

PLAN

PLAN	1
INTRODUCTION	10
PREMIERE PARTIE	12
A. Rappels	13
1. Anatomique	13
a. Généralités	13
b. Les moyens de fixité	13
c. Rapports de l'utérus	14
d. Vascularisation de l'utérus	15
2. Histologique	25
B. Carcinogénèse des carcinomes endométriaux	28
C. Anatomie pathologique et Biologie moléculaire	33
1. Aspects macroscopiques	33
2. Aspects microscopiques	35
a. Carcinome séreux papillaire	35
b. Carcinome à cellules claires	39
c. Carcinosarcomes	43
d. Carcinome endométrioïde	48
e. Carcinomes mixtes	51
D. Séquençage et transcriptomique	52
E. Classification histologique	55
DEUXIEME PARTIE: PARTIE PRATIQUE	57
I. MATERIEL ET METHODES	58
1. Objectifs de l'étude	58
2. Moyens	58
3. Les critères d'inclusion	58
4. Les critères d'exclusion	58
5. Les paramètres étudiés	59
6. Les limites méthodologiques	67

II. RESULTATS	68
1. Etude épidémiologique	68
a. Fréquence	68
b. L'âge des patientes	69
c. L'origine géographique	69
d. Le niveau Socio économique	70
e. ATCD médicaux	70
f. ATCD chirurgicaux	72
g. ATCD gynéco-obstétricaux	72
h. ATCD familiaux	73
2. Etude clinique	74
a. Le délai du diagnostic	74
b. Circonstances de découverte	74
c. Examen clinique	75
3. Etude paraclinique	76
a. Bilan diagnostique	76
b. invasion myométriale	80
c. invasion cervicale	80
d. invasion séreuse et annexes	81
e. envahissement des ADP pelviennes	82
f. radiographie pulmonaire	82
g. Echographie abdominale	82
h. TDM TAP	83
i. Bilan d'opérabilité	83
j. Stadification préopératoire	83
4. conduite thérapeutique	83
a. Traitement chirurgical	83
b. Association de carcinomes de l'endomètre et de l'ovaire	86
c. le traitement complémentaire	86

5. L'évolution -----	88
a. PDV -----	88
b. Mortalité -----	88
c. Récidive loco régionale -----	88
d. Métastases à distance -----	88
TROISIEME PARTIE: DISCUSSION -----	100
I. EPIDEMIOLOGIE -----	102
A. Fréquence -----	102
B. Âge -----	105
C. Facteurs de risques -----	106
1. Race -----	106
2. L'obésité -----	107
3. L'hypertension artérielle -----	108
4. Le diabète -----	108
5. La parité -----	109
6. Ménopause -----	110
7. Facteurs hormonaux -----	111
8. Exposition au tamoxifène -----	112
9. Tabagisme -----	113
10. Irradiation pelvienne -----	114
11. Facteurs génétiques -----	116
II. Diagnostic -----	119
1. Circonstances de découverte -----	119
a. Les hémorragies génitales -----	119
b. Douleur abdomino- pelvienne -----	119
c. Leucorrhées -----	120
2. Examen clinique -----	121
a. Examen général : -----	121
b. Examen gynécologique : -----	121

c. Examen somatique -----	122
III. BILAN COMPLEMENTAIRE -----	123
1. Echographie pelvienne et endovaginale -----	123
2. L'hystérogaphie-----	129
3. L'hystéroscopie -----	131
4. Valeur diagnostique des prélèvements endométriaux couplés à l'HSC diagnostique ---	134
5. Cytologie cervico-vaginale et endométriale -----	135
IV. BILAN PRE-THERAPEUTIQUE -----	136
1. Bilan d'extension -----	136
a. Locorégional : IRM pelvienne-----	136
b. A distance -----	142
c. Intérêt des marqueurs tumoraux dans le bilan d'extension -----	143
2. Bilan d'opérabilité -----	144
V. CAS PARTICULIER : ASSOCIATION DE CARCINOMES OVAIRE/ ENDOMETRE -----	151
VI. LE TRAITEMENT -----	154
1. Moyens thérapeutiques -----	154
1.1. Chirurgie -----	154
1.2. Radiothérapie -----	160
1.3. La chimiothérapie -----	163
1.4. L'hormonothérapie -----	164
2. Indications thérapeutiques -----	165
3.1. Stade I -----	165
3.2. Stade II atteinte du stroma cervical -----	167
3.3. Stade III -----	169
3.4. Stade IV -----	172
VII. PRONOSTIC ET FACTEURS PRONOSTIQUES -----	176
1. Caractéristiques des patientes -----	176
1.1. Age-----	176
1.2. Statut ménopausique : -----	176

1.3. Facteurs raciaux -----	177
2. Facteurs pronostiques cliniques et chirurgicaux -----	177
2.1. Stadification de la FIGO révisée en 2009 -----	177
2.2. Atteinte ganglionnaire -----	178
2.3. Cytologie péritonéale -----	179
2.4. Atteinte vasculaire -----	179
2.5. Atteinte extra utérine -----	179
2.6. Diamètre de la tumeur -----	180
2.7. L'envahissement des marges de résection -----	181
2.8. Les marqueurs tumoraux -----	181
2.9. Les récepteurs hormonaux -----	181
3. Les données de l'anatomie pathologique -----	181
3.1. Le grade histologique -----	181
3.2. Type histologique de la tumeur -----	181
3.3. Invasion myométriale -----	182
3.4. La présence d'emboles vasculaires -----	183
3.5. L'envahissement de l'isthme utérin -----	183
VIII. LE SUIVI -----	185
1. Objectifs -----	185
2. Modalités du suivi -----	185
3. Effets sur la survie -----	191
CONCLUSION -----	195
RESUMES -----	198
Annexes -----	205
BIBLIOGRAPHIE -----	209

ABREVIATIONS

AB	: Annexectomie bilatérale
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ADK	: Adénocarcinome
ADP	: Adénopathies
AEG	: Altération de l'état général
ASA	: American society of anesthesiologists
ATCD	: Antécédents
ASC-US	: Atypical squamous cells of undetermined significance
CBE	: Curetage biopsique de l'endomètre
CCC	: Carcinome à cellules claires
CCO	: Cancer care Ontario
CCR	: Cancers colorectaux
CE	: Carcinome endométrioïde
Chimio	: Chimiothérapie
CS	: Carcinosarcome
CSPE	: Carcinome séreux papillaire de l'endomètre
CSF	: Colony Stimulating Factor
CP	: Cytologie péritonéale
Cp	: Curage pelvien
CO	: Contraception orale
Curi	: Curiethérapie
ECG	: Electrocardiogramme
EEV	: Échographie endovaginale
ESMO	: European Society for Medical Oncology

MSI	: Instabilité des Micro satellites
EMT	: Transition Epithélio-mésenchymateuse
FCV	: Frottis cervico-vaginal
FN	: Faux négatif
FIGO	: Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique
GEU	: Grossesse extra uterine
HNPCC	: Hereditary non polyposis colorectal cancer
HSC	: Hystéroscopie
HT	: Hystérectomie totale
HTA	: Hypertension artérielle
IGF1	: Insulin like Growth Factor
IHC	: Immunohistochimie
INCa	: Institut national du cancer
IMC	: Indice de masse corporelle
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
LSIL	: Low grade squamous intra epithelial lesion
MCSF	: Macrophage colony stimulating factor
NCCN	: National comprehensive cancer network
NFS	: Numération formule sanguin
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PDV	: Perdu de vue
RCP	: Réunion de concertation pluridisciplinaire
RE	: Récepteurs des œstrogènes
RP	: Récepteurs de la progestérone
RR	: Risque relatif
RTH	: Radiothérapie

SEIC	: Carcinome séreux intra épithélial de l'endomètre
SFOG	: Société française d'oncologie gynécologique
SGO	: Society of gynecologic oncologists
TDM	: Tomodensitométrie
TEP	: Tomographie par émission de positons
THS	: Traitement hormonal substitutif
TNM	: Tumor Node Metastasis
TMMM	: Tumeur müllérienne mixte maligne
UIV	: Urographie intraveineuse
VP	: Vrai positif
VPN	: Valeur prédictive négative
VVP	: Valeur prédictive positive

INTRODUCTION

Le cancer de l'endomètre est le cancer pelvien le plus fréquent chez la femme. En Europe, son incidence annuelle est de 13,6 cas pour 100000 femmes [1,2].

En 1997, Lax et Kurman ont été les premiers à proposer de classer les tumeurs de l'endomètre en 2 types (I et II) selon les caractéristiques histologiques et biomoléculaires [3]. Les tumeurs de type I regroupent les tumeurs endométrioïdes de tout grade, Elles sont œstrogène-dépendantes.

A l'opposé, les tumeurs de type II (carcinome séreux papillaire, carcinome à cellules claires et carcinosarcome) sont œstrogène-indépendantes [4].

Les tumeurs de l'endomètre de type II représentent environ 10 à 20% des cancers endométriaux [5], elles appartiennent aux formes de haut grade et ont une agressivité particulière avec un envahissement myométrial précoce [6].

Le traitement est avant tout chirurgical et les traitements adjuvants permettent de réduire les récurrences locorégionales.

Le pronostic est défavorable avec un taux de récurrence locale et surtout métastatique important.

Notre étude porte sur dix-neuf cas de tumeurs de l'endomètre de type II traités au service de gynécologie obstétrique I du CHU Hassan II de Fès durant la période s'étendant de 2009 à 2017, nous essayerons à travers cette étude rétrospective de répondre aux objectifs suivants :

- Evaluer les différents aspects épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques des cancers de l'endomètre de type II pris en charge dans notre formation.
- Comparer nos résultats avec les données de la littérature.
- Proposer un schéma thérapeutique à la lumière des résultats de notre étude.

PREMIERE PARTIE: **PARTIE THEORIQUE**

A. Rappels :

1. Anatomique [7]

a. Généralités :

L'utérus est un organe musculaire creux situé au centre de l'excavation pelvienne. Il est de consistance ferme mais élastique, pèse environ 40 à 50 grammes chez la nullipare et 50 à 70 grammes chez la multipare. Il subit de profondes modifications au cours de la vie génitale.

L'utérus a la forme d'un cône à sommet tronqué s'engageant plus ou moins dans le dôme vaginal (Figure 1). Il présente un étranglement plus marqué en avant et sur les côtés qui correspond à l'isthme et qui sépare l'utérus en deux parties :

- Le corps : de forme conoïde, aplati d'avant en arrière
- Le col : cylindrique, un peu renflé à sa partie moyenne

b. Les moyens de fixité :

L'utérus est solidement fixé à la paroi pelvienne par 5 ligaments, de chaque côté:

❖ Les ligaments larges

Le péritoine des faces et du fond de l'utérus s'étend de chaque côté, au delà de ses bords latéraux, jusqu'à la paroi latérale de la cavité pelvienne. Il forme, ainsi, de chaque côté de l'utérus, un repli transversal : le ligament large qui relie l'utérus à la paroi pelvienne.

❖ Les ligaments ronds ou antérieurs :

Ce sont des cordons du tissu conjonctif et musculaire contenant l'artère du ligament rond. Ils s'étendent des angles latéraux de l'utérus, au dessous et en avant des trompes, et se terminent sur les parois du canal inguinal et dans le tissu cellulo-graisseux du mont venus et des grandes lèvres.

❖ Les ligaments utero ovariens :

Ils se fixent sur les angles latéraux de l'utérus, au dessous et en arrière de la trompe, et se terminent sur le mésovarium et l'ovaire.

❖ Les ligaments utero sacrés ou postérieurs :

Ils s'étendent de la face postérieure du col à la face antérieure du sacrum en dehors des trous sacrés.

❖ Le ligament vésico-utérin :

Correspond à un épaissement de la partie supérieure du septum vésico-vaginal

c. Rapports de l'utérus (figure2) :

L'utérus présente :

- Une face antérieure
- Une face postérieure
- 2 bords latéraux
- Une base dirigée en haut
- Un sommet tourné vers le bas
- 2 angles latéraux ou cornes utérines

❖ *La face antérieure :*

Répond à la face supérieure de la vessie, elle est recouverte par le péritoine qui forme, au niveau de l'isthme, le cul de sac vésico-utérin.

❖ *La face postérieure :*

Répond aux anses intestinales et au rectum. Elle est tapissée par le péritoine qui descend jusqu'à la partie supérieure de la face postérieure du vagin, puis se réfléchit sur la face antérieure du rectum en formant le cul de sac de Douglas.

❖ Les bords latéraux :

Répondent aux ligaments larges. Ils sont longés par les artères et les veines utérines.

❖ La base ou le fond utérin :

Situé au dessous du détroit supérieur. Il est coiffé par les anses intestinales et le colon ilio pelvien.

❖ Le sommet :

Représenté par la portion intra vaginale du col de l'utérus et appelés museau de tanche.

❖ Les angles latéraux ou cornes utérines donnent insertion de chaque coté :

A la trompe utérine au sommet de l'angle

Le ligament rond antéro inférieur

Le ligament utéro ovarien postérieur

d. Vascularisation de l'utérus :**o Artères :**

L'utérus est vascularisé essentiellement par les artères utérines droite et gauche, très accessoirement par les artères ovariennes et du ligament rond.

- Artère utérine :**➤ Origine :**

Elle naît de l'artère iliaque interne (56% des cas), ou par un tronc commun avec l'artère ombilicale (40% des cas).

Variations : elle peut naître de l'artère pudendale interne (2%), d'un tronc commun avec une artère vaginale (2%), exceptionnellement de l'artère obturatrice, ou de l'artère glutéale inférieure, ou de l'artère rectale moyenne.

➤ **Trajet :**

Son trajet, arciforme avec un point déclive situé au niveau de l'isthme utérin, présente trois segments : pariétal, paramétrial et mésométrial.

- Le segment pariétal descend en avant, contre la paroi pelvienne, jusqu'au niveau de l'épine ischiatique.
 - En avant et latéralement, l'artère utérine est accompagnée de l'artère ombilicale, de l'artère obturatrice, des veines utérines antérieures et des vaisseaux lymphatiques utérins ;
 - En arrière, elle est longée par les volumineuses veines utérines postérieures, les artères et les veines vaginales, et les vaisseaux lymphatiques cervico-vaginaux ;
 - Médialement elle est suivie par l'uretère.
- Le segment paramétrial se dirige transversalement en dedans, dans le paramètre. Il forme une coudure, l'anse utérine qui croise en avant l'uretère, à 23+/- 8 mm de l'isthme et à environ 15 mm du fornix vaginal.

Variations : l'anse utérine peut être au contact du fornix vaginal latéral.

Chez la femme en surpoids, l'uretère est plus proche de l'isthme utérin.

- Le segment mésométrial est situé dans le mésomètre, contre le bol latéral de l'utérus. Il est sinueux et accompagné du plexus veineux utérin, des vaisseaux lymphatiques utérins, de lymphonœuds para-utérins inconstants, de filets nerveux, en particulier le nerf latéral de l'utérus situé derrière l'artère, et parfois du conduit déférent vestigial.

➤ **Terminaison :**

Au niveau de la corne utérine, elle s'incline latéralement, passe sous le ligament rond et la trompe pour se diviser en deux branches, l'artère tubaire médiale et l'artère ovarique médiale, qui s'anastomosent avec leurs homologues latérales.

➤ **Branches collatérales :**

L'artère utérine donne successivement :

➤ Sous le ligament large :

- Les artères vésico-vaginales, nombreuses et étalées, qui naissent en dehors du croisement avec l'uretère ; vascularisent la base de la vessie, la paroi antérieure du vagin.
- Une artère urétérale en T au niveau du croisement avec l'uretère.
- L'artère cervico-vaginale, volumineuse qui naît en dedans du croisement avec l'uretère, se dirige transversalement en dedans, perpendiculaire à l'uretère, vascularise le col de l'utérus, le cul-de-sac latéral du vagin, le bas fond vésical et la terminaison de l'uretère.

➤ Dans le ligament large

- Les artères du col utérin, six en moyenne qui naissent à distance du col, ont un long trajet extra-utérin, sinueux, et forment un réseau vasculaire superficiel péricervical ; la première artère du col donne des rameaux à la partie haute du vagin, parfois une artère azygos du vagin postérieure, médiane.
- Les artères du corps utérin, huit en moyenne, qui naissent près de l'utérus et pénètrent aussitôt dans le myomètre ; se divisent en deux branches antérieure et postérieure qui forment un réseau vasculaire intramusculaire.
- L'artère récurrente du fond utérin, naît à distance de l'utérus, sous le ligament utero-ovarien ; irrigant la zone d'insertion placentaire normale et s'hypertrophiant considérablement au cours de la grossesse.
- L'artère tubaire interne, qui naît près de l'angle latéral du corps ; chemine sous la trompe, en avant du ligament utero-ovarien ; s'anastomose avec la branche tubaire externe de l'artère ovarienne.

- Des rameaux ovarien, près de la terminaison.

➤ **Anastomoses :**

Nombreuses, unissent les branches droites et gauches, les branches cervicales et corporéales, les artères ovariennes et épigastriques inférieures par les artères des ligaments ronds.

- Artères accessoires :

Ce sont les artères ovariennes et du ligament rond.

L'artère ovarienne, naît de l'aorte au niveau de L2, ne participe généralement à la vascularisation utérine que par ses anastomoses avec l'artère utérine :

- anastomose directe de sa branche ovarienne au pôle inférieur de l'ovaire
- anastomose entre les artères tubaires externe et interne.

Rarement, elle irrigue le fond utérin, devenant véritablement utéro-ovarienne.

L'artère du ligament rond, naît de la crosse de l'artère épigastrique, donne une branche ascendante qui s'anastomose à l'artère utérine ou à une de ses branches au niveau de la corne utérine. Elle rend nécessaire la ligature du ligament rond au cours de l'hystérectomie mais est sans importance fonctionnelle.

En conclusion : l'utérus n'est vascularisé pratiquement que par les branches de l'artère utérine :

- le corps utérin par :
 - Les artères du corps
 - L'artère récurrente du fond.
- le col, par :
 - L'artère cervico vaginale
 - Les artères du col.

Ces artères sont anastomosées, surtout dans le mésométrium, le long de l'utérus; mais très peu, d'une part, entre le col et le corps au niveau de l'isthme, d'autre part, entre les artères droites et gauches sur la ligne médiane.

- **Veines :**

Elles sont satellites des artères.

Les veinules issues des différentes tuniques et surtout de la musculuse forment à la surface utérine un réseau veineux plexiforme, celui-ci se draine de chaque côté de l'utérus dans les plexus veineux situés le long des bords latéraux de l'utérus. Le sang de ces plexus richement anastomosés se déverse dans les troncs hypogastriques par l'intermédiaire des veines utérines.

- **Lymphatiques :**

Les lymphatiques utérins forment des réseaux dans les trois tuniques : muqueuse, musculuse, séreuse et sous la séreuse puis se regroupent en collecteurs dont la distribution rend compte de la propagation lymphatique possible des cancers de l'utérus.

- Lymphatiques du corps utérin :

Ils forment schématiquement trois pédicules :

- Le pédicule principal utéro-ovarien :

Satellite du segment terminal de l'artère utérine puis des vaisseaux ovariens.

Aboutit aux ganglions juxta-aortiques notamment :

- A gauche : aux ganglions pré et latéro-aortique voisins de l'origine de l'artère mésentérique inférieure ;
- A droite : aux ganglions pré-caves situés à l'origine de la veine cave inférieure.

➤ Le pédicule accessoire iliaque externe :

Aboutit aux ganglions iliaques externes, plus précisément aux ganglions de la chaîne moyenne ; situé en avant de la veine iliaque externe.

➤ Un pédicule inconstant enfin :

Suit le ligament rond ; aboutit aux ganglions inguinaux superficiels supéro-interne.

- Lymphatiques du col utérin :

Ils présentent souvent un ou deux petits ganglions juxta-cervicaux et forment également trois pédicules.

➤ Le pédicule principal iliaque externe :

Il est en avant de l'uretère puis croise l'artère ombilicale. aboutit aux ganglions iliaques externes, plus précisément aux ganglions moyen et supérieur : de la chaîne moyenne située en avant de la veine iliaque externe ; et de la chaîne interne située au-dessous de cette veine. Le ganglion moyen de la chaîne interne, volumineux, est le ganglion obturateur de LEVEUF, situé en arrière et en bas de l'uretère, à distance de lui, juste en dedans du nerf obturateur.

➤ Le pédicule accessoire iliaque interne,

Il est en arrière de l'uretère ; aboutit aux ganglions hypogastriques et notamment au ganglion de CUNEO situé dans la bifurcation iliaque près de l'uretère.

➤ Un pédicule inconstant,

Enfin suit le ligament utero-sacré; aboutit aux ganglions du promontoire, groupe interne des ganglions iliaques primitifs.

- Anastomoses :

Les lymphatiques du col et du corps de l'utérus ne sont pas isolés. Ils sont anastomosés entre eux au niveau des réseaux d'origine ;

- par des anastomoses tronculaires au niveau de l'isthme ;
- par un gros tronc latéro-utérin satellite externe de l'artère utérine. ils sont également anastomosés avec les réseaux lymphatiques du vagin et des annexes.

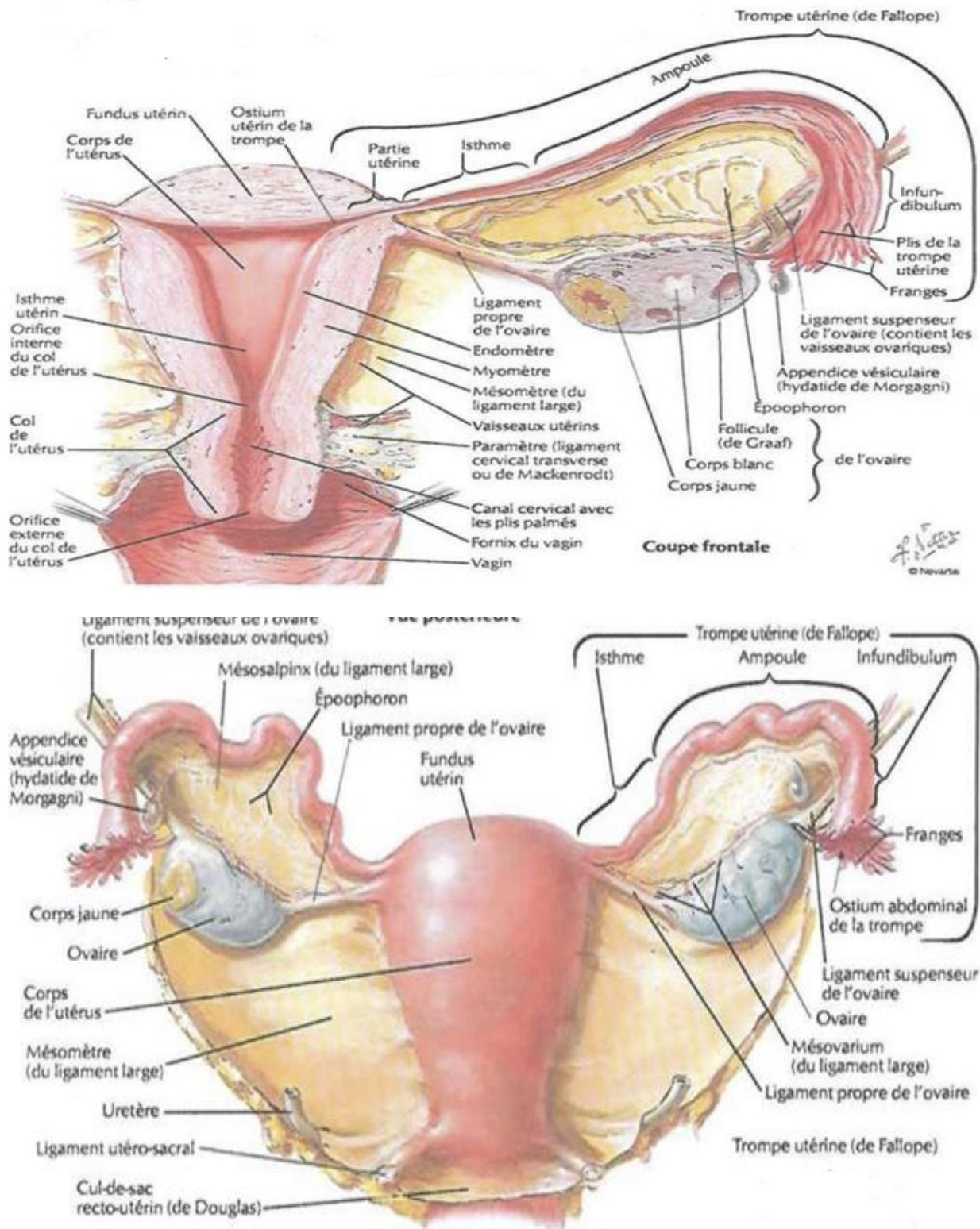


Figure 1 : coupe frontale de l'appareil génital féminin montrant la disposition de l'utérus et les annexes [7]

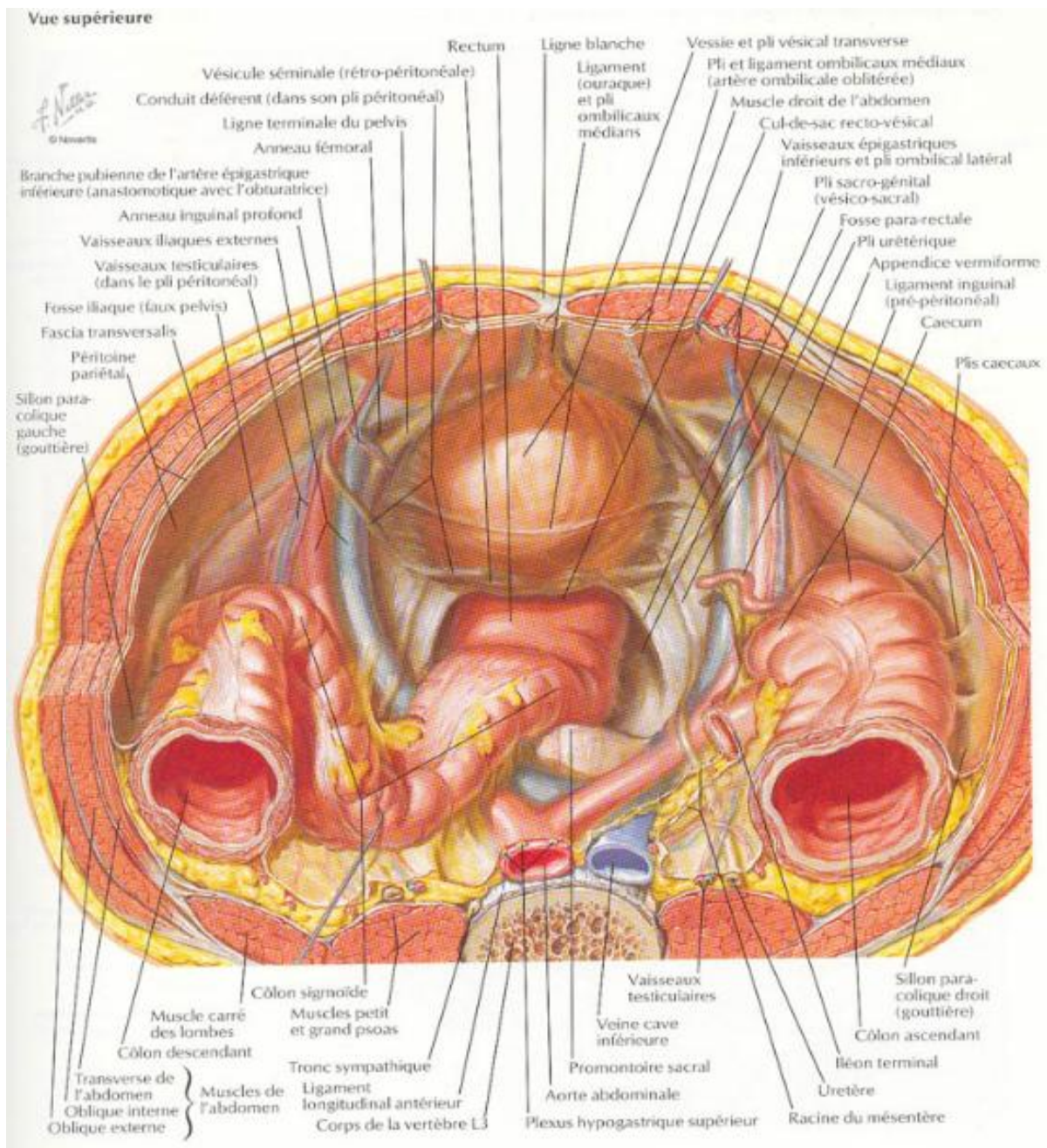


Figure 2 : coupe transversale du pelvis féminin montrant les rapports de l'utérus [7]

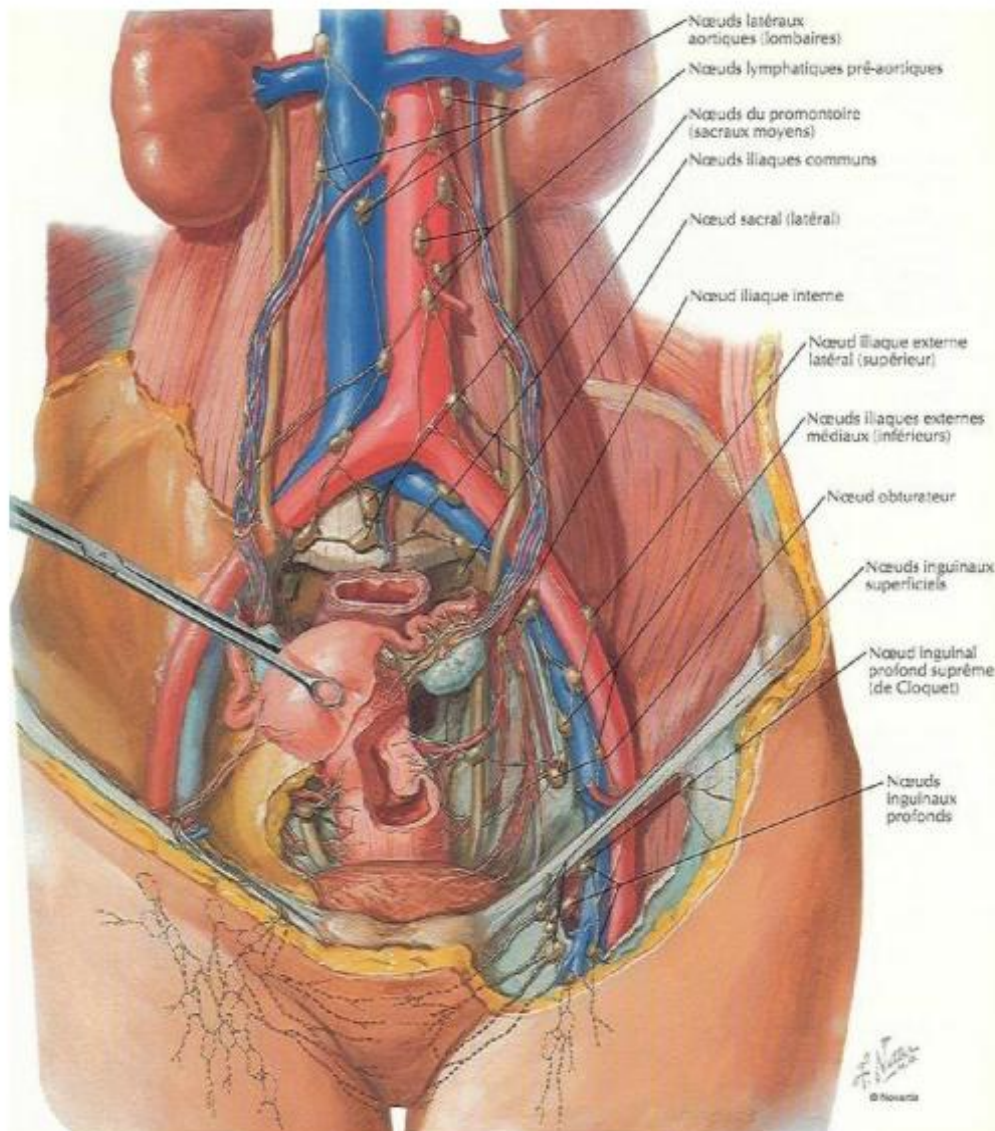


Figure 3 : Vaisseaux et nœuds lymphatiques pelviens et des organes génitaux [7]

2. Histologique [8 ,9] :

La paroi du corps utérin se divise en 3 tuniques qui sont de dehors en dedans (Figure 3-4) :

- L'endomètre : composé d'un épithélium prismatique simple de type müllerien fait de cellules ciliées et de cellules glandulaires, l'épithélium et la membrane basale s'enfoncent dans le chorion sous jacent formant ainsi des glandes tubuleuses simples traversant toute la hauteur de la muqueuse. Le stroma endométrial (chorion cytogène) est un tissu conjonctif de type mésenchymateux dans lequel les glandes sont enrobées.

On distingue à l'endomètre deux couches en fonction de leur comportement pendant le cycle utérin :

- La couche fonctionnelle:

D'une épaisseur variable allant jusqu'à 5mm. Elle subit des modifications cycliques en réponse aux concentrations sanguines d'hormones ovariennes; c'est elle qui se desquame au cours de la menstruation.

- La couche basale:

Plus mince (1mm) et plus profonde n'est que peu influencée par le cycle et n'est donc pas éliminée par desquamation. C'est à partir d'elle que la couche fonctionnelle se reconstruit.

La limite entre les deux couches n'est pas nette, les fonds des glandes utérines pouvant même par endroits s'enfoncer dans la tunique musculaire.

Après la ménopause, la production cyclique d'œstrogène et de progestérone par les ovaires s'interrompt et tout le tractus génital s'atrophie. L'endomètre est réduit à sa couche basale primitive et les glandes deviennent dispersées et inactives. Les cellules de l'épithélium glandulaire deviennent cubiques ou presque

prismatiques, sans signes de prolifération (pas de figure mitotique) ni d'activité sécrétoire. Le stroma est beaucoup moins riche en cellules que pendant la période reproductive et il est dépourvu de mitoses.

- Le myomètre : est formé d'un assemblage complexe de faisceaux longitudinaux circulaires et obliques de myocytes lisses qui présentent entre eux des jonctions ouvertes permettant une contraction synchronisée de l'ensemble du muscle. Il contient aussi du tissu conjonctif dans les gaines vasculaires.

Le myomètre s'atrophie également pendant la ménopause et la taille de l'utérus est réduite de moitié.

- La séreuse : formée par le péritoine doublé d'une mince couche de tissu conjonctif.

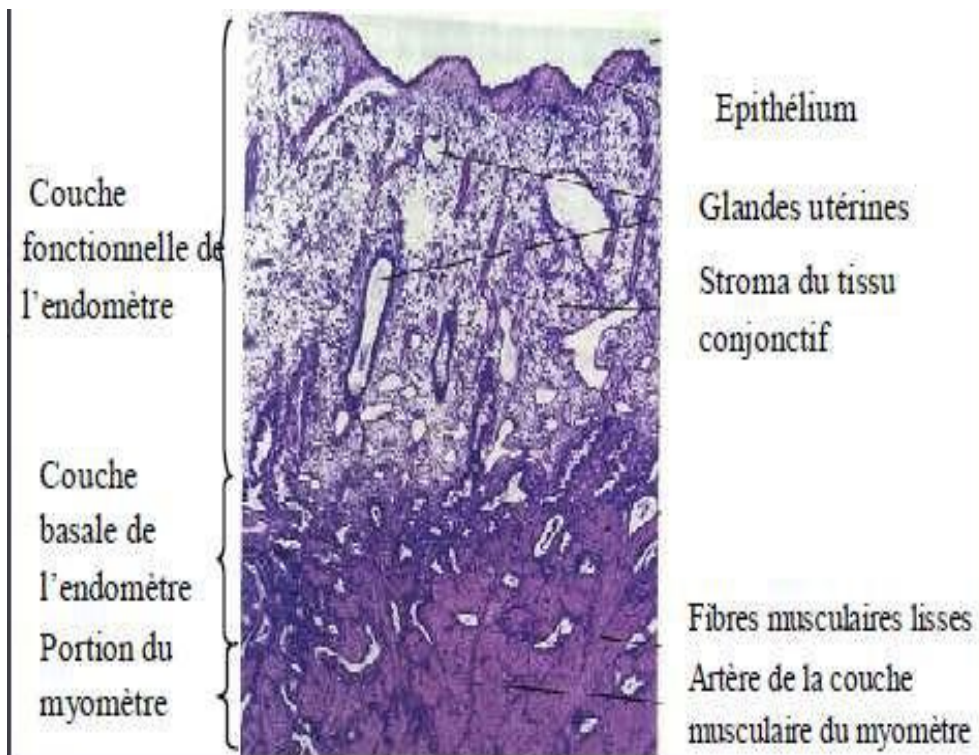
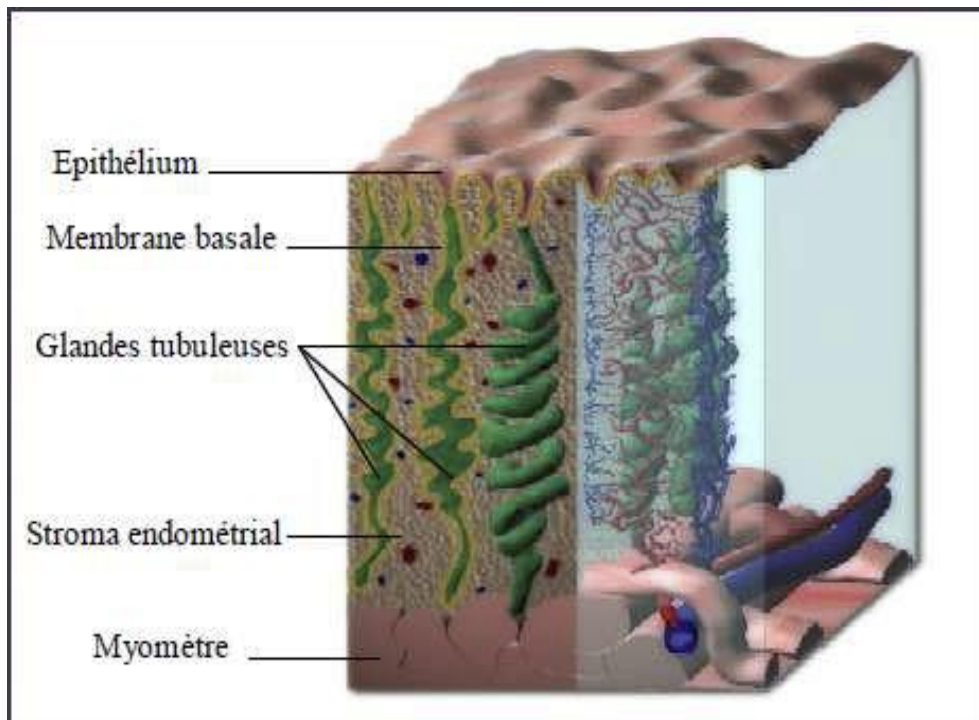


Figure 4-5: Structure histologique de l'endomètre [10]

B. Carcinogénèse des carcinomes endométriaux

Deux voies de carcinogénèse endométriale ont été identifiées.

➤ Voie alternative non hormono-dépendante : carcinome de type II

Il s'agit des carcinomes de haut grade nucléaire, souvent de type séreux ou à cellules claires, représentant 10-15% des carcinomes de l'endomètre. Ils surviennent chez des patientes de 10 ans plus âgées que le type précédent, sans terrain de stimulation hormonale. L'endomètre est classiquement atrophique. La lésion se développe à partir du revêtement de surface via un stade in situ (SEIC), qui représente son précurseur. Les altérations géniques observées dans les carcinomes de type I sont absentes. Les altérations moléculaires sont spécifiques.

- TP53

Une mutation de TP53 (exons 5 à 8) est observée dans 90% des carcinomes séreux, dès le stade de SEIC (72%) et même de dysplasie du revêtement endométrial de surface (43%), suggérant qu'il s'agit d'un événement précoce dans la carcinogénèse [11]. Une mutation de TP53 n'est détectée que dans 10 à 20% des carcinomes endométrioïdes bien différenciés de type I.

- BRCA1/2

Leur rôle n'est pas clairement établi. Il semble exister une augmentation du risque de carcinome séreux chez les patientes aux antécédents de carcinomes mammaires avec des altérations de BRCA1 [12,13].

- Molécules d'adhésion

Les protéines de jonctions claudine 3 et claudine 4 sont surexprimées dans les cancers de type II [14]. On constate une perte d'expression de l'E-cadhérine dans 62% des carcinomes séreux et 87% des carcinomes à cellules claires [15].

- HER2/neu

Une surexpression protéique est décrite dans 18 à 61% des cas et une amplification du gène détectée dans 2,9 à 71% des cas [16]. Il n'a pas été observé de résultats cliniques après traitement par Trastuzumab chez les patientes avec surexpression et amplification de HER2 [17].

- EGFR

Une surexpression de la protéine EGFR est décrite dans 36 à 56% des cas, sans anomalie mutationnelle [18].

- P16

Une surexpression protéique est observée dans 92% des carcinomes de type II et 16% des carcinomes de type I [19]. Elle est liée à l'inactivation du gène Rb avec une dérégulation de la voie P16INKA/cycline D-CDK/pRb-E2F.

- IMP3

IMP3 est une oncoprotéine fœtale qui n'est exprimée que dans le placenta et les gonades chez l'adulte. Un marquage cytoplasmique intense de IMP3 est démontré dans 94% des carcinomes séreux, dès l'étape de dysplasie endométriale (14%) et de carcinome intra épithélial (89%), et dans 50% des carcinomes à cellules claires. Seulement 2,9% des carcinomes endométrioïdes sont marqués [20].

- Voie classique hormono-dépendante : carcinome de type I

Il s'agit des carcinomes de bas grade, bien ou moyennement différenciés, de type endométrioïde. Ils surviennent chez des patientes plus jeunes, présentant un terrain d'hyperoestrogénie. La lésion se développe à partir d'une hyperplasie atypique des glandes endométriales. Ces cancers de type I expriment les récepteurs hormonaux (œstrogène et progestérone). Différentes altérations moléculaires ont été décrites.

- Gènes de réparation de l'ADN

L'instabilité des microsatellites et la perte d'expression des gènes de réparation de l'ADN (hMLH1, hMSH2, hMSH6 ou PMS2) sont observées dans les carcinomes endométriaux de type I associés au syndrome de Lynch [21].

- Voie PI3K–AKT

L'activation de la voie de signalisation PI3K–AKT est fréquente dans les carcinomes de type I via des mutations de PTEN et/ou PIK3CA. L'inactivation du gène PTEN est un événement précoce, observée dès le stade d'hyperplasie glandulaire atypique [23,24]. La coexistence des mutations de PTEN et du phénotype MSI suggère que PTEN serait le gène cible dans les cancers instables.

Les mutations des exons 9 et 20 de PIK3CA sont détectées dans 24 à 39% des cancers de l'endomètre avec une fréquence de 28% dans le type I, 44% dans les types mixtes I et II et 21% dans le type II pur [25].

- Voie RAS–RAF–MEK–MERK

Les mutations de KRAS sont observées dans 15 à 30% des cancers de type I, dès le stade précurseur d'hyperplasie atypique [26]. Cependant, BRAF est rarement muté dans les cancers de l'endomètre (2% en association avec des mutations de PIK3CA) [25].

- CTNNB1

Une fréquence accrue de mutation de CTNNB1 dans les cancers de l'endomètre de type I (14% à 44%) est observée dès le stade d'hyperplasie atypique [27].

- Troisième type de carcinomes « hybrides » ou « ambigus »

Un troisième type de carcinomes « hybrides » ou « ambigus » est décrit [28]. En effet, il existe des formes histologiques mixtes contenant un contingent endométrioïde et un contingent séreux et des formes de morphologie plutôt endométrioïde bien différenciées avec une surexpression de p53 (environ 10%). Ces formes ambiguës ont été décrites comme des carcinomes endométrioïdes avec

architecture solide ou haut grade nucléaire [28]. Ils sont difficiles à diagnostiquer même pour les experts [39]. Sur le plan moléculaire, il a été décrit trois groupes:

- les bas grades (absence de surexpression de p53 et de p16 avec mutation de PTEN et instabilité des microsatellites (MSI))
- les hauts grades (mutation de TP53 et surexpression p16, altération de PIK3/AKT, sans mutation de PTEN, ni MSI)
- un groupe intermédiaire (mutations fréquentes de PTEN, de TP53, de PIK3/AKT, surexpression p16 et MSI faible)

Tableau 1: résumé des caractéristiques des carcinomes de type I et II [30]

	Carcinome type I	Carcinome type II
Type histologique	Endométrioïde	Séreux / cellules claires/ CS
Fréquence	77-80%	10-23%
Âge moyen	59	66
Terrain d'hyperoestrogénie	+	-
Endomètre adjacent	hyperplasique	atrophique
Précurseur	HCA	SEIC
Stade I	80%	10%
Invasion myométriale profonde	30%	65%
Invasion vasculaire	moins de 20%	37 à 63%
N+	10%	30 à 73%
MSI	25-30%	-
RE /RP	souvent + (80-90%)	+ 60 à 70%
Kras	mutation 20%	-
PTEN	mutation 40% (IHC -)	pas de mutation (IHC +)
Amplification HER2/neu	8%	16-29%
P53 (IHC)	- ou + focal 20%	+ diffus 75-100%
P16 (IHC)	+ focal	+ diffus et intense
Survie à 5 ans	plus de 80%	40%

C. Anatomie pathologique et Biologie moléculaire

1. Aspects macroscopiques :

L'examen macroscopique doit préciser les critères suivants de la tumeur :

- Son siège : fond, corps, isthme, corne, bord droit ou gauche, face antérieure ou postérieure.
- Sa taille : mesurée dans les 3 dimensions
- L'aspect macroscopique: solide, papillaire ou mixte, siège fréquent des territoires nécrotiques ou hémorragique
- L'appréciation de l'infiltration du myomètre : elle doit être réalisée sur plusieurs prélèvements et guidée par l'examen macroscopique [31].

La mesure maximale de l'infiltration en profondeur doit être notée.

- L'infiltration du col : l'atteinte cervicale modifiant la stadification du cancer de l'endomètre doit être soigneusement recherchée par l'examen macroscopique.
- L'atteinte paramètres
- L'atteinte des annexes : un prélèvement systématique au niveau de chaque annexe passant par le hile ovarien doit être effectué en l'absence d'anomalie macroscopique. L'examen des annexes doit rechercher : soit une localisation secondaire du cancer de l'endomètre ou une tumeur maligne ovarienne primitive associée, soit une tumeur sécrétante le plus souvent bénigne, soit une hyperplasie simple thécale
- Les curages ganglionnaires : l'atteinte des ganglions pelviens et lombo-aortiques

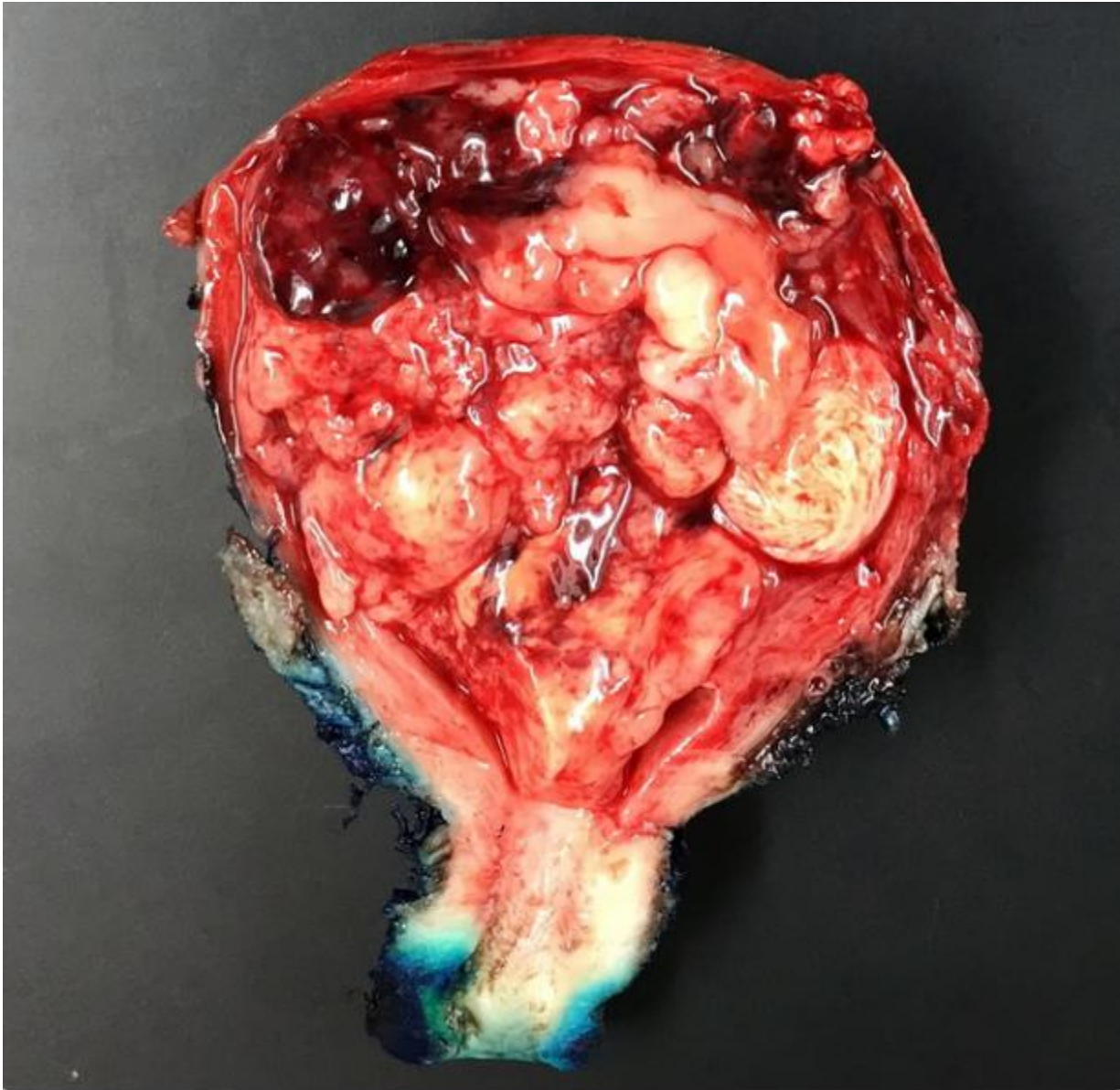


Figure 6 : La figure montre l'aspect macroscopique d'un carcinosarcome : Une tumeur molle, polypoïde, charnue et friable avec des zones d'hémorragie et de nécrose remplissant la cavité endométriale [21].

2. Aspects microscopiques :

a. Carcinome séreux papillaire

i. Histologie

A l'examen microscopique, la lésion est souvent d'architecture papillaire complexe. Les papilles sont bordées par un épithélium cubique stratifié, à bordure effilochée ou festonnée, comportant des houppes pseudo-papillaires qui se détachent à la surface. Les massifs et fentes glandulaires sont moins souvent observés que dans l'ovaire. Les cellules comportent un volumineux noyau hyperchromatique nucléolé avec un pléomorphisme marqué. L'activité mitotique est élevée. Des calcosphérites peuvent être observées.

La tumeur survient sur un endomètre atrophique. Elle peut également être retrouvée dans un polype atrophique glandulo-kystique. Elle est souvent associée à des lésions appelées carcinome séreux intra-épithélial de l'endomètre (SEIC). Il s'agit de cellules atypiques, identiques à celles du carcinome séreux, qui remplacent l'épithélium de surface et colonisent les glandes endométriales. Des projections micro-papillaires peuvent être observées [32]. Ces lésions peuvent présenter une dissémination extra-utérine lors du diagnostic, même en l'absence d'infiltration du myomètre [33], et s'étendre au col, aux trompes et à la surface des ovaires et du péritoine. Il a également été identifié des lésions de dysplasie glandulaire endométriale qui pourraient correspondre à la première étape de la carcinogénèse des lésions de type séreux [34].

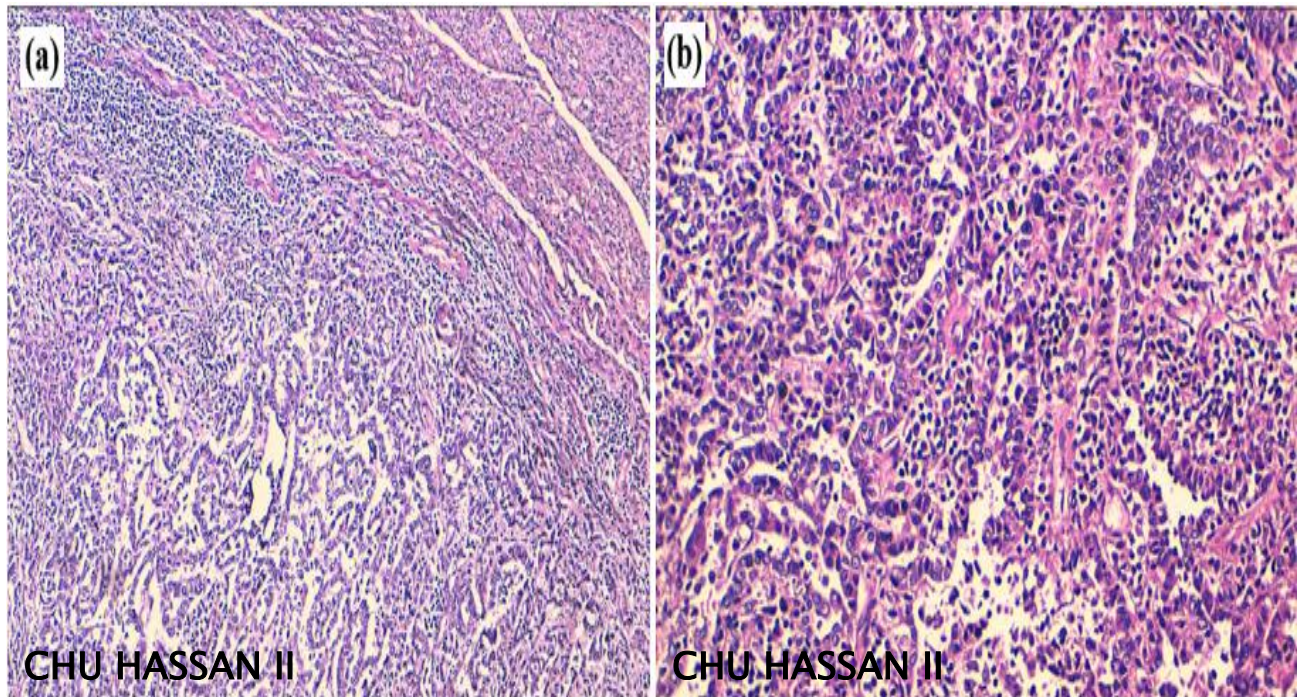


Figure 7 : L'image histologique montre une prolifération carcinomateuse disposée en glandes, en travées et en papilles (a) (HES x 100). Les cellules tumorales sont dotées des noyaux atypiques à chromatine fine, avec un cytoplasme peu abondant éosinophile; le stroma tumoral est inflammatoire (b) (HES x 200).

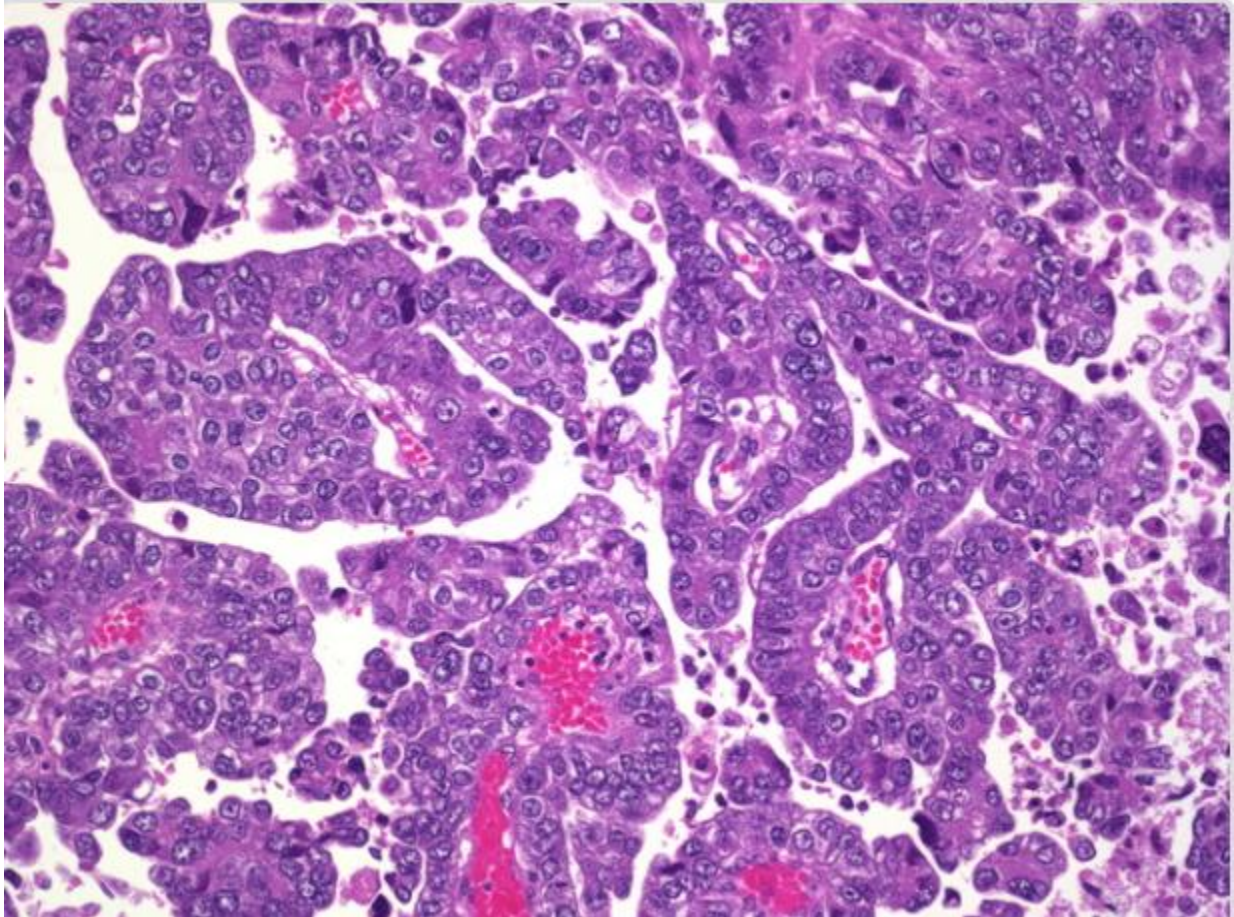


Figure 8 : L'image montre des amas papillaires de cellules néoplasiques de haut grade.

De nombreuses figures mitotiques peuvent être vues. D'autres caractéristiques fréquemment observées comprennent la nécrose, les corps de psammome et l'invasion du myomètre [41].

ii. Immunohistochimie et biologie moléculaire

L'étude immunohistochimique met en évidence une expression aberrante de p53 (surexpression avec un marquage d'intensité +++ de plus de 70% des cellules ou perte complète d'expression) et il existe une mutation dans 80 à 90% des cas. Une surexpression de p16 est observée dans plus de 90% des cas [35,19], liée à une dérégulation du cycle cellulaire. L'index de prolifération (Ki-67) est élevé. Un tiers des tumeurs expriment le WT-1 [20]. L'expression des récepteurs hormonaux est faible [37]. Les cellules expriment la Vimentine et il existe souvent une perte d'expression de l'E-cadhérine [15], HER2 est amplifié dans environ 30% des cas. En dehors des mutations de TP53, il existe également des instabilités chromosomiques [38] et des mutations de PIK3CA, FBXW7, et PP2R1A [13].

iii. Diagnostic différentiel

La distinction entre un carcinome séreux d'origine endométriale et une métastase d'origine ovarienne n'est pas toujours facile. Dans l'ovaire, les carcinomes séreux de haut grade représentent 75% des carcinomes. L'aspect histologique est proche de celui observé au niveau de l'endomètre, mais le profil génique est différent [39]. Le caractère multifocal et superficiel des lésions orienterait vers une origine extra-utérine. Une surexpression de p53 et p16 est observée dans les deux localisations [37], mais les tumeurs ovariennes exprimeraient plus fréquemment les récepteurs hormonaux et WT-1. HER2 n'est pas surexprimé dans les carcinomes séreux extra-utérins [40]. Les carcinomes séreux ovariens se disséminent plutôt par voie péritonéale, alors que les carcinomes séreux utérins se disséminent à la fois par voie lymphovasculaire et péritonéale. Ainsi, les carcinomes séreux utérins s'étendent fréquemment aux ovaires, alors que les carcinomes ovariens s'étendent rarement à l'endomètre [40].

Une variante villoglandulaire de carcinome endométrioïde ou un carcinome à cellules claires d'architecture solide ou papillaire peuvent évoquer un carcinome séreux. De même, un carcinome séreux d'architecture solide ou glandulaire pourrait évoquer un carcinome endométrioïde. La présence d'atypies cellulaires marquées associées à une surexpression de p53 et à un index de prolifération élevé orientera vers un carcinome séreux [37].

Il peut également être difficile de distinguer un carcinome endocervical d'architecture papillaire et un carcinome séreux endométrial. Une expression de l'ACE et une absence de surexpression de la p53 sera en faveur d'une origine endocervicale [37,19].

b. Carcinome à cellules claires

i. Histologie

A l'examen histologique, il s'agit d'une lésion d'architecture tubulo-glandulaire, papillaire et/ou solide, constituée de cellules à limites cytoplasmiques nettes, à cytoplasme clair ou parfois éosinophile, polygonales ou d'aspect en clou de tapissier. Les atypies nucléaires sont de haut grade et le noyau est volumineux, pléomorphe, nucléolé, mais d'aspect uniforme. L'activité mitotique est moins importante que dans le carcinome séreux. Des plages de nécrose sont fréquentes. Le stroma est fibro-hyalin. Les papilles comportent un axe hyalinisé, composé d'une accumulation de constituants de la membrane basale. Des globules éosinophiles denses extra-cytoplasmiques peuvent être observés. La tumeur se développe fréquemment sur un endomètre atrophique ou sur un polype glandulo-kystique [47]. Un précurseur intra-épithélial du carcinome à cellules claires a été décrit par Fadar et al, dans leur étude où ils ont mis en évidence la présence d'un spectre de changements glandulaires atypiques dans l'endomètre adjacent aux carcinomes de l'endomètre à cellules claires et ils ont

évoqué l'hypothèse que ces lésions représentent les précurseurs du cancer de l'endomètre à cellules claires [42].

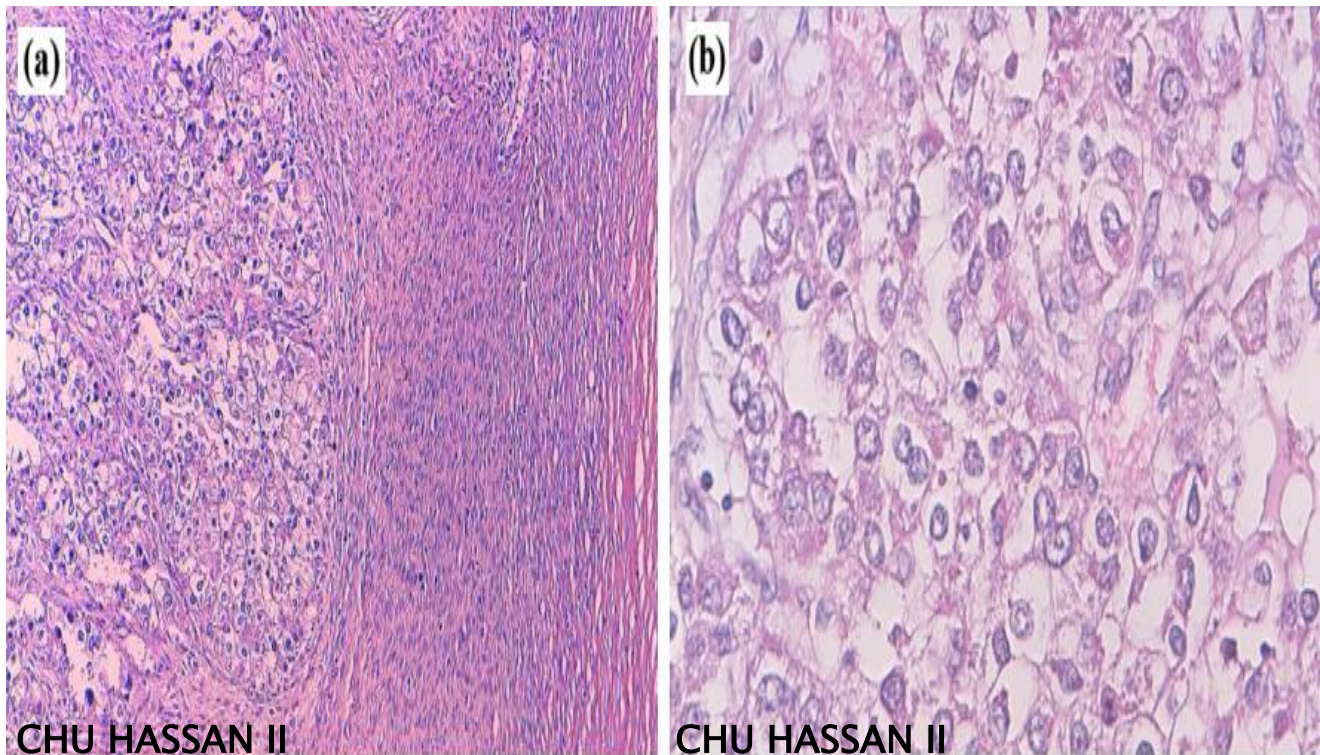


Figure 9 : L'image histologique montre une prolifération tumorale infiltrant le myomètre. Elle est faite essentiellement de massifs (a) (HES x 100). Les cellules sont de grande taille, munies d'un cytoplasme clair abondant, avec des noyaux ovales nucléolés parfois (b) (HES x 400).

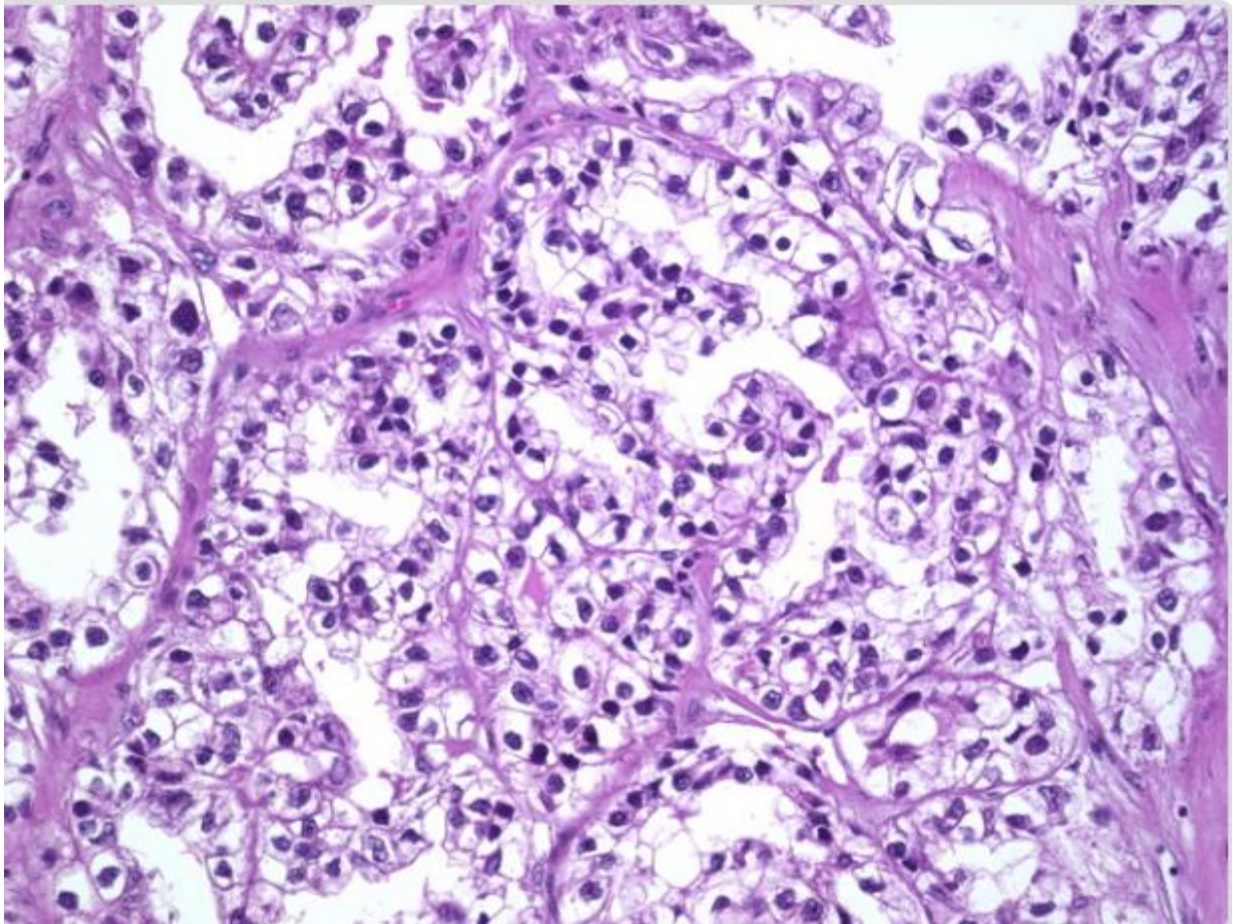


Figure 10 : L'image histologique montre des cellules polygonales avec un cytoplasme clair abondant (dû à la teneur en glycogène). Ces cellules ont des frontières cytoplasmiques distinctes et une atypie cytologique modérée [41].

ii. Immunohistochimie et biologie moléculaire

Le plus souvent, les carcinomes à cellules claires n'expriment pas les récepteurs hormonaux. P53 est surexprimée dans 24 à 36% des cas [43]. P16 est exprimée dans environ 45% des cas [19]. L'index de prolifération (Ki67) est plus faible que dans les carcinomes séreux [43]. Une perte d'expression de l'E-cadhérine est fréquente. Les cellules tumorales expriment HNF1 β dans 100% des cas [44] et la Napsin A [45]. Cependant, HNF1 β est aussi exprimé dans certains carcinomes séreux et endométrioïdes [46].

Sur le plan moléculaire, il existe des mutations de PTEN et de TP53 dans 30 à 40% des cas, de PIK3CA dans 20% des cas. Les mutations de KRAS et l'instabilité des microsatellites sont plus rares. Une perte d'expression de BAF250a (ARID1A) est décrite dans 20 à 26% des cas [47].

iii. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel se fait avec les carcinomes endométrioïdes et séreux à cellules claires, les atypies d'Aria-Stella et les tumeurs à cellules claires non épithéliales qui sont des entités rares (tumeurs musculaires lisses épithélioïdes, tumeurs du stroma endométrial, tumeur trophoblastique du site d'implantation placentaire et sarcome alvéolaire des tissus mous) [37]. Un faible contingent à cellules claires est souvent retrouvé au sein d'un carcinome séreux de haut grade de l'endomètre (environ 30% des cas).

Dans l'ovaire, les carcinomes à cellules claires représentent environ 5 % des carcinomes. Ils peuvent entrer dans le cadre d'un syndrome de Lynch. L'aspect histologique est similaire à celui des carcinomes à cellules claires utérins [41] et les profils d'expression géniques sont proches dans les deux localisations [39]. Le carcinome à cellules claires de l'ovaire se développerait à partir d'une muqueuse endométriale ectopique. Des lésions d'endométriose sont souvent associées aux

carcinomes à cellules claires de l'ovaire (50 à 70% des cas) et représenteraient le précurseur de ces carcinomes

c. Carcinosarcomes

i. Tumeurs mixtes müllériennes

Les tumeurs mixtes müllériennes sont des tumeurs constituées d'un contingent épithélial et d'un contingent mésenchymateux d'origine müllérienne. L'utérus, les trompes, le col utérin et la partie supérieure du vagin sont développés à partir des canaux de Müller. Ces canaux sont issus de l'invagination de l'épithélium cœlomique et du mésenchyme de la crête urogénitale et vont former le myomètre, le stroma et les glandes endométriales, la muqueuse cervicale et le revêtement tubaire. A cause de l'origine commune de l'épithélium et du mésenchyme, les tumeurs mixtes sont plus fréquentes dans le tractus génital féminin, en particulier dans l'utérus [48]

Les carcinosarcomes (CS), aussi appelés tumeurs müllériennes mixtes malignes, sont des tumeurs biphasiques, constituées d'un contingent carcinomateux et d'un contingent sarcomateux de haut grade.

Des CS sont observés dans d'autres localisations comme la peau, le poumon, le sein, l'œsophage, le rein, la thyroïde ou la surrénale. Dans ces localisations non müllériennes en dehors du tractus génital féminin, ils sont considérés comme des carcinomes pseudo-sarcomateux et ne sont plus appelés CS.

ii. Histologie

L'aspect histologique est superposable quelque soit la localisation. Les deux contingents sont de haut grade. Le contingent carcinomateux est le plus souvent prédominant. Il s'agit dans environ deux tiers des cas d'un carcinome séreux et dans un tiers des cas d'un carcinome endométrioïde de haut grade. Dans les CS ovariens, un contingent endométrioïde serait plus fréquemment observé que dans les

adénocarcinomes purs [49]. Un contingent à cellules claires, indifférencié ou mucineux peut être observé. Plusieurs types histologiques de carcinome de haut grade sont souvent associés. Des lésions précurseurs d'adénocarcinome à type d'hyperplasie endométriale ou de SIEC sont retrouvées dans la moitié des cas [32,50]. Le contingent sarcomateux est mêlé au contingent carcinomateux sous forme homologue (sarcome indifférencié de haut grade, fibrosarcome, ou plus rarement leiomyosarcome ou sarcome du stroma endométrial). Dans plus de 50% des cas, il existe des éléments hétérologues associés, le plus souvent de type rhabdomyosarcome ou chondrosarcome, plus rarement ostéosarcome, liposarcome, angiosarcome, voir tumeur neuro-ectodermique (PNET).

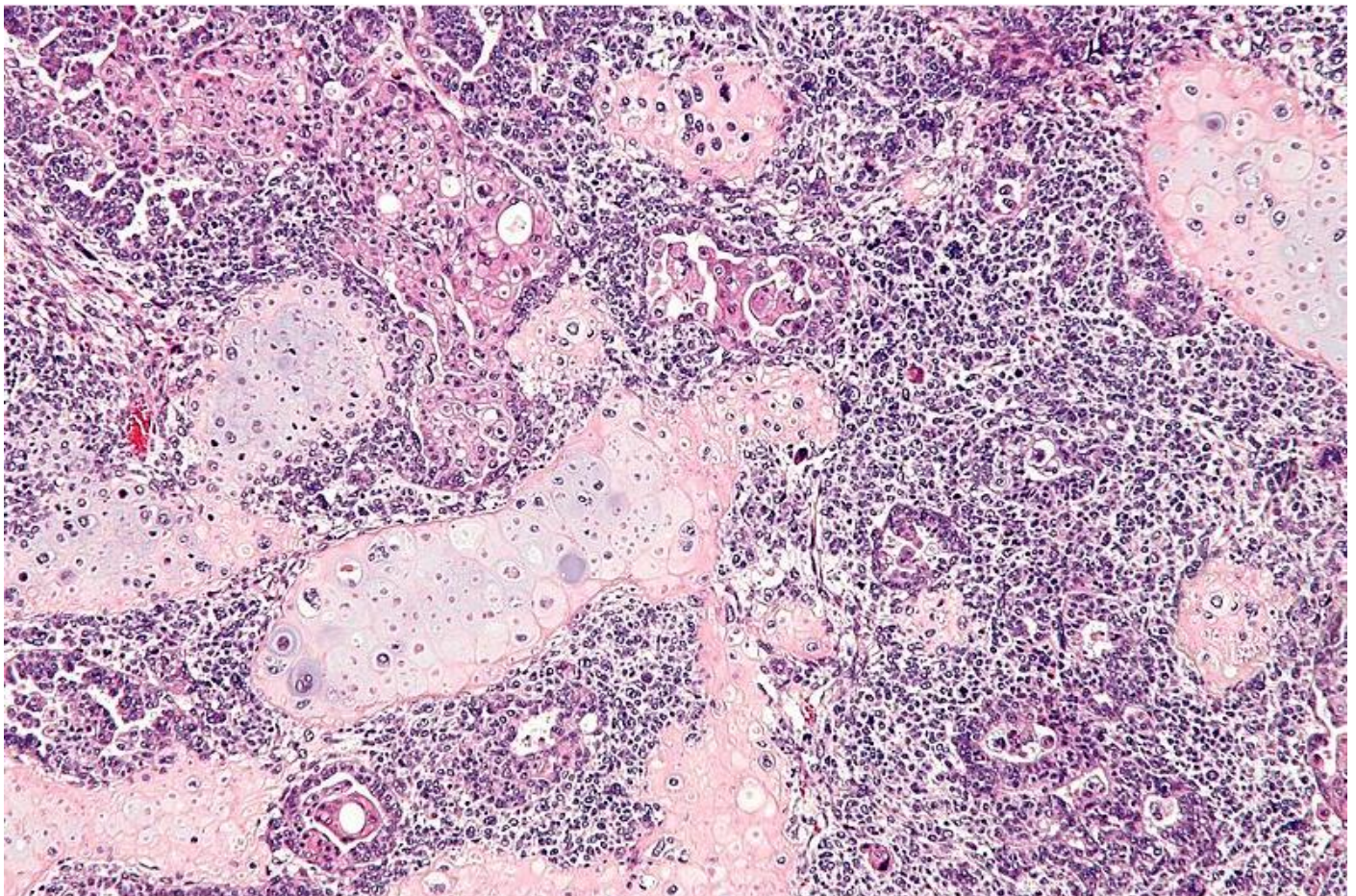


Figure 11 : la figure montre des cellules carcinomateuses de la tumeur Müllérienne mixte maligne avec différenciation glandulaire dans la composante épithéliale [41].

iii. Immunohistochimie et biologie moléculaire

Le diagnostic est morphologique et l'étude immunohistochimique a peu d'intérêt en dehors de la mise en évidence d'un contingent hétérologue. Le contingent épithélial exprime les cytokératines, l'EMA et la vimentine de façon focale. Le contingent sarcomateux exprime la vimentine, l'actine muscle lisse, parfois le CD34 [51]. Une expression focale des cytokératines peut être observée. Le CD10 peut être exprimé dans le contingent sarcomateux [52]. Dans le contingent hétérologue, il peut exister une expression de la desmine et de la myogénine (contingent musculaire strié) ou de la PS100 (contingent chondrosarcomateux ou liposarcomateux). L'expression des récepteurs hormonaux est variable. Les deux contingents surexpriment la p16 et la p53 dans respectivement 86 à 96% et 76 à 83% des cas [53,54].

Les CS ont un profil génétique et moléculaire proche des carcinomes de haut grade (type II). La p53 est surexprimée dans plus de 70% des cas dans les deux contingents [55] et il existe une mutation dans 23 à 32% des cas [56,57]. Des mutations de PIK3CA et KRAS sont retrouvées dans environ 20% et 15 à 24% des cas [56,57]. Des amplifications de EGFR et HER2 et une expression de c-KIT ont été rapportées [58]. Dans l'ovaire, il existe essentiellement des mutations de TP53 et une surexpression de CDKN2A (p16). Quelques cas associés à une mutation de BRCA2 ont été décrits [13]. De rares cas associés à une perte de MLH1, MSH6 et/ou MSH2 dans le cadre d'un syndrome de Lynch sont décrits [44,45]. Il a également été retrouvé une dérégulation de l'expression des micro-ARN situés sur le chromosome 14q32 [46].

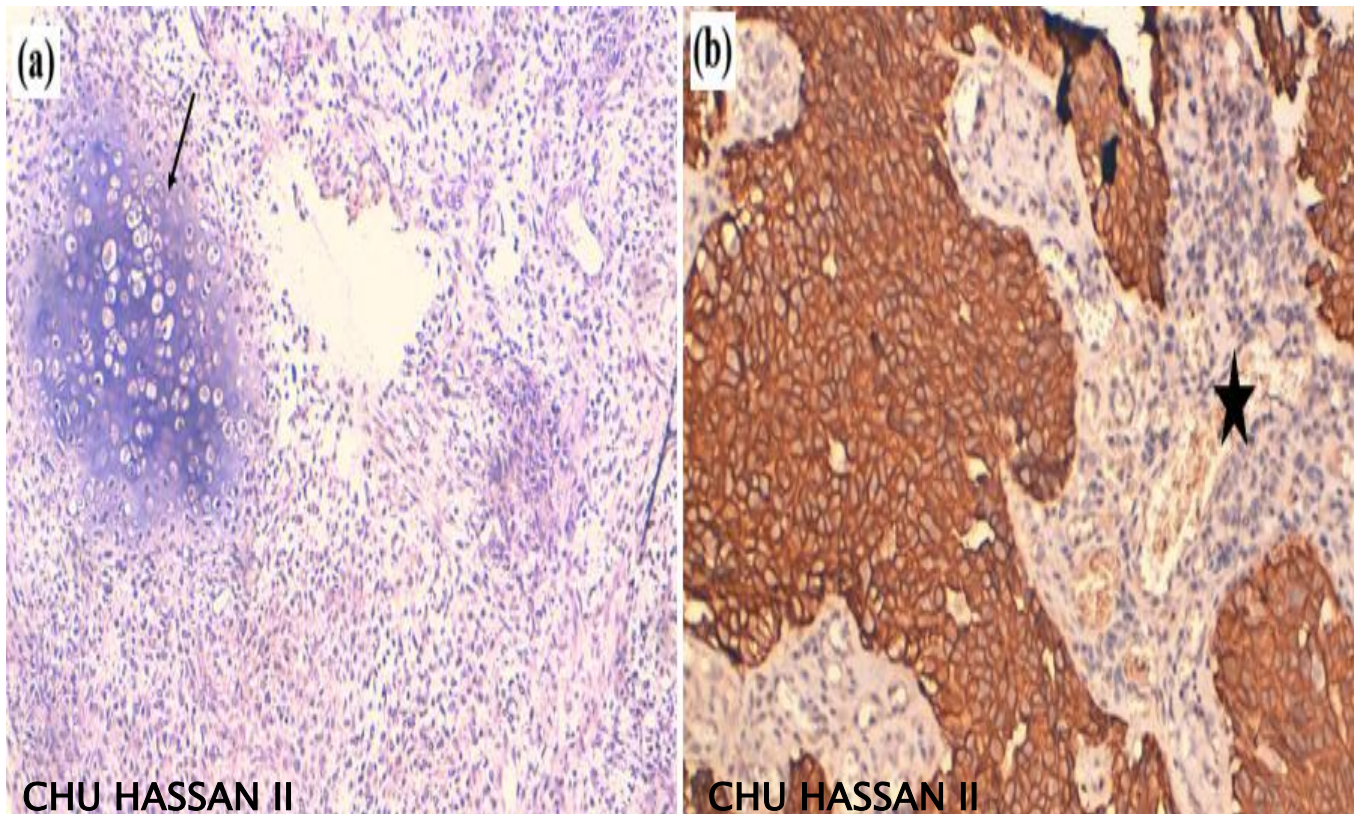


Figure 12 : La figure montre une prolifération tumorale faite de cellules fusiformes disposée en nappe diffuse, présentant par endroit une différenciation cartilagineuse (flèche) (a). L'immunomarquage montre des secteurs marqués par la pancytokératine (contingent carcinomateux), alors que d'autres ne le sont pas (étoile). Ces derniers correspondent au contingent sarcomateux (b) (HES x 200).

iv. Diagnostic différentiel

- Adénosarcome: La présence d'un contingent sarcomateux hétérologue, plus fréquemment de type rhabdomyosarcome, ou un aspect de « sarcomatous overgrowth » peut soulever le diagnostic de CS [53].
- Carcinome endométrioïde : Certains carcinomes endométrioïdes peuvent comporter un stroma hyalin avec une métaplasie ostéoïde ou des cellules fusiformes pouvant parfois évoquer un sarcome du stroma endométrial. Cependant, ces contingents comportent peu d'atypies et de mitoses et sont souvent associés à des foyers de métaplasie malpighienne. Ces aspects se rencontrent chez des patientes plus jeunes. Le stade au diagnostic est plus faible et le pronostic est meilleur [59].
- Carcinome endométrial dédifférencié : Le caractère biphasique de la tumeur, associé à un pléomorphisme nucléaire, des cellules rhabdoïdes et un stroma myxoïde dans le contingent indifférencié peuvent faire évoquer un diagnostic de CS.
- Tumeurs mésonephriques malignes biphasiques : Ce sont des tumeurs rares, surtout décrites au niveau du col. Elles surviennent chez des femmes plus jeunes et sont souvent associées à des restes mésonephriques. Le contingent épithélial est d'architecture glandulaire, tubulaire, rétiforme ou solide, constitué de petites cellules aplaties ou cubiques. Le contingent sarcomateux est constitué de cellules rondes ou fusiformes, ressemblant parfois à un sarcome du stroma endométrial. Un contingent hétérologue peut être observé [48,60].
- Carcinome épidermoïde sarcomatoïde du col
- Rhabdomyosarcome pléomorphe : Du fait de sa rareté, il s'agit d'un diagnostic d'exclusion [61].

d. Carcinome endométriöide

i. Histologie

A l'examen histologique, la tumeur est constituée de structures glandulaires arrondies, parfois anguleuses et branchées, d'architecture plus ou moins complexe. Des aspects villoglandulaires ou papillaires peuvent être observés. Ces structures sont bordées par un épithélium cylindrique stratifié, constitué de cellules à cytoplasme modérément abondant, légèrement éosinophile, et à noyau allongé dans le sens de l'axe cytoplasmique, ressemblant au revêtement endométrial. De la nécrose peut être observée. Le stroma est desmoplastique dans les cas infiltrants. Des cellules spumeuses sont présentes dans 15 à 20% des cas dans les formes bien différenciées [62,63]. Rarement, des psammomes et des foyers de métaplasie osseuse peuvent être observés dans le stroma.

ii. Immunohistochimie et biologie moléculaire

également une expression de la Vimentine [83]. Une surexpression de p53 (définie par un marquage d'intensité +++ de plus de 70% des cellules) peut être observée dans les carcinomes endométriöides de grade 3, ainsi qu'une surexpression de p16.

Les altérations moléculaires les plus fréquentes sont les mutations ou inactivations de PTEN (50%), les mutations de PIK3CA (30%), PIK3R1 (20-43%), ARID1A (40% des carcinomes de bas grade), KRAS (15 à 30%), et TP53 (10 à 20%, dans les grades 3). Dans 20 à 40% des cas, il existe une instabilité des microsatellites, soit sporadique, soit dans le cadre d'un syndrome de Lynch. Des mutations des gènes CTNNB codants pour la β -caténine peuvent être observées (14-44%). Rarement, il existe une amplification de HER2 [62].

iii. Diagnostic différentiel

La distinction entre un carcinome de type endométrioïde et un carcinome de type séreux ou à cellules claires se fait principalement par l'examen microscopique. Dans les cas difficiles, une aide peut être apportée par l'immunohistochimie. Contrairement aux carcinomes endométrioïdes, les carcinomes séreux expriment moins souvent les récepteurs hormonaux et expriment la p53 et la p16 de façon diffuse dans 70 à 90% et 95% des cas. Cependant, la p53 est surexprimée dans 10 à 35% dans des carcinomes endométrioïdes de grade 3 et les récepteurs hormonaux sont moins exprimés que dans les grades 1 et 2. La p16 est exprimée de façon faible et focale dans les carcinomes endométrioïdes (25% des cas) [62,19].

i. Histogenèse des carcinosarcomes

Anciennement classés parmi les sarcomes, les CS sont maintenant considérés comme étant plus proches des carcinomes. Quatre théories ont été proposées pour expliquer leur histogenèse [64] :

- la théorie de la « collision » qui considère qu'il s'agit de deux tumeurs indépendantes, associant un adénosarcome à un carcinome ;
- la théorie de la « combinaison » selon laquelle les deux contingents sont issus d'une même cellule souche pluripotente qui se différencierait précocement de façon divergente au cours de l'évolution tumorale ;
- la théorie de la « conversion » selon laquelle le contingent sarcomateux dérive du contingent carcinomateux par métaplasie ou dédifférenciation ;
- la théorie de la « composition » selon laquelle le contingent à cellules fusiformes correspond à une stroma-réaction pseudo-tumorale.

La théorie de la composition est peu convaincante. Elle est abandonnée. En effet, le contingent à cellules fusiformes des CS est hautement malin, avec une surexpression de p53, et ne semble pas correspondre à une simple stroma-réaction.

La théorie de la collision est une réalité que l'on observe dans la pratique de la gynécopathologie [65,66]. Il s'agit de l'association d'un adénosarcome (avec un contingent sarcomateux de bas grade) et d'un carcinome (souvent de type endométrioïde de bas grade). Les deux contingent étant de bas grade et côte à côte, l'aspect morphologique diffère du CS où les deux contingents sont de haut grade et intimement entremêlés. On peut également observer dans un même utérus un léiomyosarcome et un adénocarcinome de l'endomètre. Ces tumeurs « mixtes » ne doivent pas être diagnostiquées comme des CS [67].

Les théories de la conversion et de la combinaison sont les plus communément admises. Elles sont basées sur l'hypothèse selon laquelle un seul type cellulaire est à l'origine de la tumeur. Le rôle dominant du contingent carcinomateux dans la progression tumorale est largement acceptée. Le carcinome est considérée par la plupart des auteurs comme la tumeur génitrice ou « parente » des CS et est appelé « the driving force ». En effet, des précurseurs d'adénocarcinome à type d'hyperplasie atypique ou des lésions de néoplasie intra-épithéliale sont visibles dans l'endomètre adjacent au CS. Les récurrences peuvent se faire sous la forme d'un adénocarcinome pur et un adénocarcinome considéré comme pur peut récidiver sous forme de CS. Le mode de dissémination métastatique est similaire [48], avec une dissémination par voie lymphatique et des métastases ganglionnaires fréquentes. Le mode d'invasion des CS est plus proche de celui des carcinomes de haut grade que de celui des sarcomes.

Ainsi, les embolies intravasculaires sont composés de cellules carcinomateuses ou, rarement, des deux contingents et presque jamais de sarcome [65]. Les ganglions envahis presque toujours par le contingent carcinomateux et les métastases sont carcinomateuses dans 70% des cas, carcinosarcomateuses dans 24% des cas et uniquement sarcomateuses dans seulement 6% des cas [65]. Egalement en faveur de cette théorie, des études de monoclonalité ont montré le même pattern

d'inactivation du chromosome X et les mêmes anomalies moléculaires dans les deux contingents (mutations de TP53 et de KRAS, perte d'hétérozygotie, instabilité des microsatellites) [68,69]. Des études sur des lignées cellulaires de CS ont montré que ces cellules pouvaient se différencier en cellules épithéliales et/ou mésenchymateuses [70,71]. Les études en CGH montrent un profil génomique plus proche des carcinomes que des sarcomes utérins [72]. Ainsi, les CS sont considérés par beaucoup de gynécopathologistes comme des carcinomes métaplasiques [73]. Le contingent sarcomateux dériverait du carcinome par des phénomènes de transition épithélio-mésenchymateuse (EMT : Epithelial Mesenchymal Transition) [73]. Le phénomène d'EMT contribue non seulement à la progression du cancer, mais augmente également la résistance à la mort cellulaire et à la sénescence et serait impliqué dans la résistance à la chimiothérapie [74]. Le mauvais pronostic des CS peut alors être en partie expliqué par ses caractéristiques de type EMT. En effet, les CS ont une survie moindre et un taux de récurrence et de métastases plus élevé que les carcinomes endométriaux de haut grade (carcinome endométrioïde grade 3, carcinome séreux et carcinome indifférencié) [30].

e. Carcinomes mixtes

On parle de carcinome mixte lorsqu'il existe un mélange de carcinome de type I et de type II [41]. Le pourcentage minimal du second contingent a été fixé à 5% pour classer la tumeur en carcinome mixte [41]. L'association la plus fréquente est celle d'un carcinome endométrioïde et d'un carcinome séreux. Les carcinomes séreux sont associés à un autre type histologique dans un tiers des cas [37]. Lorsque le carcinome séreux représente plus de 25% d'un carcinome mixte, le pronostic se rapproche du carcinome séreux pur. Cependant, la présence d'un contingent séreux doit toujours être rapportée du fait de son influence sur le pronostic et le traitement. L'observation de carcinomes mixtes montre que l'histogénèse des carcinomes endométriaux n'est pas strictement

binaire. Certains carcinomes séreux dériveraient d'un carcinome endométrioïde de bas grade plutôt que d'un SEIC [41].

D. Séquençage et transcriptomique

Une étude de séquençage moléculaire et de caractérisation transcriptomique et protéomique sur 373 cancers de l'endomètre a permis de classer ces cancers en 4 groupes [75]. Cette classification permet d'identifier différents groupes pronostiques et l'étude moléculaire permettrait de classer les tumeurs difficiles à identifier en histologie.

L'étude des altérations somatiques du nombre de copies a mis en évidence 4 groupes :

- le cluster 1 composé des carcinomes endométrioïdes sans trop d'altérations moléculaires,
- les clusters 2 et 3 composés de carcinomes endométrioïdes avec des anomalies moléculaires spécifiques (amplification de IGF1R pour le cluster 2 et amplification de 1q pour le cluster 3), de pronostic plus péjoratif que le groupe précédent,
- le cluster 4 composé en majorité de carcinomes séreux et mixtes et de 12% de carcinomes endométrioïdes de grade 3 montrant un grand nombre d'anomalies de nombres de copies. La survie sans récurrence dans ce dernier groupe est plus courte que dans les groupes précédents.

Les études de séquençage des exons ont retrouvé :

- groupe 1 ultra-muté (POLE group): 10% des carcinomes endométrioïdes avec mutations de POLE (gène codant une sous unité de l'ADN polymérase epsilon, impliquée dans la réplication et la réparation de l'ADN), associé à un bon pronostic.

- groupe 2 hypermuté (MSI group) : carcinomes endométrioides avec instabilité des microsatellites (hyperméthylation du promoteur de MLH1)
- groupe 3 moins muté (Copy number low) : carcinomes endométrioides avec peu d'altérations du nombre de copies.
- groupe 4 peu muté (Copy number high) carcinomes séreux et 25% des carcinomes endométrioides grade 3 avec peu de mutations (mutations de TP53 dans la majorité des cas), mais des nombreuses altérations de nombres de copies et un mauvais pronostic. Ce groupe se rapproche des carcinomes séreux de haut grade de l'ovaire et des carcinomes basal-like du sein, mais il existerait plus de mutations de PIK3CA, FBXW7, PPP2R1A et ARID1A que dans ces deux types de carcinomes.

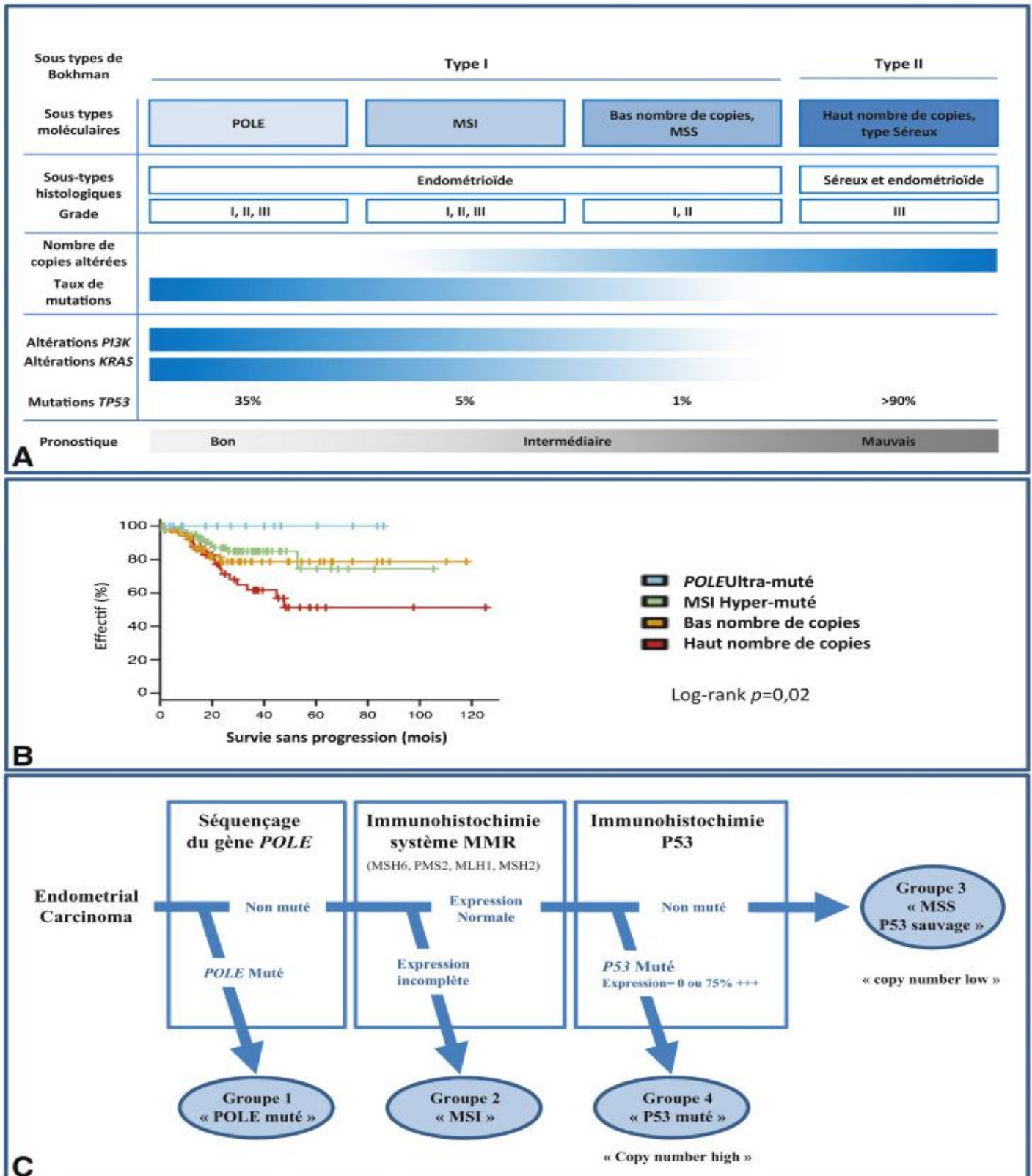


Figure 13 : classification histologique des cancers de l'endomètre selon BOKHMAN [76]

E. Classification histologique

- Classification des tumeurs épithéliales du corps utérin et de leurs précurseurs
OMS (2014) [41]

Précurseurs

Hyperplasie atypique/ Néoplasie intra épithéliale endométrioïde

Carcinomes endométriaux

Carcinome endométrioïde

A différenciation malpighienne

Villoglandulaire

Sécrétoire

Carcinomes mucineux

Carcinome séreux intra-épithélial endométrial

Carcinome séreux

Carcinome à cellules claires

Tumeurs neuroendocrines

Tumeurs neuroendocrines de bas grade

Tumeur carcinoïde

Carcinomes neuroendocrines de haut grade

Carcinome neuroendocrine à petites cellules

Carcinome neuroendocrine à grandes cellules

Adénocarcinome mixte

Carcinome indifférencié

Carcinome dédifférencié

- Classification OMS : Degrés de différenciation [77]

- Type I : tumeurs endométrioïdes divisées en 3 grades

(Le grade histopronostique est réalisé en fonction de l'architecture de la prolifération épithéliale maligne en excluant le contingent épidermoïde ou les morules.

Lorsque les atypies cytotucléaires sont marquées, le grade est augmenté de 1)

- Grade 1 : $\leq 5\%$ de la tumeur sont composée de zones solides (contingent indifférencié)

- Grade 2 : 6–50% de tumeur sont composée de zones solides

- Grade 3 : $> 50\%$ de tumeur sont composée de zones solides

- Type II :

- carcinomes à cellules claires

- Carcinomes papillaires séreux

- Carcinosarcomes

DEUXIEME PARTIE:

PARTIE PRATIQUE

I. MATERIEL ET METHODES

1. Objectifs de l'étude :

Le but de cette étude est de revoir notre expérience sur les tumeurs de l'endomètre de type II, d'analyser leurs caractéristiques cliniques et histopathologiques, de discuter les difficultés diagnostiques et thérapeutiques qui leur sont associées, d'évaluer leur pronostic et de comparer notre série aux données de la littérature.

2. Moyens :

Notre étude est menée sur 19 cas de tumeur de l'endomètre de type II, colligés au service de gynécologie et d'obstétrique I au CHU Hassan II de Fès. C'est une étude rétrospective qui s'étale sur une période de 9 ans du 01 Janvier 2009 au 31 septembre 2017.

3. Les critères d'inclusion :

Ont été incluses dans cette étude, toutes les patientes présentant un cancer primitif de l'endomètre de type II.

4. Les critères d'exclusion :

Ont été exclues toutes les patientes chez qui le curetage biopsique de l'endomètre en préopératoire indiquait une tumeur de l'endomètre de type 2 alors que l'examen anatomopathologique définitif de la pièce opératoire concluait à un carcinome de l'endomètre de type I, ou tout autre type histologique.

Les patientes présentant des proliférations endométriales de type II, secondaire à une origine ovarienne ou endocervicale ont également été bannies.

5. Les paramètres étudiés :

Les données de cette étude rétrospective ont été recueillies à partir du registre du service de gynécologie obstétrique I du CHU Hassan II de Fès, et à partir des dossiers médicaux des patientes ayant été hospitalisées au service.

Pour certaines patientes, les données concernant le suivi (date des dernières nouvelles, état aux dernières nouvelles, la survenue de récurrences locorégionales ou métastatiques, et leur prise en charge) ont été recueillies à partir de la base de données informatisée de l'hôpital d'oncologie du CHU Hassan II de Fès.

Une fiche d'exploitation a été établie pour chaque patiente permettant de recueillir et d'analyser les différents paramètres cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs.

Fiche d'exploitation

N° d'entrée:

N° d'ordre :

Date d'hospitalisation :

/... /....

➤ Identité :

- Nom et prénom : Année :
- Age : Profession :
- Origine :
- Niveau socio économique : Bas Moyen Elevé
- Couverture sanitaire : Ramed Mutuelle Aucune

➤ Antécédents et facteurs de risque :

1. Médicaux :

- HTA oui non
- Diabète oui non
- Obésité oui non
- Néoplasique oui non

Si oui préciser :

- prise médicamenteuse :
 - TSH oui non
 - Tamoxifène oui non
 - Autres :
- ATCD d'irradiation pelvienne oui non

2. Chirurgicaux oui non

Si oui lesquels:

3. Gynéco obstétriques :

Aggravation:

Durée de symptômes :

Traitements reçus :

Réponse au traitement : Oui Non

Autres:

c. *Examen clinique*

- Examen général

Patiente stable : Oui Non

Présence des adénopathies : Oui Non

Siège :

Présence d'une ascite : Oui Non

AEG: Oui Non

Autres : Oui Non

- Examen au spéculum

Aspect du col: sain envahi

Envahissement des parois vaginales : Oui Non

TV :

Augmentation du volume utérin: Oui Non

Taille :

Sensibilité de l'utérus: Oui Non

Comblement des parois vaginales : Oui Non

- TR :

Envahissement des paramètres : droit gauche

Cloison recto vaginale Oui Non

Autres

*d. Examens des autres appareils***2. Para clinique :**

a. *FCV*: Oui Non

Anomalie: Oui Non

Type :

b. Echographie pelvienne et endovaginale

-Processus expansif intra utérin : Oui Non

-Envahissement myométrial : Oui Non

-Envahissement cervical : Oui Non

-Autres : Ovaires

c. Echo doppler couleur

- Diminution de l'indice de résistance: Oui Non

- Hyper vascularisation de l'endomètre : Oui Non

d. Hystérogaphie

-Signes en faveur de néo : Oui Non

e. Hystéroscopie

-Hypertrophie régulière irrégulière

- Atrophie

- Autres

a. *Curetage biopsique de l'endomètre* : Oui Non

Type : Sous hystéro

A l'aveugle

Résultat :

Carcinome a cellules claires

Carcinomes séreux papillaire

Carcinosarcome

➤ Bilan d'extension

a. *Echographie abdominale*

– Métastases : Oui Non

b. *Radio de thorax*

– Métastases : Oui Non

c. *UIV*

Normal

UHN

• 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

d. *TDM-TAP*: Oui Non

Résultats :

➤ Traitement

1. Opérabilité : Oui Non

2. Stadification (IRM+ clinique) :

I

II

III

IV

3. Chirurgie :

a. Voie d'abord :

Laparotomie

Cœlioscopie

Voie basse

b. Technique :

Hystérectomie totale

Annexectomie bilatérale

Colpohystérectomie totale élargie

Lymphadénectomie pelvienne

Lymphadénectomie lombo aortique

Omentectomie

Autres

c. Suites post opératoires immédiates :

➤ **Traitements adjuvants :**

Radiothérapie : Externe Curiethérapie Les deux

Isolée

Associée : À la chirurgie

À l'hormonothérapie

À la chimiothérapie

➤ **Compte rendu anatomopathologique**

1. Le 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. Collerette vaginale : Oui Non

8. Présence d'embolies vasculaires : Oui Non

9. **Stade FIGO 2009**

Stade I IA IB

Stade II

Stade III IIIA IIIB IIIC

Stade IV IVA IVB

➤ Evolution :

1. PDV :

2. Survie :

1 an

2 ans

5 ans

3. Récidives locorégionales :

Traitement :

4. Métastases

Traitement :

6. Les limites méthodologiques :

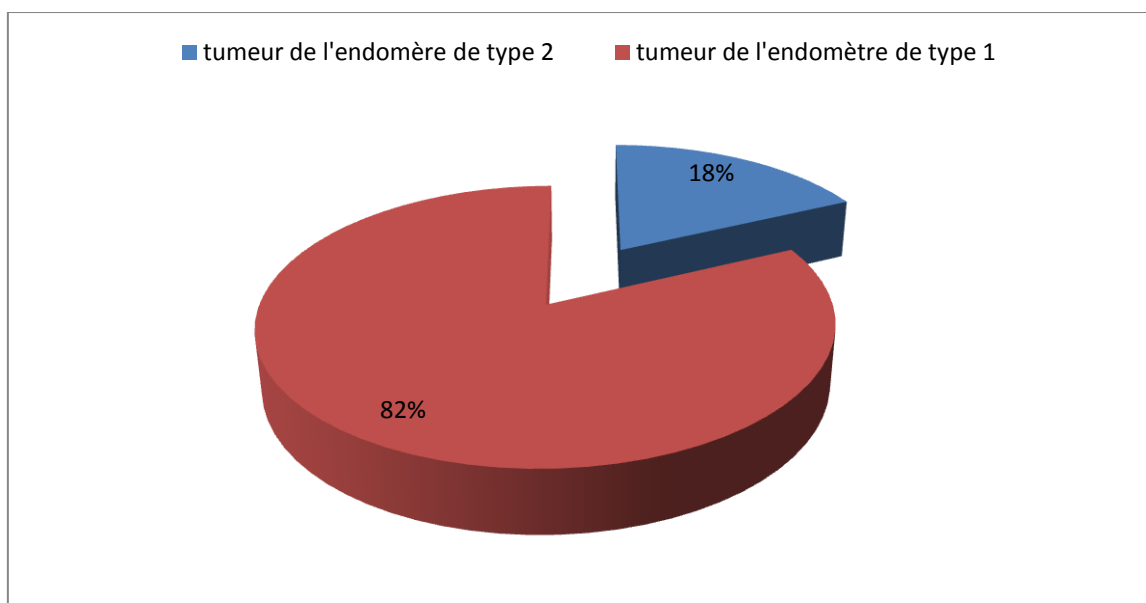
Comme toute étude rétrospective, les difficultés majeures que nous avons rencontrées étaient liées à l'exploration des dossiers médicaux. Certaines données manquaient : méthodes contraceptives utilisées, poids, données de l'examen clinique et surtout les coordonnées des patientes ce qui a rendu leur suivi post thérapeutique difficile voire impossible dans certains cas.

II. RESULTATS

1. Etude épidémiologique

a. Fréquence :

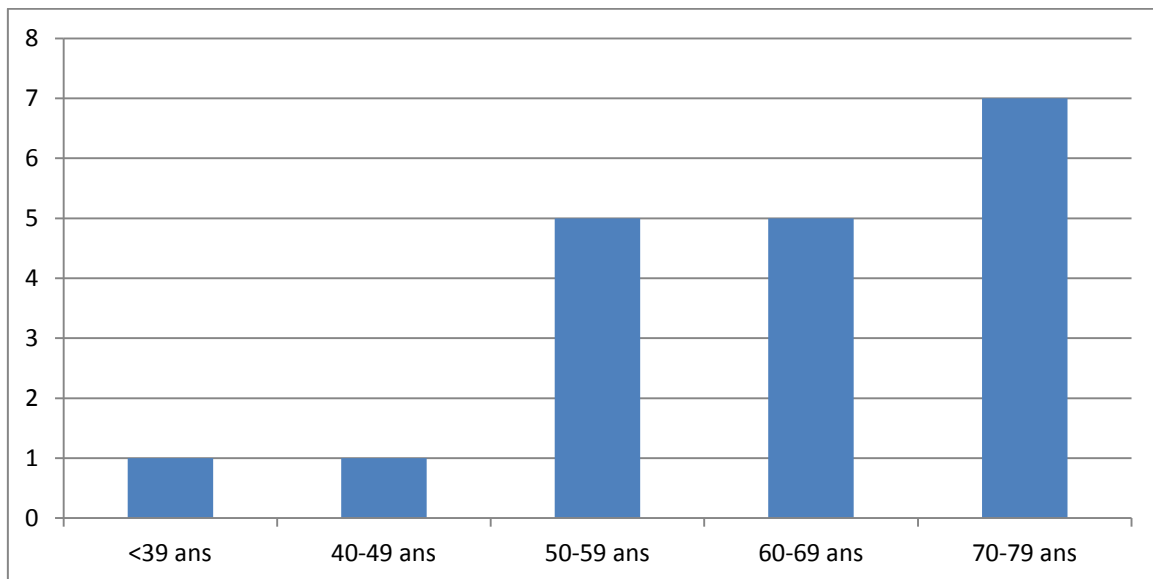
Le service de Gynéco-obstétrique I de CHU Hassan II de Fès a colligé 19 cas de tumeur de l'endomètre de type 2 sur une période de 9 ans (de 2009 à 2017). Ce qui correspond à 18% de l'ensemble des tumeurs de l'endomètre opérées.



Graphique 1 : La fréquence du cancer de l'endomètre de type 2 par rapport au type 1

b. L'âge des patientes

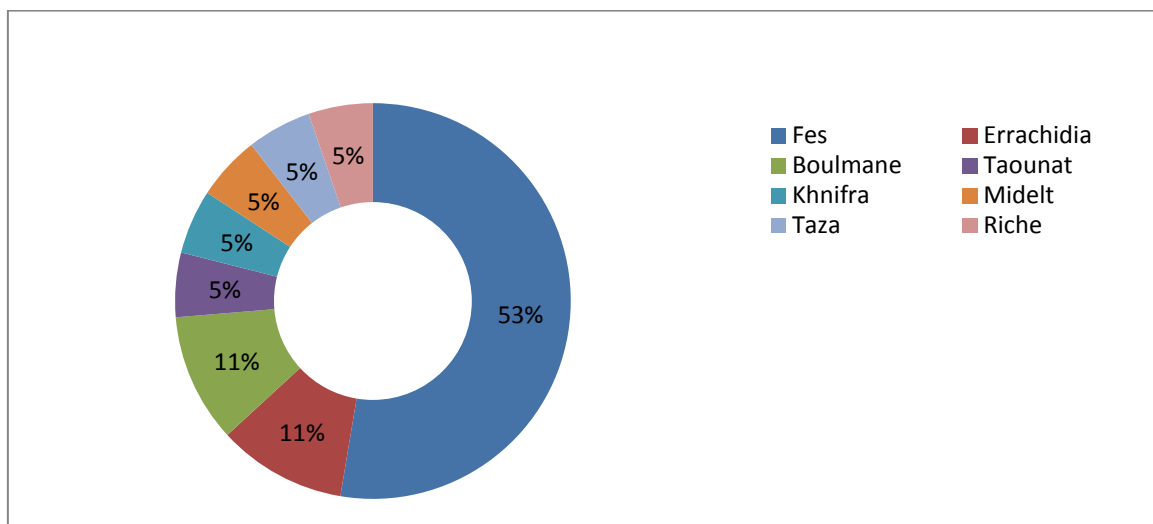
L'âge moyen de nos patientes lors de la découverte du cancer de l'endomètre de type 2 était de 59ans, avec des âges extrêmes allant de 38 à 79ans.



Graphique 2 : répartition des cas par tranche d'âge de 10 ans

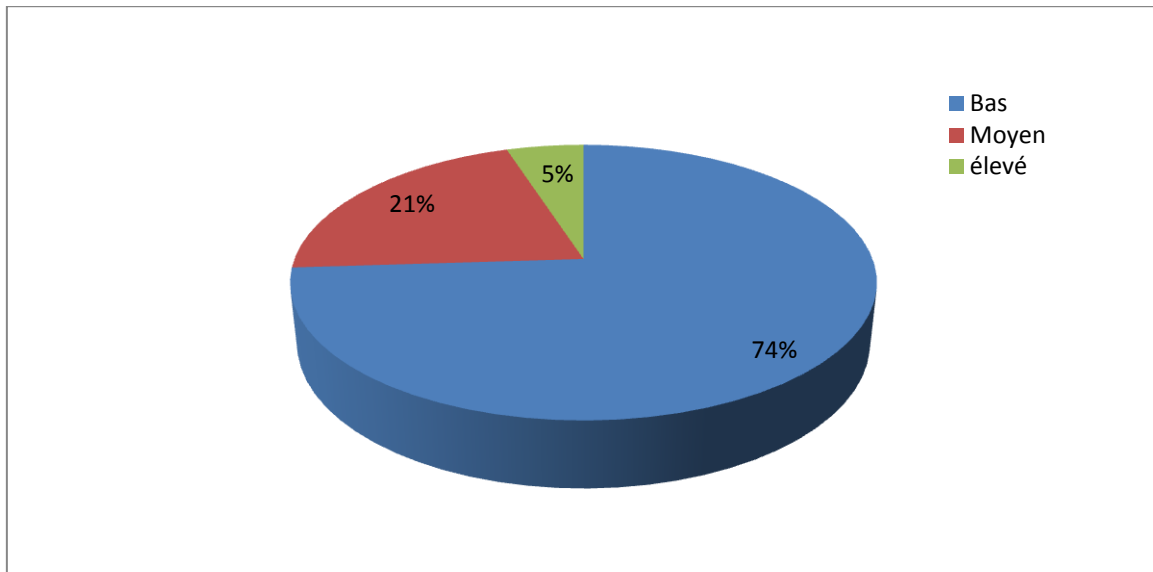
La tranche d'âge de 70 à 79ans comporte le maximum de patientes avec 7 cas de cancer de l'endomètre de type 2, soit 37%.

c. L'origine géographique



Graphique 3 : répartition géographique

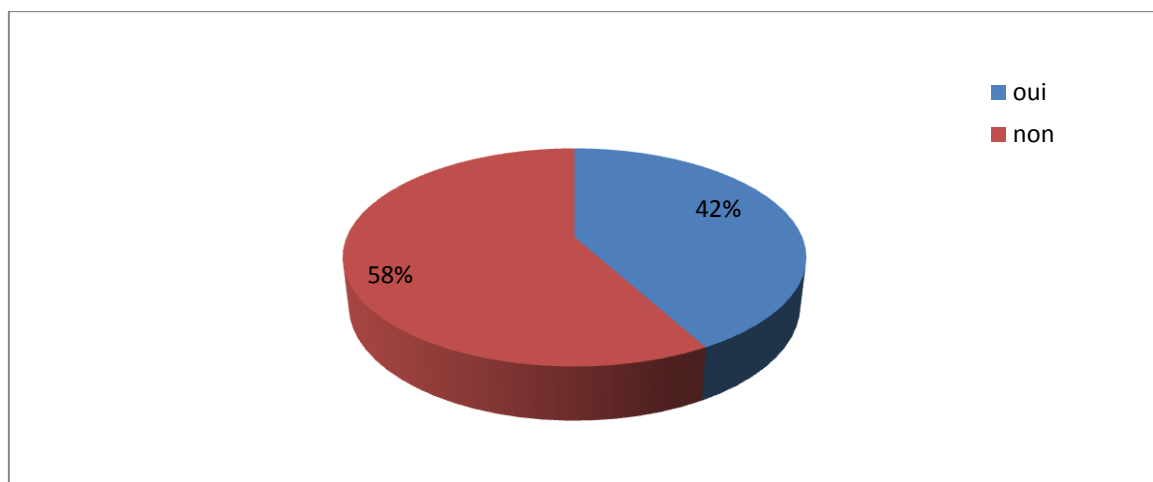
Plus de la moitié de nos patientes résident à Fès.

d. Le niveau Socio économique**Graphique 4 : le niveau socio-économique**

74% des patientes étaient issues d'un milieu socio-économique défavorisé, bénéficiant dans la majorité des cas du système de couverture sanitaire du RAMED.

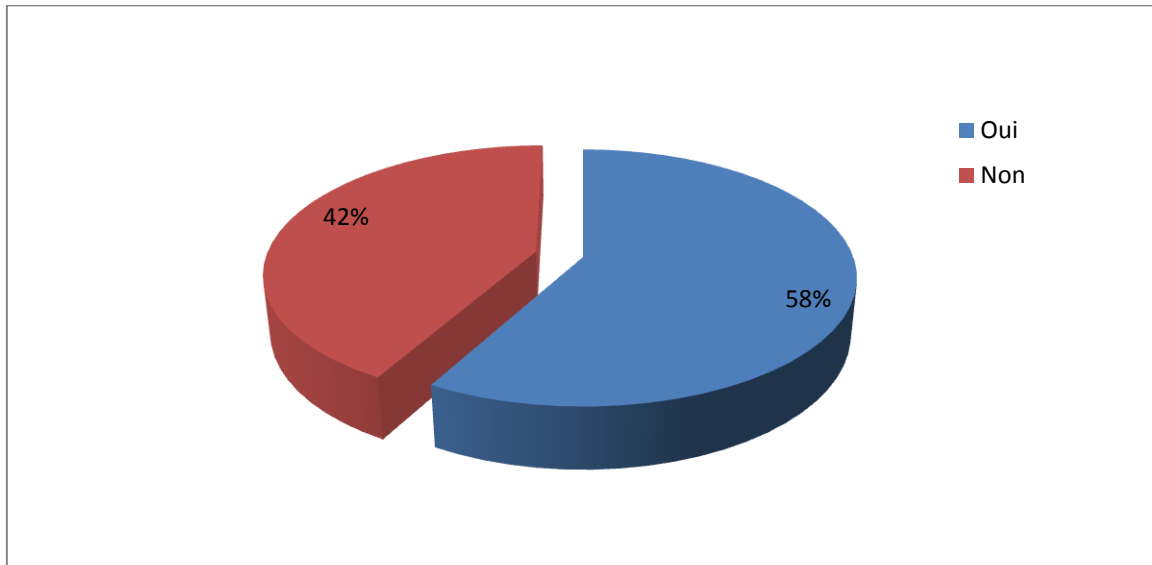
e. ATCD médicaux :

- Hypertension artérielle

**Graphique 5 : l'hypertension artérielle**

Dans notre série, 42% des patientes étaient hypertendues sous traitement.

- Diabète



Graphique 6 : Diabète de type

11 patientes soit 58 % des patientes étaient diabétiques sous insuline.

- L'obésité

L'obésité a été mentionnée dans les dossiers de 9 patientes soit 47%

- ATCD de néoplasie

Nous rapportons un seul cas suivi pour une dysplasie du colon non opérée.

- Prise médicamenteuse.

Nous ne notons pas de cas de prise de traitement hormonal substitutif ou de Tamoxifène.

- ATCD d'irradiation pelvienne

Aucune patiente n'avait un ATCD d'irradiation pelvienne

f. ATCD chirurgicaux

Dans notre série, 7 patientes ont subi une chirurgie

Nous rapportons :

- 3 cas de cholécystectomie
- 1 cas de thyroïdectomie
- 1 cas de myomectomie
- 1 cas d'annexectomie droite pour un kyste organique de l'ovaire
- 1 cas de salpingotomie pour GEU

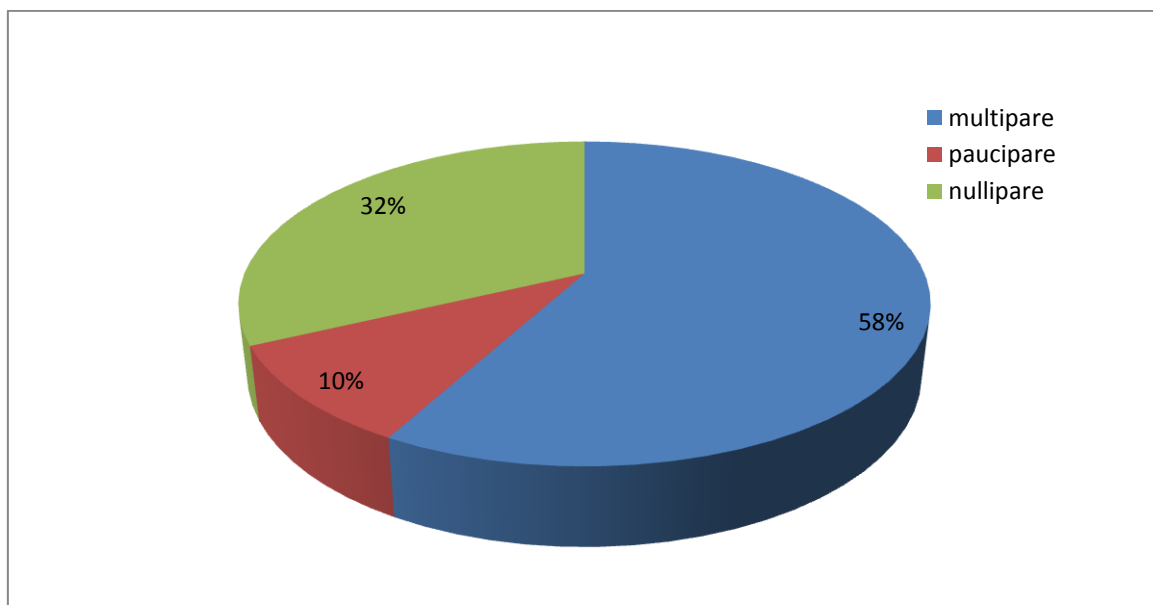
g. ATCD gynéco-obstétricaux

- Age des ménarches

L'âge de ménarches de nos patientes était dans 79% des cas entre 12 et 14 ans avec une moyenne de 12,4 ans et les extrêmes allant de 9 ans à 15 ans.

- La parité

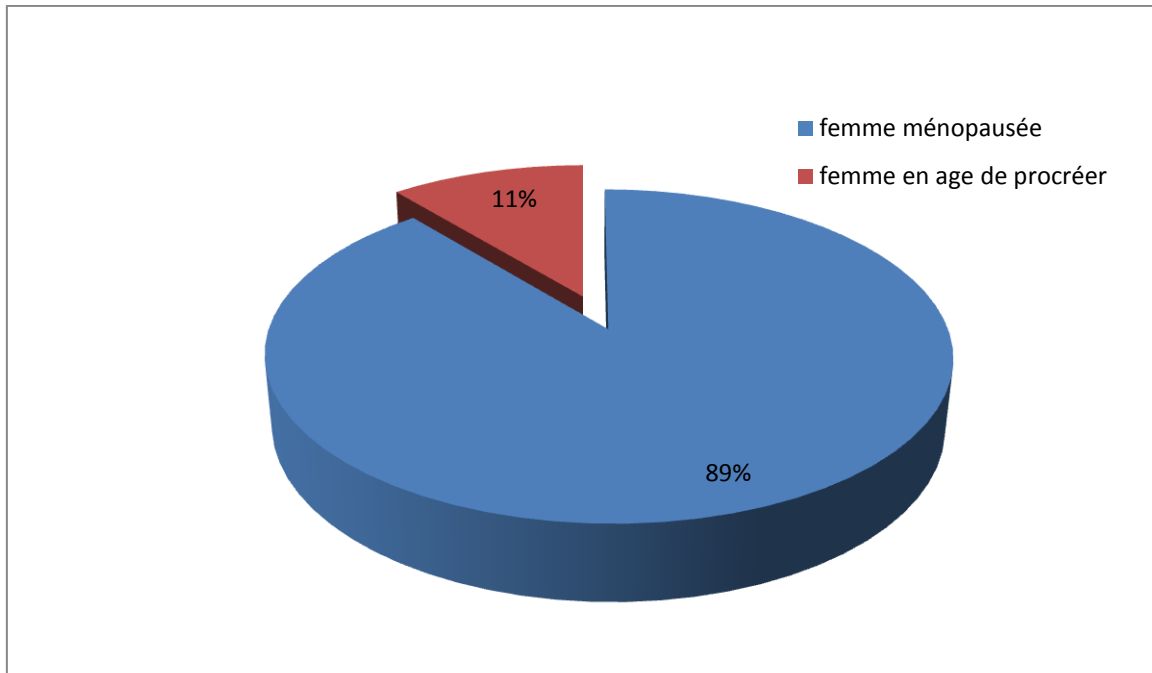
Dans notre série, **onze** patientes étaient des multipares soit 58%, avec une parité moyenne de 6. **Six** patientes étaient nullipares soit 32%, dont une était célibataire et 5 avaient une stérilité primaire. **Deux** patientes étaient paucipares soit 10%.



Graphique 7 : La parité

- Le statut hormonal

Les patientes ménopausées étaient majoritaires, elles représentaient 89% des patientes.



Graphique 8 : Le statut hormonal

- La contraception Hormonale

3 patientes ont utilisées une contraception orale, soit 15%.

h. ATCD familiaux

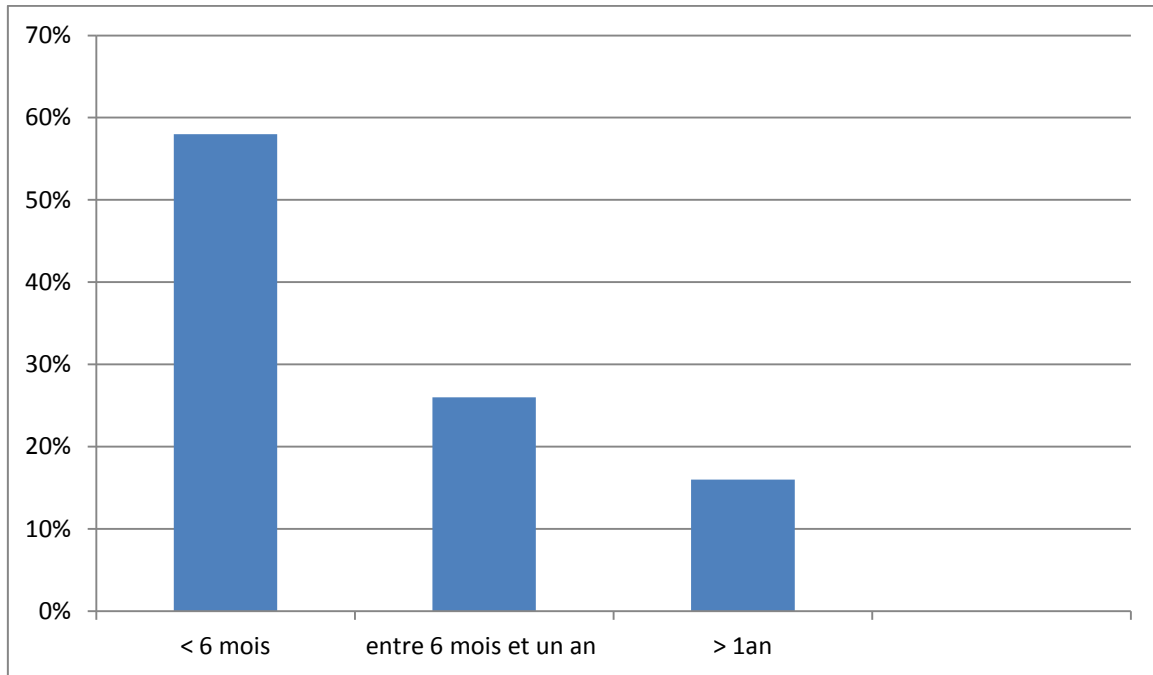
Nous avons enregistré le cas d'une patiente chez qui les ATCD familiaux faisaient fortement suspecter **un syndrome de LYNCH** sans preuve cytogénétique :

- 2 frères décédés par un Néo du colon
- Une sœur décédée par cancer de l'endomètre

2. Etude clinique

a. Le délai du diagnostic

Le délai entre le début des symptômes et le diagnostic est très variable allant d'un mois à 4 ans avec une moyenne de 9 mois



Graphique 9 : délai diagnostique

On constate que plus de la moitié des patientes consultaient avant six mois.

b. Circonstances de découverte

- Métrorragies

Elles constituent le premier symptôme rencontré chez 95% de nos patientes, elles sont de faible ou de moyenne à grande abondance. Elles constituent la seule circonstance de découverte dans 47 % des cas

- Douleurs pelviennes

Elles sont souvent associées aux métrorragies, retrouvées dans 37% des cas et elles sont présentes au premier plan dans 10,5% des cas

- Hydrorrhée

Elle est présente dans 21% des cas, associée aux métrorragies et aux douleurs pelviennes, cependant aucune patiente n'avait présenté une hydrorrhée isolée.

- Autres signes cliniques

AEG, signes d'anémie, signes urinaires et digestifs sont rencontrés dans 42% des cas, souvent dans des formes évoluées.

Tableau 2 : les signes fonctionnels

Signes cliniques	Nombre de cas	Pourcentage
Métrorragies	18	95%
Douleurs pelviennes	7	37%
Hydrorrhée	4	21%
AEG	1	5%
Signes urinaires et/ou digestifs	2	11%
Signes d'anémie	5	26%

c. Examen clinique

Le toucher vaginal et la pose du spéculum n'ont pas été réalisés chez une seule patiente (vierge).

- ✚ Examen au spéculum

Il a mis en évidence un col tumoral dans 2 cas dont une avait même un envahissement des parois vaginales.

- ✚ Le toucher vaginal combiné au palper abdominal

Il a objectivé une augmentation du volume utérin dans 83% des cas et une sensibilité utérine dans 5,5% des cas.

- ✚ Le toucher rectal

Il a mis en évidence un envahissement paramétrial proximal gauche dans un cas et il n'était mentionné que dans le dossier de neuf patientes.

✚ Examen des autres appareils

Il a objectivé la présence d'une ascite chez trois patientes soit 15,7% des cas.

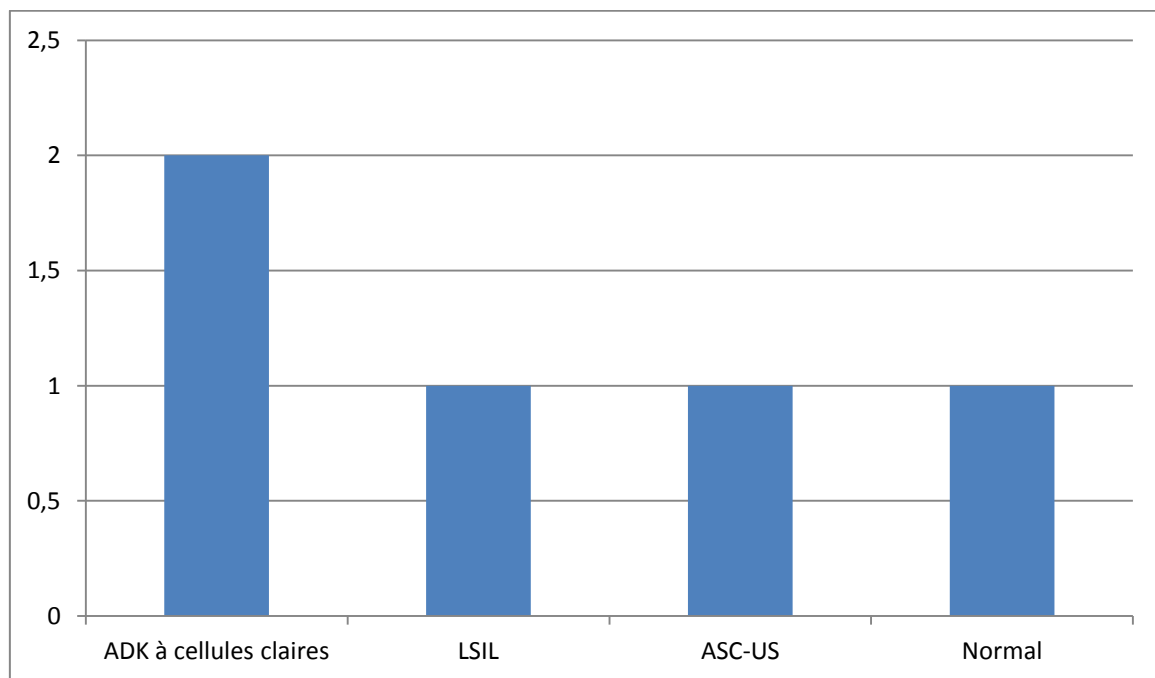
3. Etude paraclinique

a. Bilan diagnostique

✚ Frottis cervico-vaginal

Il n'a été pratiqué que chez cinq patientes soit 27,7% objectivant des anomalies chez quatre patientes.

Deux patientes ont bénéficié même d'une colposcopie avec biopsie qui a objectivé la présence d'un adénocarcinome à cellules claires, et l'hystéroscopie réalisée chez ces deux malades par la suite avait objectivé le même type histologique.



Graphique10 : Résultats du frottis cervico-vaginal

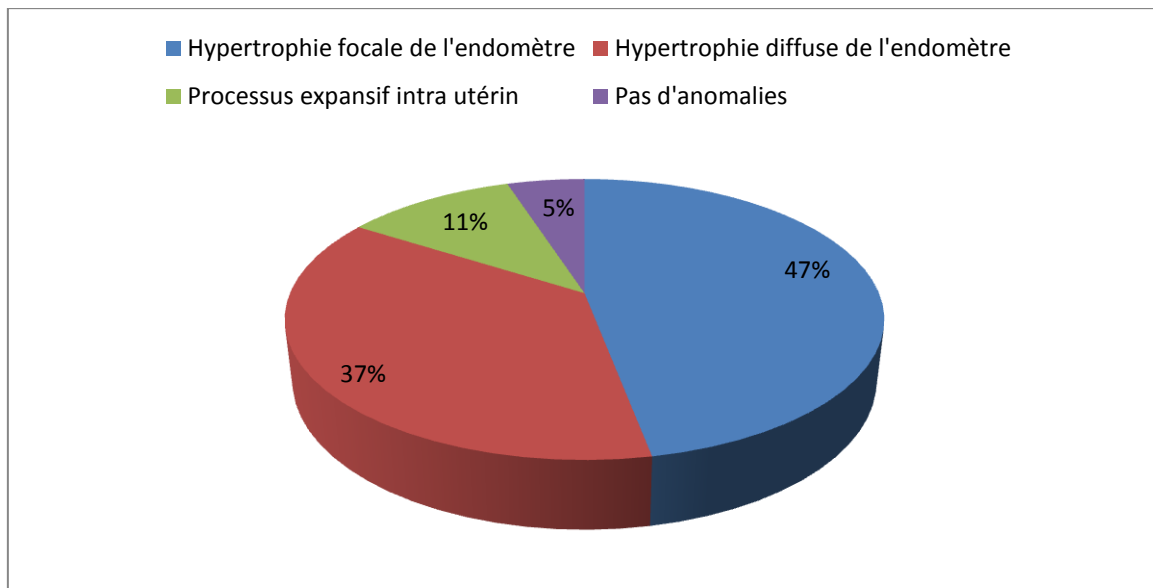
✚ L'Echographie pelvienne sus pubienne

Réalisée chez toutes les patientes, elle a objectivé une image intracavitaire dans 11% des cas et un épaissement myométrial suspect dans 84%.

✚ L'Echographie endovaginale

Une seule patiente n'a pas bénéficié de cet examen parce qu'elle était vierge.

Pratiquée chez dix huit patientes, elle a permis d'apprécier l'envahissement myométrial chez quatre patientes soit 22,2%.



Graphique 11: Résultats de l'échographie pelvienne

✚ L'Echo doppler couleur

73,6% des lésions retrouvées à l'échographie pelvienne étaient vascularisées au doppler.

✚ L'hystéroscopie

Treize patientes ont bénéficié d'hystéroscopie diagnostique. Deux hystéroscopies sont revenues non concluantes (gênée par le saignement chez la première et par la pyorrhée chez la deuxième) et le curetage biopsique a été fait à l'aveugle

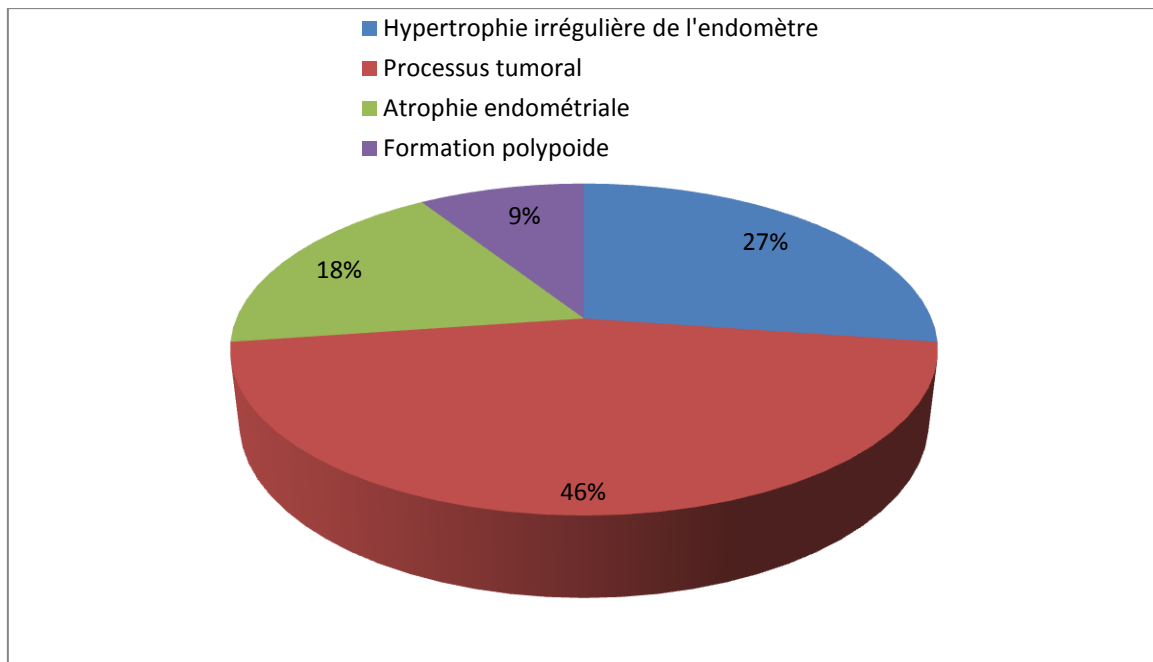
Cinq patientes ont été référées avec résultat du curetage biopsique de l'endomètre objectivant un type II de l'endomètre

Une patiente vierge avait déjà bénéficié d'une salpingectomie pour un kyste ovarien suspect et l'examen anatomopathologique était revenu en faveur d'un carcinome séreux papillaire.

Les résultats retrouvés lors de l'Hystéroscopie étaient :

- Processus tumoral dans 46% des cas
- Hypertrophie de l'endomètre dans 27% des cas

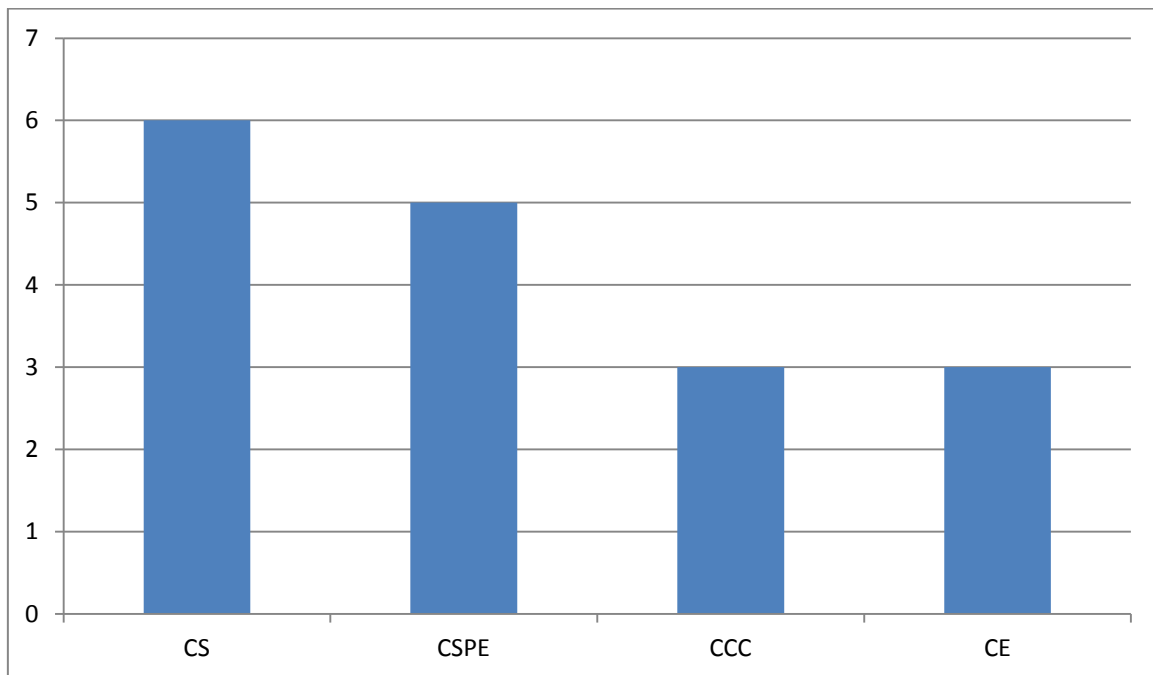
- 18% des cas d'atrophie endométriale
- 1 cas de formation polypoïde soit 9%



Graphique12 : Résultats de l'hystéroscopie diagnostique

✚ Le curetage biopsique de l'endomètre

Dans notre série, 17 patientes ont bénéficié de cet examen et il a permis de faire le diagnostic de cancer de l'endomètre de type 2 dans 82%. Alors que dans 18% des cas le curetage biopsique de l'endomètre a objectivé la présence d'un carcinome endométrioïde (type1), tandis que les résultats de la pièce anatomopathologique après l'intervention chirurgicale ont objectivé la présence d'un carcinome mixte associant le type 1 et le type2.



Graphique13 : Résultats du curetage biopsique de l'endomètre

- CS : carcinosarcome
- CSPE : carcinome séreux papillaire de l'endomètre
- CCC : carcinome à cellules claires de l'endomètre
- CE : carcinome endométrioïde (type1)

✚ L'hystérogaphie

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

✚ Bilan d'extension

Quatorze patientes ont bénéficié d'IRM pelvienne objectivant une masse ou un épaissement endométrial tumoral

✚ Loco régional : IRM pelvienne

- *La corrélation IRM pelvienne/ résultat anapath :*

La corrélation entre l'IRM pelvienne et le résultat anapath au cours de notre étude en se basant sur le test chi-carré pour le calcul de la sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative pour chaque donnée était comme suit :

N.B : cinq patientes ont été exclues de cette corrélation : IRM pelvienne non faite

b. invasion myométriale

		IRM Pelvienne			Total	
		Invasion myométriale	oui	non		
Résultat de la pièce Anapath	Oui	VP : 9	FP : 1	10	Spécificité : 66%	
	Non	FN : 2	VN : 2	4	Sensibilité : 81%	
	Total	11	3	14	VPP : 90% VPN : 50%	

L'IRM pelvienne présente une sensibilité de détection du degré de l'invasion myométriale de 81% avec une valeur prédictive de 90% par rapport aux données de l'histologie

Indice de kappa égal à 1,04 : donc il existe une bonne corrélation dans notre série.

Dans notre série, 75% des malades avaient une infiltration myométriale plus de 50% de l'épaisseur du myomètre.

c. invasion cervicale

		IRM Pelvienne			Total	
		Invasion cervicale	oui	non		
Résultat de la pièce Anapath	Oui	VP : 5	FP : 2	7	Spécificité : 71%	
	Non	FN : 2	VN : 5	7	Sensibilité : 71%	
	Total	7	7	14	VPP : 71% VPN : 71%	

L'IRM pelvienne présente une sensibilité et une spécificité pour la détection de l'invasion cervicale soit 71% pour chacune, avec une valeur prédictive positive de 71% par rapport à l'histologie

L'indice de kappa égale à 0,42 : il existe une corrélation modérée

Dans notre série, la moitié des patientes avait une tumeur envahissant le col utérin

d. invasion séreuse et annexes

		IRM Pelvienne			
		Oui	non	Total	
Résultat de la pièce Anapath	Invasion de la séreuse et des annexes				
	Oui	VP : 1	FP : 1	2	Spécificité : 25%
	Non	FN : 3	VN : 9	12	Sensibilité : 90%
	Total	4	10	14	VPP : 50%
					VPN : 75%

L'IRM pelvienne présente une faible sensibilité 25% mais une bonne spécificité 90%

Indice de kappa égal à 0,17 : une faible concordance

Dans notre série : quatre patientes avaient une invasion de la séreuse et des annexes.

e. envahissement des ADP pelviennes

n=12 : car deux patientes n'ont pas bénéficié de curage pelvien.

		IRM Pelvienne			
		Envahissement des ADP pelv	oui	non	
Résultat de la pièce Anapath	Oui	VP : 3	FP : 0	3	Spécificité : 60% Sensibilité : 100% VPP : 100% VPN : 77%
	Non	FN : 2	VN : 7	9	
	Total	5	7	12	

L'IRM pelvienne présente une bonne sensibilité ainsi qu'une bonne spécificité dans la détection des adénopathies pelviennes

Indice de kappa égale à 0,63 : bonne corrélation

Dans notre série, nous rapportons le cas de cinq patientes qui avaient un envahissement ganglionnaire dont trois cas ont été détectés par l'IRM pelvienne

✚ À distance

f. radiographie pulmonaire :

Réalisée chez toutes nos patientes ne révélant pas d'anomalies

g. Echographie abdominale

Pratiquée chez quatre patientes, révélant un carcinose péritonéale chez une patiente.

h. TDM TAP

Réalisée chez huit patientes, objectivant des métastases à distance chez cinq patientes. Cependant nous n'avons retrouvé de TDM-TAP pour onze malades (s'agit-il de dossier incomplet ou imagerie non réalisée ?).

i. Bilan d'opérabilité

Toutes nos patientes ont bénéficié d'un bilan pré opératoire comportant un bilan biologique (NFS, Groupage, Ionogramme, TP-TCA), une radiographie pulmonaire, ECG et une visite pré-anesthésique

Ce bilan était anormal chez une seule patiente (Patiente très âgée, altérée, cardiaque, ASA III, ne supportant pas la chirurgie) et normal chez toutes les autres patientes, et l'opérabilité était à 94,5% dans notre série.

j. Stadification préopératoire

La stadification de la FIGO pré-opératoire est faite en par l'IRM pelvienne. Réalisée chez 14 patientes objectivant un stade I dans 36% des cas, un stade II dans 14% des cas, un stade III dans 36% des cas et un stade IV dans 14% des cas.

4. conduite thérapeutique

a. Traitement chirurgical

Technique chirurgicale

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

Deux patientes n'ont pas été opérées dont une décédée avant l'acte chirurgical et l'autre non opérable

Tableau 3: le type d'intervention chirurgical

Type d'intervention	Nombre de malades	Pourcentage
Hystérectomie totale + annexectomie bilatérale	12	70%
Colpohystérectomie totale + annexectomie bilatérale	5	30%
Lymphadénectomie pelvienne	16	94%
Lymphadénectomie para aortique	9	53%
Omentectomie	8	47%
Appendicectomie	2	12%
Ablation d'une masse sus-urétrale	1	6%

L'hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale ont été effectuées chez douze patientes soit 70% des cas

On note également 16 cas de lymphadénectomie pelvienne soit 94%, 9 cas de lymphadénectomie para aortique, soit 53%, le reste des malades n'ont pas bénéficié de curage ganglionnaire et la cause non mentionnée sur le compte rendu opératoire.

Huit malades ont également bénéficié d'une omentectomie soit 47%, deux cas d'appendicectomie soit 12% et un cas d'ablation d'une masse sus urétrale.

La Colpohystérectomie totale avec annexectomie bilatérale est réalisée chez 5 patientes soit 30% qui avaient une extension tumorale au vagin.

✚ Les suites post opératoires

elles sont marquées chez une patiente par la survenue d'une thrombose veineuse profonde de la veine jambière jusqu'à la veine fémorale externe gauche à j3 du post opératoire mise sous anticoagulants avec bonne évolution et chez une autre par

l'apparition d'une éviscération à j15 du post opératoire pour laquelle elle a été reprise chirurgicalement

Pour le reste des patientes les suites post opératoires étaient simples avec une durée d'hospitalisation post opératoire moyenne de 13 jours et des extrêmes allant de 5 à 32 jours.

✚ Le compte rendu d'anatomie pathologique

Le type histologique retrouvé est le carcinome non endométrioïde (type 2) dans 100% des cas opérés

Tableau 4 : le type histologique

Le type histologique	Nombre de cas	Pourcentage
Carcinome séreux papillaire de l'endomètre	8	43%
Carcinome à cellules claires	5	26%
Carcinosarcomes	6	31%

L'infiltration myométriale était profonde dans 76% des cas et superficielle dans 24%

L'invasion cervicale chez 8 patientes, soit 47%

L'invasion de la séreuse et des paramètres chez 4 patientes soit 23,5%

Présence des embolies vasculaires chez 8 patientes soit 47%

Les stades tumoraux retrouvés selon la classification de la FIGO sont 18% pour le stade I, 11% pour le stade II, 30% pour le stade III et 41% pour le stade IV (voir tableau)

Tableau 5 : les stades de la FIGO

FIGO	Nombre de malades	Pourcentage
Stade I	3	18%
Stade II	2	11%
Stade III	5	30%
Stade IV	7 :	41% :
• IVA	• 2	• 11%
• IVB	• 5	• 30%

Dans notre série, on note que le stade IV est le plus fréquent

b. Association de carcinomes de l'endomètre et de l'ovaire

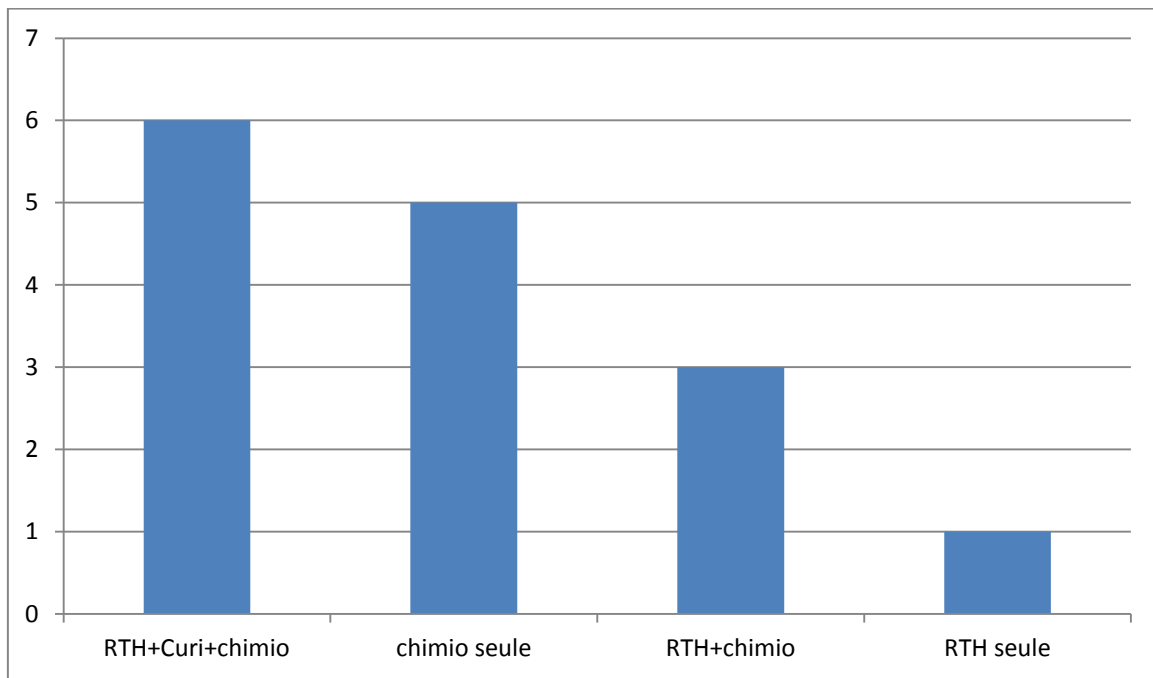
Nous rapportons deux cas de carcinome de type 2 touchant à la fois l'ovaire et l'endomètre de façon synchrone

La première patiente avait un carcinome séreux papillaire touchant à la fois l'endomètre et l'ovaire et la deuxième avait un carcinome a cellules claires de l'endomètre et de l'ovaire

La primitive n'a pas pu être déterminé chez les deux patientes : carcinome non endométrioïde synchrone

c. le traitement complémentaire

Sur les dix-sept patientes opérées, quinze ont bénéficié d'un traitement adjuvant tandis que 2 patientes n'ont pas reçu de traitement complémentaire : refus du traitement



Graphique 14 : le traitement adjuvant

- RTH : Radiothérapie externe
- Chimio : chimiothérapie
- Curi : Curiethérapie

Dans notre série, six patientes ont bénéficié d'une radio-curiethérapie associée à la chimiothérapie (observations 6, 7, 11, 15, 16, 17). Cinq patientes : une chimiothérapie adjuvante (observations 5, 12, 13, 14, 18). Trois patientes : une radio-chimiothérapie (observations 1, 2, 9) et une seule patiente radiothérapie externe adjuvante (observ 4).

Le traitement adjuvant a été refusé par 2 patientes (observation 3 : radiochimiothérapie et observation 10 : chimiothérapie).

5. L'évolution

a. PDV

Durant le suivi de nos patientes, Quatre d'entre elles ont été perdues de vue.

b. Mortalité :

Sur les quinze malades suivies, Quatre patientes sont toujours sous traitement

Tableau 6 : la mortalité dans notre série

Mortalité	≤ 1 an	2 ans	3 ans	5 ans
Nombre de patientes	7	1	3	0
Pourcentage	64%	9%	27%	0

Dans notre série, on note un taux de mortalité très élevé avant un an.

c. Récidive loco régionale

Au cours du suivi deux patientes ont présenté un épaissement vésical et rectal d'allure tumoral pour lequel ils ont reçu des cures de chimiothérapie supplémentaire.

Ces deux patientes ont été opérées pour un carcinome séreux papillaire de l'endomètre.

d. Métastases à distance

A court terme, 60% des malades ont présenté des métastases à distance au niveau de différents sites : hépatique, pulmonaire, péritonéal, osseux, pleural, médiastinal, grêlique, duodéal et splénique pour lesquelles elles ont reçu des cures de chimiothérapie.

Tableau 7: Répartition des malades ayant présenté des métastases selon le type histologique

Type histologique	Nombre de cas	Pourcentage
Carcinosarcome	4	44,5%
Carcinome à cellules claires	3	33,3%
Carcinome séreux papillaire	2	22,2%

Tableau 8: Répartition des malades ayant présenté des métastases selon le stade de la FIGO

Le stade de la FIGO	Nombre de malades	Pourcentage
Stade I	3	33,3%
Stade II	0	0
Stade III	1	11,1%
Stade IV	5	55,6%

Dans notre série, les métastases étaient plus présentes chez les malades ayant un carcinosarcome et/ou un stade IV de la FIGO.

N	Age	ATCD	Clinique	Paraclinique	Traitement	Compte rendu Anapath	Evolution
1	50	Nullipare G0P0, ménopausée à l'âge de 46 ans, ATCD de myomectomie non documentée	Métrorragies depuis 4 mois Ex : col d'aspect normal dévié à gauche Utérus ↗ de taille TR : suspicion d'un envahissement paramétrial proximal gauche	Echo pelv et Hystérocopie : hypertrophie irrégulière à vascularisation anarchique CBE : carcinome séreux papillaire de l'endomètre IRM pelv : envahissement de plus de 50% du myomètre, séreuse respectée, stade IB	Colpohystérectomie+ annexectomie+ lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique+ omentectomie + Chimio adjuvante puis radiothérapie externe	Adénocarcinome séreux papillaire infiltrant 2/3 de la paroi utérine Collerette vaginale saine Annexes, col, paracervix et les paramètres sont indemnes Curage pelv droit 11- /11 Curage pelv G 1+N/5N Curage lombo aortique 2N+ /8N Stade IIIC	Bonne Recul de 3 mois Toujours sous chimio
2	48	Stérilité I de 17 ans GOPO : non ménopausée	Ménométrorragies depuis 6 mois +douleurs pelviennes Type pesanteur EX : col sain Utérus augmenté de taille, SLU sans MLU	FCV : ASC-US Colposcopie : LSIL+stigmate d'HPV Hystérocopie : hypertrophie généralisée suspecte CBE : carcinome endométrioïde grade I Echo pelv : utérus faisant 98x 67 mm de contours irréguliers IRM : envahissement de plus de 50% La séreuse respectée, absence d'envahissement cervical ou des paramètres, ADP pelviens Stade IIIC	*Hystérectomie totale+ annexectomie bilatérale+curage pelvien *Radiothérapie externe Chimiothérapie	Tumeur mixte (Carcinome endométrioïde grade 2 avec Carcinome séreux papillaire infiltrant 2/3 de la paroi+ présence d'embolies vasculaires Le col et les paramètres sont infiltrés par la tumeur Curage ganglionnaire droit 2N+ /8 gauche 3N+ /5 Cul de sac post infiltré, épiploon infiltré Stade IVB	Récidive Locorégionale +carcinose péritonéale pour lesquels elle a reçu des doses supplémentaires de chimio

3	70	Multipare G6P6 Suivie pour ACFA sans sintrom+ b bloquants Diabète, obésité, HTA Cholécystectomie il ya 7 ans Ménopausée à 50 ans	Métrorragies depuis 5 mois Sp : Col sain TV : utérus augmenté de taille	FCV : satisfaisante, absence de cellules tumorales Echo pelv : épaissement endométrial suspect Hystéro : aspect vascularisé bourgeonnant de la paroi antérieure de l'utérus arrivant jusqu'à l'isthme CBE : carcinosarcome IRM pelv : volumineuse masse utérine atteignant l'endocol sans envahissement des paramètres, stade II	Hystérectomie totale+ annexectomie bilatérale+curage pelvien+omentectomie patiente a refusé le traitement adjuvant (radiothérapie +chimiothérapie)	Carcinosarcome infiltrant 50% de la paroi myométriale avec envahissement du col sans envahissement des paramètres Curage ganglionnaire droit : 2N+/16 Gauche : 14N-/14N Stade IIIC	Décédée 5 mois après l'acte opératoire
4	58	HTA, G1P1 Ménopause à 43 ans	Métrorragies post ménopausiques depuis 18 ans, associés a des douleurs pelviennes type Pesanteur associés à des leucorrhées Sp : col sain, présence des leucorrhées fétides TV : utérus augmenté de taille faisant 10SA	FCV : LSIL, présence de stigmatte d'HPV Echo pelv : image échogène Hétérogène comblant la cavité utérine dopplerisée de 30 mm Hystéro : bombement irrégulier de la paroi port de l'utérus s'étendant de l'isthme jusqu'au fond utérin CBE : carcinosarcome IRM : processus tumoral endométrial intracavitaire de 75x30x40mm, envahissant plus de 50% de la paroi utérine Extension à l'isthme Stade IB TDMTAP : pas de métastases	*Hystérectomie totale+ annexectomie bilatérale+curage pelvien *Reprise chirurgicale pour curage lomboaortique +omentectomie. *Suits postop=éviscération *Reprise chirurgicale par les viscéralistes *Radiothérapie externe	Carcinosarcome envahissant plus de 50% du myomètre sans envahissement du col ou des paramètres absence d'emboles vasculaires stade IB	Bonne Recul de 15 mois Pas de récides ni métastases Suivi régulier au centre d'oncologie

5	75	ATCD : Cardiopathie Ischémique en ACFA+Diabétique sous insuline Multipare G9P9 Ménopausée à 55 ans	Patiente altérée Métrorragies depuis 5 mois associées à une augmentation progressive du volume abdominal Ex : matité déclive Sp : polype accouché par le col TV : utérus augmenté de taille	Echo pelv : épaissement endométrial non doppelerisé +nodule de carcinose péritonéal Hystéro : formations polyploïdes+taches jaunâtres +vascularisation anarchique CBE : Carcinome Séreux papillaire Echo abdominale : HMG stéatosique +carcinose péritonéale + ascite TDM TAP : carcinose péritonéale	Patiente jugée non opérable lors de la VPA	Chimiothérapie palliative	Survie = 1 an
6	60	Multipare G8P8 Obésité Ménopause à 55 ans	Métrorragies post ménopausiques depuis 5 mois Sp : col sain TV : utérus augmenté de taille	Echo pelv : image endocavitaire non doppelerisée arrivant jusqu'au col utérin Hystéro : lésion bourgeonnante CBE à khnifra : carcinosarcome IRM pelv : volumineux processus tumoral utérin endocavitaire avec extension à l'isthme et à l'endocol + ADP pelviens TDM TAP : métastases pulmonaires Stade IVB	*Hystérectomie totale+annexectomie bilatérale+lymphadéne ctomie pelvienne + lombo-aortique non réalisée (patiente a trop saigné et manque de sang) + omentectomie *Chimiothérapie +radiothérapie externe + curithérapie	Carcinosarcome, invasion myométriale sup à 50% sans envahissement cervical ou des paramètres Présence d'embolies vasculaires Epiplon infiltré GPC gauche et droite infiltrées Stade IVB	Métastases osseuses au niveau de la hanche droite →patiente redressée à la chimiothérapie

7	73	Multipare G5P5 Ménopausée à 55 ans ATCD : familiaux chargés 2 frères décédés par néo du colon 1 soeur décédée par tumeur de l'endomètre	Métrorragies Post ménopausiques depuis 3 mois +douleurs pelviennes Sp :Col sain TV : utérus de taille normale col dur	Echographie pelvienne : ligne d'interface interrompue par une image échogène avec endomètre épaissi à 26 mm, parois myométriales calcifiées CBE : ADK a cellules clairs IRM pelvienne : processus endométrial, de 33x20mm, interrompant La zone jonctionnelle sans dépasser 50%de l'épaisseur Stade IA	*Hystérectomie totale avec collerette vaginale+ annexectomie bilatérale+curage pelvien et lomboaortique+ omentectomie+ appendicectomie *Radiothérapie externe +curiethérapie *chimiothérapie	ADK à cellules claires moins de 50%de la paroi utérine collerette vaginale post est saine Absence d'embolies vasculaires Curage gg : 12N-/12N 3N/-3N, 6N-/6N La graisse péri appendiculaire comporte un ganglion métastatique Stade IIIC	Carcinose péritonéale Métastases splénique+ osseuses+grêlique Survie = 1 an
8	79	Multipare G6P6 Ménopause=59 ans ATCD=0	Métrorragies depuis 3 mois Associées à des hydrorrhées Sp : Col tumoral TV : utérus augmenté de volume	FCV : nombreuses cellules tumorales Biopsie du col : ADK a cellules tumorales Echographie pelvienne : image hétérogène intracavitaire de 16 mm dopplerisée Hystéro : hypertrophie irrégulière +néovascularisation +taches jaunâtres CBE : Carcinome à cellules claires	Hystérectomie totale+annexectomie bilatérale +lymphadénectomie pelvienne +lomboaortique+ omentectomie Radio-chimiothérapie+ Curiethérapie	Carcinome à cellules claires envahissant plus de 50% Pas d'envahissement cervical ou paramétrial Curage ganglionnaire pelvien droit 1N+/6 N et gauche 1N+/7N Lombo13N-/13 Stade IIIC	Métastases hépatiques, pulmonaire, ganglionnaire médiastinales +thrombose de la veine iliaque gauche Survie à 1 an

9	64	Multipare G5P4 ATCD=HTA Diabète obésité Ménopausée à 49ans	Métrorragie Post ménopausique depuis 1 mois Col tumoral avec envahissement des parois vaginales utérus augmenté de volume	FCV : présence de nombreuses cellules suspectes Colposcopie+biopsie ADK à cellules claires CBE : Carcinome à cellules claires Echographie pelvienne : image endoutérine de 37/55+doppelerisée TDMTAP : pas de méta IRM pelvienne : processus de 72/40mm, supérieure à50%+poly ADP iliaque et lomboaortique Stade IIIC	Colpohystérectomie+ annexectomie bilatérale+ omentectomie +lymphadénectomie lomboaortique+pelvien Radio-chimiothérapie	Carcinome à cellules claires envahissant plus de 50% du myomètre Envahissement du col, paracervix et les paramètres La collerette vaginale les annexes, le péritoine épiploons infiltré curage pelv 2N+/6N stade IV A	Décédée après 2mois Métastases pulmonaire, hépatique osseuses
10	38	G0P0, célibataire ATCD: Annexectomie droite pour kyste de l'ovaire Anapath en faveur d'un carcinome séreux papillaire de l'ovaire Trompe indemne Non ménopausée	Méno métrorragies depuis 6 mois associées des douleurs pelviennes Matité déclive se dit vierge TR : normal	CA 125=augmenté Echographie pelvienne : épaissement endométrial suspect TDM TAP=pas de méta	Totalisation Hystérectomie totale+annexectomie Gauche +lymphadénectomie lomboaortique et pelvien Omentectomie Décision RCP : chimiothérapie adjuvante refusée par la malade	CSPE supérieure à 50% Séreuse intacte La tumeur infiltre le col Absence d'embolies vasculaire Curage pelvien droit 26-N /26 N Gauche 12N-/12 Lomboaortique : 2N-/2N STADE ii	Dernière TDM-TAP remonte à 6 mois sans anomalie

11	64	HTA, diabète, hypercholestérolé mie G6P5 Ménopausée à52ans	Métrorragies depuis 1 an Sp : col sain TV : utérus de taille normal	Echographie pelvienne : épaissement endométrial suspect Hysteroscopie + curetage biopsique de l'endomètre à titre externe : Carcinome séreux papillaire IRM : tumeur endométriale envahissant plus de 50 % respectant la séreuse, sans ADP Stade IB	Hystérectomie totale+annexectomie bilatérale+ lymphadénectomie pelvienne Radiothérapie externe Curiethérapie Chimiothérapie séquentielle	Carcinome séreux papillaire de l'endomètre moins de 50 % sans envahissement cervical ni paramétriale Curage gg droit : 6N-/6 Gauche 1N+/8N GPC Gauche infiltré Stade IV A	Récidive locorégionale : vésical, rectale mise sous 3 cures de chimiothérapie supplémentaire
12	65	Multipare, G8P6 HTA, diabète, obésité, ménopausée à58 ans	Métrorragies depuis 1 an Sp : col sain TV : utérus augmenté de taille	Echographie pelvienne : image échogène hétérogène non dopplérisée + image latéro utérine de 5 cm anéchogène avec cloison non dopplérisée Hysteroscopie : atrophie généralisée curetage biopsique de l'endomètre : carcinosarcome IRM : épaissement tumoral endométriale étendu à l'endocol + doute sur une extension paramétriale + masse kystique latéro utérine droite d'allure bénigne Stade IIIB TDM TAP : métastase hépatique, ganglionnaire médiastinal	Colpo-hystérectomie élargie +annexectomie bilatérale + curage pelvien Chimiothérapie	Carcinosarcome envahissant plus de 50% de la paroi utérine + envahissement cervical, vaginal et paramétriale + embolies vasculaires Curage gg gauche : 13N-/13N Droit 1N+/4N STADE III C	Métastases osseuses PDV

13	56	G0P0 HTA , diabète, obésité , Thyroïdectomisée il y a 30 ans , cholécystectomisé e il y a 1 an ménopausée à 42 ans	Algies pelviennes à type de pesenteur depuis 2 mois Matité déclive Signes digestifs : constipation AEG (amaigrissement) Sp : col sain TV : utérus de taille normal	CA125 : augmenté Echographie pelvienne : épaissement endométrial + tumeur ovarienne d'allure maligne + ascite de moyenne abondance TDM TAP : masse latéro utérine probablement d'origine ovarien +ADP iliaque et lombo aortique+ nodules péritonéales	Hystérectomie totale+annexectomie bilatérale + omentectomie+ lymphadénectomie pelvienne et lombo aortique+ appendicectomie Chimiothérapie	ADK à cellules claires endométriales envahissant moins de 30% du myomètre + ADK à cellules claires ovarien, capsule intacte Trompe indemne de toute prolifération tumorale Biopsies péritonéales sont infiltrées Stade IVB	Survie 3 ans Méta duodénale ADP hilaire compliquée d'angiocholite ayant bénéficié d'une prothèse avec drainage biliaire
14	70	Multipare G8P7 Ménopausée à 37 ans ATCD de salpingectomie gauche pour GEU il y a 40 ans	Métrorragies depuis 6 mois associées aux hydrorrhées Sp : col sain	Echographie pelvienne : épaissement endométrial suspect HSC : polype endométrial du fond utérin nécrosé avec atrophie endométriale CBE : carcinosarcome IRM pelv : processus mesurant 90/40/50 mm étendu à l'isthme utérin et l'endocol Envahissement myométrial sup à 50% Stade II	Hystérectomie totale+annexectomie droite+ curage ganglionnaire pelvien Chimiothérapie	Carcinosarcome envahissant moins de 50% du myomètre avec infiltration endocervical Absence d'envahissement paramétrial, curage gg : négatif Pas d'embolies vasculaires Stade II	Métastases duodénales Angiocholite par compression extrinsèque (ADP biliaires) →prothèse avec drainage biliaire

15	50	G3P1 Ménopausée à 49 ans ATCD=0	Métrorragies depuis 1 an associées aux douleurs pelviennes et hydrorrhées Sp : col sain, hydrorrhée jaunâtre provenant de l'endocol TV : utérus à mi chemin de l'ombilic	Echo pelv : grosse masse fundique hétérogène prenant le doppler HSC : lésion tumorale intra cavitaire en chou fleur très étendu comblant la cavité utérine CBE : carcinome endométriode grade I IRM pelv : sarcome de l'endomètre avec ADP bilatérales + masse sus urétrale Stade IIIC	Colpo-hystérectomie élargie +annexectomie bilatérale + curage pelvien + résection de la masse sus urétrale Radiochimiothérapie + curithérapie	Carcinome mixte associant le carcinome endométriode et le carcinosarcome envahissant par endroit plus de 50% du myomètre avec envahissement du col et des trompes Présence d'embolies vasculaires Curage gg 1N+/22N Cytologie et Biopsie péritonéales positives La masse sus urétrale : lipome Stade IVB	PDV
16	58	Multipare G7P7 Ménopausée à 53 ans	Métrorragies depuis 4 mois Sp : col sain TV : utérus augmenté de taille	Echo pelv : image utéro cavitaire doppelée HSC+CBE : CSPE Echo hépatique : normale	Colpo-hystérectomie élargie +annexectomie bilatérale + curage pelvien Radiochimiothérapie + curithérapie	Carcinome séreux papillaire de l'endomètre envahissant plus 50% du myomètre Sans envahissement cervical ou paramétrial Stade IB	Carcinose péritonéale Métastases hépatiques, pulmonaires, et des parties molles (fessière droite) TVP→Embolie pulmonaire DUPC

17	60	<p>Obésité</p> <p>ATCD : dysplasie du colon non opérée</p> <p>G5P5</p> <p>Ménopausée à 53 ans</p>	<p>Métrorragies depuis 2 mois avec rectorragies</p> <p>Sp : col sain</p> <p>TV : utérus augmenté de taille</p>	<p>Ca 125 : augmenté</p> <p>Echo pelv : épaissement endométrial suspect + épanchement intraabdominal de moyenne abondance</p> <p>HSC : épaissement irrégulier de l'endomètre</p> <p>CBE : carcinome séreux papillaire de l'endomètre</p> <p>IRM pelv : épaissement endométrial envahissant plus de 50% du myomètre</p> <p>Stade IB</p> <p>Rectosigmoidoscopie : polype suspect à compléter par polypectomie</p>	<p>Hystérectomie totale+annexectomie bilatérale+ curage ganglionnaire pelvien et lombo-aortique</p> <p>Radio-chimiothérapie +curiethérapie</p>	<p>Carcinome séreux papillaire de l'endomètre envahissant plus de 50% de la paroi utérine</p> <p>Col et les paramètres sont indemnes de toute prolifération tumorale</p> <p>Présence d'embolies vasculaires</p> <p>Stade IB</p>	<p>Métastases pleurales et péritonéales</p>
18	75	<p>HTA, diabète</p> <p>Cholécystectomie (6mois)</p> <p>G0P0</p> <p>Ménopausée à 59 ans</p>	<p>Métrorragies depuis 7 mois associées à des hydrorrhées</p> <p>Sp : col sain</p> <p>TV : utérus augmenté de taille</p>	<p>Echo pelvienne : processus corporéofundique doppelérisé</p> <p>HSC : gênée par la pyorrhée</p> <p>CBE : carcinome à cellules claires</p> <p>IRM pelvienne : épaissement endométrial envahissant plus de 50% du myomètre+envahissement cervical et paramétrial avec extension vaginale</p> <p>+ADP pelviennes, stade IIIB</p>	<p>Colpohystérectomie totale+annexectomie bilatérale</p> <p>Chimiothérapie palliative</p>	<p>Carcinome à cellules claires</p> <p>Envahissant plus de 50% de la paroi utérine</p> <p>Col, vagin et les trompes sont envahies</p> <p>Cytologie avec Biopsies péritonéale positives</p> <p>Stade IVB</p>	<p>Métastases pulmonaires+surréna lienne droite envahissant la VCI</p>

19	71	ATCD : diabète, obésité Cholécystectomie il ya 15 ans G1P0 Ménopause à 47 ans	Métrorragies depuis 1 an Sp : col sain, saignement provenant de l'endocol TV : col souple, pas de SLU ni MLU	Echo pelvienne : processus isthmique prenant le doppler Hystéro : gênée par le saignement CBE : carcinome séreux papillaire IRM pelvienne : épaissement endométrial tumoral avec invasion myométriale sup a 50% et envahissement cervical, ADP pelviennes avec extension à la muqueuse vésicale, stade IVB	Décédée avant l'acte opératoire		
----	----	---	---	---	------------------------------------	--	--

TROISIEME PARTIE: DISCUSSION

Les tumeurs de l'endomètre de type 2 constituent une entité pathologique relativement rare. L'incidence paraît augmentée ces dernières années. Elles ne sont plus considérées comme des tumeurs très rares. Ceci est dû d'une part aux progrès réalisés dans le dépistage cytologique et histologique des anomalies endo-utérines avec une meilleure connaissance des différents aspects anatomopathologiques des carcinomes non endométrioïdes surtout avec le développement de l'immunohistochimie et d'autre part à l'augmentation de l'espérance de vie et l'exposition de plus en plus aux différents facteurs prédisposant comme l'irradiation pelvienne et l'utilisation du Tamoxifène dans le cancer du sein [78].

I. EPIDEMIOLOGIE

A. Fréquence :

Les carcinomes de l'endomètre de type 2 représentent 10 à 20 % des tumeurs de l'endomètre [79], il est admis actuellement que le carcinome séreux papillaire est le type histologique le plus fréquent, il représente 10% des carcinomes de l'endomètre [80], suivi du carcinome à cellules claires et des carcinosarcomes qui représentent 2 à 5 % des tumeurs endométriales [81,82].

En Europe, L'incidence annuelle des carcinomes non endométrioïdes est de 2,7 cas pour 100.000 femmes [83,84].

EWERTZ et JENSON [85] rapportent au Danemark une augmentation marquée de l'incidence du cancer de l'endomètre de type 2 passant de 0,5 par 100.000 femmes en 1978 à 2,9 par 100.000 femmes en 2014.

JAMISON et al. [86] évaluent l'incidence en Espagne à 2,3 par 100.000 femmes en 2017.

M. BECARD et al. [87] dans une étude de 324 cas de tous les carcinomes de l'endomètre pris en charge au centre Oscar-Lambret en France, étalée sur une période de 13 ans, trouve que les carcinomes de l'endomètre de type 2 représentent 15 % de l'ensemble des carcinomes de l'endomètre.

Sur un total de 84 cas de cancer de l'endomètre pris en charge en Inde sur une période de 5 ans, B.L NAYAK et al. [88] trouvent 11,9% de type II.

Dans notre service nous n'avons répertorié que 19 cas de carcinomes non endométrioïdes sur 106 cas de cancers de l'endomètre soit 18 % de l'ensemble des tumeurs de l'endomètre, sur une période de 9 ans.

La répartition des tumeurs de l'endomètre selon le type histologique dans différentes séries est représentée dans le tableau 11

Le type histologique le plus retrouvé dans notre série est le carcinome séreux papillaire de l'endomètre avec 43 % des cas, suivi par les carcinosarcomes 31% et les carcinomes à cellules claires 26%.

Nos résultats sont donc en concordance avec les données de la littérature.

Tableau 9 : Répartition des types histologiques des sarcomes utérins dans différentes séries [87, 88,103].

Séries	Nombre de	Type 1		CSP		CCC		CS		Période	Location
		N	%	N	%	N	%	N	%		
Cancer prevention study II (CPS-II)	244	205	84	30	12	9	4	-	-	1992	21 US states
Canadien National Breast Screening study (NBSS)	181	149	82	23	13	9	5	-	-	1980-1985	Canada
California teachers study(CTS)	392	367	94	19	4,5	6	1,5	-	-	1995-1996	California
Multiethnic cohort (MEC)	277	235	85	29	10	13	5	-	-	1993-1996	Hawaii, California
Nurses health study (NHS)	443	430	91	4	1	9	8	-	-	1976	11 US states
NIH-AARP diet and health study (NIH-AARP)	899	809	90	71	8	19	2	-	-	1995-1996	8US areas
Netherlands cohort study (NLCS)	117	98	84	5	4	14	12	-	-	1986	Netherlands
Alberta	452	424	94	18	4	10	2	-	-	2002-2006	Canada
Australian national endometrial cancer study (ANECS)	931	861	93	49	5	21	2	-	-	2005-2007	Australia
Bay Area women's health study (BAWHS)	204	178	87	15	7	11	6	-	-	1996-1999	California
Estrogen, Diet, Genetics, and endometrial cancer (EDGE)	322	292	91	26	8	4	1	-	-	2001-2005	New Jersey
Fred Hutchinson cancer research center (FHCR)	501	463	92	35	7	3	1	-	-	1994-2005	Washington
Polish endometrial cancer study (PECS)	327	312	96	10	2,5	5	1,5	-	--	200-2003	Poland
Patient epidemiologic Data system (PEDS)	99	72	73	19	19	8	8	-	-	1982-1998	New York
Shanghai endometrial cancer study (SECS)	1020	997	98	15	1,5	8	0,5	-	-	1997-2004	China
Turin case control study (TURIN)	199	180	90,5	9	4,5	10	5	-	-	1998-2008	Italy
Women's insight and shared experience (WISE)	411	376	91,5	28	7	7	1,5	-	-	1999-2002	Philadelphia
BECARD et al	324	274	85	20	6	16	4,7	14	4,3	1997-2010	France
B.L .NAYAK et al	84	70	83	8	9,5	2	2,4	4	5,1	2007-2012	Inde
Notre série	106	87	82	8	7,5	5	5	6	5,5	2009-2017	Maroc

B. Âge:

Le carcinome de l'endomètre de type II se manifeste à un âge avancé [89,90].

SOSLOW [91], HAMILTON [92] et CIRISANO [93] ont rapporté que les cas de type II sont plus âgées que ceux du type I.

L'âge de survenue des carcinomes non endométrioïdes dans les différentes séries est représenté dans le tableau suivant :

Tableau 10 : l'âge de survenue des tumeurs de l'endomètre de type 2 dans différentes séries

Series	Age moyen	Extremes ages
Cancer prevention study II (CPS-II)	68,9 ans	-
Canadien National Breast Screening study (NBSS)	59,9 ans	-
California teachers study(CTS)	64,7 ans	-
Multiethnic cohort (MEC)	65,6 ans	-
NIH-AARP diet and health study (NIH-AARP)	67,5 ans	-
Netherlands cohort study (NLCS)	69,6 ans	-
Alberta	58,3 ans	-
Australian national endometrial cancer study (ANECS)	61,2 ans	-
Estrogen, Diet, Genetics, and endometrial cancer (EDGE)	62,8 ans	-
Patient epidemiologic Data system (PEDS)	62,9 ans	-
Turin case control study (TURIN)	60,9 ans	-
Women's insight and shared experience (WISE)	61,7 ans	-
Tahira Y. Malik et al	61 ans	54-68 ans
BECARD et al	69,5 ans	-
BENITO, VIRGINIA ET AL [102]	70 ans	56-93 ans
B.L .NAYAK et al	62 ans	45-75 ans
Notre série	59 ans	38-79 ans

Dans notre série, l'âge moyen de survenue de l'ensemble des carcinomes endométriaux non endométrioïdes était de 59 ans ce qui est concordant avec les données retrouvées dans la littérature. On trouve dans la majorité des séries que les tumeurs de l'endomètre de type II surviennent chez des femmes plus âgées (fin de la soixantaine) [95].

C. Facteurs de risques :

Certains facteurs sont discutés comme facteurs de risque de survenue de carcinomes de l'endomètre de type II : la race, l'hérédité, la parité, l'obésité, l'hypertension artérielle, le diabète, la ménopause, les antécédents d'irradiation pelvienne.

D'autres facteurs n'auraient aucune influence sur les tumeurs de l'endomètre de type II, en particulier: les facteurs hormonaux.

1. Race :

Plusieurs auteurs dont SCHLUMBRECHT et al [96], et JAMISON et al [86] se sont intéressés à la répartition raciale des cancers de l'endomètre de type II et rapportent une prédominance de ces tumeurs chez les afro-américaines par rapport à la race blanche surtout pour les carcinosarcomes. Ces résultats concordent avec les données des études menées par CIRISANO [93] et HAMILTON [92].

Une étude analytique SEER [97] menée sur la population de la Floride trouve que les différences dans l'origine ethnique peuvent entraîner une augmentation de l'incidence des tumeurs de l'endomètre dans certains sous-groupes. Les noires non hispaniques ont une incidence des cancers de l'endomètre de type II significativement plus élevée que chez les femmes blanches non hispaniques.

Dans l'étude de CIRISANO, 34% des cancers de l'endomètre de type II étaient afro-américains contre 15% des cas de tumeurs endométrioïdes ($p < 0,0001$), dans la série de

HAMILTON, 15% des cas avec des tumeurs endométriales de type II étaient des afro-américains, tandis que 7% des cas avec des tumeurs endométriales de grade 3 étaient des afro-américains ($p < 0,0001$) [92, 93].

2. L'obésité :

L'obésité est le facteur de risque le plus important pour le développement du cancer de l'endomètre, le mécanisme sous-jacent étant l'augmentation de l'exposition aux œstrogènes [98], par conséquent le lien entre l'obésité et le cancer de l'endomètre est plus fort pour les cas de tumeurs de type I qui sont œstrogène-dépendantes.

Deux études prospectives ont rapporté que l'augmentation de l'IMC est également un facteur de risque pour le développement du cancer de l'endomètre de type II. Dans l'étude menée sur un million de femmes norvégiennes, BJORGE et al [99] ont rapporté que les femmes en surpoids et obèses étaient respectivement 1,26 et 1,94 fois plus susceptibles de développer un cancer de type II par rapport aux femmes de poids normal sur un suivi de 25 ans. De même, MCCULLOUGH et al [100] ont rapporté qu'un IMC de 30 Kg/ m² ou plus était significativement associé au développement de tumeurs de type II (RR: 2,87, IC 95% 1,59–5,16). Les deux études ont comparé les cas de cancer à des témoins sains.

Dans l'étude de ASHLEY [101], Une grande proportion des cas étudiés étaient en surpoids ou obèses, 36% des cas de type II étaient obèses comparativement à 55% des cas de type I.

Dans l'étude de TAHIRA Y. Malik et al [102], l'IMC moyen des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre de type II était de 32,79 kg/m².

L'IMC peut jouer un rôle important dans le développement de tous les cancers de l'endomètre, cependant, l'effet semble être plus fort pour les cancers de type I que pour les cancers de type II.

Dans notre série, L'obésité a été mentionnée dans les dossiers de 9 patientes soit 47%, nous n'avons pas pu étudier ce facteur chez toutes les malades en raison des dossiers souvent incomplets, ces résultats ne sont pas comparables à ceux de la littérature car cette série n'est porté que sur les patientes ayant un type II de l'endomètre

3. L'hypertension artérielle

Dans une étude comparative (entre les 2 types histologiques de l'endomètre) menée par TahiraY.Malik [102] en Pakistan, l'incidence de l'hypertension artérielle était élevée dans les deux groupes de patientes, 75% dans le groupe des patientes atteintes d'un cancer de type 2 contrairement au 56,2% dans le groupe de type 1 de l'endomètre. Cependant l'hypertension artérielle, comme facteur indépendant, ne peut être considéré comme facteur de risque du cancer de l'endomètre. Une autre étude ayant rapporté des résultats similaires a été menée par WEIDERPASS et al [104] dans laquelle il a été signalé que le risque de cancer de l'endomètre était élevé chez les personnes hypertendues qui étaient obèses.

Dans notre série 42% des patientes étaient hypertendues.

4. Le diabète

Le diabète de type II est un facteur de risque indépendant de la surcharge pondérale et de la sédentarité (RR=2,47 ; IC 95% : 1,37-2,45) [105] vis-à-vis des 2 sous-types de cancers de l'endomètre [106]. 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) [107]

L'hyperinsulinémie, une caractéristique fréquente du diabète de type 2, peut augmenter les niveaux d'œstrogènes bioactifs en diminuant les niveaux de SHBG [108,109].

L'étude E2C2 (The Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium) a trouvé que le diabète de type II est associée aux tumeurs de type II indépendamment de l'IMC, des recherches antérieures menées par Freiberg, Orsini, Mantzoros et Wolk ont trouvé que le risque de cancer de l'endomètre de type II est plus accru chez les femmes diabétiques [103]

Tableau 11: le diabète chez les patientes atteintes du cancer de l'endomètre dans différentes séries

	E2C2 [103]	Tahira Y.Malik [102]	Notre série
Femme Diabétique	82%	66 ,7%	58%
Femme non diabétique	18%	33,3%	42%

Dans notre série, 58% de nos patientes étaient diabétiques, ceci est dû probablement au petit échantillon sur lequel on a fait l'étude.

5. La parité

L'incidence des CE de type II a été décrite comme plus élevée chez les femmes multipares [110].

La parité des cancers de l'endomètre de type II dans différentes séries est représentée dans le tableau suivant :

Tableau 12: la parité des cancers de l'endomètre dans différentes séries.

Series	Femmes Nullipares (%)	Femmes Paucipares (%)	Femmes Multipares (%)
ASHLEY S.Felix et al [101].	18%	35%	47%
E2C2 [03]* (The Epidemiology of Endometrial Cancer	18%	14%	68%
BENITO et al [94]	16,4%	–	83,8%
Notre série	32%	10%	58%

Dans notre série la parité était très variable allant de 0 à 9, 58% des patientes étaient multipares avec une parité moyenne de 6. Alors que 32% étaient nullipares.

6. Ménopause

Les différentes séries rapportent une prédominance de cancer de l'endomètre de type 2 en post-ménopause [111].

Les tumeurs de l'endomètre de type I ont tendance à toucher des patientes en péri-ménopause tandis que le type II survient essentiellement en période post ménopausique [112]. Cette différence de répartition se superpose à celle de l'âge.

Dans notre série, 89 % des patientes étaient ménopausées au moment du diagnostic rejoignant les données de la littérature.

Le statut ménopausique des tumeurs de l'endomètre de type II dans différentes séries est représenté dans le tableau suivant :

Tableau 13: le statut ménopausique de type II de l'endomètre dans différentes séries

Séries	Pourcentage des femmes ménopausées
E2C2 [101]	88,8%
Benito et al [94]	100%
Ashley S. Felix et al [101]	86%
Notre série	89%

7. Facteurs hormonaux :

Contrairement aux tumeurs de type 2 de l'endomètre qui sont œstrogène-indépendantes [113]. Plusieurs études [114,115] ont constaté que les femmes soumises à une exposition prolongée aux œstrogènes d'origine endogène ou exogène non contrebalancés par la progestérone, présentaient un risque plus élevé de cancer de l'endomètre de type 1. Ainsi les facteurs connus pour augmenter l'exposition aux œstrogènes endogènes, et exogènes sont reconnus comme facteurs de risque, tandis que les facteurs augmentant l'exposition à la progestérone ou diminuant l'exposition aux œstrogènes ont un effet protecteur.

a. Traitement hormonal substitutif (THS) :

L'utilisation du traitement hormonal substitutif au long cours a été associée à un risque accru de survenue des cancers de type 1 de l'endomètre [116]. En 2011, YANG et al [117] se sont penchés sur le sujet dans une étude menée sur un grand nombre de patientes, cette étude a affirmé que l'hormonothérapie ménopausique est un facteur de risque plus important pour les tumeurs de type I que pour les tumeurs de type II, comme le montraient des études antérieures [118,119]. Car le risque de survenue d'un cancer de

l'endomètre chez une femme ayant reçue un THS était significativement différente entre le carcinome endométrial de types I et II, avec un risque accru pour le type I (risque relatif (RR)= 1,18) et une diminution de ce risque pour les tumeurs de type II (RR = 0,84).

b. Contraception orale:

YANG et al [117] ont décrit une augmentation du risque de survenue des cancers de l'endomètre de type I chez les patientes ayant été sous contraception orale type oestroprogestatifs séquentiels pendant plus de 15 ans. Ce risque est faible dans le groupe de cancer de l'endomètre de type II. En revanche, les oestroprogestatifs combinés auraient un effet protecteur.

Dans notre série, aucune patiente n'était sous traitement hormonal substitutif, 15% étaient sous contraception orale non documentée.

8. Exposition au tamoxifène:

Le tamoxifène est une molécule anti œstrogène triphényléthylénique de synthèse, a fait la preuve de son efficacité dans le traitement adjuvant du cancer du sein hormonodépendant. Il est clairement établi à ce jour, que le tamoxifène augmente de manière significative le risque d'adénocarcinome de l'endomètre chez ces femmes [120,121].

Les premiers cas de cancers de l'utérus développés sous tamoxifène ont été rapportés par KILLACKEY et collaborateurs en 1985 : il s'agissait d'adénocarcinome de l'endomètre bien différenciés. [122]

URANIA MAGRIPILES et al [123] rapportent 15 cas de cancers de l'endomètre de haut grade (cancer de l'endomètre de type 2 et grade 3 du type 1) dans le groupe des femmes ayant reçu du tamoxifène pour un carcinome du sein.

Une étude anatomopathologique de LIANE DELIGDISH et al [124] menée sur 700 patientes traitées par tamoxifène pour cancer du sein provenant de deux centres

médicaux (Etats-Unis et France) a rapporté 13 cas de tumeurs de l'endomètre de type 2 et 9 cas d'adénocarcinomes endométrioïdes, des polypes de l'endomètre, une hyperplasie et une métaplasie ont été observés chez un tiers des patientes et le reste des patientes n'avaient aucun changement pathologique de l'endomètre.

➤ Influence de la dose reçue et de la durée d'exposition

La notion de durée d'exposition de deux ans avancée par van Leeuwen et al [125], a été confirmée par Bergman et al. [126] puis Clément et al. [127]. Les auteurs ont en effet illustré que le risque de cancer de l'endomètre augmente dès la seconde année de traitement par tamoxifène. D'autres équipes ont indiqué pour leur part, qu'un second seuil pouvait être fixé à cinq ans, en rapportant respectivement un risque relatif de 1,52 et 1,5 pour une durée de traitement inférieure à cinq ans et un risque de 4,06 et 6,09 quand cette durée excède cinq ans.

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 [128]. Plusieurs études ont depuis corroboré cette donnée, voire rapporté des cas de cancers de l'endomètre de haut grade et de pronostic péjoratif pour des doses moins importantes de tamoxifène.

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

9. Tabagisme :

Le tabagisme réduit les niveaux d'œstrogène en abaissant l'âge à la ménopause et en altérant le métabolisme des œstrogènes. [129,130]

Il a été démontré que le tabagisme augmente l'expression du récepteur de la progestérone (PGR) et de l'homéoboîte A10 (HOXA10) dans l'endomètre humain et les cellules de l'endomètre [131]

Les tumeurs de type II sont communément décrites comme étant indépendantes des œstrogènes, et on peut donc s'attendre à ce que les expositions œstrogéniques et anti-œstrogéniques ne soient pas liées à leur risque. Cependant, l'étude E2C2 (epidemiology of endometrial cancer consortium) a étudié l'association tabac-type II de l'endomètre, et elle a identifié des associations entre les facteurs œstrogéniques et anti-œstrogéniques et le risque de tumeurs de type II [103], suggérant que le tabagisme a un effet protecteur même pour les tumeurs de type II de l'endomètre, le rôle d'autres mécanismes possibles doit être étudié davantage dans l'étiologie du cancer de l'endomètre.

Tableau 14 : le tabagisme dans la série E2C2

	Type I	%	Type II	%
Non fumeuses	5646	67%	367	68%
<20 paquets années	1639	20%	106	20%
>20 paquets années	1109	13%	69	12%

Dans la série d'E2C2 le tabagisme a un effet protecteur même pour le cancer de l'endomètre de type 2 et il est inversement proportionnelle avec le paquet-année.

Ce paramètre n'a aucune influence dans notre série puisque toutes nos patientes n'ont pas d'habitude tabagique.

10. Irradiation pelvienne :

Le Cancer du col utérin est l'un des néoplasmes les plus communs chez les femmes qui ont besoin d'une irradiation de bassin. Néanmoins, le tissu endométrial peut persister après la radiothérapie et subir la transformation néoplasique. [132]

L'effet cancérigène provoqué par l'irradiation a été un sujet de controverse et de discussion. En effet, LORIGAN et collaborateurs ont suggéré que pour que le

rayonnement provoque la transformation maligne, les dommages des différentes cellules doivent être suffisants pour causer la mutation génétique mais insuffisants pour causer la mort de cellules ; une situation qui surgit apparemment aux marges du champ de rayonnement. [133]

Des publications anciennes ont fait état d'une augmentation du risque de cancer utérin après irradiation pelvienne à forte doses à fortiori à visée curative. Une irradiation à faible dose à visée hémostatique même pour une pathologie bénigne peut générer ce cancer radio induit. [134,135].

BOICE et collaborateurs ont étudié le risque de malignités secondaires à un traitement radioactif du cancer du col utérin et ont rapporté que la dose très élevée augmente le risque de cancer de la vessie, du rectum, du vagin, du corps utérin, et de l'os. [136]

D'ailleurs, selon l'étude de STROM, le risque relatif de malignité secondaire a augmenté avec le temps pour les organes situés près et à une distance intermédiaire du col utérin. Ce risque peut persister même après des intervalles libres très espacés pouvant aller jusqu'à 30 après la radiothérapie. [137]

La plupart des types histologiques des tumeurs malignes secondaires tendent à avoir une longue période de latence et peuvent apparaître même 10 ans après la radiothérapie, excepté la leucémie induite par la radiothérapie [137,138].

Dans la série de BAHAVANA POTHURI et collaborateurs étudiant tous les cancers de l'endomètre diagnostiqués après radiothérapie pour des carcinomes du col utérin ; le délai moyen de développement de ces tumeurs utérines radio induites était de 14 ans avec un intervalle de 6 à 27 ans.

Il a été décrit dans la littérature qu'environ 2-14 % des patientes atteintes de cancer de l'endomètre de haut grade avaient un antécédent d'irradiation pelvienne. [139,140]

Aucune patiente de notre série n'avait un antécédent d'irradiation pelvienne

11. Facteurs génétiques

Le syndrome *hereditary non-polyposis colorectal cancer* (HNPCC) a initialement été identifié comme une prédisposition aux cancers colorectaux (CCR). Sa première description est due à ALFRED WHARTHIN au début du siècle [141], mais a été clairement mise en forme par HENRI LYNCH et al en 1966 [142].

En 1991, les critères, dits « d'Amsterdam I », définissant ce syndrome sur le plan clinique, ont été publiés. Ils ne concernaient que les cancers colorectaux. Secondairement, les critères dits « d'Amsterdam II » ont été définis en intégrant des cancers extracoliques [143] :

- Au moins trois sujets atteints de cancers appartenant au spectre étroit du syndrome HNPCC (endomètre, intestin grêle, urothélium, voies biliaires, estomac, ovaire) et histologiquement prouvés
- Unis deux à deux par un lien de parenté au premier degré sur deux générations
- Un des cancers au moins s'étant révélé avant l'âge de 50 ans [143].

Le syndrome HNPCC est responsable d'environ 3% des cancers endométriaux [144]

Les tumeurs se développant dans le cadre d'une prédisposition HNPCC sont la conséquence d'une altération constitutionnelle d'un gène de réparation des mésappariements de l'ADN (*mismatch repair* [MMR]). Ces gènes permettent la réparation des erreurs de réplication de l'ADN survenues à l'occasion des mitoses.

Les mutations délétères concernent essentiellement les gènes MSH2, MLH1 et MSH 6, impliqués dans respectivement 25, 35 et 2% des cas. Les gènes PMS1 et PMS2

sont moins souvent impliqués. Ces mutations sont transmises selon un mode autosomique dominant. L'inactivation d'un ou plusieurs gènes de réparation de l'ADN se traduit par une instabilité microsatellitaire (*microsatellite instability* [MSI]), qui constitue une caractéristique des cellules tumorales de syndrome HNPCC.

Aujourd'hui, le diagnostic génétique direct est proposé aux patientes chez qui le diagnostic clinique de syndrome HNPCC est posé grâce aux critères d'Amsterdam II.

Contrairement aux cancers colorectaux, on a longtemps considéré que les cancers de l'endomètre du syndrome HNPCC présentaient peu de différences histologiques avec les cas sporadiques [145]. Des données plus récentes ont modifié cette vision. Même si l'histologie majoritaire est l'adénocarcinome endométrioïde (86% des cas), les tumeurs non endométrioïdes (adénocarcinomes séreux papillaire, adénocarcinomes à cellules claires et carcinosarcomes) semblent plus fréquentes que dans la population générale [145]

Sur le plan histologique, VAN DEN BOS et al retrouvent systématiquement une réaction lymphoïde *crhon-like* ainsi que les lymphocytes infiltrant la tumeur [146]

Il semble également exister une surreprésentation des invasions myométriales supérieure à 50% et des embolies lymphovasculaires [145,146]

D'après ASHLEY S. FELIX et al. [101], Les cas de type II étaient plus susceptibles d'avoir des antécédents de cancers primaires par rapport aux cas de type I (23,9 contre 14,2%).

Le cancer du sein, le cancer de l'ovaire et le cancer colorectal étaient les trois tumeurs malignes les plus courantes [147], Les cancers du sein et colorectaux étaient plus fréquents chez les cas de type II, alors que le cancer de l'ovaire était plus fréquent chez les cas de type I. L'ATCD néoplasique le plus courant dans la cohorte d' ASHLEY était le cancer du sein. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer l'association entre le type

Il de l'endomètre et les ATCD néoplasiques. Premièrement, ces cancers peuvent partager des profils de facteurs de risque similaires. Deuxièmement, la radiothérapie pour les cancers de proximité peut augmenter l'incidence des CE induits par les radiations.

Troisièmement, la présence de multiples cancers peut être une manifestation de syndromes héréditaires de cancer, tels que le syndrome de cancer colorectal héréditaire sans polypose.

Dans notre série, nous rapportons un cas suivi pour dysplasie du colon non opérée et un cas d'une patiente chez qui les ATCD familiaux faisaient suspecter un syndrome de LYNCH sans preuve cytogénétique (2 frères décédés par un Néo du colon et une sœur décédée par un cancer de l'endomètre).

II. Diagnostic :

1. Circonstances de découverte :

a. Les hémorragies génitales:

Il s'agit essentiellement (95 à 98%) des métrorragies post ménopausiques ou péri-ménopausiques, spontanées, indolores, souvent abondantes et répétées.

Elles constituent le maître symptôme des cancers de l'endomètre commun à tous les types histologiques. La probabilité que le cancer de l'endomètre soit la cause des métrorragies post ménopausiques dépend de l'âge de la patiente ; la probabilité est de 9% pour les femmes âgées de 50 ans, 16% pour celles âgées de 60 ans, 28% pour celles âgées de 70 ans, et 60% pour celles âgées de 80 ans [148].

Quelque soit l'abondance et la persistance des métrorragies, elles doivent être systématiquement explorées [149].

On les retrouve chez 80% des patientes de la série Indienne de B.L.NAYAK et al. [88] ; 90,2% des patientes de la série de BENITO et al [94] et 87,4% des patientes de la série de OUEDRAOGO et al [150].

Nos résultats vont dans le sens des données de la littérature car 95% de nos patientes présentaient des métrorragies dont 89% étaient postménopausiques.

b. Douleur abdomino- pelvienne :

Sous forme de coliques utérines expulsives ou de pesanteur, elles peuvent être au premier plan du tableau clinique mais sont souvent associées aux métrorragies.

Ce symptôme est retrouvé chez 37% de nos patientes, il est présent au premier plan dans 10,5%, ce signe fonctionnel traduisant en général une forme déjà évoluée et c'est le cas dans notre série car le stade IV était prédominant.

On le trouve dans 5% dans la série de B.L .NAYAK [88] et 6,5% dans la série de BENITO [94].

c. Leucorrhées:

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 très fréquemment accompagnées de pertes sanguines qui leur donnent une coloration rosée et fétide.

Environ 18% des cancers de l'endomètre s'accompagnent de leucorrhées [151].

Dans notre série 21% des malades présentaient des leucorrhées post ménopausiques.

d. Troubles urinaires par compression: à type de pollakiurie, dysurie, impériosité mictionnelle.

e. Troubles digestifs par compression: à type de ténesme, épreintes, faux besoins, fausse diarrhée, alternance constipation-diarrhée.

Dans notre série, 2 patientes présentaient des signes urinaires et digestifs : respectivement une pollakiurie et une constipation associée à des rectorragies.

Ces deux malades avaient un stade évolué.

f. Distension abdominale avec masse abdominale:

Signe moins fréquent, Il est présent dans 5% dans la série de B.L.NAYAK [88] et 3,3% dans la série de BENITO [94].

g. Autres symptômes: une altération de l'état général: un amaigrissement, une asthénie physique; une anorexie globale et un syndrome anémique.

26% des patientes incluses dans notre série avaient des signes d'anémie et une seule patiente qui était d'emblée altérée.

Dans notre série, aucune patiente ne s'est présentée pour ce signe fonctionnel.

2. Examen clinique :

a. Examen général :

Les échelles d'autonomie ou de « performance status » sont utilisées par les équipes médicales pour évaluer l'état général des patientes. Ces échelles internationales ont l'avantage de quantifier l'état général du patient et d'être universellement reconnues. Cela permet donc une homogénéité de langage et d'interprétation au sein de la communauté des personnels soignants.

Deux échelles sont actuellement couramment utilisées : l'échelle de Karnofsky et l'échelle de l'organisation mondiale de la santé (voir annexes)

L'échelle de l'OMS est l'indicateur le plus simple et le plus rapide pour juger l'état d'autonomie d'une personne (très utilisé en particulier en cancérologie).

Au cours du bilan pré-thérapeutique, l'état général de la malade est évalué par l'une ou l'autre de ces deux échelles. Au cours du traitement et durant la période de suivi, des évaluations régulières seront réalisées.

Dans notre série, l'évaluation de l'état est faite par l'échelle de l'OMS qui varie entre 0 et 2, sauf une seule patiente qui était grabataire (OMS 4)

b. 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.

- L'examen au spéculum :

Souvent le col est 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 mou globuleux, sensible sans involution ménopausique.

- Le toucher rectal :

Apprécie l'envahissement des paramètres, la cloison recto vaginale, et recherche un nodule de cul de sac de douglas traduisant une carcinose péritonéale.

c. 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.

Dans notre série, le toucher vaginal et la pose du spéculum n'ont pas été réalisés chez une seule patiente (vierge). L'examen au spéculum avait mis en évidence un col tumoral dans 2 cas dont une avait même un envahissement des parois vaginales. Quant au toucher vaginal combiné au palper abdominal : il avait objectivé une augmentation du volume utérin dans 83% des cas et une sensibilité utérine dans 5,5% des cas.

Le toucher rectal était mentionné dans le dossier de 9 patientes et il avait mis en évidence un envahissement paramétrial proximal gauche dans un cas.

Le reste de l'examen somatique avait objectivé une ascite chez trois patientes soit 15,7% des cas.

III. BILAN COMPLEMENTAIRE :

Le cancer de l'endomètre est habituellement diagnostiqué à la suite de l'exploration des symptômes précédemment décrits. Le cas le plus fréquent est l'exploration des métrorragies post-ménopausiques. Tout saignement, même minime, survenant après la ménopause est suspect et doit être correctement évalué, pour ne pas méconnaître une pathologie maligne, le retard au diagnostic aggravant le pronostic et diminuant la survie.

L'exploration des symptômes décrits débute par un examen clinique complet, général, abdominal et gynécologique, avec la réalisation d'un frottis cervico vaginal et d'une biopsie de l'endomètre.

On s'oriente ensuite vers les examens complémentaires des moins au plus invasifs et coûteux : échographie pelvienne par voie sus-pubienne et endovaginale, puis une Hystérocopie, ensuite en fonction des anomalies retrouvées, on peut réaliser un complément d'imagerie abdominopelvienne par tomographie par émission de positrons, ou mieux une imagerie par résonance magnétique voire une tomographie par émission de positrons.

1. Echographie pelvienne et endovaginale :

Si l'échographie s'avère très performante dans le cadre du diagnostic du cancer de l'endomètre, elle l'est beaucoup moins quand il s'agit de proposer une évaluation préopératoire précise. Ses performances dans le bilan d'extension du cancer de l'endomètre sont très diversement appréciées, et sa sensibilité varie de 37 à 100% selon les études [152-161] (Tableau)

a. Anomalies endométriales

Le diagnostic échographique du cancer de l'endomètre en général devra être évoqué devant un épaissement de l'endomètre ou devant la mise en évidence d'une masse endométriale. Par ailleurs, nous ne notons pas de particularités pour le type II.

La limite supérieure d'épaisseur de l'endomètre varie selon les séries publiées ; cependant la plus grande série comprenant 1 100 femmes (Nordic Trial) montre que si cette limite supérieure est à 4 mm, l'examen échographique a une sensibilité de 96 % avec une spécificité de 68 % ; si cette limite avait été fixée à 5 mm, deux cancers auraient été méconnus [163].

L'examen échographique devra non seulement diagnostiquer une augmentation d'épaisseur de l'endomètre, mais il faudra s'attacher à analyser des critères morphologiques (caractère hétérogène hyper-échogène), afin d'augmenter les performances de l'examen. Si ces critères morphologiques sont associés aux critères morphométriques, la sensibilité de l'examen échographique dans le diagnostic du cancer de l'endomètre passe de 94 à 97 % avec une spécificité de 45 à 65 % pour une épaisseur limite fixée à 5 mm [164].

b. invasion myométriale

Les performances de l'échographie endovaginale dans le bilan d'extension du cancer de l'endomètre varient dans la littérature selon la question posée : en effet, l'examen échographique s'avère très performant pour le diagnostic d'invasion myométriale, il l'est beaucoup moins quand il s'agit de proposer un « staging » précis. En effet, sa sensibilité passe alors de 94 % à 66 % [166].

SHIPLEY et al. [152] retrouvent une corrélation entre un volume tumoral supérieur à 20ml et une invasion profonde dans 64% des cas. D'après les résultats de C.YAZBECK et al., lorsque l'épaisseur tumorale endométriale dépasse 20 mm, le risque d'infiltration

profonde est multiplié par quatre passant de 14 à 57% [161]. WEBER et al. [164] 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 hypo-échogène 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.
- A un stade évolué, augmentation du volume de l'utérus

L'étude échographique du rapport épaisseur de l'endomètre sur épaisseur utérine totale a été proposée en premier par KARLSSON et al. [163]. Elle permet de déterminer avant tout examen anatomopathologique, avec une bonne approximation, le degré de pénétration en profondeur. Le rapport myomètre infiltré sur épaisseur totale de la paroi, utilisé dans la série de C.YAZBECK, aboutit à une meilleure précision du pourcentage d'infiltration pariétale.

Bien que la stadification du cancer de l'endomètre soit chirurgicale, le diagnostic préopératoire d'invasion myométriale profonde garde toute son importance pour l'ajustement du geste chirurgical. Plusieurs centres de cancérologie ont tendance à limiter les indications de la stadification chirurgicale étendue (y compris la lymphadénectomie pelvienne et le curage lombo-aortique) aux patients à haut risque d'atteinte extra-utérine, en particulier l'adénocarcinome grade 3 et le type 2 de l'endomètre [159,165].

Plusieurs études déjà rapportées dans la littérature sur les performances de l'échographie endovaginale dans le diagnostic de l'extension myométriale profonde ont montré une importante fiabilité avec des chiffres comparables à ceux de l'IRM [167, 168].

Les résultats de YAZBECK sur l'examen échographique préopératoire se rapprochent de ceux de différentes publications avec une prédiction d'invasion myométriale de 82% [161], mais Ses performances sont à la fois matériel et opérateur-dépendantes [170].

Tableau 15 : principales études de l'extension myométriale profonde par échographie endovaginale (EEV)

Auteur	N (cas)	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)	Diagnostic exact %
Shipley, 1992[152]	50	58	92	70	87	84
Yamashita, 1993[153]	40	77	93	83	89	88
Lehtovitra,1994[154]	78	95	85	71	98	88
Artner, 1994[155]	69	100	97	97	100	99
Weber, 1995[156]	80	89	83	73	94	85
Gabrielli, 1996[157]	67	88	71	66	91	78
Olaya, 1998[158]	60	94	85	71	97	88
Fishman, 2000[159]	91	88	83	74	92	85
VanDoorn, 2002[160]	93	79	72	61	86	74
Yazbeck, 2003 [161]	61	70	91	86	80	82



Figure 14: Épaississement endométrial de 7,9mm. Myomètre non infiltré [161]



Figure 15 : Épaississement endométrial non diffus. Extension à l'isthme. Infiltration endométriale profonde postérieure affleurant le myomètre périphérique sous-séreux de moins de 10 mm [161].

Le rôle du doppler pulsé ou couleur dans l'évaluation de l'invasion myométriale est controversé [171, 172, 173, 174]. Le cancer de l'endomètre s'associe à une hypervascularisation voire une néovascularisation endométriale et sous-endométriale, avec une diminution de l'index de résistance (IR) et des index de pulsatilité de l'artère utérine, ainsi qu'une perte de l'encoche protodiastolique. 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 [162]. Selon CHENG [175], 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 [174,176]. Dans la série de YAZBECK, la concordance du Doppler énergie avec l'examen histologique était de 86 % [161].

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.

Dans notre série toutes nos patientes ont bénéficié d'une échographie sus-pubienne et endovaginale à l'exception d'une patiente qui était vierge. Elle a objectivé une image intracavitaire dans 11% des cas, un épaissement endométrial suspect dans 84% et elle a permis d'apprécier l'envahissement myométrial chez quatre patientes soit 22,2%.

73,6% de ces lésions retrouvées à l'échographie pelvienne étaient vascularisées au doppler, les IR non calculés.

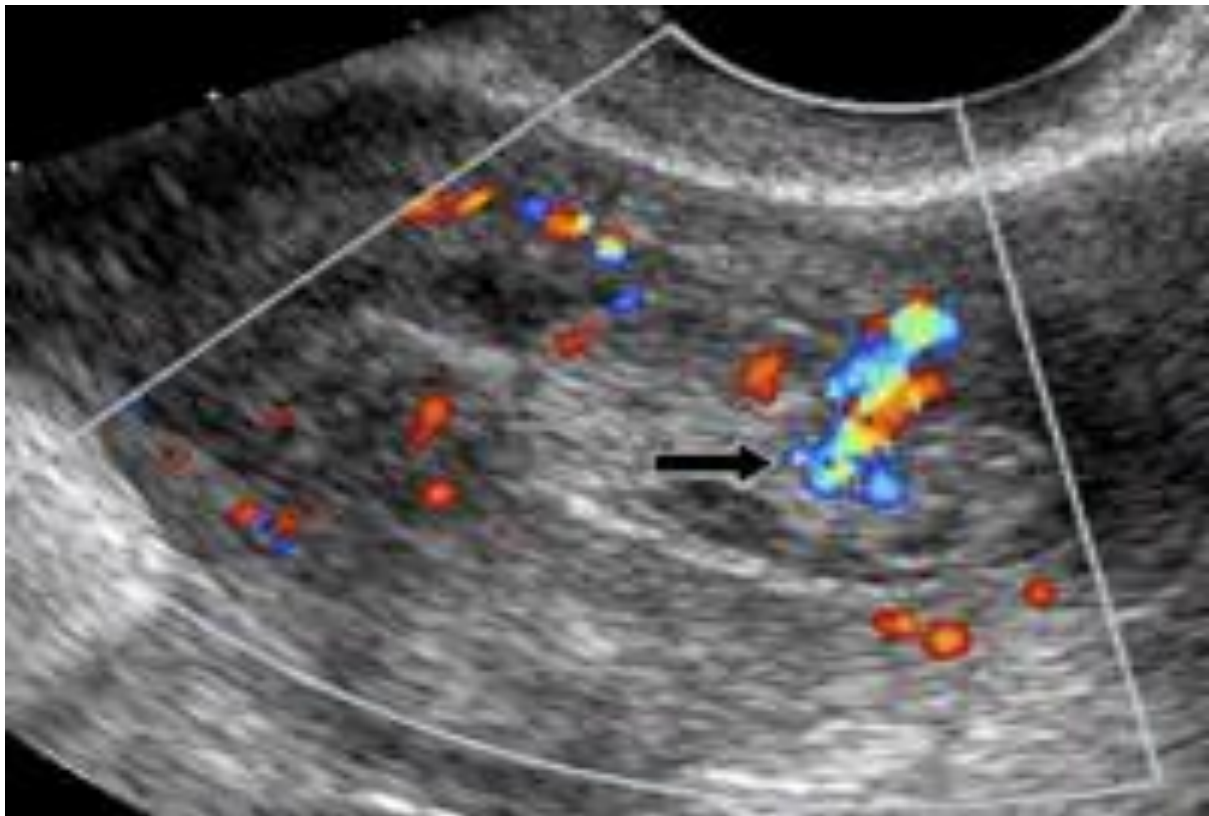


Figure 16 : Vascularisation anormale au niveau de l'épaississement endométrial à l'échodoppler couleur [177]

2. l'hystérogaphie [178,179] :

L'hystérogaphie est la radiographie des cavités utérines rendues opaques par l'injection à l'intérieur de l'utérus de produit de contraste. Cette injection doit se faire sous faible pression afin de réduire le risque de dissémination des cellules tumorales par voie tubaire.

Cet examen n'est pratiqué qu'en présence des signes d'appel, et ne constitue donc pas un examen de dépistage.

L'hystérogaphie a été pour longtemps l'examen objectif de référence .Elle peut montrer une cavité utérine agrandie et surtout des signes directs : irrégularité localisée du fond ou d'un bord, lacune irrégulière et marécageuse du fond ou d'une corne,

polype intra cavitaire mais aux contours grignotés, au maximum un aspect hétérogène diffus à toute la cavité.

L'hystérogaphie permet d'orienter le prélèvement histologique en cas de lacune localisée suspecte et assure un diagnostic fiable dans 90% des cas, d'apprécier l'étendue en surface de la lésion et l'extension éventuelle à l'isthme et à l'endocol.



Figure 17 : Tumeur implantée sur le bord droit de l'utérus à l'hystérogaphie [180]

L'hystérogaphie était un moyen de détection des cancers de l'endomètre chez les patientes qui avaient des métrorragies, mais elle a des faux positifs [181]. Elle est en voie d'abandon en raison de ses limites de biopsie et son caractère invasif.

Aucune de nos patientes n'a bénéficié de cet examen.

3. L'hystéroscopie [182]

C'est un examen endoscopique atraumatique. Elle a remplacé l'hystérogaphie car elle peut être faite souvent en ambulatoire, elle permet de voir et de localiser la lésion, de juger de son étendue et de son extension vers le col et surtout de guider exactement la biopsie qui est ainsi parfaitement dirigée.une cartographie biopsique peut être réalisée en cas de doute.

Il s'agit, en règle, d'une tumeur bourgeonnante exophytique, saignante friable et rarement d'une ulcération cratériforme localisée témoignant presque toujours d'une forme histologique particulièrement invasive.

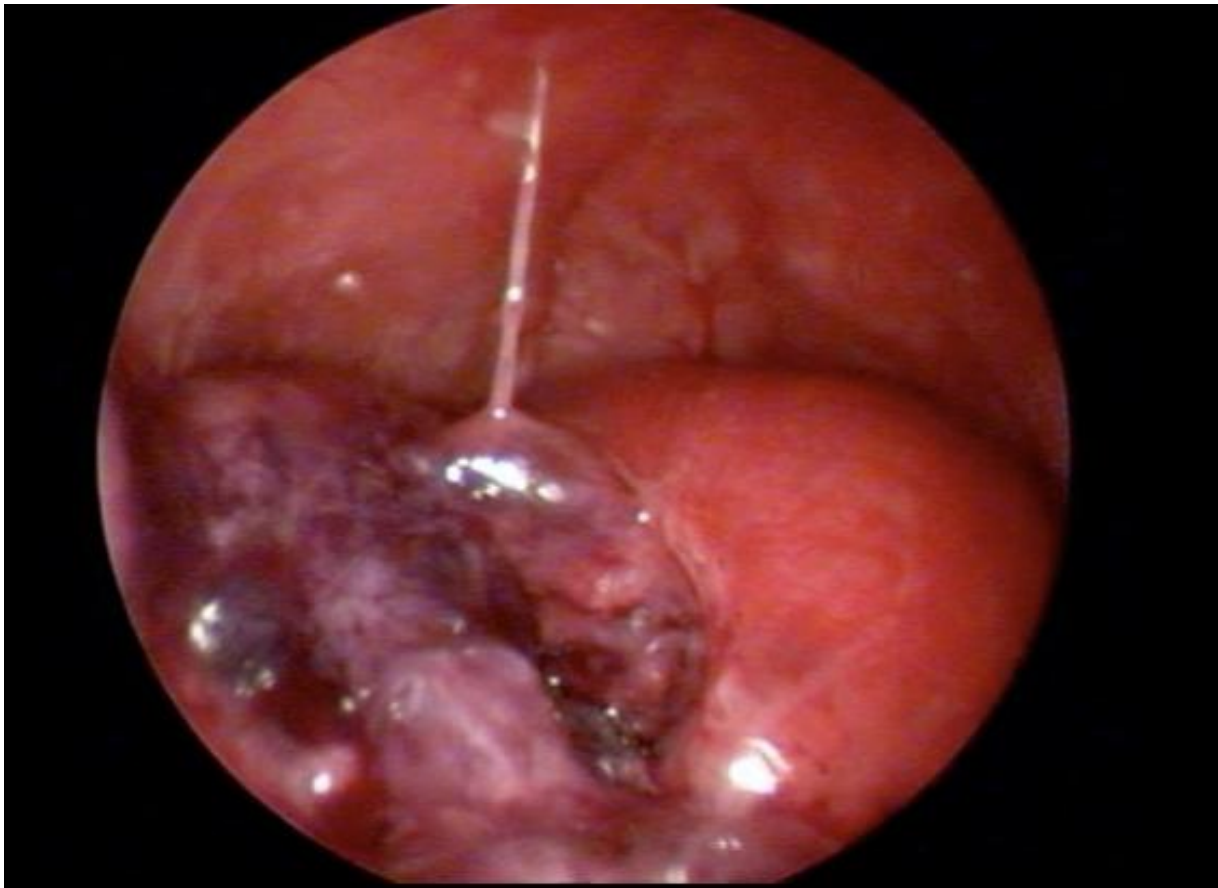


Figure 18 : Hystéroscopie montrant un néo de l'endomètre avec histologie en faveur d'un carcinome séreux papillaire [185]



Figure 19 : Hystérocopie montrant un néo de l'endomètre avec histologie en faveur d'un carcinosarcome [185]

Deux études ont évalués les performances diagnostiques de cet examen : TORREJON [186] a trouvé une sensibilité à 100% et HALLER [187] a obtenu une sensibilité de 95,3% et une spécificité de 93,3%, ces deux études ont été menées sur des patientes présentant le cancer de l'endomètre de tout type histologique et l'hystérocopie n'a pas montré de particularités concernant le type II.

O CONNELL [188] a étudié la valeur de trois examens combinés dans la même séance : l'échographie, l'hystérocopie et la biopsie ambulatoire. La sensibilité est de 94% et la spécificité de 96%. L'association améliore la spécificité mais la sensibilité est la même.

Une dissémination péritonéale serait possible après hystéroscopie [189–192]. Les études rétrospectives d'Obermair et de Lo ont montré que la cytologie péritonéale suspecte ou positive était significativement plus fréquente après hystéroscopie réalisée avec un liquide plutôt qu'au CO₂ [190,192]. Trois études prospectives ne retrouvaient pas de différence dans les cytologies péritonéales après hystéroscopie avec une solution saline ou curetage biopsique isolé [193–195]. Cependant une étude randomisée de Nagele et al. montraient que le risque de dissémination transtubaire et péritonéale de cellules endométriales était de 25 % après hystéroscopie que l'on utilise une solution saline ou du CO₂ [196]. Arikan, à partir d'un modèle expérimental, a montré la viabilité de ces cellules [191]. Une étude multicentrique d'Obermair et al. n'a pu montrer de différence en termes de survie à 5 ans sans récurrence [197]. Ces cellules isolées dans l'abdomen, déposées mécaniquement sont bien viables mais ne sont pas forcément investies d'un pouvoir métastatique.

Treize patientes ont bénéficié d'hystéroscopie diagnostique, Deux hystéroscopies sont revenues non concluantes (gênée par le saignement chez la première et par la pyorrhée chez la deuxième) et le curetage biopsique a été fait à l'aveugle.

Cinq patientes ont été référées avec résultat du curetage biopsique de l'endomètre objectivant un type II de l'endomètre.

Une patiente vierge avait déjà bénéficié d'une salpingectomie pour un kyste ovarien suspect et l'examen anatomopathologique était revenu en faveur d'un carcinome séreux papillaire, réopérée pour totalisation.

Les résultats retrouvés lors de l'Hystérocopie étaient un processus tumoral dans 46% des cas, une hypertrophie de l'endomètre dans 27% des cas, une atrophie endométriale dans 18% des cas et une formation polypoïde chez une seule patiente soit 9%.

4. Valeur diagnostique des prélèvements endométriaux couplés à l'hystérocopie diagnostique

Les prélèvements endométriaux peuvent être réalisés à l'aveugle de façon isolée ou en fin d'hystérocopie. Des prélèvements endométriaux peuvent être réalisés de manière dirigée sous contrôle hystérocopique en consultation. Il est alors nécessaire d'utiliser un hystéroscope associé à un canal opérateur.

a. Biopsie endométriale non orientée

La pipelle est l'instrument le plus performant pour réaliser une biopsie endométriale. La biopsie endométriale permet un diagnostic non invasif de cancer de l'endomètre. La sensibilité et la spécificité sont respectivement de 91 % et 80 %. Mais sa normalité n'élimine pas un cancer de l'endomètre [183].

b. La biopsie endométriale non dirigée associée à l'hystérocopie

L'association d'une biopsie endométriale à l'hystérocopie versus biopsie seule ne semble pas apporter de modification sur la conduite à tenir ultérieure. Dans une étude randomisée comparant la biopsie seule à la biopsie associée à l'hystérocopie diagnostique chez 354 patientes ayant eu un examen clinique et une échographie, le traitement ultérieur était comparable dans les deux groupes [184].

c. La biopsie endométriale dirigée sous hystérocopie

La biopsie endométriale sous contrôle hystéroscopique est souvent recommandée [201], mais son efficacité n'a pas été évaluée. Elle permet un prélèvement orienté lorsqu'il existe une anomalie localisée [200].

Dans notre série, la biopsie endométriale faite chez 17 patientes a permis de faire le diagnostic de cancer de l'endomètre de type 2 dans 82%. Alors que dans 18% des cas la biopsie de l'endomètre a objectivé la présence d'un carcinome endométrioïde (type1), tandis que les résultats de la pièce anapath après l'intervention chirurgicale ont objectivé la présence d'un carcinome mixte associant le type 1 et le type 2.

5. Cytologie cervico-vaginale et endométriale [198,199]

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.

Dans notre série, Il a été pratiqué chez cinq patientes soit 27,7% complété par colposcopie avec biopsie chez deux patientes objectivant un ADK à cellules claires concordant avec leur biopsie de l'endomètre, des lésions de bas grade chez les autres.

IV. BILAN PRE-THERAPEUTIQUE

1. Bilan d'extension

Du fait de leur agressivité locale et leur potentiel de dissémination précoce, les cancers de l'endomètre de type II nécessitent un bilan d'extension minutieux pour une meilleure prise en charge thérapeutique.

a. Locorégional : IRM pelvienne

❖ Envahissement myométrial

L'IRM avec utilisation de contraste est actuellement le meilleur examen préopératoire dans l'évaluation de la pénétration myométriale et l'invasion cervicale comparativement à l'échographie et au scanner [205,206].

Les causes d'erreur sur le degré d'infiltration myométriale ont été évaluées récemment à partir d'une série de 86 malades [207] : la surévaluation de l'infiltration myométriale peut être liée à un amincissement myométrial par le volume tumoral. Les cas de sous-évaluation sont essentiellement liés à des infiltrations proches de 50% pour lesquelles il est difficile de trancher au millimètre près entre stade IB et IC.

Les performances de l'IRM sont sensiblement améliorées quand les images en pondération T2 (séquence discriminante pour les caractéristiques internes des tissus comme le myomètre) sont associées à celles obtenues en séquences dynamiques après injection de gadolinium : la sensibilité passe de 85 à 100% et la spécificité de 60 à 100% pour la détection d'une infiltration. Parallèlement, la sensibilité passe de 63 à 90% et la spécificité de 88 à 100% pour l'évaluation de la profondeur de l'infiltration myométriale [208, 209, 207-211].

Dans la série de TAIEB, les résultats sur une lecture des examens associant les 2 types de séquence (T2 et séquences dynamique) sont comparables tant pour la détection de l'infiltration (Se : 95%, Sp : 66,6%) que pour l'évaluation de la profondeur de celle-ci

(Se : 94,4%, Sp : 93,7%). Concernant la spécificité de détecter l'infiltration myométriale, celle-ci est d'autant plus basse que les patientes sont ménopausées et avec une zone jonctionnelle (entre l'endomètre et le myomètre) peu ou non visible [207].

Une comparaison entre échographie endovaginale, IRM et scanner dans l'appréciation de l'extension myométriale a été récemment réalisée dans une méta-analyse de KINDEL et al. [169] montrant une légère supériorité de l'IRM par rapport à l'échographie endovaginale. Toutefois, cette évaluation n'a pas été faite en fonction du grade tumoral. D'ailleurs, KINKEL a recommandé l'utilisation de l'IRM en première intention seulement dans les cas où existe une tumeur de haut grade histologique en raison du risque élevé d'atteinte ganglionnaire ; ou bien devant la suspicion clinique d'extension au niveau du col utérin ; ou encore dans le cadre d'une évaluation multifactorielle (myomètre, col utérin et état ganglionnaire).

Dans notre série, on a trouvé une bonne corrélation entre l'IRM pelvienne et le résultat anatomopathologique concernant l'invasion myométriale et cervicale.

L'IRM pelvienne présente une sensibilité de détection du degré de l'invasion myométriale de 81%, avec une valeur prédictive de 90% par rapport aux données de l'histologie ce qui rejoint les données de la littérature.

75% des malades avaient une infiltration myométriale plus de 50% de l'épaisseur du myomètre.

Pour l'invasion cervicale, la sensibilité et la spécificité sont de 71% respectivement.

La moitié des patientes avait une tumeur envahissant le col utérin.

❖ Envahissement ganglionnaire

L'indication d'une lymphadénectomie lombo-aortique est en fonction du statut ganglionnaire pelvien : elle est réalisée si les ganglions pelviens sont positifs, dans la série de TAIEB, une patiente N- à l'étage pelvien a bénéficié d'une lymphadénectomie

lombo-aortique confirmant la positivité ganglionnaire détectée par l'IRM. En cas de contre indication anesthésique, la lymphadénectomie lombo-aortique n'est pas réalisée ; 2 patientes N+ à l'étage pelvien étaient dans ce cas. Chez ces 2 patientes l'IRM, en montrant des adénopathies lombo-aortiques, vérifiées par ponction sous contrôle tomodensimétrique, a permis de poser l'indication d'une radiothérapie lombo-aortique.

Concernant le bilan ganglionnaire, les performances de l'IRM et du scanner sont équivalentes [212,213]. Dans notre pratique courante nous réalisons dans le même temps l'exploration ganglionnaire du pelvis et de l'abdomen par IRM.

La limite de ces deux examens, expliquant dans la série de TAIEB comme dans les séries de la littérature la sensibilité et la spécificité assez basses, est liée aux critères de positivité basé sur la taille des ganglions. Or l'augmentation de volume des ganglions peut être due à une hyperplasie ou à une inflammation ; de même, les métastases ganglionnaires peuvent siéger dans des ganglions morphologiquement normaux [214].

- ❖ **Infiltration inférieure à 50%** : amincissement ou interruption de la zone jonctionnelle.

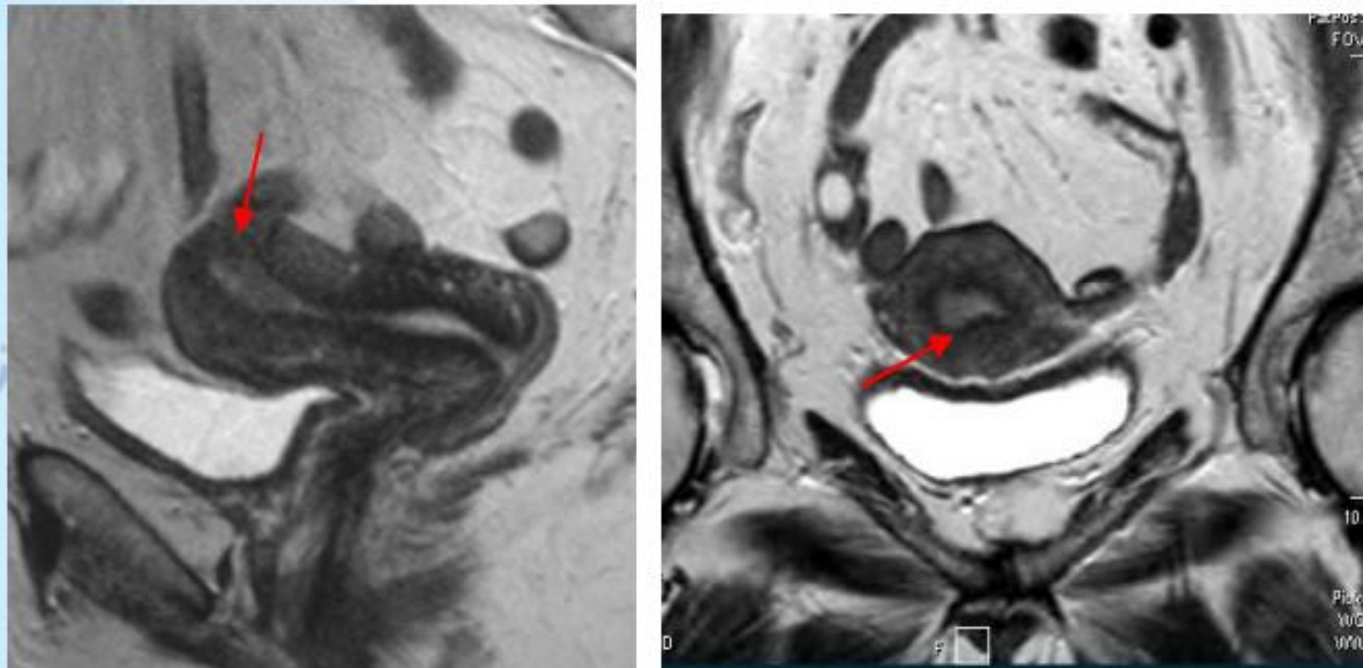


Figure 20 : T2 sagittal et frontal [207]

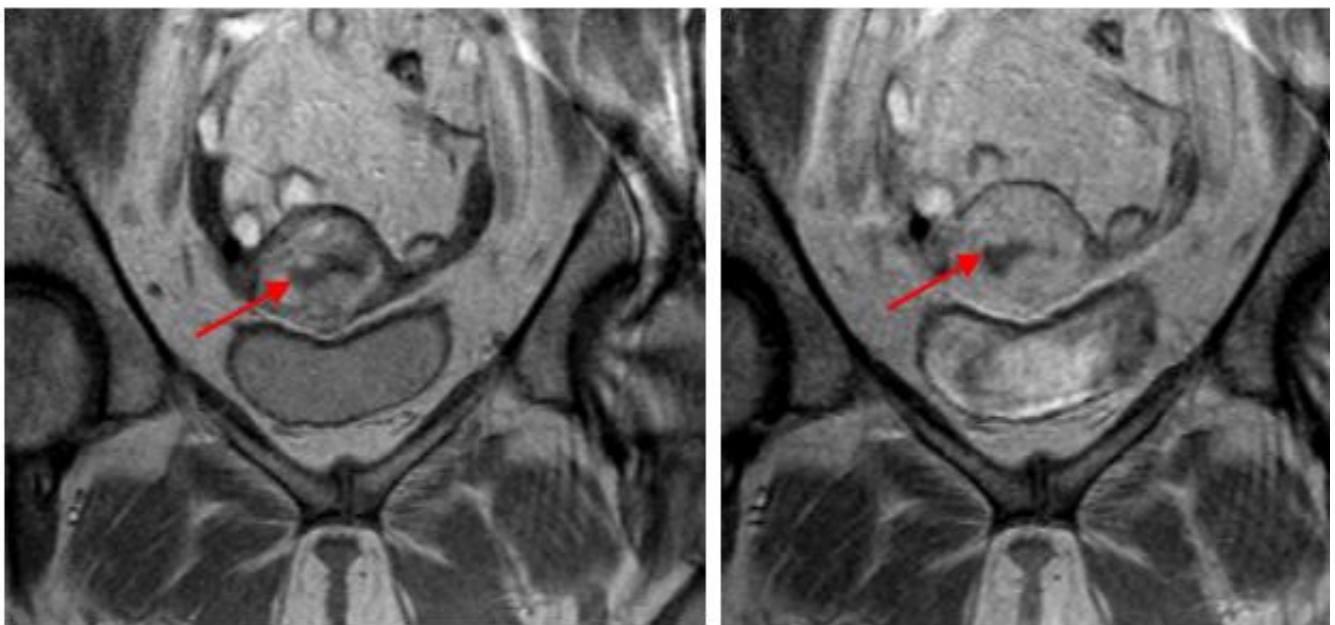


Figure 21 : T1 gado précoce et tardif [207]

- ❖ **Infiltration supérieure à 50%** : anomalies de signal s'étendant à plus de la moitié du myomètre [207]

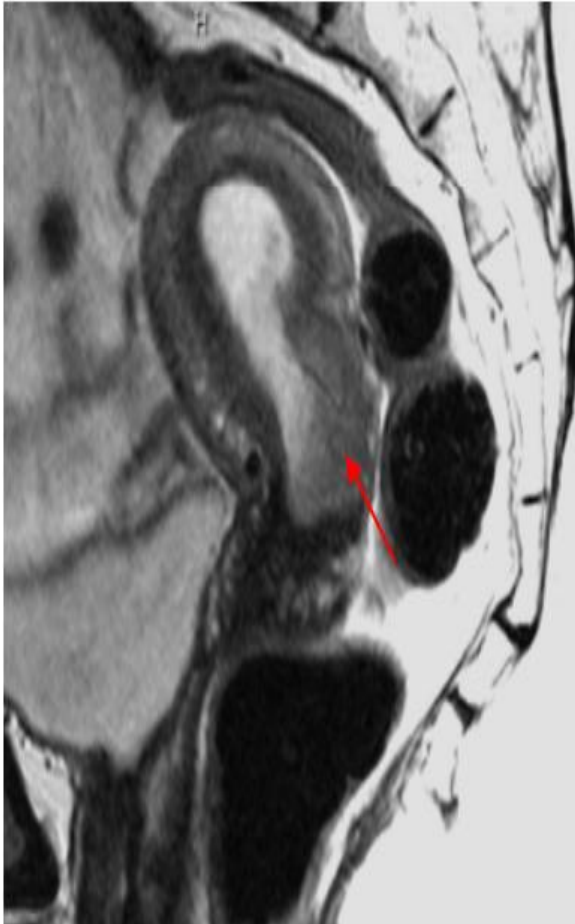


Figure 22 : T2 sagittal



T1 gado tardif

- ❖ **Atteinte séreuse [207]:** interruption de l'hyposignal T2 de la séreuse, extension extra-utérine

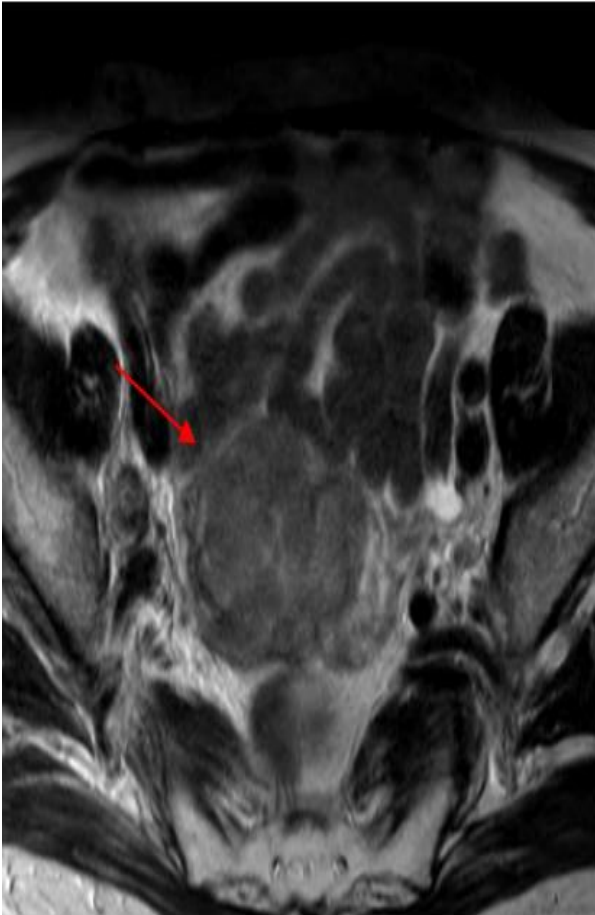


Figure 23 : T2 axial



T1 gado tardif sagittal

Dans notre série, on a trouvé que l'IRM pelvienne a une bonne sensibilité ainsi qu'une bonne spécificité dans la détection des adénopathies pelviennes. Nous rapportons le cas de cinq patientes qui avaient un envahissement ganglionnaire dont trois cas ont été détectés par l'IRM pelvienne, ce qui ne concorde pas avec la littérature, ceci est expliqué par le petit nombre de patientes qui ont bénéficié d'une IRM pelvienne et une lymphadénectomie constituant, ainsi, une limitation de notre analyse.

b. A distance

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

Réalisée chez toutes nos patientes ne révélant pas d'anomalies

- 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.

Cette imagerie est trouvée dans le dossier de quatre patientes, révélant une ascite avec carcinose péritonéale chez une patiente.

- Urographie intraveineuse UIV: 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.

- Bilan radiologique osseux: Comportant des radiographies standards ou une scintigraphie osseuse.
- TDM-TAP: 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. [215]

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.

Le scanner est surtout utile dans le bilan d'extension, en particulier au niveau thoracique, il est systématique pour le type II [215].

La TDM-TAP est retrouvée dans le dossier de huit patientes, objectivant des métastases à distance chez cinq patientes notamment hépatiques et pulmonaires.

▪ PET-SCAN :

L'imagerie par tomographie par émission de positrons (TEP), dernière née des méthodes d'imagerie, elle est encore peu répandue. Elle utilise la propriété tumorale de glycolyse augmentée. Ainsi le glucose marqué injecté (fluorodéoxy- glucose) se fixe de manière plus intense au niveau de la tumeur en générant un rayonnement gamma. Nakahara et al. [216] ont retrouvé chez une patiente symptomatique une fixation intense endométriale et au niveau de foyers pulmonaires montrant ainsi l'existence d'un cancer de l'endomètre avec métastases pulmonaires (sensibilité : 100,0%, spécificité : 88,2%)

Lentz et al. rapportent chez une patiente suivie pour un mélanome thoracique une fixation inattendue au niveau de l'endomètre qui s'est révélée être après biopsie un adénocarcinome de l'endomètre [217].

Le TEP reste encore du domaine de la recherche, il ne peut pas remplacer le curage chirurgical ou la biopsie ganglionnaire, risque de faux positifs et faux négatifs [218], D'après ANTONSEN.S et al. [218], il est indiqué dans le bilan d'extension si la tumeur est de stade III/IV, nous attendons d'autres séries afin de pouvoir cerner ses éventuelles indications.

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

c. Intérêt des marqueurs tumoraux dans le bilan d'extension

Le taux de CA125 avant tout traitement est lié au stade clinique [219]. Il existe une différence des taux significative selon qu'il y a ou non un envahissement ganglionnaire, selon que la tumeur occupe plus ou moins de la moitié de la cavité utérine, et selon la profondeur des lésions.

Dans les cas d'envahissement ganglionnaire, STATO [220] a trouvé un taux de CA125 à 179+/-291 contre 15.8+/- 8.9 en l'absence d'envahissement ganglionnaire. Avec un seuil à 100U/ml, la sensibilité est de 100% avec une spécificité de 91.9%. Pour Kurihawa et al., le taux moyen sérique de CA125 des patientes classées stade I et II avec moins de 50 % de l'invasion myométriale est de 20,6 contre 52,4 U/ml pour une invasion de plus de 50 % [221]

Pour OLT [222] l'association MCSF (Macrophage Colony Stimulating Factor) et CA125 permet de prédire l'envahissement extra utérin de la tumeur. L'étude de SCAMBIA [223] montre que l'élévation pré-opératoire du CA125 est en faveur d'une maladie extra-utérine et rend nécessaire une lymphadénectomie pelvienne voire aortique [234, 225, 226].

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.

2. 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 [227].

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

Ce bilan était anormal chez une seule patiente (Patiente très âgée, altérée, cardiaque, ASA III, ne supportant pas la chirurgie) et normal chez toutes les autres patientes, et l'opérabilité était à 94,5% dans notre série.

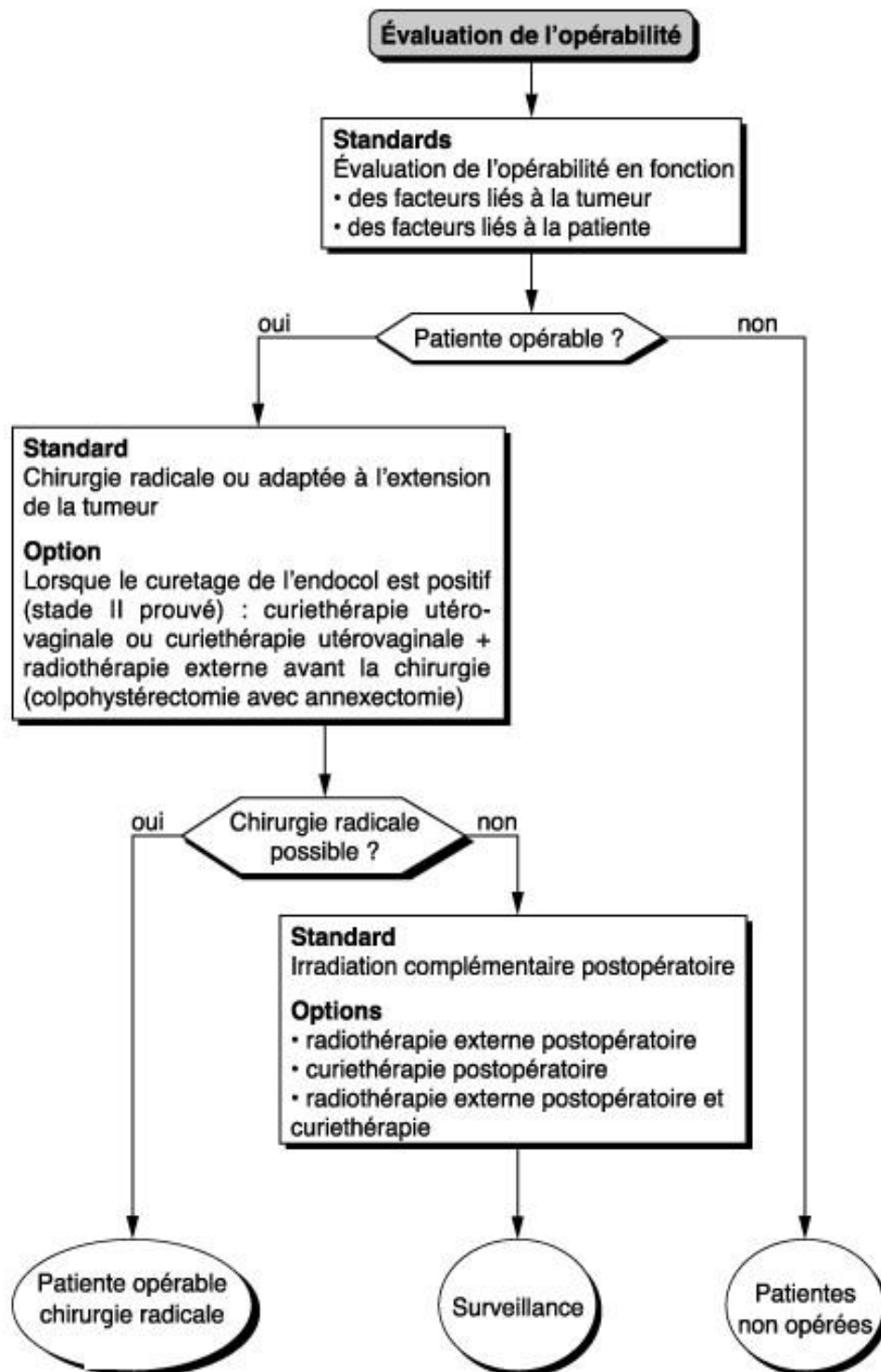


Figure 24 : Evaluation de l'opérabilité du cancer de l'endomètre « Type I et II » [228]

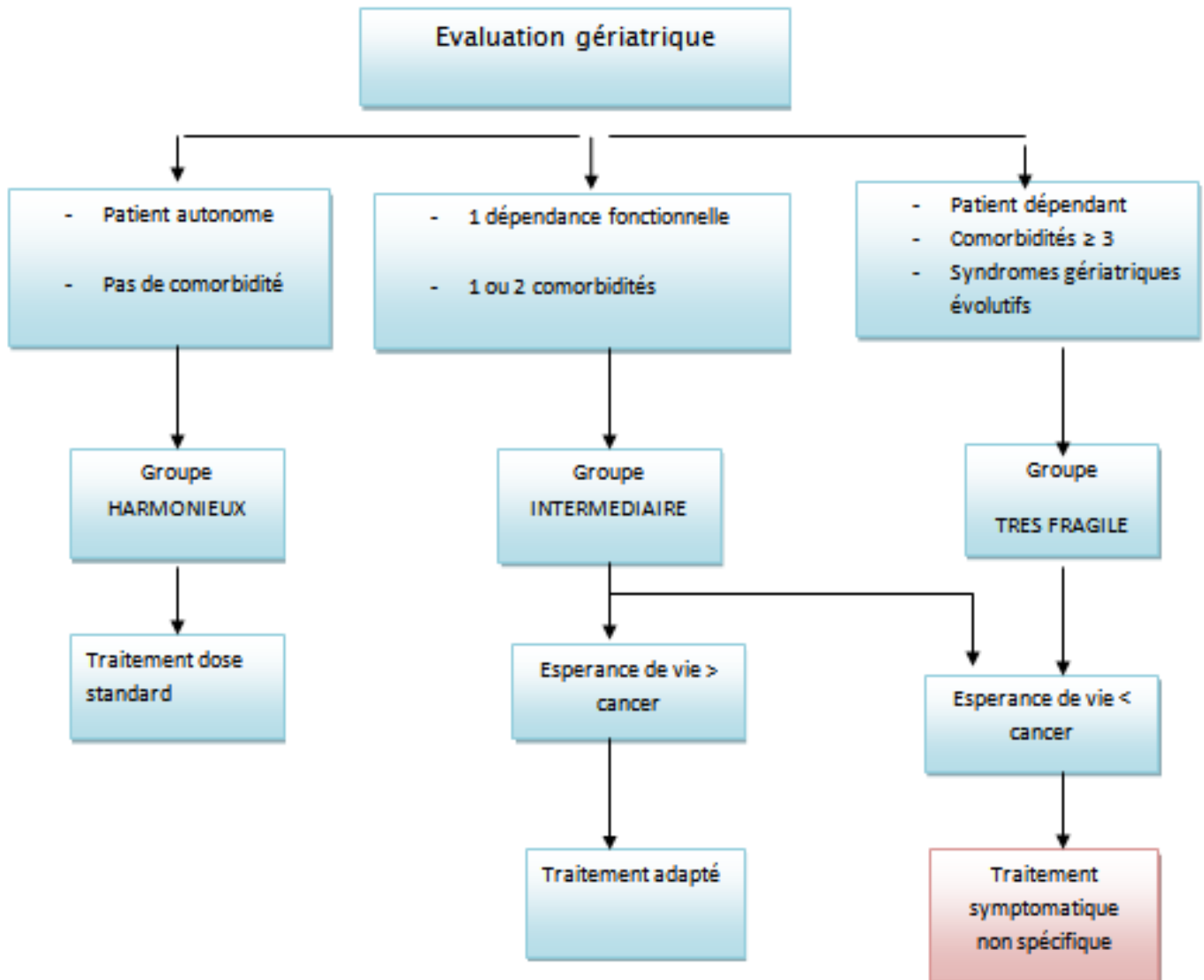
- Evaluation oncogériatrique [229]

C'est une procédure diagnostique multidimensionnelle et pluridisciplinaire du sujet âgé qui permet d'identifier l'ensemble des problèmes médicaux fonctionnels, psychosociaux et les fragilités gériatriques du sujet âgé.

Ces données doivent être intégrées dans le projet de prise en charge de la pathologie cancéreuse.

L'objectif de cette évaluation est de déterminer à quel groupe de Balducci le patient peut être rattaché :

- Sujets âgés sans comorbidité ou vulnérabilité particulière : traitement oncologique standard (groupe HARMONIEUX)
- Patients vulnérables avec comorbidités modérées ou présence d'une pathologie gériatrique ou d'un risque de dépendance nécessitant une adaptation des thérapeutiques oncologiques spécifiques (groupe INTERMEDIAIRE)
- Patients fragiles avec comorbidités importantes et dépendance installée : prise en charge symptomatique ou palliative (groupe TRES FRAGILE)

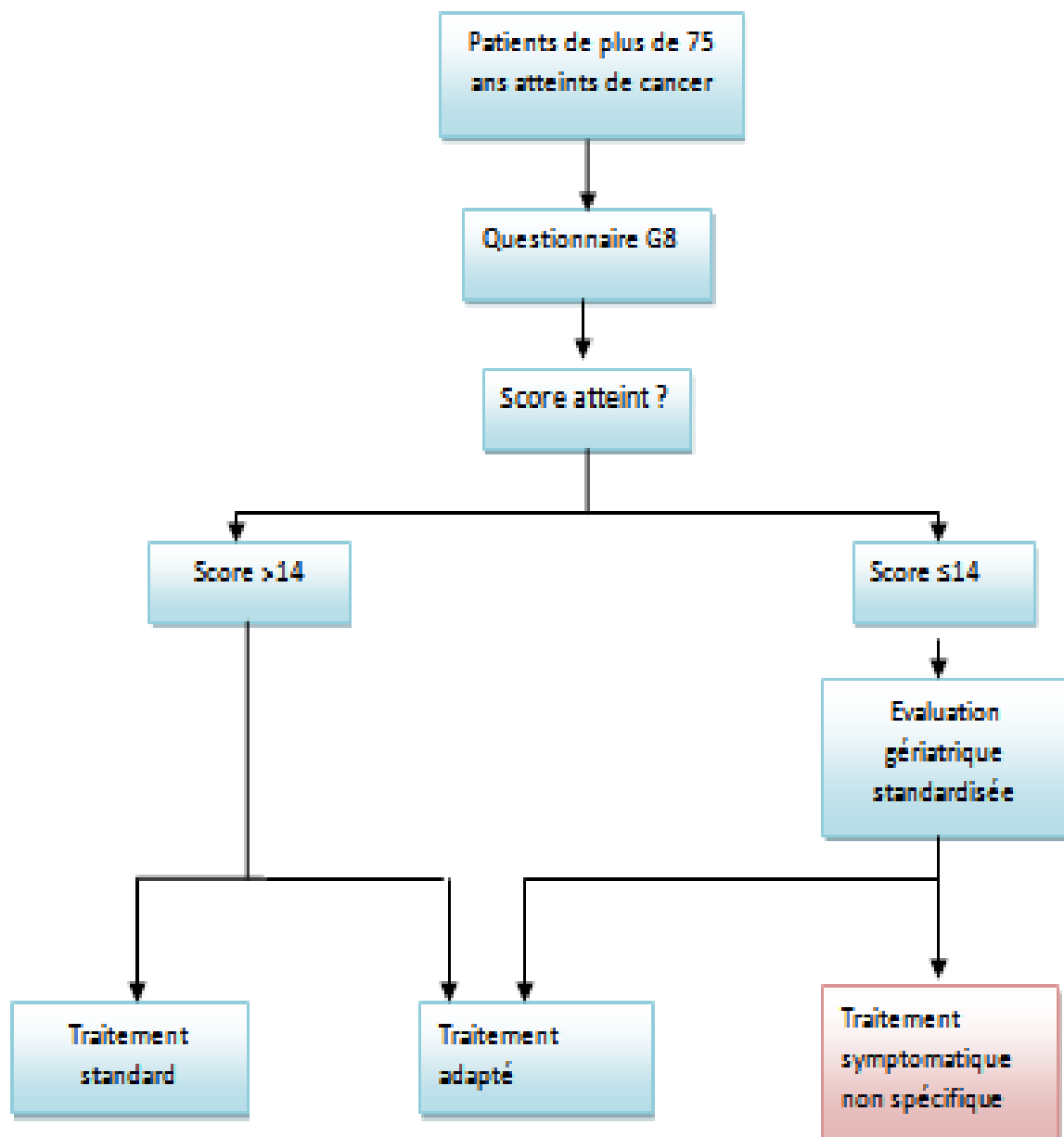


Le questionnaire G8 est très utilisé en oncogériatrie :

- De façon systématique pour les plus de 75 ans
- A la demande et en fonction des comorbidités et de l'appréciation clinique pour les patients de moins de 75 ans

Questions (temps médian de remplissage = 4,4 minutes)	Réponses	Cotations
Le patient présente-t-il une perte d'appétit? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition?	Anorexie sévère Anorexie modérée Pas d'anorexie	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Perte de poids dans les 3 derniers mois	>3 Kg Ne sait pas Entre 1 et 3 Kg Pas de perte de poids	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
Motricité	Lit – Fauteuil Autonome à l'intérieur Sort du domicile	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Troubles neuro-psychiatriques	Démence ou dépression sévère Démence ou dépression modérée Pas de trouble psychiatrique	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Indice de Masse Corporelle = Poids/(Taille) ²	< 19 19 – 21 21 – 23 > 23	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
Plus de 3 médicaments	Oui Non	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1
Le patient se sent-il en meilleure ou en moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge?	Moins bonne Ne sais pas Aussi bonne Meilleure	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0,5 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Age	> 85 ans 80 – 85 ans < 80 ans	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Score total		/17
Interprétation	> 14 = Prise en charge standard ≤ 14 = Evaluation gériatrique spécialisée	

Figure 25 : Questionnaire G8 [230]



Les résultats de cette évaluation sont nécessaires pour la présentation du dossier en RCP.

V. CAS PARTICULIER : ASSOCIATION DE CARCINOMES OVAIRE/ENDOMETRE

L'atteinte conjointe de l'endomètre et de l'ovaire par un processus carcinomateux est un phénomène peu courant, mais bien connu [232,233]. En pratique, il s'agit de distinguer la présence de deux tumeurs primitives et autonomes, d'un cancer métastatique à un organe de voisinage [232, 233, 234]. Les conséquences de cette distinction sont importantes en terme de prise en charge thérapeutique et de pronostic.

Arnaud et al ont rapporté deux cas de carcinomes non endométrioïdes touchant à la fois l'ovaire et l'endomètre de façon indépendante, de présentation synchrone chez la première patiente, et métachrone chez la seconde.

Les localisations carcinomateuses simultanées (synchrones) ou décalées dans le temps (métachrones), touchant l'endomètre et les ovaires ne sont pas exceptionnelles. En effet, 15 à 20 % des tumeurs ovariennes s'associent à une tumeur endométriale. Elles nécessitent une approche diagnostique stricte afin de différencier les formes métastatiques à point de départ ovarien ou endométrial, et les cas combinant deux tumeurs primitives. Lorsque les deux tumeurs sont de type histologique différent, leur caractère indépendant est évident. Cependant, dans la majorité des cas, les tumeurs sont d'histologie identique et il s'agit alors dans plus de 60 % des cas d'un carcinome de type endométrioïde et dans 35 % des cas un carcinome de type II [233]. Certains signes morphologiques sont utiles pour distinguer une tumeur métastatique des carcinomes indépendants [232,235]. Une atteinte primitive de l'endomètre est souvent volumineuse avec un essaimage métastatique aux ovaires sous la forme de multiples petits nodules bilatéraux. À l'inverse, une tumeur ovarienne primitive est volontiers unique,

unilatérale et de grande taille. Son extension métastatique à l'endomètre est le plus souvent sous la forme de plusieurs petites formations polypoïdes. L'extension d'une tumeur endométriale aux ovaires se fait par les voies lymphatiques et tubaires. Il faut donc rechercher soit une infiltration du myomètre avec emboles lymphatiques, soit une extension à la paroi tubaire. Dans le cas d'une atteinte ovarienne avec métastase endométriale, la capsule ovarienne est envahie avec extension au péritoine et au myomètre profond. Il existe fréquemment une extension hilaire avec des emboles vasculaires.

Dans notre série, 2 patientes avaient un carcinome de type 2 touchant à la fois l'ovaire et l'endomètre de façon synchrone

La première patiente avait un carcinome séreux papillaire touchant à la fois l'endomètre et l'ovaire et la deuxième avait un carcinome à cellules claires de l'endomètre et de l'ovaire, la primitive n'a pas pu être déterminé chez les deux patientes, le carcinome endométrial était superficiel, sans envahissement profond du myomètre, ni extension tubaire. De même, la tumeur ovarienne dans chaque cas est unilatérale et intra-ovarienne sans envahissement capsulaire.

Si la distinction entre une tumeur métastatique et deux carcinomes indépendants est morphologiquement impossible, FIGO recommande de considérer comme site d'origine, la tumeur qui a occasionné les premières manifestations cliniques [236]. Pour certains auteurs [233], le type histologique endométrioïde des tumeurs est en faveur de deux néoplasmes indépendants, et représente un facteur de bon pronostic, par rapport à d'autres types histologiques notamment le type II.

Les études génétiques ont porté sur la recherche de la clonalité par inactivation du chromosome X, la comparaison du profil de la perte

d'hétérozygotie avec différents marqueurs microsatellites, la comparaison de la ploïdie ou des altérations génétiques entre les deux tumeurs [235, 234, 237, 238]. Dans une revue de la littérature, Matias-Guiu conclut que l'interprétation de ces études doit rester prudente [238]. Le diagnostic repose encore le plus souvent sur l'analyse clinico-pathologique [237]. Ainsi, une mutation identique des gènes PTEN et k-ras a été détectée dans un cas de carcinomes synchrones de l'ovaire et de l'endomètre, suggérant la nature métastatique du processus [238]. Cependant, l'examen anatomoclinique et l'étude de la clonalité utilisant l'inactivation du chromosome X, ont permis de montrer que ces tumeurs étaient indépendantes [238]. En effet, elles se développent dans deux organes histogénétiquement très proches, l'ovaire d'une part et l'endomètre d'autre part. Il est peu surprenant que des tumeurs similaires apparaissent simultanément sous l'effet d'un stimulus cancérigène commun et présentent des altérations génétiques et un profil immunohistochimique identique, malgré leur caractère indépendant.

VI. LE TRAITEMENT :

La prise en charge des cancers de l'endomètre repose dans la majorité des cas sur la réalisation d'une chirurgie première qui sert de traitement et de moyen de stadification, complétée par la radiothérapie et la chimiothérapie.

Le traitement chirurgical de référence est l'hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale +/- une lymphadénectomie.

Cependant nous soulevons les difficultés que nous avons trouvé en faisant cette partie car la littérature a mis en évidence d'infimes séries sur le type II et parfois hétérogène s'intéressant au haut risque (grade 3 + type II).

1. Moyens thérapeutiques

1.1. Chirurgie

Elle ne peut être proposée et discutée qu'après un bilan pré-thérapeutique complet.

a. Les voies d'abord :

Introduit par Childers en 1993, le traitement cœlioscopique des cancers de l'endomètre comble les insuffisances de la voie vaginale exclusive en permettant, à l'instar de la laparotomie, d'effectuer l'évaluation abdominale et les lymphadénectomies et pour réaliser l'hystérectomie ou assister une hystérectomie vaginale [239]. Il avait déjà montré dans sa série préliminaire que cette approche était possible même à des âges avancés [240].

Plusieurs études récentes ont comparé le traitement standard par laparotomie et par laparoscopie : 2 sont rétrospectives [241,242], 1 est prospective [243] et 1 est randomisée [244]. Les résultats de ces études sont concordants et montrent que, par rapport à la laparotomie, l'approche laparoscopique offre : une durée opératoire supérieure, des données opératoires équivalentes (pertes sanguines, nombre de

ganglions réséqués), un séjour postopératoire plus court pour un taux de complications équivalent. À noter toutefois des pertes sanguines réduites et la réduction du taux de complications chez les patientes obèses [241], pour lesquelles en dehors des obésités morbides l'approche laparoscopique peut constituer la technique de choix. D'autant que, pour toutes ces séries, les taux de survie à 5 ans sont tout à fait équivalents aux traitements par laparotomie. De plus, les coûts, pourvu que l'on utilise un minimum de matériel à usage unique, sont équivalents voire inférieurs à la laparotomie [240,245]. Finalement, Eltabbakh a montré par une étude spécifique que la qualité de vie était améliorée par l'utilisation de l'approche laparoscopique du cancer de l'endomètre [246].

Les ombres à ce tableau résident dans les complications spécifiques de l'approche laparoscopique. Il a été montré que l'utilisation de la laparoscopie dans les cancers de l'endomètre résultait en une plus grande fréquence de cytologie péritonéale positive sans que ce résultat ait influé sur la survie. Il était conseillé dans ce cas d'obturer les trompes par coagulation bipolaire avant toute manipulation utérine [247]. Une étude récente a en fait montré que la positivité de la cytologie était liée à l'utilisation de manipulateur endo-utérin certes utile pour l'hystérectomie. Les taux de positivités des cytologies de patientes opérées par laparotomie ou par laparoscopie sans manipulateur sont comparables [248].

Dans les formes à risque élevé de rechute, l'approche laparoscopique n'est pas recommandée car l'effraction utérine ou ganglionnaire favorise le risque de rechute sur le trajet des trocars. On sait que le type 2 de l'endomètre est agressif et qu'une effraction utérine ou ganglionnaire en cours de dissection favorise leur survenue. L'approche laparoscopique n'est peut-être pas à recommander dans ces cas : préférer la laparotomie [249].

Dans notre série, la voie d'abord était la laparotomie médiane sous ombilicale

chez toutes les patientes.

b. L'étendue du geste chirurgical

• **Le bilan péritonéal et la cytologie**

Ils font partie de la classification FIGO. Cette exploration peut porter l'indication d'une lymphadénectomie iliaque et aortique quand il existe une atteinte extra-utérine. Elle est d'autant plus nécessaire dans les adénocarcinomes séropapillaires [250].

• **L'annexectomie**

Les trompes distales seront clippées avant la chirurgie afin de diminuer le risque de dissémination péritonéale [250].

Dans notre série, L'annexectomie était réalisée chez toutes les patientes opérées.

• **L'hystérectomie**

L'hystérectomie doit être totale car l'atteinte microscopique du col dans les stades I est de 5 à 15 % [250,251]. La résection du paramètre peut se discuter chez des patientes jeunes en bon état général et présentant une atteinte macroscopique du col. L'indication d'hystérectomie élargie doit être cependant discutée en fonction des antécédents médicaux et d'éventuel traitement radiothérapique adjuvant [250,251]. Pour les stades III et IV, il y a une indication éventuelle de cytoréduction qui doit également être discutée en fonction du terrain médical [250]. Dans les stades IVB, Bristow et al. ont pu réaliser une cytoréduction maximale (tumeurs résiduelles dont le diamètre maximal est inférieur à 1 cm) dans la moitié des cas. La survie était 34 mois chez les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie optimale contre 11 mois dans le cas contraire [252].

Dans notre série, L'hystérectomie était réalisée chez toutes les patientes opérées.

• **La colpectomie**

Elle n'est pas nécessaire chez les patientes qui n'ont pas d'atteinte macroscopique du vagin [251]. En effet Tamussino et al. ont retrouvé aucun envahissement

microscopique vaginal chez 24 patientes ayant eu une colpohystérectomie radicale alors qu'elles n'avaient aucun envahissement vaginal clinique en préopératoire [253].

Dans notre série, la Colpectomie était réalisée chez 5 patientes soit 30% qui avaient une extension tumorale au col confirmée par biopsie ou suspectée sur l'IRM.

- **L'omentectomie**

L'exploration de l'épiploon avec réalisation d'une omentectomie en cas de lésions suspectes. En l'absence de lésions macroscopiques, de nombreux auteurs recommandent de réaliser une omentectomie dans le type 2 de l'endomètre, notamment les formes papillaires séreuses [254]

Dans notre série, 8 patientes ont bénéficié d'omentectomie soit 47% et 2 patientes ont bénéficié même d'une appendicectomie (carcinome séreux papillaire).

- **La stadification chirurgicale**

La chirurgie de cancer de l'endomètre en général a été marquée par une importante désescalade lors des dernières décennies. Ainsi en 1998, la FIGO recommandait la réalisation systématique d'un curage pelvien et lombo-aortique dans tous les cas de cancers de l'endomètre [255]. En 2000 il a été suggéré de ne réaliser le curage qu'en cas de cancers à haut risque [256], puis en 2008, 2 études prospectives randomisées et une méta-analyse [257,258] ont démontré l'absence de bénéfice en termes de survie à la réalisation d'un curage pelvien dans les cancers de type endométrioïde de grade 1 et 2 selon la classification FIGO, avec un envahissement de moins 50% de l'épaisseur du myomètre et un diamètre tumoral inférieur à 2 cm [257,259], ces cancers sont à considérer comme étant à faible risque de métastases ganglionnaires. Tous les autres cas sont en principe éligibles à une lymphadénectomie. En fait, si le taux de métastases ganglionnaires atteint les 45% en cas d'invasion myométriale profonde, il ne dépasse pas les 3% en cas d'atteinte superficielle. L'atteinte

ganglionnaire est également influencée par le type et le grade de la tumeur. Ainsi, le risque de métastases ganglionnaires est de 18% dans les cancers de type endométrioïde de grade 3 qui sont considérés chez la plupart des auteurs parmi le groupe de cancer de type II, versus 3 et 9% dans les grades 1 et 2 respectivement [260]. Par ailleurs, plusieurs études ont démontré que la lymphadénectomie réalisée dans le cadre de la stadification chirurgicale du cancer de l'endomètre était associée à un nombre significatif de complications per- ou postopératoires allant jusqu'à 27% des cas [261]. Ces constatations ont abouti à une mise à jour des référentiels sur la stratégie chirurgicale du cancer de l'endomètre notamment en ce qui concerne les indications du curage ganglionnaire [262]. Pour l'évaluation pré opératoire du stade, l'IRM est considérée comme étant l'examen de choix recommandé par l'INCa.

La stadification chirurgicale doit faire partie du traitement du cancer de l'endomètre, sous la forme d'une évaluation péritonéale type ovaire assortie d'une lymphadénectomie pelvienne complétée par une dissection para-aortique en cas de ganglions pelviens positifs, de groupe à risque : IC profond, grade 3, histologie non endométrioïde (papillaire séreuse en particulier), atteinte annexielle ou intra-abdominale, surtout lorsque les conditions techniques sont favorables c'est-à-dire sans risque opératoire ajouté [249].

Dans notre série, 16 patientes ont bénéficié d'une lymphadénectomie pelvienne soit 94% dont 9 patientes ont bénéficié même d'une lymphadénectomie para aortique, soit 53%, les autres n'ont pas bénéficié de curage ganglionnaire et la cause non mentionnée sur le compte rendu opératoire.

Donc pour le type II, il faut réaliser :

- une hystérectomie+annexectomie bilatérale +/- colpectomie
- un curage ganglionnaire pelvien et lombo-aortique

- omentectomie
- cytologie avec biopsies péritonéales

c. Les complications de la chirurgie :

• Les complications per opératoire :

Favorisées par l'obésité, le stade avancé de la maladie, et l'irradiation préopératoire.

Elles sont représentées essentiellement par les complications hémorragiques (plaies des veines profondes, de la veine iliaque, ou de la veine rénale gauche), plus rarement par des plaies de la vessie ou de l'uretère qui doivent être réparées immédiatement, et plus exceptionnellement des plaies du rectum qui guérissent parfaitement après une suture en deux plans [263].

• Les complications post opératoires :

Elles sont dominées par les hématomes, les lymphocèles, les fistules urinaires, et les sténoses urétérales.

- Les lymphocèles [264]:

Ce sont des complications liées à la lymphadénectomie. Il s'agit d'un épanchement lymphatique sous péritonéale, plaqué contre la paroi pelvienne qui peut entraîner, en cas de volume important, une compression vésicale ou urétérale et s'enkyster progressivement.

- Fistules urinaires [265] :

Leur fréquence est de 1.5%. Elles sont d'autant plus fréquentes que l'exérèse paramétriale est plus importante.

Elles surviennent en règle entre le 10 et 15^{ème} jour du post opératoire.

Elles sont représentées essentiellement par les fistules vésico-vaginales dues à la Colpohystérectomie, et beaucoup plus exceptionnellement les fistules urétérales de l'uretère pelvien dues à la lymphadénectomie.

- Sténoses urétérales [265] :

Elles constituent la 2^{ème} grande complication urinaire et posent un problème diagnostique et thérapeutique. Elles peuvent survenir dans les suites immédiates du post opératoire ou se constituer plus tardivement ce qui pose un problème de leur diagnostic étiologique. La sténose survient en général au niveau de la partie terminale de l'uretère pelvien.

- Autres complications :

- Incontinence urinaire transitoire dans les suites immédiates de la Colpohystérectomie élargie et qui est rapidement résolutive.
- Complications du décubitus de toute chirurgie pelvienne : phlébites et embolies post opératoires.

Dans notre série , les suites post opératoires étaient marquées chez une patiente par la survenue d'une thrombose veineuse profonde de la veine jambière jusqu'à la veine fémorale externe gauche à j3 du post opératoire mise sous anticoagulants avec bonne évolution et chez une autre par l'apparition d'une éviscération à j15 du post opératoire pour laquelle elle a été reprise chirurgicalement

Pour le reste des patientes les suites post opératoires étaient simples avec une durée d'hospitalisation post opératoire moyenne de 13 jours et des extrêmes de 5 à 32 jours.

1.2. Radiothérapie

Elle occupe une place importante dans la diminution des récurrences locorégionales. Elle peut être préopératoire, post opératoire, ou exclusive pour les

malades inopérables. On distingue deux techniques : radiothérapie externe, et radiothérapie interne ou curiethérapie.

a. Radiothérapie externe [266] :

Elle utilise des photons X de très haute énergie des accélérateurs linéaires des particules et permet des irradiations relativement homogènes de volumes larges. Les volumes cibles sont définis en fonction de la stratégie thérapeutique et de l'étendue de la maladie ; ils peuvent être pelviens, pelvien et lombo-aortique, ou abdominal

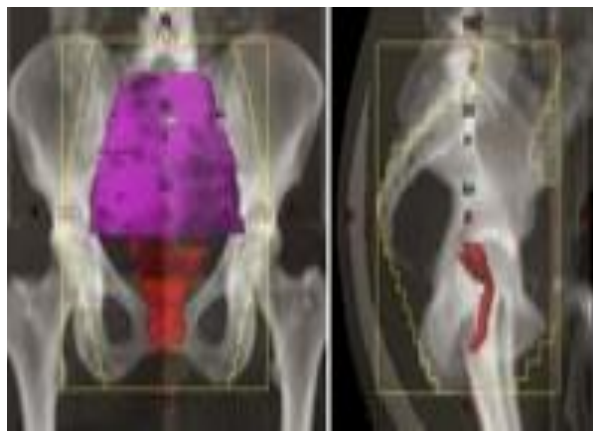


Figure 26 : Champs d'irradiation pelviens pour la radiothérapie externe post opératoire du cancer de l'endomètre [267]

b. Curiethérapie [266]:

Consiste à appliquer une source isotopique radioactive (Césium 137 ou Iridium 192) au contact de la lésion.

Elle est généralement endocavitaire (vaginale et/ou utérine), parfois interstitielle. Elle peut être appliquée à des sources conventionnelles à bas débit (10 Gy/j), ou plus récemment, à haut débit de dose (10 Gy/min).

La curiethérapie peut être prophylactique et associée à la chirurgie, ou à visée curative et le souvent associée à la radiothérapie transcutanée.

c. Stratégie thérapeutique :

- L'irradiation préopératoire dans le cadre d'un traitement radio-chirurgical :

L'irradiation préopératoire sous forme d'une curiethérapie utéro-vaginale a été abandonnée dans les stades I du cancer de l'endomètre qu'il soit de type I ou de type II car elle ne modifie pas la survie [267].

- L'irradiation adjuvante post opératoire :

Après la chirurgie, la radiothérapie complémentaire est décidée en fonction des facteurs pronostiques, du stade de FIGO, du grade cytologique, et de l'état général de la patiente.

Elle a pour but la prévention des récurrences pelviennes et vaginales et la stérilisation d'éventuels foyers au niveau de la cicatrice vaginale. La seule prévention des récurrences vaginales ne justifie que la curiethérapie à dose de 50 à 60 Gy, la prévention des récurrences pelviennes (vaginales et latéro-pelvien) utilise la radiothérapie pelvienne externe à dose de 45 à 50Gy. L'association de la curiethérapie et l'irradiation externe n'est pas justifiée car morbidité inacceptable en regard de son bénéfice thérapeutique discutable.

Dans les cas à haut risque (stade IC ou stade I grade 3 ou envahissement ganglionnaire ou péritonéal ou type 2 histologique), la radiothérapie externe est potentiellement indiquée [268] avec curiethérapie de surimpression pour certains équipes.

L'irradiation abdominale totale [269] est proposée dans les formes séro-papillaires en raison du risque d'extension péritonéale, les doses recommandées sont 30 Gys en 20 fractions à raison de 5 fraction par semaine.

- L'irradiation exclusive :

Lorsqu'elle est utilisée à titre thérapeutique exclusive, la radiothérapie consiste en une irradiation externe pelvienne (35 à 40 Gy) suivie de curiethérapie endo utérine à compléter une dose totale de 80 Gy à la tumeur.

Chez les malades présentant une contre indication opératoire, l'association de la radiothérapie externe et la curiethérapie donne des résultats satisfaisants bien qu'inférieurs à ceux observés chez les patientes opérées [270].

Pour les malades inopérables du fait de leur tumeur, le traitement est le plus souvent palliatif associant une irradiation externe et un traitement médical [271].

d. Complications de la radiothérapie :

Elles sont liées à la dose délivrée et le volume irradié [272]. Elles surviennent dans 10 à 15% après curiethérapie et sont à type de rectite, cystite, vulvo-vaginite avec dyspareunie, ainsi que la constitution d'une fibrose modérée.

Elles sont plus sévères avec des séquelles chroniques après la radiothérapie externe, et sont représentées essentiellement par les complications osseuses et digestives.

1.3. La chimiothérapie :

Elle ne s'applique qu'aux stades avancés ou métastatiques, aux récidives et à titre adjuvant aux formes séropapillaires [273].

Elle repose sur l'utilisation de sels de platine, de la doxorubicine, ou de combinaisons comportant l'association de ces deux classes de drogues, ou avec un agent alkylant.

Une étude randomisée utilisant la doxorubicine en adjuvant pour des patientes avec des facteurs de mauvais pronostic n'avait pas retrouvé de diminution des récidives à 5 ans [274]. Burke et al. ont traité les patientes à haut risque (grade 2 avec une invasion myométriale supérieure au tiers, grade 3, maladie extra-utérine complètement réséquée,

ou séropapillaires ou tumeur à cellules claires) par l'association de cyclophosphamide, doxorubicine et cisplatine. Le taux de survie à 3 ans était de 82 % pour les patientes qui avaient une maladie intra-utérine contre 46 % pour celles qui avaient une extension extra-utérine [275]. Fujimura et al. ont comparé l'association de cyclophosphamide, doxorubicine et cisplatine à l'etoposide associé au cisplatine mais n'ont pas retrouvé de différence [276]. Le problème du traitement des séropapillaires serait une chimiothérapie type ovaire surtout en cas cytologie péritonéale positive en pondérant cette indication en fonction de l'âge et de l'état général des patientes.

En phase métastatique, la chimiothérapie est utilisée soit en mono chimiothérapie, soit en poly chimiothérapie avec des taux de réponse plus élevés sans aucun impact sur la survie [277, 278].

La chimiothérapie adjuvante est indiquée dans la forme séropapillaire, et en addition à la radiothérapie dans les formes à haut risque [279].

1.4. L'hormonothérapie :

Elle repose sur l'utilisation des progestatifs de synthèse (acétate de médroxyprogestérone et caproate d'hydroxyprogestérone), ou plus récemment d'anti-œstrogène (tamoxifène), et en cours d'évaluation l'utilisation des agonistes de LH RH pour les formes avancées ou métastatiques [280,281].

La première indication de l'hormonothérapie dans le traitement du cancer de l'endomètre a été dans la prise en charge des formes métastatiques avec récepteurs hormonaux positifs. Elle est proposée lorsqu'aucune autre méthode n'est possible mais elle n'a aucune place dans le traitement adjuvant du cancer de l'endomètre de type II [282].

L'utilisation de l'hormonothérapie à titre adjuvant n'a pas de bénéfice en terme de survie globale [283,284]

Dans notre série, six patientes ont bénéficié d'une radio-curiethérapie associée à la chimiothérapie (observations 6, 7, 11, 15, 16, 17). Cinq patientes : une chimiothérapie adjuvante (observations 5, 12, 13, 14, 18). Trois malades : une radio-chimiothérapie (observations 1, 2, 9) et une seule patiente radiothérapie externe adjuvante (observ 4). Le traitement adjuvant a été refusé par 2 patientes (observation 3 : radiochimiothérapie et observation 10 : chimiothérapie).

2. Indications thérapeutiques [285–286] :

La FIGO souligne que la chirurgie doit rester le traitement de première ligne du cancer de l'endomètre. Lorsque la patiente est opérable, le traitement repose sur la chirurgie radicale associée à des traitements adjuvants en fonction du stade et d'autres facteurs clinicopathologiques.

Nous parlerons des indications en général, tout en précisant les particularités du type II selon deux référentiels.

A Référentiel Rrc ra (Réseau Espace santé cancer Rhône-Alpes)

3.1. Stade I :

Environ 75% des patients présentent une maladie de stade I et peuvent être subdivisés en trois catégories de risque en ce qui concerne la rechute et la survie:

Tableau 16 : Classification pronostique des tumeurs de l'endomètre selon l'ESMO (european society for medical oncology) [287].

Risque bas	Risque intermédiaire	Risque élevé
Stades IA/T1a, grade 1 ou 2 (type I histologique)	Stade IA/T1a, grade 3 (type I histologique) Stade IB/T1b, grade 1 ou 2 (type I histologique)	Stade IB/T1b, grade 3 (type I histologique) Stade IA–B/T1 (type 2 histologique) Stade I/T1 présentant des emboles lymphatiques*

*Ajout aux recommandations de l'ESMO ; IA/T1a : tumeur limitée à l'endomètre ou ne dépassant pas la moitié du myomètre ; IB/T1b : tumeur envahissante la moitié du myomètre ou plus de la moitié du myomètre.

Type 2 [287]

Pour les carcinomes à cellules claires ou papillaires séreux :

- Une hystérectomie totale avec salpingo-ovariectomie bilatérale, une lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique, une omentectomie infracolique, une cytologie et biopsies péritonéales sont recommandées
- Une radiothérapie externe pelvienne conformationnelle (45Gy) postopératoire est recommandée
- Une curithérapie vaginale de surimpression est proposée
- Une chimiothérapie intraveineuse adjuvante séquentielle est possible selon le schéma du RTOG (2 cures de cisplatine J1-J25 50mg/m² concomittant + 4 carbo taxol adjuvant) Décision à prendre en RCP.

Pour les carcinosarcomes

- Une hystérectomie totale avec salpingo-ovariectomie bilatérale, une lymphadénectomie pelvienne et une cytologie et biopsies péritonéales sont recommandées.
- Curage lombo-aortique si N+ pelvien
- Une radiothérapie externe pelvienne conformationnelle (45Gy) postopératoire est recommandée
- Une chimiothérapie intraveineuse adjuvante séquentielle et une curiethérapie vaginale de surimpression peuvent être discutées en RCP.

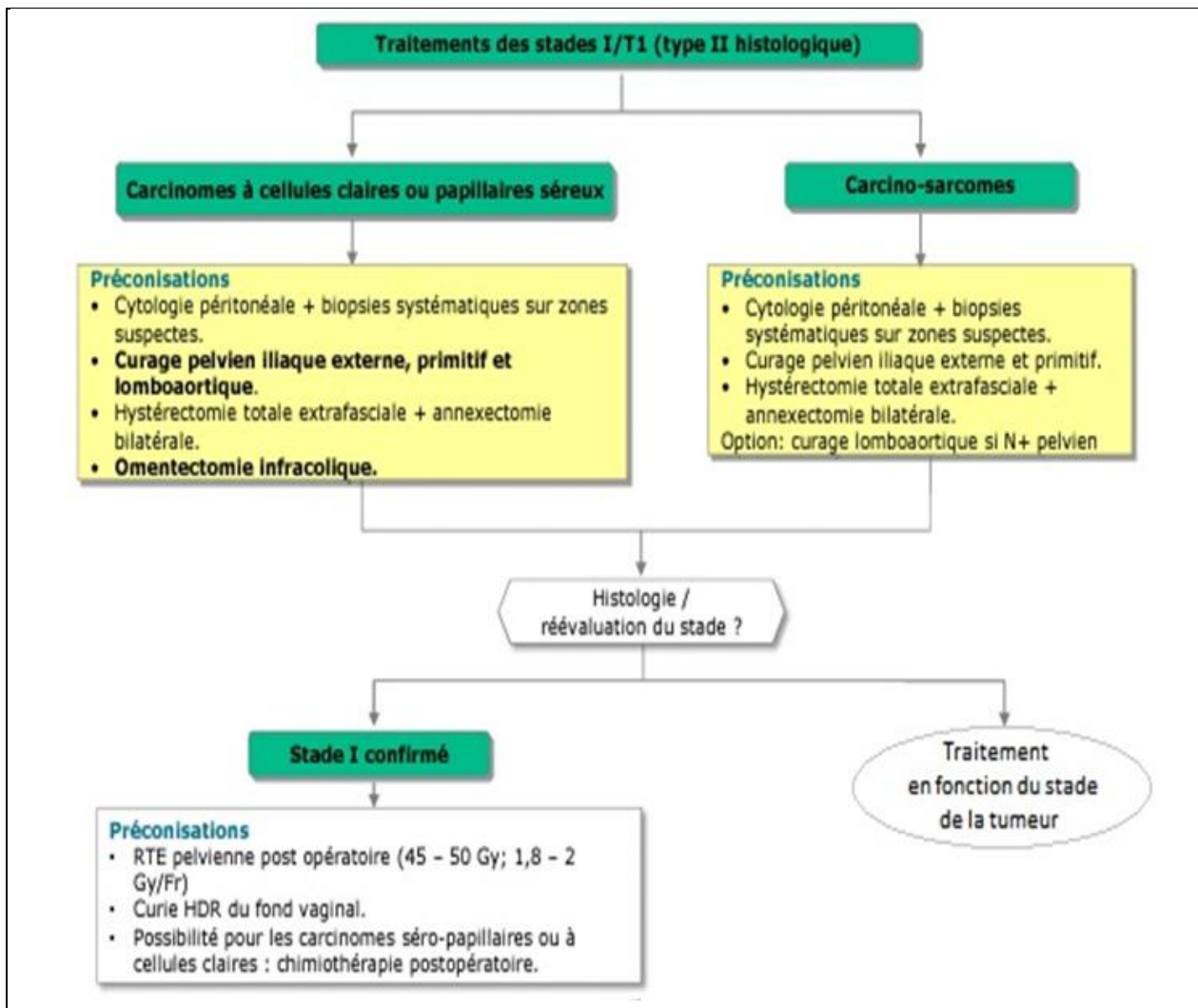


Figure 27 : Traitement du stade I du cancer de l'endomètre de type II [288]

3.2. Stade II atteint du stroma cervical [289]

- Une hystérectomie totale avec salpingo-ovariectomie bilatérale est recommandée
- L'hystérectomie sera simple ou élargie, avec ou sans colpectomie, en fonction des caractéristiques de la tumeur avec objectif d'obtenir des marges saines
- Une lymphadénectomie pelvienne est recommandée
- Pour le type 2 histologique, une omentectomie infracolique, une lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique, une cytologie et des biopsies péritonéales doivent être réalisées

- Une radiothérapie externe pelvienne conformationnelle (45Gy) postopératoire associée à une curiethérapie vaginale postopératoire à haut débit de dose est recommandée
- Une chimiothérapie intraveineuse adjuvante séquentielle peut être discutée en complément de la radiothérapie en RCP.

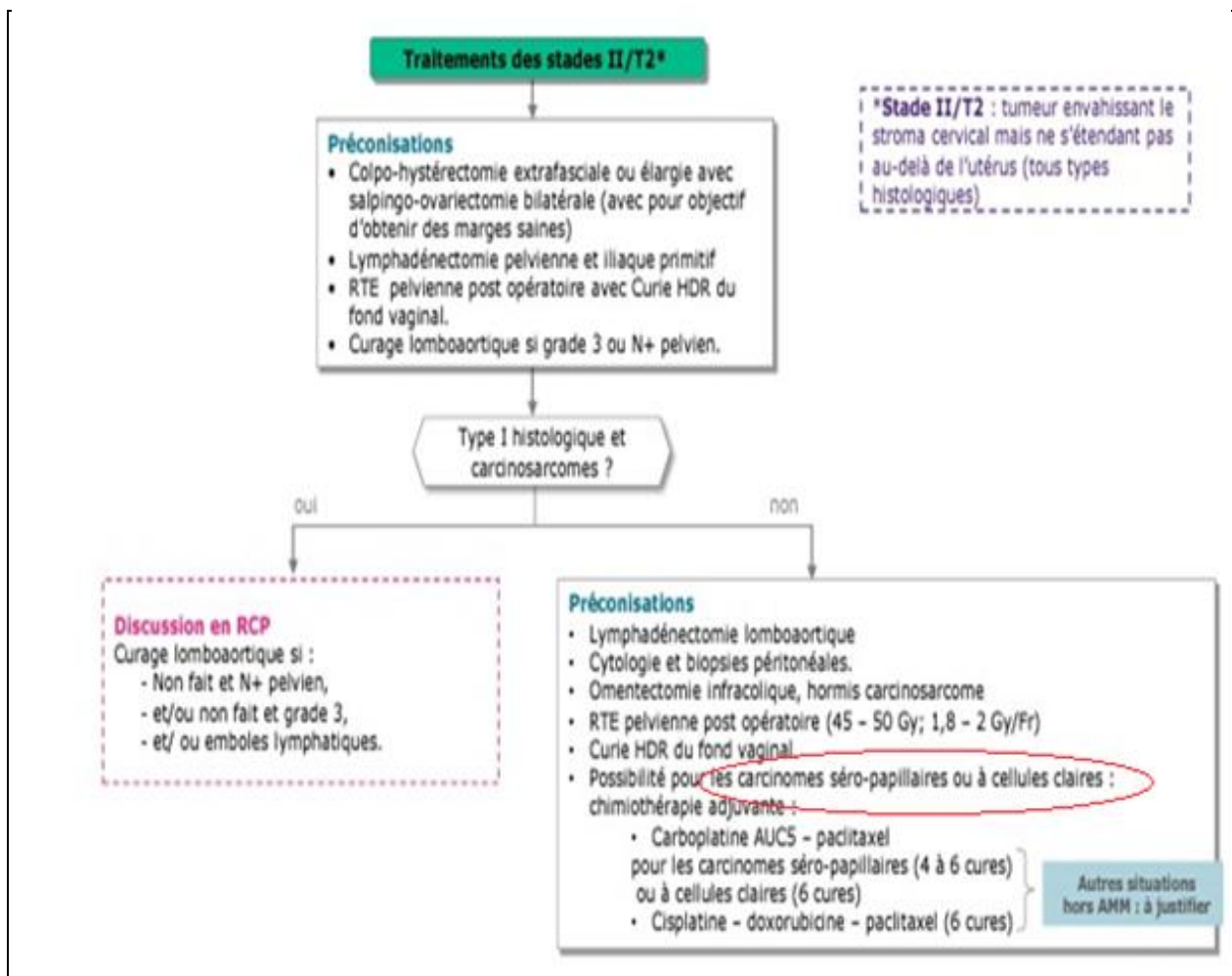


Figure 28 : Traitement du stade II du cancer de l'endomètre de tous types histologiques

[288]

3.3. Stade III

a. Atteinte de la séreuse et/ou des annexes [289]

- Une hystérectomie totale avec salpingo-ovariectomie bilatérale, une omentectomie infragastrique, une lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique et une cytologie péritonéale sont recommandées
- En cas d'atteinte isolée de la séreuse, une radiothérapie externe pelvienne conformationnelle (45Gy) postopératoire associée à une curiethérapie postopératoire à haut débit de dose sont recommandées.
- En cas d'atteinte cervicale, une curiethérapie postopératoire à haut débit de dose est recommandée
- En cas d'atteinte annexielle, une chimiothérapie intraveineuse adjuvante séquentielle est recommandée

b. Atteinte vaginale et/ou paramétriale [289]

- Le traitement par radiothérapie exclusive est privilégié.
- Une stadification ganglionnaire lombo-aortique pré-thérapeutique peut être discutée
- Une radiothérapie externe pelvienne conformationnelle (45Gy) suivie d'une curiethérapie utéro-vaginale (15Gy) est recommandée
- Une chimiothérapie intraveineuse concomitante est proposée par analogie au cancer du col de l'utérus
- Une chirurgie de la tumeur primaire doit être discutée en cas de réponse incomplète.

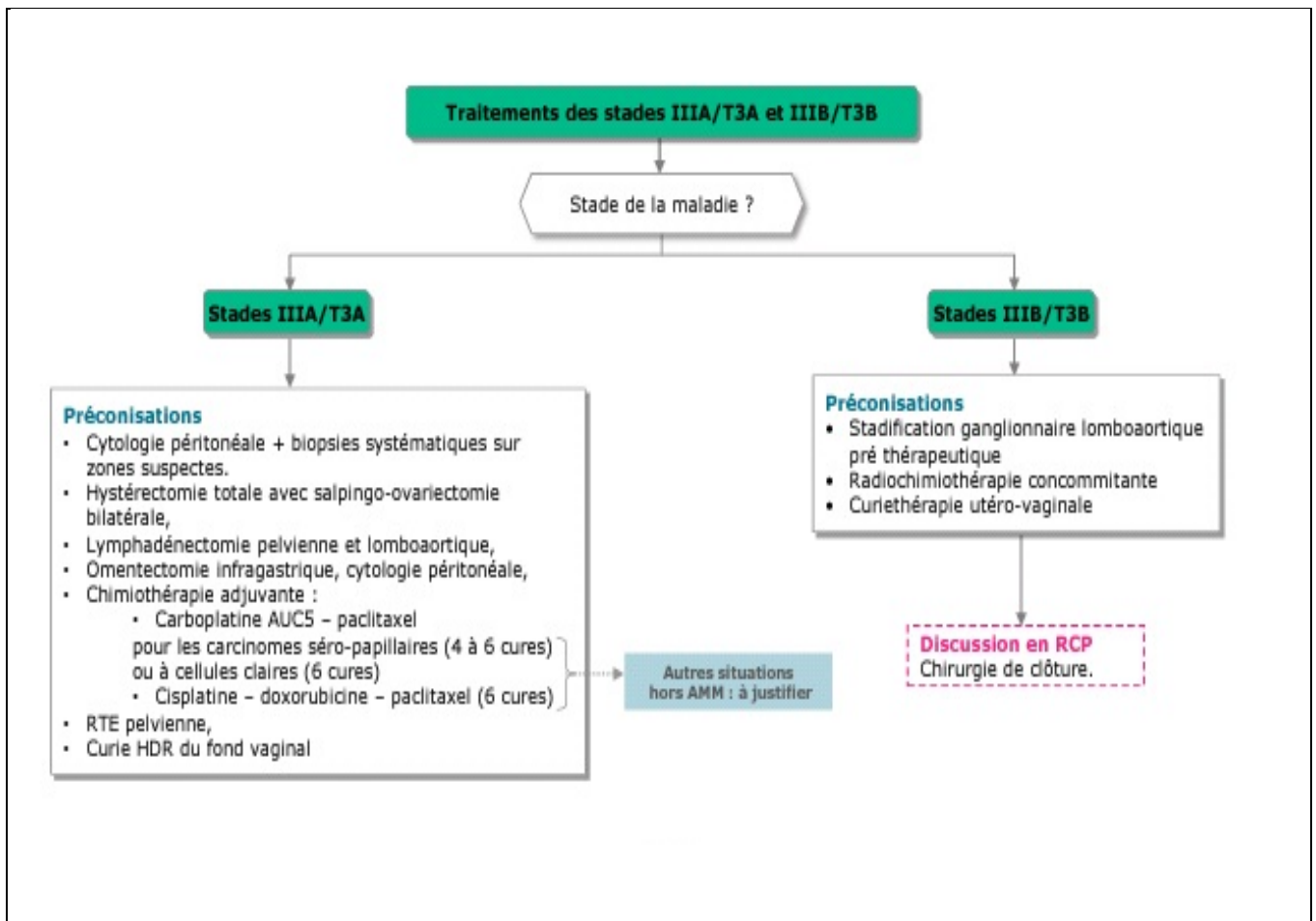


Figure 29 : Traitement du stade IIIA et IIIB du cancer de l'endomètre de tous types histologiques [288]

c. Atteinte ganglionnaire histologique [289]

- Si le stade IIIC (N1 TNM) est défini sur la base d'une lymphadénectomie pelvienne, une lymphadénectomie lombo-aortique immédiate ou différée est recommandée selon l'état de la patiente et les possibilités chirurgicales.
- Si découverte histopathologique après stadification complète (pelvienne et lombo-aortique), une radiothérapie externe conformationnelle (45Gy), postopératoire (pelvienne au stade IIIC1 (N1 TNM), pelvienne et lombo-aortique au stade IIIC2 (N1 TNM)), suivie d'une curiethérapie à haut débit de dose, sont recommandées.
- Une chimiothérapie intraveineuse adjuvante séquentielle doit être discutée

C.1. atteinte ganglionnaire pelvienne à l'imagerie

- Il s'agit d'une discussion RCP
- Un traitement chirurgical premier comportant une hystérectomie totale avec salpingoovariectomie bilatérale, une exérèse ganglionnaire pelvienne et un curage lombo-aortique à visée thérapeutique si faisable est recommandée.
- Une radiothérapie externe pelvienne conformationnelle (45Gy) suivie d'une curiethérapie vaginale sont recommandées
- Une chimiothérapie intraveineuse adjuvante séquentielle peut être discutée

C.2. atteinte ganglionnaire lombo-aortique +/- pelvienne à l'imagerie

- La radiothérapie externe pelvienne et lombo-aortique conformationnelle (45Gy) suivie d'une surimpression ganglionnaire et d'une curiethérapie utéro-vaginale sont recommandées.
- Si les conditions sont favorables pour une chirurgie, un traitement chirurgical premier, comportant une hystérectomie totale avec salpingo-ovariectomie bilatérale et une lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique à visée thérapeutique, est recommandé.
- Une radiothérapie externe pelvienne et lombo-aortique conformationnelle (45GY) et une curiethérapie vaginale post-opératoires sont recommandées.
- Une chimiothérapie intraveineuse séquentielle doit être discutée
- Soit il est aussi possible de proposer une chimiothérapie première, suivie de la chirurgie, et avec une radiothérapie.

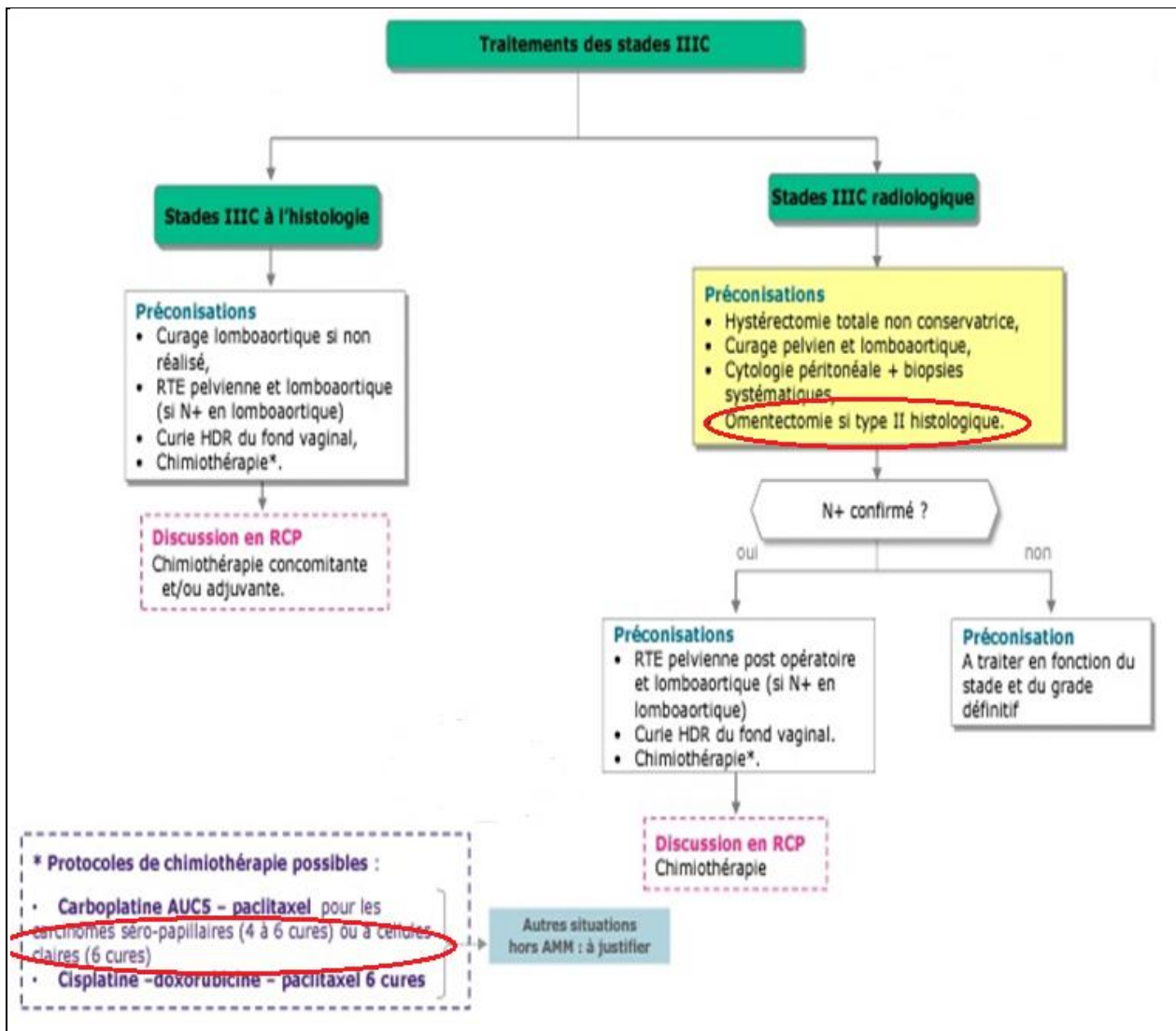


Figure 30 : Traitement du stade IIIIC du cancer de l'endomètre de tous types histologiques [288]

3.4. Stade IV

a. Atteintes vésicales ou intestinales [289]

- une radiothérapie externe pelvienne conformationnelle (45GY) suivie d'une curiethérapie sont recommandées
- une chimiothérapie intraveineuse concomitante doit être discutée par analogie au cancer du col de l'utérus
- une exentération pelvienne à visée curative peut être discutée en cas d'échec de l'irradiation.

b. Atteintes intra-abdominales y compris les ganglions inguinaux [289]

- une chirurgie de cytoréduction complète à visée curative identique à celle réalisée dans le cancer de l'ovaire est recommandée uniquement en cas de carcinose péritonéale résécable sans métastase à distance.
- une chimiothérapie intraveineuse est recommandée.
- une hormonothérapie est recommandée en cas de récepteurs hormonaux positifs ou de maladie lentement évolutive.
- une radiothérapie externe conformationnelle sur la tumeur primitive est recommandée selon la localisation des lésions. Elle consiste à conformer le volume irradié au plus près du volume cible anatomo-clinique afin de pouvoir délivrer au volume tumoral une dose plus élevée tout en préservant mieux les tissus voisins des effets secondaires.
- en cas de stade IVB défini par une atteinte inguinale isolée, une adénectomie complémentaire du traitement adaptée à l'extension locorégionale est recommandée si possible ou sinon une radiothérapie inguino-crurale.
- soit il est aussi possible de proposer une chimiothérapie première, suivie de la chirurgie, et avec une radiothérapie.

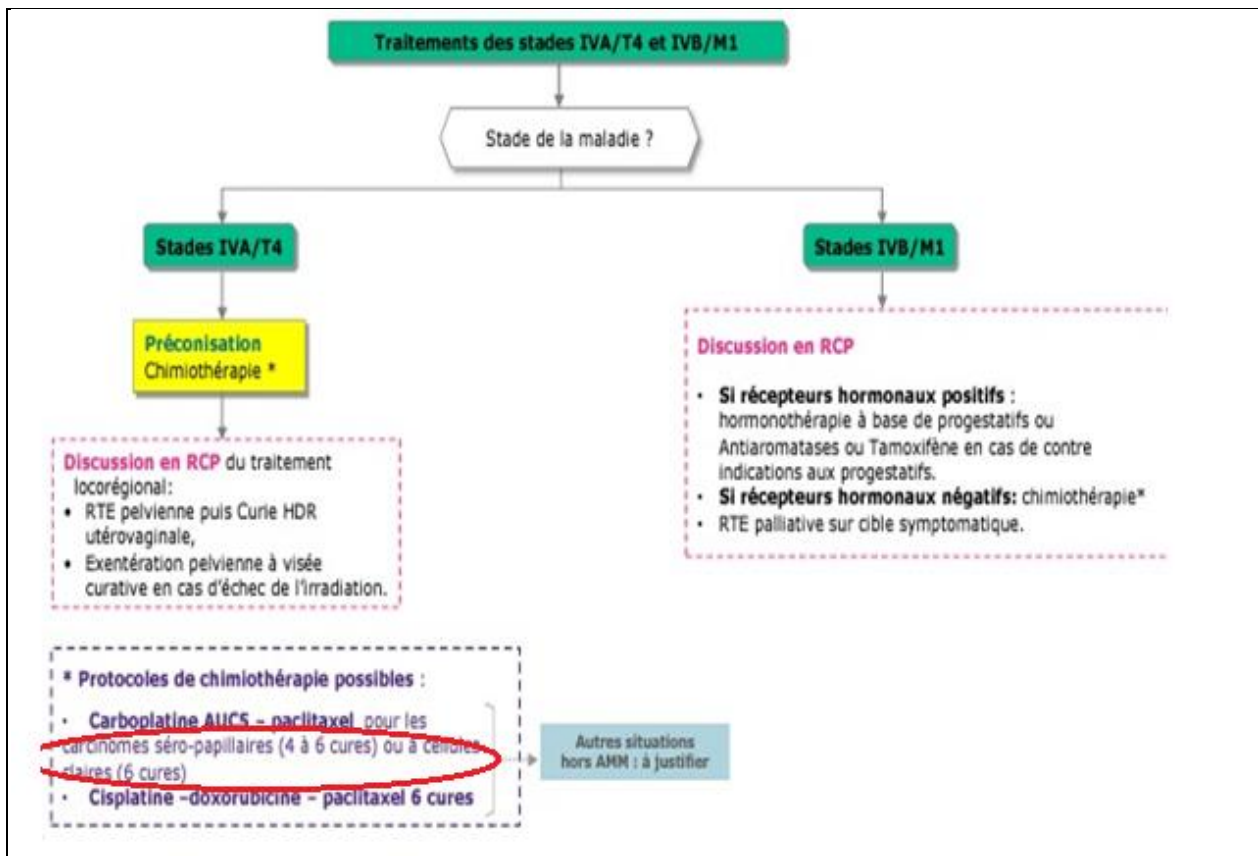


Figure 31 : Traitement du stade IV du cancer de l'endomètre de tous types histologiques

[288]

B le traitement selon les recommandations de la NCCN :

Selon les dernières recommandations de la CNCC (*National Comprehensive Cancer Network*), la conduite à tenir devant les cancers de l'endomètre de type II : réaliser un dosage du marqueur tumoral CA-125 (toutefois optionnel) ainsi qu'une imagerie (IRM), ensuite, administrer un traitement initial fait de HT + AB ainsi qu'une évaluation chirurgicale du stade, avec une réduction tumorale maximale. Enfin, le traitement adjuvant variera selon le stade.

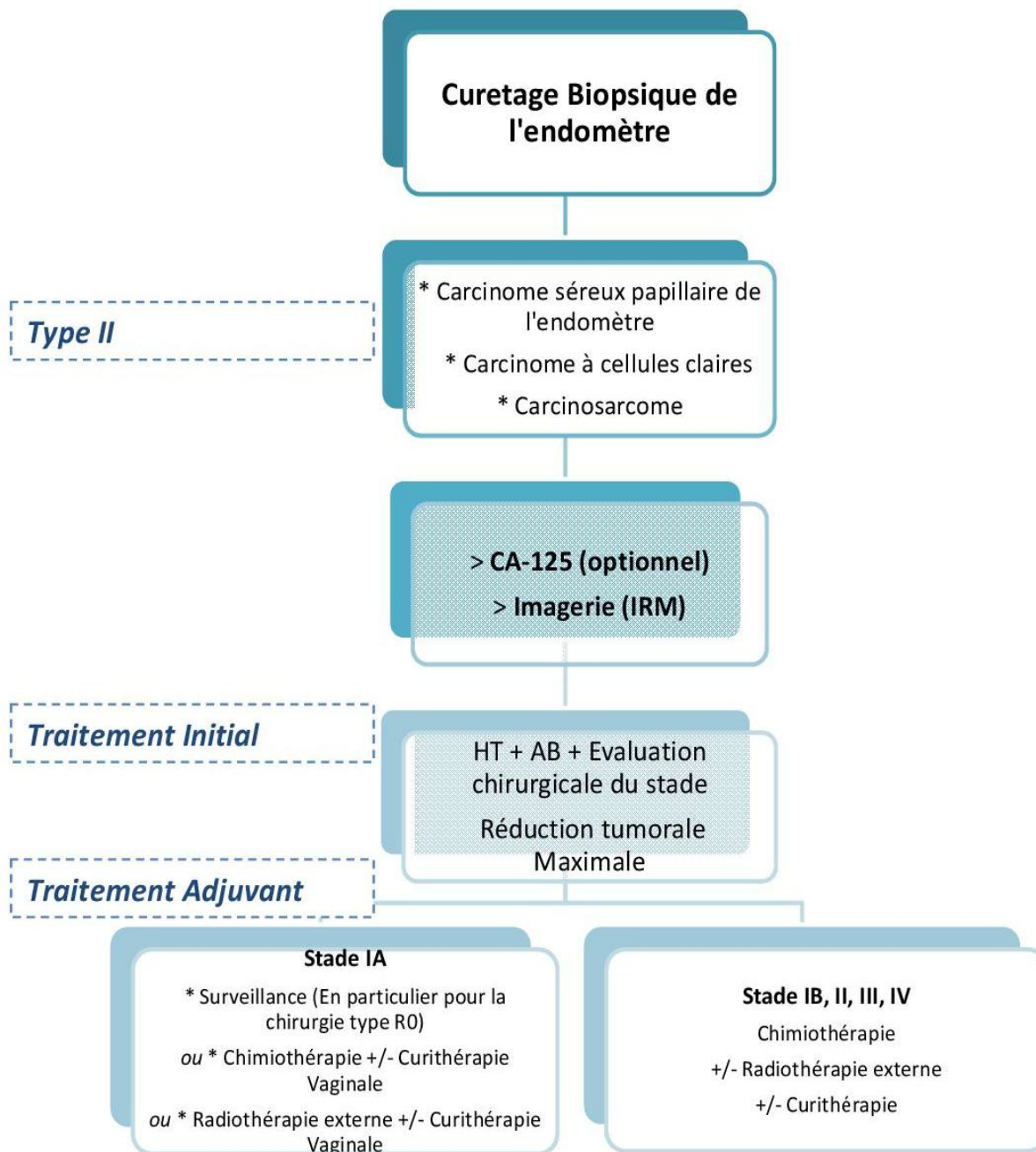


Figure 32 : prise en charge du cancer de l'endomètre selon la NCCN [290]

Dans notre série, toutes nos patientes ont bénéficié d'une chirurgie sans dosage de CA125, puis le traitement adjuvant a été décidé au staff RCP.

VII. PRONOSTIC ET FACTEURS PRONOSTIQUES :

L'étude des facteurs pronostiques cherche à évaluer le risque de dissémination métastatique et de récurrences locorégionales de ces tumeurs. Leur identification permet de mieux comprendre l'évolution de la maladie et fournit des éléments importants d'aide à la décision thérapeutique. Les facteurs pronostiques sont étudiés selon leur influence sur la survie globale et sur les délais entre la fin du traitement et la première récurrence locorégionale ou métastatique.

La validation d'un facteur pronostique pour son utilisation en pratique clinique nécessite que la valeur pronostique du facteur soit confirmée en analyse multivariée et qu'elle soit indépendante des facteurs déjà identifiés.

1. Caractéristiques des patientes :

1.1. Age:

La majorité des études retrouvent l'âge de la patiente au moment du diagnostic comme facteur pronostique [291, 292, 293]. La survie globale et la survie sans récurrence sont significativement associées à l'âge.

D'après OULDAMER et al [294]. Les patientes âgées de 80ans ou plus pour qui un cancer de l'endomètre vient d'être diagnostiqué, ont une probabilité de survie inférieure à celle des patientes de 65-79ans en raison d'une prise en charge inadaptée (pas assez agressive) ou de moins bonne qualité.

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 de haut grade [295].

1.2. Statut ménopausique :

C'est un facteur indépendamment lié au pronostic [296].

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

1.3. Facteurs raciaux

La survie chez les femmes noires atteintes de cancer de l'endomètre est significativement plus mauvaise que chez les femmes blanches [298]. L'origine ethnique modifierait la survie avec une évolution plus favorable dans le type caucasien [299].

Les autres caractéristiques histologiques associées à un mauvais pronostic (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 [300].

Les femmes noires développeraient plus de carcinomes de haut grade (carcinomes séreux, à cellules claires, carcinosarcomes) [299].

2. Facteurs pronostiques cliniques et chirurgicaux

2.1. Stadification de la FIGO révisée en 2009 (voir annexes)

Toutes les études identifient le stade FIGO au moment du diagnostic comme le facteur pronostique le plus important quelque soit le type histologique. C'est un facteur prédictif de survie globale et de survie sans récurrence. Le pronostic est d'autant plus défavorable et la survie d'autant plus diminuée, que le stade FIGO est avancé.

La survie à 5 ans est entre 77 et 93% au stade I (tumeur localisée à l'utérus) [301], 36 à 56% au stade III (extension locorégionale) et 22% au stade IVA (métastatique) [302].

FANNING [303] 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.

Les stades tumorales retrouvés dans notre série selon la classification de la FIGO sont 18% pour le stade I, 11% pour le stade II, 30% pour le stade III et 41% pour le stade IV.

2.2. Atteinte ganglionnaire

Elle est retrouvée comme un facteur indépendamment lié au pronostic [305].

Dans l'étude de LURAIN [306], la survie à 5 ans des patientes avec atteinte ganglionnaire est significativement moins bonne que celles dont les ganglions n'étaient pas atteints ou n'ont pas été évalués (54% versus 90%)

L'envahissement ganglionnaire est corrélé aux principaux facteurs histopronostiques [307]. La fréquence de l'atteinte ganglionnaire étant surtout augmentée dans les stades II, les tumeurs de haut grade et lorsque l'infiltration tumorale dépassait les 2/3 du myomètre.

La fréquence de l'envahissement ganglionnaire pelvien varie selon les auteurs de 4.7 à 13% pour les stades I et de 18.8 à 44.8% pour les stades II pour tout type histologique [307].

La survie à 5 ans est de 91% pour les tumeurs envahissant le tiers interne du myomètre et 59% pour les tumeurs envahissant le tiers externe [308]. La présence d'un envahissement ganglionnaire est également un facteur pronostic péjoratif, avec une survie à 5 ans entre 51 et 58% dans les stades FIGO IIIC [302]. Une étude portant sur des carcinomes endométrioïdes 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 [309].

2.3. Cytologie péritonéale

Trois études multivariées retrouvent ce critère comme indépendamment lié au pronostic [310, 311, 312]. La présence d'une cytologie positive est un facteur de mauvais pronostic.

Pour GRIMSHAW [213], la survie à 5 ans est de 83.5% chez les patientes à cytologie péritonéale négative contre 50% en cas de cytologie péritonéale positive.

Dans l'étude de MORROW [314], le risque de récurrence essentiellement extra pelvienne est triplé en cas de cytologie positive.

Il semble bien exister une corrélation entre le degré d'invasion myométriale, le type histologique, l'envahissement ganglionnaire et l'atteinte péritonéale.

Une étude récente de Preyer et al. 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 (carcinomes séropapillaire, à cellules claires et sarcomes) [315].

2.4. Atteinte vasculaire

L'invasion de l'espace vasculaire dans la pièce d'hystérectomie est un facteur de pronostic défavorable lié à la profondeur de l'invasion myométriale et à l'agressivité tumorale [300].

Le risque de récurrence est élevé, nécessitant un traitement adjuvant systématique post chirurgical [316].

2.5. Atteinte extra utérine

Trois études multi variées retrouvent une atteinte extra utérine comme indépendamment lié au pronostic [317, 305,318].

a. Atteinte des ovaires

L'étude de CHEN [319] montre que l'envahissement des ovaires est associé à un pronostic péjoratif tant sur la survie que sur les récurrences locales.

b. Atteinte du pelvis ou des annexes

Sur 382 patientes traitées par chirurgie abdominale avec picking ganglionnaire pelvien et aortique dans 62 % des cas, 40 (10,5 %) avaient une atteinte annexielle dont 12 présentaient une atteinte annexielle isolée (30 %). Le taux de survie à 5 ans sans récurrence des patientes avec une atteinte annexielle isolée était comparable à celui des patientes sans atteinte annexielle (70,9 vs 73,1 %). En analyse multivariée, l'atteinte annexielle isolée n'est pas un facteur pronostique indépendant [320].

Cela ne concorde pas avec l'étude de BOENTE [317] qui 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. Donc les données de la littérature sont contradictoires.

2.6. Diamètre de la tumeur

Une étude multivariée [296] retrouve le diamètre initial de la tumeur comme indépendamment lié au pronostic, avec un pronostic plus péjoratif si la tumeur est volumineuse (>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 [300] 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.

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.

2.7. L'envahissement des marges de résection

Le pronostic est plus péjoratif si les marges de résection sont envahies par le processus tumoral [296].

2.8. Les marqueurs tumoraux

Des taux sanguins élevés de CA125 chez des patientes avec une maladie avancée ou récidivante ont été notés dans environ 62% des cas [318].

2.9. Les récepteurs hormonaux

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. Mais ils sont quasiment absents dans le type II [319].

3. Les données de l'anatomie pathologique

3.1. Le grade histologique :

Le grade histologique est également un facteur pronostique. Les carcinomes de type II sont toujours de haut grade.

3.2. Type histologique de la tumeur

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

Les adénocarcinomes endométriaux ont un pronostic dans l'ensemble favorable avec une survie à 5 ans de 79 à 86% pour les stades I [322].

Le type 2 a un pronostic plus péjoratif avec 69% de survie pour les séro-papillaires et 44% pour les carcinomes à cellules claires, ces cancers étant très rapidement invasifs en profondeur [300].

Les carcinosarcomes ont une survie de 2 ans, avec une survie à 5 ans de 30% (50% pour les tumeurs de stade I). Les récurrences sont plus précoces. Une étude portant sur 137 carcinomes utérins de haut grade a retrouvé une survie globale de 86% dans les carcinomes endométrioïdes de grade 3 et 75% les carcinomes de type II, contre 44% dans les CS [323]. Le facteur pronostic prédominant est le stade au moment du diagnostic, un tiers des cas ayant une extension extra-utérine (FIGO III-IV) [324]. 15 à 60% des patientes diagnostiquées à un stade localisé auraient un envahissement ganglionnaire [325]. Dans les stades I, la présence d'un contingent hétérologue, en particulier rhabdomyosarcomateux a été associée à un pronostic péjoratif [326]. Un contingent sarcomateux supérieur à 25% a également été associé à un mauvais pronostic [327]. Le pronostic n'est pas lié au type histologique du contingent carcinomateux [326].

Les métastases sont le plus souvent constituées du contingent épithélial seul (70% des cas), plus rarement des deux contingents (24%). Les métastases sarcomateuses pures sont moins fréquentes (6%), le plus souvent observées au niveau du péritoine [327]. Les métastases pulmonaires sont rares, mais plus fréquentes que dans les autres carcinomes [323].

3.3. Invasion myométriale

La majorité des études multi variées portées sur le cancer de l'endomètre de tout type histologique retrouve ce facteur avec un pronostic plus défavorable lorsque l'atteinte est qualifiée de profonde. Les études de KADAR, LEMINEN, et SCOTTO [310,

324, 325] 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 récurrences) a été soulignée par tous les auteurs [326]. Dans la série de DESCAMPS [307], 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 type 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.

3.4. La présence d'embolies vasculaires

La présence d'embolies vasculaires est un facteur pronostic péjoratif, associé à la présence d'un envahissement ganglionnaire. Elle est observée dans 35 à 95% des carcinomes de haut grade (type II et grade 3 du type I) [308].

3.5. L'envahissement de l'isthme utérin :

L'isthme utérin (*lower uterine cervix*) est la transition entre le tissu endométrial et endocervical. Une étude récente comprenant 41 cas avec un isthme utérin envahi ne retrouvait pas en analyse multivariée l'envahissement de l'isthme utérin comme un facteur de récurrence locale. Pour Phelan, l'envahissement de l'isthme utérin n'est pas à lui seul une indication de radiothérapie adjuvante [328]. Quelques études seulement retrouvaient comme facteur pronostique l'envahissement de l'isthme utérin [329,330]. Ces études sont cependant critiquables car dans l'étude de Grigsby, l'envahissement de l'isthme utérin n'est en fait pas un facteur pronostique indépendant. Irwin présente une population de 550 patientes qui pour la plupart n'ont pas été stadifiées : seules 2,4 % ont bénéficié d'une lymphadénectomie pelvienne. Mayr a lui aussi une population dont

38 % n'ont pas eu de lymphadénectomie pelvienne. De plus, il décrit 6 récurrences dont la majorité sont survenues chez des patientes présentant un envahissement de l'isthme ou du col utérin mais 1 des patientes avait une tumeur séropapillaire, 3 avaient un envahissement myométrial supérieur au tiers.

DiSaia retrouve 44 % de récurrence chez les patientes ayant un envahissement du col ou de l'isthme utérin contre 13 % pour celles présentant une localisation fundique. Col et isthme ne sont pas discernés et il n'y a pas d'analyse multivariée. D'autres études sont indéniablement nécessaires pour déterminer si l'envahissement de l'isthme utérin est un facteur de récurrence locale.

VIII. LE SUIVI

1. Objectifs

- Détecter les récurrences locales ou à distance
- Détecter les effets indésirables tardifs liés au traitement
- Organiser les soins de support nécessaires
- Permettre un accompagnement social et une aide à la réinsertion professionnelle lorsque cela est pertinent
- Veiller à la qualité de vie

2. Modalités du suivi

Le suivi des patientes traitées pour un cancer de l'endomètre repose sur l'examen clinique +/- les examens complémentaires si signes d'appel

Le rythme de surveillance post-thérapeutique du cancer de l'endomètre préconisé par la majorité des sociétés savantes [355] est le même pour le type I et II du cancer de l'endomètre, sauf la SGO « *Society of Gynecologic Oncologists* » qui propose un rythme de surveillance plus rapproché [337].

Tableau 17 : Le rythme de surveillance des malades traitées pour tumeur de l'endomètre tout type histologique [355]

Examens	Pendant les 5 premières années	Après les 5 premières années
Examen gynécologique avec exploration de la totalité du vagin, les touchers pelviens et la palpation des aires ganglionnaires	Tous les 4 à 6 mois	1 fois par an
Autres examens	Si symptomatologie d'appel	

Toutes nos patientes ont été adressées au centre d'oncologie pour complément de prise en charge thérapeutique et suivi.

a. surveillance clinique

Les sites de récurrences sont locaux (vaginal et pelvien) et/ou à distance (abdomen, poumon, os, cerveau), ces derniers étant les plus fréquents [332,333–336]. La majorité des récurrences survient précocement. Plus de soixante-dix pour cent des récurrences sont diagnostiquées dans les trois ans suivant le diagnostic [332, 335, 336]. Après cinq ans de suivi, plus de 90% des récurrences seraient diagnostiquées [333].

Les rechutes sont symptomatiques dans environ 70% des cas [333, 344, 345]. Les patientes rapportent des saignements vaginaux, des troubles respiratoires, des douleurs abdomino-pelviennes, une asthénie ou une perte de poids [334, 335, 337, 338].

Dans la série de 317 cancers de l'endomètre de SHUMSKY et al., 58,5 et 70% des 53 récurrences étaient diagnostiquées respectivement à deux et à trois ans de la fin du traitement [345]. Soixante-quinze pour cent des récurrences étaient symptomatiques. SMITH et al. ont décrit 71,1% des symptômes parmi 28 récurrences [333]. Dans la série de MORICE et al., comprenant 390 cancers de l'endomètre stade 1 et 2, les symptômes étaient présents dans 81% des récurrences. Parmi les cinq récurrences non symptomatiques, trois étaient diagnostiquées après biopsie du fond vaginal d'aspect anormal [335].

Combiné à des symptômes, l'examen clinique pourrait détecter plus de 80% des récurrences [335, 337, 340]. En l'absence de symptômes, la visite de routine permettrait le diagnostic de récurrences asymptomatique dans 5 à 33% des cas [344].

Les récurrences vaginales sont le plus souvent détectées à l'examen clinique [341,342]. Le saignement vaginal est le symptôme le plus souvent révélateur. Ces récurrences sont par ailleurs le plus souvent curables si elles s'avèrent isolées [337, 338, 340].

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 [333]. Les patientes récidivant de façon métastatique seraient symptomatique dans 70% des cas [337, 338, 343]. La réalisation d'un examen clinique rigoureux lors de chaque visite paraît indispensable. Il devrait logiquement inclure un examen au spéculum, les touchers pelviens, l'examen abdominal, l'exploration des aires ganglionnaires sus-claviculaires et inguinales et une auscultation pulmonaire.

b. Examens complémentaires

- **Frottis vaginal**

Les récurrences locales étant souvent vaginales, l'utilisation du frottis vaginal a souvent été préconisée, cependant, en raison de la faible incidence des récurrences locales après radiothérapie et de leur diagnostic clinique dans près de 80% des cas, les récurrences infracliniques seraient diagnostiquées dans approximativement 1% des cas limitant l'intérêt du frottis vaginal [358, 354, 359].

Par ailleurs, l'utilisation du frottis vaginal est peu efficace dans la détection des récurrences infracliniques du cancer de l'endomètre [344, 339, 341, 347]. Ainsi, 0 à 4% des récurrences asymptomatiques avaient été révélées par le frottis dans la revue de fung-kee-fung et al [344]. Dans l'étude française réalisée à l'institut Gustave-Roussy, les frottis réalisés plusieurs fois par an n'avaient retrouvé aucune récurrence [335].

La faible rentabilité du frottis a été décrite par bristow et al. parmi 377 patientes, tous stades confondus, 16,2% avaient récidivé après un suivi médian de 30,4 mois. Une récurrence vaginale isolée était présente dans seulement 2,9 % des cas soit 11 patientes. Le frottis avait permis de diagnostiquer deux récurrences asymptomatiques sur un total de 2 134 frottis réalisés. Les auteurs concluaient que le frottis ne bénéficiait qu'à

moins de 1 % des patientes et que son omission permettait des économies significatives [341]. Cela confirmait les conclusions d'autres auteurs [335, 338, 346].

- **Marqueurs tumoraux**

Peu d'études se sont intéressées à la valeur du Ca 125 dans la recherche de récurrence dans le cancer de l'endomètre [347–350]. Le Ca 125 serait élevé dans plus de 50% des récurrences en cas de formes à haut risque (stades 2, haut grade ou type 2 papillaire séreux et cellules claires) dans l'étude de Rose et al. publiée en 1994 [348]. Dans la plupart de ces situations, le Ca 125 était initialement élevé. Chez des patientes sélectionnées, le Ca 125 permettrait le diagnostic de récurrence dans 15 % des cas [344]. À l'inverse, le rôle du Ca 125 paraît négligeable pour les patientes à bas risque [334, 347, 348]. L'antécédent de radiothérapie pourrait également être une cause de faux positif [348,350]. Par ailleurs, il semblerait que les récurrences associées à un marqueur élevé seraient toutes métastatiques [349,350]. En raison du caractère incurable et de l'absence de preuve de l'amélioration de la survie en fonction de la précocité du diagnostic, la surveillance par Ca 125 ne semble pas justifiée [335]. La surveillance utilisant le Ca 125 pourrait actuellement concerner uniquement les cas à haut risque ayant un marqueur initialement élevé, les formes avancées et les composantes séreuses [337].

- **Imagerie**

La radiographie pulmonaire, ayant l'avantage d'être peu coûteuse, a été proposée pour la recherche de récurrences pulmonaires asymptomatiques. Son taux de détection est toutefois faible entre 0 et 20 % [344, 335, 343, 351]. Sa rentabilité l'est également, 0,34% des radiographies pratiquées étant positives dans la série d'Agboola et al. [338]. En conséquence, la radiographie pulmonaire n'est pas recommandée dans le suivi du cancer de l'endomètre [337,352].

Dans la revue de la littérature menée par Fung–Kee–Fung et al., le scanner n'était

pas plus intéressant. Les récurrences asymptomatiques étaient retrouvées au scanner dans 5 à 21% des cas [344]. La survie n'était pas différente que la rechute soit retrouvée cliniquement ou par scanner [343,353]. La tomodensitométrie n'est par conséquent pas recommandée dans le cadre de la surveillance systématique du cancer de l'endomètre [337,352]. À l'inverse, son utilisation en cas de symptômes est intéressante avec un taux de détection proche de 50 % [353]. L'utilisation de l'échographie abdominopelvienne dans la recherche systématique de récurrences locorégionales n'est également pas recommandée. Son efficacité est modeste, la plupart des récurrences locales étant diagnostiquées par l'examen clinique [354,335-331]. Dans l'étude de l'Institut Gustave-Roussy, l'échographie annuelle réalisée chez 390 patientes n'avait pu révéler qu'une seule récurrence [335].

Aucune donnée n'existe concernant la réalisation d'IRM systématique dans le cadre de la recherche de récurrences loco- régionales. Cela est expliqué par la difficulté pour l'IRM et le scanner à différencier une récurrence d'une image post-thérapeutique après chirurgie et radiothérapie [354]. L'IRM est pourtant l'examen de choix dans l'évaluation locorégionale d'une récurrence pelvienne [354].

- **TEP scanner**

La sensibilité du TEP a été démontrée dans la stadification ganglionnaire des cancers de l'endomètre [356].

Une synthèse de la précision de la TEP au 18FDG dans le suivi du cancer de l'endomètre a été réalisée par une récente méta- analyse de 11 études rétrospectives et 541 patientes [357]. La TEP était utilisée dans le cadre de la surveillance stricte dans une seule étude concernant 127 patientes. La sensibilité et la spécificité du TEP étaient respectivement de 100 et 88 % [358]. Dans trois études, les indications de TEP concernaient à la fois la simple surveillance ou la suspicion de récurrence [359-361].

Dans les sept autres études, la TEP était réalisée uniquement en cas de suspicion de récurrence [362–364]. La méta-analyse retrouvait une sensibilité du TEP de 95,8 % et une spécificité de 92,5 % [357]. La TEP était performante dans la détection des récurrences locales et à distance avec une sensibilité supérieure à 91 %. La sensibilité était cependant sub-optimale en cas de récurrences ganglionnaires lomboaortiques (80 %) [357].

En cas de suspicion de récurrence, la TEP/TDM était plus performante que le scanner ou le CA 125 avec des sensibilités respectives de 100, 46 et 27 % [363]. Dans l'étude récente de Sharma et al., la sensibilité était comparable entre la TEP et l'imagerie conventionnelle, mais la spécificité était nettement supérieure (96 % versus 62 %) [364].

L'impact de la TEP dans la prise en charge des récurrences semble être considérable, le traitement étant modifié dans 22 à 35 % des cas [357].

L'utilisation du TEP/TDM paraît séduisante. Cependant, les études disponibles sont rétrospectives. Des études prospectives plus puissantes sont nécessaires afin d'évaluer l'impact sur la survie et de justifier l'utilisation du TEP/TDM, examen coûteux, en routine.

3. Effets sur la survie

En cas de récurrence du cancer de l'endomètre, le pronostic est sombre [333,347]. La médiane de survie est de 2 ans, avec une survie à 5 ans de 30% (50% pour les tumeurs de stade I). Les récurrences sont plus précoces. Une étude portant sur 137 carcinomes utérins de haut grade a retrouvé une survie globale de 75% dans les carcinomes de type II, contre 44% dans les CS [333,334]. Elle est fonction du site de récurrence, du grade, du délai entre la fin du traitement et la survenue de la récurrence et du traitement adjuvant [334, 343, 351]. Les survies à cinq ans des récurrences vaginales, pelviennes ou à distance sont respectivement de 68 %, 29 et 8 % dans la revue de la littérature de Sartori *et al.* [365]. L'objectif principal de la surveillance de patientes traitées pour un cancer de l'endomètre est de faciliter la détection précoce de récurrence et d'améliorer la survie, les récurrences locales étant majoritairement curables [351,365]. Ainsi, la détermination de la fréquence de la surveillance et des outils disponibles est primordiale pour espérer avoir un impact sur la survie. Mais il n'y a pas de preuve évidente de la supériorité d'un suivi intensif par rapport à un suivi simple sans examens systématiques associés. La revue de 12 études rétrospectives comprenant de huit à 32 visites sur cinq ans ne retrouvait pas de différence en termes de survie selon le programme de suivi [344].

La présence ou l'absence de symptômes en cas de récurrence ne semblent pas avoir d'impact sur la survie [345, 343 ,366]. Toutefois l'étude de Sartori *et al.* retrouvait un gain de 13 mois en cas de récurrence découverte de façon asymptomatique [336]. Dans l'étude de Smith *et al.*, les formes initialement localisées (stade 1 et 2) bénéficiaient davantage d'un diagnostic précoce en dehors de symptômes. À l'inverse, les formes avancées et les types 2 histologiques n'avaient pas de survie modifiée en fonction de la présence ou non de symptômes [333].

Au total, l'intérêt et l'impact de la surveillance du cancer de l'endomètre sont incertains. Les formes à haut risque, pour lesquelles une surveillance intensive est préconisée, récidiveront le plus souvent de façon métastatique et l'effet de la surveillance sur la survie reste inconnu à l'inverse des formes de bas risque **ou** les récurrences sont majoritairement localisées.

Malgré l'absence de preuve évidente sur la pertinence de la surveillance, plusieurs instances ont établi des « guidelines » (*tableau 42*).

La surveillance clinique régulière reste le *gold standard*. Les examens complémentaires ne sont réalisés qu'en cas de symptômes. Toutes les sociétés sont unanimes exceptée la *National Comprehensive Cancer Network* [290], quant à l'absence d'intérêt du frottis vaginal systématique.

L'INCa recommande de réaliser tous les quatre à six mois une surveillance clinique seule durant les trois premières années puis annuellement pour les stades 1 et 2. Concernant les stades avancés 3 et 4 et les formes à haut risque, Un suivi plus rapproché paraît judicieux en raison du risque accru de récurrence et de la nécessité de surveiller les éventuelles complications des traitements initiaux [352], en dépit de l'absence de bénéfice démontré ce jour sur la survie. Par ailleurs, en raison de la rareté des diagnostics de rechute en dehors de symptômes, il est primordial d'informer les patientes au sujet des signes cliniques nécessitant une consultation urgente. Jusqu'à 15 % des patientes symptomatiques ne consulteraient pas en urgence et attendraient le rendez-vous programmé [367]. Pour la Société française d'oncologie gynécologique (SFOG), les recommandations sont stables depuis plusieurs années et reposent sur l'examen clinique seul tous les quatre mois pendant trois ans puis tous les six mois pendant deux ans, puis annuellement.

Seule la NCCN préconise de réaliser un dosage du Ca 125 si celui-ci était

initialement élevé [337].

Curieusement, seules trois sociétés savantes recommandent une rythmicité de surveillance en fonction du risque : la *Society of Gynecologic Oncologists* (SGO), le *Cancer Care Ontario* (CCO) et l'*Asian Oncology Group* (tableau 1). Hors la définition de ce dernier n'est pas identique selon les sociétés savantes. La SGO différencie les bas risques (endométriome stade IA grade 1 ou 2), les risques intermédiaires (endométriome IB et II) et les hauts risques (stade III ou IV et type 2) [337].

Les recommandations de la CCO [368] et de la société asiatique [369] reposent quant à elles sur la définition du risque de récurrence basée sur l'ancienne classification FIGO. À ce jour, il n'existe aucune recommandation adaptant la surveillance en fonction du risque de récurrence défini selon la nouvelle classification FIGO par l'ESMO et notamment utilisé par l'INCa [352,370].

Tableau 18 : Recommandations des sociétés internationales d'oncologie [355]

	INCa [352]	SFOG	SGO [337]	NCCN [290]	CCO [368]	ESMO [370]	Asian Oncology Group [369]
Examen clinique	Suivi intensif pdt 3 ans	/ 4 mois pdt 3 ans / 6 mois pdt 2 ans / an	BR : / 6 mois pdt 1 an puis annuel RI et HR : / 3 mois pdt 1 an puis / 6 mois pdt 4 ans puis / an Stade 2 et 4 et type 2 : / 3 mois pendant 2 ans puis / 6 mois pdt 3 ans puis / an	3-6 mois pdt 2 ans Puis 6-12 mois	BR : / 6-12 mois pdt 3 ans puis / an RI OU HR : / 3-6 mois pdt 3 ans puis / 6 mois	/ 3-4 mois pdt 2 ans / 6 mois jusqu'à 5 ans	BR et RI : / 6 mois pdt 3 ans puis / an HR : / 3 mois pendant 2 ans puis / 6 mois pdt 3 ans puis / an
Frottis	/	/	/	Tous les 6 mois pendant 2 ans puis annuellement	/	/	/
Échographie	/	/	/	/	/	/	/
RP ou TDM ou IRM	/	/	/	RP annuelle	/	/	/
Ca 125	/	/	/	Si initialement élevé	/	/	/

CONCLUSION

Le cancer de l'endomètre de type II regroupe 3 sous-types : Carcinome séreux papillaire, carcinome à cellules claires et carcinosarcome, c'est un cancer œstrogène-indépendant. Il survient essentiellement chez la femme très âgée.

Les métrorragies post ménopausiques constituent le maître symptôme.

Le diagnostic positif repose essentiellement sur l'échographie endovaginale et éventuellement l'hystérocopie avec curetage biopsique de l'endomètre. Ce dernier permet la confirmation diagnostique en préopératoire du type II.

Le bilan d'extension locorégional se fait par l'IRM pelvienne et à distance par la TDM TAP +/- Ca125.

Le traitement de base du cancer de l'endomètre reste chirurgical.

L'analyse de la pièce opératoire permet de déterminer la stadification et les facteurs pronostiques du cancer, et d'orienter ainsi la stratégie thérapeutique complémentaire : Radiothérapie externe et/ou curiethérapie (afin de réduire le risque de récurrences locorégionales) et la chimiothérapie adjuvante dans certaines situations ; C'est le cas dans la plupart des tumeurs de l'endomètre de type II.

Toutes nos malades ont nécessité un traitement adjuvant.

Le pronostic reste mauvais avec un taux de récurrence locale et surtout de métastases à distance important.

En effet, à travers notre série nous avons souligné que nos malades étaient âgées, tarées et diagnostiquées tardivement malgré qu'elles aient été symptomatiques.

L'échographie endovaginale et l'hystérocopie couplée au curetage biopsique de l'endomètre permettaient de poser le diagnostic.

Les patientes ont bénéficié d'un traitement chirurgical optimal dans seulement 47% des cas, le reste des malades n'en a pas bénéficié du fait des contre indications et des complications

L'IRM pelvienne pré-opératoire et l'histologie post-opératoire avaient objectivé des stades évolués (III et IV) de la FIGO.

Le pronostic reste fâcheux vu le type histologique et le stade tardif.

RESUMES

Résumé

Le cancer de l'endomètre est le cancer pelvien le plus fréquent chez la femme, on distingue 2 types histologiques : les carcinomes endométrioïdes (type 1) et les carcinomes non endométrioïdes (type 2) regroupant les carcinomes à cellules claires, les carcinomes séreux papillaires et les carcinosarcomes, ces derniers sont caractérisés par une agressivité particulière et un envahissement myométrial précoce.

Nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur 19 cas de carcinome de l'endomètre de type II qui ont été pris en charge au sein du service de gynécologie-obstétrique I du CHU Hassan II de Fès, durant une période de 9 ans, étalée du 1er janvier 2009 au 31 septembre 2017.

Dans notre série, le carcinome de l'endomètre de type II constitue 18 % de l'ensemble des tumeurs de l'endomètre, ce type histologique est retrouvé surtout chez des femmes âgées.

L'âge moyen de nos patientes est de 59 ans, dont 89% étaient ménopausées. Les métrorragies post ménopausiques demeurent le mode d'expression le plus fréquent, associées parfois à des douleurs pelviennes et/ou une hydrorrhée.

L'échographie pelvienne a objectivé un épaissement tumoral suspect chez 84% des patientes.

Le curetage biopsique de l'endomètre a permis de poser le diagnostic positif préopératoire dans 82% des cas.

L'IRM pelvienne est réalisée chez 14 patientes, avec une bonne corrélation radio-histologique retrouvée dans 80% des cas.

Le traitement de base est la chirurgie réalisée chez 17 patientes (une patiente décédée, et une patiente jugée non opérable sur le plan anesthésique): une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale est réalisée chez toutes nos patientes, associée à une

colpéctomie dans 30% des cas, une lymphadénectomie pelvienne dans 94%, une lymphadénectomie para aortique dans 53% et une omentectomie dans 47% des cas.

Le carcinome séreux papillaire est le type histologique le plus fréquent, retrouvé chez 43 % des patientes, suivi du carcinosarcome chez 31% et le carcinome à cellules claires chez 26%. Les tumeurs ont été classées histologiquement stade IV selon classification FIGO dans 47% des cas.

Les patientes ont été adressées au centre d'oncologie pour complément de prise en charge : le traitement adjuvant a reposé sur la radiothérapie, la curiethérapie et la chimiothérapie.

L'évolution est défavorable chez presque toutes nos patientes : 2 patientes ont présenté des récurrences locorégionales et 12 patientes des métastases à distance. 4 de nos patientes ont été perdues de vue.

A travers notre série et la revue de la littérature nous avons mis en évidence que le pronostic de cette pathologie reste fâcheux lié au type histologique, au retard du diagnostic et à la stadification évoluée.

Abstract

Endometrial cancer is the most common pelvic cancer in women. Two histological types are described: endometrioid carcinoma (type 1) and non-endometrioid carcinoma (type 2) including clear cell carcinoma, serous papillary carcinoma and carcinosarcomas, which have been identified as high-grade endometrial cancers with early myometrial invasion.

This is a retrospective study of 19 cases of type II endometrial carcinoma in the gynecology-obstetrics department I of UHC Hassan II of Fez, for a period of 9 years, spread over January 1, 2009 to September 31, 2017.

In our series, type II endometrial carcinoma represents 18% of all endometrial tumors, this histological type is found in elderly women, the average age of our patients is 59 years old, and 89 % of these patients were menopausal. Postmenopausal metrorrhagia remains the most common symptom; it is sometimes associated with pelvic pain and / or hydorrhea.

Pelvic ultrasonography showed a suspicious tumoral thickening in 84% of the patients, biopsy curettage of the endometrium is the preoperative confirmatory examination; and was sufficient to confirm the diagnosis in 82% of the cases. Pelvic MRI was performed in 14 patients; with a good sensitivity of 81% in the detection of myometrial invasion depth.

The initial basic treatment was surgery: a total hysterectomy with bilateral adnexectomy was performed in all operated patients, associated with a colpectomy (30%), pelvic lymphadenectomy (94%), aortic para-lymphadenectomy (53%) and omentectomy (47%).

Papillary serous carcinoma is the most common histological type with a rate of 43% followed by carcinosarcoma 31% and clear cell carcinoma 26%, 47% of the tumors were classified histologically as stage IV according to the FIGO classification.

The patients were referred to the Oncology Department for additional management: complementary treatment was based on radiotherapy and brachytherapy + chemotherapy

The evolution was unfavorable for almost all our patients: 2 patients presented locoregional recurrences and 12 patients with distant metastases. 4 of our patients were lost to follow-up.

Through our series and the review of the literature we have highlighted that the prognosis of this pathology remains unfortunate related to the histological type, the delay of diagnosis and advanced staging.

ملخص

يعتبر سرطان بطانة الرحم أكثر سرطانات الحوض حدوثا عند النساء ، ويمكن أن نميز نوعين من الأنسجة: السرطانة الشبيهة ببطانة الرحم (صنف 1) والسرطانة غير الشبيهة ببطانة الرحم (صنف 2) وهاتاه الأخيرة تحتوي بدورها على ثلاث أنواع : السرطانة ذات الخلايا الصافية والسرطانة الحليمية المصلية و ساركوما بطانة الرحم، إذ يعد الصنف الأكثر عدوانية من غيره ويكتسح بسرعة عضلة الرحم.

ننقل في هذا العمل نتائج دراستنا الإسترجاعية التي أجريت في قسم أمراض النساء والولادة 1 بالمركز الإستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس، حيث تم رصد ومعاينة تسعة عشر حالة من سرطان بطانة الرحم صنف 2 خلال التسع سنوات الأخيرة (ما بين فاتح يناير 2009 إلى 31 شتنبر 2017) ، أي ما يمثل 18% من مجموع سرطانات بطانة الرحم .

يتعلق الأمر خصوصا بسرطان المرأة المسنة ، حيث أن معدل سن مريضاتنا هو 59 سنة ، و 89 % منهن يئسن من المحيض.

أما العلامة البارزة التي كشفت عن المرض في جميع الحالات فهي النزيف الذي قد يكون مصحوبا في بعض الأحيان بآلام حوضية أو بثر أبيض .

مكن الفحص بالتصوير فوق الصوتي من وجود تخخين ورمي على مستوى بطانة الرحم عند 84% من الحالات ، أما الكشف الخزعي لبطانة الرحم فهو الفحص الذي يؤكد وجود خلايا سرطانية قبل اللجوء إلى العملية الجراحية ، وفي عملنا هذا مكننا من تشخيص المرض عند 82% من الحالات .

استفادت أربعة عشر مريضة من التصوير بالرنين المغناطيسي للحوض، وقد أظهر حساسية جيدة بنسبة % 81 في الكشف عن عمق اتساع عضلة الرحم.

تعتبر الجراحة هي العلاج الرئيس لسرطان بطانة الرحم : الاستئصال الكامل للرحم مع استئصال المبيضين والأنابيب الرحمية عند جميع المريضات اللواتي استقدن من الجراحة، مصحوبا باستئصال المهبل عند 30% من الحالات والتجريف العقدي الحرقفي بنسبة 94% والتجريف العقدي الأبهري بنسبة 53% وقطع الثرب بنسبة 47% .

تعتبر السرطانة الحليمية المصلية النوع السائد في عملنا هذا، بنسبة 43% تليها ساركوما بطانة الرحم بنسبة 31% ثم السرطانة ذات الخلايا الصافية بنسبة 26% أما بالنسبة للترتيب المرحلي فتعد المرحلة الرابعة هي السائدة. تم إرسال جميع المريضات إلى مركز علم الأورام. اعتمد العلاج التكميلي على الأشعة الخارجية والموضعية وعلى العلاج الكيميائي .

ان تطور الحالة كان سيئا عند معظمهم إذ أن السرطان تكرر على المستوى المحلي عند مريضتين، في حين ظهرت نقائل عند اثنتا عشر مريضة في مختلف أنحاء الجسم . أربعة منهن اختفوا عن الأنظار بعد العملية الجراحية. من خلال سلسلتنا ونتائج السلاسل الاخرى، قد أظهرنا أن تطور هذا المرض مؤسف و ذلك مرتبط بالنوع النسيجي و تشخيص المرض في مرحلة متقدمة.

Annexes

L'évaluation de l'état général d'après KARNOFSKY

100% : Normal ; pas de plaintes ; activité intense possible

90% : Capable d'avoir une activité normale ; les symptômes ou les signes de la maladie sont minimes

80% : Capable d'avoir une activité normale, mais avec effort ; la présence de symptômes de la maladie

70% : Incapable d'avoir une activité normale ou un travail actif, mais autonome

60% : A besoin d'une assistance occasionnelle, mais capable d'assurer la majorité de ses besoins

50% : A besoin d'assistance et de soins médicaux fréquents

40% : Non autonome, a besoin d'assistance permanente et de soins spéciaux

30% : Grabataire, l'hospitalisation est indiquée, mais il n'y a pas de danger de mort imminente

20% : Grand malade, des soins intensifs en milieu hospitalier s'imposent

10% : Moribond

0% : Décédé

Echelle de l'OMS

0 = activité normale sans restriction

1 = restreint pour les activités physiques importantes, mais patient ambulant et capable de fournir un travail léger

2 = ambulant et capable de se prendre en charge, mais incapable de fournir un travail et alité pendant moins de 50% de son temps.

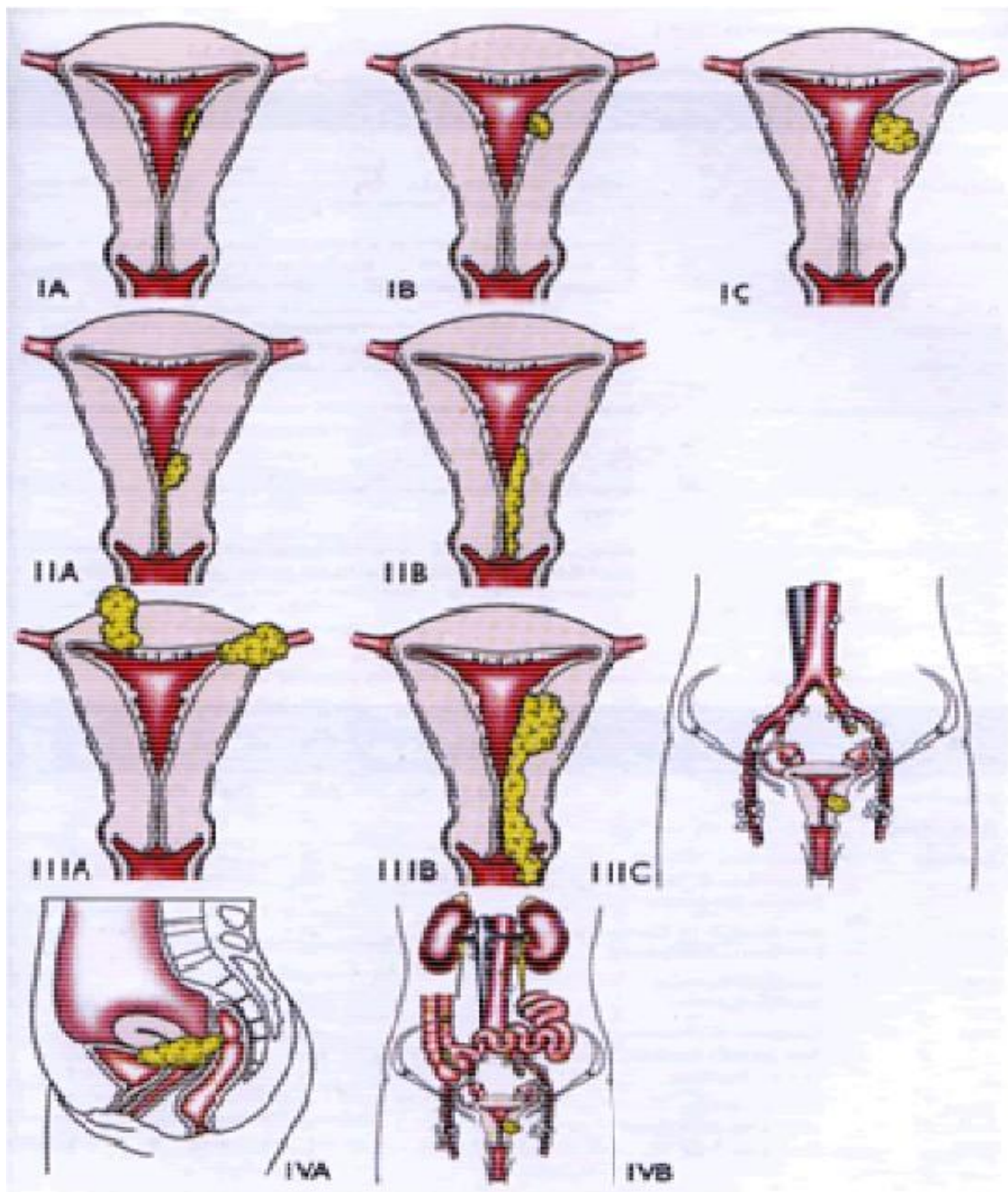
3 = capacité de prise en charge propre beaucoup plus limitée. Passe plus de 50% de son temps au lit ou dans une chaise.

4 = complètement grabataire. Incapable de se prendre en charge. Le patient reste totalement confiné au lit ou dans une chaise

Tableau 19 : Classification FIGO 2009 et TNM 2009 des carcinomes de l'endomètre

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

* : grades 1, 2 ou 3 ; ** : Les résultats de la cytologie péritonéale doivent être rapportés séparément et ne modifient pas la classification



BIBLIOGRAPHIE

- [1] Cancers de l'endomètre stades non métastatiques. In: Libbey J, editor. SOR. 2001. p. 17.
- [2] Zarbo G, Caruso G, Caruso S, Mangano U, Zarbo R. Endometrial cancer: pre-operative evaluation of myometrial infiltration magnetic resonance imaging versus transvaginal ultrasonography. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000;21:95-7.
- [3] Lax SF, Kurman RJ. A dualistic model for endometrial carcinogenesis based on immunohistochemical and molecular genetic analyses. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1997;81:228-32.
- [4] 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.
- [5] Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, McCann SE, Yu H, Xiang Y-B, et al. Type I and II Endometrial Cancers: Have They Different Risk Factors? *J Clin Oncol*. 10 juill 2013;31(20):2607-18.
- [6] 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.
- [7] Frank H. Netter, MD : atlas d'anatomie humaine ,4em edition 2007,p :370-371
- [8] C. Bergeron : Histologie et physiologie de l'endomètre normal. *Encycl. Med. Chir, Gynécologie*, 31-L-10,2006
- [9] Elaine Nicpon Marieb, Katja Hoehn : Anatomie et Physiologie Humaines. 8ème édition 20
- [10] Iham Ouguilat : Sarcomes utérins : approche diagnostic et thérapeutique a propos de 10 cas, these N : 111, FMPR, 2013
- [11] Jia L, Liu Y, Yi X, Miron A, Crum CP, Kong B, et al. Endometrial Glandular Dysplasia with Frequent p53 Gene Mutation: A Genetic Evidence Supporting Its Precancer Nature for Endometrial Serous Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2008;14(8):2263-9
- [12] Lavie O, Hornreich G, Ben-Arie A, Rennert G, Cohen Y, Keidar R, et al. BRCA germline mutations in Jewish women with uterine serous papillary carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2004;92(2):521-4.
- [13] Hornreich G, Beller U, Lavie O, Renbaum P, Cohen Y, Levy-Lahad E. Is uterine serous papillary carcinoma a BRCA1-related disease? Case report and review of the literature. *Gynecol Oncol*. 1999;75(2):300-4.
- [14] Konecny GE, Agarwal R, Keeney GA, Winterhoff B, Jones MB, Mariani A, et al. Claudin-3 and claudin-4 expression in serous papillary, clear-cell, and endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2008;109(2):263-9.
- [15] Holcomb K, Delatorre R, Pedemonte B, McLeod C, Anderson L, Chambers J. E-cadherin expression in endometrioid, papillary serous, and clear cell carcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol*. 2002;100(6):1290-5.
- [16] Grushko TA, Filiaci VL, Mundt AJ, Ridderstråle K, Olopade OI, Fleming GF. An exploratory analysis of HER-2 amplification and overexpression in advanced endometrial carcinoma: A gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol*. 2008;108(1):3-9.
- [17] Fleming GF, Sill MW, Darcy KM, McMeekin DS, Thigpen JT, Adler LM, et al. Phase II trial of trastuzumab in women with advanced or recurrent, HER2-positive endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2010;116(1):15-20.
- [18] Hayes MP, Douglas W, Ellenson LH. Molecular alterations of EGFR and PIK3CA in uterine serous carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2009;113(3):370-3.
- [19] Reid-Nicholson M, Iyengar P, Hummer AJ, Linkov I, Asher M, Soslow RA. Immunophenotypic diversity of endometrial adenocarcinomas: implications for differential diagnosis. *Mod Pathol*. 2006;19(8):1091-100.
- [20] 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.
- [21] Catusus L, Machin P, Matias-Guiu X, Prat J. Microsatellite instability in endometrial carcinomas: clinicopathologic correlations in a series of 42 cases. *Hum Pathol*. 1998;29(10):1160-4
- [22] Dr. Woo Cheal Cho, Département de pathologie, Hartford Hospital, Hartford, Connecticut.

- [23] Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT, Kum JB, Baak JP, Lees JA, et al. Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(11):924–30.
- [24] Catusus L, Gallardo A, Cuatrecasas M, Prat J. Concomitant PI3K±AKT and p53 alterations in endometrial carcinomas are associated with poor prognosis. *Mod Pathol.* 2009;22(4):522–9.
- [25] Catusus L, Gallardo A, Cuatrecasas M, Prat J. PIK3CA mutations in the kinase domain (exon 20) of uterine endometrial adenocarcinomas are associated with adverse prognostic parameters. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* 2008;21(2):131–9.
- [26] Lagarda H, Catusus L, Arguelles R, Matias-Guiu X, Prat J. K-ras mutations in endometrial carcinomas with microsatellite instability. *J Pathol.* 2001;193(2):193–9.
- [27] Machin P, Catusus L, Pons C, Muñoz J, Matias-Guiu X, Prat J. CTNNB1 mutations and beta-catenin expression in endometrial carcinomas. *Hum Pathol.* 2002;33(2):206–12.
- [28] Soslow RA. Endometrial carcinomas with ambiguous features. *Semin Diagn Pathol.* 2010;27(4):261–73
- [29] Gilks CB, Oliva E, Soslow RA. Poor interobserver reproducibility in the diagnosis of high-grade endometrial carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2013;37(6):874–81.
- [30] Emeline Durieux et al. Mise en évidence des phénomènes de transition épithélio-mésenchymateuse dans les carcinosarcomes gynécologiques: Etude immunohistochimique comparative sur une série de 49 cas 2 octobre 2015
- [31] 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
- [32] Ambros RA, Sherman ME, Zahn CM, Bitterman P, Kurman RJ. Endometrial intraepithelial carcinoma: a distinctive lesion specifically associated with tumors displaying serous differentiation. *Hum Pathol.* 1995;26(11):1260–7.
- [33] Zheng W, Schwartz PE. Serous EIC as an early form of uterine papillary serous carcinoma: recent progress in understanding its pathogenesis and current opinions regarding pathologic and clinical management. *Gynecol Oncol.* mars 2005;96(3):579–82.
- [34] Zheng W, Liang SX, Yu H, Rutherford T, Chambers SK, Schwartz PE. Endometrial glandular dysplasia: a newly defined precursor lesion of uterine papillary serous carcinoma. Part I: morphologic features. *Int J Surg Pathol.* 2004;12(3):207–23.
- [35] Yemelyanova A, Ji H, Shih I-M, Wang T-L, Wu L-S-F, Ronnett BM. Utility of p16 expression for distinction of uterine serous carcinomas from endometrial endometrioid and endocervical adenocarcinomas: immunohistochemical analysis of 201 cases. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(10):1504–14.
- [36] Hirschowitz L, Ganesan R, McCluggage WG. WT1, p53 and hormone receptor expression in uterine serous carcinoma. *Histopathology.* 2009;55(4):478–82.
- [37] Lim D, Oliva E. Nonendometrioid endometrial carcinomas. *Semin Diagn Pathol.* 2010;27(4):241–60.
- [38] Matias-Guiu X, Prat J. Molecular pathology of endometrial carcinoma. *Histopathology.* 2013;62(1):111–23.
- [39] Zorn KK. Gene Expression Profiles of Serous, Endometrioid, and Clear Cell Subtypes of Ovarian and Endometrial Cancer. *Clin Cancer Res.* 2005;11(18):6422–30.
- [40] Nofech-Mozes S, Khalifa MA, Ismail N, Saad RS, Hanna WM, Covens A, et al. Immunophenotyping of serous carcinoma of the female genital tract. *Mod Pathol.* 2008;21(9):1147–55
- [41] <http://www.webpathology.com/image.asp?case=569&n=21>
- [42] Fadare O, Liang SX, Ulukus EC, Chambers SK, Zheng W. Precursors of endometrial clear cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(12):1519–30.
- [43] Lax SF, Pizer ES, Ronnett BM, Kurman RJ. Clear cell carcinoma of the endometrium is characterized by a distinctive profile of p53, Ki-67, estrogen, and progesterone receptor expression. *Hum Pathol.* 1998;29(6):551–8.

- [44] Yamamoto S, Tsuda H, Aida S, Shimazaki H, Tamai S, Matsubara O. Immunohistochemical detection of hepatocyte nuclear factor 1beta in ovarian and endometrial clear-cell adenocarcinomas and nonneoplastic endometrium. *Hum Pathol.* 2007;38(7):1074–80.
- [45] Lim D, Ip PPC, Cheung ANY, Kiyokawa T, Oliva E. Immunohistochemical Comparison of Ovarian and Uterine Endometrioid Carcinoma, Endometrioid Carcinoma With Clear Cell Change, and Clear Cell Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2015;39(8):1061–9.
- [46] Fadare O, Liang SX. Diagnostic utility of hepatocyte nuclear factor 1–beta immunoreactivity in endometrial carcinomas: lack of specificity for endometrial clear cell carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol AIMM Off Publ Soc Appl Immunohistochem.* 2012;20(6):580–7.
- [47] Fadare O, Gwin K, Desouki MM, Crispens MA, Jones HW, Khabele D, et al. The clinicopathologic significance of p53 and BAF–250a (ARID1A) expression in clear cell carcinoma of the endometrium. *Mod Pathol.* 2013;26(8):1101–10.
- [48] D'Angelo E, Prat J. Pathology of mixed Müllerian tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011;25(6):705–18.
- [49] Ariyoshi K, Kawauchi S, Kaku T, Nakano H, Tsuneyoshi M. Prognostic factors in ovarian carcinosarcoma: a clinicopathological and immunohistochemical analysis of 23 cases. *Histopathology.* 2000;37(5):427–36.
- [50] Ferguson SE, Tornos C, Hummer A, Barakat RR, Soslow RA. Prognostic features of surgical stage I uterine carcinosarcoma. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(11):1653–61.
- [51] Costa MJ, Guinee D. CD34 immunohistochemistry in female genital tract carcinosarcoma (malignant mixed müllerian tumors) supports a dominant role of the carcinomatous component. *Appl Immunohistochem Mol Morphol AIMM Off Publ Soc Appl Immunohistochem.* 2000;8(4):293–9.
- [52] Oliva E. CD10 expression in the female genital tract: does it have useful diagnostic applications? *Adv Anat Pathol.* 2004;11(6):310–5.
- [53] Lopez–Garcia M–A, Palacios J. Pathologic and molecular features of uterine carcinosarcomas. *Semin Diagn Pathol.* 2010;27(4):274–86.
- [54] Buza N, Tavassoli FA. Comparative analysis of P16 and P53 expression in uterine malignant mixed müllerian tumors. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol.* 2009;28(6):514–21.
- [55] Sherman ME, Bur ME, Kurman RJ. p53 in endometrial cancer and its putative precursors: evidence for diverse pathways of tumorigenesis. *Hum Pathol.* 1995;26(11):1268–74.
- [56] Growdon WB, Roussel BN, Scialabba VL, Foster R, Dias–Santagata D, Iafrate AJ, et al. Tissue–specific signatures of activating PIK3CA and RAS mutations in carcinosarcomas of gynecologic origin. *Gynecol Oncol.* 2011;121(1):212–7.
- [57] Murray S, Linardou H, Mountzios G, Manoloukos M, Markaki S, Eleutherakis–Papaiakovou E, et al. Low frequency of somatic mutations in uterine sarcomas: a molecular analysis and review of the literature. *Mutat Res.* 2010;686(1–2):68–73.
- [58] Biscuola M, Van de Vijver K, Castilla MÁ, Romero–Pérez L, López–García MÁ, Díaz–Martín J, et al. Oncogene alterations in endometrial carcinosarcomas. *Hum Pathol.* 2013;44(5):852–9
- [59] Murray SK, Clement PB, Young RH. Endometrioid carcinomas of the uterine corpus with sex cord–like formations, hyalinization, and other unusual morphologic features: a report of 31 cases of a neoplasm that may be confused with carcinosarcoma and other uterine neoplasms. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(2):157–66.
- [60] Bagué S, Rodríguez IM, Prat J. Malignant mesonephric tumors of the female genital tract: a clinicopathologic study of 9 cases. *Am J Surg Pathol.* 2004;28(5):601–7.
- [61] D'Angelo E, Prat J. Uterine sarcomas: A review. *Gynecol Oncol.* 2010;116(1):131–9.
- [62] Azueta A, Gatus S, Matias–Guiu X. Endometrioid carcinoma of the endometrium: pathologic and molecular features. *Semin Diagn Pathol.* 2010;27(4):226–40.

- [63] Clement PB, Young RH. Endometrioid carcinoma of the uterine corpus: a review of its pathology with emphasis on recent advances and problematic aspects. *Adv Anat Pathol.* 2002;9(3):145–84.
- [64] McCluggage WG. Malignant biphasic uterine tumours: carcinosarcomas or metaplastic carcinomas? *J Clin Pathol.* 2002;55(5):321–5.
- [65] Sreenan JJ, Hart WR. Carcinosarcomas of the female genital tract. A pathologic study of 29 metastatic tumors: further evidence for the dominant role of the epithelial component and the conversion theory of histogenesis. *Am J Surg Pathol.* 1995;19(6):666–74.
- [66] Seidman JD, Chauhan S. Evaluation of the relationship between adenosarcoma and carcinosarcoma and a hypothesis of the histogenesis of uterine sarcomas. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol.* 2003;22(1):75–82.
- [67] McCluggage W. USCAP Long Course; 2015.
- [68] Wada H, Enomoto T, Fujita M, Yoshino K, Nakashima R, Kurachi H, et al. Molecular evidence that most but not all carcinosarcomas of the uterus are combination tumors. *Cancer Res.* 1997;57(23):5379–85.
- [69] Taylor NP, Zigelboim I, Huettner PC, Powell MA, Gibb RK, Rader JS, et al. DNA mismatch repair and TP53 defects are early events in uterine carcinosarcoma tumorigenesis. *Mod Pathol.* 2006;19(10):1333–8.
- [70] Gorai I, Yanagibashi T, Taki A, Udagawa K, Miyagi E, Nakazawa T, et al. Uterine carcinosarcoma is derived from a single stem cell: an in vitro study. *Int J Cancer J Int Cancer.* 1997;72(5):821–7.
- [71] Sharifabrizi A, Pellicciotta I, Abdullah A, Venditti CA, Samuelson R, Shahabi S. Presence of both Mesenchymal and Carcinomatous Features in an In-vitro Model of Ovarian Carcinosarcoma Derived from Patients' Ascitic Fluid. *Int J Hematol-Oncol Stem Cell Res.* 2015;9(1):1–4.
- [72] Micci F, Teixeira MR, Haugom L, Kristensen G, Abeler VM, Heim S. Genomic aberrations in carcinomas of the uterine corpus. *Genes Chromosomes Cancer.* 2004;40(3):229–46.
- [73] Thiery JP. Epithelial±mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat Rev Cancer.* 2002;2(6):442–54.
- [74] Thiery J-P. Epithelial–mesenchymal transitions in cancer onset and progression. *Bull Académie Natl Médecine.* 2009;193(9):1969–79
- [75] Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature.*2013;497(7447):67–73.
- [76] Catherine Genestie et al., classification histologique et moléculaire des cancers de l'endomètre et leurs implications dans la thérapeutique. *Bull cancer* (2017), [http:// dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2017.08.004](http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2017.08.004)
- [77] Cancer de l'endomètre, prise en charge diagnostique et thérapeutique, RRC–GYN–Endomètre– MAJ février 2011.
- [78] Carcangiu ML, Chambers JT. Early pathologic stage clear cell carcinoma and uterine papillary serous carcinoma of the endometrium : comparaison of clinicopathologic features and survival. *Int J Gynecol Pathol* 1995;14:30–8
- [79] Doll A, Abal M, Rigau M, Monge M, Gonzalez M, Demajo S, et al. Novel molecular profiles of endometrial cancer– new light through old windows. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008;108(3–5):221–229.[PubMed]
- [80] Lim D, Oliva E. Nonendometrioid endometrial carcinomas. *Semin Diagn Pathol.* 2010;27(4):241–60.
- [81] Abeler VM, Kjørstad KE, Berle E. Carcinoma of the endometrium in Norway: a histopathological and prognostic survey of a total population. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.*1992;2(1):9–22.
- [82] Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington C., Youg RH. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Fourth Edition. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014. 307 p.
- [83] Cancers de l'endomètre stades non métastatiques. In : Libbey J, editor. SOR.2001. p.17.
- [84] Zarbo G, Caruso S, Mangano U, Zarbo R. Endometrial cancer: pre-operative evaluation of myométrial infiltration magnetic resonance imaging versus transvaginal ultrasonography. *Eur J Gynaecol oncol* 2000;21 : 128–30
- [85] M. Ewertz, O.M.Jensen, Trends in the incidence of cancer of the corpus uteri in Denmark, 1943–1980, *Am. J.Epidemiol.* 119(5)(1984) 725–732
- [86] P.Jamison, et al. ,Trends in endometrial cancer incidence by race and histology with a correction for the

- prevalence of hysterectomy, SEER 1992–2008, *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 22 (2) (2013) 233–241.
- [87] M.Bécard et al., Carcinomes de l'endomètre de haut grade: ont-ils tous le même pronostic et doivent-ils être pris en charge de la même façon ?. *La lettre du Gynécologue.* N 364–Septembre 2011
- [88] B.L.Nayak et al., Type II endometrial cancers :Original research on a series. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2017 jun;6(6):2306–2309
- [89] Dunton CJ, Balsara G, McFarland M, Hernandez E. Uterine papillary serous carcinoma: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 1991;46(2):97–102. [PubMed]
- [90] Mendivil A, Schuler KM, Gehrig PA. Non-endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus: a review of selected histological subtypes. *Cancer Control.* 2009;16(1):46–52. [PubMed]
- [91] 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]
- [92] 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]
- [93] 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]
- [94] Benito, Virginia ET AL., Pure Papillary Serous Tumors of the Endometrium: A Clinicopathological Analysis of 61 Cases From a Single Institution. November 2009
- [95] Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, McCann SE, Yu H, Xiang Y–B, et al. Type I and II Endometrial Cancers: Have They Different Risk Factors? *J Clin Oncol.* 10 juill 2013;31(20):2607–18.
- [96] M.Schlumbrecht, et al., Variation in type II endometrial cancer risk by Hispanic subpopulation: An exploration analysis, *Gynecol Oncol* (2017)
- [97] Race Recode Changes, NIH SEER Program Available from: https://seer.cancer.gov/seerstat/variables/seer/race_ethnicity/ 2007.
- [98] Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11(12):1531–1543. [PubMed]
- [99] Bjorge T, Engeland A, Tretli S, Weiderpass E. Body size in relation to cancer of the uterine corpus in 1 million Norwegian women. *Int J Cancer.* 2007;120(2):378–383. [PubMed]
- [100] Majorie L.McCullough et al., Body Mass and Endometrial Cancer Risk by Hormone Replacement therapy and Cancer Subtype. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17 (1)
- [101] Ashley S. Felix et al., Facteurs associés au cancer de l'endomètre de type I et de type II. *Cancer Causes Control.* 2010Nov ; 21(11) :1851–1856
- [102] Tahira Y.Malik, Aziz AB Sheikh I. Comparaison of Risk Factors and Survival of Type 1 and Type II Endometrial Cancers. *Pak J Med Sci.* 2016;32(4):886–890.
- [103] Setiawan et al., type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? , on June 3, 2013
- [104] Weiderpass et al., body size in different periods of life, diabetes mellitus, hypertension, and risk of postmenopausal endometrial cancer (Sweden), on February 2000
- [105] Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11(12):1531–1543. [PubMed]
- [106] Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, et al. Diabetes and endometrial cancer: an Italian case-control study. *Int J Cancer.* May 17 1999;81(4):539–542
- [107] McPherson CP, Sellers TA, Potter JD, Bostick RM , Folsom AR. Reproductive factors and risk of endometrial cancer: results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* Nov 2002; 167(5):1317–1325

- [108] Nestler JE, powers LP, Matt DW, et al: Adirect effect of insulinemia on serum sex hormone binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 72:83–89,1991
- [109] Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, et al: Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: A meta-analysis. *Diabetologia* 50: 1365–1374,2007
- [110] Mendivil A, Schuler KM, Gehrig PA. Non-endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus: a review of selected histological subtypes. *Cancer Control*. 2009;16(1):46–52. [PubMed]
- [111] Doll A, Abal M, Rigau M, Monge M, Gonzalez M, Demajo S, et al. Novel molecular profiles of endometrial cancer–new light through old windows. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2008;108(3–5):221–229.[PubMed]
- [112] Ryan AJ, Susil B, Jobling TW, Oehler MK. Endometrial cancer. *Cell Tissue Res*. 2005;322(1):53–61.[PubMed]
- [113] Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002;11(12):1531–1543. [PubMed]
- [114] Schwartz SM, Weiss NS, Daling JR, Gammon MD, Liff JM, Watt J, Lynch CF, et al. Exogenous sex hormone use, correlates of endogenous hormone levels, and the incidence of histologic types of sarcoma of the uterus. *Cancer* 1998;77:717–724.
- [115] Jaakkola S, Lyytinen HK, Pukkala E, Ylikorkala O. Use of estradiol–progestin therapy associates with increased risk for uterine sarcomas. *Gynecol Oncol* 2011;122:260–263
- [116] Schwartz SM, Weiss NS, Daling JR, Gammon MD, Liff JM, Watt J, Lynch CF, et al. Exogenous sex hormone use, correlates of endogenous hormone levels, and the incidence of histologic types of sarcoma of the uterus. *Cancer* 1998;77:71–724.
- [117] Yang et al. angiogenesis factor in endometrial carcinoma: a new prognostic indicator ? 1992
- [118] Kitawaki J., Yamamoto T., Okada H. Induction of estradiol dehydrogenase activity in human uterine endometrium by synthetic steroids. *J. Endocrinol. Investig.*, 11 : 351–354,1998
- [119] Bell S. C., Jackson J. A., Ashmore J., Zhu H. H., Tseng L. Regulation of insulin–like growth factor–binding protein–1 synthesis and secretion by progestin and relaxin in long term cultures of human endometrial stromal cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 72 : 1014–1024, 1991
- [120] 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.
- [121] Bergman L, Beelen ML, Gallee MP, et al : Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. Comprehensive Cancer Centres' ALERT Group. Assessment of liver and endometrial cancer risk following
- [122] M.A. Killackey, T.B. hakes and V.K. Pierce : Endometrial adenocarcinoma in breast cancer patients receiving antioestrogens. *Cancer Treat Rep* 69 (1985), pp. 237–238
- [123] Urania magriples, high–grade endometrial carcinoma in tamoxifène–trated breast cancer patients, department of obstetrics and gynecology, yale university school of medicine, new haven, CT 06510.1993
- [124] Liane deligidish, endometrial histopathology in 700 patients treated with tamoxifène for breast cancer, august 2000, pages 181–86
- [125] Van Leeuwen FE, Benraadt J, et al. Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. *Lancet* 1994; 343:448–52.
- [126] Aaro LA, Symmonds Re, Dockerty Mb: Sarcoma of the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 94:101, 1966.
- [127] Clement PB, Oliva E, Young RH : Mullerian adenosarcoma of the uterine corpus associated with tamoxifen therapy: a report of six cases and a review of tamoxifène associated endometrial lesions. *Int J Gynecol Pathol* 1996;15:222–9.
- [128] 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.
- [129] Yang HP, Brinton LA, Platz EA, et al: active and passive cigarette smoking and the risk of endometrial cancer in Poland. *Eur J Cancer* 46:690–696,2010
- [130] 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
- [131] Zhou Y, Jorgenson EM, Gan Y, et al: Cigarette smoke increases progesterone receptor and homeobox A10 expression in human endometrium and endometrial cells: A potential role in the decreased prevalence of endometrial pathology in smokers. *Biol Reprod* 84:1242–1247,2011
- [132] Hoffman M, Roberts W.S, Cavanagh D. Second pelvic malignancies following radiation therapy for cervical cancer. *Obstet Gynecol Surv* 1985 ; 40 : 611–7
- [133] Meredith R.F, Eisert D.R, Kaka Z, et coll : an excess of uterine sarcomas after pelvic irradiation. *Cancer* 1986, 58 : 2003–2007
- [134] Thomas W.O, Harris H.H, Ender J.A. Post irradiation malignant neoplasms of the uterine fundus. *Am J Obstet Gynecol* 1969, 104 : 209–219
- [135] Boice J.D Jr, Day N.E, Anderson a. Second cancers following radiation treatment for cervical cancer : an international collaboration among cancer registries. *J .Natl Cancer Inst* 1985 ; 74 : 955–75
- [136] Strom HH. Second primary cancer after treatment for cervical cancer : late effects after radiotherapy. *Cancer* 1988 ; 61 : 679–88
- [137] Nakanishi K, Yoshikawa H, et al : Postradiation sarcomas of the pelvis after treatment for uterine cervical cancer : review of the CT and MR findings of five cases. *Skeletal Radiol* 2001 ;30 : 132–7
- [138] Pothuri B, Ramondetta L, Martino M : Deavers MT, Development of Endometrial cancer After Radiation Treatment For Cervical Carcinoma. *Obstetrics & Gynecology* 2003 ;101 : 941–945
- [139] Boice JD Jr, Engholm G, et al. Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. *Radiat Res* 1988 ; 116 : 3–55.
- [140] Warthin AS. Hereditary with reference to carcinoma. *Arch Intern Med* 1913;12:546–55.
- [141] Lynch HT, Shaw MW, Magnuson CW, Larsen AL, Krush AJ. Hereditary factors in cancer. Study of two large Midwestern kindreds. *Arch Intern Med* 1966;117:206–12.
- [142] Vasen H, Mecklin JP, Meera-khan PM, Lynch HT. The International collaborative group on hereditary non-polyposis colorectal cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991;34:424–5.
- [143] Aaltonen L, Salovaara R, Kristo P, Canzian F, Helinki A, Peltomaki P, et al. Incidence of hereditary non polyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. *New Engl J Med* 1998;338:1481–7.
- [144] Boks D, Trujillo A, Voogd A, Morreau H, Kenter G, Vasen H. survival analysis nonpolyposis colorectal cancer. *Int J Cancer* 2002;102:198–200
- [145] Broaddus R, Lynch H, Chen L, Daniels M, Conrad P, Munsell M, et al. Pathologic features of endometrial carcinoma associated with HNPCC. *Cancer* 2006;106:87–94.
- [146] Van DEN Bos M, van den hoven M, Jongeran E, van der leij F, Michels M, Schakendraadt S, et al. More differences between HNPCC-related and sporadic carcinomas from the endometrium as compared to the colon. *Am J Surg Pathol* 2004;28:706–11.
- [147] Boruta DM, 2nd, Gehrig PA, Fader AN, Olawaiye AB, et al. Management of women with uterine papillary serous cancer: a Society of Gynecologic Oncology (SGO) review. *Gynecol Oncol.* 2009;115(1):142–153. [PubMed]
- [148] Rose PG Endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 1996 ; 335 :640–649
- [149] Long CA. evaluation of patients with abnormal uterine bleeding. *Am J OBSTET Gynecol* 1996; 175:784–6
- [150] AS Ouédraogo et al., Aspects histoépidémiologiques du cancer de l'endomètre à Ouagadougou *J.Afr. cancer* (2011) 3 :251–255
- [151] American Cancer Society. Endometrial carcinoma. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2013.

- [152] 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.
- [153] 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.
- [154] Lehtovirta P, Cacciato 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.
- [155] 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.
- [156] Weber G, Merz E, Bahlmann F, Mitze M, Weikel W, Knapstein PG. Assessment of myometrial infiltration and pre-operative staging by transvaginal ultrasound in patients with endometrial carcinoma. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;6:362-7.
- [157] Gabrielli S, Marabini A, Bevini M, Linsalata I, Falco P, Milano V, Zantedeschi B, Bovicelli A, Stagnozzi R, Cacciato B, et al. Transvaginal sonography vs. hysteroscopy in the preoperative staging of endometrial carcinoma. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:443-6.
- [158] 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.
- [159] Fishman A, Altaras M, Bernheim J, Cohen I, Beyth Y, Tepper R. The value of transvaginal sonography in the pre-operative 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.
- [160] 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.
- [161] Yazbeck et al. / *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 31 (2003) 1024-1029
- [162] Lemerrier E, Genevois A, Dacher JN. The endometrium: what kind of imaging? *Journal de Radiologie* 2000;81:1857-62.
- [163] Karlsson B, Granberg S, Wilkland M et al. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with post-menopausal bleeding: a Nordic multicenter study. *AJOG* 1995;172:1488-94.
- [164] Weber G, Merz E, Bahlmann F et al. Evaluation of different transvaginal sonographic diagnostic parameters in women with post-menopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:265-70
- [165] Benedet JL, Bender H, Jones 3rd H, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet* 2000;70:209-62.
- [166] Zarbo G, Caruso G, Caruso S, Mangano U, Zarbo R. Endometrial cancer: pre-operative evaluation of myometrial infiltration magnetic resonance imaging versus transvaginal ultrasonography. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000;21:95-7.
- [167] Gordon A, Fleischer A, Dudley B, Drolshagan L, Kalemeris G, Pertain 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.
- [168] DelMaschio A, Vanzulli A, Sironi S, Spagnolo D, Belloni C, Garancini P, Taccagni GL. Estimating the depth of myometrial involvement by endometrial carcinoma: efficacy of transvaginal sonography vs MR imaging. *AJR* 1993;160:533-8.
- [169] Kinkel K, Kaji Y, Yu KK, Segal MR, Lu Y, Powell CB, Hricak H. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Radiology* 1999;212:711-8
- [170] Potier A, Opinel M, D'Ercole C, Blanc B. Echographie en gynécologie. In: Editions Techniques, ed. *Encycl Méd*

chir. Paris, 1994 : Gynécologie 69-A-10,23.

- [171] 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.
- [172] 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.
- [173] Emoto M, Tamura R, Shiota K, Hachisuga T, Kawarabayashi T. Clinical usefulness of color Doppler ultrasound in patients with endometrial hyperplasia and carcinoma. *Cancer* 2002;94:700-5.
- [174] 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.
- [175] Cheng WF, Chen TM, Chen CA. Clinical application of intratumoral blood flow study in patients with endometrial carcinoma. *Cancer* 1998;82: 1881-6.
- [176] 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.
- [177] Akila N, Viswanathan, MD, MPH, Barbara M. Buttin, MD, and Anne M. Kennedy, MD. Ovarian, Cervical, and Endometrial Cancer. *RadioGraphics* 2008;28:289-307
- [178] Anderson B, Machant DJ, Munzenrider JE, et Coll. Routine non invasive hystero-graphy in the evaluation and treatment of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1976; 4: 354-367
- [179] Musset R, Netter A, Poitout PH, Rioux JE. Précis d'hystérogaphie - Editions Laval. Edit. Québec 1977
- [180] Professeur Pierre Bernard. Les cancers de l'endomètre. Décembre 2002
- [181] Salet-Lizee D, Gadonneix P, Van Den Akker M, Villet R. The reliability of study methods of the endometrium. A comparative study of 178 patients. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1993 ;22(6) : 593-9
- [182] Kremer C, Barik S, Duffy S .Flexible outpatient hysteroscopy without anaesthesia: a safe, successful and well tolerated procedure. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 672-6.
- [183] 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.
- [184] Mergui JL, Salat, Baroux J. Intérêt de l'hystérocopie dans les adénocarcinomes de l'endomètre. *Gynécologie* 1986 ; 37 :46-9.
- [185] Atlas d'hystérocopie Dr Mohammed Osman, [http : // www.docteuroman.ma/Atlas_dhstero-copie_du_Dr_OSMAN.html](http://www.docteuroman.ma/Atlas_dhstero-copie_du_Dr_OSMAN.html)
- [186] Torrejon R, Fernandez-Alba n, Carnicer I, et al. The value of hysteroscopie exploration for abnormal uterine bleeding. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. Aug 1997;4 (4) : 453-456
- [187] Haller H., Matejcic N., Rukaniva B. Krasevic M., Rupis S., Mozetic D. Transvaginal sonography and hysteroscopy in women with postmenopausal beeding. *Int. J. Gynecol. Obstet*. 1996;54, 2: 155-159
- [188] L O'connell, M. Fries, E. Zeringue and W. Brehm, Triage of abnormal postmenopausal bleeding: A comparaisn of endometrial biopsy and transvaginal sonohystero-graphy versus fractional curettage with hysteroscopy. *Am J Obstet Gynecol* 178 (1998), pp. 956-961. Article (view record in scopus) cited by in scopus (98)
- [189] Rose PG, Mendelsohn G, Kornbluth I. Hysteroscopic dissemination of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998;71:145-6.
- [190] Obermair A, Geramou M, Gucer F, Denison U, Graf AH, Kapsham- mer E, et al. Does hysteroscopy facilitate tumor cell dissemination? Incidence of peritoneal cytology from patients with early stage endometrial carcinoma following dilatation and curettage versus hys- teroscopy and dilatation and curettage. *Cancer* 2000;88:139-43.
- [191] Arikan G, Reich O, Weiss U, Hahn T, Reinisch S, Tamussino K, et al. Are endometrial carcinoma cells disseminated at hysteroscopy func- tionally viable? *Gynecol Oncol* 2001;83:221-6.

- [192] Lo KW, Cheung TH, Yim SF, Chung TK. Hysteroscopic dissemination of endometrial carcinoma using carbon dioxide and normal saline: a retrospective study. *Gynecol Oncol* 2002;84:394-8.
- [193] Kuzel D, Toth D, Kobilkova J, Dohnalova A. Peritoneal washing cytology on fluid hysteroscopy and after curettage in women with endometrial carcinoma. *Acta Cytol* 2001;45:931-5.
- [194] Gu M, Shi W, Huang J, Barakat RR, Thaler HT, Saigo PE. Association between initial diagnosis procedure and hysteroscopy and abnormal peritoneal washings in patients with endometrial cancer. *Cancer* 2000;90:143-7.
- [195] Kudela M, Pilka R. Is there a real risk in patients with endometrial carcinoma undergoing diagnostic hysteroscopy? *Eur J Gynaecol Oncol* 2001;22:342-4.
- [196] Nagele F, Wieser F, Deery A, Hart R, Magos A. Endometrial cell dissemination at diagnostic hysteroscopy: a prospective randomised crossover comparison of normal saline and carbon dioxide uterine distension. *Hum Reprod* 1999;14:2739-42.
- [197] Obermair A, Geramou M, Gucer F, Denison U, Graf AH, Kapshamer E, et al. Impact of hysteroscopy on disease-free survival in clinically stage I endometrial cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2000; 10:275-9.
- [198] – 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
- [199] 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. *Traité EMC de Gynécologie*, 148-A-20.
- [201] Bakour SH, Jones SE, O'Donovan P. Ambulatory hysteroscopy: evidence-based guide to diagnosis and therapy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006 Dec;20(6):953-75.
- [202] Zorlu CG, Cobanaglu O, Isik AZ, Kutluay L, Kuscü E. Accuracy of pipelle endometrial sampling in endometrial carcinoma. *Gynecologic & Obstetric investigation* 1994 ; 38(4) : 272-5
- [203] Ben-Yehuda OM, Kim YB, Leuchter RS. Does hysteroscopy improve upon the sensitivity of dilatation and curettage in the diagnosis of endometrial hyperplasia or carcinoma? *Gynecol Oncol*. 1998;68(1):4-7.
- [204] Litta P, Merlin F, Saccardi C, et al. Role of hysteroscopy with endometrial biopsy to rule out endometrial cancer in postmenopausal women with abnormal uterine bleeding. *Maturitas*. 2005;50(2):117-23.
- [205] Kinkel K, Kaji Y, Yu KK, Segal MR, Lu Y, Powell CB, et al. Radio-logic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Radiology* 1999;212:711-8.
- [206] Frei KA, Kinkel K. Staging endometrial cancer: role of the magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* 2001;13:850-5.
- [207] Taieb S, Ceugnart L, Leblanc E, Chevalier A, Cabaret V, Querleu D. IRM des cancers de l'endomètre: apports et limites. *Sous presse (Job-Gyn)*.
- [208] Savci G, Ozyaman T, Tutar M, Bilgin T, Erol O, Tuncel E. Assessment of depth of myometrial invasion by endometrial carcinoma: comparison of T2-weighted SE and contrast-enhanced dynamic GRE MR imaging. *Eur Radiol* 1998;8:218-23.
- [209] Hricak H, Rubinstein LV, Gherman GM, Karastaedt N. MR imaging evaluation of endometrial carcinoma: results of an NCI cooperative study. *Radiology* 1991;179:829-32.
- [210] Saez F, Urresola A, Larena JA, Martin JI, Pijuan JI, Schneider J, et al. Endometrial carcinoma: assessment of myometrial invasion with plain and gadolinium-enhanced MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 2000 Sep;12(3):460-6.
- [211] Seki H, Kimura M, Sakai K. Myometrial invasion of endometrial carcinoma: assessment with dynamic MR and contrast-enhanced T1-weighted images. *Clin Radiol* 1997;52(1):18-23.
- [212] Hricak H, Rubinstein LV, Gherman GM, Karastaedt N. MR imaging evaluation of endometrial carcinoma : results of an NCI cooperative study. *Radiology* 1991 ; 179 : 829-32.
- [213] Hardesty LA, Sumkin JH, Hakim C, Johns C, Nath M. The ability of helical CT to preoperatively stage endometrial

- carcinoma. *Am J Roentgenol* 2001 ; 176, 3: 603–6.
- [214] Trimble EL. Saving the lymph nodes. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000; 21, 1: 13–6.
- [215] 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.
- [216] Nakahara T, Fujii H, Ide M, Mochizuki Y, Takahashi W, Yasuda S, et al. F-18 FDG uptake in endométrial cancer. *Clin Nucl Med* 2001;26:82–3.
- [217] Lentz SS. Endometrial carcinoma diagnosed by positron emission tomography: a case report. *Gynecol Oncol* 2002;86:223–4.
- [218] Rousseau, C., Lacombe, M., Rusu, D., et al : Imagerie TEP/TDM FDG du pelvis de la femme. *Médecine Nucléaire*. 2012
- [219] Muntz HG, Goff BA, Madsen BL, Yon JL. Port-site recurrence after laparoscopic surgery for endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1999;93:807–9.
- [220] Ashman JB, Connell PP, Yamada D, Rotmensch J, Waggoner SE, Mundt AJ. Outcome of endometrial carcinoma patients with involvement of the uterine serosa. *Gynecol Oncol* 2001;82:338–43.
- [221] Kurihawa T, Mizunuma H, Obara M, Andoh K, Ibuki Y, Nishimura T. Determination of a normal level of serum CA125 in postmenopausal women as a toll for preoperative evaluation and postoperative surveillance of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998;69:192–6.
- [222] Olt G, Soper J, Ramakrishnan S, Xu F, Berchuck A, Clarcke-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
- [223] 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
- [224] Ebina Y, Sakuragi N, Hareyama H, Todo Y, Nomura E, Takeda M, et al. Para-aortic lymph node metastasis in relation to serum CA125 levels and nuclear grade in endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:458–65.
- [225] Hsieh CH, Changchien CC, Lin H, Huang EY, Huang CC, Lan KC, et al. Can a preoperative CA 125 level be a criterion for full pelvic lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2002.
- [226] Dotters DJ. Preoperative CA 125 in endometrial cancer: is useful? *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1328–34
- [227] 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
- [228] Standards, Options et Recommandations pour la prise en charge chirurgicale des patientes atteintes de cancer de l'endomètre. *Bulletin du Cancer*. Volume 88, Numéro 2, 181–98, Février 2001
- [229] OncoLogik, Evaluation gériatrique standardisée en oncologie, version publiée le 20/06/2017
- [230] Soubeyran P. Validation of G8 screening tool in geriatric oncology : the ONCODAGE project. *JCO* 2011;29:Abs9001
- [231] Kapp DS, Shin JY & Chan JK. Prognostic factors and survival in 1396 patients with endometrial cancer .Emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy. *Gynecol Oncol* 2008; 111: 82–88.
- [232] Ulbright TM, Roth LM. Metastatic and independent cancers of the endometrium and ovary : a clinicopathologic study of 34 cases. *Hum Pathol* 1985 ; 16 : 28– 34.
- [233] Prat J, Matias-Guiu X, Barreto J. Simultaneous carcinoma involving the endometrium and the ovary. A clinicopathologic, immunohistochemical, and DNA flow cytometric study of 18 cases. *Cancer* 1991 ; 68 : 2455–9.
- [234] Eifel P, Hendrickson M, Ross J, Ballon S, Martinez A, Kempson R. Simultaneous presentation of carcinoma involving the ovary and the uterine corpus. *Cancer* 1982 ; 50 : 163–70.
- [235] Emmert-Buck MR, Chuaqui R, Zhuang Z, Nogales F, Liotta LA, Merino MJ. Molecular analysis of synchronous

- uterine and ovarian endometrioid tumors. *Int J Gynecol Pathol* 1997 ; 16 : 143-8.
- [236] Scully R, Young R, Clement P. Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube, and broad ligament. Washington DC, AFIP, 1998.
- [237] Matias-Guiu X, Lagarda H, Catusus L, Bussaglia E, Gallardo A, Gras E, et al. Clonality analysis in synchronous or metachronous tumors of the female genital tract. *Int J Gynecol Pathol* 2002 ; 21 : 205-11.
- [238] Matias-Guiu X, Bussaglia E, Catusus L, Lagarda H, Gras E, Machin P, Prat J. Loss of heterozygosity and mutational analysis of the PTEN/MMAC1 gene in synchronous endometrial and ovarian carcinomas. (*Clin Cancer Res* 1998 ; 4 : 2577-2583). *Clin Cancer Res* 2000 ; 6 : 1598-600.
- [239] Childers JM, Brzechffa PR, Hatch KD, Surwit EA. Laparoscopy assisted surgical staging (LASS) of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1993;5:33-8.
- [240] Gemignani ML, Curtin JP, Zelmanovich J, Paltel DA, Venkatraman E, Barakat RR. Laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy for endometrial cancer: clinical outcomes and hospital charges. *Gynecol Oncol* 1999;73:5-11.
- [241] Manolitsas TP, McCartney AJ. Total laparoscopic hysterectomy in the management of endometrial carcinoma. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002;9:54-62.
- [242] Ocelli B, Narducci F, Samouelian V, Leblanc E, Querleu D. Places respectives des différentes voies d'abord chirurgicales dans le traitement du cancer de l'endomètre au stade I clinique. Étude de 155 cas. Article proposé pour publication.
- [243] Holub Z, Jabor A, Bartos P, Eim J, Urbanek S, Pivovarnikova R. Laparoscopic surgery for endometrial cancer: long term results of a multicentric study. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002;23:305-10.
- [244] Malur S, Possover M, Michels W, Schneider A. Laparoscopic assisted vaginal versus abdominal surgery in patients with endometrial cancer: a prospective randomised trial. *Gynecol Oncol* 2001;80:239-44.
- [245] Scribner DR, Walker JL, Johnson GA, McMeekin SD, Gold MA, Mannel RS. Surgical Management of early-stage endometrial cancer in the elderly: is laparoscopy feasible? *Gynecol Oncol* 2001;83:563-8.
- [246] Eltabbakh GH, Shamonki MI, Moody JM, et al. Laparoscopy as the primary modality for the treatment of women with endometrial cancer. *Cancer* 2001;15:378-87.
- [247] Sonoda Y, Zerbe M, Smith A, Lin O, Barakat RR, Hoskins WJ. High incidence of positive peritoneal cytology in low-risk endometrial cancer treated by laparoscopically assisted vaginal hysterectomy. *Gynecol Oncol*; 80: 378-82.
- [248] Vergote I, De Smet I, Amant F. Incidence of positive peritoneal cytology in low-risk endometrial cancer treated by laparoscopically assisted vaginal hysterectomy. *Gynecol Oncol* 2002;80:378-82.
- [249] F. Narducci et al., Controverses et nouveautés dans l'adénocarcinome de l'endomètre Endometrial cancer: what's new? .Centre anticancéreux Oscar-Lambret, 3, rue Frédéric-Combemale, BP 307, 59020 Lille cedex, France *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 31 (2003) 581-596
- [250] Brémond A, Bataillard A, Thomas L, Achard JL, Fervers B, Fondrinier E, et al. J. Cancer of the endometrium. *Br J Cancer* 2001; 84(suppl. 2):31-6.
- [251] Morice P, Camatte S, Fondrinier E, Rodier JF, Pomel C, Haie-Meder, et al. Quelle hystérectomie faut-il pratiquer dans les cancers de l'endomètre de stade I et II ? *Bull Cancer* 2002;89:157-9.
- [252] Bristow RE, Zerbe MJ, Rosenshein NB, et al. Stage IVB endometrial carcinoma: the role of cytoreductive surgery and determinants of survival. *Gynecol Oncol* 2000;78:85-91.
- [253] Tamussino KF, Reich O, Gucer F, Moser F, Zivkovic F, Lang PF, et al. Parametrial spread in patients with endometrial carcinoma undergoing radical hysterectomy. *Int J Gynecol Cancer* 2000;10:313-7.
- [254] Geisler JP, Geisler HE, Melton ME, Wiemann MC. What staging surgery should be performed on patients with uterine papillary serous carcinoma?. *Gynecol Oncol* 1999; 74(3):465-7
- [255] Feeley KM, Wells M. Hormone replacement therapy and the endometrium. *J Clin Pathol* 2001;54:435-40.
- [256] Suriano KA, McHale M, McLaren CE, Li K, Re A, Disaia PJ. Estrogen replacement therapy in endometrial cancer

- patients matched con- trol study. *Obstet Gynecol* 2001;97:555-60.
- [257] Barakat RR, Grigsby PW, Sabbatini P, Zaino RJ. *Corpus: epithelial tumors*. 3rd ed. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, editors. *Prin- ciples and practice of gynecologic oncology*. Philadelphia, PA: Lippincott; 2000. p. 920-59.
- [258] Duska LR, Garrett A, Rueda BOR, Haas J, Chang Y, Fuller AF. Endometrial cancer in women 40 years old or younger. *Gynecol Oncol* 2001;83:388-93.
- [259] Shoff SM, Newcomb PA. Diabetes, body size and risk of endometrial cancer. *Am J Epidemiol* 1998;148:234-40.
- [260] Mourits MJE, De Vries EGE, Willemse PHB, Ten Hoor KA, Hollema H, Van der Zee AGJ. Tamoxifen treatment and gynaecologic side effects: a review. *Obstet Gynecol* 2001;97:855-66.
- [261] Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, et al. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:527.
- [262] Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Benzi G, Chiaffarino F, Polatti A, et al. Role of reproductive factors on the risk of endometrial cancer. *Int J Cancer* 1998;76:784-6.
- [263] Body G, Lansac J, Magnin G. Les complications de la chirurgie gynécologique pour cancer. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1986 ; 15 : 482-91.
- [264] Arduino S, Leo L, Febo G, Tessarolo M, Wierdis T, Lanza A. Complications of pelvic and para-aortic lymphadénectomie in patients with endometrial cancer. *Eur J Gynecol Oncol* 1997; 18 (3): 208-10.
- [265] Travagli JP, Roche A, Castaigne D, Michel G. Les complications urinaires du traitement des cancers gynécologiques. In : *Anesthésie et réanimation en gynécologie et obstétrique*. Paris : Maloine, 1994 : 217-226.
- [266] Jean-Paul le Bourgeois, Jean Chavaudra, François Eschwege. *Radiothérapie Oncologique*
- [267] Piver MS, Yazigi R, Blumenson L, Tsukada Y. A prospective trail comparing hysterectomy, hysterectomy plus vaginal radium, and uterine radium plus hysterectomy in stage I endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1979; 54(1): 85-9
- [268] Wolfson AH. The role of radiotherapy for high-risk endometrial cancer; *Semin Radiat Oncol* 2000 Jan; 10(1):15-22 2000; 10(1): 15-22.
- [269] Martinez AA, Weiner S, Podratz K et al. Improved outcome at 10 years for serous-papillary/clear cell or high-risk endometrial cancer patients treated by adjuvant high-dose whole abdomino- pelvic irradiation. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 537-546
- [270] Rouanet P, Dubois JB, Gely S, Pourquier H. Exclusive radiation therapy in endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26 (2): 223-8 137
- [271] Pourquier H, Gely S, Dubois JB, Joyeux H, Solassol C, Pujol H. Endometrial carcinoma: a comparative analysis of the therapeutic results and causes of failure after treatment by radiation combined with surgery of radiation therapy alone. *Radiother Oncol* 1990; 17 (2): 115-22.
- [272] Greven KM. Tailoring radiation to the extent of disease for uterine-confined endometrial cancer. *Semin Radiat Oncol* 2000 Jan; 10 (1): 29-35.
- [273] Tate Tigpen J, Morrow CP, Blessing JA. Chemotherapy in advanced or recurrent endometrial carcinoma. *GOG group studies*. Bolla Racinet Vrousos ed, *endometrial cancer 5th cancer res. Workshop Karger Basel* 1986; 256-66.
- [274] Morrow C, Bundy B, Homesley H, et al. Doxorubicin as an adjuvant following surgery and radiation therapy in patients with high risk endometrial carcinoma, stage I and occult stage II: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990;36:166.
- [275] Burke TW, Gershenson DM, Morris M, et al. Postoperative adjuvant cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy in women with high-risk endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994; 55:47.
- [276] Fujimura H, Kikkawa F, Oguchi H, Nakashima N, Mizutani S. Adjuvant chemotherapy including cisplatin in endométrial carcinoma. *Gynecol Obstet Invest* 2000;50:127-32.

- [277] Lissoni A, Gabriele A, Gorga G, Tumulo S, Landoni F, Mangioni C, et al. Cisplatin-epidoxin- and paclitaxel-containing chemotherapy in uterine adenocarcinoma. *Ann Oncol* 1997 ; 8 (10) : 969-72.
- [278] Teng N, Greer BE, Kapp D, Kavanagh J, Koh W. NCCN Practice Guidelines for endometrial carcinoma. 1999; National Comprehensive Cancer Network.
- [279] Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Creasman WT, Hornback NB, Kurman R, et al. Doxorubicin as an adjuvant following surgery and radiation therapy in patients with high-risk endometrial carcinoma, stage I and occult stage II: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990; 36 (2): 166-71.
- [280] Covens A, Thomas G, Shaw P, Ackerman I, Osborne R, Lukka H, et al. A phase II study of leuprolide in advanced/recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1997; 64(1): 126-9.
- [281] Lhomme C, Vennin V, Callet N, Lesimple T, Achard JL, Chauvergne J, et al. A multicenter phase II study with triptorelin (sustained-release LHRH agonist) in advanced or recurrent endometrial carcinoma: a French anticancer federation study. *Gynecol Oncol* 1999; 75(2): 187-93.
- [282] Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, Adelson MD, Homesley HD, Manetta A, et al. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999; 17:1736-44.
- [283] Vergote T, Kjaerstad K, Abeler V, Kolstad P. A randomized trial of adjuvant progestagen in early endometrial cancer. *Cancer* 1989; 64(5): 1011-6.
- [284] De Palo G, Mangioni C, Periti P, Del Vecchio M, Marubini E. Treatment of FIGO (1971) stage I endometrial carcinoma with intensive surgery, radiotherapy and hormone therapy according to pathological prognostic groups. Long-term results of a randomised multicentre study. *Eur J Cancer* 1993; 29A (8): 1133-40.
- [285] ASTEC study group et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009; 373 : 125-136,
- [286] Baekelandt MM et al. Endometrial carcinoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2008 May; 19 Suppl 2:ii19-20.
- [287] cancers de l'endomètre, prise en charge diagnostique et thérapeutique, RRC_GYN_Endomètre_MAJ Février 2011
- [288] Référentiels du cancer de l'endomètre. Version validée le 30/06/2015
- [289] Référentiels oncocentre : cancer de l'endomètre_ réunion du 21 janvier 2011
- [290] NCCN Framework for Ressource stratification of NCCN Guidelines, Uterine Neoplasms, Enhanced Resources, version 2.2017-August28,2017, NCCN.org
- [291] Kapp DS, Shin JY & Chan JK. Prognostic factors and survival in 1396 patients with endometrial cancer. Emphasis on impact of lymphadenectomy and oophorectomy. *Gynecol Oncol* 2008; 111: 82-88.
- [292] Chan JK, Kowar NM, Shin JY, et al : Endometrial stromal sarcoma: a population-based analysis. *British J Cancer* 2008; 99:1210-1215.
- [293] Gadducci A : Prognostic factors in uterine sarcoma. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25:783-795.
- [294] L Ouldamer et al., Effet de l'âge sur la prise en charge et le pronostic des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre, hôpital bretonneaux, SFCO 2013
- [295] 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
- [296] 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
- [297] Platz CE, Benda JA. Female genital tract cancer. *Cancer* 1995 ; 75 : 270-294
- [298] Tan M-H, Mester JL, Ngeow J, Rybicki LA, Orloff MS, Eng C. Lifetime Cancer Risks in Individuals with Germline PTEN Mutations. *Clin Cancer Res*. 2012; 18(2):400-7.

- [299] 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.
- [300] Rose PG Endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 1996 ; 335 :640–649
- [301] Creasman W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. *Int J Gynecol Obstet*. 2009;105(2):109.
- [302] Lewin SN, Herzog TJ, Medel NIB, Deutsch I, Burke WM, Sun X, et al. Comparative performance of the 2009 international Federation of gynecology and obstetrics' staging system for uterine corpus cancer. *Obstet Gynecol*. 2010;116(5):1141–9.
- [303] Tornos C, Silva EG. Pathology and grading of endometrial adenocarcinoma. *Clin Consult Obstet Gynecol* 1993 ; 5 :87–94
- [304] Professeur Pierre Bernard. Les cancers de l'endomètre. Décembre 2002
- [305] Chen Q, DE LA Rochefordiere A, Mouret–Fortume 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
- [306] 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
- [307] Nordstrom B, Bergstrom R, Strang P. Prognostic index models in stage I and II endometrial carcinoma. *Anticancer Research* 1998 ; 18(5B) : 3717–
- [308] Prat J. Prognostic parameters of endometrial carcinoma. *Hum Pathol*. 2004;35(6):649–62.
- [309] 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.
- [310] Kadar N. Routine use of extended field irradiation in early stage, poor prognosis endometrial and cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1992 ; 47(2) : 276–7
- [311] 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;56:419–26
- [312] Grigsby PW, Perez CA, Kuten A, Simpson JR, Garcia DM, Camel HM, et al. Clinical stage I endometrial cancer: results of adjuvant irradiation and patterns of failure. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1991 ; 21(2) : 379–85
- [313] Grimshaw RN, Tupper WC, Fraser RC, Tompkins MG, Jeffrey JE. Prognostic value of peritoneal cytology in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1990 ; 36(1) : 97–100
- [314] 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
- [315] Preyer O, Obermair A, Formann E, Schmid W, 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.
- [316] 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
- [317] Boente MP, Yordan ELJ, Miintosh DG, Grendys ECJ, Orandi YA, Davies S, et al. Prognostic factors and long-term survival in endometrial adenocarcinoma with cervical involvement. *Gynecol Oncol* 1993 ; 51(3) : 316–22
- [318] 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 tool for preoperative evaluation and postoperative surveillance of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2008;69:253
- [319] 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

- [320] 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.
- [321] Azueta A, Gatus S, Matias-Guiu X. Endometrioid carcinoma of the endometrium: pathologic and molecular features. *Semin Diagn Pathol*. 2010;27(4):226-40.
- [322] 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
- [323] Amant F, Cadron I, Fuso L, Berteloot P, de Jonge E, Jacomen G, et al. Endometrialcarcinosarcomas have a different prognosis and pattern of spread compared to high-risk epithelial endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2005;98(2):274-80.
- [324] Galaal K, Kew FM, Tam KF, Lopes A, Meirovitz M, Naik R, et al. Evaluation of prognostic factors and treatment outcomes in uterine carcinosarcoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;143(2):88-92.
- [325] Nemani D, Mitra N, Guo M, Lin L. Assessing the effects of lymphadenectomy and radiation therapy in patients with uterine carcinosarcoma: a SEER analysis. *Gynecol Oncol*. 2008;111(1):82-8.
- [326] Ferguson SE, Tornos C, Hummer A, Barakat RR, Soslow RA. Prognostic features of surgical stage I uterine carcinosarcoma. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(11):1653-61.
- [327] Athavale R, Thomakos N, Godfrey K, Kew F, Cross P, de Barros Lopes A, et al. The effect of epithelial and stromal tumor components on FIGO stages III and IV ovarian carcinosarcomas treated with primary surgery and chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2007;17(5):1025-30.
- [328] 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.
- [329] DiSaia PJ, Creasman WT, Boronow RC, Blessing JA. Risk factors and recurrent patterns in stage I endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:1009-15.
- [330] 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.
- [331] Jacobs LA, Palmer SC, Schwartz LA, et al. Adult cancer survivorship: evolution, research, and planning care. *CA Cancer J Clin* 2009 ; 59 : 391-410.
- [332] Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, Lukka H, Chambers A, Oliver T. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2006 ; 101 : 520-9.
- [333] 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.
- [334] Sartori E, Laface B, Gadducci A, et al. Factors influencing survival in endometrial cancer relapsing patients: a cooperation task force (CTF) study. *Int J Gynecol Cancer* 2003 ; 13 : 458-65.
- [335] Morice P, Levy-Piedbois C, Ajaj S, et al. Value and cost evaluation of routine follow-up for patients with clinical stage I/II endometrial cancer. *Eur J Cancer* 2001 ; 37 : 985-90.
- [336] Sartori E, Pasinetti B, Carrara L, Gambino A, Odicino F, Pecorelli S. Pattern of failure and value of follow-up procedures in endometrial and cervical cancer patients. *Gynecol Oncol* 2007 ; 107 : S241-7.
- [337] Salani R, Backes FJ, Fung MF, et al. Post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: society of gynecologic oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 2011 ; 204 : 466-78.
- [338] 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.
- [339] Salani R, Nagel CI, Drennen E, Bristow RE. Recurrence patterns and surveillance for patients with early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2011 ; 123 : 205-7.

- [340] 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.
- [341] Bristow RE, Purinton SC, Santillan A, Diaz-Montes TP, Gardner GJ, Giuntoli 2nd. RL. Cost-effectiveness of routine vaginal cytology for endometrial cancer surveillance. *Gynecol Oncol* 2006 ; 103 : 709-13.
- [342] Novetsky AP, Kuroki LM, Massad LS, et al. The utility and management of vaginal cytology after treatment for endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2013 ; 121 : 129-35.
- [343] 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.
- [344] Grosclaude P, Remontet L, Belot A, et al. *Survie des personnes atteintes d'un cancer en France 1989-2007. Études à partir des registres des cancers du réseau Francim.* Saint-Maurice : Institut National du Cancer, 2013.
- [345] Shumsky AG, Stuart GC, Brasher PM, Nation JG, Robertson DI, Sangkarat S. An evaluation of routine follow-up of patients treated for endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994 ; 55 : 229-33.
- [346] Cooper AL, Dornfeld-Finke JM, Banks HW, Davey DD, Modesitt SC. Is cytologic screening an effective surveillance method for detection of vaginal recurrence of uterine cancer? *Obstet Gynecol* 2006 ; 107 : 71-6.
- [347] Reddoch JM, Burke TW, Morris M, Tornos C, Levenback C, Gershenson DM. Surveillance for recurrent endometrial carcinoma: development of a follow-up scheme. *Gynecol Oncol* 1995 ; 59 : 221-5.
- [348] Rose PG, Sommers RM, Reale FR, Hunter RE, Fournier L, Nelson BE. Serial serum CA 125 measurements for evaluation of recurrence in patients with endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1994 ; 84 : 12-6.
- [349] Lo SS, Khoo US, Cheng DK, Ng TY, Wong LC, Ngan HY. Role of serial tumor markers in the surveillance for recurrence in endometrial cancer. *Cancer Detect Prev* 1999 ; 23 : 397-400.
- [350] Patsner B, Orr Jr. JW, Mann Jr. WJ. Use of serum CA 125 measurement in posttreatment surveillance of early-stage endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1990 ; 162 : 427-9.
- [351] Berchuck A, Anspach C, Evans AC, et al. Postsurgical surveillance of patients with FIGO stage I/II endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1995 ; 59 : 20-4.
- [352] *Cancer de l'endomètre.* Boulogne Billancourt : HAS, INCa, 2010. Coll. « Recommandations & référentiels ».
- [353] Connor JP, Andrews JI, Anderson B, Buller RE. Computed tomography in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 2000 ; 95 : 692-6.
- [354] Kinkel K, Ariche M, Tardivon AA, et al. Differentiation between recurrent tumor and benign conditions after treatment of gynecologic pelvic carcinoma: value of dynamic contrast-enhanced subtraction MR imaging. *Radiology* 1997 ; 204 : 55-63.
- [355] Gauthier T, Siegerth F, Monteil J, Jammet I, Saidi N, Tubiana N, Aubard Y. Surveillance du cancer de l'endomètre. *Bull Cancer* 2014 ; 101 : 741-7. doi : 10.1684/bdc.2014.1947.
- [356] Chang MC, Chen JH, Liang JA, Yang KT, Cheng KY, Kao CH. 18F-FDG PET or PET/CT for detection of metastatic lymph nodes in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2012 ; 81 : 3511-7.
- [357] Kadkhodayan S, Shahriari S, Treglia G, Yousefi Z, Sadeghi R. Accuracy of 18-F-FDG PET imaging in the follow up of endometrial cancer patients: systematic review and meta-analysis of the literature. *Gynecol Oncol* 2013 ; 128 : 397-404.
- [358] Ryu SY, Kim K, Kim Y, et al. Detection of recurrence by 18F-FDG PET in patients with endometrial cancer showing no evidence of disease. *J Korean Med Sci* 2010 ; 25 : 1029-33.
- [359] Belhocine T, De Barsey C, Hustinx R, Willems-Foidart J. Usefulness of (18)F-FDG PET in the post-therapy surveillance of endometrial carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002 ; 29 : 1132-9.
- [360] Saga T, Higashi T, Ishimori T, et al. Clinical value of FDG-PET in the follow up of post-operative patients with endometrial cancer. *Ann Nucl Med* 2003 ; 17 : 197-203.
- [361] Park JY, Kim EN, Kim DY, et al. Clinical impact of positron emission tomography or positron emission

- tomography/computed tomography in the posttherapy surveillance of endometrial carcinoma: evaluation of 88 patients. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18: 1332–8.
- [362]** Sironi S, Picchio M, Landoni C, et al. Post-therapy surveillance of patients with uterine cancers: value of integrated FDG PET/CT in the detection of recurrence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 472–9.
- [363]** Ozcan Kara P, Kara T, Kaya B, Gedik GK, Sari O. The value of FDG-PET/CT in the post-treatment evaluation of endometrial carcinoma: a comparison of PET/CT findings with conventional imaging and CA 125 as a tumour marker. *Rev Esp Med Nucl* 2012 ; 31 : 257–60.
- [364]** Sharma P, Kumar R, Singh H, et al. Carcinoma endometrium: role of 18-FDG PET/CT for detection of suspected recurrence. *Clin Nucl Med* 2012 ; 37 : 649–55.
- [365]** Sartori E, Pasinetti B, Chiudinelli F, et al. Surveillance procedures for patients treated for endometrial cancer: a review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2010 ; 20 : 985–92.
- [366]** Kew FM, Roberts AP, Cruickshank DJ. The role of routine follow-up after gynecological malignancy. *Int J Gynecol Cancer* 2005 ; 15 : 413–9.
- [367]** NCCN Guidelines. Endometrial carcinoma. Version 3. Fort Washington (Pennsylvanie, US), NCCN : 2012.
- [368]** Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, Lukka H, Chambers A, Oliver T, Gynecologic cancer disease site group T. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a clinical practice guideline. Toronto (ON) : Cancer Care Ontario (CCO), 2006 (p. 26).
- [369]** Tangjitgamol S, Anderson BO, See HT, et al. Management of endometrial cancer in Asia: consensus statement from the Asian Oncology Summit 2009. *Lancet Oncol* 2009 ; 10 : 1119–27.
- [370]** Colombo N, Preti E, Landoni F, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011 ; 22(Suppl 6) : vi35–9.