de maladie avancée insoupçonnée chez les femmes présumées au stade I sur la base d'une évaluation clinique proviennent d'une étude de base de données incluant 621 femmes atteintes d'un cancer de l'endomètre, parmi lesquelles 22% se sont révélées atteintes d'une maladie en dehors de l'utérus [5]. Le taux de métastases nodales augmentait avec l'augmentation du grade tumoral (grade 1 : 3% ; grade 2 : 9% ; grade 3 : 18%). Cette étude fondamentale, avec sa reconnaissance du potentiel de propagation métastatique, a incité le passage de la stadification clinique à la stadification chirurgicale du cancer de l'endomètre.

Selon une étude, un nombre cliniquement des patients qui ont subi un curetage biopsique ont un grade histologique plus élevé lors de l'examen histologique définitif [138].

Si le pronostic global est favorable principalement lié au diagnostic précoce mais surtout à la prédominance du type histologique I (adénocarcinome de type endométrioïde), le taux de survie à 5 ans est supérieur à 80 %. Il s'assombrit en cas de tumeur de type II (taux de survie à 5 ans de 40 %) et en cas d'essaimage ganglionnaire ou péritonéale à distance [201].

Le grading per-opératoire réalisé en extemporané ne paraît pas plus fiable [142–144] puisque les lésions de grade 1 sont reclassées avec un grade plus sévère dans 61 %.

Dans notre série, le grade 1, 2 et 3 représentaient respectivement 17,8%, 28,5% et 42,85% cas.

2. Type histologique :

Il constitue également un facteur pronostique, mais ce facteur n'est identifié comme indépendant dans aucune étude multi variée.

Les adénocarcinomes communs et les adénoacanthomes ont un pronostic dans l'ensemble favorable et à stadification égale avec une survie à 5 ans de 79 à 86% pour les stades I [202].

Les autres types sont plus péjoratifs avec 69% de survie pour les séropapillaires, 53% pour les adénosquameux et 44% pour les carcinomes à cellules claires, ces cancers étant très rapidement invasifs en profondeur [5].

Le cancer de l'endomètre est généralement classé en 2 types qui ont des caractéristiques et des facteurs de risques différents :

- Le carcinome endométriode de type 1, oestrogéno-dépendant, d'évolution lente et de pronostic favorable. Il s'agit le plus souvent d'adénocarcinomes bien à moyennement différenciés. Les mutations de type I les plus courantes incluent PTEN, KRAS et l'instabilité des microsatellites.
- Le carcinome de type 2, représente moins de 20% des cancers de l'endomètre, de mauvais pronostic, se développe plus rapidement en dehors des facteurs de risque habituels (obésité, diabète, hyperœstrogénie). Sur le plan histologique, il s'agit de formes peu différenciées de type séreux, mucineux et à cellules claires, avec un comportement agressif vis-à-vis des tissus de voisinage. Les mutations de type II les plus courantes incluent TP53, HER-2 et P16.

Les tumeurs de type 1 : représentent environ 80 % des cancers de l'endomètre, qui ont une histologie endométrioïde de bas grade (Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique [FIGO] grades 1 et 2). Ces tumeurs sont développées dans un contexte d'hyper-œstrogénie et sur des lésions précurseurs d'hyperplasie glandulaire endométriale, elles sont généralement présentes à un stade précoce et un bon pronostic. Il s'agit le plus souvent d'adénocarcinome endométrioïde

Les tumeurs de type 2 : représentent 10 à 20% des carcinomes de l'endomètre. Ils comprennent les tumeurs endométrioïdes de grade 3 ainsi que les tumeurs d'histologie non endométrioïde se développent dans un contexte de muqueuse atrophique, regroupant le carcinome mucineux, le carcinome à cellules claires, le carcinome papillaire séreux, les sarcomes et carcinosarcomes. Elles sont œstrogène-indépendantes, elles appartiennent aux formes de haut grade et ont une agressivité particulière avec un envahissement myométrial précoce [203–204].

Les sarcomes représentent environ 5% des tumeurs malignes de l'utérus et comprennent les tumeurs mixtes du mésoderme, les léiomyosarcomes et les sarcomes de l'endomètre (stroma). Les sarcomes sont plus agressifs, provoquent plus fréquemment des métastases à distance [150].

SOSLOW [205], HAMILTON [206] et CIRISANO [207] ont rapporté que les cas de type II sont plus âgés que ceux du type I.

Dans notre série, le type histologique le plus fréquent était l'adénocarcinome endométrioïde avec 89,28%.

3. Invasion myométriale :

La majorité des études multi variées retrouve ce facteur avec un pronostic plus défavorable lorsque l'atteinte est qualifiée de profonde. Les études de KADAR, LEMINEN, et SCOTTO [178, 165, 208] retrouvent un facteur pronostique défavorable une atteinte de plus de 1/3 de l'épaisseur de myomètre.

L'importance pronostique de l'invasion myométriale (survie à 5ans, risque de récidives) a été soulignée par tous les auteurs [209].

Dans la série de DESCAMPS [162], la survie à 5 ans a été de 90.9% en cas d'envahissement superficiel du myomètre, 79.1% en cas d'infiltration du 1/3 interne, 57.9% en cas d'infiltration des 2/3 internes et 49.5% en cas d'infiltration supérieure aux 2/3.

Le grade de la tumeur et la profondeur de l'invasion myométriale étaient corrélés avec la présence de métastases ganglionnaire, mais la profondeur de l'invasion myométriale était considérée comme plus importante.

4. Différenciation de la tumeur :

Elle est considérée comme un facteur indépendamment lié au pronostic. Une tumeur bien différenciée est de pronostic plus favorable qu'une tumeur peu ou pas différenciée [210].

5. Atteinte du col ou du segment inférieur de l'utérus :

Une étude multi variée retrouve l'atteinte du col comme un facteur pronostique indépendant [183].

L'étude de BOENTE, chez les patientes de stade II, retrouve l'atteinte du segment inférieur de l'utérus comme un facteur de mauvais pronostic [186].

Pour Phelan, l'envahissement de l'isthme utérin n'est pas à lui seul une indication de radiothérapie adjuvante [211].

Les femmes atteintes d'une maladie par ailleurs à faible risque qui ont une implication du segment utérin inférieur peuvent être plus à risque d'atteinte ganglionnaire. Cependant, il n'est pas clair si l'atteinte du segment utérin inférieur représente un facteur de risque indépendant de survie.

V. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

Le plan thérapeutique doit être décidé en réunion de concertation pluridisciplinaire [212].

La prise en charge des cancers de l'endomètre repose dans la majorité des cas sur la réalisation d'une chirurgie première qui permet la stadification anatomopathologique et d'individualiser les facteurs pronostiques nécessaires pour décider de la stratégie thérapeutique postopératoire [213].

1. Traitement chirurgical :

Le traitement chirurgical comporte deux volets : le traitement de l'appareil génital, qui est défini en fonction du stade FIGO, et la stadification chirurgicale, ganglionnaire et occasionnellement péritonéale qui est défini en fonction de la stratification du risque.

1.1. Traitement de l'utérus et des annexes :

Au stade I, l'hystérectomie totale (avec exérèse complète du col utérin), non élargie, sans colpectomie, avec annexectomie bilatérale, est l'intervention type. La conservation ovarienne (avec salpingectomie) peut être envisagée chez les femmes de moins de 45 ans en cas de cancer endométrioïde de grade 1 ou 2 avec infiltration myométriale inférieure à 50 %, hors haut risque familial et en particulier circonstances évocatrices de syndrome de Lynch [214–215–216].

Sur le plan technique, il existe des preuves du bénéfice de la chirurgie minimale invasive [217] en termes de suites opératoires et de coût-efficacité, avec à ce jour la démonstration de son équivalence oncologique avec la chirurgie ouverte dans plusieurs études randomisées, dont la dernière publiée en 2017 [218], avec comme avantage une hospitalisation réduite et une diminution du taux de complications

postopératoires. Cet effet favorable s'applique également aux patientes âgées [219]. L'abord coelioscopique doit donc être privilégié (postopératoire, récupération, coût-efficacité, survie équivalente). L'utilisation de manipulateurs utérins n'est pas délétère [220]. La chirurgie laparoscopique robot-assistée peut avoir un intérêt pour éviter la conversion en cas d'obésité morbide [221] mais le risque de conversion reste limité à 8 % des cas même en cas d'IMC supérieur à 40 [222]. Il n'existe pas de preuve de son bénéfice par rapport à la chirurgie coelioscopique en regard de son coût dans les autres cas [223,224,225].

Dans les stades I, la voie vaginale est admise de nécessité dans les cas rares de contre-indication à un abord coelioscopique. À noter que les hyperplasies atypiques, qui sont accompagnées dans une proportion non négligeable de cas d'adénocarcinomes débutants [226,227], sont traitées de la même manière.

Au stade II, l'hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale reste l'opération de référence. Ni l'hystérectomie élargie ni la colpectomie ne sont recommandées en routine. Cependant, le but de la chirurgie étant d'obtenir une exérèse en zone saine, une hystérectomie élargie type A ou B [228] peut être nécessaire pour des raisons techniques, ou lorsqu'il existe un doute sur l'origine endométriale ou cervicale de la tumeur.

Dans les stades avancés (III et IV), il reste une place pour la chirurgie à la condition qu'une exérèse macroscopiquement complète soit possible [229], ce qui peut nécessiter au besoin une hystérectomie élargie, une colpectomie, une chirurgie de carcinose péritonéale en milieu spécialisé, ou une chirurgie d'exérèse de ganglions pathologiques. En cas de risque chirurgical élevé ou si la chirurgie implique une altération importante de la qualité de vie, il sera discuté en RCP spécialisée et en consultation d'annonce la chimiothérapie et/ou la radiothérapie dans le cadre d'un traitement multimodal. Si ce choix est fait, une chirurgie secondaire peut être discutée

en cas de réponse rendant la lésion accessible à une chirurgie complète. L'hormonothérapie intervient en deuxième choix.

Dans notre série, l'hystérectomie totale a été réalisée chez 24 de nos patientes, tandis que la colpohystérectomie totale a été réalisée chez 4 patientes.

L'annexectomie bilatérale a été réalisé chez toutes nos patientes.

1.2. Lymphadénectomie :

Si une lymphadénectomie est réalisée, elle doit comprendre l'étage pelvien et aortico-cave. Le curage lombo-aortique doit être complet et remonter jusqu'à la veine rénale gauche car l'atteinte du seul niveau supramésentérique est observé dans 35 % des cas d'atteinte ganglionnaire aortique [230–231]. Dans le cas général, le curage pelvien doit également être complet, en incluant les régions iliaques communes et présacrées [232], mais à l'exclusion du ganglion circonflexe iliaque (le ganglion latérovasculaire le plus proche de l'arcade fémorale) qui est rarement atteint isolément [233] et dont l'exérèse semble être associée à une augmentation du risque de lymphœdème [234]. Ce risque de lymphœdème ne doit en général pas être sous-estimé et est un élément majeur de la discussion sur l'indication des curages. Le risque est estimé en moyenne à 13 %, augmente avec le nombre de ganglions prélevés et est modulé par l'obésité, la réalisation d'une radiothérapie postopératoire et l'usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens [235]. Dans une autre étude, le risque attribuable est estimé à 23 %, pour une prévalence de 47 % [236].

La chirurgie minimale invasive, par voie transpéritonéale ou extrapéritonéale doit être privilégiée pour la réalisation des curages, qu'ils soient réalisés dans le même temps opératoire ou dans le cadre d'une restadification.

Hors atteinte ganglionnaire macroscopique, les curages sont réalisés dans un but de stadification. L'effet thérapeutique d'une lymphadénectomie de routine en cas de stade précoce n'est pas démontré [237]. L'indication est basée sur le risque

d'atteinte ganglionnaire estimé d'après les éléments du bilan préopératoire et éventuellement sur des données d'examen extemporané de l'utérus, cependant rarement réalisé en routine.

La technique du ganglion sentinelle a été validée dans une étude prospective [238] et a maintenant atteint la maturité [239]. Elle a pour avantage théorique de fournir une information fiable sur le statut ganglionnaire au prix d'une morbidité acceptable. La pratique du ganglion sentinelle est soumise à des impératifs techniques et tactiques. Elle peut être réalisée par méthode combinée isotopique et colorimétrique ou préférentiellement par fluorescence au vert d'indocyanine [240], tout particulièrement chez les patientes obèses [241]. L'injection cervicale, superficielle et profonde, sur les rayons de 3 et 9 h est suffisante [242]. Une courbe d'apprentissage, autovalidée par le suivi du taux de détection, est nécessaire. Tous les ganglions sentinelles de premier relais ainsi que tout ganglion macroscopiquement ou radiologiquement suspect doivent être prélevés. L'examen extemporané des ganglions sentinelles, par un pathologiste expérimenté [243] est suffisamment fiable pour orienter la suite de la stadification : le curage au moins lombo-aortique est indiqué lorsque le ganglion sentinelle est positif, le curage n'est pas nécessaire lorsque le ganglion sentinelle est négatif. Il n'y a pas de consensus sur l'intérêt d'un curage pelvien complet en présence d'un ganglion sentinelle pelvien positif. La définition de la négativité est stricte et ne peut être jugée fiable que lorsque la détection est pelvienne bilatérale ou lorsque le ganglion sentinelle se situe hors du pelvis. Un curage unilatéral doit donc être réalisé lorsque la détection est pelvienne et unilatérale. La technique OSNA est en cours d'évaluation [244,245]. Finalement, les ganglions sentinelles doivent faire l'objet de coupes sériées avec immunohistochimie, avec l'objectif de découvrir des micrométastases dont la fréquence est non négligeable [238].

La stratification des risques (AnnexeV) oriente l'indication :

Les curages ne sont pas recommandés pour les cancers endométrioides de bas risque [246] Il y a néanmoins une place possible pour un ganglion sentinelle dans les bas risques, en particulier si la taille tumorale dépasse 3,5 cm (selon les données de la littérature), cependant sans curage complémentaire en cas d'échec de détection puisqu'il s'agit là d'une indication limite. La justification du geste est l'existence reconnue de maladie ganglionnaire microscopique même en cas de bas risque, ainsi que la possible sous-estimation du risque à la suite des examens pré-opératoires. Cependant, la rareté de l'atteinte ganglionnaire dans les ganglions non sentinelles même en présence de micrométastases ne justifie pas les risques associés au curage. À noter que même limitée au ganglion sentinelle, l'enquête ganglionnaire n'est pas recommandée dans les cas d'hyperplasie atypique et d'adénocarcinome in situ ; pour les cancers endométrioides à risque intermédiaire (G1-2, stade IB ou G3 stade IA) : en l'absence de donnée convaincante de la littérature, il n'y pas de recommandation proposée mais dans le contexte français la procédure du ganglion sentinelle est privilégiée, en attendant les résultats de l'étude randomisée nationale Sentirad ; les curages complets sont recommandés dans les cancers endométrioides à haut risque ainsi que dans les stades II cliniques et autres types histologiques. À noter que la technique du ganglion sentinelle a également été validée dans cette indication [247-248-249].

1.3. Autres gestes de stadification :

Une omentectomie de stadification et des biopsies péritonéales selon les recommandations en vigueur pour les cancers de l'ovaire sont indiquées pour les carcinomes séreux [250]. L'omentectomie infracolique est suffisante dans ce contexte diagnostique. Il n'y a pas de standard pour les autres types II.

1.4. Cas particulier : indications de restadification :

En cas de découverte sur l'histologie définitive d'un carcinome à haut risque non diagnostiqué en préopératoire, il est recommandé d'adresser le dossier à une RCP d'oncologie gynécologique spécialisée pour discuter d'une deuxième chirurgie de stadification. L'indication sera fonction du risque d'atteinte ganglionnaire [251], de la faisabilité de la stadification, de la faisabilité des traitements adjuvants et des implications thérapeutiques possibles en fonction des résultats de la stadification chirurgicale. Une évaluation oncogériatrique est indiquée après 75 ans.

Pour documenter cette décision, une imagerie d'extension (PET-scan ou à défaut scanner thoraco-abdominopelvien) doit être réalisée si elle ne l'a pas été initialement [252]. Si des localisations ganglionnaires ou métastatiques sont détectées, il n'y a pas d'indication de restadification. En revanche, en cas de bilan négatif et sous réserve de l'absence de haut risque chirurgical, on discutera une stadification ganglionnaire complémentaire (lombo aortique avec ou sans curage pelvien). L'omentectomie et les biopsies péritonéales seront associées dans les carcinomes séreux.

La même logique s'applique en cas de découverte d'un risque intermédiaire haut (voir plus loin) [253]. La chirurgie endoscopique doit être privilégiée si une restadification est décidée. Si elle n'est pas réalisable, le recours à une laparotomie est déconseillé.

1.5. Cas particulier : traitement conservateur de la fertilité :

Certaines patientes avec hyperplasie atypique, néoplasie intraépithéliale, ou adénocarcinome endométrioïde de grade 1 (et éventuellement grade 2) sans invasion myométriale et sans atteinte annexielle ou ganglionnaire (sur la base d'une imagerie spécialisée sans recours obligatoire à la coelioscopie) peuvent bénéficier si elles le souhaitent d'un traitement conservateur de la fertilité [254]. Le statut des récepteurs

hormonaux n'est pas décisionnel. Ce traitement doit être mis en œuvre préférentiellement dans un centre spécialisé. La patiente doit être informée du caractère non standard de ce traitement et accepter un suivi étroit. Une relecture des lames en centre spécialisé est nécessaire. Une consultation d'oncofertilité est recommandée.

Le temps chirurgical se limite à un curetage. La résection complète n'est pas indispensable en cas d'atteinte diffuse de la cavité mais en cas de lésion polypoïde, une résection hystéroscopique macroscopiquement complète incluant la base d'implantation de la tumeur est justifiée. Le traitement médical standard consiste en un progestatif oral. La dose recommandée est soit 400–600 mg/j d'acétate de medroxyprogesterone, soit 160 à 320 mg/j d'acétate de megestrol [255]. Un dispositif intra-utérin au levonorgestrel est une alternative apparemment efficace [256], qui présente théoriquement l'intérêt d'une délivrance locale de progestatif en réduisant les effets secondaires habituellement observés avec les progestatifs oraux. Toutefois, plusieurs cas rapportés font état de progression avec DIU au levonorgestrel seul ou de difficulté de surveillance en présence d'un dispositif intra-utérin. La combinaison du traitement local avec un traitement général par progestatifs ou agonistes de la LHRH pourrait compenser ces risques [257]. Des contrôles hystéroscopique et biopsique à 3 et 6 mois sont effectués. La grossesse est autorisée après au moins 6 mois de traitement si la rémission des lésions est obtenue. Il n'y a pas de contre-indication à une stimulation de l'ovulation. L'hystérectomie est finalement indiquée en cas de progression, de non-rémission à 12 mois et en cas de succès après accomplissement (ou abandon) du projet de fertilité. Un amaigrissement est conseillé.

1.6. Cas particulier : contre-indication formelle à toute chirurgie :

Ce cas devenu exceptionnel avec les progrès de l'anesthésie, de la technique chirurgicale et de la prise en charge oncogériatrique, peut être traité par radiothérapie exclusive (radiothérapie externe et curiethérapie).

À noter qu'en cas de conservation ovarienne, il y aura nécessité d'une ovariectomie complémentaire après 45 ans si un syndrome de Lynch est confirmé.

2. Traitement adjuvant :

Après la chirurgie, des éléments nouveaux sont disponibles pour proposer un traitement adjuvant : la détermination définitive du stade et du grade, la présence ou non d'emboles lymphatiques péritumoraux et leur abondance [258,259], les données de la stadification si elle a été effectuée. Une nouvelle stratification, cette fois-ci basée non sur le risque d'atteinte ganglionnaire mais sur le risque de récurrence et en conséquence l'intérêt démontré ou potentiel de traitements adjuvants, est effectuée. Elle introduit une nouvelle strate : le risque intermédiaire haut (Annexe IV). Une nouvelle RCP est indispensable à ce stade. L'enjeu est en effet d'anticiper un risque de récurrence locorégionale ou péritonéale/métastatique et d'adapter les moyens thérapeutiques potentiels [260] et aussi de bâtir des essais thérapeutiques pour en tester l'efficacité.

Les traitements adjuvants disponibles et leurs modalités préférentielles sont :

- La curiethérapie adjuvante, pour laquelle la méthode de choix est désormais l'utilisation du haut débit de dose en ambulatoire [261] ;
- La radiothérapie externe pelvienne, qui peut être étendue à la région lombo-aortique en cas d'atteinte ganglionnaire à ce niveau [262]. Hors atteinte ganglionnaire avérée, l'irradiation prophylactique de la région lombo-aortique n'est pas recommandée en raison de l'augmentation du risque de complications intestinales [263]. L'utilisation de la RCMI qui permet de réduire le taux de complications

intestinales à moins de 30 %, est recommandée [264,265]. La radiothérapie pelvienne externe standard est définie dans les articles déjà cités [264,265] et dans deux autres publications [266,267]. Cette radiothérapie doit être initiée moins de 9 semaines après la chirurgie ; après ce délai, le risque de rechute est augmenté [268] ; une curiethérapie peut être proposée en complément de la radiothérapie externe. Le niveau d'évidence de l'association reste faible en l'absence d'essai prospectif randomisé ciblé sur cette question. Néanmoins, elle ne majore pas la toxicité de grade 3-4, permet de limiter la dose délivrée par la radiothérapie externe à 45 Gy en fractionnement classique et optimise la dose délivrée au niveau de la voûte vaginale, a fortiori dans le cadre d'une RCMI. En effet, le fond vaginal est le site préférentiel de récurrence locale et la curiethérapie intracavitaire en complément de la radiothérapie externe peut être considéré comme un moyen de diminuer le risque de ne pas délivrer une dose suffisante au fond vaginal compte tenu des incertitudes liées à la mobilité de la cible lors de la RCMI [269] ; la chimiothérapie, pour laquelle 6 cycles du protocole carboplatine-taxol est largement adopté car aussi efficace et moins toxique que taxol-anthracycline-cisplatine [270]. L'utilisation large de la chimiothérapie dans les protocoles européens est remise en question par les résultats de l'essai Portec-3 publiés à l'Asco, donc à ce jour seulement sous forme de résumé, en 2017 [271]. Cet essai n'a pas montré de supériorité de l'adjonction d'une chimiothérapie à la radiothérapie dans les stades I et II à haut risque. Le seul bénéfice retrouvé est observé dans les stades III, avec une augmentation significative de la survie sans récurrence à 5 ans (69,3 % avec la radiochimiothérapie contre 58,0 % avec la radiothérapie seule, $p = 0,032$) et une augmentation non significative de la survie globale (78,7 % contre 69,8 %, $p = 0,114$). La toxicité était logiquement supérieure dans le groupe avec chimiothérapie, avec une augmentation des toxicités aiguës, en particulier hématologique, de grade 2 et 3, les effets secondaires neurologiques de grade persistant dans 10 % des cas [272].

La radiothérapie et la chimiothérapie peuvent être associées sous forme combinée ou séquentielle. La séquence optimale n'est pas définie. Dans tous les cas, il doit être tenu compte des toxicités cumulées ; il n'y a actuellement pas de place pour l'hormonothérapie adjuvante ni pour des thérapies ciblées.

Dans notre série, 20 patientes ont bénéficié d'un traitement associant une radiothérapie externe suivie d'une curiethérapie du fond vaginal (71,4%) tandis que 8 patientes ont été traitées par curiethérapie du fond vaginale exclusive (28,6%). 5 patientes soit 17,8% de nos patientes ont reçu une chimiothérapie après la fin d'irradiation. La combinaison carboplatine (AUC 5) -paclitaxel (175 mg/m²) (J1=J21) pendant six cycles était le protocole utilisé chez toutes nos patientes avec une bonne tolérance dans la majorité des cas.

2.1. Traitement adjuvant : endométrioïde stade I bas risque :

Dans les bas risques définis en postopératoire, aucun traitement adjuvant n'est indiqué [273,274]. Ceci est une modification par rapport aux précédents référentiels nationaux, dans lesquels une curiethérapie pouvait être indiquée en cas d'invasion myométriale.

2.2. Traitement adjuvant : endométrioïde stade I risque intermédiaire :

Une curiethérapie adjuvante est recommandée pour réduire le risque de récurrence vaginale, sur la base de nombreuses études observationnelles [275]. La radiothérapie externe n'est pas indiquée dans la mesure où elle n'améliore pas la survie globale, et où elle n'est pas supérieure à la curiethérapie seule dans la prévention des récurrences locales (niveau de preuve élevé dérivé des études Portec-1, GOG 199 et Portec-2 [276,277,278]. Les études de qualité de vie sur l'étude Portec 2 sont en faveur de l'utilisation de la curiethérapie vaginale complémentaire [279]. Les protocoles européens contiennent une possibilité de n'administrer aucun traitement chez les patientes de moins de 60 ans, dont le pronostic est meilleur en comparaison aux

patients plus âgées, avec l'objectif d'éviter aux femmes jeunes la possible toxicité vaginale, qui reste cependant modérée, d'une curiethérapie vaginale complémentaire.

2.3. Traitement adjuvant : endométrioïde stade I risque intermédiaire haut :

La prise en charge sera différente si la tumeur est complètement stadifiée ou non. Ce cas de figure très particulier tient au fait que les éléments de pronostic, en particulier les emboles lymphatiques péritumoraux, ne sont connus qu'en postopératoire. Il est donc possible que, le diagnostic préopératoire n'indiquant pas formellement une enquête ganglionnaire, la question de la stadification se pose secondairement.

Pour les tumeurs stadifiées sans atteinte ganglionnaire (N0), une curiethérapie adjuvante sera proposée.

Pour les cas non stadifiés (Nx) ou avec stadification insuffisante (par exemple curage ganglionnaire seulement pelvien), il est proposé de réaliser une TEP-TDM. PET-scanner. Si une atteinte ganglionnaire est décelée, le traitement est celui des stades III (voir plus loin). Si la TEP est négative, une RCP sera nécessaire pour discuter une restadification ganglionnaire chirurgicale, en prenant en compte le volume tumoral, l'âge, les modèles prédictifs d'atteinte ganglionnaire et le risque chirurgical. S'il est décidé de ne pas recourir à une restadification, le traitement adjuvant proposé sera une curiethérapie seule en l'absence d'emboles lymphatiques [276,278], une radiothérapie pelvienne « standard » en présence d'emboles lymphatiques. L'Indication de chimiothérapie n'est pas retenue.

2.4. Traitement adjuvant : endométrioïde stade I haut risque :

Dans ce cas, la stratification en haut risque pouvait être connue à l'avance et avoir entraîné une stadification ganglionnaire complète. Dans d'autres cas, la non-prise en compte de cette indication, sa réalisation incomplète, ou plus fréquemment le défaut de diagnostic préopératoire de facteurs de pronostic défavorable, impose de considérer la conduite à tenir lorsque l'information de stadification manque.

En cas de tumeur stadifiée pN0 sur un curage complet conforme au standard, il sera proposé une radiothérapie externe avec champ pelvien réduit, défini par une limite supérieure à l'interligne interligne S1-S2 [280] en RCMI, qui a l'avantage de réduire l'irradiation intestinale et la toxicité gastro-intestinale tardive mais elle réduit l'irradiation ganglionnaire iliaque commune et en conséquence le risque de lymphoedème associé à la combinaison du curage ganglionnaire et de la radiothérapie. Une curiethérapie complémentaire est indiquée.

Pour les cas non stadifiés, ou les cas ayant eu une stadification incomplète (absence de curage, curage non conforme, ou curage limité à un ganglion sentinelle N0), il est proposé de réaliser une TEP-TDM. Si une atteinte ganglionnaire est décelée, le traitement est celui des stades III (voir plus loin). Si la TEP est négative, une RCP sera nécessaire pour discuter une restadification ganglionnaire chirurgicale, en prenant en compte le volume tumoral, l'âge, les modèles prédictifs d'atteinte ganglionnaire, le statut des ganglions sentinelles et le risque chirurgical. S'il est décidé de ne pas recourir à une restadification, une radiothérapie externe pelvienne standard, avec curiethérapie de complément, est proposée.

2.5. Traitement adjuvant : endométriome stade II :

Lorsque la prise en charge initiale a été conforme au standard (hystérectomie et curages complets), et en l'absence d'atteinte ganglionnaire, le traitement adjuvant des stades II dépend fondamentalement de facteurs de pronostic liés à la tumeur utérine (grade ou embolies lymphatiques). Les grades 3 ou les cas avec embolies lymphatiques seront traités comme les stades I à haut risque, avec une radiothérapie pelvienne en RCMI champ pelvien réduit et une curiethérapie. Les carcinomes endométriomes grade 1 ou 2 sans embolies lymphatiques sont reclassés en risque intermédiaire et sont donc une indication de curiethérapie [281].

Le traitement chirurgical peut ne pas avoir été conforme. Après hystérectomie sans curage (Nx), une TEP est demandée, et son résultat utilisé pour indiquer ou non

un traitement de stade III ou une restadification ganglionnaire comme ci-dessus. Si la restadification n'est pas décidée, une radiothérapie externe pelvienne standard en RCMI et une curiethérapie sont proposées. Après hystérectomie avec marges non saines, une radiothérapie externe standard en RCMI et une curiethérapie, associées ou non à une chimiothérapie sont proposées.

2.6. Traitement adjuvant : endométrioïde stade III :

La chimiothérapie combinée à la radiothérapie [282] prend ici son indication dans cette circonstance où les résultats de l'essai Portec-3 en montrent l'intérêt. Le protocole utilisé dans l'essai consistait en une adjonction de 2 cycles de cisplatine à la semaine 1 et 4 de la radiothérapie (48,6 Gy en fractions de 1,8 Gy), puis de 4 cycles de carboplatine AUC5 et paclitaxel 175 mg/m² à 3 semaines d'intervalle.

Dans les stades IIIA, IIIB, IIIC1, une chimiothérapie suivie de radiothérapie pelvienne et de curiethérapie est proposée. Dans les stades IIIC2, une chimiothérapie suivie de radiothérapie externe pelvienne et lombo-aortique en RCMI avec optimisation de la dose sur la moelle hématopoïétique [283] complétée d'une curiethérapie est indiquée.

Le cas particulier de maladie ganglionnaire microscopique est devenu fréquent avec l'utilisation de l'ultrastadification des ganglions sentinelles. Le traitement adjuvant n'est pas encore codifié dans ces cas [284]. En général, les micrométastases ganglionnaires (entre 0,2 et 2 mm de diamètre) sont traitées comme les macrométastases. En l'absence de données prospectives, la présence de cellules tumorales isolées n'est pas considérée comme métastase ganglionnaire. Le pronostic des patientes avec cellules tumorales isolées est excellent et le traitement adjuvant devrait être plus orienté par les facteurs de pronostic utérins [285].

Un cas particulier de métastase ganglionnaire est le cas de la découverte postopératoire en histologie définitive d'une atteinte micrométastatique ou métastatique sur l'ultrastadification de ganglions sentinelles. L'imagerie de l'aire

aortique est indiquée et une stadification chirurgicale de la région lombo-aortique peut être discutée en l'absence d'adénomégalie. Cette indication est surtout posée en cas de macrométastase, dans la mesure où l'atteinte des ganglions non sentinelles est rare dans les cas de micrométastase du ganglion sentinelle [286].

2.7. Traitement adjuvant : autres types histologiques :

Les données sont pauvres. Il est admis que les essais thérapeutiques seraient à encourager pour toutes les histologies non endométrioïdes, mais peu sont ouverts.

Les carcinomes séreux et à cellules claires sont généralement traités par chimiothérapie suivie de radiothérapie externe pelvienne (RCMI) et curiethérapie [287]. Dans le cas particulier de stades IA sans emboles lymphatiques, complètement stadifiés, le traitement peut se limiter à une curiethérapie seule ou en association à une chimiothérapie [288,289,290,291]. À noter cependant que l'essai Portec-3 incluait ces deux types tumoraux et n'a pas montré de bénéfice dans l'ensemble des patientes.

Les carcinosarcomes et carcinomes indifférenciés sont traités par chimiothérapie suivie de radiothérapie externe pelvienne (en RCMI) et curiethérapie [292,293,294].

3. Traitement à but curatif des stades IV :

Comme de nombreux stades IV en oncologie gynécologique, ce stade est un composite de lésions encore potentiellement curables au prix d'un traitement lourd et hautement spécialisé, et de lésions métastatiques parenchymateuses dont le traitement ne peut être définitivement curatif. Il nécessite donc un chapitre particulier.

Dans certains stades IV, un traitement multimodal associant diversement et dans un ordre stratégique variable chimiothérapie, chirurgie et radiothérapie est à discuter en RCP spécialisée. Dans ce cadre, la chirurgie d'exérèse peut être indiquée si et seulement si la totalité de la maladie peut être macroscopiquement enlevée avec

un risque raisonnable et une altération acceptable de la qualité de vie. Cette chirurgie peut inclure au besoin une chirurgie de carcinose péritonéale similaire à celle des carcinomes ovariens au stade IIIC, l'ablation d'oligométastases accessibles à la chirurgie, l'exérèse d'adénopathies, une exentération pelvienne. De même, une radiothérapie à visée curative peut être proposée.

VI. Surveillance

Concernant la surveillance, il n'y a pas d'élément probant nouveau justifiant une surveillance active, avec des essais randomisés en cours dont les résultats sont attendus [295]. Il est proposé d'adopter les recommandations américaines récemment réactualisées, qui ne recommandent aucun examen paraclinique [296]. En particulier, les frottis vaginaux ne sont pas indiqués. Le marqueur Ca125 n'est pas recommandé en routine, mais peut être utilisé dans les types séreux, sans preuve du bénéfice thérapeutique. Les données disponibles, réunies dans une méta-analyse [297], ne mettent pas en évidence d'effet néfaste du traitement hormonal substitutif, qui intuitivement pourrait être œstroprogestatif. Il peut donc être administré, sans preuve de l'intérêt de l'adjonction d'un progestatif [298].

En conclusion, le schéma global de traitement des cancers de l'endomètre, maladie plus sévère que sa réputation, met en jeu la totalité des moyens thérapeutiques traditionnels du cancer : chirurgie à visée curative et à visée de stadification modulée selon les facteurs pronostiques, radiothérapie externe et intracavitaire, chimiothérapie. Les indications respectives des traitements adjuvants, fondées soit sur le consensus, soit sur les données d'essais, sont complexes. Elles sont résumées pour l'usage courant dans un algorithme (Annexes VI–VII).

Les objectifs de la surveillance sont notamment :

- la recherche d'une récurrence et des effets secondaires tardifs des traitements, la prévention ou dépistage d'un second cancer ainsi qu'un accompagnement social à la réinsertion professionnelle lorsque cela est pertinent [299].
- la prise en charge de l'effet et les complications de la maladie et des traitements afin d'améliorer la qualité de la vie.
- Le suivi est assuré par une équipe multidisciplinaire (chirurgien, oncologue et radiothérapeute) ayant participé à la prise en charge de la patiente et comporte des consultations régulières alternées.
- La surveillance repose sur :
- Un examen clinique tous les 4 à 6 mois durant les 3 premières années puis annuellement pour les stades I et II [300].
- Un examen clinique tous les 4 à 6 mois, durant les 5 premières années puis annuellement, pour les stades III et IV [300].

VIII. Dépistage :

Pour les femmes qui n'ont pas de facteur de risque de cancer de l'endomètre et qui sont asymptomatiques, il n'y a pas d'indication de dépistage, ni de test de dépistage validé en routine [23].

Le dépistage concerne principalement les patientes atteintes du syndrome de Lynch. Selon les recommandations de l'INCa 2009 [299] le dépistage d'un syndrome de Lynch est indiqué en cas de découverte d'un cancer de l'endomètre chez une patiente dans les situations suivantes, qui pourront conduire à une consultation d'oncogénétique :

- De diagnostic d'un cancer de l'endomètre, ou de tout autre cancer du spectre HNPCC (colo–rectal, intestin grêle, urothélium, voies biliaires, estomac, ovaire), survenant avant 60 ans.
- Ou quel que soit l'âge au diagnostic chez un individu lorsqu'il existe des antécédents familiaux au premier degré de cancer du spectre du syndrome de Lynch.
- La consultation oncogénétique doit amener à réaliser une étude immunohistochimique dirigée contre les protéines du système MMR. Une étude génétique est faite, avec l'élaboration d'un arbre généalogique et la recherche d'une mutation constitutionnelle, sur prise de sang, d'un gène MMR.

La prévention proposée aux patientes porteuses d'un syndrome de Lynch est une coloscopie dès l'âge de 20 ans et une échographie pelvienne dès l'âge de 30 ans, tous les deux ans [201]. Une hystérectomie non conservatrice est proposée dès l'âge de 40 ans, mais le plus souvent faite à 50 ans, où le risque est le plus élevé de développer un cancer de l'endomètre [301].

L'indication doit être validée par une réunion de concertation pluridisciplinaire impliquant en général gynécologues, onco–génétiens et l'équipe de psychiatrie. La patiente doit être informée de la ménopause induite. Un traitement hormonal substitutif peut néanmoins lui être proposé [23].

IX. Survie et récurrence :

La survie à 5 ans est de l'ordre de 80% pour les cancers de stade I de FIGO, 60% pour les stades II, 30% pour les stades III et entre 5 et 20% pour les stades IV. La survie sans récurrence est estimée à 90% pour les patientes sans métastase ganglionnaire, entre 60 et 70% en cas de métastase au niveau des ganglions pelviens et entre 30 et 40% en cas d'atteinte des ganglions para-aortiques [302,303,304].

La plupart des récurrences (70 %) survient dans les 2 ans qui suivent le traitement initial. Elles sont essentiellement vaginales ou pelviennes. Elles peuvent bénéficier d'une chirurgie de rattrapage avec éventuellement surdosage radiothérapique focalisé. Les taux de survie varient de 30 % à 80 % à 2 ans. Les récurrences étendues mais localisées au pelvis peuvent faire discuter une pelvectomie antérieure ou postérieure en sachant que le pronostic est particulièrement mauvais étant donné le risque d'évolution à distance [129].

Dans la littérature, le taux de récurrences vaginales semble être réduit par la radiothérapie préopératoire ou adjuvante :

REDDY et al ce taux est réduit de 7,4 à 1,2% pour les patientes stade I,

SALAZAR et al le taux est réduit de 11% à 0% pour les stades I et II,

MORROW et al le taux est réduit de 18 à 7% pour les stades I et II.

Le traitement des récurrences de l'adénocarcinome de l'endomètre repose essentiellement sur la radiothérapie externe et/ou la curiethérapie pour les récurrences locales avec des taux de survie de 43 à 70% à 5-8 ans [96]. Les indications de résection chirurgicale des récurrences pelviennes sont très rares et proposées à des cas très sélectionnés avec des taux de survie à 5 ans de 14 à 56% [97,98,99]. Les taux de survie varient de 30 % à 80 % à 2 ans.

Les récurrences vaginales sont le plus souvent détectées à l'examen clinique [305,306]. Le saignement vaginal est le symptôme le plus souvent révélateur. Ces récurrences sont par ailleurs le plus souvent curables si elles s'avèrent isolées [307, 308,309].

En dehors des saignements vaginaux, les autres symptômes moins spécifiques regroupent les douleurs abdominales et/ou pelviennes, l'asthénie, la perte de poids, la toux, les troubles respiratoires ou les céphalées [310]. Les patientes récidivant de façon métastatique seraient symptomatiques dans 70% des cas [307, 309, 311].

CONCLUSION

Le cancer de l'endomètre est le cancer gynécologique le plus fréquent en occident. Dans les pays du tiers monde, il occupe la deuxième place après le cancer du col utérin en termes d'incidence.

C'est un cancer qui survient principalement chez les femmes ménopausées, les métrorragies post ménopausiques étant le symptôme les conduisant à consulter rapidement, ce qui explique le fait que la plupart des cancers de l'endomètre sont diagnostiqués à un stade précoce, et donc associés à un très bon pronostic.

Le schéma global de traitement des cancers de l'endomètre, maladie plus sévère que sa réputation, met en jeu la totalité des moyens thérapeutiques traditionnels du cancer : chirurgie à visée curative et à visée de stadification modulée selon les facteurs pronostiques, radiothérapie externe et intracavitaire, chimiothérapie. Les indications respectives des traitements adjuvants, fondées soit sur le consensus, soit sur les données d'essais, sont complexes.

Le traitement chirurgical comporte deux volets : le traitement de l'appareil génital, qui est défini en fonction du stade FIGO, et la stadification chirurgicale, ganglionnaire et occasionnellement péritonéale, qui est défini en fonction de la stratification du risque.

Après la chirurgie, des éléments nouveaux sont disponibles pour proposer un traitement adjuvant : la détermination définitive du stade et du grade, la présence ou non d'embolies lymphatiques péritumorales et leur abondance, les données de la stadification si elle a été effectuée. Une nouvelle stratification, cette fois-ci basée non sur le risque d'atteinte ganglionnaire mais sur le risque de récurrence et en conséquence l'intérêt démontré ou potentiel de traitements adjuvants, est effectuée. Elle introduit une nouvelle strate : le risque intermédiaire haut. Une nouvelle RCP est indispensable à ce stade. L'enjeu est en effet d'anticiper un risque de récurrence locorégionale ou péritonéale/métastatique et d'adapter les moyens thérapeutiques potentiels : radiothérapie externe, curiethérapie et chimiothérapie.

Enfin, de manière générale, et tout particulièrement dans le cas du cancer de l'endomètre dont on sait qu'il survient souvent dans un contexte de comorbidités dominé par l'obésité, il est nécessaire de rappeler qu'aucune recommandation cancérologique ne doit être suivie sans être confrontée à l'évaluation de l'état général de la patiente, le cas échéant documenté par une évaluation oncogériatrique ainsi qu'à la faisabilité et aux risques de la chirurgie, de la radiothérapie et des traitements médicaux.

RESUMES

Résumé

But : La chirurgie est la pierre angulaire du traitement du cancer de l'endomètre, alors que la radiothérapie est la principale thérapeutique adjuvante. Le but de ce travail est de rapporter l'expérience et les résultats du service d'oncologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès dans le traitement adjuvant du cancer de l'endomètre.

Patientes et Méthodes : Ont été analysées de façon rétrospective, les données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives de 28 patientes, traitées entre Janvier 2012 et Décembre 2018 par radiothérapie (radiothérapie externe et/ou curiethérapie du fond vaginal) et/ou chimiothérapie au service d'oncologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès.

Résultats : Dans notre étude, l'âge médian au diagnostic était de 59,5ans (41–80). Le délai médian de consultation était de sept mois (1–36). La principale plainte présentée par les patientes était des métrorragies postménopausiques (96,4%). L'analyse anatomopathologique de la pièce d'hystérectomie ($\pm$ lymphanéctomie pelvienne) montrait que cinq patientes avaient un cancer de l'endomètre de stade IA (17,8%) de la FIGO 2009 (Fédération Internationale des Gynécologues Obstétriciens), 16 avaient un cancer de stade IB (57,1%), trois avaient un cancer de stade II (10,7%) et quatre avaient un cancer de stade III (14,28%). Le type histologique le plus fréquent était l'adénocarcinome endométrioïde, présent dans 89,2% des cas (25 patientes). Le grade 1, 2 et 3 représentaient respectivement 17,8% (5 patientes), 28,5% (8patientes) et 42,85% (12 patientes). Les embolies vasculaires étaient présents dans 64,3% des cas (18 patientes). Vingt patientes ont bénéficié d'un traitement associant une radiothérapie externe première suivie d'une curiethérapie du fond vaginal (71,4%), et huit patientes ont été traitées par curiethérapie exclusive du fond vaginale (28,6%). Au moment de l'analyse de nos données, le taux de contrôle local était de 100%, la survie sans rechute métastatique et la survie globale étaient chacune de 89,3%.

Conclusion : Le traitement du cancer de l'endomètre est multimodal. La concertation pluridisciplinaire est à la base de la décision thérapeutique. Nos résultats concernant la radiothérapie adjuvante dans le cancer de l'endomètre sont encourageants, nous amenant à continuer sur cette même voie de pluridisciplinarité.

Summary

Purpose: Surgery is the cornerstone of treatment for endometrial cancer, while radiation therapy is the primary adjuvant therapy. The aim of this work is to report the experience and results of the oncology department of the Moulay Ismail Military Hospital in Meknes in the adjuvant treatment of endometrial cancer.

Patients and Methods: Epidemiological, clinical, paraclinical, therapeutic and follow-up characteristics of 28 patients, treated between January 2012 and December 2018 by radiotherapy (external radiotherapy and / or brachytherapy of the vaginal fundus) and / or chemotherapy were analyzed retrospectively in the oncology department of the Moulay Ismail Military Hospital in Meknes.

Results: In our study, the median age at diagnosis was 59.5 years (41–80). The duration of symptoms before diagnosis was seven months (1–36). The major presenting complaint was postmenopausal metrorrhagia (96.4%). Pathological analysis of the hysterectomy specimen ($\pm$ pelvic lymphadenectomy) showed that five patients had stage IA endometrial cancer (17.8%) from FIGO 2009 (International Federation of Obstetrician Gynecologists), 16 had a stage IB cancer (57.1%), three had stage II cancer (10.7%) and four had stage III cancer (14.28%). The most common histological type was endometrioid adenocarcinoma, present in 89.2% of cases (25 patients). Grades 1, 2 and 3 represented 17.8% (5 patients), 28.5% (8 patients) and 42.85% (12 patients), respectively. Lymphovascular space invasion was present in 64.3% of cases (18 patients). Twenty patients received treatment combining external beam radiotherapy followed by vaginal brachytherapy (71.4%), and eight patients were treated by exclusive brachytherapy (28.6%). At the time of the analysis of our data, the local control rate was 100%; metastatic relapse-free survival and overall survival were each 89.3%.

Conclusion: The treatment of endometrial cancer is multimodal. Multidisciplinary consultation is at the basis of therapeutic decision. Our results concerning adjuvant radiotherapy in endometrial cancer are encouraging and will push us to continue on this same path of multidisciplinary.

ملخص

الغرض: الجراحة هي حجر الزاوية في علاج سرطان بطانة الرحم، في حين أن العلاج الإشعاعي هو العلاج المساعد الأساسي. الهدف من هذا العمل هو الإبلاغ عن تجربة ونتائج خدمة الأورام في مستشفى مولاي إسماعيل العسكري في مكناس في العلاج المساعد لسرطان بطانة الرحم.

المرضى والطرق: تم تحليل البيانات الوبائية والسريرية والعلاجية والعلاجية والتطورية لـ 28 مريضاً ، تم علاجهم بين يناير 2012 وديسمبر 2018 عن طريق العلاج الإشعاعي (العلاج الإشعاعي الخارجي و / أو العلاج الموضعي للقاع المهبل) و / أو العلاج الكيميائي بأثر رجعي. في قسم الأورام بمستشفى مولاي إسماعيل العسكري في مكناس.

النتائج: في دراستنا، كان متوسط العمر عند التشخيص 59.5 سنة (41-80). كان متوسط وقت التشاور سبعة أشهر (1-36). كانت الشكوى الرئيسية التي قدمها المرضى هي نزيف ما بعد انقطاع الطمث (96.4%). أظهر التحليل الباثولوجي لرقعة استئصال الرحم (استئصال الغدد اللمفاوية في الحوض) أن خمسة مرضى أصيبوا بسرطان بطانة الرحم من المرحلة IA (17.8%) من FIGO 2009 (الاتحاد الدولي لأطباء النساء والتوليد) ، 16 كان لديهم المرحلة IB سرطان (57.1%) ، وثلاثة لديهم سرطان المرحلة الثانية (10.7%) وأربعة لديهم سرطان المرحلة الثالثة (14.28%). وكان النوع النسيجي الأكثر شيوعاً هو ورم غدي بطانة الرحم ، موجود في 89.2% من الحالات (25 مريضاً). يمثل الصف الأول والثاني والثالث 17.8% (5 مرضى) و 28.5% (8 مرضى) و 42.85% (12 مرضى) على التوالي. كان الانصمام الوعائي موجوداً في 64.3% من الحالات (18 مريضاً). تلقى عشرون مريضاً علاجاً يجمع بين العلاج الإشعاعي الخارجي الأساسي يليه العلاج الموضعي للقاع المهبل (71.4%). وتم علاج ثمانية مرضى بالعلاج الموضعي الحصري للقاع المهبل (28.6%). في وقت تحليل بياناتنا ، كان معدل التحكم المحلي 100% ، والبقاء على قيد الحياة دون الانتكاس النقيلي وكان كل البقاء على قيد الحياة 89.3%.

الخلاصة: علاج سرطان بطانة الرحم متعدد الوسائط. التشاور متعدد التخصصات هو أساس القرار العلاجي. نتائجنا بشأن العلاج الإشعاعي المساعد في سرطان بطانة الرحم مشجعة ، مما دفعنا إلى الاستمرار في نفس المسار متعدد التخصصات.

ANNEXES

ANNEXE 1 : fiche d'exploitation

N° d'entrée :

Date d'hospitalisation :

Identité

Nom et prénom :

Age :

Origine / Région :

Profession :

Niveau socio-économique : Bas ☐ Moyen ☐ Elevé ☐

Couverture sanitaire : Ramed ☐ Mutuelle ☐ Aucune ☐

Antécédents

1. Médicaux :

HTA : Oui ☐ Non ☐

Diabète : Oui ☐ Non ☐

Obésité : Oui ☐ Non ☐

Néoplasique : Oui ☐ Non ☐

Si oui préciser :

Prise médicamenteuse

THS : Oui ☐ Non ☐

Tamoxifène : Oui ☐ Non ☐

Autres :

ATCD d'irradiation pelvienne Oui ☐ Non ☐

2. Chirurgicaux Oui ☐ Non ☐

Si oui préciser :

3. Gynéco-Obstétricaux :

Age de ménarches :

Age de la première grossesse :

Gestité :

Parité : Nullipare ☐

Paucipare ☐

Multipare ☐

Caractère des cycles précédents :

Contraception hormonale : Oui ☐ Non ☐

Combinée ☐ Séquentielle ☐

Durée ☐

Ménopause : Précoce ☐ Tardive ☐

Autres

4 : Habitudes toxiques :

Tabagisme : Oui ☐ Non ☐

Alcoolisme : Oui ☐ Non ☐

5. Familiaux

• Antécédents de cancer de l'endomètre : Oui ☐ Non ☐

• Antécédent de syndrome de Lynch (HNPCC) : Oui ☐ Non ☐

• Autres :

Signes Cliniques :

Signes fonctionnels :

Métrorragies : ☐

Leucorrhées : ☐

Douleurs pelviennes : ☐

Masse pelvienne : ☐

Signes urinaires : ☐

Signes digestifs : ☐

Adénopathie inguinale : ☐

AEG : ☐

Métastase : ☐

Découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie pour autre motif : Oui ☐

Non ☐

Autres à préciser : ☐

Signes Physiques :

Examen général :

Etat général : Conservé ☐ altéré ☐

Obésité : Oui ☐ Non ☐

HTA : Oui ☐ Non ☐

Chiffre glycémique élevé : Oui ☐ Non ☐

Examen abdominal

Masse abdomino-pelvienne : Oui ☐ Non ☐

Présence d'une ascite : Oui ☐ Non ☐

Autres : Oui ☐ Non ☐

Examen des aires ganglionnaires

Présence des adénopathies : Oui ☐ Non ☐

Examen gynécologique :

Examen au spéculum :

Aspect du col : sain ☐ infiltré ☐

Envahissement des parois vaginales : Oui ☐ Non ☐

TV : Toucher Vaginal :

Augmentation du volume utérin : Oui ☐ Non ☐

Taille :

Consistance : Dure ☐ Molle ☐

Sensibilité de l'utérus Oui ☐ Non ☐

Comblement des parois vaginales : Oui ☐ Non ☐

TR : Toucher Rectal :

Envahissement des paramètres Oui ☐ Non ☐

Examen des seins :

Tendus : Oui ☐ Non ☐

Nodules : Oui ☐ Non ☐

Examen des autres appareils

EXAMENS PARACLINIQUES :

1/FCV

Normal ☐ Pathologique ☐

2/Echographie pelvienne et endovaginale

Epaississement de l'endomètre : ☐

Tumeur envahissant le myomètre ☐

ADP iliaques : Oui ☐ Non ☐

3/ Echodoppler couleur

Diminution de l'indice de résistance : Oui ☐ Non ☐

Hypervascularisation de l'endomètre : Oui ☐ Non ☐

4/ Hystérosonographie :

Oui ☐ Non ☐

5/Hystérocopie

Oui ☐ Non ☐

5. Curetage biopsique de l'endomètre :

Oui ☐ Non ☐

Résultat :

Bilan d'extension :

1 Examen clinique

2 Mammographie de dépistage : Faite ☐ Non faite ☐

Résultats :

3 Radio de thorax : Faite ☐ Non faite ☐

Résultats :

4 Echographie abdominale Faite ☐ Non faite ☐

Résultats :

5 Cystoscopie : Faite ☐ Non faite ☐

Résultats :

6 UIV Faite ☐ Non faite ☐

Résultats :

7 IRM pelvienne :

Oui ☐ Non ☐

Invasion myométriale ☐ sup a 50% ☐ moins de 50% ☐

Invasion cervicale : Oui ☐ Non ☐

Invasion de la séreuse et des annexes : Oui ☐ Non ☐

8 TDM-TAP : Oui ☐ Non ☐

9 Biologie

Traitement :

1 / Opérabilité : Oui ☐ Non ☐

2 / Stadification (IRM + Clinique)

I ☐ II ☐ III ☐ IV ☐

3/Intervention envisagée :

Hystérectomie totale (HT) ☐

Annexectomie bilatérale (AB) ☐

Colpohystérectomie totale élargie ☐

Lymphadénectomie pelvienne ☐

Lymphadénectomie lombo aortique ☐

Omentectomie ☐

Autres :

Suites post opératoires immédiates

Traitements adjuvants :

1-Radiothérapie : Oui ☐ Non ☐

Type : Radiothérapie externe Curiethérapie

Dose :

Complications :

2-Chimiothérapie : Oui ☐ Non ☐

Type : Adjuvante : Néoadjuvante :

Nombre de cures :

3-Hormonothérapie : Oui ☐ Non ☐

Type :

Complications :

Compte rendu anatomopathologique

1. Type histologique :

Carcinome a cellules claires ☐

Carcinomes séreux papillaires ☐

Carcinosarcome ☐

2. Infiltration myométriale :

Moins de 50% ☐ Plus de 50% ☐

3. Envahissement du col utérin : Oui ☐ Non ☐

4. Envahissement des ovaires : Oui ☐ Non ☐

5. Envahissement des trompes : Oui ☐ Non ☐

6. Envahissement paramétrial : Oui ☐ Non ☐

7. Colerette vaginale : Oui ☐ Non ☐

8. Présence d'emboles vasculaires : Oui ☐ Non ☐

9. Stade FIGO 2009

Stade I IA ☐ IB ☐

Stade II

Stade III IIIA ☐ IIIB ☐ IIIC ☐

Stade IV IVA ☐ IVB ☐

Evolution :

1. Guérison :

2. Perdu de vue :

3. Complications :

4. Décès :

5 Autre :

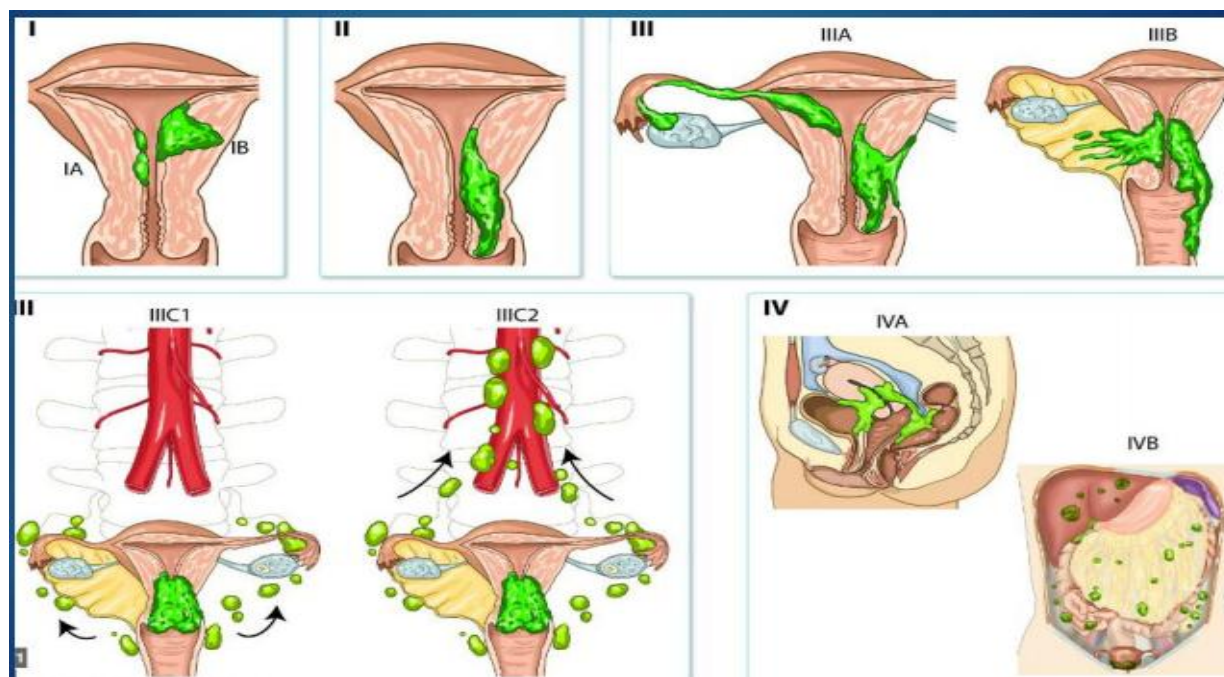
Annexe II : Classification FIGO 2009

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

*: Grades 1,2,3

** : Les résultats de la cytologie péritonéale doivent être rapportés séparément et ne modifient pas la classification (La classification 1989 incluait les résultats d'une cytologie positive pour les stades IIIA).

ANNEXE III: Classification FIGO



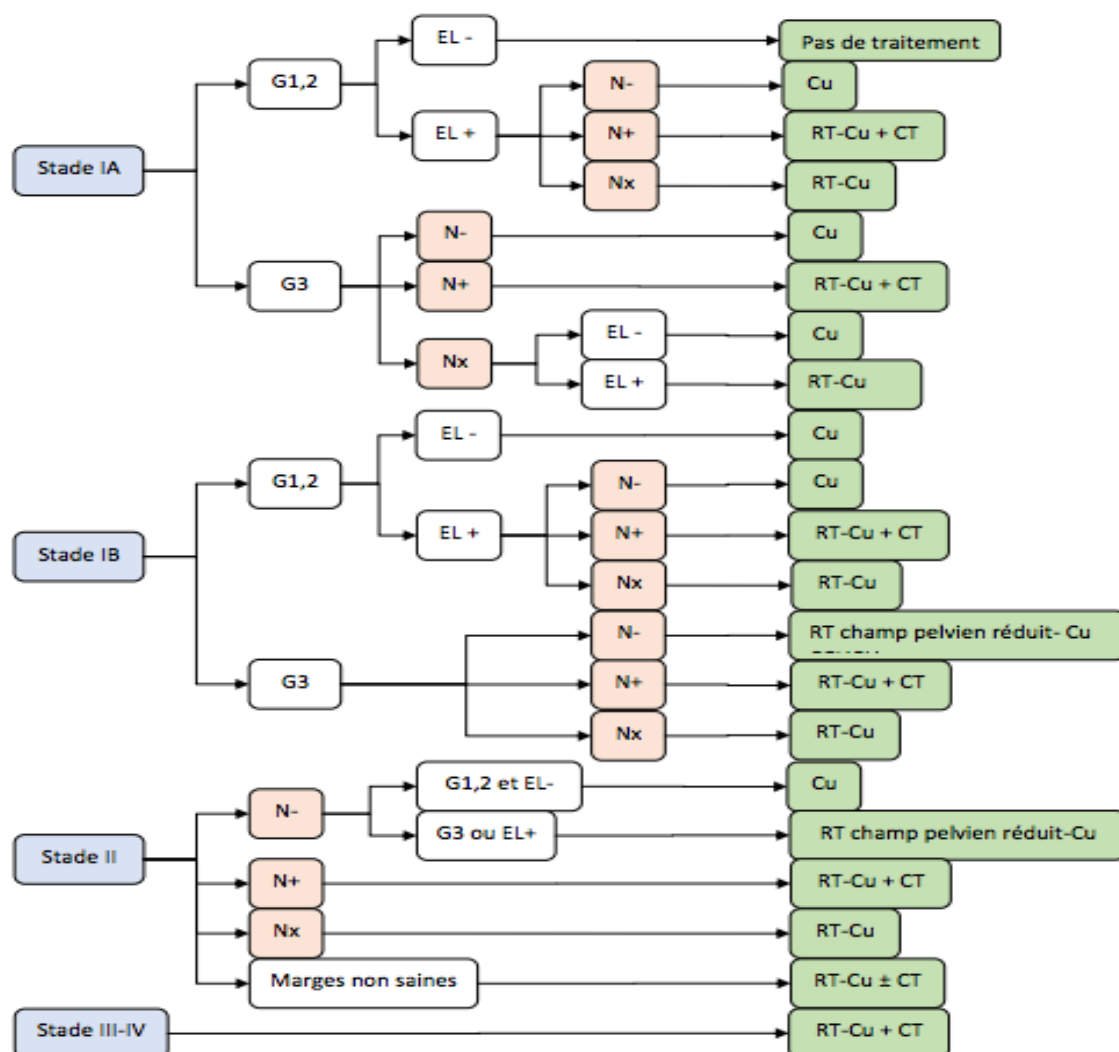
Annexe IV : Définition de groupes de risque basés sur le bilan préopératoire

Risque bas	Risque intermédiaire	Risque élevé
Endométriome stade IA G1-2	Endométriome stade IA G3, IB G1-2	-Endométriome stade IB, G3 -Stades $\geq$ II -Non endométriome

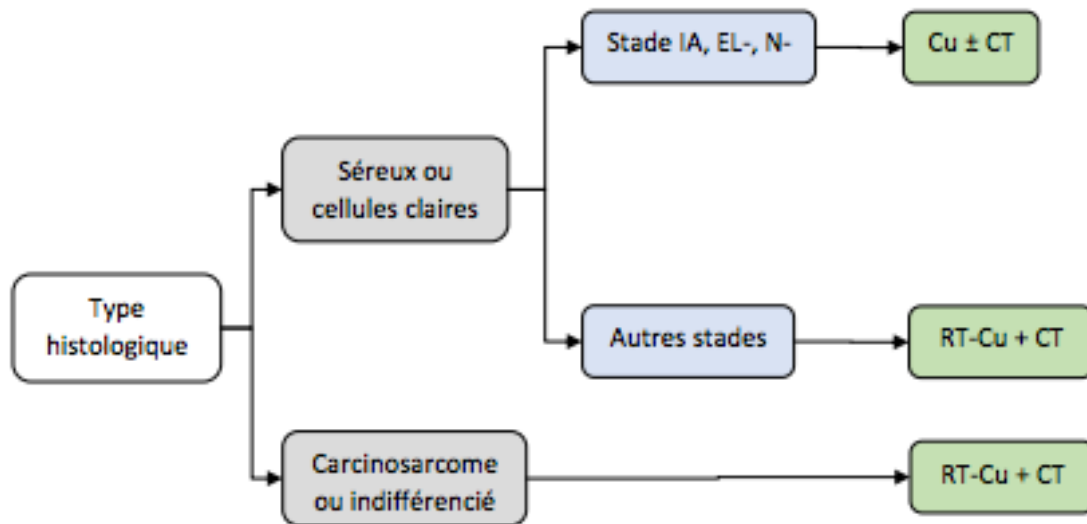
Annexe V : Définition de groupes de risque basés sur la pathologie définitive.

Risque bas	Risque intermédiaire	Risque intermédiaire haut	Risque élevé
Endométrioïde stade IA G1-2 EL-	Endométrioïde stade IB G1-2 EL-	-Endométrioïde stade IA-B G1-2 EL+ -Endométrioïde stade IA G3	-Endométrioïde stade IB, G3 Stades - ≥II (tous grades) -Non endométrioïde

Annexe VI : Traitement adjuvant des adénocarcinomes endométrioïdes.



Annexe VII : Traitement adjuvant des adénocarcinomes non endométrioides.



BIBLIOGRAPHIE

- 1-Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. Ann Oncol 2005; 16:481– 488.
- 2-C. Haie-Meder, A. Paumier, N. Lessard, P. Morice, P. Pautier, C. Touboul. Traitements adjuvants et rôle de la radiothérapie dans les formes évoluées de cancer de l'endomètre. Cancer Radiother.2008;12(6-7):630-32.
- 3-Mezouri I, Berhili S et al. La radiothérapie du cancer de l'endomètre : expérience de l'institut national d'oncologie à propos de 52 cas. Pan African Medical Journal 2016; 23: 144.
- 4-Xavier Carcopino, Jean Levêque, Didier Riethmuller. Livre. Cancers gynécologiques pelviens. Anatomie pathologique des cancers de l'endomètre.
- 5-Rose PG Endometrial carcinoma. N Engl J Med 1996; 335 :640-649.
- 6-Shoff S.M., Newcomb P. A. Diabetes. Body size. And risk of endometrial cancer. Am. J. Epidemiol., 148: 234-240, 1998.
- 7-[HTTPS://WWW.ARCAGY.ORG/INFOCANCER/LOCALISATIONS/CANCERS-FEMININS/CANCER-DU-CORPS-DE-L-UTERUS/MALADIE/AVANT-PROPOS-ET-EPIDEMOLOGIE.HTML/](https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-corps-de-l-uterus/maladie/avant-propos-et-epidemiologie.html/)
- 8- American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2019. Atlanta: American Cancer Society; 2019 <http://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2019/cancer-facts-and-figures-2019.pdf> (Accessed on October 16, 2019).
- 9-National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts: Endometrial Cancer. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html> (Accessed on October 06, 2019).
- 10- SEER Stat Fact Sheets: Corpus and Uterus, NOS. seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html (Accessed on September 02, 2013)
- 11-Linda-R.Duska.MD.Over view of approach to endometrial cancer survivors.

- 12- Lee-may Chen; MD, Jonathan S Berek, MD, MMS. et al. Endometrial carcinoma: Epidemiology, risk factors, and prevention.
- 13- L. Thomas, A. Bataillard, A. Brémond, E. Fondrinier, B. Fervers, J.L. Achard, J. Lansac, C. Bailly, S. Hoffstetter, J.P. Basuyau, J. d'Anjou, P. Descamps, F. Farsi, J.P. Guastalla, F. Laffargue, J.F. Rodier, P. Vincent, J. Pigneux. Standards, Options et Recommandations pour la radiothérapie des patientes atteintes de cancer de l'endomètre. *Cancer/Radiothérapie* 2001;5: 163-92
- 14- Colombo N, Preti E, Landoni F, et al (2013) Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 24 (6): 33-8
- 15- Iyoke CA, Ugwu GO (2013) Burden of gynecological cancers in developing countries. *World J Obstet Gynecol* 2(1): 1-7
- 16- Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, et al (2007) Recent cancer survival in Europe: a 2000-2002 period analysis of EURO-CARE-4 data. *Lancet Oncol* 8: 784-96
- 17- Cancer de l'endomètre Madi Nayama. Séminaire de chirurgie gynécologique (niveau 2). Libreville. 2012
- 18- Giudice L. C., Lamson G., Rosenfeld R. G., Irwin J. C. Insulin-like growth factor-II (IGF-II) and IGF binding proteins in human endometrium. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 626: 295-307, 1991
- 19- Murphy L. J., Ghahary A. Uterine insulin-like growth factor-1: regulation of expression and its role in estrogen-induced uterine proliferation. *Endocr. Rev.*, 11: 443-453, 1990
- 20- Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of «untreated» hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985; 56:403-12

- 21– Beral V, Bull D, Reeves G, Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005, 365,1543
- 22– Jamin C. Hormonothérapie substitutive et cancer de l'endomètre : données épidémiologiques. In : stéroïdes, ménopause et endomètre. Paris : Elsevier. 1994 :59–70
- 23– Practice Bulletin No.149 : Endometrial cancer *Obstet Gynecol.*2015, 125(4) :1006–1026
- 24– Henderson BE. The cancer question: an overview of recent epidemiologic and retrospective data. *Am J Obstet Gynecol* 1989,161, 1859 12 Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS .Obesity, Endogenous Hormones, and Endometrial Cancer Risk: A Synthetic Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002,11:1531–43
- 25– J Chu, A Schweid, Weiss NS .Survival Among Women With Endometrial Cancer: A Comparison of Estrogen Users and Nonusers .1982 Jul 1; 143(5):569–73
- 26– Zhang Y, Liu H, Yang S, Zhang J, Qian L, Chen X. Overweight, obesity and endometrial cancer risk: results from a systematic review and meta-analysis. *Int J Biol Markers*. 24 mars 2014; 29(1):e21–29.
- 27– PK.Sliteri. Adipose Tissue as a Source of Hormones .1987 Jan; 45(1Suppl):277–82
- 28– NARDUCCI F, LAMBAUDIE E, SONODA Y, PAPAGEORGIOU T, TAIEB S, CABARET V, et al. Endometrial cancer: what's new? *Gynecol Obstet Fertil* 2003; 31: 581–596.
- 29– KIYOSUMI SHIBATA, HIROAKI KAJIYAMA, KAZUHIKO INO, KIIHIRO NAWA, SEIJI NOMURA, SHIGEHICO MIZUTANI AND FUMITAKA KIKKAWA P-LAP/IRAP-induced cell proliferation and glucose uptake in endometrial carcinoma cells via insulin receptor signalling *BMC Cancer* 2007, 7:15.”
- 30– WATARU YAMAGAMI, NOBUYUKI SUSUMU, KOUJI BANNO, TAKESHI HIRAO, FUMIO KATAOKA, AKIRAHIRASAWA, ET AL. Clinicopathologic manifestations of early-onset endometrial cancer in Japanese women with a familial predisposition to cancer. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* October 2005(35), 5: 444–51.

- 31– Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and metaanalysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371:569–78.
- 32– Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS .Obesity, Endogenous Hormones, and Endometrial Cancer Risk: A Synthetic Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:1531–43
- 33– Anderson DC. Sex hormon binding globulin. *Clin Endocrinol* 1974 ; 6 : 69–72
- 34– Folsom AR, Kaye SA, Potter JD, et al. Association of incident carcinoma of the endometrium with body weight and fat distribution in older women:early findings of the Iowa Women's Health Study. *Cancer Res* 1989;49: 6828–31
- 35– Austin H, Austin JM Jr, Partridge EE, et al. Endometrial cancer, adiposity, and body fat distribution. *Cancer Res* 1991 ; 51 : 568–72
- 36– Boyapati SM, Shu XO, Gao YT, et al. Correlation of blood sex steroid hormones with body size, body fat distribution, and other known risk factors for breast cancer in post- menopausal Chinese women. *Cancer Causes Contol*2004;15: 305–11
- 37–Fader AN, Arriba LN, Frasure HE, von Gruenigen VE. Endometrial cancer and obesity: epidemiology, biomarkers, prevention and survivorship. *Gynecol Oncol* 2009; 114:121.
- 38– Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, McCann SE, Yu H, Xiang YB, et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *J Clin Oncol* 2013;31:2607–18
- 39– Harrison, C.L., Lombard, C.B., Moran, L.J. et al. Exercise therapy in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2011; 17: 171–183
- 40–Coulam, C.B., Annegers, J.F., and Kranz, J.S. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol*. 1983; 61: 403–407

- 41– Bharati R, Jenkins MA, Lindor NM, Le Marchand L, Gallinger S, Haile RW, et al. Does risk of endometrial cancer for women without a germline mutation in a DNA mismatch repair gene depend on family history of endometrial cancer or colorectal cancer? *Gynecol Oncol* 2014; 133:287–92
- 42– Modica I, Soslow RA, Black D, et al. Utility of immunohistochemistry in predicting microsatellite instability in endometrial carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2007; 31:744–51.
- 43– NCCN. Cancer risks in Lynch syndrome by gene compared to the general population. version 3.2019 https://nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf (Accessed on January 13, 2020)
- 44– M. Sardinoux et Al Le syndrome de Cowden ou syndrome des hamartomes multiples en endocrinologie clinique Annales d'Endocrinologie. Volume71. N4
- 45–Pilarski R, Stephens JA, Noss R, et al. Predicting PTEN mutations: an evaluation of Cowden syndrome and Bannayan–Riley–Ruvalcaba syndrome clinical features. *J Med Genet* 2011; 48:505.
- 46– Sénéchal C, et al. Les facteurs de risque génétiques et environnementaux des cancers de l'endomètre. *Bull Cancer* (2015), 102(3),256–269
- 47– Homer, L., Muller, M., Dupré, P. F., Lucas, B., & Pradier, O. Sarcomes utérins après exposition au tamoxifène dans les suites d'un cancer du sein: mise au point sur l'étiopathogénie. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 2009 38(8), 629–633.
- 48– Bergman L, Beelen ML, Gallee MP, Hollema H, Benraadt J, van Leeuwen FE. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. Comprehensive Cancer Centres' ALERT Group. Assessment of liver and endometrial cancer risk following Tamoxifen. *Lancet* 2000; 356:881–7.

- 49– Felming CA et Al Meta-analysis of the cumulative risk of endometrial malignancy and systematic review of endometrial surveillance in extended tamoxifen therapy. 2018 Aug; 105(9):1098–1106
- 50– Lahti E, Blanco G, Kauppila A et al. Endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. *Obstet Gynecol* 1993; 81:660–4.
- 51– Chen JY, Kuo SJ, Liaw YP, Avital I, Stojadinovic A, Man YG, et al. Endometrial cancer incidence in breast cancer patients correlating with age and duration of tamoxifen use: a population based study. *J Cancer* 2014; 5:151–5.
- 52– Arenas M, Roviroso A, Hernandez V, Ordi J, Jorcano S, Mellado B, et al. Uterine sarcomas in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16:861–5.
- 53– Ngô C, Brugier C, Plancher C, de la Rochefordière A, Alran S, Féron JG, et al. Clinicopathology and prognosis of endometrial cancer in patients previously treated for breast cancer, with or without tamoxifen: a comparative study in 363 patients. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40:1237–44
- 54– Furberg AS, Thune I. Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high-energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort. *Int J Cancer* 2003; 104:669.
- 55– Lindemann K, Vatten LJ, Ellstrøm-Engh M, Eskild A. Body mass, diabetes and smoking, and endometrial cancer risk: a follow-up study. *Br J Cancer* 2008; 98:1582.
- 56– Mu N, Zhu Y, Wang Y, Zhang H, Xue F. Insulin resistance: a significant risk factor of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2012; 125:751–7.
- 57– Soliman PT, Wu D, Tortolero-Luna G, et al. Association between adiponectin, insulin resistance, and endometrial cancer. *Cancer* 2006; 106:2376.

- 58–“DENSELAG D, TAN L, PATEL S. Stage III endometrial cancer: preoperative predictability, prognostic factors, and treatment outcome. Am J Obstet Gynecol, 2007; 196; 546–7.” Jul.
- 59–McPherson CP, Sellers TA, Potter JD, et al. Reproductive factors and risk of endometrial cancer. The Iowa Women's Health Study. Am J Epidemiol 1996; 143:1195.
- 60–Xu WH, Xiang YB, Ruan ZX, et al. Menstrual and reproductive factors and endometrial cancer risk: results from a population-based case-control study in urban Shanghai. Int J Cancer. 2004;108:613
- 61–La Vecchia C, Franceschi S, Decarli A, Gallus G, Tognoni G. Risk factors for endometrial cancer at different ages . J Natl Cancer Inst 1984 ;73 :667
- 62–Brinton LA, Berman ML, Mortel R, et al. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. Am J Obstet Gynecol 1992; 167:1317.
- 63– DUFOR P, VINATIER P, QUERLEU D. Cancer de l'endomètre (excepté le traitement). EMC, Gynécologie, 1998, 620–A–10, 18p.
- 64– RUFFORD BD, LAWTON FG. Endometrial cancer. Current Obstet Gynecol 2001; II: 290–5
- 65– Zucchetto A, Serraino D, Polesel J, Negri E, De Paoli A, Dal Maso L, et al. Hormone related factors and gynecological conditions in relation to endometrial cancer risk. Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP. Août 2009; 18(4):316-21
- 66–“The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Endometrial cancer and combined oral contraceptives. Int J Epidemiol 1988; 17: 263–9.”
- 67– Viswanathan AN, Feskanich D, De vivo I, et al: smoking and the risk of endometrial cancer: Results from Nurses, Health Study. Int J cancer 114:996–1001, 2005

- 68–Zhou B, Yang L, Sun Q, et al. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Am J Med* 2008; 121:501.
- 69– Tortolero-Luna G, Mitchel MF The epidemiology of endometrial cancer. *Clin Consult Obstet Gynecol* 1993;5:87–94
- 70–Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2015; 16:1061.
- 71–Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, et al. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216:580.e1.
- 72–Soini T, Hurskainen R, Grénman S, et al. Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland. *Obstet Gynecol* 2014; 124:292.
- 73–Setiawan VW, Pike MC, Karageorgi S, et al. Age at last birth in relation to risk of endometrial cancer: pooled analysis in the epidemiology of endometrial cancer consortium. *Am J Epidemiol* 2012; 176:269.
- 74–<https://sante.fr/cancer-de-lendomètre-et-facteurs-environnementaux>
- 75– YAZBECK C., DHAINAUT C., THOURY A., DRIGUEZ P.,MADELENAT P. Conservative treatment of endometrial cancer and atypical Hyperplasia. *Gynecol Obstet Fertil.* 2004; 32(5):433–441.
- 76– Skalkidou A, Sargentanis TN, Gialamas SP, Georgakis MK, Psaltopoulou T, Trivella M, Siristatidis CS, Evangelou E, Petridou .Cochrane.org.Le risque de cancer de l'endomètre chez les femmes ayant une plus faible fertilité et bénéficiant d'une stimulation des ovaires25 mars 2017.
- 77–Schmid D, Behrens G, Keimling M, et al. A systematic review and meta-analysis of physical activity and endometrial cancer risk. *Eur J Epidemiol* 2015; 30:397.

- 78–Moore SC, Gierach GL, Schatzkin A, Matthews CE. Physical activity, sedentary behaviors, and the prevention of endometrial cancer. *Br J Cancer* 2010; 103:933.
- 79–Mackenzie H, Markar SR, Askari A, et al. Obesity surgery and risk of cancer. *Br J Surg* 2018; 105:1650.
- 80–Bravi F, Scotti L, Bosetti C, et al. Coffee drinking and endometrial cancer risk: a metaanalysis of observational studies. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:130.
- 81– Tang NP, Li H, Qiu YL, et al. Tea consumption and risk of endometrial cancer: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201:605.e1.
- 82–Butler LM, Wu AH. Green and black tea in relation to gynecologic cancers. *Mol Nutr Food Res* 2011; 55:931.
- 83–Jordan SJ, Na R, Johnatty SE, et al. Breastfeeding and Endometrial Cancer Risk: An Analysis From the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium. *Obstet Gynecol* 2017; 129:1059.
- 84–Long CA. evaluation of patients with abnormal uterine bleeding. *Am J OBSTET Gynecol* 1996; 175:784–6
- 85–Chamming's, F., Bellucci, A., Bourillon, C., Bouaboula, M., Rousseau, C., Bats, A.– S., &Fournier.*FIGO et cancer de l'endomètre : le mystère du myomètre. Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle, 98(1–2), 61–70, 2017*
- 86– Kinkel K, Kaji Y, Kyle K. et al. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Radiology* 1999; 212:711– 8.
- 87– Taieb S. MR imaging of endometrial carcinoma: role and limits. *Bull Cancer* 2002; 89:963–8.
- 88– A DelMaschio , A Vanzulli , S Sironi , D Spagnolo , C Belloni , P Garancini , G L Taccagni .Estimating the Depth of Myometrial Involvement by Endometrial Carcinoma: Efficacy of Transvaginal Sonography vs MR Imaging . 1993 Mar; 160(3):533–8

- 89– Yahata T., Aoki Y, Tanaka K. Prediction of myometrial invasion in patients with endometrial carcinoma: comparison of magnetic resonance imaging, transvaginal ultrasonography, and gross visual inspection. *Eur J Gynaecol Oncol* 2007; 28:193–5.
- 90– Antonsen L. MRI, PET/CT and ultrasound in the preoperative staging of endometrial cancer, a multicenter prospective comparative study. *Gynecol Oncol* 2013; 128:300–8
- 91– Ferrazzi E. Sonographic endometrial thickness: a useful test to predict atrophy in patients with postmenopausal bleeding. An Italian multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7:315–21.
- 92– Shipley 3rd CF, Smith ST, Dennis 3rd EJ, Nelson GH. Evaluation of pretreatment transvaginal ultrasonography in the management of patients with endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 406–11.
- 93– Yamashita Y, Mizutani H, Torashima M, Takahashi M, Miyazaki K, Okamura H, Ushijima H, Ohtake H, Tokunaga T. Assessment of myometrial invasion by endometrial carcinoma: transvaginal sonography vs contrast-enhanced MR imaging. *AJR* 1993; 161:595–9
- 94– Lehtovirta P, Cacciatore B, Ylöstalo P. Serum CA 125 levels and sonography in the pre-operative assessment of myometrial invasion of endometrial cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101:532–5.
- 95– Artner A, Bösze P, Gonda G. The value of ultrasound in pre-operative assessment of the myometrial and cervical invasion in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994; 54:147–51.
- 96– Weber G, Merz E, Bahlmann F, Mitze M, Weikel W, Knapstein PG. Assessment of myometrial infiltration and preoperative staging by transvaginal ultrasound in patients with endometrial carcinoma. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6:362–7.

- 97– Gabrielli S, Marabini A, Bevini M, Linsalata I, Falco P, Milano V, Zantedeschi B, Bovicelli A, Stagnozzi R, Cacciatore, et al. Transvaginal– nal sonography vs. hysteroscopy in the preoperative staging of endometrial carcinoma. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7:443–6.
- 98– Olaya FJ, Dualde D, García E, Vidal P, Labrador T, Martínez F, Gordo G. Transvaginal sonography in endometrial carcinoma: preoperative assessment of the depth of myometrial invasion in 50 cases. *Eur J Radiol* 1998; 26:274–9.
- 99– Fishman A, Altaras M, Bernheim J, Cohen I, Beyth Y, Tepper R. The value of transvaginal sonography in the preoperative assessment of myometrial invasion in high and low grade endometrial cancer and in comparison to frozen section in grade 1 disease. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000; 21:128–30.
- 100– Van Doorn HC, Van Der Zee AGJ, Peeters PHM, Kroeks MVAM, Van Eijkeren MA. Preoperative selection of patients with low–stage endometrial cancer at high risk of pelvic lymph node metastases. *Int J Gynecol Cancer* 2002; 12:144–8.
- 101– Yazbeck, C., Poncelet, C., Créquat, J., & Madelenat, P. (2003). *Intérêt de l'échographie endovaginale préopératoire dans l'évaluation de l'infiltration myométriale des adénocarcinomes de l'endomètre. Gynécologie Obstétrique & Fertilité, 31(12), 1024–1029*
- 102– Jantarasaengaram S, Praditphol N, Tansathit T, Vipupinyo C, Vairojanavong K. Threedimensional ultrasound with volume contrast imaging for preoperative assessment of myometrial invasion and cervical involvement in women with endometrial cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. Mai 2014;43(5):569-74.
- 103– Akbayir O, Corbacioglu A, Numanoglu C, Guleroglu FY, Ulker V, Akyol A, et al. Preoperative assessment of myometrial and cervical invasion in endometrial carcinoma by transvaginal ultrasound. *Gynecol Oncol*. sept2011; 122(3): 600-3.

- 104– Gordon A, Fleischer A, Dudley B, Drolshagan L, Kalemeris G, Partain C, Jones H, Burnett L. Pre-operative assessment of myometrial invasion of endometrial adenocarcinoma by sonography (US) and magnetic resonance imaging (MRI). *Gynecol Oncol* 1989;34:175–9.
- 105– Rudigoz RC, Sergeant PH. Stadification préopératoire des cancers de l'endomètre, place de l'échographie. *Rev fr Gynécol Obstét* 1998;93: 38–40
- 106– Weber G, Merz E, Bahlmann F. Evaluation of different transvaginal sonographic diagnostic parameters in women with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:265–70.
- 107– Lefranc JP, Truchet F, Kamel R. Épidémiologie des états pré- néoplasiques de l'endomètre. IXes Journées de techniques avancées (JTA) en gynécologie obstétrique et périnatalogie PMA, Fort de France, janvier 1994
- 108– Gambacciani M, Monteleone P, Ciaponi M, Sacco A, Genazzani A. Clinical usefulness of endometrial screening by ultasound in asymptomatic postmenopausal women. *Maturitas* 2004; 48:421—4
- 109– Zheng W, Yi X, Fadare O, Liang SX, Martel M, Schwartz PE, et al. The oncofetal protein IMP3: a novel biomarker for endometrial serous carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(2):304–15
- 110– Savelli L, De Iaco P, Santini D, Rosati F, Ghi T, Pignotti E, et al. Histopathologic features and risk factors for benignity, hyperplasia, and cancer in endometrial polyps. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:927—31
- 111–Smith–Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, Subak L, Scheidler J, Segal M, et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA* 1998; 280:1510—7
- 112– Lumbiganon P, Rugpo S, Phandhu–Fang S, Laopaiboon M, Vudikamraksa N, Werawalakul Y. Protective effect of depolmdroxyprogesterone acetate on

- surgically treated uterine leiomyomas: a multicentre case-control study. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;103:909—14.
- 113– Descargues G, Lemerrier E, David C, Genevois A, Lemoine JP, Marpeau L. Quelle exploration réaliser de première intention face aux méno-métrorragies ? *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2001; 30:59—64.
- 114– Yildirim M, Oktem M, Dilek TU. Endometrial thickness and histopathologic findings in women with postmenopausal bleeding. *Int J Gynecol Obstet* 2003; 80:307—8.
- 115– Granberg S, Ylöstalo P, Wickland M, Karlsson B. Endometrial sonographic and histologic findings in women with and without hormone replacement therapy suffering from postmenopausal bleeding. *Maturitas* 1997; 27:35—40.
- 116– Okaro E, Bourne T. Sporadic abnormal vaginal bleeding (intermenstrual, postcoital and postmenopausal bleeding). *Current Obstet Gynecol* 2002; 12:334—40
- 117– Dorum A, Kristensen GB, Skaar O. Evaluation of endometrial thickness measured by endovaginal ultrasound in women with post menopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72:116—9.
- 118– Gupta JK, Wilson S, Desai P, Hau C. How should we investigate women with post-menopausal bleeding? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75:475—9
- 119– Cacciatore B, Ramsay T, Lehtovirta P. Transvaginal sonography and hysteroscopy in bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73:413—6.
- 120– Roger V, Cravello L, Stolla V, d'Ercole C, Blanc B. Place de l'hystérocopie dans l'exploration des métrorragies postménopausiques. *Presse Med* 1998;27:1294—5.
- 121– Rozenbaum H. Hiérarchie des techniques d'imagerie devant des métrorragies post-ménopausiques. *Reprod Hum Horm* 1997; 10:531—6

- 122– Develioglu O, Bilgin T, Yalçın O, Ozlap S, Ozan H. Adjunctive use of the uterine artery resistance index in the preoperative prediction of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999; 72:26–31.
- 123– Rudigoz RC, Gaucherand P, De Saint-Hilaire P, Bejui-Thivolet F, Gratadour AC. Diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia by vaginal sonography and doppler velocimetry. *Gynécologie – Revue du Gynécologue* 1993; 1:378–82.
- 124– Alcazar JL, Galan MJ, Jurado M, Lopez G. Intratumoral blood flow analysis in endometrial carcinoma: Correlation with tumor characteristics and risk for recurrence. *Gynecol Oncol* 2002; 84:258–62
- 125– LEMERCIER E, GENEVOIS A, DACHER JN, BENOZIO M, DESCARGUES G, MARPEAU L. L'endomètre: quelle imagerie? *J Radiol* 2000;81:1845–55.
- 126– Cheng WF, Chen TM, Chen CA. Clinical application of intratumoral blood flow study in patients with endometrial carcinoma. *Cancer* 1998; 82:1881–6.
- 127– Buthiau D, Antoine E, Gozy M, Khayat D, Dargent D. Endometrial cancer: locoregional extension assessment by imaging techniques. *Contracept Fertil Sex* 1996; 24:757–61
- 128– Cancer de l'endomètre :. Dépistage, Diagnostic, Prise en charge. Pr P. Collinet – Dr E. Poncelet Hôpital Jeanne de Flandre – CHRU Lille. Incidence cancers gynécologiques. Incidence estimée des cancers de la femme en 2000. 4200. 670. 4100. 5100. Autres. Sein. Col utérin. 56830.
- 129– Pierre Collinet, Édouard Poncelet, Denis Vinatier. Cancer de l'endomètre. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 37 (2008) – Hors-série 2 – F57–F63.
- 130– Clark TJ, Voit D, Gupta JK, Hyde C, Song F, Khan KS. Accuracy Of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review. *JAMA* 2002; 288:1610–21.
- 131– Blanc B, Boubli L. Endoscopie utérine. Eds Pradel, 1996 Paris.

- 132– BAZOT M, BENDAVID S, ROBERT Y. Place de l'échographie doppler et de l'IRM pour le diagnostic et le bilan d'extension des cancers de l'endomètre. La lettre du gynécologue 2002;274: 24–6.
- 133– WWW.GFMER.CH/SELECTED_IMAGES_V22
- 134– Barbot J. Hysteroscopy and hystero-graphy. Obstet Gynecol Clin North Am 1995; 22:591–603.
- 135– Professeur Pierre Bernard. Les cancers de l'endomètre. Décembre 2002
- 136– Dijkhuizen FP, Mol BW, Brölmann HA, Heintz AP. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. Cancer 2000 Oct 15; 89(8):1765–72.
- 137– Case AS, Rocconi RP, Straughn JM Jr, Conner M, Novak L, Wang W, Huh WK. A prospective blinded evaluation of the accuracy of frozen section for the surgical management of endometrial cancer. Obstet Gynecol 2006; 108:1375–9.
- 138– FRUMOVITZ M, SINGH DK, MEYER L, SMITH DH, WERTHEIM I, RESNIK E, BODURKA DC. Predictors of final histology in patients with endometrial cancer. Gynecol Oncol 2004; 95:463–8.
- 139– Traitement chirurgical du cancer de l'endomètre M. CANIS 1, B. RABISCHONG 2, K. JARDON 2, N. BOURDEL 2, R. BOTCHORISHVILI 2, J.-L. POULY 2, G. MAGE 2 (Clermont-Ferrand)
- 140– Cohen J, Debrux J, Ghambier R, Pellerin M, Volette C. La cytologie endométriale par grattage. Etude comparative de 4 instruments. Gynécologie 1983 ; 33, 5 : 401–4
- 141– Haour P, Conti C, Lioras J. Intérêt de la cytologie dans la détection des cancers de l'endomètre. In : L'endomètre. Paris : Masson, 1977 ;97–107 [200] Bergeron C, Exploration histocytologique de l'endomètre

- 142– Savelli L. Preoperative local staging of endometrial cancer: transvaginal sonography vs magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:560–6.
- 143– Yang T, Tian S, Li Y, Tian X, Wang W, Zhao J, et al. Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Three-Dimensional Transvaginal Ultrasonography Scanning for Preoperative Assessment of High Risk in Women with Endometrial Cancer. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 18 mars 2019;25:2024-31
- 144– M. M. Niang, B. Borghese, P. Santulli, C. Chapron, C. T. Cissé, and J. C. Moreau, “Facteurs de discordance entre l'imagerie par résonance magnétique (IRM) abdomino-pelvienne et l'histologie postopératoire dans le cancer de l'endomètre: étude d'une série de 102 patientes colligées au service de chirurgie gynécologique de l'hôpital Coch,” *J. Africain du Cancer / African J. Cancer*, vol. 7, no. 4, pp. 195–201, 2015.
- 145– Manfredi R, Mirk P, Maresca G, Margariti PA, Testa A, Zannoni GF, et al. Local regional staging of endometrial carcinoma: role of MR imaging in surgical planning. *Radiology* 2004;231:372–8
- 146– K. Sato and Y. Fukushima, “Imagerie par résonance magnétique de diffusion: cancer de l'endomètre,” *J. Obstet. Gynaecol. Canada*, vol. 39, no. 2, p. 70, 2017.
- 147– Utsunomiya D, Notsute S, Hayashida Y, Lwakatare F, Katabuchi H, Okamura H, et al. Endometrial carcinoma in adenomyosis: assessment of myometrial invasion on T2-weighted spin-echo and gadolinium-enhanced T1-weighted images. *Am J Roentgenol* 2004;182:399–404.
- 148– Cancer de l'endomètre et cancer du col. Jalaguier-Coudray, R Villard-Mahjoub, B Delarbre, Marseille
- 149– Gandolfo, N., Gandolfo, N. G., Serafini, G., et al: Endometrial stromal sarcoma of the uterus: MR and US findings. *European radiology*, (2000). 10(5), 776–779.

- 150– Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. Lancet. 2005;366(9484):491–505.
- 151– Talbot J.N., D. Grahek Actualisation des Standards, Options et Recommandations (SOR) sur la TEP au FDG dans le cancer du sein et les cancers gynécologiques Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2006(35):434–6
- 152– GRAHEK D, BARRANGER E, DARAI E, UZAN S, TALBOT JN. Apport actuel de la tomographie par émission de positons au fluorodesoxyglucose (18F) dans la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer gynécologique ou mammaire. EMC, Gynécologie, 2006 :689–25.
- 153– Rousseau, C., Lacombe, M., Rusu, D., et al : Imagerie TEP/TDM FDG du pelvis de la femme. Médecine Nucléaire. 2012.
- 154– Potter ME. The CA125 antigen in patients with endometrial carcinoma. Clin Consult Obstet Gynecol 1993;5: 141–145
- 155–Huang GS, Chiu LG, Gebb JS, et al. Serum CA125 predicts extrauterine disease and survival in uterine carcinosarcoma. Gynecol Oncol 2007; 107:513.
- 156– Sebastianelli, A., Renaud, M.-C., Grégoire, J., Roy, M., & Plante, M. (2010). *Preoperative CA 125 Tumor Marker in Endometrial Cancer: Correlation With Advanced Stage Disease. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, 32(9), 856-860*
- 157– L. Brassard and P. Bessette, “Valeur de la cytologie gynécologique et du taux de CA 125 pour la prévision de la maladie extra-utérine dans les cas de cancer de l'endomètre,” J. Obstet. Gynaecol. Canada, vol. 34, no. 7, pp. 657–663, 2012.
- 158–Olt G, Soper J, Ramakrishnan S, Xu F, Berchuck A, Clarke-Pearson D, et al. Preoperative evaluation of macrophage colony-stimulating factor levels in patients with endometrial cancer. Am J Obstet Gynecol 1996; 174(4): 1316–9
- 159– Scambia G, Catozzi L, Benedetti-Pacini, Ferrandina G, Battaglia F, Giovannini G, et al. Expression of ras p21 oncoprotein in normal and neoplastic human endometrium. Gynecologic Oncology 1993; 50(3): 339–46

- 160– Piana L, Boubli L, Boyer A, Bouclier S, Jacqueme B, Conte M. Role of surgery in the strategy of primary local and regional treatment of stage I and II cancer of endometrium. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1986; 15(3): 347–54
- 161– Kosary CL, Rles LA, Miller BA, Hankey BF, Harras A, Edwards BK. SEER cancer statistics review. 1973–1992: Tables and graphs. Bethesda: National cancer institue, 1995: 171–181
- 162– Descamps P, Calais G, Jourdain O, Chapet S, Gillard PH, Menvoula C, Body G, et al. Cancer de l'endomètre : valeur des facteurs pronostiques. J Obstet Gynecol 1993 ; 1 : 413–421
- 163– Steven C Plaxe; MD, Arno-J-Mundt; MD. Approach to adjuvant treatment of endometrial cancer
- 164– Nordal RR, Kritensen GB, Kaern J, Stenwig AE, Petterson EO, Trope, et al. The prognostic significance of surgery, tumor size, malignancy grade, menopausal status, and DNA ploidy in endometrial stromal sarcoma. Gynecologic oncology 1996; 62(2): 254–9
- 165– Leminen A, Forss M, Lehtovirta P. Endometrial adenocarcinoma with clinical evidence of cervical involvement: accuracy of diagnostic procedures. Clinical course and prognostic factors. Acta Obstet Gynecol Scand 1995;74: 61–66
- 166– Michele L Cote, Julie J Ruterbush , Sara H Olson, Karen Lu, Karen Lu, Rouban Ali-Fehmi . The Growing Burden of Endometrial Cancer: A Major Racial Disparity Affecting Black .Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2015 Sep; 24(9):1407–15
- 167– Sherman ME, Devesa SS. Analysis of racial differences in incidence, survival, and mortality for malignant tumors of the uterine corpus. Cancer. 2003; 98(1):176–86.
- 168– Schonteeld D Determinants of black / white survival differences among women with endometrial cancer. Gynecol Oncol 1995;56: 151–153

- 169– Berchuck A, Rodriguez G, Kinney RB, et al. Overexpression of HER-2/neu in endometrial cancer is associated with Advanced stage disease. Am J Obstet Gynecol 1991;164:15
- 170– D J Hetzel, T O Wilson, G L Keeney , P C Roche, S S cha , K C Podratz. HER-2/neu expression: a major prognostic factor in endometrial cancer. Gynecol Oncol 1992; Nov; 47(2):179–85
- 171– Grigsby PW, Perez CA, Kuten A, Simpson JR, Garcia DM, Camel HM, et al. Clinical stage I endometrial cancer: prognostic factors for local control and distant metastasis and implications of the new FIGO surgical staging system. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 22 : 905–11
- 172– R. Doghri.Y.Yahyaoui et al., “Les carcinomes de l'endomètre : Étude anatomopathologique et histopronostique à propos de 62 cas dans un centre du Nord tunisien,” Ann. Pathol. , Volume38, n2, 2018
- 173–Tornos C, Silva EG. Pathology and grading of endometrial adenocarcinoma. Clin Consult Obstet Gynecol 1993;5:87–94
- 174– Fakiris AJ, Randall ME. Endometrial carcinoma: the current role of adjuvant radiation. J Obstet Gynaecol 2009 ; 29 : 81–9.
- 175–Chen Q, DE LA Rochefordiere A, Mouret-Fortune E, Durand JC, Clough K, Asselain B, et al. Prognostic factors in endometrial cancer: apropos of 206 cases treated at the curie institue. Bull Cancer 1995; 82(9): 717–23
- 176– Lurain JR, Rice BL, Rademaker AW, Poggensee LE, Schink JC, Miller DS. Prognostic factors associated with recurrence in clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. Obstetrics & Gynecology 1991; 78(1): 63–9
- 177– Mahdi H, Jernigan A, Nutter B, Michener C, Rose PG. Lymph node metastasis and pattern of recurrence in clinically early stage endometrial cancer with positive lymphovascular space invasion. J Gynecol Oncol. 2015; 26(3):208–13

- 178– Kadar N. Routine use of extended field irradiation in early stage, poor prognosis endometrial and cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1992; 47(2): 276–7
- 179– Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Onsrud M. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients. *Obstet Gynecol* 1980; 56:419–27
- 180– Connell PP, Rotmensch J, Waggoner S, MundtAJ. The significance of adnexal involvement in endometrial carcinoma. *GynecolOncol* 1999; 74:74–9.”
- 181– PreyerO, ObermairA, Formann E, SchmidW, Perrin L, Ward B, et al. The impact of positive peritoneal washings and serosal and adnexal involvement on survival in patients with stage IIIA uterine cancer. *Gynecol Oncol* 2002; 86:269.”
- 182– Wethington SL, Barrena Medel NI, Wright JD, Herzog TJ. Prognostic significance and treatment implications of positive peritoneal cytology in endometrial adenocarcinoma: Unraveling a mystery.*Gynecol Oncol*.2009; 115:18
- 183–Garg G, Gao F, Wright JD, Hagemann AR, Mutch DG, Powell MA. Positive péritonéal cytology is an independent risk factor in early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. janv 2013; 128(1):77-82.
- 184– Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer*. 15 oct 1987; 60(8 Suppl):2035–41.”
- 185– Inoue Y, Obata K, Ohmura G, Doh K, Yoshioka T, et al. The prognostic significance of vascular invasion by endometrial carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 1447–1451
- 186– Boente MP, Yordan ELJ, Miintosh DG, Grendys ECJ, Orandi YA, Davies S, etal. Prognostic factors and long-term survival in endometrial adenocarcinoma with cervical involvement. *Gynecol Oncol* 1993; 51(3): 316–22
- 187– Mizunuma H, Obara M, Andoh K, Kurihawa T, Ibuki Y, Nishimura T. Determination of a normal level of serum CA125 in postmenopausal women as a toll for preoperative evaluation and postoperative surveil– lance of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2008; 69:253

- 188– Massig, Savino L, Susini T. Vaginal hysterectomy versus abdominal hysterectomy for the treatment of stage I endometrial adenocarcinoma. *Am.J. Obstet Gynecol.* 1996, 174: 1320–1326
- 189– Zaino R, Kurman R, Diana KL, Morrow CP. The Utility of the Revised International Federation of Gynecology and Obstetrics Histologic Grading of Endometrial Adenocarcinoma Using a Defined Nuclear Grading System. *Cancer.* 1995; 75(1):85–6.
- 190– D. Spandidos et al., *Oncology reports.*, vol. 31, no. 5. [National Hellenic Research Foundation], 1994.
- 191–Gusberg SB, Jones HC Jr and Tovell HM: Selection of treatment for corpus cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 80:374–380. 1960.
- 192–Johnsson JE: Recurrences and metastases in carcinoma of the uterine body correlated to the size and localization of the primary tumor. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 58:405–408. 1979.
- 193 –Schink JC, Lurain JR, Wallemark CB and Chmiel JS: Tumor size in endometrial cancer: a prognostic factor for lymph node metastasis. *Obstet Gynecol.* 70:216–219. 1987.
- 194–J. C. Schink, A. W. Rademaker, D. S. Miller, and J. R. Lurain, “Tumor size in endometrial cancer.,” *Cancer*, vol. 67, no. 11, pp. 2791–4, Jun. 1991.
- 195–Iwai K, Fukuda K, Hachisuga T, et al. Prognostic significance of progesterone receptor immunohistochemistry for lymph node metastases in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*, 1999;72: 351
- 196–Fukuda K, Mori M, Uchiyama M, et al (1998).Prognostic significance of progesterone receptor immunohistochemistry in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*, 1998, 69: 220

- 197–Gehrig PA, Van Le L, Olatidoye B, Geradts J .Estrogen receptor status, determined by immunohistochemistry, as a predictor of the recurrence of stage I endometrial carcinoma. *Cancer*, 1999;86:2083
- 198–MB Silverman, PC Roche, RM Kho, GL Keeney, H LI, KC Podratz. Molecular and Cytokinetic Pretreatment risk assessment in endometrial carcinoma .*Gynecol Oncol* 2000Apr; 77:1
- 199– International Federation of gynecologists and obstetricians. Uterine Corpus cancer staging. *Int J Gynaecol Obstet* 1989 ;28:189–93
- 200–Pr Gilles Body. Séminaire chirurgie gynécologique–Cancers primitifs invasifs de la vulve –Cancer de l'endomètre en 2012.
- 201– Genestie, C., & Devouassoux–Shisheboran, M. (2013). Cancer de l'endomètre: actualités. *Revue Francophone Des Laboratoires*, 2013(448), 49–53.
- 202–Christopherson WM, Connelly PJ, Alberhasky RC. Carcinoma of the endometrium. V. An analysis of prognosticators in patients with favorable subtypes and stage I disease. *Cancer* 1983; 51(9): 1705–9
- 203–Matthews RP, Hutchinson–Colas J, Maiman M et al. Papillary serous and clear cell type lead to poor prognosis of endometrial carcinoma in black women. *Gynecol Oncol* 1997; 65:206–12.
- 204 –Hendrickson M, Ross J, Eifel P, Martinez A, Kempson R. Uterine papillary serous carcinoma: a highly malignant form of endometrial adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982; 6:93–108
- 205–Soslow RA, Bissonnette JP, Wilton A, Ferguson SE, Alektiar KM, Duska LR, et al. Clinicopathologic analysis of 187 high–grade endometrial carcinomas of different histologic subtypes: similar outcomes belie distinctive biologic differences. *Am J Surg Pathol*. 2007; 31(7):979–987. [PubMed]
- 206–Hamilton CA, Cheung MK, Osann K, Chen L, Teng NN, Longacre TA, et al. Uterine papillary serous and clear cell carcinomas predict for poorer survival compared to grade 3 endometrioid corpus cancers. *Br J Cancer*. 2006; 94(5):642–646. [PMC free article] [PubMed]

- 207–Cirisano FD, Jr, Robboy SJ, Dodge RK, Bentley RC, Krigman HR, Synan IS, et al. Epidemiologic and surgicopathologic findings of papillary serous and clear cell endometrial cancers when compared to endometrioid carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1999; 74(3):385–394. [PubMed]
- 208– Scotto V, Cervigini M, Mazzon I, Vittori G, Bertollini R, Sbiroli C. Analysis prognostic factors of endometrial carcinoma. A retrospective study of 144 patients. *European Journal of Gynecological Oncology* 1992;13: 69–73
- 209 –Doering DL. Preoperative and intraoperative assessment of depth of myometrial invasion. *Clin Consult Obstetrics & Gynecology* 1993;5: 108–1
- 210– Nordstrom B, Bergstrom R, Strang P. Prognostic index models in stage I and II endometrial carcinoma. *Anticancer Research* 1999;Vol18: 3717
- 211– Phelan C, Montag AG, Rotmensch J, Waggoner SE, Yamada SD, Mundt AJ. Outcome and management of pathological stage I endometrial carcinoma patients with involvement of the lower uterine segment. *Gynecol Oncol* 2001;83:513–7.
- 212–D. Querleu et Al. Prise en charge primaire des cancers de l'endomètre : recommandations SFOG–CNGOF. 45 (2017) 715–725
- 213– K. Peignaux , G. Truc, N. Blanchard, G. Créhange, P. Maingon . Cancer de l'endomètre de stade I. *Cancer/Radiothérapie* 12 (2008) 625–629
- 214– Lin KY, et al. Ovarian involvement in endometrioid adenocarcinoma of uterus. *Gynecol Oncol* 2015; 138:532–5.
- 215– Lee TS, et al. Ovarian preservation during the surgical treatment of early stage endometrial cancer: a nation-wide study conducted by the Korean gynecologic oncology group. *Gynecol Oncol* 2009; 115:26–31.
- 216– Sun C, et al. Safety of ovarian preservation in young patients with early-stage endometrial cancer: a retrospective study and meta-analysis. *Fertil Steril* 2013; 100:782–7.

- 217–Rabinovich A. Minimally invasive surgery for endometrial cancer. *Curr Open Obstet Gynecol* 2015; 27:302–7.
- 218– Janda M, et al. Effect of total laparoscopic hysterectomy vs total abdominal hysterectomy on disease-free survival among women with stage I endometrial cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 317:1224–33.
- 219–Uccella S, et al. Laparoscopic vs. open treatment of endometrial cancer in the elderly and very elderly: an age-stratified multicenter study on 1606 women. *Gynecol Oncol* 2016; 141:211–7.
- 220– Marcos-Sanmartin J, et al. Does the type of surgical approach and the use of uterine manipulators influence the disease-free survival and recurrence rates in early-stage endometrial cancer? *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26:1722–6.
- 221–Leitao MM, et al. Impact of robotic platforms on surgical approach and costs in the management of morbidly obese patients with newly diagnosed uterine cancer. *Ann Surg Oncol* 2016; 23:2192–8.
- 222–Uccella S, et al. Impact of obesity on surgical treatment for endometrial cancer: a multicenter study comparing laparoscopy vs open surgery, with propensity-matched analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2016; 23:53–61.
- 223– Ran L, Jin J, Xu Y, Bu Y, Song F. Comparison of robotic surgery with laparoscopy and laparotomy for treatment of endometrial cancer: a meta-analysis. *Plos One* 2014; 9:e108361.
- 224–Gala RB, et al. Systematic review of robotic surgery in gynecology: robotic techniques compared with laparoscopy and laparotomy. *J Minim Invasive Gynecol* 2014; 21:353–61.
- 225– Maenpaa MM, et al. Robotic-assisted vs traditional laparoscopic surgery for endometrial cancer: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215. 588 e581–7.

- 226–Touboul C, et al. Factors predictive of endometrial carcinoma in patients with atypical endometrial hyperplasia on preoperative histology. *Anticancer Res* 2014; 34:5671–6.
- 227– Costales AB, et al. Clinically significant endometrial cancer risk following a diagnosis of complex atypical hyperplasia. *Gynecol Oncol* 2014; 135:451–4
- 228–Querleu D, Cibula D, Abu–Rustum NR. 2017 Update on the Querleu–Morrow classification of radical hysterectomy. *Ann Surg Oncol* 2017.
- 229–Shih KK, et al. Surgical cytoreduction in stage IV endometrioid endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2011; 122:608–11.
- 230–Kumar S, et al. Prospective assessment of the prevalence of pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2014; 132:38–43.
- 231–Bogani G, et al. Role of pelvic and para–aortic lymphadenectomy in endometrial cancer: current evidence. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40:301–11.
- 232–Geppert B, Lonnerfors C, Bollino M, Arechvo A, Persson J. A study on uterine lymphatic anatomy for standardization of pelvic sentinel lymph node detection in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2017; 145:256–61.
- 233–Todo Y, et al. Incidence of metastasis in circumflex iliac nodes distal to the external iliac nodes in intermediate– and high–risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2011; 122:55–8.
- 234– Todo Y, et al. Close relationship between removal of circumflex iliac nodes to distal external iliac nodes and postoperative lower–extremity lymphedema in uterine corpus malignant tumors. *Gynecol Oncol* 2015; 139:160–4.
- 235–Beesley VL, et al. Incidence, risk factors and estimates of a woman’s risk of developing secondary lower limb lymphedema and lymphedema–specific supportive care needs in women treated for endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2015; 136:87–93.

- 236–Yost KJ, et al. Lymphedema after surgery for endometrial cancer: prevalence, risk factors, and quality of life. *Obstet Gynecol* 2014; 124:307–15.
- 237– Frost JA, Webster KE, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD007585.
- 238–Ballester M, et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel–node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicenter study (Senti–Endo). *Lancet Oncol* 2011; 12:469–76.
- 239–Holloway RW, et al. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: a Society of gynecologic oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecol Oncol* 2017; 146:405–15.
- 240–How J, et al. Comparing indocyanine green, technetium, and blue dye for sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2015; 137:436–42.
- 241–Tanner EJ, et al. Factors associated with successful bilateral sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2015; 138:542–7.
- 242–Abu–Rustum NR. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer: a modern approach to surgical staging. *J Natl Compr Canc Netw* 2014; 12:288–97.
- 243–Martinez A, et al. Accuracy of intraoperative pathological examination of SLN in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2013; 130:525–9.
- 244–Nagai T, et al. A new diagnostic method for rapid detection of lymph node metastases using a one–step nucleic acid amplification (OSNA) assay in endometrial cancer. *Ann Surg Oncol* 2015; 22:980–6.
- 245–Lopez–Ruiz ME, et al. One–step nucleic acid amplification (OSNA) for the detection of sentinel lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2016; 143:54–9.

- 246–Vargas R, et al. Tumor size, depth of invasion, and histologic grade as prognostic factors of lymph node involvement in endometrial cancer: a SEER analysis. *Gynecol Oncol* 2014; 133:216–20.
- 247– Soliman PT, et al. A prospective validation study of sentinel lymph node mapping for high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2017; 146:234–9.
- 248–Naoura I, Canlorbe G, Bendifallah S, Ballester M, Darai E. Relevance of sentinel lymph node procedure for patients with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2015; 136:60–4.
- 249–Ehrisman J, et al. Performance of sentinel lymph node biopsy in high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol Rep* 2016; 17:69–71.
- 250–Luz R, MacDonald N, Mould T. Omental biopsy for surgical staging of uterine serous carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26:1448–54.
- 251–Bendifallah S, et al. A predictive model using histopathologic characteristics of early-stage type 1 endometrial cancer to identify patients at high risk for lymph node metastasis. *Ann Surg Oncol* 2015; 22:4224–32.
- 252–Kakhki VR, et al. Diagnostic performance of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for detection of primary lesion and staging of endometrial cancer patients: systematic review and meta-analysis of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23:1536–43.
- 253– Ouldamer L, et al. Call for surgical nodal staging in women with ESMO/ESGO/ESTRO high-intermediate risk endometrial cancer: a multicentre cohort analysis from the Francogyn study group. *Ann Surg Oncol* 2017; 24:1660–6.
- 254–Rodolakis A, et al. European society of gynecological oncology task force for fertility preservation: clinical recommendations for fertility-sparing management in young endometrial cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2015; 25:1258–65.
- 255–Colombo N, et al. Esmo–Esgo–Estro consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26:2– 30.

- 256–Baker WD, Pierce SR, Mills AM, Gehrig PA, Duska LR. No operative management of atypical endometrial hyperplasia and grade 1 endometrial cancer with the levonorgestrel intrauterine device in medically ill post-menopausal women. *Gynecol Oncol* 2017; 146:34–8.
- 257–Laurelli G, et al. Long-term oncologic and reproductive outcomes in young women with early endometrial cancer conservatively treated: a prospective study and literature update. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26:1650–7.
- 258–Bosse T, et al. Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer – A pooled analysis of Portec 1 and 2 trials. *Eur J Cancer* 2015; 51:1742–50.
- 259– Bendifallah S, et al. Honing the classification of high-risk endometrial cancer with inclusion of lymphovascular space invasion. *Surg Oncol* 2017; 26:1–7.
- 260–Ouldamer L, et al. Predicting poor prognosis recurrence in women with endometrial cancer: a nomogram developed by the Francogyn study group. *Br J Cancer* 2016; 115:1296–303.
- 261–Harkenrider MM, et al. American brachytherapy task group report: adjuvant vaginal brachytherapy for –early-stage endometrial cancer: a comprehensive review. *Brachytherapy* 2017; 16:95–108.
- 262–Jouglar E, Barillot I. [Evidence based medicine and high performance irradiation techniques: endometrial cancer]. *Cancer Radiother* 2014; 18:495–500.
- 263–Poorvu PD, Sadow CA, Townamchai K, Damato AL, Viswanathan AN. Duodenal and other gastrointestinal toxicity in cervical and endometrial cancer treated with extended-field intensity modulated radiation therapy to paraaortic lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85:1262–8.
- 264– Barillot I, et al. Impact of postoperative intensity modulated radiotherapy on acute gastro-intestinal toxicity for patients with endometrial cancer: results of the phase II RTCMIENDOMETRE French multicenter trial. *Radiother Oncol* 2014; 111:138–43.

- 265–Jhingran A, et al. A phase II study of intensity modulated radiation therapy to the pelvis for postoperative patients with endometrial carcinoma: radiation therapy oncology group trial 0418. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84: e23–8.
- 266–Small Jr W, et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy in postoperative treatment of endometrial and cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71:428–34.
- 267–Barillot I, Ruffier Loubiere A. [Guidelines for the delineation of the lymph nodes areas in gynecological malignancies]. *Cancer Radiother* 2013; 17: 571–4.
- 268–Cattaneo 2nd R, Hanna RK, Jacobsen G, Elshaikh MA. Interval between hysterectomy and start of radiation treatment is predictive of recurrence in patients with endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 88:866–71.
- 269–Mitra D, Klopp AH, Viswanathan AN. Pros and cons of vaginal brachytherapy after external beam radiation therapy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2016;140:167–75
- 270–Miller D, Filiaci V, Fleming G, Mannel R, Cohn D, Matsumoto T, et al. Latebreaking abstract 1: randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2016; 125:771.
- 271 http://www.ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5502.
- 272–de Boer SM, et al. Toxicity and quality of life after adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (Portec-3): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:1114–26.
- 273–Klopp A, et al. The role of postoperative radiation therapy for endometrial cancer: executive summary of an American society for radiation oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 2014; 4:137–44

- 274– Morneau M, et al. Adjuvant treatment for endometrial cancer: literature review and recommendations by the Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO). *Gynecol Oncol* 2013; 131:231–40.
- 275–Sorbe B, et al. Intravaginal brachytherapy in Figo stage I low-risk endometrial cancer: a controlled randomized study. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19:873–8.
- 276–Creutzberg CL, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicenter randomized trial. Postoperative radiation therapy in endometrial carcinoma. *Lancet* 2000; 355:1404–11.
- 277–Keys HM, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2004; 92:744–51
- 278–Nout RA, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (Portec- 2): an open-label, non-inferiority, randomized trial. *Lancet* 2010; 375: 816–23.
- 279– de Boer SM, et al. Long-term impact of endometrial cancer diagnosis and treatment on health-related quality of life and cancer survivorship: results from the randomized Portec-2 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 93: 797–809.
- 280– de Jong RA, et al. Less gastrointestinal toxicity after adjuvant radiotherapy on a small pelvic field compared to a standard pelvic field in patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22:1177–86.
- 281–Elshaikh MA, et al. Recurrence patterns and survival endpoints in women with stage II uterine endometrioid carcinoma: a multi-institution study. *Gynecol Oncol* 2015; 136:235–9.
- 282–Wong AT, et al. Utilization of adjuvant therapies and their impact on survival for women with stage IIIC endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2016; 142:514–9.

- 283-Klopp AH, et al. Hematologic toxicity in RTOG 0418: a phase 2 study of postoperative IMRT for gynecologic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86:83-90
- 284-St Clair CM, et al. Low-volume lymph node metastasis discovered during sentinel lymph node mapping for endometrial carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2016; 23:1653-9.
- 285-Plante M, et al. Isolated tumor cells identified by sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: does adjuvant treatment matter? *Gynecol Oncol* 2017; 146:240-6.
- 286-Touhami O, et al. Predictors of non-sentinel lymph node (non-SLN) metastasis in patients with sentinel lymph node (SLN) metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2015; 138:41-5.
- 287-Lin Y, et al. Comparison of survival benefits of combined chemotherapy and radiotherapy versus chemotherapy alone for uterine serous carcinoma: a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2017; 27:93-101.
- 288-Barney BM, et al. The role of vaginal brachytherapy in the treatment of surgical stage I papillary serous or clear cell endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85:109-15.
- 289-Townamchai K, et al. Vaginal brachytherapy for early stage uterine papillary serous and clear cell endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2013; 129:18-21.
- 290-Modh A, Burmeister C, Munkarah AR, Elshaikh MA. External pelvic and vaginal irradiation vs. vaginal irradiation alone as postoperative therapy in women with early stage uterine serous carcinoma: results of a National cancer database analysis. *Brachytherapy* 2017; 16:841-6.
- 291-Cham S, et al. Utility of radiation therapy for early-stage uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2017; 145:269-76.

- 292–Berton–Rigaud D, et al. Gynecologic cancer intergroup (GCIG) consensus review for uterine and ovarian carcinosarcoma. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24:S55–60.
- 293–Matsuo K, et al. Impact of adjuvant therapy on recurrence patterns in stage I uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol* 2017; 145:78–87.
- 294–Seagle BL, Kanis M, Kocherginsky M, Strauss JB, Shahabi S. Stage I uterine carcinosarcoma: matched cohort analyses for lymphadenectomy, chemotherapy, and brachytherapy. *Gynecol Oncol* 2017; 145:71–7.
- 295–Beaver K, et al. Comparing hospital and telephone follow-up for patients treated for stage-I endometrial cancer (ENDCAT trial): a randomized, multicenter, non-inferiority trial. *BJOG* 2017; 124:150–60.
- 296–Salani R, Khanna N, Frimer M, Bristow RE, Chen LM. An update on post treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of gynecologic oncology (SGO) recommendations. *Gynecol Oncol* 2017; 146:3–10.
- 297– Shim SH, Lee SJ, Kim SN. Effects of hormone replacement therapy on the rate of recurrence in endometrial cancer survivors: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2014; 50:1628–37.
- 298– O'Donnell RL, Clement KM, Edmondson RJ. Hormone replacement therapy after treatment for a gynaecological malignancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2016;28:32–41.
- 299– Recommandations professionnelles.Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique. Syndrome HNPCC /lynch. Institut national du cancer.Aout2009 .www.e-cancer.fr/soins/recommandation/oncogenetique2T.
- 300–<http://canceraquitaine.org/sites/default/files/documents/INFOS-PRO/referentiels/gynecologie-senologie/RBU-Endometre-1110.pdf>

- 301– Bonadona V, Bonaiti B, Olschwang S, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *Jama* 2011; 305:2304–10.
- 302– Semple D. Endometrial cancer. *Br J Hosp Med*. 1997; 57(6):260-2.
- 303– Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. Févr 2015;65(1):5-29.
- 304– Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedet JL, et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. Nov 2006; 95 Suppl 1:S105–143.
- 305– Pai HH, Souhami L, Clark BG, Roman T. Isolated vaginal recurrences in endometrial carcinoma: treatment results using high-dose-rate intracavitary brachytherapy and external beam radiotherapy. *Gynecol Oncol* 1997; 66:300–7.
- 306– Tewari K, Cappuccini F, Brewster WR, DiSaia PJ, Berman ML, Manetta A, et al. Interstitial brachytherapy for vaginal recurrences of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999; 74:416–22.
- 307– Salani R, Backes FJ, Fung MF, Holschneider CH, Parker LP, Bristow RE, Goff BA. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet* 2011; 204: 466.
- 308– Tjalma WA, van Dam PA, Makar AP, Cruickshank DJ. The clinical value and the cost-effectiveness of follow-up in endometrial cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14: 931–7
- 309– Agboola OO, Grunfeld E, Coyle D, Perry GA. Costs and benefits of routine follow-up after curative treatment for endometrial cancer. *CMAJ* 1997;157: 879–86.

- 310–Smith CJ, Heeren M, Nicklin JL, Perrin LC, Land R, Crandon AJ, Obermair A. Efficacy of routine follow-up in patients with recurrent uterine cancer. *Gynecol Oncol* 2007;107: 124–9
- 311– Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A, Cristofani R, Genazzani AR. An intensive follow-up does not change survival of patients with clinical stage I endometrial cancer. *Anticancer Res* 2000;20: 1977–84.

علاج مساعد لسرطان بطانة الرحم :
تجربة قسم الأنكولوجيا الطبية بالمستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس
(بصدد 28 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2020/07/22

من طرف

الآنسة إيمان بوحفص

المزدادة في 06 / 12 / 1994 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

سرطان بطانة الرحم - العلاج المساعد - العلاج الإشعاعي - العلاج الموضعي - العلاج الكيميائي

اللجنة

السيد محمد الفتحي..... الرئيس

أستاذ مبرز في الأنكولوجيا الطبية

السيد عزيز بازين..... المشرف

أستاذ مبرز في الأنكولوجيا الطبية

السيد محمد سيناء.....

أستاذ مبرز في علم التشريح المرضي

السيد سمير حسبي.....

أستاذ مبرز في الجراحة العامة

السيد توفيق أفريشة.....

أستاذ مبرز في علم الأشعة