



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة  
+05210111 +0121121 Λ +00000+  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2021

Thèse N° /21

# PRISE EN CHARGE DES ADÉNOCARCINOMES DE L'ENDOMETRE MÉTASTATIQUES (À propos de 34 cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 24/05/2021

PAR

Mme. ATTAR Aicha

Née le 07 Juillet 1996 à FES

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Endomètre – Métastases – Adénocarcinome – Chimiothérapie

JURY

M. MELLAS NAWFEL ..... PRÉSIDENT ET RAPPORTEUR

Professeur d'Oncologie Médicale

Mme. ARIFI SAMIA ..... }

Professeur agrégé de Biologie moléculaire

Mme. MAMOUNI NISRINE ..... }

Professeur agrégé de Gynécologie Obstétrique

Mme. BENBRAHIM ZINEB..... }

Professeur agrégé d'Oncologie Médicale

Mme. OUALLA KARIMA ..... MEMBRE ASSOCIÉ

Professeur assistant d'Oncologie Médicale

# PLAN

PLAN .....	Erreur ! Signet non défini.
INTRODUCTION .....	7
I. MATERIELS ET METHODES .....	10
1. Objectifs de l'étude : .....	10
2. Moyens : .....	10
3. Les critères d'inclusion : .....	10
4. Les critères d'exclusion : .....	10
5. Les paramètres étudiés : .....	11
6. Les limites méthodologiques : .....	11
7. Analyses des résultats : .....	11
II. RESULTATS .....	12
1. Étude épidémiologique .....	12
2. Étude clinique .....	17
3. Étude paraclinique .....	19
4. Sites métastatiques : .....	22
5. Conduite thérapeutique : .....	23
6. Évolution : .....	28
DISCUSSION .....	30
I. RAPPEL ANATOMIQUE : .....	31
II. Rappel Histologique : .....	33
III. EPIDEMIOLOGIE : .....	55
IV. LE DEPISTAGE : .....	65
V. Diagnostic : .....	66
VI. BILAN COMPLEMENTAIRE : .....	69
VII. BILAN D'EXTENSION .....	80
VIII. TRAITEMENT : .....	91
1. Chimiothérapie: .....	91
2. L'Hormonothérapie : .....	95
3. La thérapie ciblée : .....	97
4. L'immunothérapie : .....	103
5. La chirurgie : .....	105
6. Radiothérapie et curiethérapie : .....	105

---

7. Traitement des métastases :.....	106
8. Prise en charge des récurrences locorégionales isolées :.....	107
9. Dernières recommandations NCCN 2020 :.....	113
10. Indications d'un dépistage oncogériatrique :.....	114
11. Indications d'une consultation d'oncogénétique :.....	115
IX. PRONOSTIC ET FACTEURS PRONOSTIQUES :.....	116
X. VIII –LE SUIVI.....	123
CONCLUSION.....	124
Annexes.....	133
RESUME.....	126
BIBLIOGRAPHIE.....	143

## **ABREVIATIONS**

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

---

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

---

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

# INTRODUCTION

Le cancer de l'endomètre est l'une des tumeurs gynécologiques les plus répandues dans le monde, se situe au 4<sup>ème</sup> rang des cancers chez la femme en terme d'incidence après le cancer du sein, du col et de l'ovaire selon GLOBOCAN 2018 avec une incidence mondiale de 382 069 nouveaux cas/an [1]. Il atteint souvent la femme en période post-ménopausique mais il peut également être vu en péri ménopause et même parfois chez la femme jeune, notamment lorsqu'il existe un contexte de prédisposition génétique.

Son incidence est en augmentation dans le monde, surtout dans les pays industrialisés .

Le principal facteur de risque du cancer de l'endomètre est l'hyperoestrogénie.

Il existe deux types de cancers de l'endomètre :

- ✓ Le type I qui est le plus répandu et le moins invasif. Il est hormonodépendant.
- ✓ Le type II qui est plus agressif , non hormonodépendant .

Les signes d'appel les plus fréquents sont les métrorragies post-ménopausiques pouvant être associés à d'autres signes d'invasion locale ou à distance.

L'échographie endovaginale est d'un grand intérêt dans la détection d'un épaissement endométrial, qui indique un curetage biopsie de l'endomètre capable de révéler la nature histologique de l'hyperplasie endométriale, ainsi que son stade présumé.

Une IRM pelvienne est nécessaire dans le bilan d'extension locorégionale du cancer de l'endomètre. La TDM et le PET Scan sont utiles pour mettre en évidence les métastases à distance.

Alors que la majorité des patientes présentent une maladie localisée avec un excellent pronostic, un sous ensemble a une maladie métastatique d'emblée ou développe une récurrence à distance après le traitement initial du primaire. Pour ces derniers, le traitement repose essentiellement sur le traitement systémique essentiellement la chimiothérapie, hormonothérapie et plus récemment l'immunothérapie et les thérapies ciblées.

Nous menons une étude rétrospective portant sur 34 cas d'adénocarcinome de l'endomètre métastatique au service d'oncologie médicale du CHU HASSAN 2 de Fès sur une période s'étendant de janvier 2011 à décembre 2019. Nous essayerons à travers cette étude de répondre aux objectifs suivants ;

- ✓ Évaluer les différents aspects épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques des adénocarcinomes de l'endomètre métastatique 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.

## **I. MATERIELS ET METHODES**

### **1. Objectifs de l'étude :**

Le but de cette étude est d'étudier les profils épidémiologique, clinique, radiologique, anatomopathologique, thérapeutique et évolutif des cancers de l'endomètre métastatique au niveau du service d'oncologie médicale du CHU HASSAN II de Fès .

### **2. Moyens :**

Notre étude est menée sur 34 cas d'adénocarcinome de l'endomètre métastatique, colligés au service d'oncologie médicale au CHU Hassan II de Fès. C'est une étude rétrospective qui s'étale sur une période de 9 ans du 1er Janvier 2011 au 31 décembre 2019.

### **3. Les critères d'inclusion :**

Ont été incluses dans cette étude, toutes les patientes présentant un cancer de l'endomètre métastatique d'emblée ou rechute après un traitement initial.

### **4. Les critères d'exclusion :**

Ont été exclus :

- Toutes les patientes avec un cancer de l'endomètre diagnostiqué à un stade précoce et ne présentant pas de métastases à distance
- Les patientes avec un sarcome endométrial.
- Les dossiers incomplets, manquants de données portant sur la clinique, les résultats anatomopathologiques, paracliniques , la prise en charge ou le suivi des patientes.

## **5. Les paramètres étudiés :**

Les données de cette étude rétrospective ont été recueillies à partir du registre du service d'oncologie médicale 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 du service d'oncologie médicale 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. (Voir annexe)

## **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.

## **7. Analyses des résultats :**

Nous avons utilisé le logiciel Excel pour l'analyse statistique. Notre étude était de type descriptive et rétrospective, les résultats des variables quantitatives ont été convertis en moyennes, et ceux des variables qualitatives en effectifs et en pourcentages.

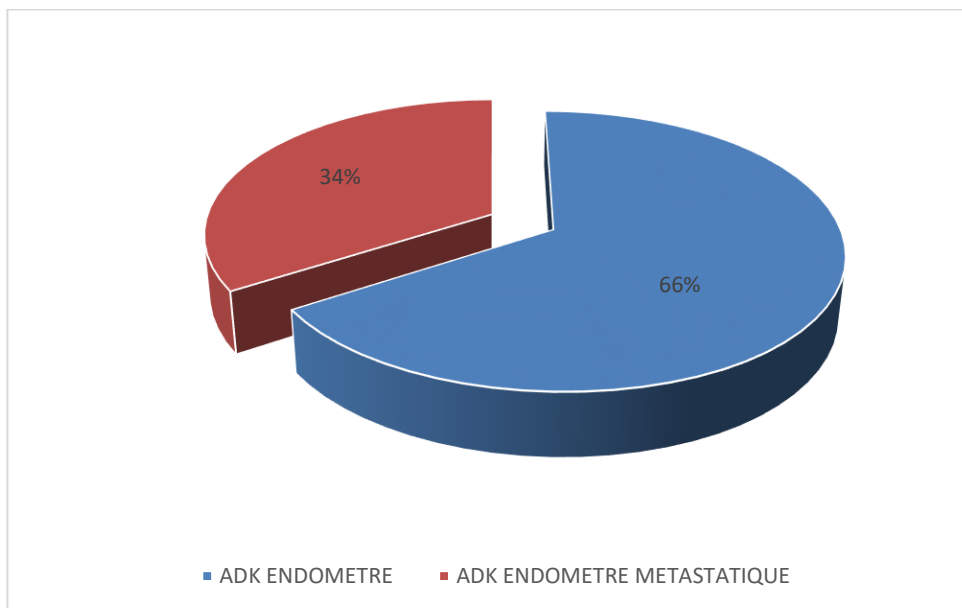
Par ailleurs , la survie a été étudiée par la méthode Kaplan Meier .

## II. RESULTATS

### 1. Étude épidémiologique

#### a. Fréquence :

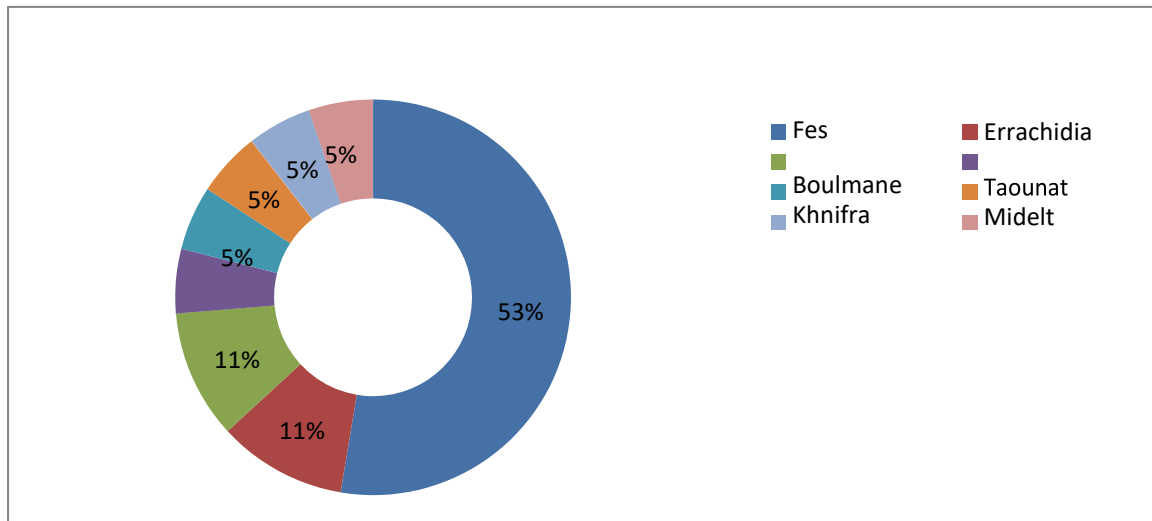
Le service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès a colligé 34 cas d'adénocarcinome de l'endomètre métastatique sur une période de 9 ans (de 2011 à 2019 ). Ce qui correspond à 34% de l'ensemble des tumeurs de l'endomètre de tous stades .



Graphique 1 : FREQUENCE DE L'ADK DE L'ENDOMETRE METASTATIQUE

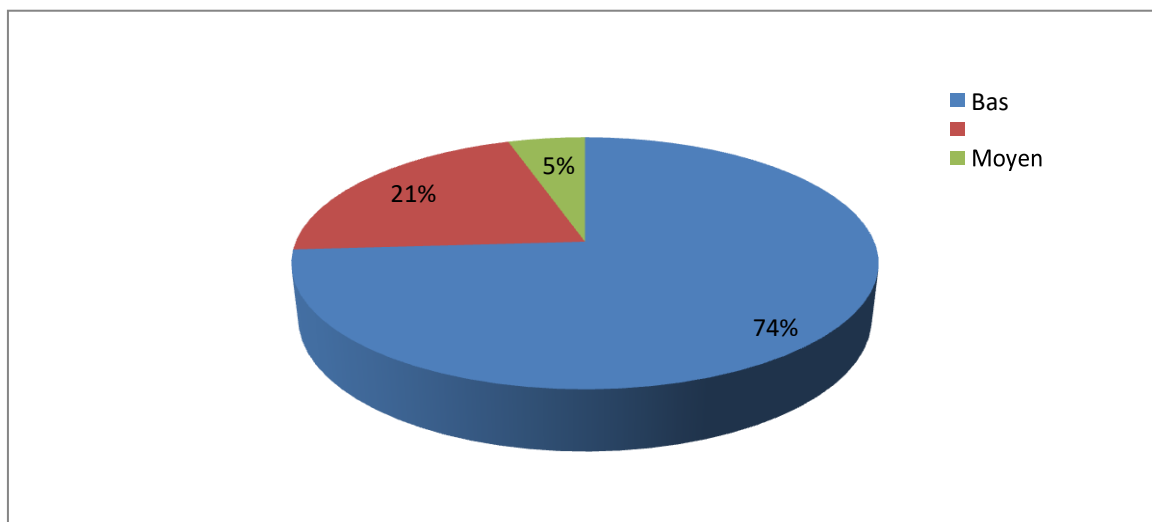
**b. L'âge des patientes**

L'âge moyen de nos patientes lors de la découverte du cancer de l'endomètre métastatique était de 62,5 ans, avec des âges extrêmes allant de 40 à 82 ans.



**Graphique 2 : répartition géographique**

Plus de la moitié de nos patientes résident à Fès.

**c. Le niveau Socio économique**

**Graphique 3 : 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 RAMED.

**d. ATCD médicaux :**

- Hypertension artérielle

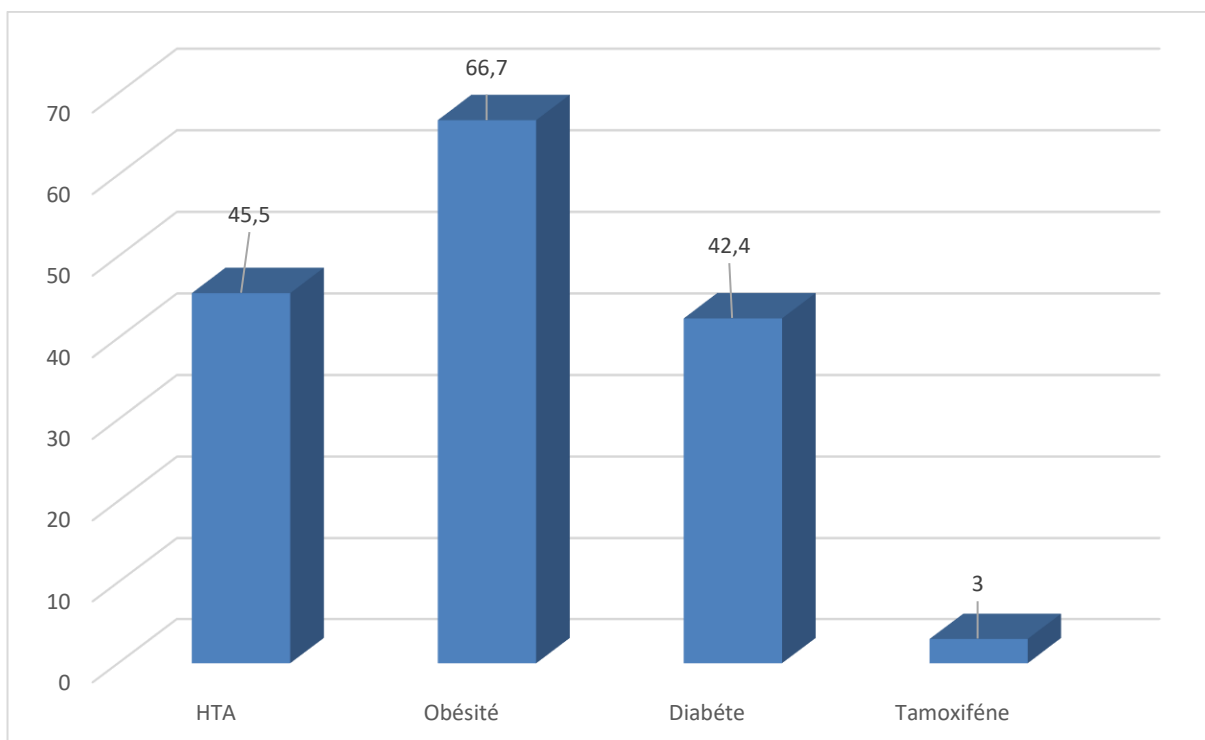
Dans notre série, 15 patientes soit 45,5% des patientes étaient hypertendues sous traitement.

- Diabète

14 patientes soit 42,4% des patientes étaient diabétiques.

- L'obésité

L'obésité a été mentionnée dans les dossiers de 22 patientes, soit 66,7%



**Graphique 4 : FDR DU KC DE L'ENDOMETRE**

- ATCD de néoplasie

Nous rapportons un seul cas suivi pour néo du sein sous Tamoxifène .

- Prise médicamenteuse.

Nous ne notons pas de cas de prise de traitement hormonal substitutif ou de Tamoxifène , sauf une seule patiente suivie pour néo du sein sous Tamoxifène

- ATCD d'irradiation pelvienne

Aucune patiente n'avait un ATCD d'irradiation pelvienne

**e. 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 de salpingotomie pour GEU .
- 1 cas de mastectomie type Patey .

**f. ATCD gynéco-obstétricaux**

- Age des ménarches

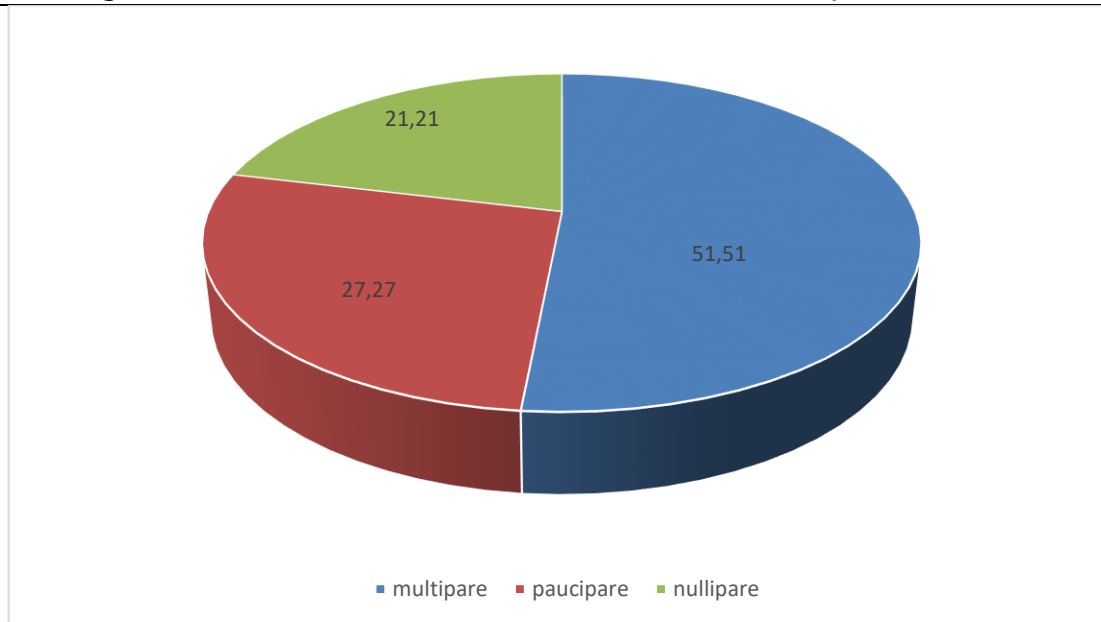
L'âge de ménarches de nos patientes était dans 79% des cas entre 12 et 14 ans avec une moyenne de 12,4 ans et les extrêmes allant de 9 ans à 15 ans.

- La parité

Dans notre série, 17 patientes étaient des multipares soit 51,51%, avec une parité moyenne de 6.

7 patientes étaient nullipares soit 21,21%, dont 2 étaient célibataires et une avait une stérilité primaire.

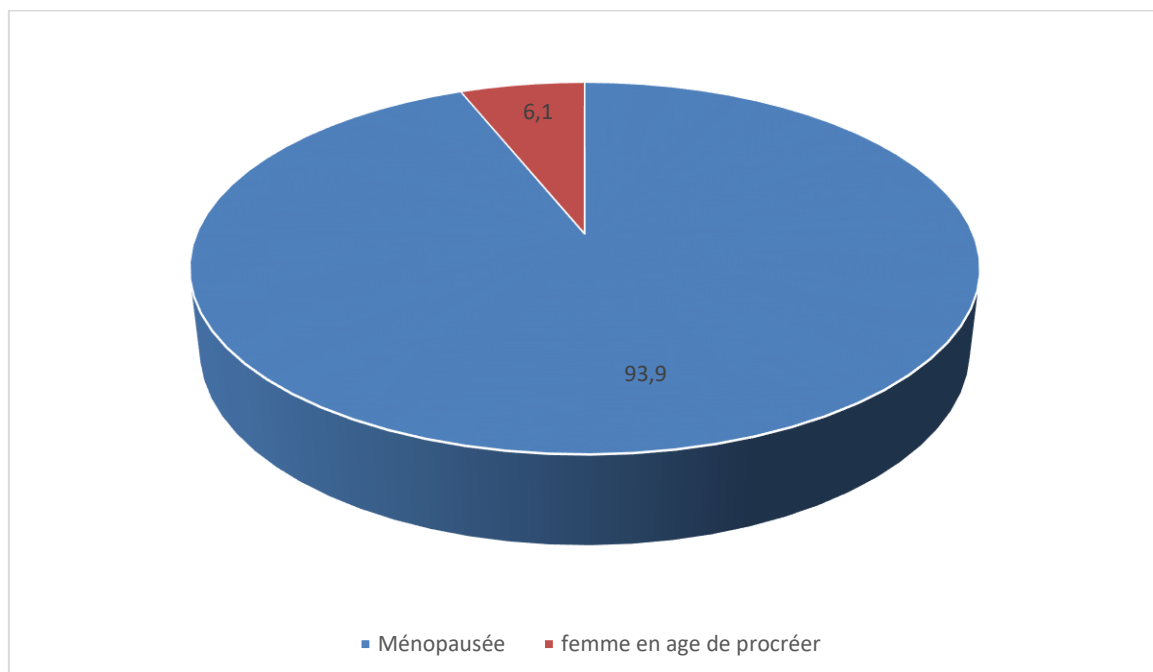
9 patientes étaient paucipares soit 27,27%.



**Graphique 5 : La parité**

- Le statut hormonal :

Les patientes ménopausées étaient majoritaires, elles représentaient 93,9% des patientes.



**Graphique 6 : Le statut hormonal**

- La contraception Hormonale

Aucune patiente n'a pris un THS .

### **g. 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 :

- 1 frère décédé d'un néo du colon .
- Une sœur décédée d'un cancer de l'endomètre .

## **2. Étude clinique**

### **a. Circonstances de découverte**

- **Métrorragies :**

Elles constituent le premier symptôme rencontré chez 57,6 % de nos patientes, elles sont de faible ou de moyenne à grande abondance.

- **Algies pelviennes :**

Elles sont souvent associées aux métrorragies, retrouvées dans 15,2 % des cas . elles sont présentes au premier plan dans 6,1 % des cas.

- **Hydrorrhées , leucorrhées , pyorrhées :**

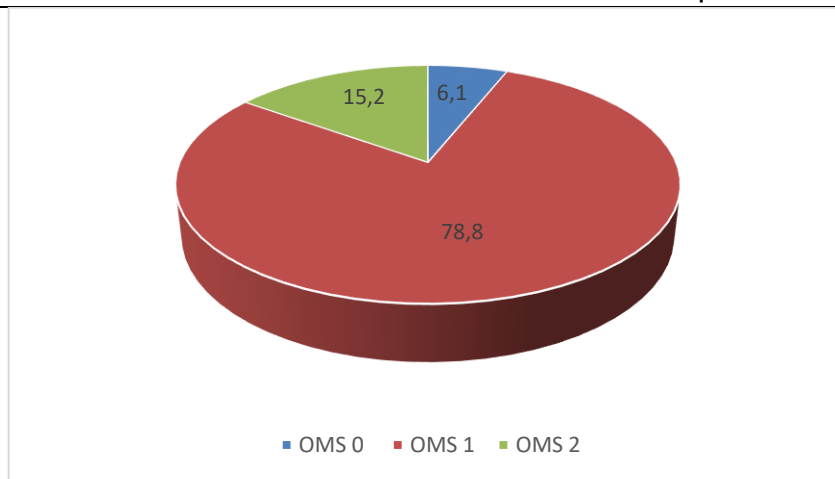
Elles sont présentes dans 9,1% des cas, associées aux métrorragies et aux douleurs pelviennes, cependant aucune patiente n'avait présenté une hydrorrhée isolée.

- **Autres signes cliniques**

AEG, , signes urinaires et digestifs , augmentation du volume abdominal sont rencontrés dans 12,1% des cas .

### **b. État général :**

Dans notre série , 2 patientes soit 6,1 % avaient un OMS à 0 , 26 patientes soit 78,8 % avaient un OMS à 1 , tandis que 5 patientes soit 15,2 % avaient un OMS à 2 .



**Graphique 7 : État général selon la classification OMS**

**Tableau 1 : Motif de consultation**

		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	1	19	57,6	57,6	57,6
	2	2	6,1	6,1	63,6
	3	3	9,1	9,1	72,7
	4	1	3,0	3,0	75,8
	5	2	6,1	6,1	81,8
	6	5	15,2	15,2	97,0
	7	1	3,0	3,0	100,0
Tota		33	100,0	100,0	

1 MTR 2 AP 3 HY LEUCO PY 4 AUGVAB 5 AEG 6 MTR+AP 7 RU

### 3. Étude paraclinique

#### a. Bilan diagnostique :

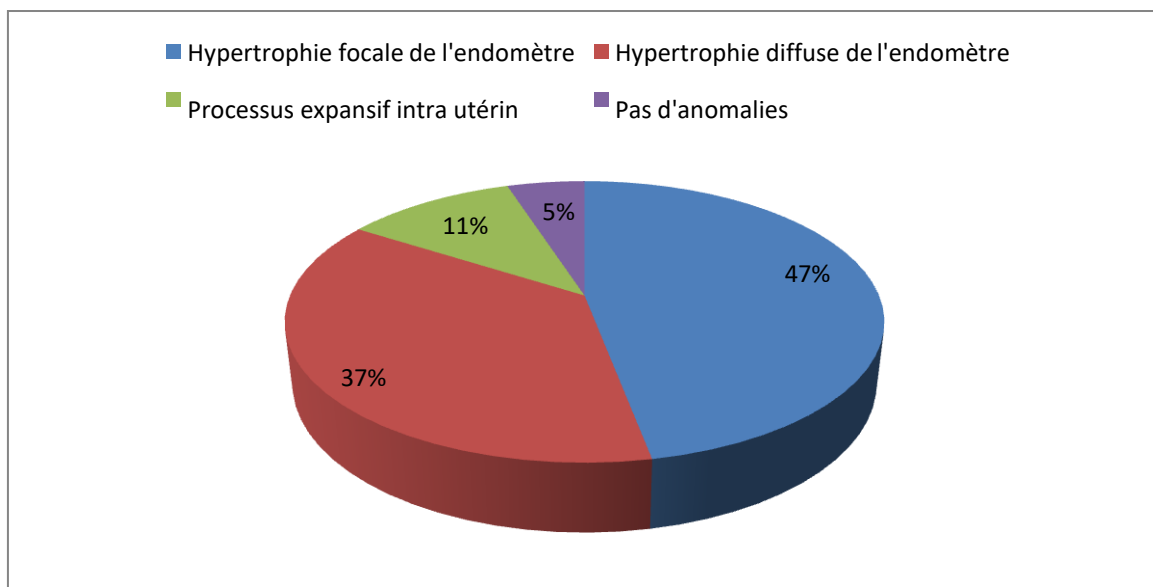
- Frottis cervico-vaginal :

Il n'a été pratiqué que chez 4 patientes soit 12,1% des cas , objectivant des anomalies chez 2 patientes.

- L'Échographie sus pubienne et endovaginale

Réalisée chez la majorité des patientes soit 30 patientes 90,1%, elle a objectivé une image intracavitaire dans 11% des cas et un épaissement myométrial suspect dans 84%.

Deux patientes n'ont pas bénéficié de l'échographie endovaginale parce qu'elles étaient vierges.



**Graphique 8 : Résultat l'échographie pelvienne**

- L'Echo Doppler couleur :

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

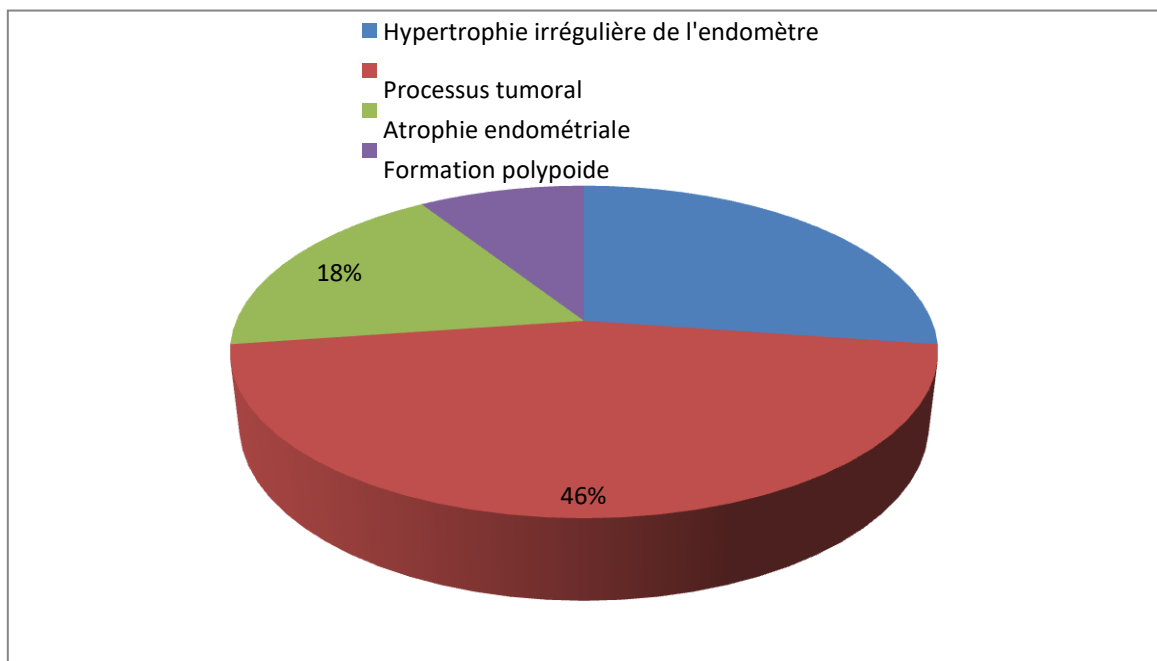
- L'hystérocopie

27 patientes ont bénéficié d'hystérocopie diagnostique. Deux hystérocopies

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

Les résultats retrouvés lors de l'Hystérocopie 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%



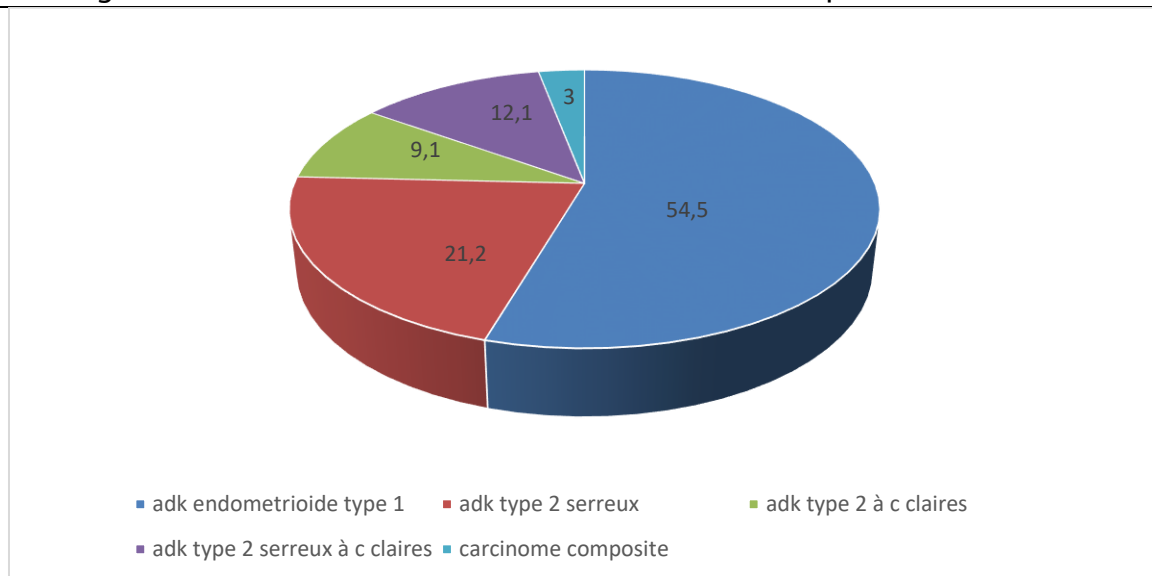
**Graphique 9 : Résultats de l'hystérocopie diagnostique**

- Le curetage biopsique de l'endomètre

Dans notre série, 27 patientes ont bénéficié de cet examen et il a permis de faire le diagnostic de cancer de l'endomètre de type 1 dans 54,5 % soit 18 patientes, cancer de l'endomètre type 2 dans 42,2% des cas soit 14 patientes.

Un carcinome composite a été retrouvé chez 3 % des cas , soit une patiente .

Le diagnostic a été fait sur pièce d'hystérectomie chez 4 patientes et sur laparotomie exploratrice chez une patiente .



**Graphique 10 : Résultats du curetage biopsique de l'endomètre**

- L'hystérogaphie

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

#### **b. Bilan d'extension**

- Loco régional : IRM pelvienne

22 patientes soit 66,7 % ont bénéficié d'une IRM pelvienne objectivant une masse ou un épaissement endométrial tumoral

- À distance

#### **c. radiographie pulmonaire :**

Réalisée chez toutes nos patientes . Un aspect en lâcher de ballons a été objectivé chez 2 patientes avec des métastases pulmonaires .

#### **d. Échographie abdominale**

Pratiquée chez 14 patientes.

#### **e. TDM TAP**

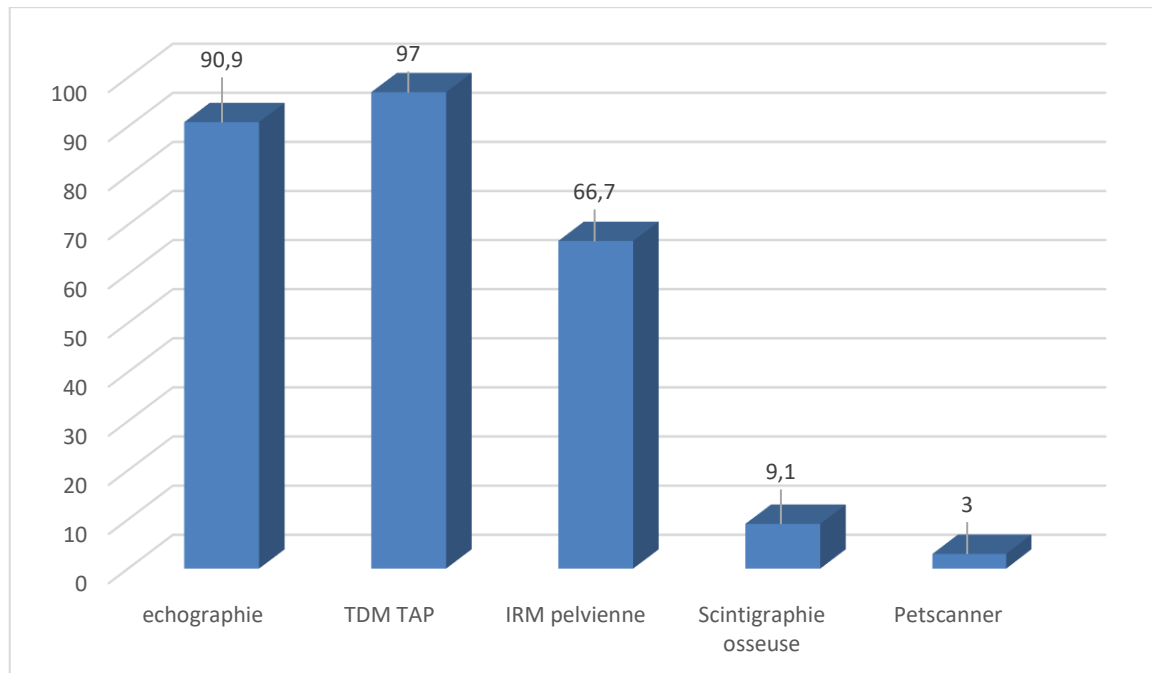
Réalisée chez 32 patientes soit 97%, objectivant des métastases à distance chez toutes les patientes.

#### **f. Scintigraphie osseuse :**

Si signes d'appels , réalisée chez 3 patientes

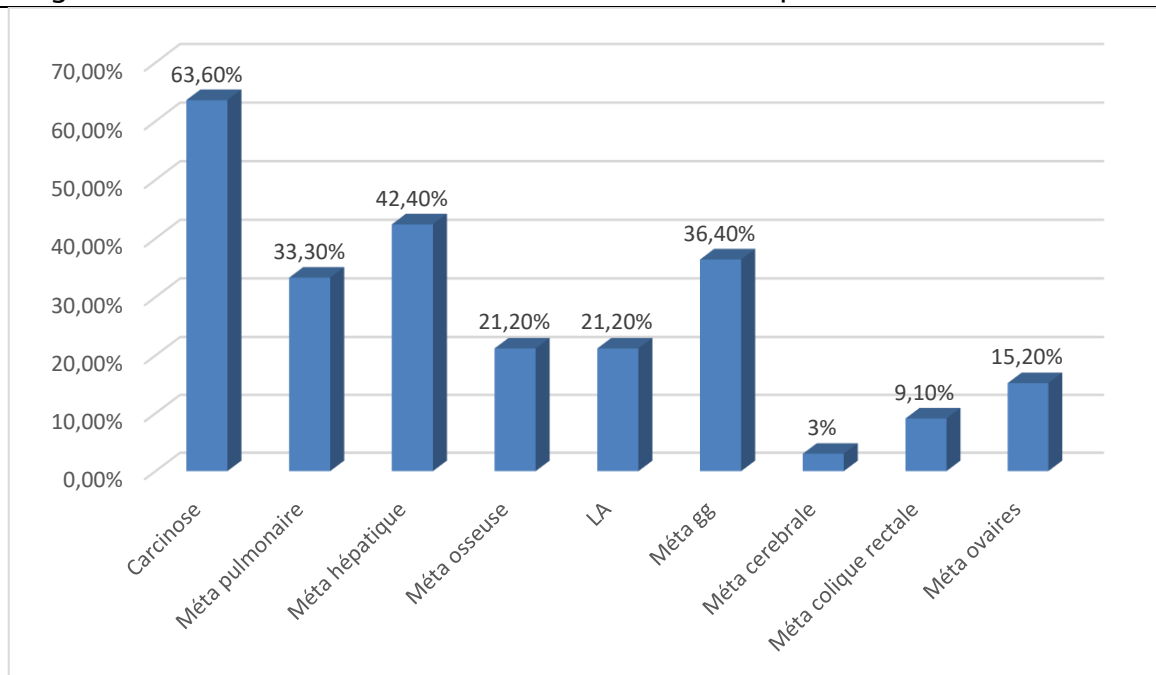
**g. Pet scanner :**

Réalisé chez une patiente

**Graphique 11 : Les examens complémentaires****4. Sites métastatiques :**

Toutes nos patientes ont présenté des métastases à distance à des sites différents :

- 21 patientes soit 63,6% avaient une carcinose péritonéale
- 11 patientes soit 33,3% avaient des métastases pulmonaires
- 14 patientes soit 42,4% avaient des métastases hépatiques
- 7 patientes soit 21,2% avaient des métastases osseuses
- 7 patientes soit 21,2% avaient un ADK de l'endomètre localement avancé
- 12 patientes soit 36,4% avaient des métastases ganglionnaires .
- 5 patientes soit 15,2% avaient des métastases ovariennes
- 1 patiente soit 3% avait des métastases cérébrales
- 1 patiente soit 3% avait des métastases coliques , et 2 patientes soit 6,1% avaient des métastases rectales



**Graphique 12 : Sites métastatiques des ADK de l'endomètre métastatique**

## **5. Conduite thérapeutique :**

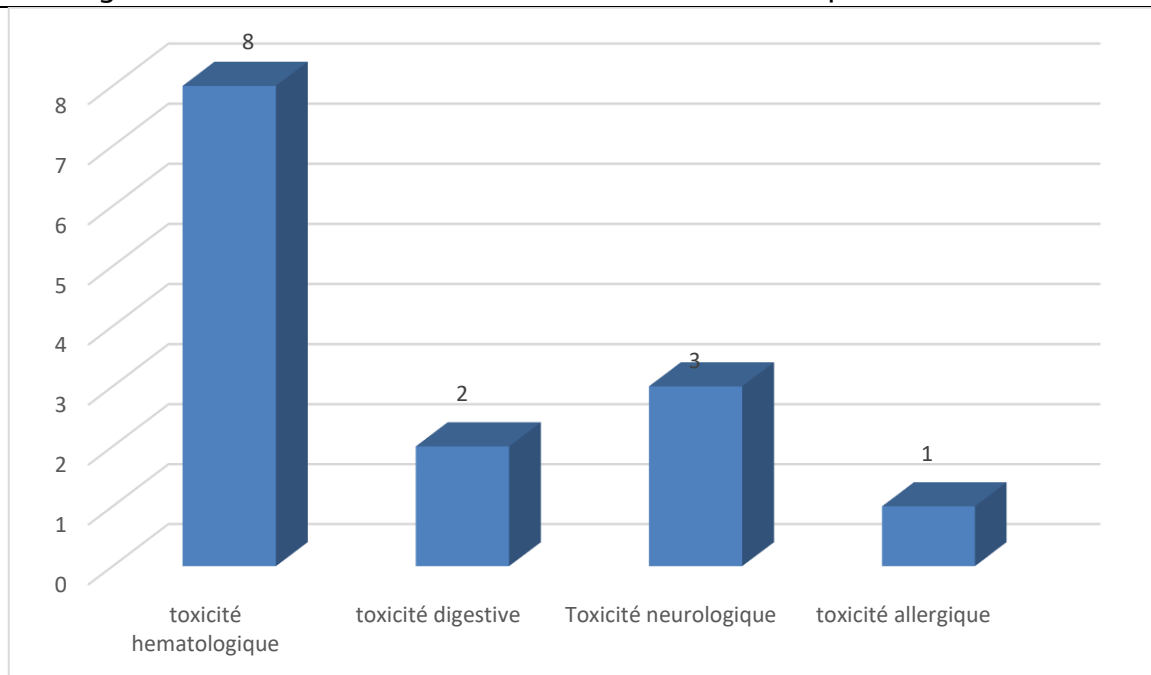
### **5.1. Traitement médical :**

#### **a. Chimiothérapie :**

Toutes les patientes ont reçu la chimiothérapie de 1 ère ligne soit 31 patientes sauf 2 patientes qui ont été perdues de vue , mais étaient candidates à une chimiothérapie.

Le protocole reçu est le gold standard : Carboplatine (AUC5) + Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) (j1 = j21) .

13 patientes soit 39,1% ont présenté une toxicité liée à cette chimiothérapie , notamment hématologique ( anémie , thrombopénie , neutropénie ) , allergique , digestifs ( vomissements , mucite ) et neurologique ( neuropathie périphérique ) à des degrés différents .



**Graphique 13 : Toxicité liée à la chimiothérapie**

Une seule patiente a arrêté sa chimiothérapie d'elle-même devant la mauvaise tolérance , 2 patientes ont bénéficié d'une réduction de dose passant de carboplatine AUC5 +Paclitaxel triweekly à carboplatine AUC2 + paclitaxel weekly .

La gestion des effets secondaires liés au protocole reçu se diversifie entre TTT symptomatique , notamment TTT antiémétique , TTT antalgique et corticoïdes avec amélioration .

3 patientes ont été hospitalisées devant une neutropénie fébrile à haut risque avec bonne évolution sous antibiothérapie .

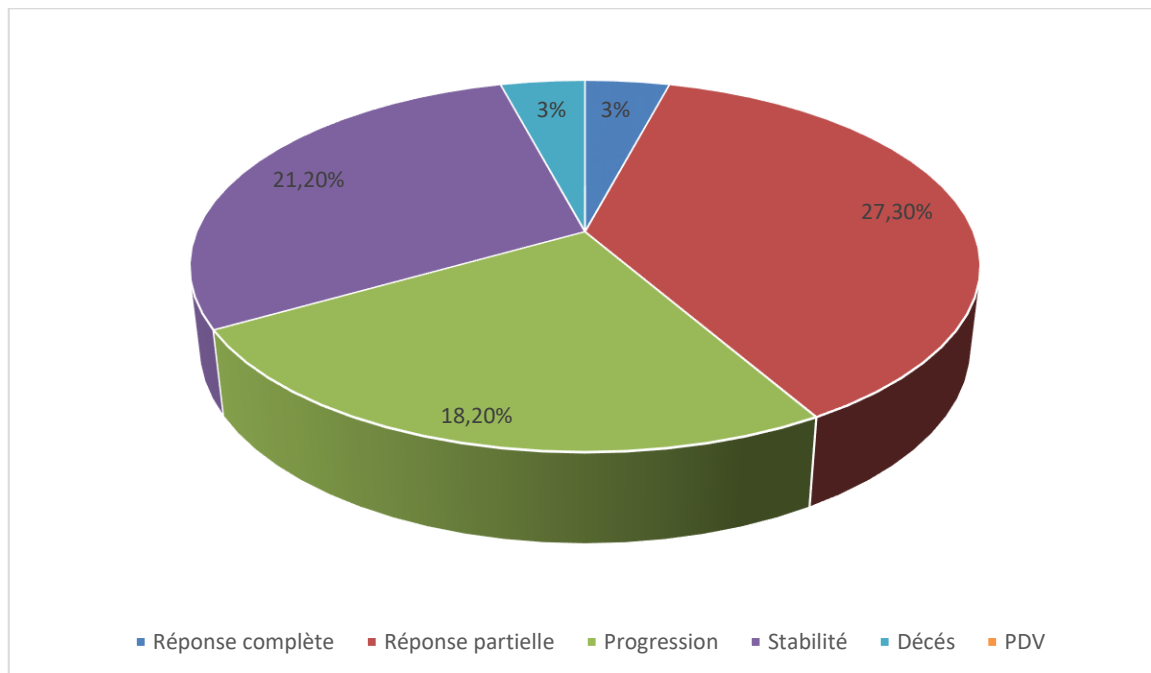
Des soins de support ont été proposés chez toutes nos patientes , notamment traitement symptomatique , TTT antalgique , transfusion , injection d'ARANESP et GCSF en cas de besoin .

Les agents modulateurs de l'os ont été prescrits chez 3 patientes présentant des métastases osseuses , à base d'acide zolédronique à la dose de 4 mg , bien évidemment après les soins bucco dentaires et bilan phosphocalcique correct .

L'évaluation a été faite après 3 cures de chimiothérapie .

4 types de réponses ont été objectivés :

- une réponse complète chez une patiente soit 3%
- Une réponse partielle chez 9 patientes soit 27,3%
- Une stabilité chez 7 patientes soit 21,2%
- Une progression de la maladie chez 6 patientes soit 18,2%
- 11 patientes soit 33,3% ont été perdues de vue
- Une patiente est décédée



**Graphique 14. : Type de réponse à la 1<sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie**

Devant la réponse au TTT et la stabilité de la maladie sous TTT , la poursuite du même protocole a été proposée chez toutes les patientes pour trois autres cycles:

- 13 patientes ont présenté une progression de la maladie
- 2 patientes sont décédées

Au-delà de la 1<sup>ère</sup> ligne , il n'existe aucun TTT standard .

Devant la progression de la maladie , un TTT de 2<sup>ème</sup> ligne a été proposé :

- 4 patientes soit 22% , ont reçu le protocole à base de Carboplatine + paclitaxel , et ces dernières avaient un intervalle sans platine supérieur à 6 mois
- 9 patientes soit 50% ont reçu la gemcitabine
- 5 patientes soit 27,7% ont reçu la doxorubicine

2 types de réponses ont été objectivés :

- Une stabilité chez 7 patientes soit 39%
- Une progression chez 7 patientes soit 39%
- Un décès chez 4 patientes soit 22%

Un TTT de 3<sup>ème</sup> ligne a été proposé chez 7 patientes ne répondant pas au TTT de 2<sup>ème</sup> ligne :

- 2 patientes ont reçu la gemcitabine .
- 1 patiente a reçu la doxorubicine .
- 2 patientes ont reçu la navelbine .
- Une patiente a reçu la capécitabine .
- Une seule patiente –qui était très altérée– non éligible à une chimiothérapie.

Des soins de support ont été proposés tout au long de la durée de TTT notamment des TTT symptomatiques , des ponctions évacuatrices de l'ascite , une dérivation urinaire ..

#### **b. L'hormonothérapie :**

Une seule patiente a reçu une hormonothérapie à base de Tamoxifène . Cette dernière avait une tumeur de bas grade avec des RH fortement positifs.

#### **c. Les thérapies ciblées et immunothérapie :**

Aucune patiente n'a reçu de thérapie ciblée ni d'immunothérapie.

#### **d. La radiothérapie :**

15 patientes soit 45,5% ont bénéficié d'une radiothérapie :

- 4 patientes ont bénéficié d'une radiothérapie externe , dont une était à visée hémostatique et une autre à visée décompressive .
- 2 patientes ont bénéficié d'une curiethérapie vaginale ( après une extension vers le vagin)
- 9 patientes ont bénéficié d'une radiothérapie externe associée à une

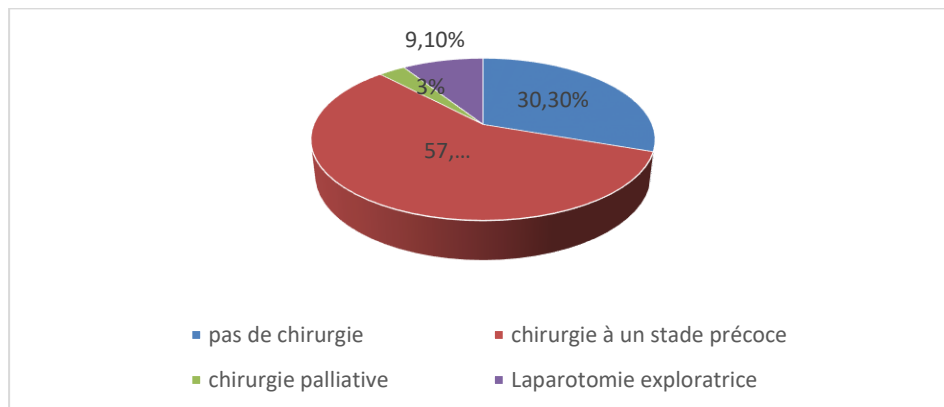
curiethérapie ( avant la rechute métastatique ) .

### Traitement chirurgical :

Dans notre série , une chirurgie a été réalisée chez 23 patientes soit 69,7 % .

3 types de chirurgie ont été faits :

- Chirurgie à un stade précoce chez 19 patientes soit 57,6% ( hystérectomie élargie avec annexectomie bilatérale ) .
- Chirurgie palliative chez une patiente soit 3% à visée hémostatique ( hystérectomie d'hémostase) .
- Une laparotomie exploratrice à visée diagnostique a été réalisée chez 3 patientes soit 9,1% .

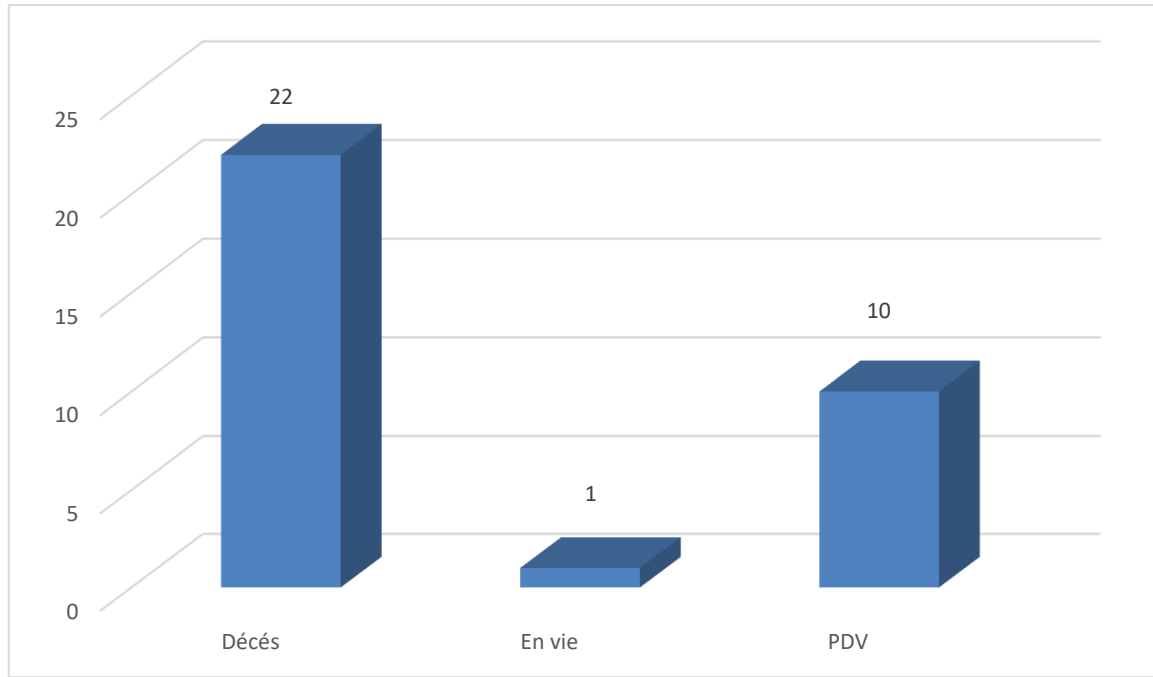


**Graphique 15 : Type de chirurgie réalisée chez nos patientes :**

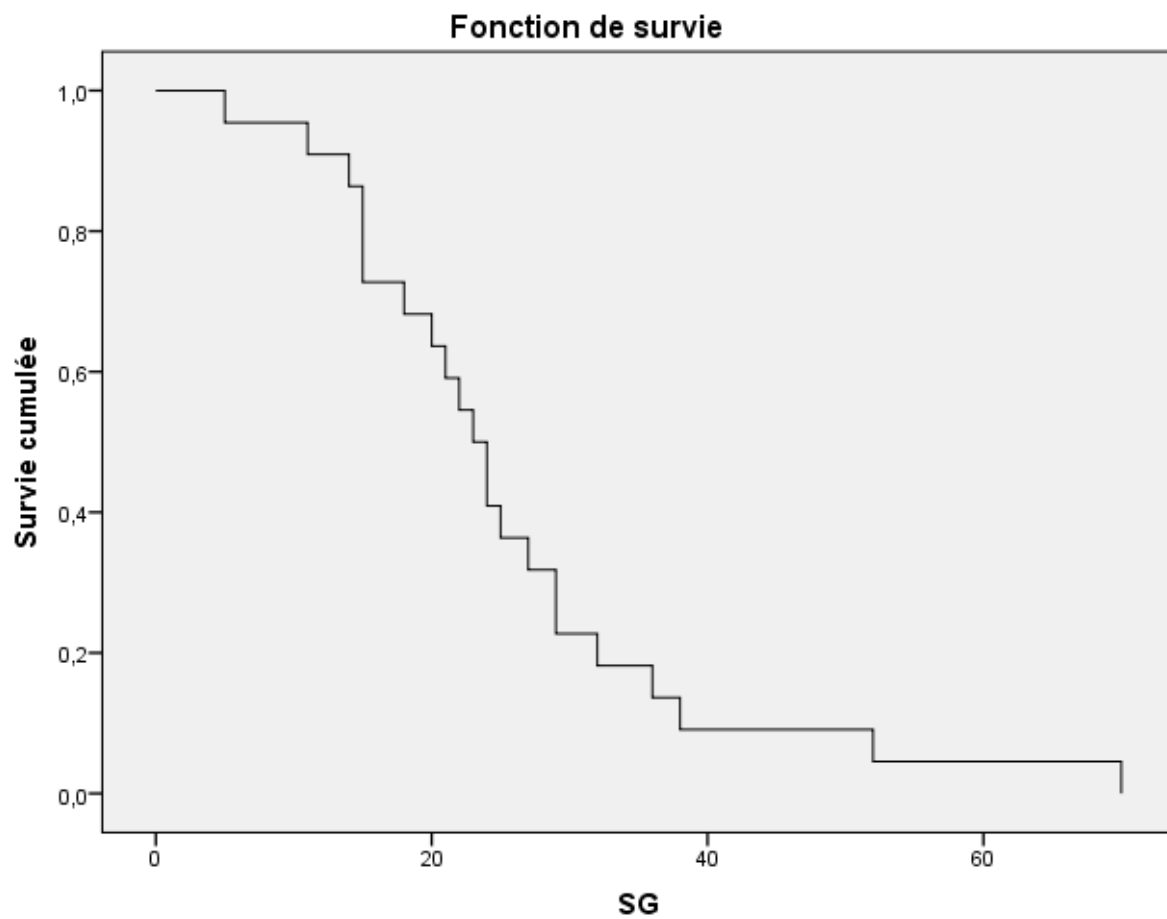
## 6. Évolution :

La survie sans progression est en moyenne de 5 mois.

La survie globale est en moyenne de 14 mois avec des extrêmes allant de 5 mois à 50 mois .



**Graphique 16 : Évolution des patientes suivies pour ADK de l'endomètre métastatique :**



Graphique 17 : Courbe de survie globale (Kaplan-Meier)

# DISCUSSION

## I. RAPPEL ANATOMIQUE : [2]

L'utérus est l'organe de gestation, il est situé dans la partie médiane du pelvis, entre la vessie en avant, le rectum en arrière, le vagin en bas, les anses grêles et le colon ilio-pelvien en haut.

L'utérus a une forme de cône à sommet tronqué, aplati d'avant en arrière. Il présente dans sa partie moyenne un léger étranglement : l'isthme utérin qui sépare le corps et le col.

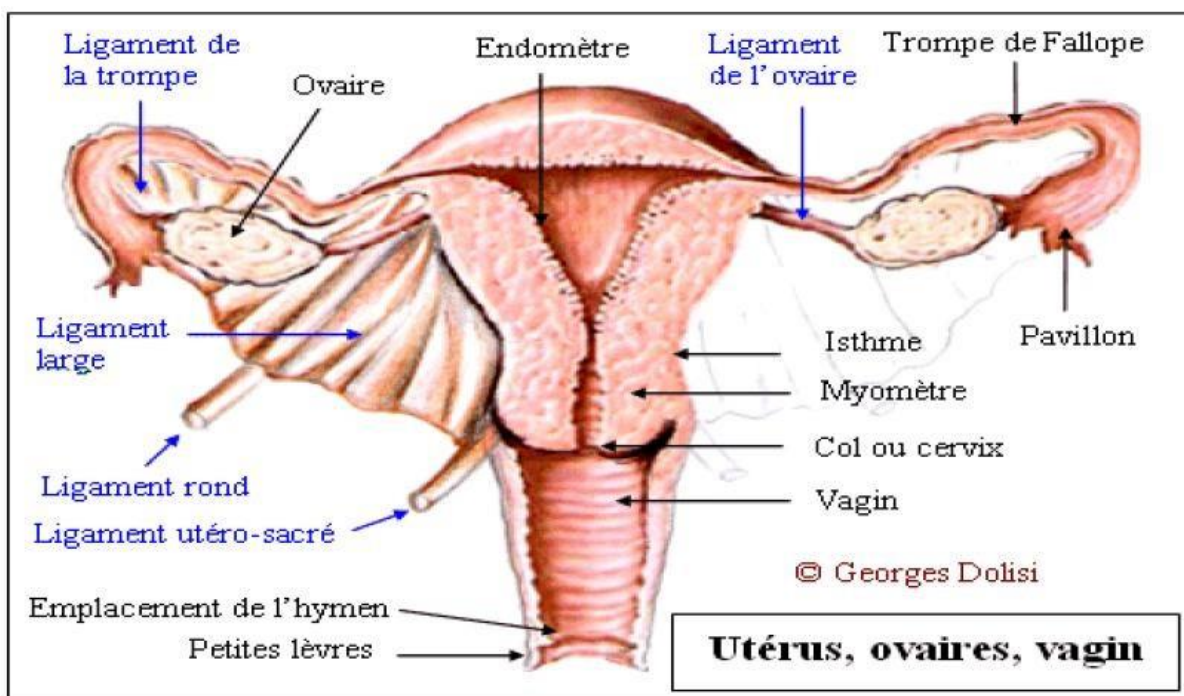


Figure 1 : Moyens de fixité de l'utérus. [1]

### A. Vascularisation, innervation

#### 1. Artères

L'utérus est vascularisé essentiellement par les artères utérines droites et gauches, et accessoirement par les artères ovariennes et les artères du ligament rond.

L'artère utérine naît de l'artère iliaque interne et irrigue l'utérus, mais aussi ses annexes et le vagin.

L'artère ovarienne participe à la vascularisation de l'utérus par ses anastomoses

avec l'artère utérine.

L'artère du ligament rond est sans importance fonctionnelle.

## 2. Veines

Elles forment de chaque côté de l'utérus le plexus veineux utéro-vaginal.

Elles se drainent dans la veine hypogastrique par les veines utérines.

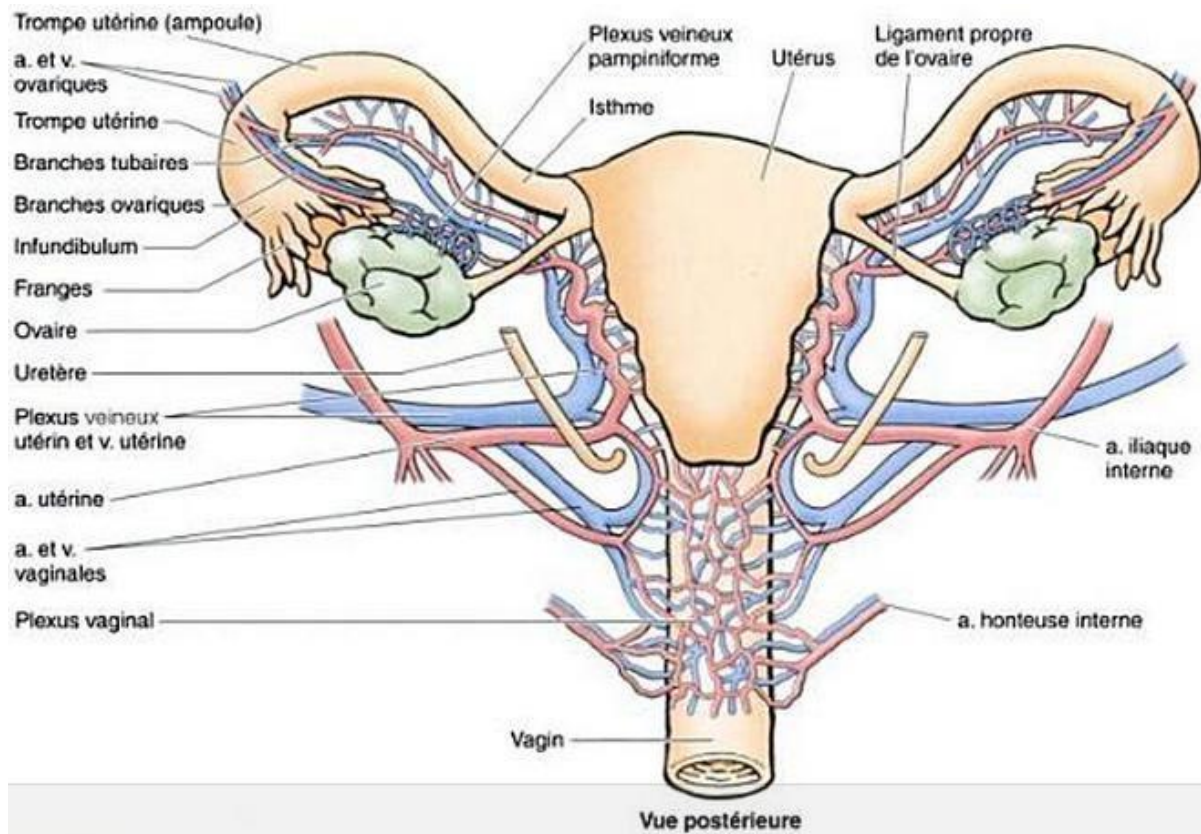


Figure 2 : Vascularisation artérielle et drainage veineux de l'utérus, du vagin et des ovaires. [2]

### **3. Lymphatiques**

A l'origine, les lymphatiques s'organisent en 3 réseaux : muqueux, musculaire et séreux.

Par la suite, les lymphatiques de l'utérus se drainent en 2 réseaux essentiels :

- Un réseau supérieur qui draine le corps de l'utérus, et se divise en 3 pédicules : un principal ou ovarique, un accessoire ou iliaque externe, et un antérieur.
- Un réseau inférieur qui draine le col et l'isthme, et qui se divise en 3 pédicules : iliaque externe pré uréterique, iliaque interne rétro uréterique, et antéro postérieur qui se termine dans les nœuds sacrés et du promontoire.

Les lymphatiques pelviens sont drainés par des conduits efférents vers des lymphonœuds inconstants, à proximité des viscères.

### **4. Nerfs**

Ils proviennent du plexus hypogastrique, qui longe la face interne des lames sacro-recto-génito-pubiennes. Ils s'individualisent en :

- Pédicule cervico isthmique qui suit le trajet des vaisseaux
- Pédicule corporel qui forme, en arrière de l'artère utérine, le nerf latéral de l'utérus ou nerf de LATARJET.

## **II. Rappel Histologique :**

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 (1 mm) 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.

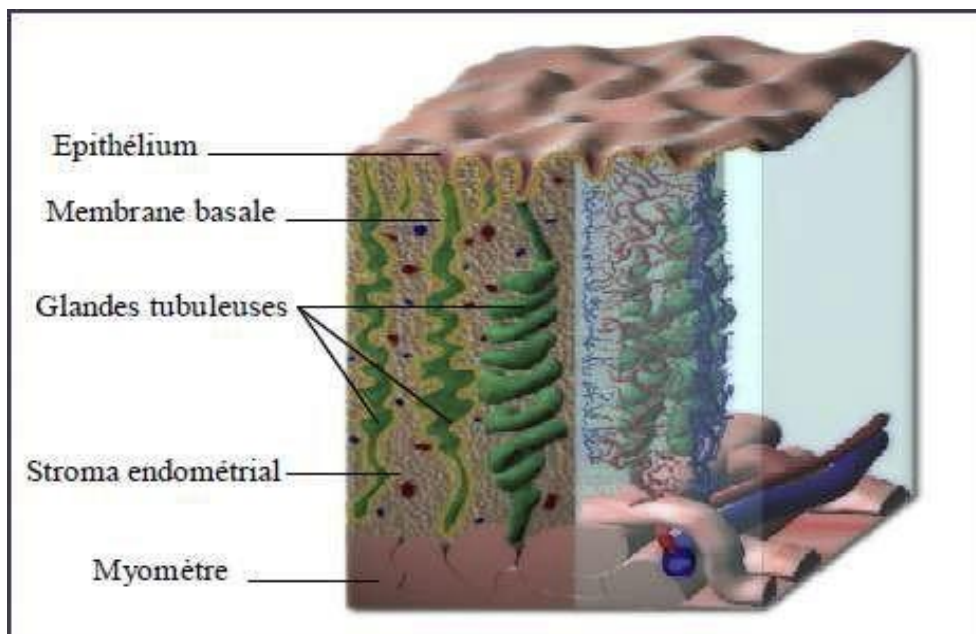
Après la ménopause, la production cyclique d'œstrogène et de progestérone par les ovaires s'interrompt et tout le tractus génital s'atrophie. L'endomètre est réduit à sa couche basale primitive et les glandes deviennent dispersées et inactives. Les cellules de l'épithélium glandulaire deviennent cubiques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



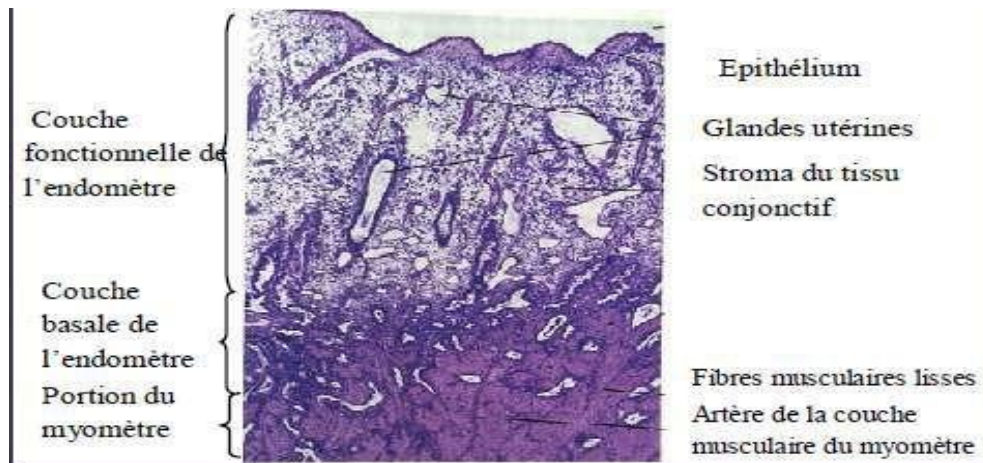


Figure 4–5: Structure histologique de l'endomètre [3]

### 1. 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 [4]. 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 [5,6].

- Molécules d'adhésion

Les protéines de jonctions claudine 3 et claudine 4 sont surexprimées dans les cancers de type II [7]. On constate une perte d'expression de l'E-cadhérine dans 62% des carcinomes séreux et 87% des carcinomes à cellules claires [8].

- 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 [9]. Il n'a pas été observé de résultats cliniques après traitement par Trastuzumab chez les patientes avec surexpression et amplification de HER2 [10].

- EGFR

Une surexpression de la protéine EGFR est décrite dans 36 à 56% des cas, sans anomalie mutationnelle [11].

- P16

Une surexpression protéique est observée dans 92% des carcinomes de type II et 16% des carcinomes de type I [12]. 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 le stade 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 [13].

➤ 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 [14].

▪ 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 [15,16]. 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 [17].

- 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 [18]. Cependant, BRAF est rarement muté dans les cancers de l'endomètre (2% en association avec des mutations de PIK3CA) [19].

- 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 [20].

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

Un troisième type de carcinomes « hybrides » ou « ambigus » est décrit [21]. 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 [21]. Ils sont difficiles à diagnostiquer même pour les experts [22]. 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 2: résumé des caractéristiques des carcinomes de type I et II [23]**

	Carcinome type I	Carcinome type II
Type histologique	Endométriøide	Séieux / 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	8%	16–29%
HER2/neu		
P53 (IHC)	– ou + focal 20%	+ diffus 75–100%
P16 (IHC)	+ focal	+ diffus et intense
Survie à 5 ans	plus de 80%	40%

Voies de dissémination métastatique :

Le cancer endométrial se dissémine par différentes voies :

- Extension directe aux structures voisines

C'est la voie de dissémination la plus commune du cancer endométrial. Peuvent être envahis directement :

- le col utérin
- les annexes (ovaires et trompes)
- les paramètres (membranes traversées par l'uretère et les vaisseaux de l'utérus)
- le vagin
- la cavité péritonéale (par l'orifice des trompes)
- Dissémination par voie lymphatique

Via les vaisseaux lymphatiques, le cancer endométrial peut s'étendre aux ganglions lymphatiques.

- Dissémination par voie sanguine

Cette dissémination est très rare au stade précoce de la maladie. Lorsqu'elle a lieu, elle occasionne principalement des métastases pulmonaires, mais parfois aussi hépatiques, cérébrales ou osseuses.

## 2. Anatomie pathologique et Biologie moléculaire[164].

### 3.1. Informations histologiques nécessaires à la prise en charge des cancers de l'endomètre métastatiques et/ou en rechute :

Il est nécessaire d'avoir le type histologique de la tumeur et le grade histologique (niveau 2, grade B).

Type histologique

Il est défini selon la dernière classification OMS publiée en 2014 [165]. On distingue parmi les cancers de l'endomètre :

- Les carcinomes de type endométrioïde (70–80 % des cancers de l'endomètre) ;
- Les carcinomes de type mucineux (1 à 9 % des cancers de l'endomètre), définis par la présence de plus de 50 % de cellules mucineuses. Cependant, le terme de carcinome endométrioïde avec différenciation mucineuse est préférable ;
- Les carcinomes de type séreux (1–10% des cancers de l'endomètre localisés, mais 25 % des stades avancés) ;
- Les carcinomes à cellules claires (1 à 6% des cancers de l'endomètre) ;
- Les tumeurs neuro–endocrines ;
  - de bas grade (tumeurs carcinoïdes),
  - de haut grade (carcinomes neuro–endocrines à petites cellules ou à grandes cellules) ;
- les carcinomes de type mixte qui se définissent par la présence d'au moins 2 types histologiques différents de carcinome endométrial dont l'un au moins est de type II (séreux ou à cellules claires). Celui-ci affecte le pronostic quelque soit son pourcentage dans la tumeur [166] ;
- les carcinomes indifférenciés ou dédifférenciés (tumeur épithéliale indifférenciée associée à une composante de carcinome endométrioïde grade 1 ou 2) ; les tumeurs mixtes Mülleriennes malignes (TMMM ou carcinosarcome) : tumeurs composées d'un contingent carcinomateux de haut grade intriqué avec un contingent sarcomateux de haut grade pouvant comporter des éléments hétérologues (rhabdomyoblastiques, ostéo–chondroïdes, lipoblastiques).

**Tableau 3**

Classification moléculaire des cancers de l'endomètre d'après le Cancer Genome Atlas [167]						
N°	Altérations génomiques	Anomalies géniques caractéristiques	Histologie prédominante	Pronostic (stades localisés)	Fréquence dans les stades localisés ( )	Fréque dans l stade avancés [15]
1	Ultramuté	Mutation inactivatrice du domaine exonucléase de l'ADN polymérase epsilon (POLE)	Endométrioïde	Excellent	7	1
2	Hypermuté	Perte d'une des protéines du MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) par méthylation du promoteur de MLH1 ou mutation	Endométrioïde	Intermédiaire	28	14
Instabilité des séquences microsatellites (MSI)						
3	Faible taux de mutations et de variations du nombre de copies de gènes (« low copy number »)		Endométrioïde	Intermédiaire	39	39
4	Nombreuses anomalies de copies de gènes (« high copy number »)	Mutation inactivatrice de Tp53	Séreux	Mauvais	26	46

### *Grade histologique*

Les grades histologiques sont :

- les carcinomes endométrioides et mucineux sont sub-divisés en 3 grades selon la classification de la Fédération internationale de gynécologie oncologique (FIGO). Ce système est basé sur l'architecture tumorale solide (excluant la métaplasie malpighienne) et les atypies nucléaires [168] :

- grade 1 : <5% de zones solides,
- grade 2 : 5 à 50% de zones solides,
- grade 3 : >50% de zones solides.

La présence d'atypies nucléaires sévères sur plus de 50% de la surface tumorale augmente le grade d'un point. %

Une distinction binaire entre bas grade (grades 1-2 de la FIGO) et haut grade (grade 3) peut également être utilisée [169] ;

- les carcinomes endométrioides de grade 3, les carcinomes séreux, les carcinomes à cellules claires, les carcinomes indifférenciés/dédifférenciés et les carcinosarcomes sont considérés comme des carcinomes endométriaux de haut grade [170] ;

Pour les tumeurs neuroendocrines, les tumeurs neuroendocrines bien différenciées ou carcinoïdes sont considérées comme des tumeurs de bas grade et les carcinomes neuroendocrines à petites ou à grandes cellules sont considérés comme des carcinomes de haut grade.

### **3.2. les marqueurs immunohistochimiques à réaliser pour confirmer l'origine gynécologique, la localisation (endomètre, col, ovaire) et le type histologique**

Pour confirmer l'origine gynécologique, le panel d'anticorps CK7, CK20, PAX8 est utilisé (niveau 2, grade B). Les tumeurs d'origine gynécologique sont CK7+/CK20— (sauf les carcinomes mucineux) et PAX8+ (sauf les carcinomes de l'endomètre indifférenciés souvent PAX8— et les carcinomes mucineux PAX8 inconstamment+).

Pour orienter sur l'origine cervicale versus endométriale ou annexielle, en particulier en cas d'adénocarcinome de type endométrioïde, le panel P16, ACE monoclonal, RE/RP, vimentine est utilisé.

Les tumeurs d'origine cervicale sont le plus souvent P16+ (marquage homogène, diffus et de forte intensité), ACE+, RE—, RP—, vimentine— tandis que les adénocarcinomes d'origine endométriale ou annexielle ont un marquage p16 hétérogène en mosaïque avec des récepteurs positifs (RE+, RP+), ACE—, vimentine+. Ces données sont toujours à confronter à la clinique.

WT1 est le marqueur le plus utile pour différencier un adénocarcinome séreux d'origine endométriale d'une origine annexielle, mais ce diagnostic différentiel reste très difficile (niveau 2, grade B).

Dans les adénocarcinomes séreux de l'endomètre, l'expression de WT1 étant le plus souvent négative ou focale, la présence d'une expression intense et diffuse de WT1 doit faire rechercher une origine annexielle [170].

La détermination du type histologique de la tumeur est basée sur la morphologie, mais l'immunohistochimie peut aider à la classification histologique et améliorer la reproductibilité inter-observateur en particulier dans les carcinomes de haut grade de l'endomètre où la reproductibilité est moyenne (kappa entre 0,55 et 0,68) même avec des pathologistes spécialisés en gynécologie [170]. On utilise un panel d'anticorps, au minimum p53, RE et RP (niveau 2, grade B),

Prise en charge des adénocarcinomes de l'endomètre métastatique Thèse N° 196/21  
car il n'y a pas un anticorps spécifique pour un type donné, mais plutôt des profils d'expression pour chaque type de tumeur même si des exceptions peuvent exister (les principaux marquages utiles sont résumés dans le tableau 3).

### **3.3. Marqueurs immunohistochimiques à réaliser à visée théranostique et oncogénétique :**

La déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (MMR) est objectivée par la perte d'expression d'au moins une des protéines impliquées, MLH1, MSH2, MSH6 ou PMS2 (tableau II).

La déficience du système MMR est associée à une efficacité majeure des anticorps anti-PD-1 [171]. Dans le cadre d'un essai clinique, les patientes avec un cancer de l'endomètre peuvent actuellement accéder à l'immunothérapie en cas de déficience du système MMR, ce qui est d'autant plus intéressant que la chimiothérapie serait moins efficace [172]. La recherche d'une déficience du MMR doit être réalisée de façon systématique pour toutes les tumeurs endométriales avancées à visée oncogénétique et théranostique (niveau 2, grade B). Le statut HER2 peut être évalué dans le cadre d'essais thérapeutiques [173]

### **3.4. Procédure pour rechercher un déficit du système « MisMatch Repair » (MMR) :**

Il existe deux techniques utilisées couramment pour identifier une déficience du système MMR : la biologie moléculaire étudiée par PCR cinq marqueurs microsatellites dont la longueur est conservée dans la population mondiale et au moins 3 des 5 marqueurs doivent être instables pour que la tumeur soit classée MSI-high.

L'immunohistochimie analyse l'expression de 4 protéines impliquées dans le système MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) et une tumeur est considérée comme MMR-déficiente (dMMR) s'il y a une perte d'expression nucléaire d'au moins l'une des

Stelloo et al. [174] ont montré sur 696 cancers de l'endomètre qu'il existait une très bonne concordance entre ces deux techniques ( $Kappa = 0,854$ ) même en cas de perte clonale de l'expression des protéines MMR. Seuls deux cas avaient une expression conservée des protéines MMR et un statut MSIHigh et présentaient des mutations du gène POLE.

Il est recommandé pour rechercher une déficience du système MMR de commencer par faire une analyse en immunohistochimie avec les 4 marqueurs (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) (niveau 2, grade B). Comparativement à la biologie moléculaire, cette technique est plus facilement disponible, moins coûteuse, peut permettre de préciser le gène atteint, ne nécessite pas de tissu normal de référence et le délai de réponse est plus court.

Toutefois, une analyse complémentaire par biologie moléculaire est nécessaire en cas de marquage ambigu (intensité faible ou hétérogène), de préanalytique douteuse (doute sur la qualité de l'échantillon), de perte clonale d'expression (au moins 10 % des cellules tumorales) ou en cas de discordance avec la clinique (suspicion de syndrome de Lynch).

En cas de perte d'expression de MLH1 (généralement associée à une perte de PMS2), il est nécessaire de rechercher une méthylation du promoteur de MLH1.

**Tableau 4**

Panel immunohistochimique pour aider à la classification histologique des cancers de l'endomètre [170]			
Type histologique	p53	RE /R P	Autres marqueurs
Endométrioïde grade 1 et 2	Type sauvage	+	p16 hétérogène en mosaïque
WT1—			
HNF1b <sup>1</sup> et napsin A : — ou focal			
PAX8+			
MMR systématique			
HER2 <sup>2</sup> : rarement+			
Endométrioïde grade 3	Type sauvage	T	p16 hétérogène en mosaïque
	Type muté <sup>3</sup> (18 des cas)		Rarement p16 fort diffus <sup>4</sup>
WT1 (rarement+)			
HNF1b <sup>1</sup> et napsin A : — ou focal			
PAX8+			
MMR systématique			
HER2 <sup>2</sup> : rarement+			
Séreux	Type muté	T	p16 fort diffus <sup>4</sup>
			WT1 (parfois + dans 30des cas souvent focalement), HNF1b <sup>1</sup> — et napsin A : — ou focal
PAX8+			
MMR systématique			
			HER2 <sup>2</sup> : surexprimé dans 30 des cas
Cellules claires	Type sauvage	-	HNF1b+, Napsin A+, WT1
	Rarement type muté		PAX8+
MMR systématique			
HER2 <sup>2</sup> : rarement+			
Indifférencié/dédif férencié	Type sauvage	-	Vimentine + diffus, panCK — ou focal, CK8/18+, EMA+ focal, E- cadherine —, PAX8—
MLH1— et PMS2— (50 des cas)			
BRG-1 parfois — et/ou INI-1 parfois <sup>5</sup>			
MMR systématique			
HER2 <sup>2</sup> : rarement+			
Neuroendocrine		1	marqueur neuroendocrine (chromogranine, synaptophysine, CD56) dans >

RE : récepteurs aux estrogènes ; RP : récepteurs à la progestérone (évalués de préférence sur du matériel biopsique avec lequel les conditions pré analytiques sont meilleures).

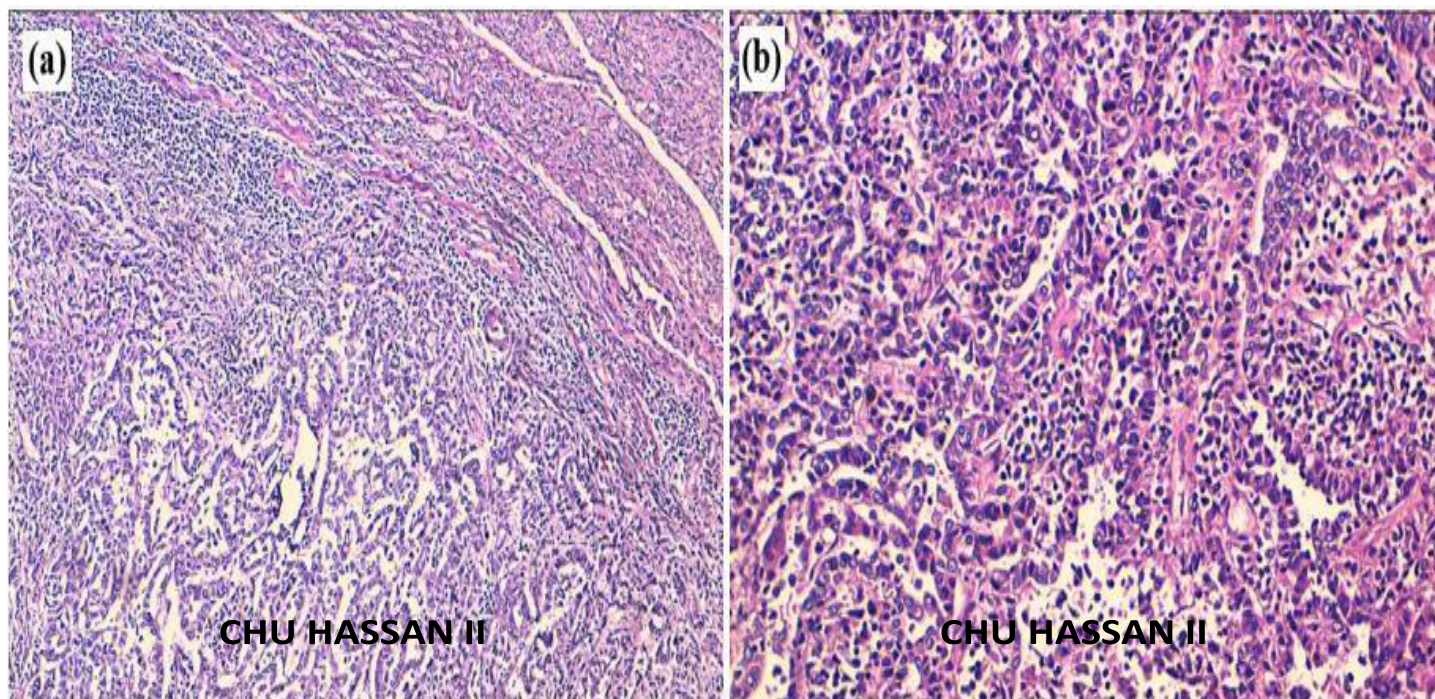
<sup>1</sup>HNF1b : anticorps très sensible, mais qui manque de spécificité. L'utilisation de NapsinA est recommandée.

<sup>2</sup>HER2 : HER2 à la demande du clinicien.

<sup>3</sup>p53 type muté : intense immunomarquage dans plus de 80 des cellules tumorales ou aucun marquage (avec témoin interne positif).

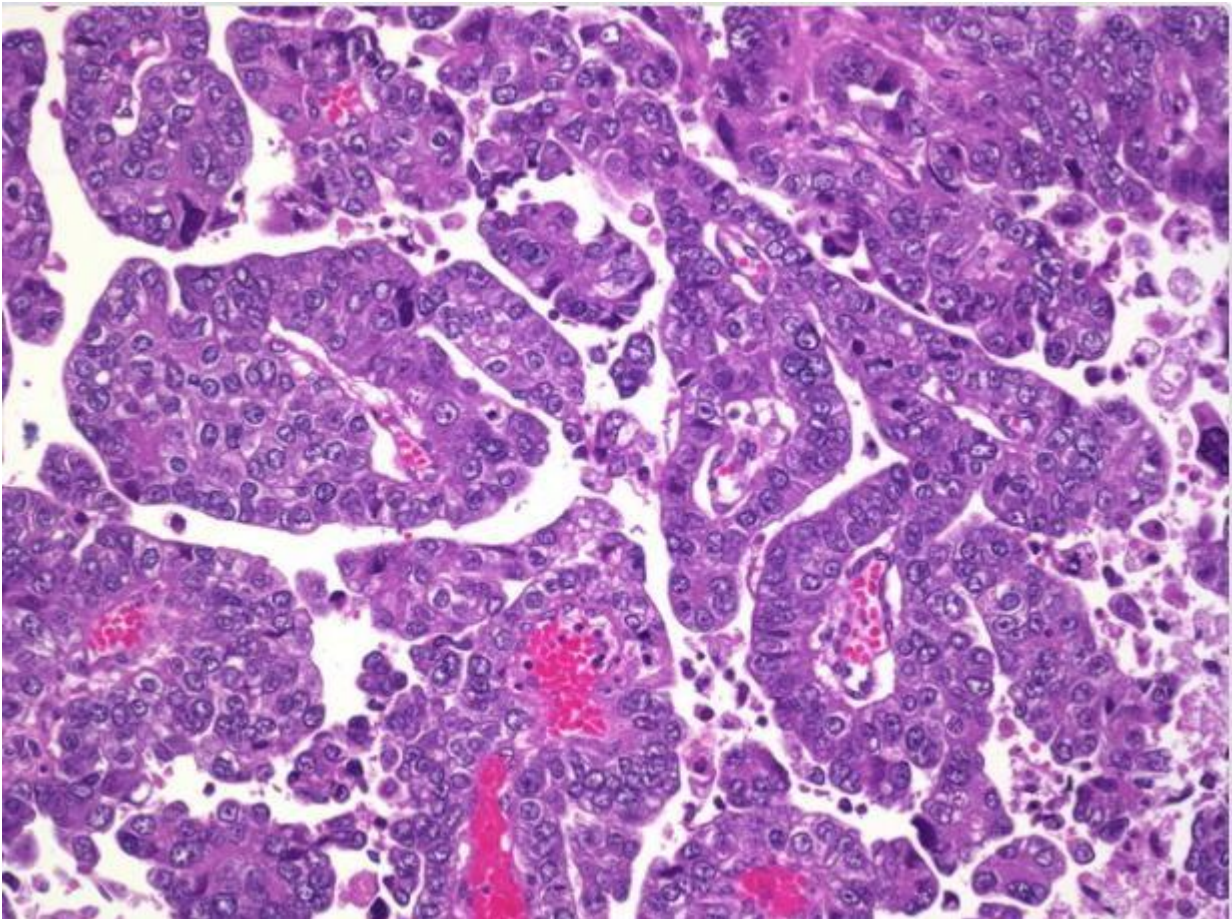
<sup>4</sup>p16 : immunomarquage diffus de forte intensité concernant plus de 90 des cellules tumorales.

<sup>5</sup>BRG-1 (protéine correspondant au gène *SMARCA4*) et INI-1 (protéine correspondant au gène *SMARCB1*) sont impliqués dans le rôle des complexes de remaniement de la chromatine de la famille SWI/SNF.



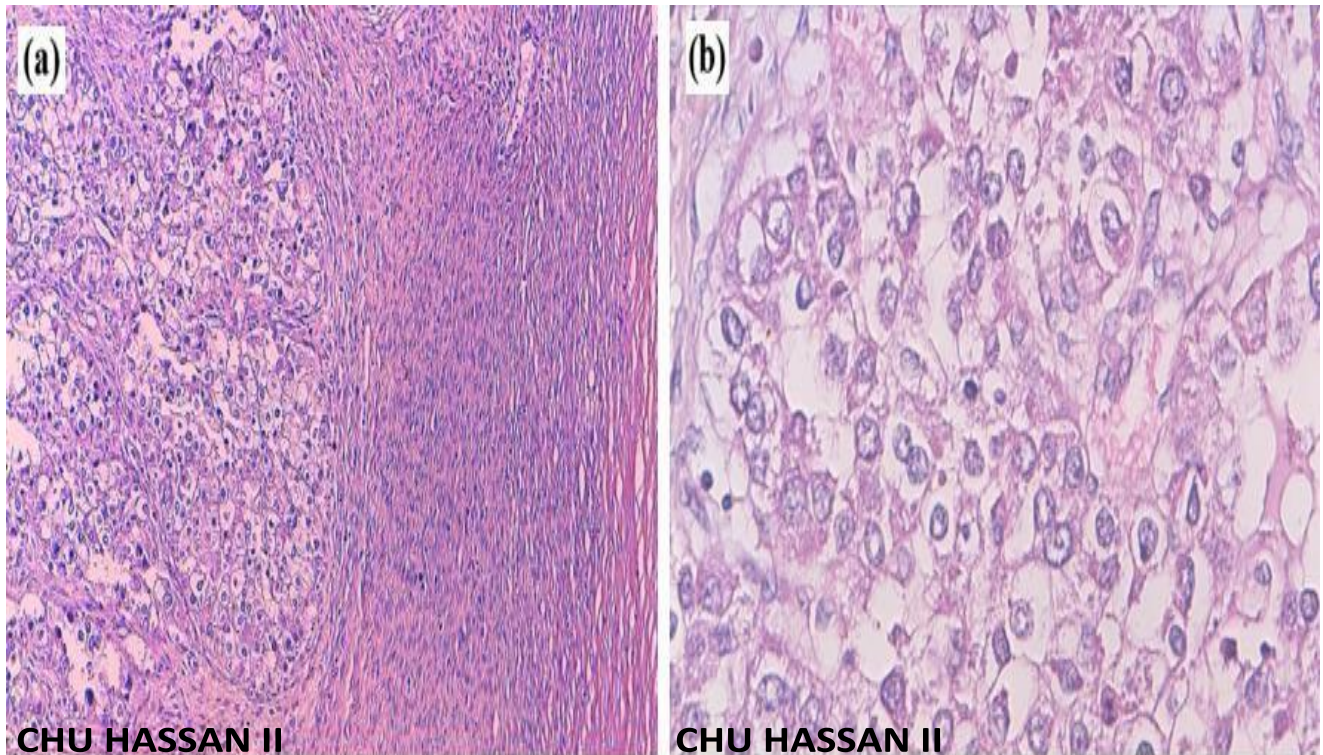
L'image histologique montre une prolifération carcinomateuse disposée en glandes, en travées et en papilles (a) (HES x 100). Les cellules tumorales sont dotées des noyaux atypiques à chromatine fine, avec un cytoplasme peu abondant éosinophile; le stroma tumoral est inflammatoire (b) (HES x 200).

**Photos prises du service d'anatomopathologie du CHU HASSAN 2 FES**



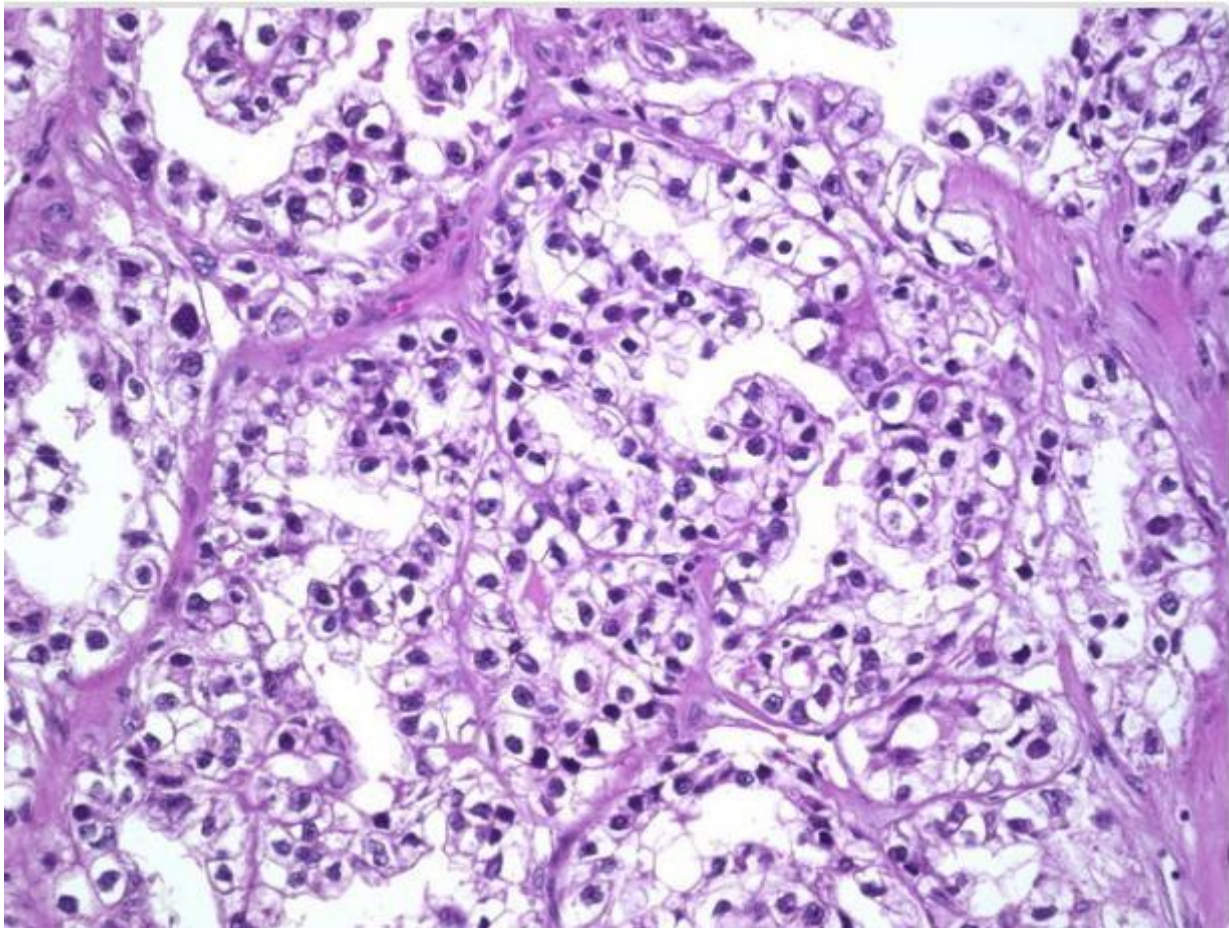
L'image montre des amas papillaires de cellules néoplasiques de haut grade.

De nombreuses figures mitotiques peuvent être vues. D'autres caractéristiques fréquemment observées comprennent la nécrose, les corps de psammome et l'invasion du myomètre [28].



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 ovalaires nucléolés parfois (b) (HES x 400).

Photos prises du service d'anatomopathologie du CHU HASSAN 2 FES



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 [36].

### **III. EPIDEMIOLOGIE :**

#### **A. Incidence et mortalité :**

L'adénocarcinome de l'endomètre est le 4<sup>ème</sup> cancer gynécologique dans le monde après le cancer du sein , col et ovaire , avec une incidence mondiale de 382 069 nouveaux cas/an [1].

L'incidence de l'adénocarcinome de l'endomètre est faible dans les pays en voie de développement.

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

A l'échelle nationale :

- dans le registre de Rabat, l'adénocarcinome de l'endomètre est le 5<sup>ème</sup> cancer gynécologique, sa fréquence est 3,4% des cancers gynécologiques enregistrés en 2005.

- Dans le registre de Casablanca, l'adénocarcinome de l'endomètre est le 7ème cancer gynécologique, représente 2,8% de l'ensemble des cancers féminins.
- Dans le registre du service de gynéco obstétrique du CHU Hassan II de Fès, la proportion de l'adénocarcinome de l'endomètre était environ 6,7% de l'ensemble des cancers gynécologiques enregistrés entre 2004 et 2007.

Les résultats de la littérature confirment nos statistiques , l'incidence de l'adénocarcinome de l'endomètre au Maroc est proche de celle retrouvée dans les pays en voie de développement, mais elle est plus faible que celle retrouvée dans les pays occidentaux.

Dans plus de 75% des cas, il est diagnostiqué à un stade localisé, expliquant ainsi son pronostic favorable avec un taux de survie à cinq ans avoisinant 80%. Les lésions métastatiques sont non négligeables et se localisent principalement au niveau pulmonaire , hépatique et péritonéale.

Dans notre série on a recueilli 100 cas d'adénocarcinome de l'endomètre durant une période de 9 ans (2011 et 2019) , dont 34 cas ont présenté des métastases à distance, soit 34% .

**Tableau 5 : Incidence d'adénocarcinome de l'endomètre dans différents pays [47].**

Pays	Incidence pour 100 000
USA (Almeda, CA : population blanche)	45,8
Allemagne (Sarre)	33,8
Nouvelle-Zélande (Maoris)	28,8
Suisse (Genève)	23,6
Canada (Alberta)	21,1
USA (Almeda, CA : population noire)	19,3
Mante	17,8
Suède	16,8
Finlande	13,4
Pologne (Varsovie)	13,2
Roumanie (Timis)	12,4
Royaume-Uni (Liverpool)	12,0
Porto Rico	8,4
Colombie (Cali)	7,0
Singapour	6,8
Espagne (Saragosse)	5,8
Brésil (Recife)	3,0
Inde (Bombay)	1,8
Japon (Miyagi)	1,7

## **B. Les facteurs de risque :**

### **1. L'âge :**

L'adénocarcinome de l'endomètre est un cancer de la femme âgée. Philippe et Charpin [48] ainsi que Truc et al. [49] situent l'âge moyen entre 59– 60 ans. D'autres études [50] révèlent un âge moyen de 57,5 ans, et 2 % des cas avant 40 ans dont un diagnostiqué à l'âge de 12 ans.

Dans la série d'Agostini et al.[51] la moyenne d'âge des patientes était de 53,4 ans (extrêmes : 45–76 ans).

En comparant nos résultats aux données de la littérature, on constate que notre série rejoint la littérature avec des âges extrêmes entre 40 et 82 ans et un âge moyen de 62 ans.

### **2. Facteurs raciaux et régionaux :**

Le taux d'incidence est supérieur dans la population blanche par rapport aux populations noires ou asiatiques. Cependant le taux de mortalité chez la population noire est supérieur aux deux autres.

Par ailleurs , il existe aussi des variations régionales au sein des groupes raciaux, l'incidence chez les femmes noires et asiatiques vivant aux états unis est beaucoup plus élevée que celle de leurs homologues dans d'autres pays.

Cette variation raciale suggère qu'il existe d'importants facteurs génétiques et environnementaux qui influencent le développement de l'adénocarcinome de l'endomètre. [52,53]

### **3. Les facteurs hormonaux :**

L'adénocarcinome de l'endomètre est considéré comme une maladie hormono-dépendante.

Les facteurs de risque pour le cancer de l'endomètre sont en général liés aux

Prise en charge des adénocarcinomes de l'endomètre métastatique Thèse N° 196/21  
hormones : ménarche précoce, ménopause tardive, stades anovulatoires, l'obésité post ménopausique, la thérapie à l'unanimité des œstrogènes de remplacement (ET) et également un traitement au tamoxifène. [54]

#### La ménarche précoce et la ménopause tardive

La plupart des études ont constaté que la ménarche précoce et la ménopause tardive sont positivement associées au risque de l'adénocarcinome de l'endomètre [55]. Une association avec des cycles menstruels longs ou irréguliers a aussi été rapportée [56] .

#### La nulliparité

La grossesse semble être un facteur protecteur de l'adénocarcinome de l'endomètre. Le risque de cancer est de 0,9 (IC 95 % : 0,7-1,1), 0,8 (IC 95 % : 0,6-1,0), et 0,7 (IC 95 % : 0,5-0,8) pour les patientes ayant eu respectivement 1, 2 ou 3 enfants et plus.

Certaines études ont montré que la nulliparité et l'infertilité constituent des facteurs de risque pour l'adénocarcinome de l'endomètre.

Salvesen et al.[57] montrent que la nulliparité continue d'être un facteur de mauvais pronostic.

Dans notre série, 17 patientes étaient des multipares soit 51,51%, avec une parité moyenne de 6. 7 patientes étaient nullipares soit 21,21%, dont 2 étaient célibataires et une avait une stérilité primaire. 9 patientes étaient paucipares soit 27,27%.

#### La ménopause

L'adénocarcinome de l'endomètre survient le plus souvent chez la femme ménopausée. Dans l'étude de Philippe et Charpin ainsi que Truc et al. 80 % des femmes sont ménopausées. Ainsi que dans l'étude de Yazbeck et al. 82 % des patientes étaient ménopausées. [58,59]

Dans la série d'Agostini et al. 52,2 % des femmes sont ménopausées. [60]

Les résultats de notre série corroborent ces données avec 93,9% des femmes ménopausées.

### Tamoxifène

La survenue de l'adénocarcinome de l'endomètre chez les patientes qui ont un antécédent de cancer du sein est décrit dans la littérature. Le risque est d'autant plus élevé si la patiente a reçu le Tamoxifène comme traitement adjuvant . [61].

Chez les patientes traitées par le Tamoxifène, la surveillance clinique doit être régulière. Les examens paracliniques (échographie endovaginale et hystérocopie) seront demandés pour une meilleure exploration de la cavité utérine devant toute métrorragie qui représente quatre fois sur cinq le signe inaugural de la maladie. [62]

Les premiers cas d'adénocarcinome endométrial apparus sous tamoxifène ont été rapportés en 1985 par Killackey et al. Depuis cette association a été étudiée et il est désormais admis que le traitement par le tamoxifène augmente le risque d'adénocarcinome de l'endomètre d'un facteur de l'ordre de 2 à 3 chez les femmes ménopausées.

Fisher et al. [63] dans la série randomisée du NSABP, retrouvaient ainsi un risque relatif 7,5 fois plus élevé d'adénocarcinome de l'endomètre chez les patientes traitées par tamoxifène 20 mg/j par rapport à celles ayant reçu un placebo.

Dans notre série , la notion de prise de tamoxifène a été retrouvée chez une patiente.

### Le Traitement hormonal substitutif

A la fin des années 1960 et au début des années 1970, les œstrogènes administrés seuls ont été reconnus comme facteur pathogénique de l'adénocarcinome de l'endomètre, associé à une incidence multipliée par 8, selon Ziel et Smith. [64].

Ce risque augmente avec la dose et la durée d'utilisation. Le risque le plus élevé

Prise en charge des adénocarcinomes de l'endomètre métastatique Thèse N° 196/21  
est noté chez les femmes utilisant des doses élevées depuis 10 ans ou plus, et reste élevé 5 à 10 ans après l'arrêt des œstrogènes. [65]

La prescription d'œstrogènes seuls favorise l'apparition de l'adénocarcinome de l'endomètre ; cependant l'adjonction de progestatif contrebalance cet effet prolifératif sur l'endomètre. [66]

L'effet antiœstrogénique de la progestérone et des progestatifs est confirmé dans les enquêtes épidémiologiques par la réduction de l'incidence du cancer chez les femmes recevant un traitement hormonal lorsque celui-ci associe un progestatif à un estrogène. [67]

En terme d'analyse bénéfices-risques, l'argument incitant à la prescription d'un THS chez ces femmes jeunes est principalement l'amélioration de leur qualité de vie : il s'agit d'éviter les conséquences brutales d'une ménopause chirurgicale : bouffées de chaleur, sécheresse vaginale et perturbation de la sexualité.

Pour ces femmes hystérectomisées, le THS comporte un estrogène seul. Il doit être donné à la dose minimale permettant l'amélioration de la qualité de vie. Puisque, toujours selon les RPC (recommandations pour les pratiques cliniques), les indications et les contre-indications après 50 ans sont les mêmes que dans la population générale, il faudra ensuite l'arrêter : on pourrait conseiller de le faire de manière progressive, afin d'éviter une reprise brutale des bouffées de chaleur. [68]

#### La contraception orale

Toute la littérature montre une diminution de l'incidence de l'adénocarcinome de l'endomètre sous CO.

La réduction du risque est de 50 % dans une méta-analyse récente incluant dix études cas-témoins et une étude de cohorte [69]. Elle atteint 60 % pour Sherman et même 90 % pour Vessey [70,71]. Elle est corrélée à la durée d'utilisation : par rapport aux non utilisatrices, le risque est de 77% après un an, 54% après quatre ans et 30%

La protection diminue après l'arrêt de la pilule mais persiste en partie pendant trois à dix ans, voire 20 ans, selon les études. [72]

Aucune patiente de notre série n'était sous contraception orale .

#### **4. Le syndrome des ovaires polykystiques :**

L'association entre le risque de l'adénocarcinome de l'endomètre et la production ovarienne des androgènes a été mise en évidence chez les femmes ayant un syndrome des ovaires polykystiques « SOPK » (syndrome de Stein Leventhal) avec un risque relative variant entre 3.1 à 9.4. [73,74,75]

Le SOPK est défini par la présence d'au moins deux des trois critères suivants : dysovulation ou anovulation (oligo ou aménorrhée) ; signes cliniques ou biologiques d'hyperandrogénisme (hirsutisme, acné, alopecie, élévation du taux de Testérone ou de l'Androsténédione) ; présence des ovaires polykystiques sans autre étiologie (signes échographiques : nombre de follicules  $\geq 12$  ovaires mesurant de 2 à 9mm, ou volume ovarien  $> 10$ ml).

#### **5. L'obésité :**

Dans les pays industrialisés où ce cancer est fréquent, l'incidence augmente de façon synchrone avec l'obésité.

Il existe une relation robuste avec l'IMC puisque le risque est multiplié par trois pour le quartile supérieur (IMC  $> 29$ ) par rapport au quartile inférieur (IMC  $< 23$ ).

Une diminution du risque de l'adénocarcinome de l'endomètre est constatée chez les patientes ayant perdu du poids de façon durable. Les variations pondérales itératives n'ont pas d'effet significatif sur le risque. [76]

Des études récentes ont particulièrement étudié l'association entre l'adénocarcinome de l'endomètre et la distribution de la graisse dans l'organisme. La

Prise en charge des adénocarcinomes de l'endomètre métastatique Thèse N° 196/21  
distribution haute et centrale de la graisse dans l'organisme s'accompagne d'une augmentation du taux des œstrogènes et une diminution du SHBG. [77-78-79-80]

### **6. le diabète :**

Les patientes ayant un BMI (bodymass index) > 31,9 et un diabète ont un risque multiplié par 3.

Le diabète ne semble pas être, lorsqu'il est isolé, un facteur de risque. [81]

### **7. le syndrome de Lynch :**

Dans le cadre du syndrome HNPCC, le risque cumulé à 70 ans de l'adénocarcinome de l'endomètre est en moyenne de 40 %.

Selon l'étude de Watson et al.[82] l'âge au diagnostic est plus précoce. Il est compris entre 46 et 48 ans. 15% des cancers sont diagnostiqués avant 40 ans, 57% avant 50 ans et 98% avant 65 ans. Il n'y a pas de particularité notable, ni histologique, ni pronostique, des adénocarcinomes de l'endomètre survenant dans un contexte HNPCC comparé aux sporadiques.

Dans le cadre d'un syndrome HNPCC, il n'y a pas d'indication de chirurgie prophylactique systématique. Cependant, une hystérectomie totale non conservatrice peut être discutée lors d'une intervention chirurgicale abdominopelvienne.

### **8. Tabac :**

Plusieurs études ont trouvé une diminution du risque de l'adénocarcinome de l'endomètre chez les patientes fumeuses.

L'effet protecteur du tabac augmente avec l'intensité et la durée de consommation.

Ce phénomène est expliqué par l'action anti-œstrogénique du tabac. [83-84]

### **9. Alcool :**

La consommation excessive de l'alcool entraîne une augmentation des œstrogènes, incitant l'investigation dans l'effet de l'alcool sur le risque de

l'adénocarcinome de l'endomètre.

Les résultats n'ont montré aucune association ou un effet protecteur [85–86–87]

#### 10. Les facteurs environnementaux :

Des études ont montré que le régime alimentaire riche en graisse et pauvre en glucides complexes et en fibres augmente le risque de l'adénocarcinome de l'endomètre [88].

Ces études ont aussi constaté que des régimes alimentaires avec une haute consommation de fruits et des légumes ou de carotène réduisent le risque de l'adénocarcinome de l'endomètre [88–85].

Quelques études ont montré que l'activité physique a un effet protecteur contre l'adénocarcinome de l'endomètre. [89–90]

#### **IV. LE DEPISTAGE :**

Le dépistage de l'adénocarcinome de l'endomètre a été proposé pour détecter les lésions précancéreuses de l'endomètre ou les cancers à un stade précoce quand ils sont asymptomatiques [91]. Ce dépistage n'a pas lieu d'être dans la population générale, on suggère qu'il pourrait être fait dans une population à risque comme chez les femmes âgées de plus de 70 ans, diabétiques, sous traitement œstrogénique isolé et nullipares. Mais, même dans cette population, l'adénocarcinome de l'endomètre est en général diagnostiqué à un stade précoce à l'occasion d'un saignement et reste de très bon pronostic [92].

Les hyperplasies sont divisées en hyperplasies sans ou avec atypie cytologique. Les hyperplasies sans atypie cytologique ne sont pas considérées comme des lésions précancéreuses directes. [93]

Les hyperplasies avec atypie cytologique sont des lésions précancéreuses directes qui évoluent dans 30 % des cas vers un cancer invasif.

Un dépistage de masse pour diagnostiquer les hyperplasies avec atypie cytologique suppose que l'on dispose d'un examen facile à utiliser, qui n'est pas douloureux, qui a une grande sensibilité .

L'étude de Koss [94], qui a utilisé le frottis endométrial pour dépister les hyperplasies chez 2 586 femmes asymptomatiques, n'a retrouvé que 1,5 fois plus d'hyperplasies que de cancers alors que l'on en attendait huit fois plus. Ces cas dépistés correspondaient à des hyperplasies sans atypie.

En effet, le frottis n'est pas un bon test pour différencier une hyperplasie avec atypie d'un cancer bien différencié. La biopsie à l'aveugle peut également passer à côté d'une hyperplasie avec atypie cytologique car cette lésion peut être focale. Seule l'hystéroscopie avec biopsie permet de dépister ces lésions avec fiabilité. Cet examen

Prise en charge des adénocarcinomes de l'endomètre métastatique Thèse N° 196/21  
n'est pas envisageable dans le cadre d'un dépistage de masse mais seulement en cas de symptômes. [95]

## **V. 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 [96].

Quelque soit l'abondance et la persistance des métrorragies, elles doivent être systématiquement explorées [97].

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 [98] et 87,4% des patientes de la série de OUEDRAOGO et al [99].

Nos résultats vont dans le sens des données de la littérature car 72,8% de nos patientes présentaient des métrorragies .

#### **b. Algies pelviennes :**

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 21,3% de nos patientes, il est présent au premier plan dans 6,1%, ce signe fonctionnel traduisant en général une forme déjà évoluée.

On le trouve dans 5% dans la série de B.L .NAYAK [100] et 6,5% dans la série de BENITO [101].

**c. Leucorrhées, Hydrorrhée , pyorrhée :**

Les leucorrhées habituelles peuvent revêtir le type de la simple hydrorrhée, 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 [102].

Dans notre série 9,1% 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 rétention urinaire et une constipation associée à des rectorragies.**

**f. Distension abdominale:**

Signe moins fréquent, Il est présent dans 5% dans la série de B.L.NAYAK [100] et 3,3% dans la série de BENITO [98].

Dans notre série , ce signe a été retrouvé chez une seule patiente soit 3% .

**g. Autres symptômes:**

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

Dans notre série, 2 patientes étaient d'emblée altérées.

**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 du personnel soignant.

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 .

**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.

## **VI. 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

Prise en charge des adénocarcinomes de l'endomètre métastatique Thèse N° 196/21  
réaliser un complément d'imagerie abdominopelvienne par tomodensitométrie, ou mieux une imagerie par résonnance magnétique voire une tomographie par émission de positrons.

## **1. Échographie 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 [103,104] (Tableau)

### **a. Anomalies endométriales**

Le diagnostic échographique du cancer de l'endomètre en général devra être évoqué devant un épaississement de l'endomètre ou devant la mise en évidence d'une masse endométriale.

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 [105].

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 [106].

**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. [108] 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% [107]. WEBER et al. [106] associent aux critères morphométriques (épaississement endométrial et taille tumorale en particulier) des critères morphologiques, permettant d'augmenter la sensibilité de l'examen échographique préopératoire. Ces critères sont au nombre de trois :

- Interruption de la bande 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. [105]. 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

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 [109,110].

Les résultats de YAZBECK sur l'examen échographique préopératoire se rapprochent de ceux de différentes publications avec une prédiction d'invasion myométriale de 82% [104], mais ses performances sont à la fois matérielles et opérateur- dépendantes [111].

**Tableau 6: principales études de l'extension myométriale profonde par  
échographie endovaginale (EEV)**

Auteur	N (cas)	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)	Diagnostic exact %
Shiple, 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



Épaississement endométrial de 7,9mm. Myomètre non infiltré [104]



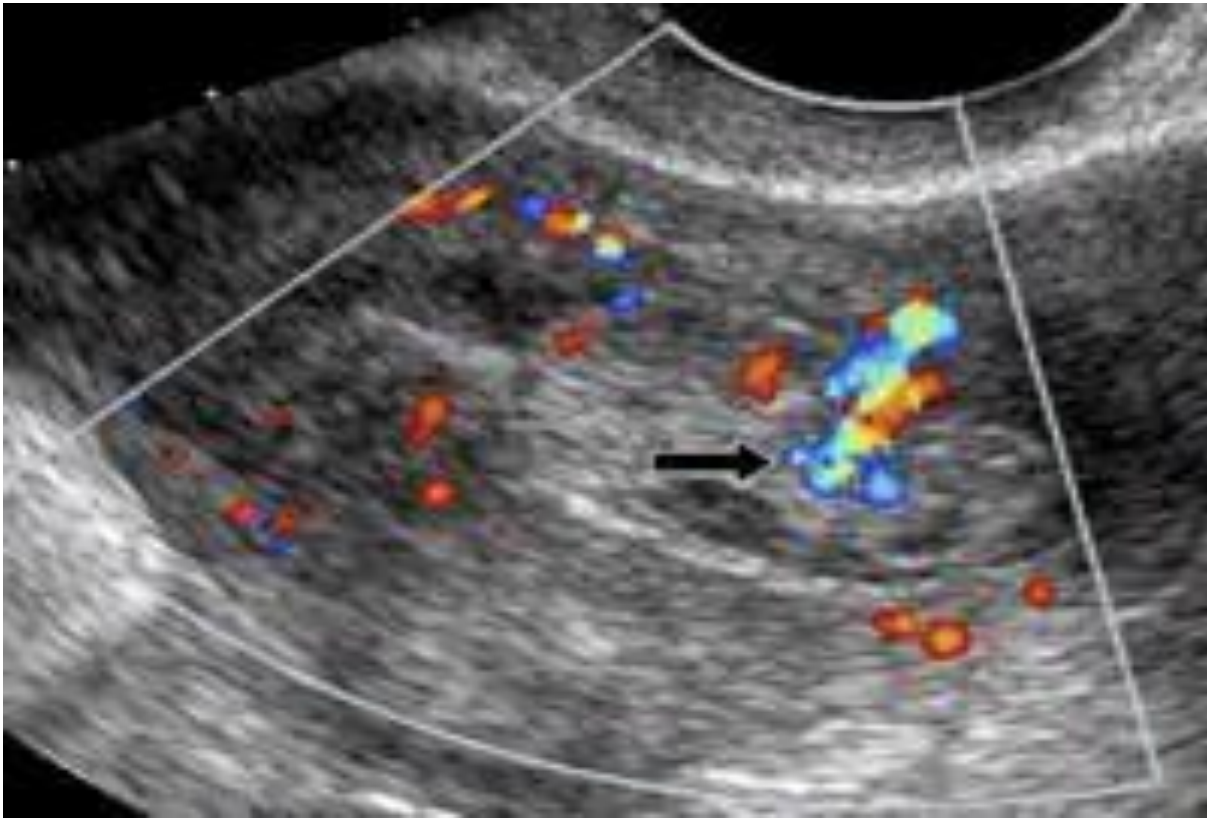
Épaississement endométrial non diffus. Extension à l'isthme. Infiltration endométriale profonde postérieure affleurant le myomètre périphérique sous-séreux de moins de 10 mm [104].

Le rôle du doppler pulsé ou couleur dans l'évaluation de l'invasion myométriale est controversé [112,113,114,115]. 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 [117]. Selon CHENG [116], 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 [118,119]. Dans la série de YAZBECK, la concordance du Doppler énergie avec l'examen histologique était de 86 % [104].

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 de 2 patientes qui étaient vierges. 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.



Vascularisation anormale au niveau de l'épaississement endométrial à l'échodoppler couleur [120]

## 2. l'hystéroggraphie [121,122] :

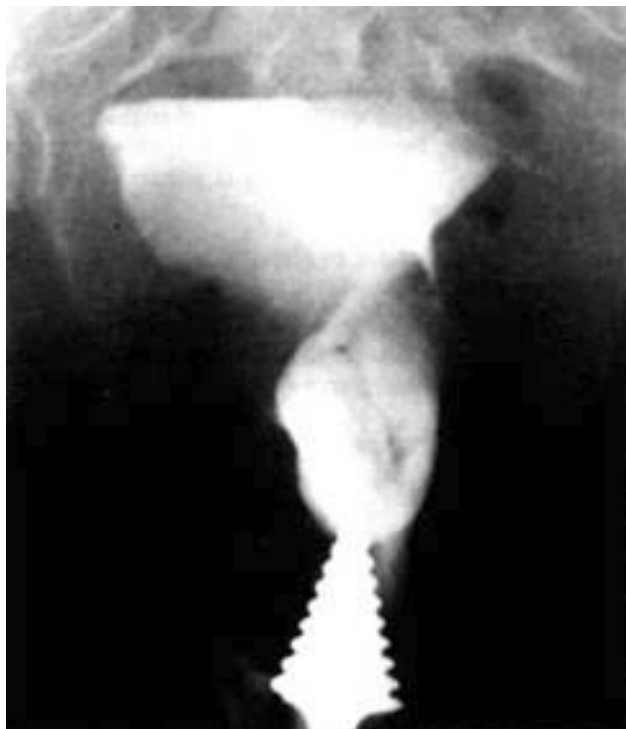
L'hystéroggraphie est la radiographie des cavités utérines rendues opaques par l'injection à l'intérieur de l'utérus de produit de contraste. Cette injection doit se faire sous faible pression afin de réduire le risque de dissémination des cellules tumorales par voie tubaire.

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

L'hystéroggraphie 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

Prise en charge des adénocarcinomes de l'endomètre métastatique Thèse N° 196/21  
corne, polype intra cavitaire mais aux contours grignotés, au maximum un aspect hétérogène diffus à toute la cavité.

L'hystérographie 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.



### **Tumeur implantée sur le bord droit de l'utérus à l'hystérographie [123]**

L'hystérographie était un moyen de détection des cancers de l'endomètre chez les patientes qui avaient des métrorragies, mais elle a des faux positifs [124]. 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'hystérocopie [125]**

C'est un examen endoscopique atraumatique. Elle a remplacé l'hystérographie 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

Prise en charge des adénocarcinomes de l'endomètre métastatique Thèse N° 196/21  
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.

Deux études ont évalué les performances diagnostiques de cet examen

: TORREJON [126] a trouvé une sensibilité à 100% et HALLER [127] 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.

O CONNELL [128] 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 hystérocopie [129-131]. Les études rétrospectives d'Obermair et de Lo ont montré que la cytologie péritonéale suspecte ou positive était significativement plus fréquente après hystérocopie réalisée avec un liquide plutôt qu'au CO<sub>2</sub> [130,131]. Trois études prospectives ne retrouvaient pas de différence dans les cytologies péritonéales après hystérocopie avec une solution saline ou curetage biopsique isolé [132,133]. Cependant une étude randomisée de Nagele et al. montrait que le risque de dissémination transtubaire et péritonéale de cellules endométriales était de 25 % après hystérocopie que l'on utilise une solution saline ou du CO<sub>2</sub> [134]. Arian, à partir d'un modèle expérimental, a montré la viabilité de ces cellules [135]. Une étude multicentrique d'Obermair et al. n'a pu montrer de différence en terme de survie à 5 ans sans récurrence [135]. Ces cellules isolées dans l'abdomen, déposées mécaniquement sont bien viables mais ne sont pas forcément investies d'un pouvoir métastatique.

27 patientes ont bénéficié d'hystérocopie diagnostique. Deux hystérocopies 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

Les résultats retrouvés lors de l'Hystérocopie 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%

#### **4. Cytologie cervico-vaginale et endométriale [140,141]**

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 4 patientes soit 12,1% complété par colposcopie avec biopsie chez deux patientes .

## **VII. BILAN D'EXTENSION :**

### **a. Locorégional : IRM pelvienne**

#### ❖ Envahissement myométrial

L'IRM avec utilisation de contraste est actuellement le meilleur examen dans l'évaluation de la pénétration myométriale et l'invasion cervicale comparativement à l'échographie et au scanner [142,143].

Les causes d'erreur sur le degré d'infiltration myométriale ont été évaluées récemment à partir d'une série de 86 malades [144] : 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 [144,145,146,147].

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 [144].

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. [148] 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).

90% des malades avaient une infiltration myométriale plus de 50% de l'épaisseur du myomètre.

45% des patientes avait une tumeur envahissant le col utérin.

#### ❖ Envahissement ganglionnaire

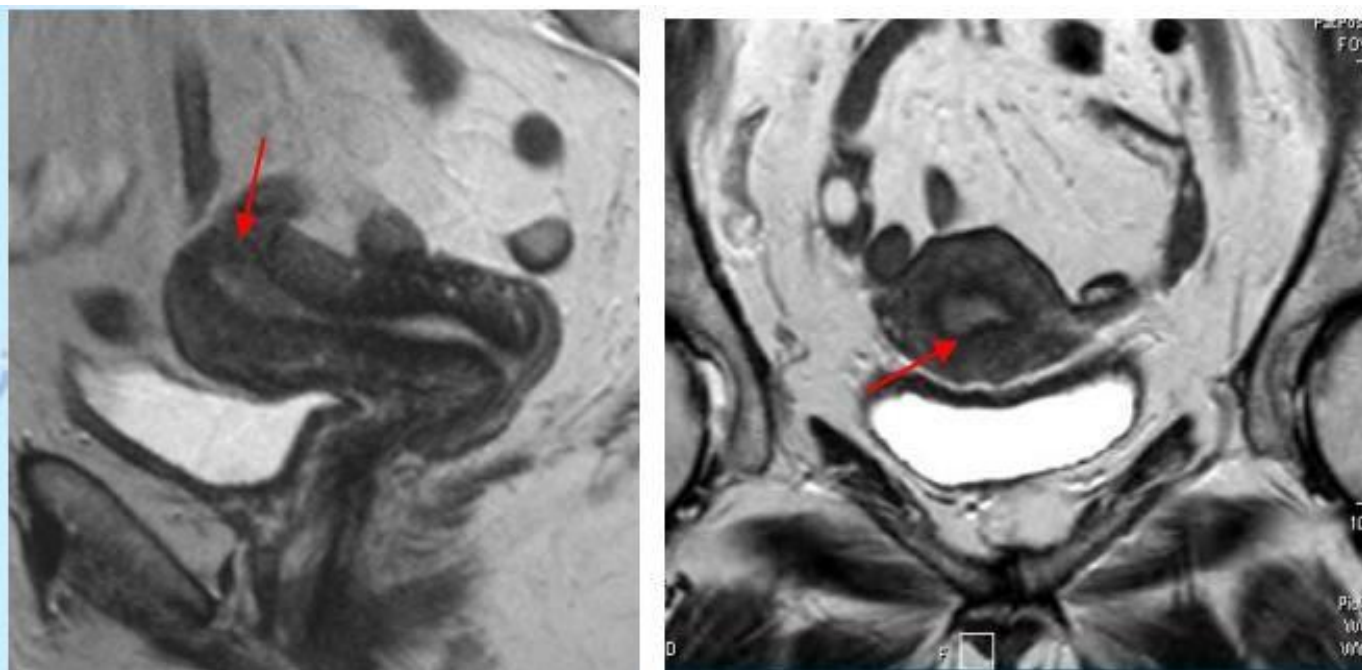
L'indication d'une lymphadénectomie lombo-aortique est en fonction du statut ganglionnaire pelvien : elle est réalisée si les ganglions pelviens sont positifs, dans la série de TAIEB, une patiente N- à l'étage pelvien a bénéficié d'une lymphadénectomie lombo-aortique confirmant la positivité ganglionnaire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

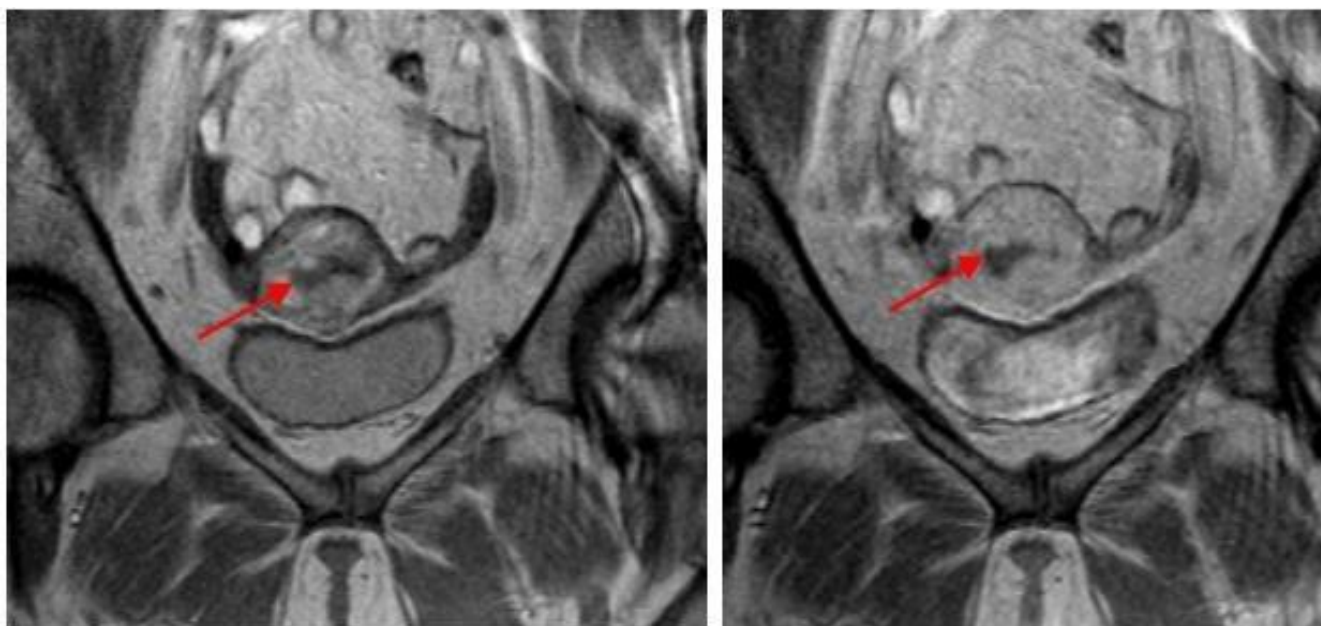
Concernant le bilan ganglionnaire, les performances de l'IRM et du scanner sont équivalentes [149,150]. Dans notre pratique courante nous réalisons dans le même temps l'exploration ganglionnaire du pelvis et de l'abdomen par IRM.

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 [151].

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

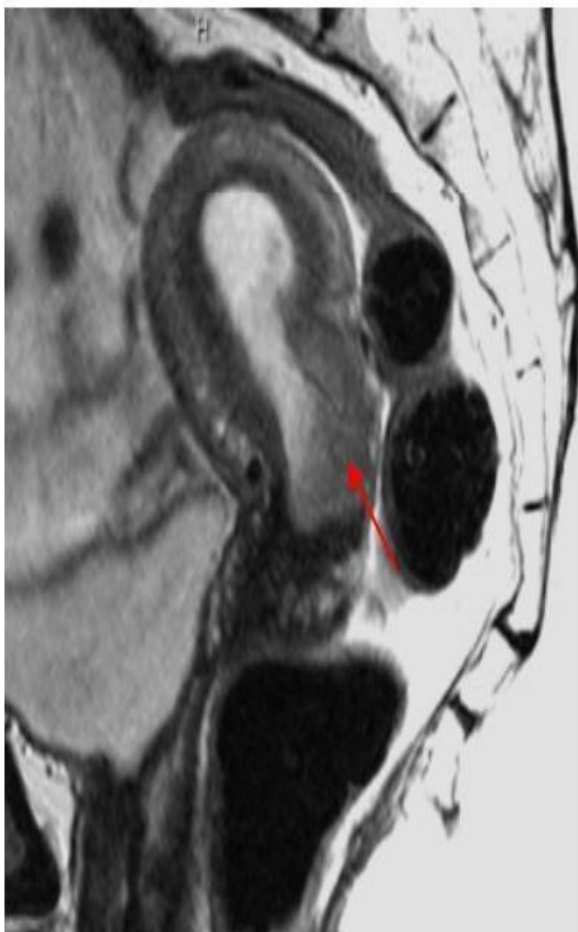


T2 sagittal et frontal [144]



T1 gado précoce et tardif [144]

- ❖ **Infiltration supérieure à 50%** : anomalies de signal s'étendant à plus de la moitié du myomètre [144]



T2 sagittal



T1 gado tardif

- ❖ **Atteinte séreuse [144]:** interruption de l'hyposignal T2 de la séreuse, extension extra-utérine

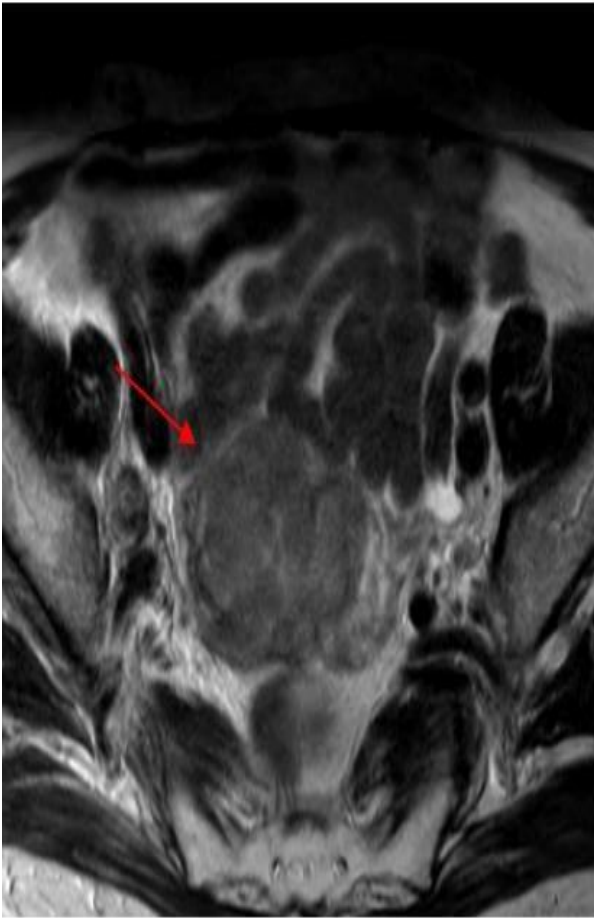


Figure 23 : T2 axial



T1 gado tardif sagittal

#### **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.

Pratiquée chez 14 patientes

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. [152]

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. [152].

Réalisée chez 32 patientes soit 97%, objectivant des métastases à distance chez toutes les patientes notamment pulmonaires , hépatiques , osseuses , cérébrales , ganglionnaires et péritonéales

#### 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. [153] ont retrouvé chez une patiente symptomatique une

Prise en charge des adénocarcinomes de l'endomètre métastatique Thèse N° 196/21  
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 [154].

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 [155], D'après ANTONSEN.S et al. [155], 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

Une seule patiente a 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 [156]. 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 [157] a trouvé un taux de CA125 à  $179 \pm 291$  contre  $15.8 \pm 8.9$  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 % [158]

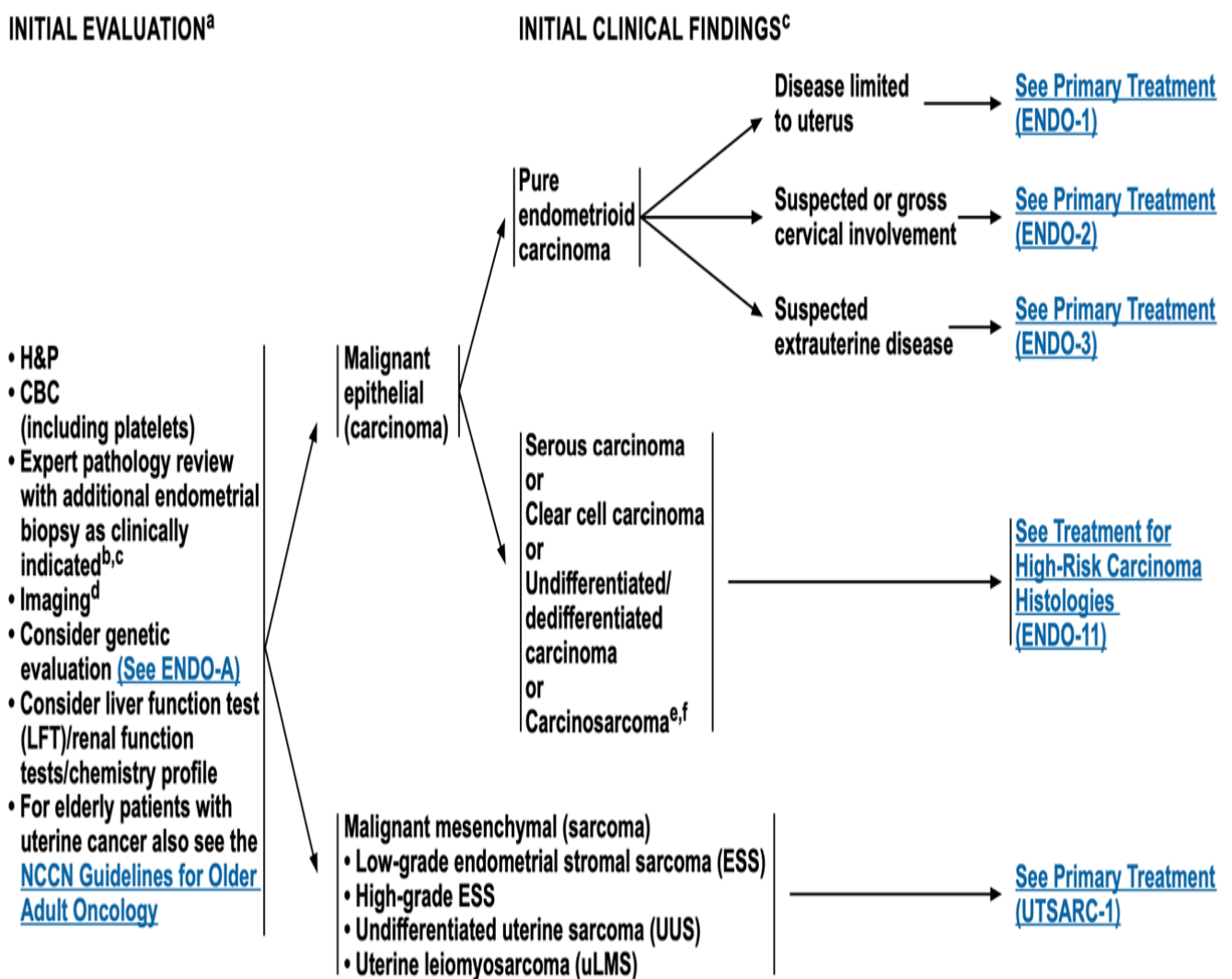
Pour OLT [159] l'association MCSF (Macrophage Colony Stimulating Factor) et CA125 permet de prédire l'envahissement extra utérin de la tumeur. L'étude de SCAMBIA [160] montre que l'élévation pré-opératoire du CA125 est en

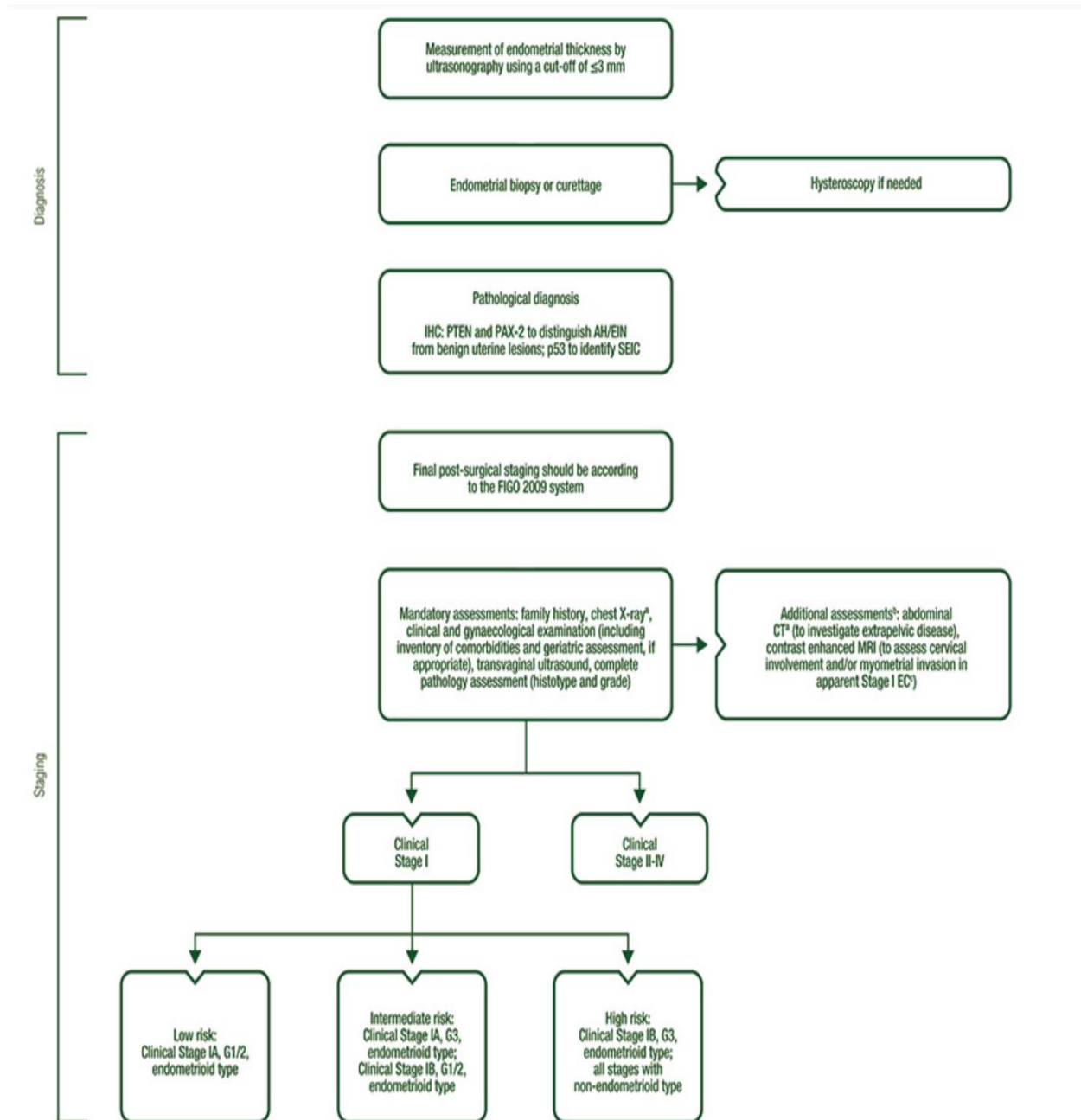
Prise en charge des adénocarcinomes de l'endomètre métastatique Thèse N° 196/21  
 faveur d'une maladie extra-utérine et rend nécessaire une lymphadénectomie  
 pelvienne voire aortique [161,162,163].

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.

**Algorithme diagnostique and staging selon la NCCN 2020 et ESMO**

All staging in guideline is based on updated FIGO staging. (See ST-1, ST-2, and ST-3)





## Classification TNM :



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

### NCCN Guidelines Version 1.2021 Uterine Neoplasms

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

#### Staging—Uterine Carcinomas and Carcinosarcoma

**Table 1**

AJCC Tumor-Node-Metastases (TNM) and International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Surgical Staging Systems for Endometrial Cancer

#### Definitions for T, N, M

T	FIGO Stage	Primary Tumor
<b>TX</b>		Primary tumor cannot be assessed
<b>T0</b>		No evidence of primary tumor
<b>T1</b>	<b>I</b>	Tumor confined to the corpus uteri, including endocervical glandular involvement
T1a	<b>IA</b>	Tumor limited to the endometrium or invading less than half the myometrium
T1b	<b>IB</b>	Tumor invading one half or more of the myometrium
<b>T2</b>	<b>II</b>	Tumor invading the stromal connective tissue of the cervix but not extending beyond the uterus. Does NOT include endocervical glandular involvement.
<b>T3</b>	<b>III</b>	Tumor involving serosa, adnexa, vagina, or parametrium
T3a	<b>IIIA</b>	Tumor involving the serosa and/or adnexa (direct extension or metastasis)
T3b	<b>IIIB</b>	Vaginal involvement (direct extension or metastasis) or parametrial involvement
<b>T4</b>	<b>IVA</b>	Tumor invading the bladder mucosa and/or bowel mucosa (bullous edema is not sufficient to classify a tumor as T4)

**Table 1 - Continued**

N	FIGO Stage	Regional Lymph Nodes
<b>NX</b>		Regional lymph nodes cannot be assessed
<b>N0</b>		No regional lymph node metastasis
<b>N0(i+)</b>		Isolated tumor cells in regional lymph node(s) no greater than 0.2 mm
<b>N1</b>	<b>IIIC1</b>	Regional lymph node metastasis to pelvic lymph nodes
N1mi	<b>IIIC1</b>	Regional lymph node metastasis (greater than 0.2 mm but not greater than 2.0 mm in diameter) to pelvic lymph nodes
N1a	<b>IIIC1</b>	Regional lymph node metastasis (greater than 2.0 mm in diameter) to pelvic lymph nodes
<b>N2</b>	<b>IIIC2</b>	Regional lymph node metastasis to para-aortic lymph nodes, with or without positive pelvic lymph nodes
N2mi	<b>IIIC2</b>	Regional lymph node metastasis (greater than 0.2 mm but not greater than 2.0 mm in diameter) to para-aortic lymph nodes, with or without positive pelvic lymph nodes
N2a	<b>IIIC2</b>	Regional lymph node metastasis (greater than 2.0 mm in diameter) to para-aortic lymph nodes, with or without positive pelvic lymph nodes

Suffix (sn) is added to the N category when metastasis is identified only by sentinel lymph node biopsy.

#### M FIGO Stage Distant Metastasis

<b>M0</b>		No distant metastasis
<b>M1</b>	<b>IVB</b>	Distant metastasis (includes metastasis to inguinal lymph nodes, intraperitoneal disease, lung, liver, or bone). (It excludes metastasis to pelvic or para-aortic lymph nodes, vagina, uterine serosa, or adnexa).

#### G Histologic Grade

<b>GX</b>	Grade cannot be assessed
<b>G1</b>	Well differentiated
<b>G2</b>	Moderately differentiated
<b>G3</b>	Poorly differentiated or undifferentiated

**Table 2. AJCC Prognostic Stage Groups**

	T	N	M
<b>Stage I</b>	T1	N0	M0
<b>Stage IA</b>	T1a	N0	M0
<b>Stage IB</b>	T1b	N0	M0
<b>Stage II</b>	T2	N0	M0
<b>Stage III</b>	T3	N0	M0
<b>Stage IIIA</b>	T3a	N0	M0
<b>Stage IIIB</b>	T3b	N0	M0
<b>Stage IIIC1</b>	T1-T3	N1/N1mi/N1a	M0
<b>Stage IIIC2</b>	T1-T3	N2/N2mi/N2a	M0
<b>Stage IVA</b>	T4	Any N	M0
<b>Stage IVB</b>	Any T	Any N	M1

[Continued](#)



Le doublet cisplatine (50 mg/m<sup>2</sup>)-doxorubicine (60 mg/m<sup>2</sup>) (j1 = j21) ou le triplet cisplatine (50 mg/m<sup>2</sup>)-doxorubicine (45 mg/m<sup>2</sup>)-paclitaxel (160 mg/m<sup>2</sup>) (j1 = j21) sont des options publiées, mais leur toxicité est plus importante (niveau 1, grade A) [180,181].

Pour cette raison, elles ne sont guère utilisées en pratique d'autant plus que les patientes sont souvent âgées avec des comorbidités

En l'absence de bénéfice reproductible sur la survie globale des combinaisons de chimiothérapie, une monothérapie reste une option (doxorubicine 60 mg/m<sup>2</sup> ou cisplatine 60 mg/m<sup>2</sup>, j1 = j21), spécialement chez la patiente fragile (avis d'expert).

Enfin, il n'y a pas d'argument solide à ce jour pour adapter le protocole de chimiothérapie au type histologique (avis d'expert). En effet, une méta-analyse du GOG sur 1203 patientes n'a pas retrouvé d'effet indépendant du type histologique sur la réponse aux combinaisons utilisant la doxorubicine, le cisplatine ou le paclitaxel [182].

**Tableau**

Chimiothérapie de première ligne dans le cancer de l'endomètre métastatique, résultats des principaux essais de phase III

Étude	Effectif	Taux de réponse	Survie sans progression	Survie globale	Toxicité	
Doxorubicine versus doxorubicine + cisplatine [181]	281	25 versus 42 ( $p = 0,04$ )	3,8 versus 5,7 ms ( $p = 0,01$ )	9,2 versus 9,0 ms (NS)		
GOG doxorubicine + cisplatine versus doxorubicine + cisplatine + paclitaxel + GCSF [182]	173	26 3 56 ( $p < 0,01$ )	40 versus 56 ( $p < 0,01$ )	5,3 versus 8,3 ms ( $p < 0,01$ )	12,2 versus 15,3 ms ( $p = 0,04$ )	Neurotoxicité G3 : 5 versus 39
GOG carboplatine + paclitaxel versus doxorubicine + cisplatine + paclitaxel + GCSF [181]	209	13 81	14 versus 14 ms (NS)	32 versus 38 ms (NS)	Neurotoxicité G2-4 : 19 versus 26 ( NS)	
GOG carboplatine + paclitaxel versus paclitaxel + ifosfamide [183]	261	44 9 <sup>1</sup>	16 versus 12 ms ( $p < 0,01$ )	37 versus 29 ms (NS)		

NS : non significatif.

Carcinosarcomes utérins.

Dans notre série , toutes les patientes ont reçu la chimiothérapie de 1 ère ligne soit 31 patientes sauf 2 qui ont été perdues de vue , mais étaient candidates à une chimiothérapie

Le protocole reçu est le gold standard : Carboplatine + Paclitaxel.

13 patientes soit 39,1% ont présenté une toxicité liée à cette chimiothérapie, notamment hématologique (anémie, thrombopénie, neutropénie), allergique, digestifs (vomissements, mucite) et neurologique (neuropathie périphérique) à des degrés différents.

Une seule patiente a arrêté sa chimiothérapie d'elle-même devant la mauvaise tolérance, 2 patientes ont bénéficié d'une réduction de dose passant de carboplatine AUC5 + Paclitaxel triweekly à carboplatine AUC2 + paclitaxel weekly

La gestion des effets secondaires liés au protocole reçu se diversifie entre TTT symptomatique, notamment TTT antiémétique, TTT antalgique et corticoïdes avec amélioration.

3 patientes ont été hospitalisées devant une neutropénie fébrile à haut risque.

## 1.2. 2<sup>ème</sup> ligne :

Il n'y a pas de traitement standard validé en deuxième ligne et au-delà et il faut favoriser les inclusions dans les essais cliniques (niveau 3, grade B).

Plusieurs molécules ont été testées en monothérapie ou en association dans le cadre d'essais de phase II. Seuls le paclitaxel et la doxorubicine [184], la doxorubicine liposomale [186] ont montré un taux de réponse supérieur à 10%.

La toxicité neurologique peut être un facteur limitant la reprise du paclitaxel.

Le concept de « sensibilité aux platines » peut être appliqué dans les cancers avancés de l'endomètre comme pour les cancers de l'ovaire : il a été observé dans une étude multicentrique rétrospective que le taux de réponse à une nouvelle chimiothérapie à base de platine et la survie globale étaient significativement meilleurs lorsque l'intervalle libre était supérieur à 6 et surtout 12 mois [188].

En conclusion, le choix de la chimiothérapie de 2<sup>e</sup> ligne doit être basé sur les

Prise en charge des adénocarcinomes de l'endomètre métastatique Thèse N° 196/21  
toxicités résiduelles, l'état général des patientes, les traitements reçus préalablement et l'intervalle libre sans platine (au moins 6 mois).

Lorsque l'intervalle sans platine est supérieur à 6 mois, il faut privilégier une combinaison comprenant un platine.

En cas d'intervalle court, on pourra proposer la doxorubicine (60 mg/m<sup>2</sup> j1 = j21) surtout chez des patientes naïves de ce traitement ou le paclitaxel hebdomadaire (80 mg/m<sup>2</sup> j1j8j15, j1 = j28) (niveau 3, grade B).

Dans notre série :

- 4 patientes soit 22% , ont reçu le protocole à base de Carboplatine + paclitaxel , et ces dernières avaient un intervalle sans platine supérieur à 6 mois
- 9 patientes soit 50% ont reçu la gemcitabine
- 5 patientes soit 27,7% ont reçu la doxorubicine

## **2. L'Hormonothérapie :**

En cas de présence de récepteurs hormonaux dans les cancers de l'endomètre, diverses hormonothérapies ont été évaluées chez des patientes avec un cancer de l'endomètre en rechute. L'expression de ces récepteurs varie selon l'histologie et le grade.

Les tumeurs endométriales exprimant le plus souvent les récepteurs aux estrogènes ou à la progestérone. Ces récepteurs sont présents dans 70 %, 55 % et 41 % pour les tumeurs de grade 1, 2 ou 3, respectivement [189].

Dans la plus grande méta-analyse incluant 39 études dont beaucoup d'études rétrospectives ou petits essais prospectifs non randomisés, le taux de réponse était de l'ordre de 20 % avec une SSP de moins de 3 mois [190].

Parmi les études rapportant le bénéfice en fonction de l'expression des récepteurs hormonaux, le taux de réponse était plus important en cas de tumeur avec

Prise en charge des adénocarcinomes de l'endomètre métastatique Thèse N° 196/21  
des récepteurs aux œstrogènes positifs (TR = 26 %) et/ou des récepteurs à la  
progestérone positifs (TR = 35 %).

Outre, la présence de récepteurs hormonaux, d'autres facteurs ont été associés à une meilleure réponse : le grade 1, l'histologie endométrioïde, et le jeune âge [191,192].

Une hormonothérapie peut donc être proposée en première ligne de maladie métastatique pour une patiente avec un cancer de l'endomètre endométrioïde RE et/ou RP-positif peu évolutif (niveau 3, grade B).

En l'absence d'essai randomisé, il n'y a pas de standard validé pour le choix de la molécule.

Le meilleur niveau de preuve est pour l'utilisation d'un progestatif (acétate de mégestrol 160 mg/j) (niveau 4, grade C) [191].

Les options sont le tamoxifène (20 mg/j) [33] et, de façon moins validée, les agonistes de la LH/RH et les inhibiteurs d'aromatase [193].

Le type de récepteurs (RE ou RP) n'est pas un critère de choix pour le type d'hormonothérapie à proposer. Le choix doit, par contre, être guidé par le profil de la patiente (co-morbidités).

En cas de progression après une première ligne d'hormonothérapie, une deuxième ligne peut être proposée chez des patientes ayant eu un bénéfice en première ligne (réponse objective ou stabilité tumorale) (niveau 4, grade C).

Dans notre série, une seule patiente a reçu une hormonothérapie. Cette dernière avait les RH fortement + et de bas grade.

### **3. La thérapie ciblée :**

#### **Thérapie anti angiogénique :**

Le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) est exprimé dans la plupart des CE et est associé à un grade histologique plus élevé, à une invasion d'espace lymphovasculaire, à une métastase ganglionnaire et à une invasion myométriale profonde [194]. Dans l'étude GOG-229E, le traitement par le bevacizumab a conduit à un taux de réponse global de 14% chez 52 femmes avec un CE persistant ou récurrent traité avec un ou deux traitements cytotoxiques antérieurs [195]. Plusieurs essais de phase 2 ont démontré une amélioration de la SSP avec le bevacizumab en monothérapie ou en association avec un inhibiteur de mTOR [196]. L'essai GOG-86P en cours sur le bevacizumab avec des agents cytotoxiques a démontré un bénéfice potentiel pour la survie [224], et les résultats finaux sont attendus dans un proche avenir.

D'autres agents anti-angiogéniques ont été étudiés mais ont montré une activité limitée; ces agents comprennent le thalidomide, l'aflibercept, le sorafénib et les inhibiteurs de la tyrosine kinase à petites molécules (ITK), le dovitinib, le nintedanib, le brivanib et le sunitinib [225]. L'essai GOG-229F sur l'aflibercept (fusion de liaison au ligand VEGF) chez 44 patientes atteintes de CE avancé a atteint son critère d'évaluation de la SSP à 6 mois, mais a été associé à des toxicités significatives à la dose et au calendrier étudiés [226]. Le cédiranib, un TKI multi-cible, cible les récepteurs du VEGF 1-3 et du facteur de croissance  $\beta$  dérivé des plaquettes (PDGF $\beta$ ), ainsi que le c-Kit. La récente étude GOG-229 J sur le cédiranib en CE avancé a démontré son activité et sa tolérabilité suffisantes en monothérapie (Tableau 1) [227,228].

Le lenvatinib, un récepteur oral TKI, cible les récepteurs 1-3 du VEGF, les

Prise en charge des adénocarcinomes de l'endomètre métastatique Thèse N° 196/21

récepteurs 1–4 des facteurs de croissance des fibroblastes, RET, KIT et PDGF $\beta$ . Des réponses complètes et des réponses partielles confirmées ont été observées chez 19 patientes (14%) et 29 patientes (22%) traitées par le lenvatinib par examen indépendant et évaluation par l'investigateur, respectivement [229]. La SSP médiane était de 5,4 mois et la SG médiane de 10,6 mois. Le lenvatinib a reçu l'approbation de la FDA en association avec l'immunothérapie.

**Table 1** Anti-angiogenic Therapies

Study Drug	Target	Prior Lines of Therapy	Patients	ORR	mTTP/PFS (months)	mOS (months)
Dalantcept [98]	BMP9/10	1–2	28	0%	2.1	14.5
Trebananib [99]	Tie2 Receptor	1–2	32	3.1%	2	6.6
Cediranib [96]	VEGF/c-kit	1–2	48	12.5%	3.7	12.5
Sunitinib [91]	VEGF/KIT/PDGFR	≤ 1	33	18.2%	3.0	19.4
Nintedanib [92]	VEGF/FGFR/PDGFR	1–2	32	9.4%	3.1	10.1
Lenvatinib [97]	VEGFR/FGFR/RET/KIT/PDGFR $\beta$	1–2	133	14.3%	5.6	10.6
Aflibercept [95]	VEGFR	1–2	44	7%	2.9	14.6
Bevacizumab [87]	VEGFR	1–2	52	13.5%	4.2	10.6
Sorafenib [100]	VEGF/Raf/Ras	≤ 1	39	5%	3.2	11.4
Thalidomide [101]	VEGFR/bFGF	1–2	21	12.5%	1.7	6.3

ORR objective response rate, mTTP median time to progression, PFS progression-free survival, mOS median overall survival

### Inhibiteurs de la voie EGFR

Dans le CE, la surexpression du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) est fréquente et associée à une invasion myométriale profonde, à un grade tumoral et à un mauvais pronostic [230]. De faibles taux de réponse ont été rapportés pour les inhibiteurs oraux de l'EGFR, le géfitinib et l'erlotinib, dans les essais de phase 2 [231,232].

HER2 / neu fait partie de la famille des récepteurs du facteur de croissance épidermique humain (HER / EGFR / ERBB). La surexpression de HER2 / neu conduit à des altérations de la prolifération, de la migration, de la différenciation et de la survie des cellules, ainsi qu'à la régulation positive des voies Ras / Raf / MAPK et PI3K / AKT / mTOR [233]. La surexpression de HER2 / neu est observée dans les cancers avancés de type 2 et est associée à un mauvais pronostic [234,235]. ERBB2 / HER2 est un RTK qui médie la signalisation via les voies PI3K et de la protéine kinase activée par un

Prise en charge des adénocarcinomes de l'endomètre métastatique Thèse N° 196/21  
mitogène (MAPK). Plus important encore, ERBB2 a été amplifié de manière focale avec une surexpression protéique dans 25% des tumeurs séreuses sur la base des données du TCGA [236]. Un essai de phase 2 du lapatinib, inhibiteur de HER2 / EGFR, dans des CE avancés non sélectionnés au niveau moléculaire, a révélé une activité limitée, avec un ORR de 3,3% et une SSP médiane de 1,8 mois [237]. Un essai randomisé de phase 2 (NCT01367002) évaluant la TDM en association avec le trastuzumab, qui, en monothérapie, a montré une activité limitée dans un précédent essai de phase 2 (ORR, 0%; PFS médiane, 1,8 mois) [238]. Essais en cours sur l'ado-trastuzumab emtansine et l'afatinib (inhibiteur irréversible de l'EGFR, HER2 et HER4 pour les patientes atteintes de cancers mutants ou amplifiés par EC et HER2 (NCT02675829, NCT02491099).

### **Inhibiteurs de la voie PI3K / Akt / mTOR**

Depuis les premières études d'il y a près de 20 ans, une myriade d'approches pour cibler cette voie ont été explorées. Les études initiales sur les analogues de la rapamycine qui se lient directement et inhibent de manière allostérique mTOR1 ont révélé une activité antitumorale modeste mais reproductible dans les sous-types histologiques séreux, endométrioïdes et à cellules claires, chez certaines patientes présentant une maladie stable prolongée. Plusieurs essais de phase 2 ont étudié l'utilisation des inhibiteurs de mTOR en tant qu'agents uniques dans le CE avancé. Les taux de réponse objective (ORR) dans ces études variaient de 0% à 24%, et les réponses étaient plus élevées chez les patientes naïves de chimiothérapie (tableau 2) [239].

L'activité modeste montrée dans ces études pourrait être secondaire à l'existence de boucles de rétroaction intra- ou inter-voies (par exemple, la voie MAPK) et du blocage incomplet de la voie fournie par les rapa-logs. Les analyses corrélatives des biospécimens d'archives n'ont pas réussi à identifier un biomarqueur prédictif dans le CE, et ces études initiales ne se sont pas non plus enrichies pour les patientes

Prise en charge des adénocarcinomes de l'endomètre métastatique Thèse N° 196/21  
présentant des anomalies dans la voie PI3K / Akt / mTOR. Ces études peuvent avoir été renforcées en limitant l'éligibilité aux patientes présentant des altérations de cette voie, bien qu'il soit également possible qu'un biomarqueur cible unique ou multiple puisse être insuffisant pour prédire la réponse en raison de la complexité inhérente à cette voie.

Les rapalogs ont également été évalués dans le cadre d'essais combinés. Une étude de phase 2 sur l'évérolimus plus létrozole a rapporté un taux de réponse de 32% et un taux de bénéfice clinique (TBC) de 40% [240]. Les résultats intermédiaires d'un essai de phase 2 en cours sur l'évérolimus, le létrozole et la metformine ont montré un taux de réponse partielle de 29% et 38% des patientes ont atteint une maladie stable [241]. L'étude GOG-248 du temsirolimus avec ou sans acétate de mégestrol chez 71 patientes a révélé que l'ajout de l'association de l'acétate de mégestrol et le tamoxifène au temsirolimus n'ont pas augmenté l'activité. L'étude a été fermée prématurément en raison d'un excès de thrombose veineuse dans le bras combiné [242].

En raison de l'inhibition incomplète des cibles mTORC1 par les rapalogs et des boucles de rétroaction qui existent, l'activation des signaux PI3K en amont peut en résulter. On a émis l'hypothèse que les nouveaux agents de la voie PI3K, qui ciblent plus en amont dans la voie, seront plus efficaces sur le plan clinique. De nombreux essais cliniques de phase 1 b / 2 évaluant les inhibiteurs catalytiques mTOR, AKT, pan-PI3K et doubles PI3K / mTOR sont en cours.

Les inhibiteurs de mTOR ont également été associés à la chimiothérapie. Deux essais de phase 1 sur des tumeurs solides utilisant la TDM avec soit le ridaforolimus [243] soit le temsirolimus [244] ont montré des taux de réponse de 25% et 82%,

Prise en charge des adénocarcinomes de l'endomètre métastatique Thèse N° 196/21 respectivement, dans les populations du CE. Cependant, un essai randomisé de phase 2 (GOG-86P) comparant la TDM au temsirolimus ou au bevacizumab ou au carboplatine plus ixabépilone et bevacizumab à la TDM a montré une amélioration de la SG lorsque le bevacizumab, mais pas le temsirolimus, était ajouté à la TDM [227].

**Table 2** Single-Agent mTOR Inhibitor Studies in Endometrial Cancer

Agent	Patients	Prior Chemotherapy Regimens	Molecular Selection of Patients	Objective Response Rate	Other Activity
Temsirrolimus [112]	29	None	No	24%	SD ≥ 8 weeks: 69%
	25	1-2	No	4%	SD ≥ 8 weeks: 46%
Everolimus [113]	28	1-2	No	0%	SD: 43%
Everolimus [114]	44	1-2	No	9%	SD: 27%
Ridaforolimus IV [115]	45	1-2	No	11%	CBR: 29%
Ridaforolimus PO [116]	30	Adjuvant only	No	9%	SD: 52.9%
Ridaforolimus PO [117]	64	1-2	No	0%	SD: 35%

IV intravenous, PO oral, SD stable disease, CBR clinical benefit rate

### ***Inhibiteurs PI3K / AKT / mTOR***

Il existe plusieurs essais cliniques de phase 2 en monothérapie terminés ou en cours portant sur des agents PI3K / mTOR non rapalogs en CE. Un essai stratifié de mutation PIK3CA de phase 2, à deux étapes et à deux bras de MK-2206, un inhibiteur allo- stérique de l'AKT, d'un cancer de l'endomètre précédemment traité a également révélé une activité limitée en monothérapie chez les mutants(1 réponse partielle) et sauvages(1 réponse partielle) CE , bien qu'une activité ait été détectée dans les tumeurs d'histologie séreuse avec analyse exploratoire, révélant que tous les patientes avec une SSP à 6 mois avaient un CE séreux . Cette étude peut avoir souffert d'un petit nombre de patientes dans le groupe mutant, ainsi que d'une mauvaise tolérance aux médicaments [245]. Un essai de phase 2 du pilaralisib, inhibiteur de la PI3K de classe I pan, a démontré une activité minimale, avec un ORR de 6%, tout comme l'étude de phase 2 MAGGIE du GDC-0980, un double inhibiteur de PI3K / mTOR, qui a également démontré un ORR de 6% et une activité antitumorale limitée

Prise en charge des adénocarcinomes de l'endomètre métastatique Thèse N° 196/21  
[246,247]. Les deux études étaient limitées en ce qu'elles ne nécessitaient pas de modification du PI3K / Akt / mTORaxe. De même, un essai de phase 2 à double strate (bas grade vs haut grade) du BKM120, un inhibiteur pur de PI3K, dans un CE précédemment traité a démontré un ORR de 0% et a été interrompu prématurément en raison d'une toxicité excessive [1248]. Un essai de phase 2 de LY3023414, un inhibiteur de PI3K / mTOR (NCT02549989), en CE avec activation de la voie PI3K sans mutations de résistance concomitantes est en cours. L'amplification du gène HER2 / neu et les mutations du pilote PIK3CA sont courantes dans le carcinome séreux utérin. Des études précliniques ont montré que les lignées de cellules séreuses amplifiées par HER2 étaient plus sensibles à l'inhibition de la croissance par les inhibiteurs de PI3K que les lignées de cellules séreuses EC non amplifiées HER2, une direction future potentielle [249]. La combinaison avec des inhibiteurs de la poly (ADP-ribose) polymérase (PARP) est d'un intérêt supplémentaire, car les médicaments ciblant la voie PIK3 / AKT / mTOR peuvent interférer avec les mécanismes de réparation de l'ADN, comme décrit ci-dessous.

### **Metformine**

La metformine est un biguanide oral connu pour inhiber la prolifération cellulaire et induire l'apoptose, potentiellement par l'inhibition du complexe mitochondrial 1 et l'activation de l'AMPK et l'inhibition de mTOR [250]. Une association entre l'utilisation de la metformine et l'amélioration des résultats chez les patientes sous inhibiteurs antérieurs de mTOR en monothérapie, ainsi que dans la combinaison évérolimus et létrozole, a été montrée [251]. Actuellement, il existe de nombreuses études de chimioprévention de la metformine, ainsi que des études de combinaisons de metformine avec une chimiothérapie standard (NCT02065687) et avec des agents hormonaux et mTOR (NCT01797523).

### **Inhibiteurs PARP**

Des études précliniques ont montré que l'inhibition de la voie PI3K / akt / mTOR peut sensibiliser les lignées cellulaires EC aux inhibiteurs de PARP, et que la perte de la fonction PTEN peut prédire la sensibilité au PARP en raison d'un processus de létalité synthétique. Cela semble être particulièrement vrai dans un environnement à faible taux d'œstrogènes [252]. Une étude de phase 2 de l'inhibiteur PARP niraparib en EC récidivante (NCT03016338) est en cours mais pas encore en cours de recrutement.

De plus, une étude de phase I explore le rôle de l'inhibiteur de PARP olaparib en association avec l'inhibiteur de mTORC1 / 2 AZD2014 ou l'inhibiteur de l'AKT AZD5363 pour les cancers gynécologiques, y compris les CE avancés (NCT02208375).

Dans notre série , aucune patiente n'a reçu de thérapie ciblée .

#### **4. L'immunothérapie :**

Les inhibiteurs des points de contrôle immunitaires dans le traitement des cancers de l'endomètre, bien que potentiellement prometteurs, ont jusque là des données à déclarer limitées. La mort cellulaire programmée-1 (PD-1) et son ligand PD-L1 sont exprimés sur les cellules immunitaires infiltrant les tumeurs de 61% à 80% des cancers de l'endomètre primitifs [253,254] et dans 100% des cancers de l'endomètre métastatiques [253,254]. La présence de lymphocytes infiltrant la tumeur est également un facteur pronostique indépendant dans les CE de type I et II [255]. La charge de mutation élevée dans les sous-groupes POLE-mutés et MSI-H est corrélée à l'expression de PD-1 [133]. Environ 26% des CE récidivants présentent un déficit de réparation de mésappariement (MMD-D) ou des mutations du domaine d'exonucléase POLE-E (POLE EDM) dans le contexte de la maladie récurrente, et peuvent être d'excellents candidats pour PD-1 ciblant les immunothérapies [256] . La grande majorité des CE récurrents sont les CE endométrioïdes à faible nombre de copies et

les CE de type séreux élevé en nombre de copies, ce qui peut justifier des approches d'immunothérapie et de traitement combinés plus adaptés.

Une étude de phase 2 évaluant l'activité clinique de l'inhibiteur de PD-1 pembrolizumab chez des patientes atteintes d'un cancer colorectal a démontré une SSP de 78% chez les patientes atteintes d'un cancer MMR déficient et de 11% chez les patientes atteintes d'un cancer MMR proficient, démontrant que le statut MMR prédit le bénéfice clinique du pembrolizumab [257]. Dans les résultats préliminaires de l'étude de phase 1b KEYNOTE-028, il y avait une réponse partielle de 13% parmi 24 patientes prétraitées avec un CE avancé et une expression PD-L1  $\geq 1\%$  [258].

Le pembrolizumab a récemment obtenu l'approbation accélérée de la FDA pour des tissus ou des sites agnostiques dans le traitement des patientes atteintes de tumeurs solides non résécables ou métastatiques, y compris le CE, associés à une maladie déficiente en MSI-H ou en MMR. Il s'agissait de la première approbation de la FDA pour un tissu ou un site agnostique, basée sur les données de cinq essais cliniques à un seul bras, multi-cohortes et multicentriques portant sur 149 patientes atteintes d'une maladie à déficit MSI-H ou MMR. Le taux de réponse global basé sur un examen indépendant était de 39,6%, avec 11 réponses complètes et 48 réponses partielles. Les réponses ont duré 6 mois ou plus chez 78% des patientes qui ont répondu.

Des observations sur plusieurs modèles murins ont montré que le lenvatinib TKI oral semble diminuer significativement la population de macrophages associés à la tumeur, conduisant à une activité antitumorale accrue et à une régulation positive des inhibiteurs du signal PD-1 [259,260]. Un essai de phase 1b / 2 portant sur le lenvatinib plus pembrolizumab chez des patientes atteintes de tumeurs solides sélectionnées, y compris le CE, est en cours (NCT02501096). Intérimaire résultats

Prise en charge des adénocarcinomes de l'endomètre métastatique Thèse N° 196/21  
chez 23 patientes atteintes de CE avancé ont révélé un TRG de 52% par examen indépendant. Surtout, des réponses ont été observées à la fois chez les patients MSI-high et MSS [261].

Plus récemment, un essai évaluant une immunothérapie par pembrolizumab chez des patientes avec un cancer de l'endomètre dMMR/MSI en rechute (n = 49) a rapporté un taux de réponse de 57 % et une survie sans progression médiane de plus de 2 ans [196].

Plusieurs essais en monothérapie (NCT02628067, NCT 02912572, NCT02899793, NCT02630823), des essais d'immunothérapie combinée (NCT03015129 NCT02982486) et des essais d'immunothérapie en association avec le paclitaxel et le carboplatine (NCT02549209) sont prévus ou en cours.

## **5. La chirurgie :**

La chirurgie peut s'envisager en cas d'excellente réponse au traitement médical, chez une patiente symptomatique et s'intégrer autant que possible à une prise en charge par radiothérapie (avis d'expert). Elle reste cependant une exception et doit être discutée en RCP spécialisée en oncogynécologie.

Dans notre série , 3 types de chirurgie ont été faits :

- Chirurgie à un stade précoce chez 19 patientes soit 57,6%
- Chirurgie palliative chez une patiente soit 3% à visée hémostatique
- Une laparotomie exploratrice à visée diagnostique a été réalisée chez 3 patientes soit 9,1%

## **6. Radiothérapie et curiethérapie :**

La réalisation d'une radiothérapie de la tumeur primitive dans le cas d'un cancer de l'endomètre d'emblée métastatique n'est étayée par aucun niveau de preuve.

La radiothérapie se justifie à visée palliative en situation de symptômes :

douleurs, métrorragies (accord d'expert).

Chez certaines patientes sélectionnées, qui présentent une rémission complète de leur maladie métastatique après traitement systémique, la réalisation d'une radiothérapie externe pelvienne peut se justifier afin d'optimiser le contrôle locorégional, en particulier en situation de maladie Oligo métastatique ( moins de 5 métastases) en association ou non à la chirurgie (accord d'experts).

En cas de facteurs de risque de rechute locale, une curiethérapie endocavitaire est à discuter pour optimiser le contrôle local et diminuer la dose aux organes à risque en complément de l'irradiation externe chez des patientes sélectionnées pour lesquelles le traitement s'inscrirait dans une stratégie curative

Dans notre série , 15 patientes soit 45,5% ont bénéficié d'une radiothérapie :

- 4 patientes ont bénéficié d'une radiothérapie externe , dont une était à visée hémostatique et une autre à visée décompressive .
- 2 patientes ont bénéficié d'une curiethérapie vaginale ( après une extension vers le vagin )
- 9 patientes ont bénéficié d'une radiothérapie externe associée à une curiethérapie ( avant la rechute métastatique ) .

## **7. Traitement des métastases :**

La prise en charge des métastases osseuses par radiothérapie se calque sur les recommandations internationales, sans spécificité relative à la pathologie et/ou à l'histologie.

Plusieurs schémas thérapeutiques sont recommandés, d'efficacité antalgique identique, et ce, quelle que soit la localisation (vertèbres ou os périphériques) : 30 Gy en 10 fr, 24 Gy en 6 fr, 20 Gy en 5 fr, 8 Gy en 1 fr [197] (niveau 2 grade A).

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques peut être envisagée pour les

Prise en charge des adénocarcinomes de l'endomètre métastatique Thèse N° 196/21  
patientes oligométastatiques (moins de 5 métastases ) à visée « curative », quel que soit le site (os, poumon, foie, cerveau, adénopathies à distance) avec un niveau de toxicité acceptable [198] (niveau 3, grade B).

Elle doit s'intégrer dans une prise en charge oncologique globale, avec ou sans chimiothérapie préalable, celle-ci étant réalisée en fonction de l'histologie, du nombre de métastases, et de leur délai d'apparition.

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques réalisée après chimiothérapie, concernera, en fonction de la réponse, les éventuelles cibles macroscopiques résiduelles (accord d'experts).

Elle peut être associée à d'autres techniques ablatives (chirurgie, radiofréquence, cryothérapie).

Il est impératif de prendre en compte les risques de toxicités majorées par des traitements systémiques possiblement radiosensibilisants. La prise en charge chirurgicale des métastases peut s'envisager lorsque le contrôle local de la maladie est assuré. Nous ne disposons pas de niveau de preuve de son efficacité en termes de survie globale. Elle paraît licite lorsque les métastases ne concernent qu'un seul organe, peu nombreuses et dont la résection peut être complète (accord d'expert).

## **8. Prise en charge des récurrences locorégionales isolées :**

La prise en charge des récurrences locorégionales (pelviennes et/ ou lombo-aortiques) dépend du stade de la maladie et des traitements précédemment délivrés.

### **En territoire non irradié**

En l'absence d'irradiation externe pelvienne préalable, un traitement à visée curative peut être envisagé pour des rechutes centro-pelviennes isolées (le plus souvent vaginales et/ou paramétriales), associant une radiothérapie externe pelvienne et une curiethérapie endocavitaire et/ou interstitielle guidée par imagerie

La place de la chimiothérapie concomitante dans cette situation n'est pas démontrée, mais par analogie avec les cancers primitifs du vagin, elle peut être proposée sous réserve de l'état général et des comorbidités.

Dans des cas de rechute vaginale très superficielle, et lorsque le risque métastatique ganglionnaire est faible, une curiethérapie endocavitaire seule peut se discuter.

En cas de rechute ganglionnaire pelvienne (et/ou lomboaortique), une radiothérapie externe peut également être indiquée à doses curatives. (accord d'experts).

### **En territoire irradié**

Lorsque la rechute survient en territoire précédemment irradié, la stratégie thérapeutique dépend des doses précédemment délivrées et des contraintes de dose aux organes à risque.

Les traitements sont en effet à discuter au cas par cas en fonction de la présentation clinique et des rapports anatomiques de la rechute (accord d'experts).

Les patientes qui présentent une rechute vaginale après curiethérapie prophylactique du fond vaginal sont le plus souvent éligibles à une réirradiation à doses curatives, compte tenu des volumes restreints ayant été irradiés lors de la curiethérapie [199].

Lorsque la patiente a bénéficié d'une radiothérapie externe, la chirurgie est le plus souvent le seul traitement possible à visée curative.

Il s'agit d'une chirurgie à risque opératoire et associée à une morbidité significative et le rapport bénéfice/risque doit être soigneusement pesé en fonction

Dans des cas sélectionnés de rechutes limitées en territoire irradié, une réirradiation par curiethérapie guidée par imagerie peut être discutée (accord d'experts).

Le risque de survenue d'une complication sévère est cependant élevé.

La chirurgie de rattrapage comme la réirradiation à visée curative doivent être réalisées en centres experts.

Pour les rechutes ganglionnaires en territoire irradié, des données rétrospectives suggèrent la faisabilité d'une réirradiation en conditions stéréotaxiques [45]. Plusieurs fractionnements existent, à discuter selon la taille de la rechute ganglionnaire, les rapports anatomiques et les doses précédemment délivrées.

La chirurgie ganglionnaire peut se discuter également dans des cas très sélectionnés (accord d'experts).

Synthèse des recommandations pour la prise en charge du cancer de l'endomètre métastatique et/en rechute

Recommandations	Niveau x
<b>Histologie</b>	
Il est nécessaire d'avoir le type histologique et le grade histologique de la tumeur	Niv 2, grade B
Pour confirmer l'origine gynécologique de la récurrence, le panel d'anticorps CK7, CK20, PAX8 est utilisé	Niv 2, grade B
WT1 est le marqueur le plus utile pour différencier un adénocarcinome d'origine endométriale d'une origine annexielle	Niv 2, grade B
On utilise un panel d'anticorps, au minimum p53, RE et RP (niveau 2, grade B)	Niv 2, grade B
La recherche d'une déficience du MMR doit être réalisée de façon systématique pour toutes les tumeurs endométriales avancées à visée oncogénétique et théranostique	Niv 2, grade B
Il est recommandé pour rechercher un déficit du système MMR de commencer par faire une analyse en immunohistochimie avec les 4 marqueurs (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)	Niv 2, grade B
<b>Diagnostic</b>	
Le seul examen systématique est la TDM thoraco-abdo-pelvienne d'experts	Accord
L'IRM pelvienne et la TEP TDM sont réalisées dans certaines situations particulières	Niv 3, grade C
Le dosage du CA 125 ne fait pas partie du bilan extension systématique d'experts	Accord
Un dépistage oncogériatrique par le questionnaire G8 doit être réalisé dès 70 ans	Niv 2 grade B
Une consultation d'oncogénétique est systématique si : (1) histoire familiale de cancers du côlon, de l'endomètre et du spectre du syndrome de Lynch, (2) diagnostic à un âge < 50 ans, (3) déficience des protéines du MMR, et (4) pour les carcinomes séreux lorsqu'il existe une histoire familiale de cancers du	Niv 1, grade A

sein et/ou de

l'ovaire avec la recherche de mutation de *BRCA 1* et *2*


---

**Traitement**


---

La chimiothérapie doit être privilégiée dans les situations où l'hormonothérapie est considérée comme peu efficace  
d'experts  
efficace

Accord

La combinaison carboplatine (AUC 5)-paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) (j1 = j21) est devenue un standard de fait

Niv 2,  
grade B

Le doublet cisplatine (50 mg/m<sup>2</sup>)-doxorubicine (60 mg/m<sup>2</sup>) (j1 = j21) ou le triplet cisplatine (50 mg/m<sup>2</sup>)-

Niv 1,

grade A

doxorubicine (45 mg/m<sup>2</sup>)-paclitaxel (160 mg/m<sup>2</sup>) (j1 = j21) sont des options publiées, mais leur toxicité est plus importante

Une monothérapie reste une option (doxorubicine 60 mg/m<sup>2</sup> ou cisplatine 60 mg/m<sup>2</sup>, j1 = j21), spécialement  
d'experts

Accord

chez la patiente fragile

Une hormonothérapie peut donc être proposée en première ligne pour une patiente avec un cancer de l'endomètre RE et/ou RP-positif

Niv 3,  
grade B

Le meilleur niveau de preuve est pour l'utilisation d'un progestatif (acétate de mégestrol 160 mg/j)

Niv 4,  
grade C

En cas de progression après une première ligne d'hormonothérapie, une deuxième ligne peut être proposée chez des patientes ayant eu un bénéfice en première ligne (réponse objective ou stabilité tumorale)

Niv 4,  
grade C

Il n'y a pas de traitement standard validé en deuxième ligne et au-delà et il faut favoriser les inclusions dans les essais cliniques

Niv 3,  
grade B

Lorsque l'intervalle sans platine est supérieur à 6 mois, il faut privilégier une combinaison comprenant un  
grade B

Niv 3,

platine. En cas d'intervalle court, on pourra proposer la doxorubicine (60 mg/m<sup>2</sup> j1 = j21) surtout chez des patientes naïves de ce traitement ou le paclitaxel hebdomadaire (80 mg/m<sup>2</sup> j1j8j15, j1 = j28)

Il n'y a aucune indication à une thérapie ciblée dans les cancers

Niv 4,

de l'endomètre en dehors d'essai thérapeutique (notamment aucune indication au bevacizumab) grade C

La recherche d'anomalies moléculaires est recommandée afin d'orienter les patientes vers un essai d'experts Accord

thérapeutique : statut MMR (plus ou moins la recherche de ou mutation *POLE* si demandée) recherche d'amplification d'HER2 (par IHC et/ou FISH)

## Recommandations

Nivea

ux

La radiothérapie se justifie à visée palliative en situation de symptômes : douleurs, métrorragies d'experts Accord

Chez certaines patientes sélectionnées qui présentent une rémission complète de leur maladie métastatique d'experts Accord

après traitement systémique, une radiothérapie externe pelvienne peut se justifier afin d'optimiser le contrôle locorégional, en particulier en situation de maladie oligométastatique (<5 métastases), en association ou non à la chirurgie

La prise en charge des métastases osseuses par radiothérapie se calque sur les recommandations Niv 2, grade A

internationales, sans spécificité relative à la pathologie et/ou à l'histologie

La radiothérapie en conditions stéréotaxiques peut être envisagée pour les patientes oligométastatiques Niv 3, grade B

(<5 métastases), à visée « curative », quel que soit le site

La chirurgie des métastases paraît licite lorsque les métastases ne concernent qu'un seul organe, peu d'experts Accord

nombreuses, et dont la résection peut être complète

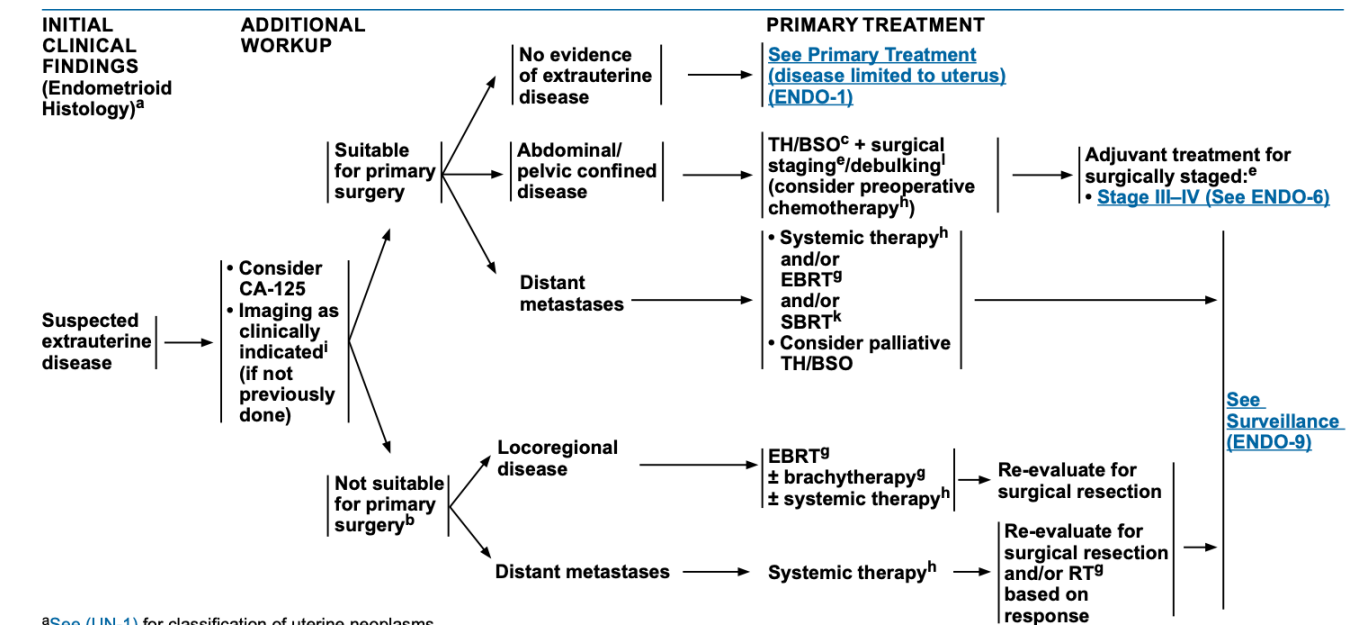
En l'absence d'irradiation externe pelvienne préalable, un traitement à visée curative peut être envisagé pour d'experts Accord

des rechutes centro-pelviennes isolées (le plus souvent vaginales et/ou paramétriales), associant une radiothérapie externe pelvienne et une curiethérapie endocavitaire et/ou interstitielle guidée par imagerie et à réaliser en centre expert. En cas de rechute ganglionnaire pelvienne (et/ou lomboaortique), une radiothérapie externe peut également être indiquée à doses curatives

En cas de rechute en territoire irradié, les traitements sont à discuter au cas par cas en fonction de la d'experts Accord

présentation clinique et des rapports anatomiques de la rechute. Dans des cas de rechute limités, une réirradiation par curiethérapie peut être proposée. La chirurgie ganglionnaire peut se discuter également dans des cas très sélectionnés

## 9. Dernières recommandations NCCN 2020 :



Recurrent, Metastatic, Or High-Risk Disease <sup>a,b</sup>			
	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful In Certain Circumstances
Systemic therapies <sup>a,b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carboplatin/paclitaxel (category 1 for carcinosarcoma)<sup>1</sup></li> <li>• Carboplatin/paclitaxel/trastuzumab<sup>c</sup> (for stage III/IV or recurrent HER2-positive uterine serous carcinoma)<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carboplatin/docetaxel<sup>d</sup></li> <li>• Cisplatin/doxorubicin<sup>3</sup></li> <li>• Cisplatin/doxorubicin/paclitaxel<sup>e,f,3</sup></li> <li>• Carboplatin/paclitaxel/bevacizumab<sup>e,g,4</sup></li> <li>• Cisplatin</li> <li>• Carboplatin</li> <li>• Doxorubicin</li> <li>• Liposomal doxorubicin</li> <li>• Paclitaxel<sup>5</sup></li> <li>• Albumin-bound paclitaxel<sup>h</sup></li> <li>• Topotecan</li> <li>• Bevacizumab<sup>g,i,6</sup></li> <li>• Temozolomide<sup>7</sup></li> <li>• Docetaxel<sup>d</sup> (category 2B)</li> <li>• Ifosfamide (for carcinosarcoma)</li> <li>• Ifosfamide/paclitaxel (for carcinosarcoma)<sup>8</sup></li> <li>• Cisplatin/ifosfamide (for carcinosarcoma)</li> </ul>	N/A
Biomarker-directed systemic therapy for second-line treatment	N/A	N/A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lenvatinib/pembrolizumab<sup>j,k,9</sup></li> <li>• Pembrolizumab<sup>l</sup> (for TMB-H<sup>10</sup> or MSI-high [MSI-H]/MMR deficient [dMMR] tumors<sup>m,11</sup>)</li> <li>• Nivolumab<sup>n,12</sup></li> <li>• Larotrectinib or entrectinib for <i>NTRK</i> gene fusion-positive tumors (category 2B)<sup>e</sup></li> </ul>

Recurrent, Metastatic, Or High-Risk Disease			
	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful In Certain Circumstances
Hormone therapy <sup>o</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medroxyprogesterone acetate/tamoxifen (alternating)</li> <li>• Megestrol acetate/tamoxifen (alternating)</li> <li>• Progestational agents                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Medroxyprogesterone acetate</li> <li>▶ Megestrol acetate</li> <li>▶ Levonorgestrel intrauterine device (IUD) (for select fertility-sparing cases)</li> </ul> </li> <li>• Aromatase inhibitors</li> <li>• Tamoxifen</li> <li>• Fulvestrant</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Everolimus/letrozole (for endometrioid histology)</li> </ul>	N/A

## 10. Indications d'un dépistage oncogériatrique :

Le cancer de l'endomètre est un cancer de la femme âgée (âge moyen au diagnostic de 69 ans). Ces patientes présentent souvent des comorbidités liées à l'obésité et au syndrome métabolique (facteur de risque du cancer de l'endomètre), associant ainsi fréquemment pathologies cardiovasculaires, hypertension et diabète.

Il est ainsi primordial de bien définir la fragilité liée à l'âge et aux comorbidités de ce groupe de patientes avant de proposer des traitements de la maladie avancée dont le but sera le plus souvent palliatif. Il est recommandé de réaliser systématiquement un dépistage par le questionnaire G8 à toutes les patientes de plus de 70 ans (niveau 2 grade B). Si le score du G8 est inférieur ou égal à 14, une consultation d'oncogériatrie doit être proposée, en mentionnant dans la demande le

## **11. Indications d'une consultation d'oncogénétique :**

CINQ à 25 % des cancers de l'endomètre pourraient être en lien avec des anomalies génétiques héréditaires.

Le diagnostic est souvent fait chez les patientes jeunes (moins de 50 ans).

Le syndrome de Lynch, lié à une déficience constitutionnelle d'un des gènes du système MMR (MLH1, MSH2, MSH6, et PMS2) est associé à une augmentation du risque de cancer de l'endomètre.

Le risque cumulatif de cancer de l'endomètre à 70 ans est de 16 à 54 % selon les gènes mutés impliqués [176].

Il s'agit majoritairement d'adénocarcinomes endométrioïdes. Plus rarement, les cancers séreux de l'endomètre peuvent être associés à une mutation constitutionnelle de BRCA 1 ou 2 (risque cumulé de 3 % chez les patientes mutées) [177].

Il est ainsi recommandé une consultation d'oncogénétique systématiquement (quel que soit le stade de diagnostic de la maladie) : en cas d'histoire familiale de cancers du côlon, de l'endomètre et du spectre du syndrome de Lynch ou autre syndrome de susceptibilité familiale :

- En cas de diagnostic à un âge < 50 ans
- Systématiquement en cas d'anomalie MMR découverte lors d'une analyse en immunohistochimie sur une pièce tumorale après avoir vérifié l'absence de méthylation tumorale du promoteur de MLH1
- Pour les carcinomes séreux de haut grade lorsqu'il existe une histoire familiale de cancers du sein et/ou de l'ovaire avec la recherche de mutation de BRCA 1 et 2 (niveau 1, grade A).

## **IX. 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 [201,202,203]. La survie globale et la survie sans récurrence sont significativement associées à l'âge.

D'après OULDAMER et al [204]. 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 [205].

### **1.2. Statut ménopausique :**

C'est un facteur indépendamment lié au pronostic [206].

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 [207]. L'origine ethnique modifierait la survie avec une évolution plus favorable dans le type caucasien [208].

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 [209].

Les femmes noires développeraient plus de carcinomes de haut grade (carcinomes séreux, à cellules claires, carcinosarcomes) [208].

## **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) [210].

## **2.2. Atteinte ganglionnaire**

Elle est retrouvée comme un facteur indépendamment lié au pronostic [211].

Dans l'étude de LURAIN [212], 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 [213]. 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 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 [214]. Une étude portant sur des carcinomes endométrioides de stade I à III a retrouvé un taux de récurrence de 76% quand il existait un envahissement ganglionnaire, contre 47,6% dans les cas sans envahissement ganglionnaire [215].

## **2.3. Cytologie péritonéale**

Trois études multivariées retrouvent ce critère comme indépendamment lié au pronostic [216,217,218]. La présence d'une cytologie positive est un facteur de mauvais pronostic.

Pour GRIMSHAW [219], 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 [220], 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

Prise en charge des adénocarcinomes de l'endomètre métastatique Thèse N° 196/21  
péritonéale positive isolée n'est pas un facteur pronostique dans les adénocarcinomes endométrioïdes alors qu'elle est de mauvais pronostic dans les types à haut risque histologique (carcinomes séropapillaire, à cellules claires et sarcomes) [221].

#### **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 [209].

Le risque de récurrence est élevé, nécessitant un traitement adjuvant systématique post chirurgical [222].

#### **2.5. Atteinte extra utérine**

Trois études multi variées retrouvent une atteinte extra utérine comme indépendamment liée au pronostic [223,224].

##### **a. Atteinte des ovaires**

L'étude de CHEN [225] 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 [226].

Cela ne concorde pas avec l'étude de BOENTE [223] 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 [227] 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 [209] 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 [227].

## **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 [224].

## **2.9. Les récepteurs hormonaux**

Les récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone sont présents dans 60 à

Prise en charge des adénocarcinomes de l'endomètre métastatique Thèse N° 196/21  
70% dans le cancer de l'endomètre de type I, leur existence parait donc un indice de bon pronostic avec une meilleure survie sans rechute. Mais ils sont quasiment absents dans le type II [225].

### **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, le type 2 a un pronostic plus péjoratif. Ces derniers étant très rapidement invasifs en profondeur [209].

#### **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 [228,229] 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 [230]. Dans la série de DESCAMPS [231], 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

Prise en charge des adénocarcinomes de l'endomètre métastatique Thèse N° 196/21  
corrélés avec la présence de métastases ganglionnaires, mais la profondeur de l'invasion myométriale était considérée comme plus importante.

### **3.4. La présence d'emboles vasculaires**

La présence d'emboles 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) [232].

### **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 [235]. Quelques études seulement trouvaient comme facteur pronostique l'envahissement de l'isthme utérin [234]. 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

Prise en charge des adénocarcinomes de l'endomètre métastatique Thèse N° 196/21  
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.

## **X. 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 métastatique repose sur l'examen clinique et radiologique tous les 2 - 3 mois +/- 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 [236] 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 pour le type II [237].

# CONCLUSION

Le cancer de l'endomètre est l'une des tumeurs gynécologiques les plus répandues dans le monde. il atteint souvent la femme en période post-ménopausique .

Bien que la plupart des cancers de l'endomètre sont diagnostiqués à un stade localisé avec un bon pronostic , une entité des cancers de l'endomètre métastatique reste non négligeable surtout avec son pronostic sombre , nécessitant ainsi une prise en charge pluridisciplinaire , rapide et adéquate .

Les métrorragies post ménopausiques constituent le maître symptôme.

Le diagnostic positif repose essentiellement sur l'échographie endovaginale et éventuellement l'hystéroscopie avec curetage biopsique de l'endomètre..

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

Le traitement repose essentiellement sur le traitement systémique notamment la chimiothérapie, l'hormonothérapie , et plus récemment l'immunothérapie et les thérapies ciblées

La radiothérapie et la chirurgie ont une place restreinte dans le traitement de l'endomètre métastatique .

L'évolution dépend de plusieurs facteurs : L'état général , les sites métastatiques , la tolérance au traitement

Le pronostic des adénocarcinomes de l'endomètre métastatique reste péjoratif , d'où l'intérêt du dépistage précoce chez les patientes à haut risque .

# RESUME

## Résumé

Le cancer de l'endomètre est le cancer pelvien le plus fréquent chez la femme . On distingue deux types histologiques : Les carcinomes endométrioïdes type 1 , les plus fréquents et qui sont hormonodépendants , et les carcinomes non endométrioïdes de type 2 qui sont non hormonodépendants et caractérisés par leur agressivité .

Nous avons réalisé une étude rétrospective descriptive portant sur 34 cas d'adénocarcinomes de l'endomètre métastatiques qui ont été pris en charge au sein du service d'oncologie médicale du CHU HASSAN 2 de Fès , durant une période de 9 ans étalée du 1<sup>er</sup> janvier 2011 au 31 décembre 2019 .

Dans notre série , le carcinome de l'endomètre métastatique représente 34% de l'ensemble des carcinomes de l'endomètre tous stades confondus .

L'âge moyen de nos patientes est de 62 ans , dont 93,9% étaient ménopausées . Les métrorragies post ménopausiques demeurent le symptôme révélateur le plus fréquent , associées parfois à des algies pelviennes et/ou une hydorrhée .

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 chez 80% des patientes .

Le type histologique le plus fréquent est le carcinome endométrioïde de type 1 retrouvé chez 54,5% de nos patientes . Le type 2 a été retrouvé chez 42% de nos patientes avec 21% pour le type séreux papillaire , 9% pour le type à cellules claires , 12% pour le type à double composante séreux et cellules claires . Un carcinome composite a été retrouvé chez 3% de nos patientes .

L'IRM pelvienne a été réalisée chez 66,7% de nos patientes . La TDM TAP a été réalisée chez 97% de nos patientes objectivant des métastases à distance .

Les sites métastatiques les plus fréquemment retrouvés sont la cavité péritonéale chez 63,6% , suivi du foie chez 42,4% , ganglions chez 36,6% , poumons chez 33,3% ..

Le traitement des adénocarcinomes de l'endomètre métastatiques repose essentiellement sur le traitement systémique, notamment chimiothérapie , hormonothérapie et plus récemment l'immunothérapie et les thérapies ciblées .

Toutes nos patientes ont reçu la chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne à base du gold standard Carboplatine AUC5 + Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) (j1 = j21) avec des réponses différentes ( réponse partielle , stabilité , progression ou décès ) .

Au-delà de la 1<sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie , il n'existe aucun traitement standard . Des protocoles à base de gemcitabine , doxorubicine , navelbine et capécitabine ont été proposés .

Une seule patiente a reçu une hormonothérapie , cette dernière avait une tumeur de bas grade avec des récepteurs hormonaux fortement positifs .

Aucune de nos patientes n'a reçu de thérapie ciblée , ni d'immunothérapie .

La chirurgie et la radiothérapie ont une place limitée dans le traitement des adénocarcinomes de l'endomètre métastatiques .

Des soins de support ont été proposés tout au long de la maladie chez toutes nos patientes .

L'évolution est défavorable chez toutes nos patientes .

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 diagnostic et à la stadification avancée .

## **Abstract**

Endometrial cancer is the most common women pelvic cancer . There are two histological types: Endometrioid carcinomas type 1, the most frequent and which are hormone-dependent, and non-endometrioid carcinomas type 2, which are non-hormone-dependent and characterized by their aggressiveness.

We carried out a descriptive retrospective study on 34 cases of metastatic endometrial adenocarcinoma which were treated in the medical oncology service of CHU HASSAN 2 in Fez, during a period of 9 years spread from January 1 2011 to December 31, 2019.

In our series, metastatic endometrial carcinoma accounts for 34% of all endometrial carcinomas at all stages.

The average age of our patients is 62 years, of which 93.9% were postmenopausal. Postmenopausal bleeding remains the most frequent revealing symptom, sometimes associated with pelvic pain and / or hydorrhoea.

Pelvic ultrasound revealed suspicious tumor thickening in 84% of patients.

Biopsy endometrial curettage made the diagnosis in 80% of patients.

The most frequent histological type is type 1 endometrial carcinoma found in 54.5% of our patients. Type 2 was found in 42% of our patients with 21% for the papillary serous type, 9% for the clear cell type, 12% for the type with double component serous and clear cells. Composite carcinoma was found in 3% of our patients. ``

Pelvic MRI was performed in 66.7% of our patients. TAP CT was performed in 97% of our patients objectifying distant metastases.

The most frequently found metastatic sites are the peritoneal cavity in 63.6% of patients, followed by the liver in 42.4%, lymph nodes in 36.6%, lungs in 33.3%.

The treatment of metastatic endometrial adenocarcinoma relies primarily on systemic treatment, including chemotherapy, hormone therapy and more recently immunotherapy and targeted therapies.

All our patients received 1st line chemotherapy based on the gold standard Carboplatin AUC5 + Paclitaxel (175 mg / m<sup>2</sup>) (day 1 = day 21) with different responses (partial response, stability, progression or death).

Beyond the 1st line of chemotherapy, there is no standard treatment. Protocols based on gemcitabine, doxorubicin, navelbine and capecitabine have been proposed.

Only one patient received hormone therapy, the latter had a low grade tumor with hormone receptors strongly +.

None of our patients received targeted therapy or immunotherapy.

Surgery and radiotherapy have a limited place in the treatment of metastatic endometrial adenocarcinoma.

Supportive care was offered throughout the illness in all of our patients.

The course is unfavorable in all of our patients.

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

## ملخص

سرطان بطانة الرحم هو أكثر أنواع سرطان الحوض شيوعًا عند النساء. هناك نوعان نسيجيان: النوع الأول من سرطان بطانة الرحم ، وهو الأكثر شيوعًا والذي يعتمد على الهرمونات ، والنوع الثاني من السرطانات غير الشبيهة ببطانة الرحم والتي لا تعتمد على الهرمونات وتتميز بشدتها.

أجرينا دراسة وصفية بأثر رجعي على 34 حالة سرطان غدي بطانة الرحم النقيلي تم علاجها في خدمة الأورام الطبية في CHU HASSAN 2 في فاس ، خلال فترة 9 سنوات امتدت من 1 يناير 2011 إلى 31 ديسمبر 2019.

في سلسلتنا ، يمثل سرطان بطانة الرحم النقيلي 34٪ من جميع حالات سرطان بطانة الرحم في جميع المراحل.

متوسط عمر مرضانا هو 62 سنة ، 93.9٪ منهم في سن اليأس. يبقى نزيف ما بعد انقطاع الطمث أكثر الأعراض الكشفية شيوعًا ، ويترافق أحيانًا مع ألم الحوض و / أو النزيف المائي. كشفت الموجات فوق الصوتية للحوض عن سماكة مشبوهة للورم في 84٪ من المرضى. أدى كشط بطانة الرحم الخزعة إلى تشخيص إيجابي في 80٪ من المرضى.

النوع النسيجي الأكثر شيوعًا هو النوع الأول من سرطان بطانة الرحم الموجود في 54.5٪ من مرضانا. تم العثور على النوع 2 في 42٪ من مرضانا مع 21٪ للنوع المصلي الحليمي ، 9٪ لنوع الخلايا الصافية ، 12٪ للنوع ذو المكون المصلي المزدوج والخلايا الصافية. تم العثور على السرطان المركب في 3٪ من مرضانا.

تم إجراء تصوير الحوض بالرنين المغناطيسي في 66.7٪ من مرضانا. تم إجراء TAP CT في 97٪ من مرضانا المعترضين على النقائل البعيدة.

المواقع النقيلية الأكثر انتشارًا هي التجويف البريتوني في 63.6٪ من المرضى ، يليه الكبد في 42.4٪ ، والعقد الليمفاوية في 36.6٪ ، والرئتين في 33.3٪.

يعتمد علاج سرطان بطانة الرحم النقيلي بشكل أساسي على العلاج الجهازي بما في ذلك العلاج الكيميائي

والعلاج الهرموني والعلاجات المناعية الحديثة والعلاجات المستهدفة.

تلقى جميع مرضانا العلاج الكيميائي للخط الأول بناءً على المعيار الذهبي Carboplatin AUC5

Paclitaxel (175 + مجم / م 2) (اليوم 1 = اليوم 21) مع استجابات مختلفة (استجابة جزئية ، استقرار ، تقدم أو موت).

ما وراء الخط الأول من العلاج الكيميائي ، لا يوجد معيار ttt. تم اقتراح بروتوكولات تعتمد على

gemcitabine و doxorubicin و navelbine و capecitabine.

تلقى مريض واحد فقط العلاج الهرموني ، وكان الأخير يعاني من ورم منخفض الدرجة مع مستقبلات هرمونية قوية.

لم يتلق أي من مرضانا العلاج الموجه أو العلاج المناعي.

الجراحة والعلاج الإشعاعي لهما مكان محدود في علاج سرطان بطانة الرحم النقيلي.

تم تقديم الرعاية الداعمة طوال فترة المرض لجميع مرضانا.

الدورة غير مواتية لجميع مرضانا.

من خلال سلسلتنا ومراجعة الأدبيات ، أظهرنا أن تشخيص هذه الحالة المرضية يظل مؤسفاً مرتبطاً

بالنوع النسيجي والتأخير في التشخيص والتدرج المتقدم.

## Annexes

### Fiche d'exploitation

N° de dossier :

Date d'entrée :

Date de la chirurgie :

Date de sortie :

Identité :

1. Nom et prénom : .....
2. Age : .....
3. Origine / Région : .....
4. Profession : .....
5. Statut marital : .....
6. Téléphone : .....

**Motif de consultation (Circonstances de découverte) :**

- 
- |                         |      |       |
|-------------------------|------|-------|
| – Métrorragies :        | –Oui | –Non  |
| – Leucorrhées :         | –Oui | –Non  |
| – Douleurs pelviennes : | –Oui | –Non  |
| – Masse pelvienne :     | –    |       |
| Oui                     |      | – Non |
| – Signes urinaires :    | –Oui | –Non  |
| – Signes digestifs :    | –Oui | –Non  |
| – Adénopathie inguinale | –Oui | –Non  |

:

- Altération de l'état général : -  
-Oui                      Non
- Métastase : -Oui -Non
- Découverte fortuite sur pièce d'hystérectomie pour autre motif :  
- Oui - Non

autre à préciser:.....

- Personnels : ...
  - o Médicaux : ...
    - HTA : ...
    - Diabète : ...
    - Obésité : IMC ...
    - Ménopause : ...
    - Antécédents de syndrome d'HNPCC / Lynch: ...
    - Antécédents de cancers : ...
      - Si oui, préciser ...  
:.....
    - Traitement hormonal substitutif : ...  
.....
    - Prise de Tamoxifène : Oui Non ...
  - o Gynéco-Obstétricaux : ...
    - Age de ...
    - ménarche : .....  
Age de la première grossesse : ...
    - .....  
.....
    - Parité : ...  
.....
    - Gestité : ...  
.....
  - o Chirurgicaux : ...  
.....

▪ Familiaux

- Antécédents de cancer de l'utérus : Oui Non
- Antécédent de cancer de l'ovaire : Oui Non
- Antécédent de cancer du sein : Oui Non
- Antécédent de cancer du colon : Oui Non
- Antécédents d'autres cancers : Oui Non

Antécédent de syndrome de Lynch/ HNPCC : Oui Non

- Autres antécédents :  
.....

**Etude clinique**

Examen général

Etat général :

OMS

Obésité : Oui Non

HTA : Oui Non

Diabète : Oui Non

Utérus : Normal Oui Non

Augmenté de taille : Oui Non

Sensible Oui Non

Masse latéro utérine : Oui Non

Col : Normal Masse accouchée

Vagin : Normal Infiltré

Touchers

pelviens : TR

TV

Vulve

Normale

Atrophique

<u>FCV</u>	Fait	Non fait	<b><u>Bilan</u></b>
Si	réalisé :	Résultats :	<b><u>d'extension :</u></b>
.....			<u>Examen</u>
	<u>Examen abdominal</u> : Normal	Anormal	<u>clinique</u>
	<u>Aires ganglionnaires</u> : Libres	Ganglions	:.....
+			<u>TDM</u> _____ <u>TAP</u> :
	<u>Reste de l'examen</u> : Normal	Anormal	Resultats :
<b><u>Etude</u></b>			<u>Scintigraphie</u>
<b><u>paraclinique</u></b>			<u>osseuse</u> : Faite
			non faite
• Echographie			<u>Result</u>
pelvienne :	- Oui	- Non	<u>ats :</u>
Résultat			<u>Pet scanner</u> :
- Epaissement de			Fait
l'endomètre :	mm		Non fait
- Infiltration du myomètre :			
Oui	Non		Resultats :
- ADP iliaques : Oui	Non		<u>Cystoscopie</u> :
• <u>Scanner pelvien</u> :	Oui	Non	Faite Non
Resultats :			faite :
• <u>IRM</u> :	- Oui	-	Résultats :
Non			.....
• Résultats			: .....
.....			.....

Recto-sigmoïdoscopie : Faite Non faite :

a. Résultats : .....

Spectre ..... des

métastases : ..... Non

**ETUDE HISTOLOGIQUE :**

1. Diagnostic histologique :

a) CBE : Oui Non

b) Ex. Extemporané : -Oui -Non

c) Pièce opératoire (hystérectomie) : -Oui -

Non

- Totale - subtotale

- Annexectomie : Oui

- Elargie : Oui Non

d) Cytologie : Faite Non faite

Si faite, résultats

2. Résultat histologique :

a. Type histologique : .....

b. Grade FIGO 2009 : I II III : .....

c. Envahissement ganglionnaire :      – Oui                      Non

d. Emboles vasculaires :               – Oui                      Non

e. Récepteurs hormonaux :           – Oui                      Non

                    Si chirurgie première :      R0                      R1                      R2

**Traitement**

Chirurgie :      Chirurgie première au stade précoce :

                    Chirurgie diagnostique

                    Chirurgie palliative

Geste :

- Hystérectomie totale avec annexectomie
- Hystérectomie subtotale
- Hystérectomie élargie
- Autres.....

Exploration :

                    Ascite : Oui

                                    Non

Carcinose péritonéale :	Oui	Non
Atteinte hépatique	Oui	Non
Atteinte du tube digestif	Oui	Non
Atteinte de l'épiploon	Oui	Non
Adhérences	Oui	Non
Blindage pelvien	Oui	Non

h. Biopsie de la masse : Oui Non

o Si oui, résultats :

i. Biopsie du péritoine : Oui Non

o Si oui, résultats :

Radiothérapie: – Oui – Non

– Type : RTH externe Curiethérapie

Curative Palliative

– Dose : .....

– Complications : .....

Chimiothérapie : – Oui – Non

Protocole :

Drogues : sels de platine : Dose : Toxicité :

Taxanes ( paclitaxel )Dose : Toxicité :

Doxorubicine Dose : Toxicité :

Hormonothérapie : –

Oui –Non



**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

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
	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]. <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21492>
- [2]. H.Rouviere. Anatomie humaine. Descriptive et Topographique. Tome II
- [3]. iham ouguilit : Sarcomes uterins : approche diagnostic et therapeutique a propos de 10 cas, these N : 111, FMPR, 2013
- [4]. 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
- [5]. 5,6 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.
- [6]. 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.
- [7]. 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.
- [8]. 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.
- [9]. 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.
- [10]. 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.
- [11]. Hayes MP, Douglas W, Ellenson LH. Molecular alterations of EGFR and PIK3CA in uterine serous carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2009;113(3):370–3.
- [12]. 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.
- [13]. 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.
- [14]. 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
- [15]. Dr. Woo Cheal Cho, Département de pathologie, Hartford Hospital, Hartford, Connecticut.
- [16]. 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.
- [17]. 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.
- [18]. 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.
- [19]. 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.
- [20]. 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.
- [21]. Soslow RA. Endometrial carcinomas with ambiguous features. *Semin Diagn Pathol.* 2010;27(4):261–73
- [22]. 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.
- [23]. 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
- [24]. 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

- [25]. 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.
- [26]. . <http://www.webpathology.com/image.asp?case=569&n=21>
- [27]. <http://www.webpathology.com/image.asp?case=569&n=21>
- [28]. 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.
- [29]. Yamamoto S, Tsuda H, Aida S, Shimazaki H, Tamai S, Matsubara O. Immunohistochemical detection of hepatocyte nuclear factor 1 beta in ovarian and endometrial clear-cell adenocarcinomas and nonneoplastic endometrium. *Hum Pathol.* 2007;38(7):1074-80.
- [30]. 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.
- [31]. Cancer de l'endomètre, prise en charge diagnostique et thérapeutique, RRC-GYN-Endomètre- MAJ février 2011.
- [32]. Linda J. Heffner. *Reproduction humaine* .2003
- [33]. Philippe E, Charpin C. *Pathologie gynécologique et obstétricale*. Paris, Milan, Barcelone, Bonn : Masson 1992 ; 342 p.
- [34]. Truc JB, Decroix Y, Paniel BJ, Hugol D, Poitout P. Cancers du corps de l'utérus. *Encycl Méd Chir (Paris, France), Gynécologie,*

620-A10, 6-1987; 14 p

- [35]. Dallenbach-Hellweg G. Histopathology of the endometrium. Berlin: Springer Verlag, 1981; 359 p.
- [36]. A. Agostini, V. Schaeffer, L. Cravello, F. Bretelle, V. Roger, B. Blanc. Atypical hyperplasia of endometrium and hysteroscopy. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 31 (2003) 355-358
- [37]. D. Vinatier, P. Collinet, E. Poncelet, M.-O. Farine. Cancer de l'endomètre. EMC (Elsevier Masson SAS), Gynécologie 2008, 620-A-10.
- [38]. Ingrid J. Rowlands, Christina M. Nagle, Amanda B. Spurdle, Penelope M. Webb, Gynecological conditions and the risk of endometrial cancer, *Gynecol Oncol.* 2011;123:537-41
- [39]. P. Kenemans T, R.A. Verstraeten – Sex hormones, anti-hormones and adenocarcinoma of the endometrium. Department of Obstetrics and Gynaecology, VU University Medical Center P.O. Box 7057, 1007 MB Amsterdam, the Netherlands.
- [40]. Tortolero-Luna G, Mitchel MF. The epidemiology of endometrial cancer. *Clin Consult Obstet Gynecol* 1993; 5:87-94.
- [41]. P. Kenemans T, R.A. Verstraeten – Sex hormones, anti-hormones and adenocarcinoma of the endometrium. Department of Obstetrics and Gynaecology, VU University Medical Center P.O. Box 7057, 1007 MB Amsterdam, the Netherlands.
- [42]. 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.

- [43]. 58 Philippe E, Charpin C. Pathologie gynécologique et obstétricale. Paris, Milan, Barcelone, Bonn : Masson 1992 ; 342 p
- [44]. Truc JB, Decroix Y, Paniel BJ, Hugol D, Poitout P. Cancers du corps de l'utérus. Encycl Méd Chir (Paris, France), Gynécologie, 620-A10, 6-1987; 14 p
- [45]. A. Agostini, V. Schaeffer , L. Cravello , F. Bretelle , V. Roger , B. Blanc . Atypical hyperplasia of endometrium and hysteroscopy. Gynécologie Obstétrique & Fertilité 31 (2003) 355-358
- [46]. Rose PG Endometrial carcinoma. N Engl J Med 1996; 335:640-649
- [47]. L Cravello , V. Roger , G. Porcu , C. D'Ercole et B. Blanc. En pratique : quelle conduite à tenir chez les patientes sous anti-estrogènes. Gynécologie : antioestrogène. 1998
- [48]. 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
- [49]. Ziel HK, Finke W. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. N. Engl. J. Med. 1975, 293 : 1167-70
- [50]. Giudice L. C., Lamson G., Rosenfeld R. G., Irwin J. C. Insulin-like growth factor-II (IGF-II) and IGF binding proteins in human endometrium. Ann. N. Y. Acad. Sci., 626: 295-307, 1991
- [51]. F. Narducci , E. Lambaudie, Y. Sonoda, T. Papageorgiou, S.

Taïeb,V. Cabaret, B. Castelain, E. Leblanc, D. Querleu.  
Controverses et nouveautés dans l'adénocarcinome de  
l'endomètre. Gynécologie Obstétrique and fertilité(2003)

- [52]. Grady D. Gebretsadik T. Ernster V. Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: A meta-analysis. *O/xret G,vnecnl* 1995;85:304-13
- [53]. Hormone replacement therapy after endometrial cancer: An opportunity to supervise. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 39 (2011) 671-673
- [54]. Schlesselman JJ. Risk of endometrial cancer in relation to use of combined oral contraceptives: a practitioner's guide to meta-analysis. *Hum Reprod* 1997;12:1851-63.
- [55]. Vessey MP, Painter R. Endometrial and ovarian cancer and oral contraceptives findings in a large cohort study. *Br J Cancer* 1995;71:1340-2.
- [56]. Sherman ME, Sturgeon S, Brinton LA, et al. Risk factors and hormone levels in patients with serous and endometrioid uterine carcinomas. *Mod Pathol* 1997;10:963-8.
- [57]. C. Quereux , R. Gabriel. Non contraceptive benefits of oral contraception. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 31 (2003) 1047-1051
- [58]. WildS., Pierpoint T., Jacobs H., McKeigueP. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31year follow-up study. *Hum.Fertil. (Camb.)*,3 :101-105, 2000.
- [59]. Modan B., Ron E., Lerner G. L., Blumstein T., Menczer J.,

- Rabinovici J., Oelsner G., Freedman L., Mashiach S., Lunenfeld B.  
Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am. J. Epidemiol.*, 147: 1038–1042, 1998.
- [60]. Shu X.O., Brinton L.A., Zheng W., Gao Y.T., Fan J., Fraumeni-JF, JR. A population-based case-control study of endometrial cancer in Shanghai, China. *Int. J. Cancer*, 49 : 38–43, 1991.
- [61]. J.-L. Schlienger , F. Luca , S. Vinzio , A. Pradignac. Obésité et cancer – *La Revue de médecine interne* 30 (2009) 776–782
- [62]. Davidson BJ, Gambone JC, Lagasse LD, et al. Free estradiol in postmenopausal women with and without endometrial cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;52:404–8.
- [63]. Anderson DC. Sex hormone binding globulin. *Clin Endocrinol* 1974 ; 6 : 69–
- [64]. 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
- [65]. Austin H, Austin JM Jr, Partridge EE, et al. Endometrial cancer, adiposity, and body fat distribution. *Cancer Res* 1991; 51: 568–72
- [66]. Shoff SM, Newcomb PA. Diabetes, body size and risk of endometrial cancer. *Am J Epidemiol* 1998;148:234–40.
- [67]. I. Coupier, P. Pujol. Hereditary predispositions to gynaecological cancers. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 33 (2005) 851–856
- [68]. K. Nouni, M. Iraqi, T. Kebdani , K. Hassouni , N. Benjafer , B. Elgueddari. Traitements adjuvants et rôle de la radiothérapie

dans le cancer de l'endomètre. Institut national d'oncologie, Rabat, Maroc

- [69]. / Lawrence C, Tessaro I, Durgerian S, et al. Smoking, body weight and early-stage endometrial cancer. *May 1987;59(9):1665-1669.*
- [70]. Levi F, Franceschi S, Negro E, La Vecchia C. Dietary factors and the risk of endometrial cancer. *Cancer 1993;71:3575-81.*
- [71]. Kalandidi A, Tzonou A, Lipworth L, Gamatsi I, Filippa D, Trichopoulos D. A case-control study of endometrial cancer in relation to reproductive, somatometric, and life-style variables. *Oncology 1996;53: 354-9.*
- [72]. Terry P, Baron JA, Weiderpass E, Yuen J, Lichtenstein P, Nyren O. Lifestyle and endometrial cancer risk: a cohort study from the Swedish twin registry. *Int J Cancer 1999;82: 38-42.*
- [73]. Goodman MT, Hankin JH, Wilkens LR, et al. Diet, body size, physical activity, and the risk of endometrial cancer. *Cancer Res 1997;57:5077-85.*
- [74]. Levi F, La Vecchia C, Negro E, Franceschi S. Selected physical activities and the risk of endometrial cancer. *Br J Cancer 1993;67:846-51.*
- [75]. Terry P, Baron JA, Weiderpass E, Yuen J, Lichtenstein P, Nyren O. Lifestyle and endometrial cancer risk: a cohort study from the Swedish twin registry. *Int J Cancer 1999;82:38-42.*
- [76]. 91 Zimmer K, Labbé S, Charpentier E. Lésions précancéreuses de l'endomètre dans une population asymptomatique : dépistage

- par la pipelle de Cornier. *Contracept Fertil Sex* 1989;17:157–61.
- [77]. / Feldman S, Berkowitz RS, Tosteson AN. Cost-effectiveness of strategies to evaluate postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol* 1993; 81:968–75.
- [78]. Ferenczy A, Bergeron C. Endometrial hyperplasias. In: Lowe D, Fox H, editors. *Advances in gynaecological pathology*. London: Churchill Livingstone; 1992. p. 7–34.
- [79]. / Koss LG, Schreiber K, Oberlander SG, Moussouris HF, Lesser M. Detection of endometrial carcinoma and hyperplasia in asymptomatic women. *Obstet Gynecol* 1984;64:11.
- [80]. C. Bergeron, Exploration histocytologique de l'endomètre. 148–A–20
- [81]. Rose PG Endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 1996 ; 335 :640–649
- [82]. Long CA. evaluation of patients with abnormal uterine bleeding. *Am J OBSTET Gynecol* 1996; 175:784–6
- [83]. Benito, Virginia ET AL., Pure Papillary Serous Tumors of the Endometrium: A Clinicopathological Analysis of 61 Cases From a Single Institution. November 2009
- [84]. AS Ouédraogo et al., Aspects histoépidémiologiques du cancer de l'endomètre à Ouagadougou *J.Afr. cancer* (2011) 3 :251–255
- [85]. 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
- [86]. Benito, Virginia ET AL., Pure Papillary Serous Tumors of the Endometrium: A Clinicopathological Analysis of 61 Cases From a Single

Institution. November 2009

- [87]. American Cancer Society. Endometrial carcinoma. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2013.
- [88]. 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.
- [89]. . Yazbeck et al. / *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 31 (2003) 1024-1029
- [90]. 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.
- [91]. 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
- [92]. 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.
- [93]. 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.
- [94]. 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.
- [95]. 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.
- [96]. 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.
- [97]. 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.
- [98]. 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.
- [99]. Emoto M, Tamura R, Shirota K, Hachisuga T, Kawarabayashi T. Clinical usefulness of color Doppler ultrasound in patients with endometrial hyperplasia and carcinoma. *Cancer* 2002;94:700-5.
- [100]. 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.
- [101]. Cheng WF, Chen TM, Chen CA. Clinical application of intratumoral blood flow study in patients with endometrial carcinoma. *Cancer* 1998;82:

1881 6.

- [102]. Lemerrier E, Genevois A, Dacher JN. The endometrium: what kind of imaging? *Journal de Radiologie* 2000;81:1857-62
- [103]. 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.
- [104]. 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.
- [105]. Akila N. Viswanathan, MD, MPH, Barbara M. Buttin, MD, and Anne M. Kennedy, MD. Ovarian, Cervical, and Endometrial Cancer. *RadioGraphics* 2008;28:289-307
- [106]. 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
- [107]. Musset R, Netter A, Poitout PH, Rioux JE. Précis d'hystérogaphie - Editions Laval. Edit. Québec 197
- [108]. Professeur Pierre Bernard. Les cancers de l'endomètre. Décembre 2002
- [109]. 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
- [110]. 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.

- [111]. Torrejon R, Fernandez-Alba n, Carnicer I, et al. The value of hysteroscopic exploration for abnormal uterine bleeding. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* Aug 1997;4 (4) : 453–456
- [112]. Haller H., Matejcic N., Rukaniva B. Krasevic M., Rupis S., Mozetic D. Transvaginal sonography and hysteroscopy in women with postmenopausal bleeding. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 1996;54, 2: 155–159
- [113]. L O'connell, M. Fries, E. Zeringue and W. Brehm, Triage of abnormal postmenopausal bleeding: A comparison of endometrial biopsy and transvaginal sonohysterography versus fractional curettage with hysteroscopy. *Am J Obstet Gynecol* 178 (1998), pp. 956–961. Article (view record in scopus) cited by in scopus (98)
- [114]. Rose PG, Mendelsohn G, Kornbluth I. Hysteroscopic dissemination of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998;71:145–6.
- [115]. Obermair A, Geramou M, Gucer F, Denison U, Graf AH, Kapshamer 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 hysteroscopy and dilatation and curettage. *Cancer* 2000;88:139–43.
- [116]. 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.
- [117]. 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.

- [118]. 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.
- [119]. 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.
- [120]. Obermair A, Geramou M, Gucer F, Denison U, Graf AH, Kapshammer 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.
- [121]. 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.
- [122]. Mergui JL, Salat, Baroux J. Intérêt de l'hystérocopie dans les adénocarcinomes de l'endomètre. *Gynécologie* 1986 ; 37 :46-9.
- [123]. 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.
- [124]. Bergeron C, Exploration histocytologique de l'endomètre. *Traité EMC de Gynécologie*, 148-A-20.
- [125]. 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

- [126]. 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
- [127]. 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.
- [128]. Frei KA, Kinkel K. Staging endometrial cancer: role of the magnetic resonance imaging. J Magn Reson Imaging 2001;13:850-5.
- [129]. 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).
- [130]. 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.
- [131]. 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.
- [132]. 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.
- [133]. 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
- [134]. Hricak H, Rubinstein LV, Gherman GM, Karastaedt N. MR imaging

evaluation of endo- metrial carcinoma : results of an NCI cooperative study. Radiology 1991 ; 179 : 829-32.

[135]. 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.

[136]. Trimble EL. Saving the lymph nodes. Eur J Gynaecol Oncol 2000; 21, 1: 13-6.

[137]. 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.

[138]. 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.

[139]. Lentz SS. Endometrial carcinoma diagnosed by positron emission tomography: a case report. Gynecol Oncol 2002;86:223-4.

[140]. Rousseau, C., Lacombe, M., Rusu, D., el al : Imagerie TEP/TDM FDG du pelvis de la femme. Médecine Nucléaire. 2012

[141]. Muntz HG, Goff BA, Madsen BL, Yon JL. Port-site recurrence after laparoscopic surgery for endometrial carcinoma. Obstet Gynecol 1999;93:807-9.

[142]. Ashman JB, Connell PP, Yamada D, Rotmensch J, Waggoner SE, Mundt AJ. Outcome of endometrial carcinoma patients with involve- ment of the uterine serosa. Gynecol Oncol 2001;82:338-43.

[143]. 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 surveil-

lance of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998;69:192–6.

- [144]. Olt G, Soper J, Ramakrishnan S, Xu F, Berchuck A, Clarke–Pearson D, et al. Preoperative evaluation of macrophage colony–stimulating factor levels in patients with endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1996 ; 174(4) : 1316–9
- [145]. 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
- [146]. 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.
- [147]. 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.
- [148]. Dotters DJ. Preoperative CA 125 in endometrial cancer: is useful? *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1328–34
- [149]. [://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0007455120303209](http://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0007455120303209)
- [150]. 2020 Société Française du Cancer. Published by Elsevier Masson SAS
- [151]. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO classification of tumours of female reproductive organs. Fourth ed. Lyon: IARC; 2014.

- [152]. Li W, Li L, Wu M, Lang J, Bi Y. The prognosis of stage IA mixed endometrial carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2019;152(5):616–24.
- [153]. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497 (7447):67–73.
- [154]. Zaino RJ, Kurman RJ, 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. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1995;75:81–6.
- [155]. Soslow RA, Tornos C, Park KJ, Malpica A, Matias-Guiu X, et al. Endometrial carcinoma diagnosis: use of FIGO grading and genomic subcategories in clinical practice:
- [156]. Murali R, Davidson B, Fadare O, Carlson JA, Crum CP, et al. High-grade endometrial carcinomas: morphologic and immunohistochemical features diagnostic challenges and recommendations. *Int J Gynecol Pathol* 2019;38(Suppl 1):S40–63.
- [157]. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair - deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE 158 Study. *J Clin Oncol* 2020;38(1):1–10.
- [158]. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497 (7447):67–73.

- [159]. Arend RC, Jones BA, Martinez A, Goodfellow
- [160]. P.Endometrialcancer:molecularmarkersand management of advanced stage disease. *Gynecol Oncol* 2018;150(3):569-80.
- [161]. Stelloo E, Jansen AML, Osse EM, Nout RA, Creutzberg CL, et al. Practical guidance for mismatch repair-deficiency testing in endo- metrial cancer. *Ann Oncol* 2017;28(1):96-102.
- [162]. Soubeyran P, Fonck M, Blanc-Bisson C, Blanc JF, Ceccaldi J, et al. Predictors of early death risk in older patients treated with first-line chemotherapy for cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(15):1829-34.
- [163]. Bats AS, Rossi L, Le Frere-Belda MA, Narjoz C, Cournou C, et al. Lynch syndrome and endometrial cancer. *Bull Cancer* 2017;104 (12):1013-21
- [164]. Saule C, Mouret-Fourme E, Briaux A, Becette V, Rouzier R, et al. Risk of serous endometrial carcinoma in women with pathogenic BRCA1 /2 variant after risk-reducing sal- pingo-oophorectomy. *J Natl Cancer Inst* 2018;110(2):213-5.
- [165]. Clarke MA, Devesa SS, Harvey SV, Went- zensen N. Hysterectomy- corrected uterine corpus cancer incidence trends and differ- ences in relative survival reveal racial dispa- rities and rising rates of nonendometrioid cancers. *J Clin Oncol* 2019;37:1895-908.
- [166]. Miller D, Filiaci V, Fleming G, et al. Rando- mized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncol- ogy Group study. *Gynecol Oncol* 2012;125 (abstr 1):771.
- [167]. Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD, et al. Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic

Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2004;22:3902-8.

- [168]. Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2004;22:2159-66.
- [169]. McMeekin DS, Filiaci VL, Thigpen JT, et al. The relationship between histology and outcome in advanced and recurrent endometrial cancer patients participating in first-line chemotherapy trials: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2007;106:16-22.
- [170]. Powell MA, Filiaci VL, Hensley ML, et al. A randomized phase 3 trial of paclitaxel (P) plus carboplatin (C) versus paclitaxel plus ifosfamide (I) in chemotherapy-naive patients with stage I-IV, persistent or recurrent carcinosarcoma of the uterus or ovary: an NRG oncology trial. *J Clin Oncol* 2019;37 [abstr 5500].
- [171]. McMeekin S, Dizon D, Barter J, Scambia G, Manzyuk L, et al. Phase III randomized trial of second-line ixabepilone versus paclitaxel or doxorubicin in women with advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2015;138 (1):18-23.
- [172]. Fracasso PM, Blessing JA, Molpus KL, Adler LM, Sorosky JI, et al. Phase II study of oxaliplatin as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2006;103 (2):523-6.
- [173]. Muggia FM, Blessing JA, Sorosky J, Reid GC. Phase II trial of the pegylated liposomal doxorubicin in previously treated metastatic endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*

2002;20(9):2360-4.

- [174]. Sutton GP, Blessing JA, et al. A phase II study of ifosfamide and mesna in refractory adenocarcinoma of the endometrium. A gynecologic oncology group study. *Cancer* 1994;73 (5):1453-5.
- [175]. Nagao S, Nishio S, et al. Applicability of the concept of "platinum sensitivity" to recurrent endometrial cancer: the SGSG-012/GOTIC-004/Intergroup study. *Gynecol Oncol* 2013;131:567-73.
- [176]. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983;15(1):10-7.
- [177]. Ethier JL, Desautels DN, Amir E, et al. Is hormonal therapy effective in advanced endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2017;147:158-66.
- [178]. Thigpen T, Brady MF, Homesley HD, et al. Tamoxifen in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2001;19:364-7.
- [179]. Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, 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.
- [180]. Mileskin L, Edmondson R, O'Connell RL, Sjoquist KM, Andrews J, et al. Phase 2 study of anastrozole in recurrent estrogen (ER)/ progesterone (PR) positive endometrial cancer: the PARAGON trial - ANZGOG 0903. *Gynecol Oncol* 2019;154(1):29-37
- [181]. Lorusso D, Ferrandina G, Colombo N, Pignata S, Pietragalla A, et al. Carboplatin-paclitaxel compared to carboplatin-paclitaxel-bevacizumab

- in advanced or recurrent endometrial cancer: MITO END-2 - A randomized phase II trial. *Gynecol Oncol* 2019;155(3):406-12.
- [182]. Fader AN, Roque DM, Siegel E, Buza N, Hui P, et al. Randomized phase II trial of carbo- platin-paclitaxel versus carboplatin- paclitaxel- trastuzumab in uterine serous carcinomas that overexpress human epider- mal growth factor receptor 2/neu. *J Clin Oncol* 2018;36(20):2044-51. [http://dx.doi.org/ 10.1200/JCO.2017.76.5966](http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2017.76.5966) [Epub 2018 Mar 27].
- [183]. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorec- tal high microsatellite instability/mismatch repair - deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE 158 Study. *J Clin Oncol* 2020;38(1):1-10.
- [184]. Lutz S, Balboni T, Jones J, et al. Palliative radiation therapy for bone metastases: update of an ASTRO Evidence-Based Guide- line. *Pract Radiat Oncol* 2017;7(1):4-12.
- [185]. Milano MT, Katz AW, Zhang H. Oligometas- tases treated with stereotactic body radio- therapy: long-term follow-up of prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83 (3):878-86.
- [186]. Baek S, Isohashi F, Yamaguchi H, et al. Salvage high-dose-rate brachytherapy for isolated vaginal recurrence of endometrial cancer. *Brachytherapy* 2016;15(6):812-6.
- [187]. Ho JC, Allen PK, Jhingran A, et al. Manage- ment of nodal recurrences of endometrial cancer with IMRT. *Gynecol Oncol* 2015;139 (1):40-6.
- [188]. 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.

- [189]. Chan JK, Kavar NM, Shin JY, et al : Endometrial stromal sarcoma: a population-based analysis. *Britain J Cancer* 2008; 99:1210–1215.
- [190]. Gadducci A : Prognostic factors in uterine sarcoma. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25:783–795.
- [191]. L Ouldamer et al., Effet de l'âge sur la prise en charge et le pronostique des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre, hopital bretonneaux, SFCO 2013
- [192]. 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
- [193]. 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
- [194]. 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.
- 194Papa A, Zaccarelli E, Caruso D, Vici P, Benedetti Panici P, Tomao F. Targeting angiogenesis in endometrial cancer – new agents for tailored treatments. *Expert Opin Investig Drugs.* 2016;25:31–49.
- [195]. Rose PG Endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 1996 ; 335 :640–649
- [196]. 195Aghajanian C, Sill MW, Darcy KM, Greer B, McMeekin DS, Rose PG, et al. Phase II trial of bevacizumab in recurrent or persistent endometrial cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol.* 2011;29:2259–65.
- [197]. 196Simpkins F, Drake R, Escobar PF, Nutter B, Rasool N, Rose PG. A phase

- II trial of paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab in advanced and recurrent endometrial carcinoma (EMCA). *Gynecol Oncol.* 2015;136:240–5.
- [198]. 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
- [199]. Nordstrom B, Bergstrom R, Strang P. Prognostic index models in stage I and II endometrial carcinoma. *Anticancer Research* 1998 ; 18(5B) : 3717–
- [200]. 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.
- [201]. 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.
- [202]. Kadar N. Routine use of extended field irradiation in early stage, poor prognosis endometrial and cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1992 ; 47(2) : 276–7
- [203]. 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
- [204]. Grigsby PW, Perez CA, Kutner 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

- [205]. Hardesty LA, Sumkin JH, Hakim C, Johns C, Nath M. The ability of helical CT to preoperatively stage endometrial
- [206]. 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
- [207]. 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.
- [208]. 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
- [209]. 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
- [210]. 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
- [211]. 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

- [212]. 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.
- [213]. 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
- [214]. 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.
- [215]. 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.
- [216]. 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.
- [217]. Nordstrom B, Bergstrom R, Strang P. Prognostic index models in stage I and II endometrial carcinoma. *Anticancer Research* 1998 ; 18(5B) : 3717–
- [218]. Prat J. Prognostic parameters of endometrial carcinoma. *Hum Pathol*. 2004;35(6):649–62.
- [219]. 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.
- [220]. 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.

- [221]. 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.
- [222]. 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.
- [223]. 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.
- [224]. 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.
- [225]. 224 Aghajanian C, Filiaci V, Dizon DS. A randomized phase II study of paclitaxel/ carboplatin/bevacizumab, paclitaxel/carboplatin/temsirolimus and ixabepilone/carboplatin/bevacizumab as initial therapy for measurable stage III or IVA, stage IVB or recurrent endometrial cancer, GOG-86P. *J Clin Oncol*. 2015;(suppl):abstr 5500.
- [226]. 225 Castonguay V, Lheureux S, Welch S, Mackay HJ, Hirte H, Fleming G, et al. A phase II trial of sunitinib in women with metastatic or recurrent endometrial carcinoma: a study of the Princess Margaret, Chicago and

California consortia. *Gynecol Oncol.* 2014;134:274-80.

- [227]. 226 Coleman RL, Sill MW, Lankes HA, Fader AN, Finkler NJ, Hoffman JS, et al. A phase II evaluation of aflibercept in the treatment of recurrent or persistent endometrial cancer: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol.* 2012;127:538-43.
- [228]. 227 Aghajanian C, Sill MW, Darcy KM, Greer B, McMeekin DS, Rose PG, et al. Phase II trial of bevacizumab in recurrent or persistent endometrial cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol.* 2011;29:2259-65.
- [229]. 228 Dizon DS, Sill MW, Schilder JM, McGonigle KF, Rahman Z, Miller DS, et al. A phase II evaluation of nintedanib (BIBF-1120) in the treatment of recurrent or persistent endometrial cancer: an NRG oncology/gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol.* 2014;135:441-5.
- [230]. 229 Vergote I, Teneriello M, Powell MA, Miller DS, Garcia AA, Mikheeva ON, et al. A phase II trial of lenvatinib in patients with advanced or recurrent endometrial cancer: angiopoietin-2 as a predictive marker for clinical outcomes. *J Clin Oncol.* 2013;31(suppl):abstract 5520.
- [231]. 230 Niikura H, Sasano H, Kaga K, Sato S, Yajima A. Expression of epidermal growth factor family proteins and epidermal growth factor receptor in human endometrium. *Hum Pathol.* 1996;27:282-9.
- [232]. 231 Oza AM, Eisenhauer EA, Elit L, Cutz JC, Sakurada A, Tsao MS, et al. Phase II study of erlotinib in recurrent or metastatic endometrial cancer: NCIC IND- 148. *J Clin Oncol.* 2008;26:4319-25.
- [233]. 232 Leslie KK, Sill MW, Fischer E, Darcy KM, Mannel RS, Tewari KS, et al. A phase II evaluation of gefitinib in the treatment of persistent or recurrent endometrial cancer: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol.*

2013;129:486-94.

- [234]. 233 Graus-Porta D, Beerli RR, Daly JM, Hynes NE. ErbB-2, the preferred heterodimerization partner of all ErbB receptors, is a mediator of lateral signaling. *EMBO J.* 1997;16:1647-55.
- [235]. 234. Bansal N, Yendluri V, Wenham RM. The molecular biology of endometrial cancers and the implications for pathogenesis, classification, and targeted therapies. *Cancer Control.* 2009;16:8-13.
- [236]. 235 Black JD, English DP, Roque DM, Santin AD. Targeted therapy in uterine serous carcinoma: an aggressive variant of endometrial cancer. *Womens Health (Lond).* 2014;10:45-57.
- [237]. 236 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;497:67-73.
- [238]. 237. Leslie KK, Sill MW, Lankes HA, Fischer EG, Godwin AK, Gray H, et al. Lapatinib and potential prognostic value of EGFR mutations in a gynecologic oncology group phase II trial of persistent or recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2012;127:345-50.
- [239]. 238. 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;116:15-20.
- [240]. 239 Oza AM, Elit L, Tsao MS, Kamel-Reid S, Biagi J, Provencher DM, et al. Phase II study of temsirolimus in women with recurrent or metastatic endometrial cancer: a trial of the NCIC clinical trials group. *J Clin Oncol.* 2011;29:3278-85.

- [241]. 240 Slomovitz BM, Jiang Y, Yates MS, Soliman PT, Johnston T, Nowakowski M, et al. Phase II study of everolimus and letrozole in patients with recurrent endometrial carcinoma. *J Clin Oncol*. 2015;33:930–6.
- [242]. 241 Soliman PT, Westin SN, Iglesias DA, Munsell MF, Slomovitz BM, Lu KH, et al. Phase II study of everolimus, letrozole, and metformin in women with advanced/recurrent endometrial cancer. *J Clin Oncol*. 2016; 34(suppl):abstr 5506.
- [243]. 242. Fleming GF, Filiaci VL, Marzullo B, Zaino RJ, Davidson SA, Pearl M, et al. Temsirolimus with or without megestrol acetate and tamoxifen for endometrial cancer: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol*. 2014;132:585–92.
- [244]. 243. Chon HS, Kang S, Lee JK, Apte SM, Shahzad MM, Williams–Elson I, Wenham RM. Phase I study of oral ridaforolimus in combination with paclitaxel and carboplatin in patients with solid tumor cancers. *BMC Cancer*. 2017;17:407.
- [245]. 244 Kollmannsberger C, Hirte H, Siu LL, Mazurka J, Chi K, Elit L, et al. Temsirolimus in combination with carboplatin and paclitaxel in patients with advanced solid tumors: a NCIC–CTG, phase I, open–label dose–escalation study (IND 179). *Ann Oncol*. 2012;23:238–44.
- [246]. 245 Janzen DM, Paik DY, Rosales MA, Yep B, Cheng D, Witte ON, et al. Low levels of circulating estrogen sensitize PTEN–null endometrial tumors to PARP inhibition in vivo. *Mol Cancer Ther*. 2013;12:2917–28.
- [247]. 246 Makker V, Recio FO, Ma L, Matulonis UA, Lauchle JO, Parmar H, et al. A multicenter, single–arm, open–label, phase 2 study of apitolisib (GDC–0980) for the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma

- (MAGGIE study). *Cancer* 2016 doi:10.1002/cncr.30286.
- [248]. 247Matulonis U, Vergote I, Backes F, Martin LP, McMeekin S, Birrer M, et al. Phase II study of the PI3K inhibitor pilaralisib (SAR245408; XL147) in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2015; 136:246–53.
- [249]. 248Heudel PE, Fabbro M, Roemer-Becuwe C, Treilleux I, Kaminsky MC, Arnaud A, et al. *J Clin Oncol.* 2015;33(15\_suppl):5588.
- [250]. 249Lopez S, Cocco E, Black J, Bellone S, Bonazzoli E, Predolini F, et al. Dual HER2/PIK3CA targeting overcomes single-agent acquired resistance in HER-2 amplified uterine serous carcinoma cell lines in vitro and in vivo. *Mol Cancer Ther.* 2015;14:2519–26.
- [251]. 250Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci (Lond).* 2012;122:253–70.
- [252]. 251Mackay HJ, Eisenhauer EA, Kamel-Reid S, Tsao M, Clarke B, Karakasis K, et al. Molecular determinants of outcome with mammalian target of rapamycin inhibition in endometrial cancer. *Cancer.* 2014;120:603–10.
- [253]. 252Koppensteiner R, Samartzis EP, Noske A, Koppensteiner R, Samartzis EP, Noske A, et al. Effect of MRE11 loss on PARP-inhibitor sensitivity in endometrial cancer in vitro. *PLoS One.* 2014;9(6):e100041.
- [254]. 253Mo Z, Liu J, Zhang Q, Chen Z, Mei J, Liu L, et al. Expression of PD-1, PD-L1 and PD-L2 is associated with differentiation status and histological type of endometrial cancer. *Oncol Lett.* 2016;12:944–50.
- [255]. 254Gatalica Z, Snyder C, Maney T, Ghazalpour A, Holterman DA, Xiao N. Programmed cell death 1 (PD-1) and its ligand (PDI1) in common cancers

and their correlation with molecular cancer type. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2014;23:2965–70.

- [256]. 255de Jong RA, Leffers N, Boezen HM, ten Hoor KA, van der Zee AG, Hollema H, et al. Presence of tumor-infiltrating lymphocytes is an independent prognostic factor in type I and type II endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2009;114:105–10.
- [257]. 256Ott PA, Elez E, Hirt S, Kim DW, Morosky A, Saraf S, et al. Pembrolizumab in Patients with Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Results From the Phase Ib KEYNOTE-028 Study. *J Clin Oncol* 2017 16: [Epub ahead of print].
- [258]. 257Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med.* 2015;372:2509–20.
- [259]. 258Ott PA, Bang Y, Berton-Rigaud D, Elez E, Pishvanian MJ, Rugo HA, et al. Pembrolizumab in advanced endometrial cancer: preliminary results from the phase Ib KEYNOTE-028 study. *J Clin Oncol.* 2016;34(suppl):Abstract 5581.
- [260]. 259Kato Y, Bao X, Macgrath S, Tabata K, Hori Y, Tachino M, et al. Lenvatinib mesilate (LEN) enhanced antitumor activity of a PD-1 blockade agent by potentiating Th1 immune response. *Ann Oncol.* 2016;27:1–14. Abstract 2008
- [261]. 260Kato Y, Tabata K, Hori Y, Tachino KS, Okamoto K, Matsui J. Effects of lenvatinib on tumor-associated macrophages enhance antitumor activity of PD-1 signal inhibitors. *AACR.* 2015;14(suppl. 2):Abstract A92.

- [262]. 261 Makker V, Rasco D, Dutcus C, Stephen DE, Li D, Schmidt E, et al. A phase Ib/ 2 trial of Lenvatinib plus Pembrolizumab in patients with endometrial carcinoma. ASCO 2017. J Clin Oncol. 2017;35(suppl):abstract 5598.

