

كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE



جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

Année 2022

Thèse N° 054/22

LA PLACE DE LA RADIOTHERAPIE DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DE L'ENDOMETRE (A propos de 94 cas)

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 17/02/2022

PAR

Mr. OUADDANE ALAMI Salem

Né le 22 Août 1995 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Cancer - Endomètre - Radiothérapie - Chirurgie

JURY

M. BANANI ABDELAZIZ.....	PRÉSIDENT
Professeur de Gynécologie Obstétrique	
Mme. BOUHAFI TOURIA.....	RAPPORTEUR
Professeur de Radiothérapie	
Mme. EL FATEMI HINDE.....	} JUGES
Professeur d'Anatomie pathologique	
Mme. MAMOUNI NISRINE.....	
Professeur Agrégée de Gynécologie Obstétrique	

PLAN

INTRODUCTION	8
GÉNÉRALITÉS ET RAPPELS	11
1. RAPPEL ANATOMIQUE.....	11
2. RAPPEL HISTOLOGIQUE.....	20
3. GENERALITÉS SUR LA RADIOTHÉRAPIE.....	22
MATERIELS ET METHODES	28
I. PATIENTS.....	29
II. METHODES	29
RESULTATS	35
I. PROFIL ÉPIDÉMIOLOGIQUE :	36
A. INCIDENCE DU CANCER DE L'ENDOMÈTRE	36
B. L'ÂGE DE SURVENUE.....	37
C. STATUT HORMONAL.....	39
D. PARITÉ.....	40
II. ANTÉCÉDENTS :	41
1. PERSONNELS.....	42
B. ANTÉCÉDENTS GYNÉCOLOGIQUE.....	43
C. ANTÉCÉDENTS CARCINOLOGIQUES	43
D. ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX.....	44
E. ANTÉCÉDENT CHIRURGICAUX.....	44
2.FAMILIAUX.....	44
III. DONNÉES CLINIQUES :	45
A. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE.....	45
1. Signes révélateurs.....	45
2. Délai de consultation.....	45

B. EXAMEN CLINIQUE	47
a. Examen général.....	47
b. Examen abdomino–pelvien.....	47
c. Toucher vaginal.....	47
d. Examen des seins.....	47
IV. DONNÉES PARACLINIQUES.....	48
A. Bilan a visée diagnostique... ..	49
a. Échographie pelvienne	49
b. Echo–doppler	49
c. Hystéroscopie	49
d. Curetage Biopsique... ..	50
B. Bilan d'extension.....	50
a. Locorégionale	50
b. À distance.....	50
C. Classification de FIGO... ..	50
V. TRAITEMENT.....	52
1. La chirurgie.....	52
1.1. Gestes opératoires.....	52
1.2. Curage ganglionnaire.....	53
1.3. Résultats anatomo–pathologiques.....	54
2. La radiothérapie.....	60
a. Modalités.....	60
b. Techniques.....	62
c. Toxicités.....	68
3. Chimiothérapie.....	69
VI. SUIVI ET EVOLUTION.....	70

DISCUSSION.....	73
I. ETUDE EPIDÉMIOLOGIQUE :	74
1. FRÉQUENCE :	74
2. AGE :	75
3. STATUT HORMONAL :	75
4. PARITÉ :	75
5. OBÉSITÉ :	78
6. DIABETE :	80
7. HTA :	80
8. PATHOLOGIES UTERNIES ASSOCIÉES :....	80
9. HÉRÉDITÉ :	80
II. ETUDE CLINIQUE :	82
1. SIGNES REVELATEURS :	82
2. EXAMEN CLINIQUE :	83
III. ÉTUDE PARACLINIQUE :	84
1. ECHOGRAPHIE :	84
2. l'hysterosonographie :.....	90
3. L'hystérocopie :	91
4. Curetage Biopsique de l'endomètre :.....	94
IV. BILAN D'EXTENSION	95
1. Données cliniques.....	95
2. Tomodensitométrie :	100
3. Pet-scan :.....	100
V. ANATOMOPATHOLOGIE :	102
1. Macroscopie :.....	102
2. Type histologique :	103

3. Grade histologique :	109
VI. IMMUNOHISTOCHIMIE.....	109
VII. BIOLOGIE MOLECULAIRE.....	117
VIII. TRAITEMENT :	122
1. BUT :	121
2. LES MOYEN THERAPEUTIQUES :	121
2.1. CHIRURGIE :	121
2.1.1. Le geste opératoire :	122
2.1.2. Les voies d'abord :	122
2.1.3. Les types de chirurgie :	126
2.2. TRAITEMENT MEDICAL :	131
2.2.1. La radiothérapie :	131
2.2.1.1- Place de la radiothérapie dans a PEC du cancer de l'endomètre :	131
2.2.1.2- La radiothérapie nèo-adjuvante :	135
2.2.1.2- La radiothérapie post-opératoire :	135
2.2.1.3- Radio chimiothérapie concomitante :	141
2.2.1.4 L'irradiation exclusive :	142
2.2.1.5- Principes de la radiothérapie pour les tumeurs utérines.....	143
2.2.1.5.1- Techniques d'irradiation :	143
2.2.1.5.2 : Les volumes cibles	148
2.2.1.5.3 : La Dose :	148
2.2.1.5.4 Examens nécessaires à la préparation de la radiothérapie :	150
2.2.1.5.5 Définition des organes à risque :	150

2.2.1.5.6 Les complications de l'irradiation :	151
2.2. la chimiothérapie :	152
3. Les indications thérapeutiques :	157
3.1. Les indications chirurgicales :	157
3.2. Les indications de du traitement adjuvant :	157
VIII. EVOLUTION :	165
1. <i>Surveillance post-traitement</i> :	165
2. Récidives :	167
IX. PRONOSTIC :	168
1. Les facteurs pronostiques :	168
1.1. Histologique.....	168
1.2. Épidémiologique.....	171
1.3. cliniques et chirurgicaux.....	174
2. Fertilité et adénocarcinome de l'endomètre :	175
CONCLUSION.....	177
RÉSUMÉ.....	178
SUMMARY.....	180
BIBLIOGRAPHIE.....	184

LISTE DES ABREVIATIONS

ADK	: Adénocarcinome
CE	: Carcinome épidermoïde
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CPSU	: Carcinome Papillaire Séreux de l'Utérus
CRP	: Protéine C-réactive
CTV	: Clinical Target Volume
DFS	: Disease-free survival
DR	: Rechute à distance
EBRT	: External beam radiation therapy
ECG	: Electrocardiogramme.
EGFR	: Epidermal growth factor receptor
GTV	: Gross Tumor Volume
GY	: Gray
HIR	: high intermediate risk
ICRU	: International Commission for Radiation Units
ITV	: Internal target volume
LRR	: Rechute locorégionale
LVSI	: lymphovascular space invasion
MEV	: Mégaélectronvolt
OAR	: Organes à risque
OMS	: Organisation mondiale de la Santé.
PTV	: Planning Target Volume
RCC	: Radio chimiothérapie concomitante
RCMI	: La radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité
RT3D	: Radiothérapie tridimensionnelle
SSP	: Survie sans progression
TEP-SCAN	: Tomographie par émission de positrons couplée au scanner.
TPS	: Treatment planning system
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR	: Vascular endothelial growth factor receptor

INTRODUCTION [1-2]

Le cancer de l'endomètre trouve son origine dans la muqueuse du corps de l'utérus, le cancer gynécologique le plus fréquent et le quatrième en incidence chez la femme (après les cancers du sein, du côlon et du poumon).

Le cancer de l'endomètre prédomine chez la femme âgée (après la ménopause), en surpoids et n'ayant jamais eu d'enfant. Cependant, un nombre croissant de cas de cancers endométriaux sont recensés chez des femmes plus jeunes, qui ne présentent aucun de ces facteurs de risque. Toute augmentation de l'influence des œstrogènes (hormones féminines) pouvant être liée, par exemple, à l'obésité, à une tumeur sécrétant des œstrogènes ou à la prise de certains médicaments (tamoxifène) augmente le risque de cancer endométrial.

En raison de symptômes précoces sous la forme de saignements (en dehors des règles ou abondance anormale des règles), le cancer endométrial est souvent diagnostiqué à un stade précoce.

Le cancer de l'endomètre est divisé en deux grands groupes ; le cancer de type I et de type II, ayant chacun une spécificité histologique et moléculaire.

⇒ Le cancer de type I est le plus fréquent, représentant 80 % des cancers de l'endomètre. Il est hormonodépendant, survenant sur un terrain d'hyperœstrogénie chez la femme péri-ménopausée de 55 ans en moyenne.

⇒ Le cancer endométrial de type II est non-hormonodépendant, moins fréquent et représente environ 20 % des cancers endométriaux. Il apparaît plus tardivement chez des femmes âgées de plus de 65 ans en période de post-ménopause.

Le principe fondamental, dans le traitement du cancer de l'endomètre, est une prise en charge multidisciplinaire par une équipe regroupant toutes les spécialités médicales concernées. L'hystérectomie totale avec enlèvement des annexes en est souvent la première étape. En plus de cette opération, certaines patientes

nécessiteront un traitement par radiothérapie pour réduire le risque de récurrence locale et supprimer d'éventuels foyers tumoraux microscopiques au niveau des ganglions lymphatiques pelviens. Une combinaison de ces deux techniques (chirurgie et radiothérapie) est proposée au cas par cas, en fonction des facteurs pronostiques présentés plus haut.

Il n'y a pas, actuellement, de dépistage systématique chez les femmes ne présentant pas de symptômes.

Une surveillance particulière peut être proposée aux femmes porteuses d'une anomalie génétique héréditaire (syndrome de Lynch ou HNPCC) qui les expose à un risque élevé de cancer.

Durant ces dernières années, grâce au développement de la biologie moléculaire et la meilleure compréhension des mécanismes de cancérogénèse, le traitement systémique des CE a connu de nombreuses avancées, ce qui a permis la personnalisation des traitements et l'amélioration de la survie des patients.

L'objectif de ce travail est de mettre en exergue les données épidémiologiques des cas du cancer de l'endomètre suivis dans le service de radiothérapie du centre hospitalier universitaire HASSAN II de FES, d'évaluer leurs aspects diagnostiques et thérapeutiques ainsi que de mettre en évidence l'impact de la radiothérapie dans l'amélioration de la prise en charge du cancer de l'endomètre sur une période de trois ans allant de janvier 2016 à décembre 2018.

I. GENERALITES ET RAPPELS :

1. Rappel anatomique

1.1. Généralités :

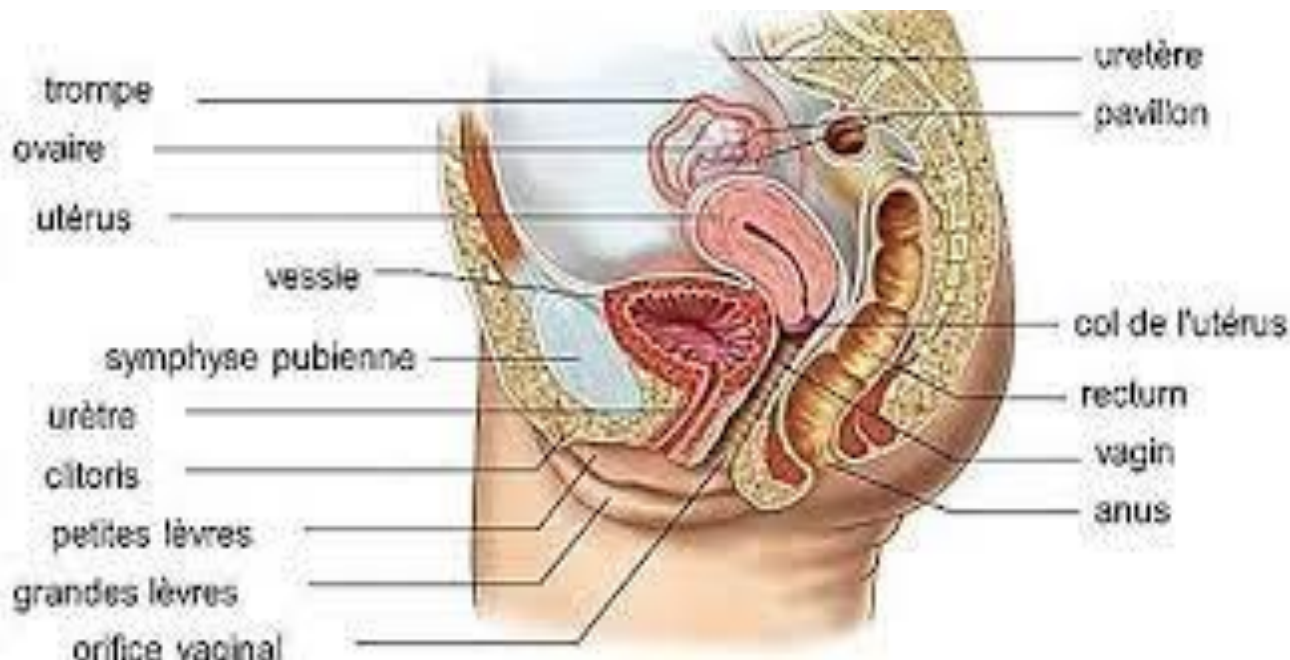


Figure 1 : une coupe medio-sagittale du bassin montre la forme et la position de l'utérus [3]

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, aplatie d'avant en arrière. Il présente dans sa partie moyenne un léger étranglement : l'isthme utérin qui sépare le corps et le col.

Normalement, chez la femme pubère, l'utérus a une position antéfléchie et antéversée. Les dimensions de la cavité utérine prises après hystérométrie sont les suivantes :

- Pour une nullipare :
 - La longueur totale de l'utérus est de 55mm
 - La largeur de l'utérus est de 40mm

- Pour une multipare:
 - La longueur totale de l'utérus est de 75mm
 - La largeur de l'utérus est de 60mm

1.2. Les moyens de fixité: [4]

⇒ *Les ligaments larges:*

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

⇒ *Les ligaments ronds ou antérieurs :*

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

⇒ *Les ligaments utero ovariens :*

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

⇒ *Les ligaments utero sacrés ou postérieurs :*

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

On oppose le corps utérin qui est mobile au col qui est fixe :

- Le corps utérin est mobile et il est maintenu dans sa position par la pression abdominale, les ligaments larges et les ligaments ronds.
- Le col utérin est fixé grâce au vagin, les paramètres et les ligaments utero sacrés.

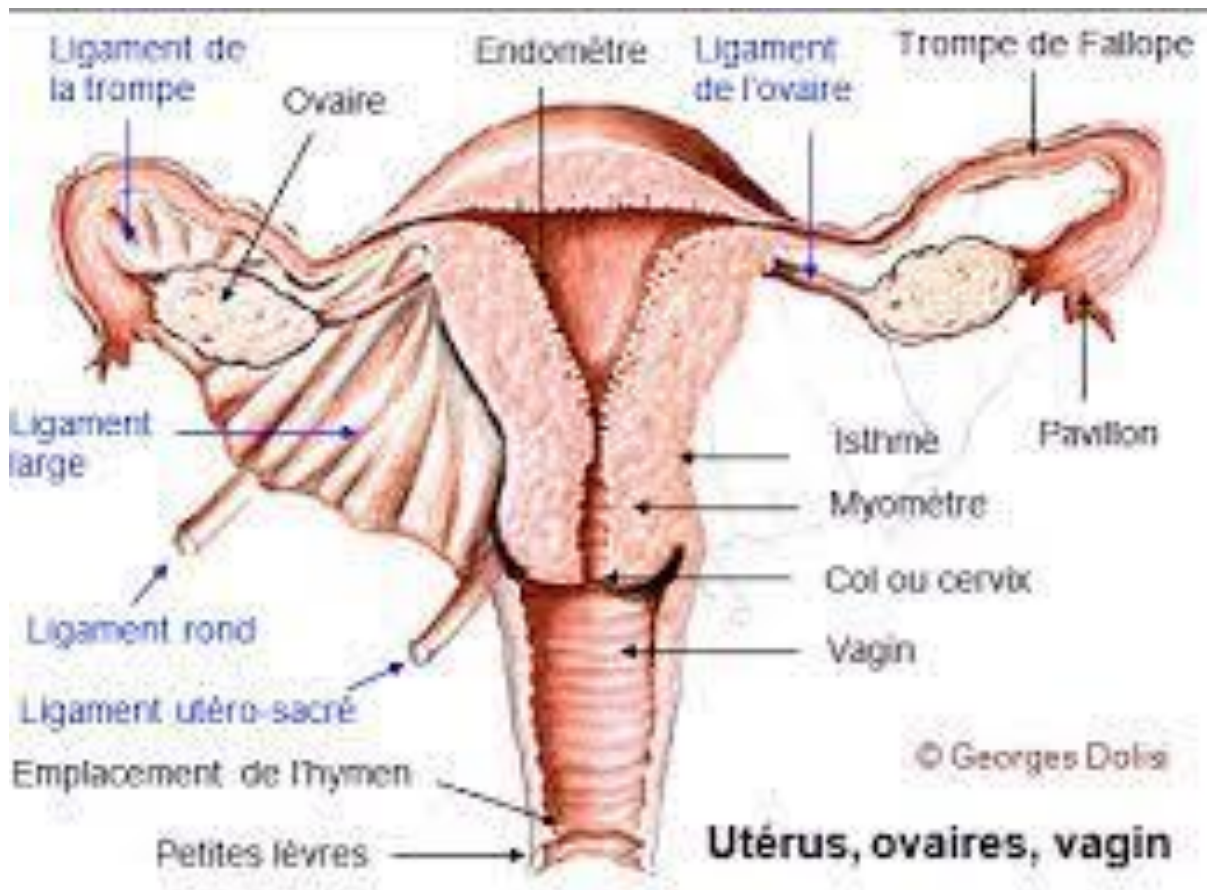


Figure 2 : Moyens de fixité de l'utérus [5]

1.3. Les rapports de l'utérus :

L'utérus présente :

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

⇒ La face antérieure :

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

⇒ La face postérieure :

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

⇒ Les bords latéraux :

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

⇒ La base ou le fond utérin :

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

⇒ Le sommet :

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

⇒ Les angles latéraux ou cornes utérines : donnent insertion de chaque côté à

- ♣ La trompe utérine au sommet de l'angle.
- ♣ Le ligament rond antéro-inférieur.
- ♣ Le ligament utero ovarien postérieur.

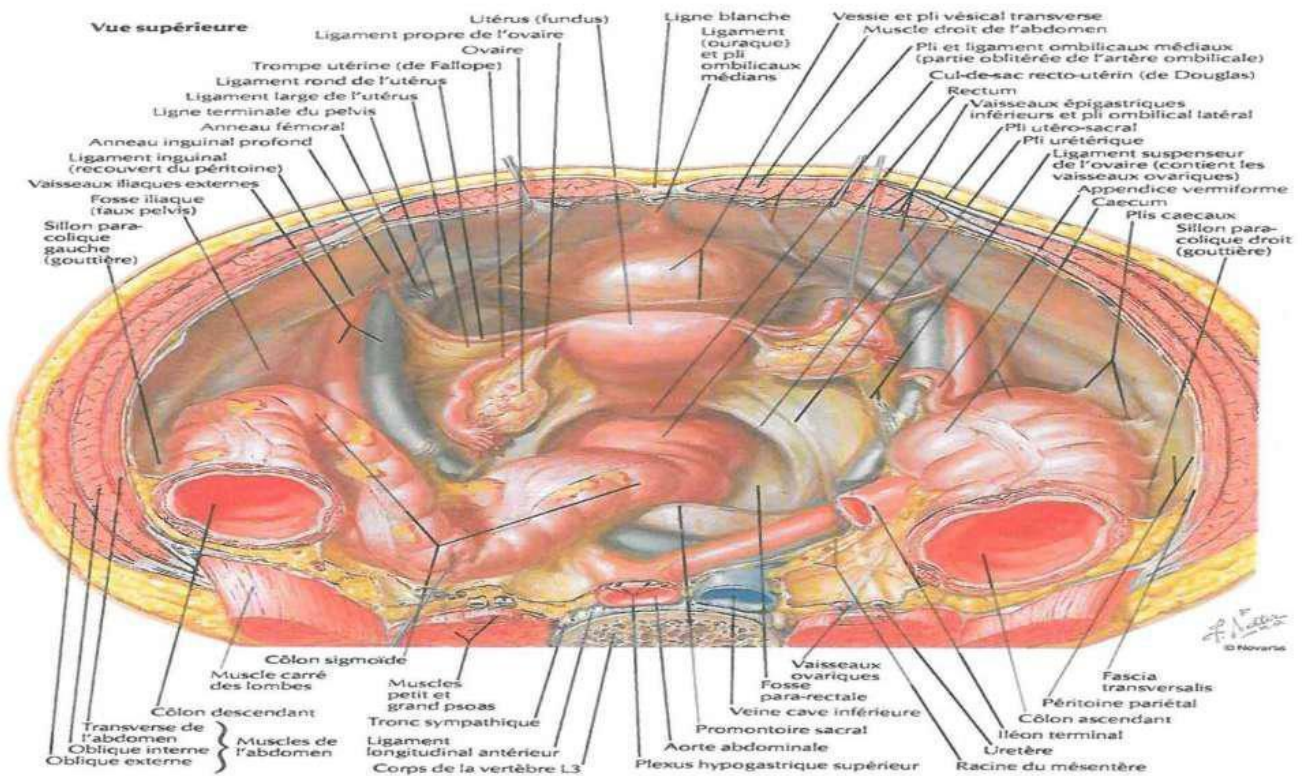


Figure 3 : coupe transversale du pelvis féminin montrant les rapports de l'utérus [6]

1.4. Vascularisation et innervation :

a. Les artères :

⇒ l'artère utérine :

C'est l'artère principale de l'utérus. Elle naît du tronc antérieur de l'artère iliaque interne, elle donne des branches collatérales :

- ♣ Des rameaux vésico-vaginaux: avant le croisement avec l'uretère.
- ♣ Une artère cervico-vaginale : naît après le croisement avec l'uretère, destinée à la partie inférieure du col utérin.
- ♣ De nombreux rameaux flexueux pour le col et le corps de l'utérus.

Elle se termine au niveau de la corne de l'utérus et donne 3 trois branches terminales:

- ♣ Artère rétrograde du fond utérin.
- ♣ Artère tubaire médiale.
- ♣ Artère ovarienne médiale.

⇒ les artères accessoires :

- ♣ Artère ovarienne ;
- ♣ Artère du ligament rond, née de l'artère épigastrique inférieure.

b. Les veines :

Elles sont satellites des artères.

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

c. Les lymphatiques :

Les différents nœuds lymphatiques régionaux sont le nœud aortique près de l'artère rénale et mésentérique supérieure, les nœuds para-utérin et inter-iliaque, et

le nœud lymphatique fémoral profond. Il existe 2 groupes de collecteurs lymphatiques:

- 2 crâniaux qui drainent le corps de l'utérus.
- 3 caudaux qui drainent le col de l'utérus.

Pour les crâniaux, le premier pédicule lymphatique gonadique se situe au niveau du fond de l'utérus et ses conduits se dirigent le long du ligament suspenseur de l'ovaire, jusqu'aux lymphatiques du pédicule rénal. Le second pédicule est celui du ligament rond, qui est plus antérieur par rapport au premier. Les conduits suivent le trajet du ligament rond et gagnent la région inguinale vers les ganglions inguinaux superficiels.

Pour les caudaux ; le premier pédicule lymphatique iliaque externe, se situe à la partie antérieure du col et de l'isthme de l'utérus, qu'il draine tous les deux. Le deuxième est la voie lymphatique rétro urétérique : elle draine le col en postérieur par rapport à l'urètre et rejoint les ganglions iliaques primitifs. Le troisième est la voie dorsale qui se situe à la face postérieure du corps et du col de l'utérus et suit les ligaments utéro sacrés puis l'aorte jusqu'à constituer le canal lymphatique

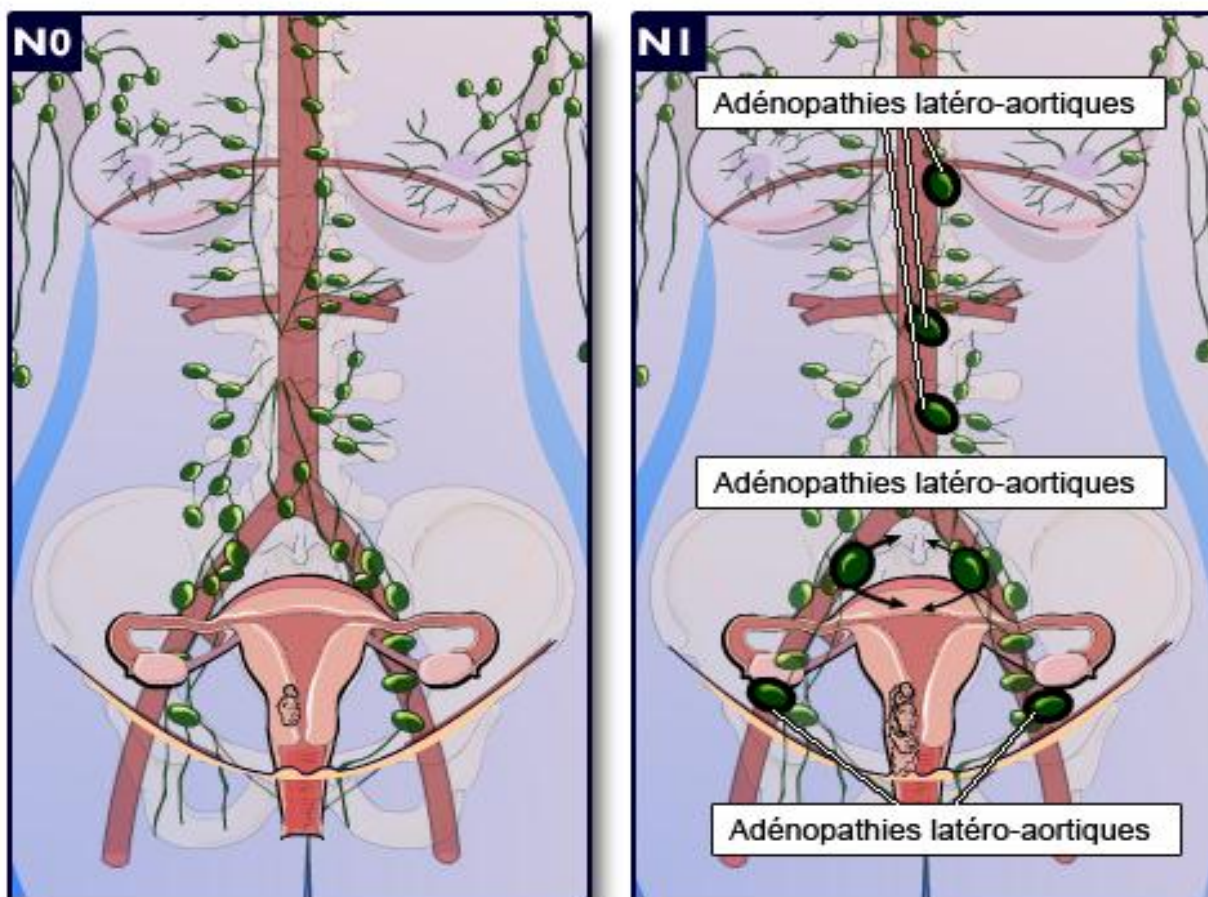


Figure 4 : Schéma montrant le drainage lymphatique de l'utérus

1.5. L'innervation :

L'innervation de l'utérus provient essentiellement du plexus hypogastrique inférieur, qui est complété par les filets sympathiques qui accompagnent les artères de l'utérus.

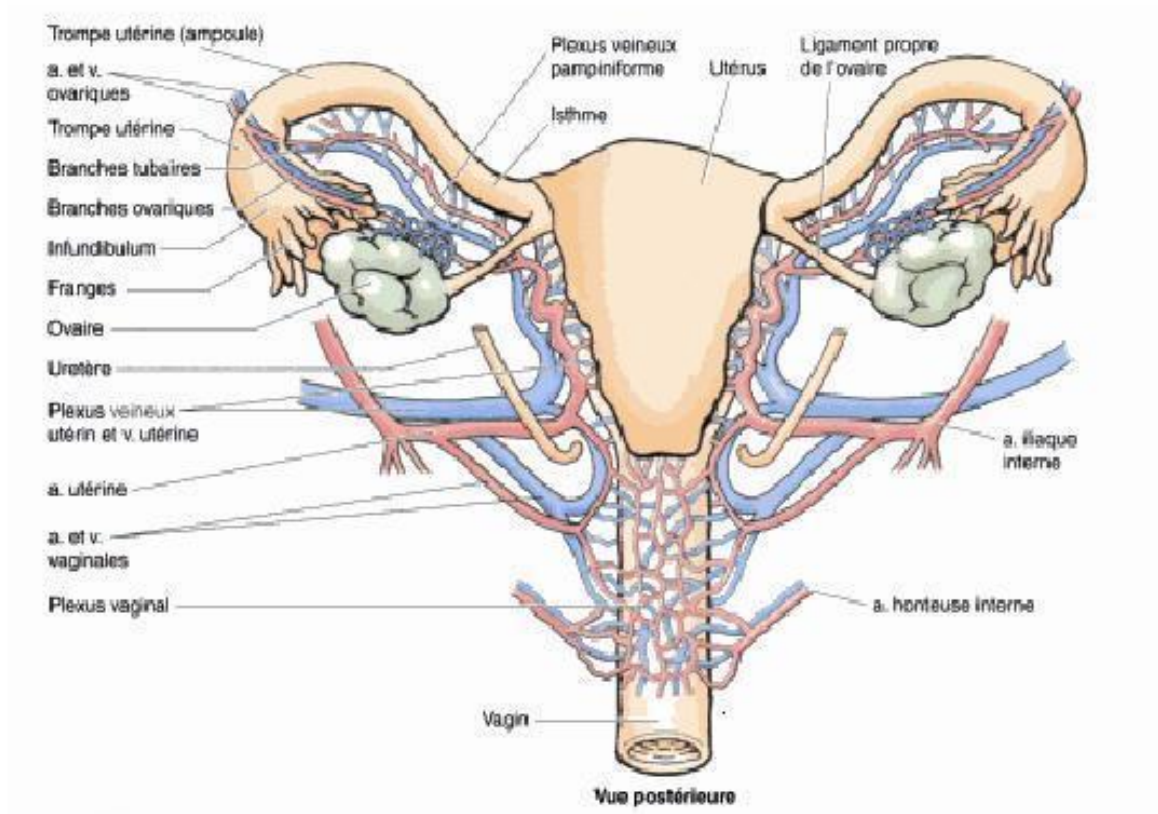


Figure 5 : la vascularisation et drainage veineux de l'utérus, du vagin et des ovaires

[7]

2. Rappel histologique [8-9] :

Un rappel histologique s'impose pour une meilleure compréhension des différentes combinaisons tissulaires que peut contenir un sarcome utérin.

La paroi du corps utérin se divise en 3 tuniques qui sont de dehors en dedans :

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

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

- La couche fonctionnelle d'une épaisseur variable allant jusqu'à 5mm. Elle subit des modifications cycliques en réponse aux concentrations sanguines d'hormones ovariennes; c'est elle qui se desquame au cours de la menstruation.
 - La couche basale plus mince (1mm) et plus profonde n'est que peu influencée par le cycle et n'est donc pas éliminée par desquamation. C'est à partir d'elle que la couche fonctionnelle se reconstruit.

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

Après la ménopause, la production cyclique d'œstrogène et de progestérone par les ovaires s'interrompt et tout le tractus génital s'atrophie. L'endomètre est réduit à sa couche basale primitive et les glandes deviennent dispersées et inactives. Les cellules de l'épithélium glandulaire deviennent cubiques ou presque prismatiques, sans signes de prolifération (pas de figure mitotique) ni d'activité sécrétoire. Le stroma est beaucoup moins riche en cellules que pendant la période reproductive et il est dépourvu de mitoses.

- Le myomètre : est formé d'un assemblage complexe de faisceaux longitudinaux circulaires et obliques de myocytes lisses qui présentent entre eux des jonctions ouvertes permettant une contraction synchronisée de l'ensemble du muscle. Il contient aussi du tissu conjonctif dans les gaines vasculaires. Le myomètre s'atrophie également pendant la ménopause et la taille de l'utérus est réduite de moitié.
- La séreuse : formée par le péritoine doublé d'une mince couche de tissu conjonctif.

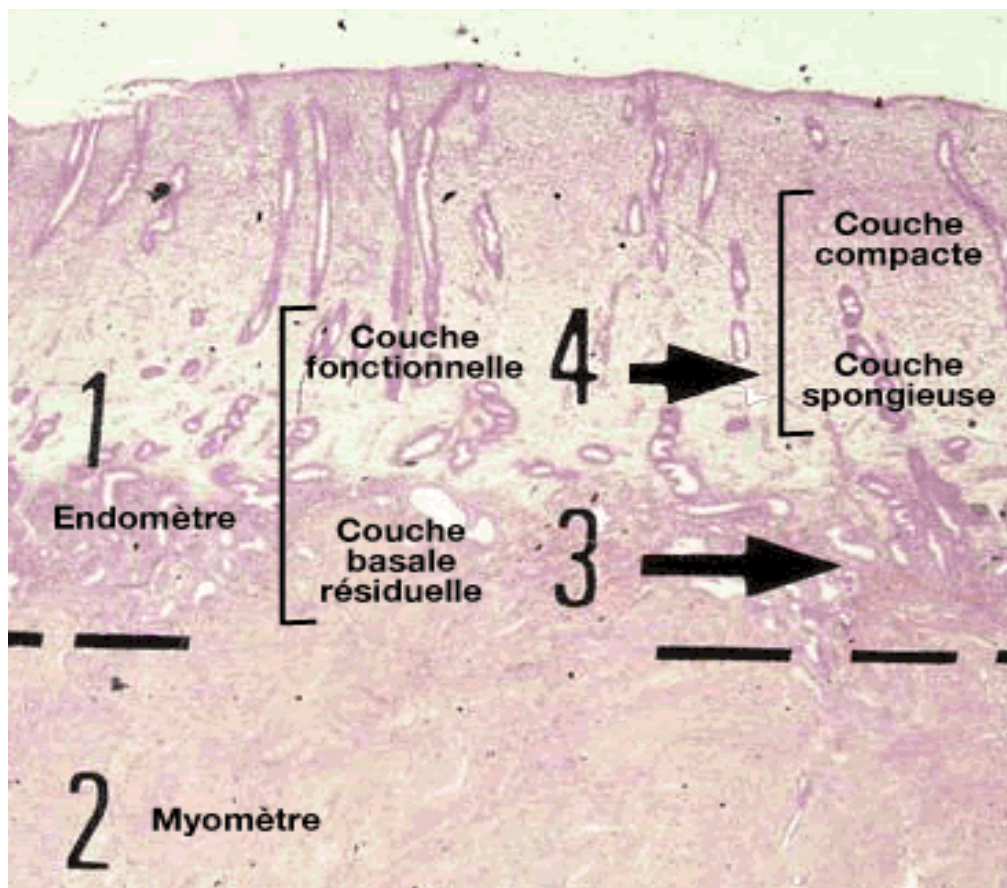


Figure 6: Structure histologique de l'endomètre [10]

3. Généralités sur la radiothérapie

La radiothérapie est un traitement local du cancer. Elle repose sur l'utilisation de rayonnements ionisants dans une région anatomique bien définie pour détruire les cellules de la tumeur.

Les radiations ionisantes comprennent :

- Les rayonnements électromagnétiques (photons) de haute énergie (rayons X, rayons gamma) qui ont la capacité de traverser aisément les tissus humains et de déposer leur énergie en profondeur ;
- Des particules chargées (électrons, atomes ionisés) ou non chargées (neutrons) animées d'une vitesse élevée, du même ordre de grandeur que celle de la lumière.

Il existe deux sortes de photons : les photons gamma et les photons X. Ils ne diffèrent pas par leur nature mais par leur origine et leur mode de production. Les photons gamma sont émis naturellement par des noyaux d'atomes radioactifs à l'occasion d'une transition nucléaire. Les machines utilisées pour les irradiations avec des photons gamma sont appelées « Cobalt ». Les photons X sont produits artificiellement par le bombardement d'un métal lourd par un faisceau d'électrons rapides. Ces photons sont produits par des accélérateurs linéaires.

Les photons sont des rayonnements électromagnétiques de haute énergie. De charge et de masse nulles, ils se propagent dans le vide à la vitesse de la lumière.

Ils ont la capacité de traverser aisément les tissus humains et de déposer leur énergie en profondeur.

3.1. Les différents types de radiothérapie

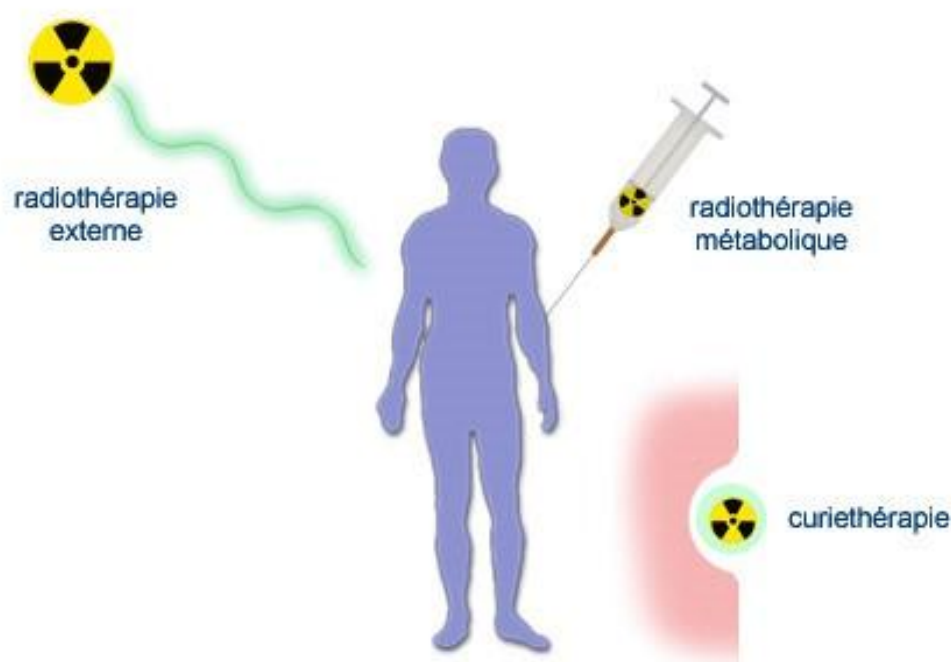
Il faut différencier la radiothérapie externe de la curiethérapie :

La radiothérapie externe

La **radiothérapie** consiste en l'exposition externe du patient. On utilise essentiellement des Rayons X et électrons faciles à produire. Les rayons traversent la peau pour atteindre les cellules visées. Les photons et les électrons sont produits par des accélérateurs linéaires.

La curiethérapie

La **curiethérapie** repose sur l'implantation de sources radioactives directement à l'intérieur de la tumeur. Elle est utilisée dans certains cancers gynécologiques, du sein, de la bouche ou de la peau. La source radioactive est laissée quelques jours en place. Cette technique nécessite une hospitalisation du patient en chambre isolée et protégée.



La radiothérapie métabolique

La **radiothérapie métabolique** est utilisée pour traiter certains cancers de la thyroïde, la maladie de Vaquez et certaines métastases osseuses. Ce type de radiothérapie consiste à administrer par voie orale (capsule ou boisson) ou par injection intraveineuse, une substance radioactive qui va se fixer de façon sélective sur les cellules cancéreuses pour les détruire.

3.2. Les techniques utilisées dans Le traitement du cancer de l'endometre :

a) La radiothérapie conformation elle 3D :

La technique de radiothérapie externe la plus utilisée aujourd'hui est la radiothérapie conformation elle 3D (trois dimensions). Cette technique permet de faire correspondre, le mieux possible, le volume irradié au volume de la tumeur. On travaille à partir d'images 3D de la tumeur et des organes avoisinants. Ces images sont, la plupart du temps, obtenues par scanner puis des logiciels permettent ensuite de les simuler en 3D.

Une fois le patient est simulé , l'énergie optimale du faisceau, la géométrie, la pondération et les modificateurs de faisceau sont sélectionnées pour optimiser la distribution de la dose, de sorte que la dose entoure le volume cible tout en évitant les structures critiques. Les plans conformes tridimensionnels ont généralement trois à sept angles de faisceau qui convergent pour couvrir le volume cible. Chaque angle de faisceau peut être segmenté ou avoir plusieurs champs plus petits (champ à l'intérieur du champ) dans cet angle de faisceau pour améliorer l'homogénéité de la dose.

b) La radiothérapie avec modulation d'intensité IMRT :

Cette technique permet de délivrer des doses variables d'irradiation dans différentes zones de la tumeur, tout en préservant au mieux les tissus sains avoisinants, puisqu'elle consiste à faire varier la forme du faisceau au cours d'une même séance pour s'adapter précisément au volume à traiter, et ce même s'il comporte des « creux » ou des concavités (une tumeur en forme de fer à cheval située autour de la moelle épinière par exemple). C'est une technique de planification avancées qui utilise des centaines, voire des milliers, de faisceaux pour émettre un rayonnement hautement conforme. Elle est particulièrement utile lorsque le volume cible de la tumeur se trouve à proximité de structure critique telle que le tronc

cérébral, le chiasma optique ou les nerfs optiques. L'IMRT utilise des collimateurs mutilâmes ou des compensateurs de faisceau personnalisés pour moduler l'intensité des faisceaux dans chaque angle afin d'obtenir un plan de rayonnement très conforme avec une réduction de dose nette au-delà du volume cible.

c) La comparaison entre les deux techniques :

Premièrement, l'appareil utilisé en IMRT administre plus de rayonnement, ce qui augmente le rayonnement diffusé. Deuxièmement, le volume de rayonnement à faible dose est plus important avec l'IMRT par rapport au rayonnement conforme 3D. Ensemble, cela peut contribuer à diminuer le risque de complications secondaires induites par les radiations. Troisièmement, l'utilisation de plusieurs segments augmente la durée totale du traitement qui est environ de 10 minutes pour un plan conforme 3D à environ 25 à 30 minutes pour un plan IMRT. Cette prolongation du traitement réduit le débit de dose efficace, mais ce débit de dose réduit ne semble pas avoir un impact significatif sur le contrôle de la tumeur.

3.3. Les volumes cibles :

Les progrès de l'imagerie et des systèmes informatiques ont permis de modifier de façon importante la manière d'envisager les plans de traitement en radiothérapie : il est probable que, dans l'avenir, de plus en plus de localisations seront traitées selon des modalités d'irradiation conformationnelle. À nouvelle technique, nouveau langage. Le rapport de l'ICRU 50[1] (International Commission for Radiation Units) définit ainsi clairement plusieurs "volumes d'intérêt", dont nous rappelons ici les définitions.

Le volume tumoral macroscopique (Gross Tumor Volume : GTV)

C'est celui qui est palpable ou visible sur l'imagerie (scanner, IRM). Il recevra logiquement la dose la plus forte.

Le volume-cible clinique (Clinical Target Volume : CTV)

Il comprend le GTV, ainsi que les extensions infracliniques, non visibles sur l'imagerie, mais connues à partir de l'histoire naturelle de la maladie (atteintes ganglionnaires occultes, par exemple). La définition du CTV reste encore du domaine du "subjectif" pour beaucoup de localisations.

Le volume-cible planifié (Planning Target Volume : PTV)

Il comprend le CTV et une marge de sécurité qui permet de prendre en compte les incertitudes de positionnement, les mouvements éventuels des organes et du patient, ainsi que les problèmes d'homogénéité de dose à l'intérieur du volume-cible.

Le volume traité

Il s'agit du volume contenu dans une surface isodose sélectionnée et spécifiée par le radiothérapeute comme appropriée pour traiter la maladie en cause. C'est celui effectivement traité qui doit correspondre au mieux au PTV. On utilisera pour ce faire toutes les ressources de la balistique, en particulier les multifaisceaux, les caches personnalisés, le collimateur multilames.

Le volume irradié

C'est celui qui reçoit tout ou partie de la dose. En effet, les irradiations par photons vont délivrer, autour du volume que l'on veut traiter, une certaine dose aux tissus avoisinants. On pourra ainsi évaluer, en fonction de la dose maximale tolérée des organes à risque avoisinants, par exemple le volume de l'isodose correspondant à 80 %, 50 % ou 25 % de la dose prescrite (figure 25)

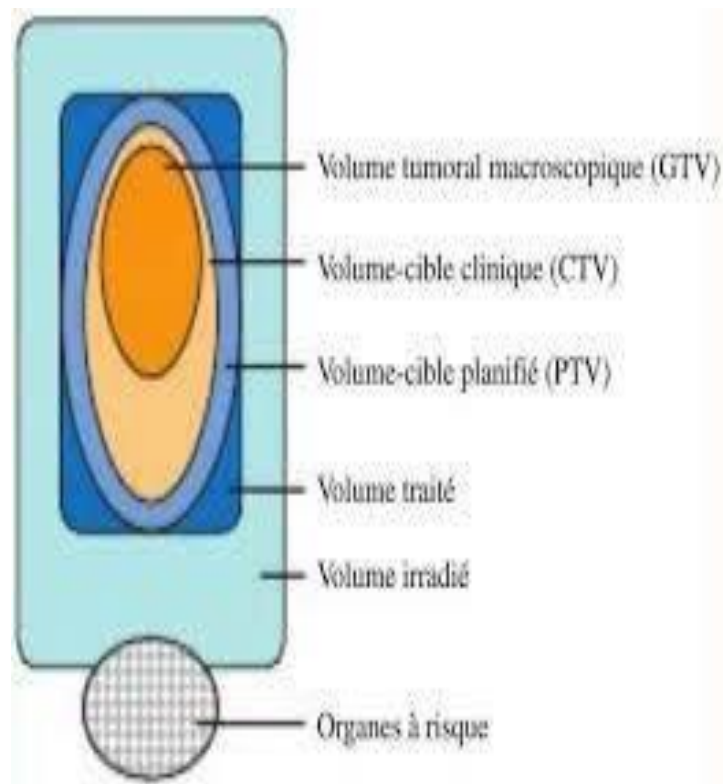


Figure 7 : Les différents volumes-cibles en radiothérapie.

MATÉRIELS
&
MÉTHODES

I PATIENTS :

Nous avons mené une étude rétrospective sur les dossiers des malades suivis pour cancer de l'endomètre au sein du service de radiothérapie du centre hospitalier universitaire HASSAN II DE FES durant la période allant de janvier 2016 jusqu'à décembre 2018. Les patients ont été sélectionnés selon les critères d'inclusion et d'exclusion suivants :

1. Les critères d'inclusion:

- Cancer de l'endomètre histologiquement confirmé.
- Les malades ayant un dossier médical complet.

2. Critère d'exclusion :

- Les patients ayant un dossier médical incomplet.
- Les malades perdus de vue.

II. METHODES :

La méthode d'exploitation des dossiers a consisté en l'établissement d'une fiche d'exploitation des dossiers. Pour aborder cette étude nous avons utilisé une fiche d'exploitation (annexe I) regroupant les éléments suivants :

FICHE D'EXPLOITATION

I) INTERROGATOIRE :

A- IDENTITÉ

- Âge
- Situation familiale : mariée divorcée célibataire veuve

B- ANTÉCÉDENTS :

a) Personnels :

- Gynéco-obstétricaux :
- Parité
- Statut hormonal :
- Activité génitale peri-ménopause ménopause
- Antécédents carcinologique

b) Médicaux :

- Diabète HTA obésité tabac autres (lesquels)...
- Antécédents d'irradiation pelvienne : oui non
- Antécédents de traitement par tamoxifène : oui non

c) Infectieux :

- HIV HSV HPV Syphilis pas d'infection

d) Chirurgicaux :

- Oui Non si oui les quels

1- Familiaux :

- Oui Non si oui les quels

II) Diagnostic positif :

A- LES CIRCONSTANCES DIAGNOSTIQUES :

1- Les signes révélateurs :

- Hémorragie génitale : oui non
- Masse palpable : oui non
- Douleurs pelviennes : oui non
- Leucorrhées : oui non
- Pyorrhées : oui non
- Perte de poids : oui non

2- Délai de diagnostic :

<6mois 6mois < D < 1ans > 1ans Non précisé

3- État général :

Conservé altéré

Poids :.....TA :T° :

B- EXAMEN GYNÉCOLOGIQUE :

1- Examen au speculum :

Saignement : oui non

Leucorrhée : oui non

Masse palpable a travers le col : oui non

Prolapsus génital : oui non

Autres :

2- Toucher vaginal :

Utérus : normal augmenté de taille

Masse palpable : oui non

3- Toucher rectal :

Normal anormal (pourquoi.....)

4- Le reste de l'examen somatique :

Ex abdominal :

Ex pleuro-pulmonaire :

Ex neurologique :

Ex des aires ganglionnaires :

Ex osteo-articulaire :

Ex des seins : normal anormal

C- BILAN D'EXTENSION :

1- Envahissement locorégional :

Vagin : oui non

Uretère : oui non

Vessie : oui non

Rectum : oui non

Anus : oui non

2- Envahissement ganglionnaire inguinal :

Unilatéral : oui non

Bilatéral : oui non

3- Envahissement à distance :

oui non (si oui quel organe ?).....

III) DIAGNOSTIC PARACLINIQUE :

1- Imagerie :

Échographie pelvienne et endovaginale : faite non faite

IRM pelvienne : faite non faite

TDM TAP : faite non faite

2- Bilan histologique :

FCV : fait non fait

Biopsie endométriale : faite non faite

Curetage de l'endomètre : fait non fait

3- Bilan endoscopique :

Hystérocopie : faite non faite

IV) TRAITEMENT :

A- TYPE DE CHIRURGIE :

Hystérectomie totale : oui non

Hystérectomie élargie : oui non

Annexectomie bilatérale : oui non

Omentectomie : oui non

Curage ganglionnaire :

Superficiel Profond Pelvien Lombo-aortique

B- RADIOTHÉRAPIE :

1- Radiothérapie externe

- Oui Non

- Curative Palliative

- Exclusive

- Préopératoire

- Postopératoire

- Technique : 3D IMRT.....

- Volume tumoral irradié

- Dose totale (en gray) :.....

- Fractionnement : (séance).....

- Etalement : (en jours).....

2- Curiethérapie :

- faite non faite
- dose thérapeutique : (en gray)
- Fractionnement : (séance).....
- Étalement : (en jours).....

3- Toxicité aiguës :

- Cutanée : oui non * si oui lesquels.....
- Digestive : oui non * si oui lesquels
- Hématologique : oui non * si oui lesquels
- Urinaire : oui non * si oui lesquels

4- Toxicité tardive

- Cutanée : oui non * si oui lesquels
- Digestive : oui non * si oui lesquels
- Urinaire : oui non * si oui lesquels
- Sexuels : oui non * si oui lesquels
- Osseuse : oui non * si oui lesquels
- Autres
- sans

C- CHIMIOTHÉRAPIE :

- Type : RCC chimiothérapie séquentielle
- Protocole :.....
- Dose :
- Nombre total de cure :
- Toxicité:
 - Hématologique : oui non * si oui lesquels
 - Rénale : oui non * si oui lesquels
 - Digestive : oui non * si oui lesquels
 - Autres

V) ÉVOLUTION :

A- COMPLICATIONS PRÉCOCES :

- Cicatrice de laparotomie :
- Mortalité post-opératoire :
- Phlébite :
- Autres :

B- COMPLICATIONS TARDIVES :Fistule recto-vaginale : oui non Incontinence urinaire d'effort : oui non OMI : oui non Cicatrice rétractile : oui non Autre : oui non **C- METASTASES :**Oui Non si oui quels organes ?**D- RÉCIDIVE :**Oui Non délai : précoce < 2ans tardif > 5ans **1. Analyse statistique :**

La saisie des données a été réalisée à l'aide d'une fiche d'exploitation (annexe1), l'analyse statistique des données a été effectuée sur le logiciel SPSS.

2. Considération éthique :

Le recueil des données a été effectué avec le respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations.

RESULTATS

I. Profil épidémiologique

1. Incidence du cancer de l'endomètre

Durant notre période d'étude, nous avons colligé 94 patients atteints du cancer de l'endomètre soit une moyenne de 31 cas par an avec un nombre de patient respectivement allant de janvier 2016 a décembre 2018, 37 cas en 2016, 35 cas en 2017, et 22 cas en 2018.

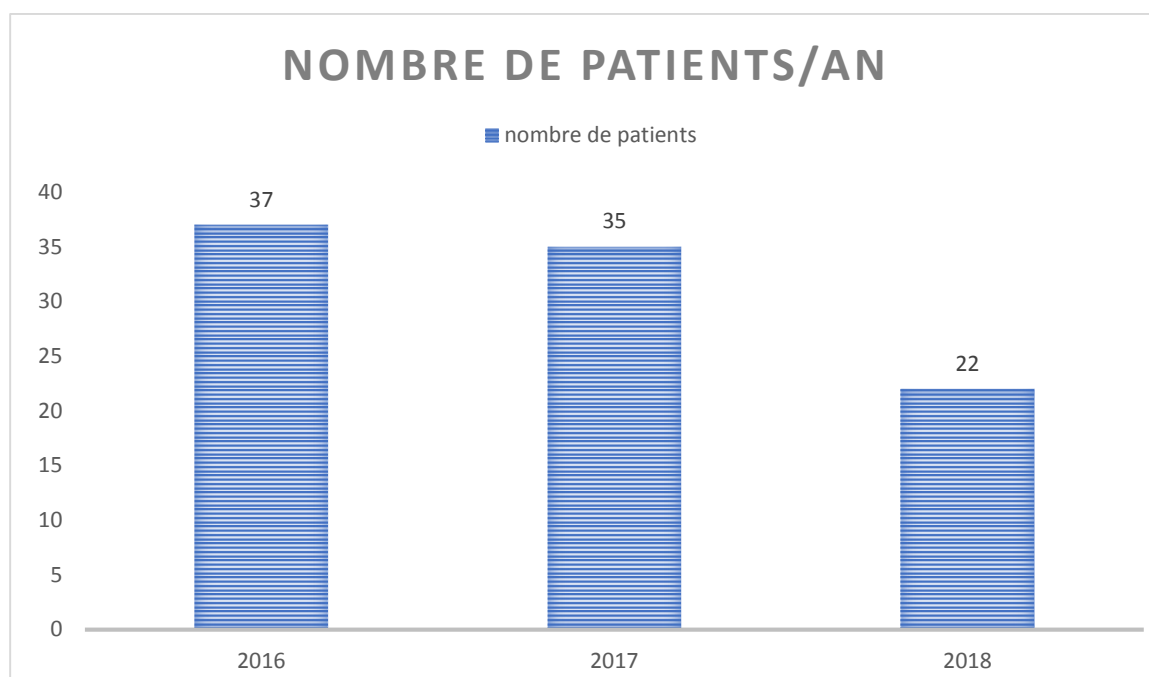


Figure 8 : Répartition des patients selon les années.

2. L'âge :

a. Répartition selon l'âge :

L'âge moyen de nos patients était de 61 ans avec des extrêmes allant de 36 ans à 96 ans, 71 patientes étaient âgées de moins de 65 ans (soit 74%). (Figure 2)

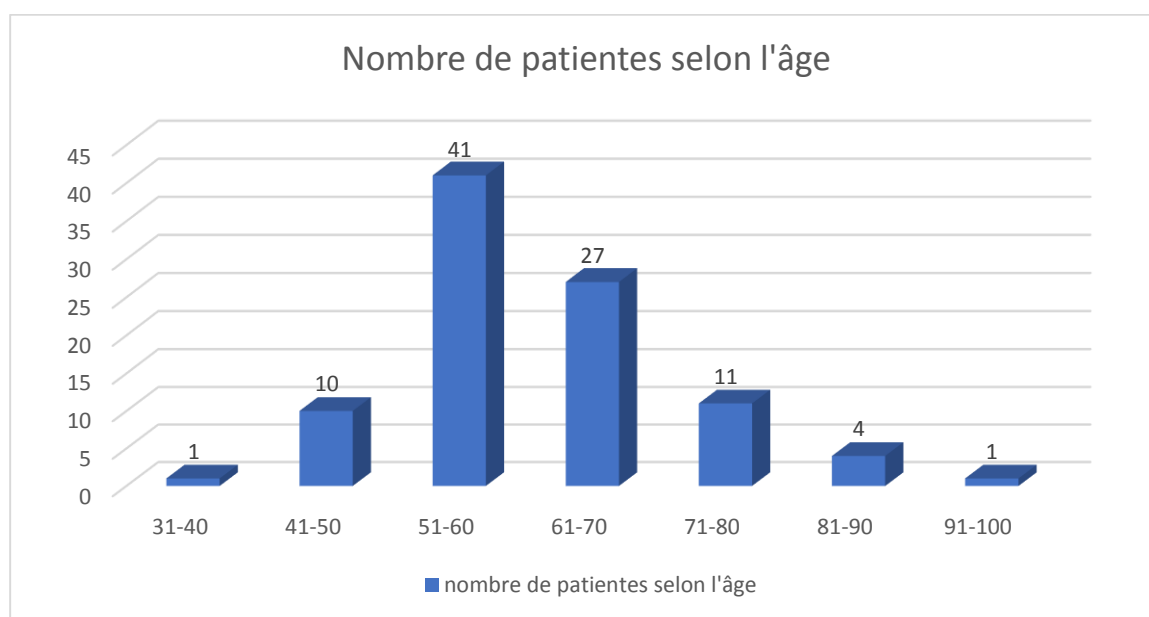


Figure 9 : Répartition des cas par tranche d'âge de 10 ans.

b. Age moyen de chaque type :

Nous avons étudié l'âge moyen des patientes en fonction du type histologique: les patientes ayant été traitées pour adénocarcinome sont en moyenne âgées de 60,8 ans, celles traitées pour un carcinosarcome sont en moyenne âgées de 62,2ans.

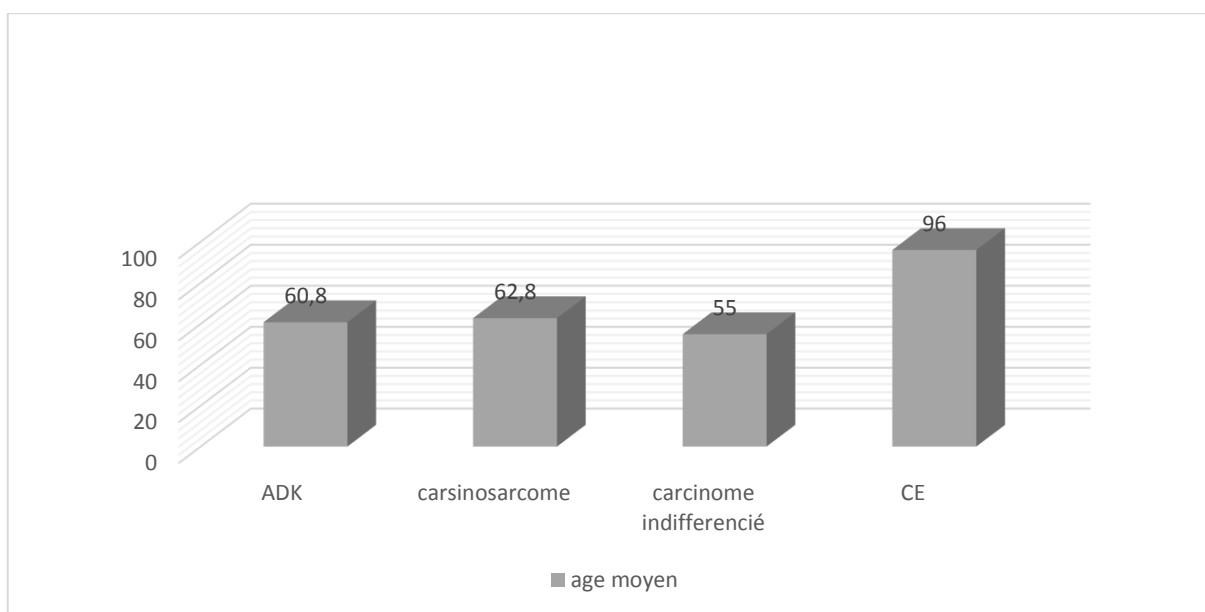


Figure 10: L'âge moyen pour chaque type histologique.

3. Statut hormonal :

Dans notre série 83 patientes sont ménopausées avec un pourcentage de 88,5 % et 11 sont non ménopausées soit 11,5%.

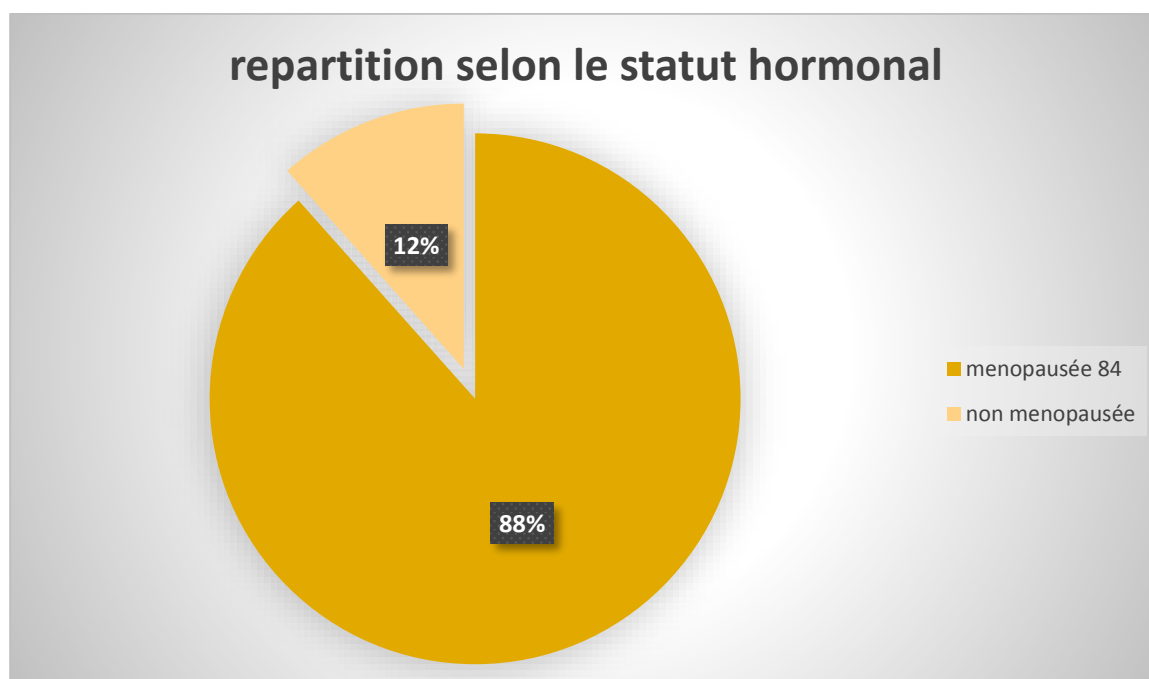


Figure 11 : répartition des patientes selon le statut hormonal.

4. Parité :

Dans notre série 77 patientes sont multipares soit 82% , et 17 sont nullipares soit 18%.

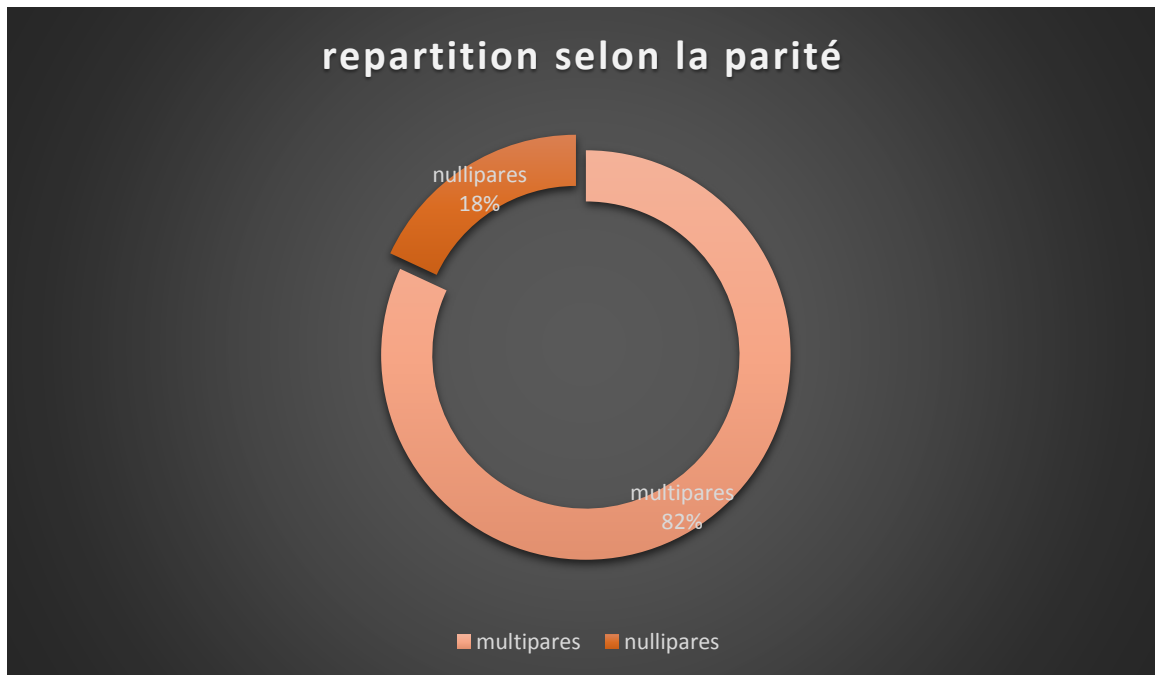


Figure 12 : répartition des patientes selon la parité.

II. LES ANTÉCÉDENTS :

57% de nos patientes n'avaient aucun antécédent pathologique particulier et 43 % avaient au moins un seul antécédent médico-chirurgical.

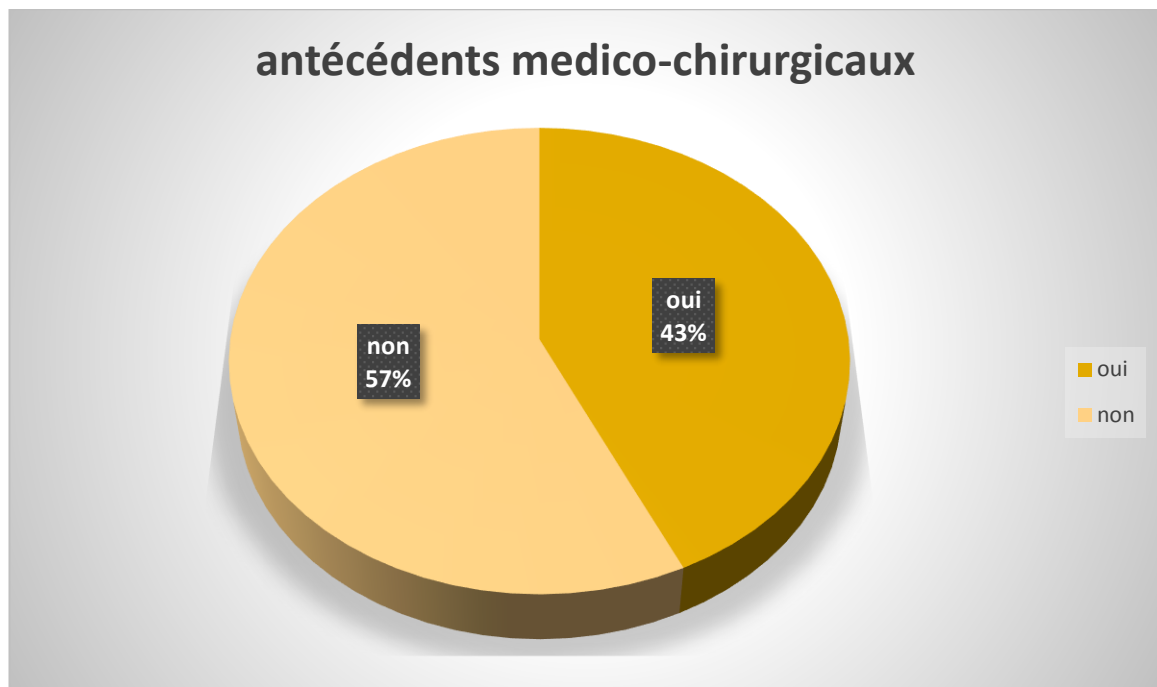


Figure 13 : répartition des patientes selon la présence ou pas d'antécédents

i. ANTÉCÉDENTS PERSONNELS :**A. Antécédents gynécologiques :**

Nous avons noté la présence de 1 stérilité primaire soit 1,05 %, 2 avortements spontanés soit 2,1 %, et 3 cas de ménarches précoces soit 3,15 %.

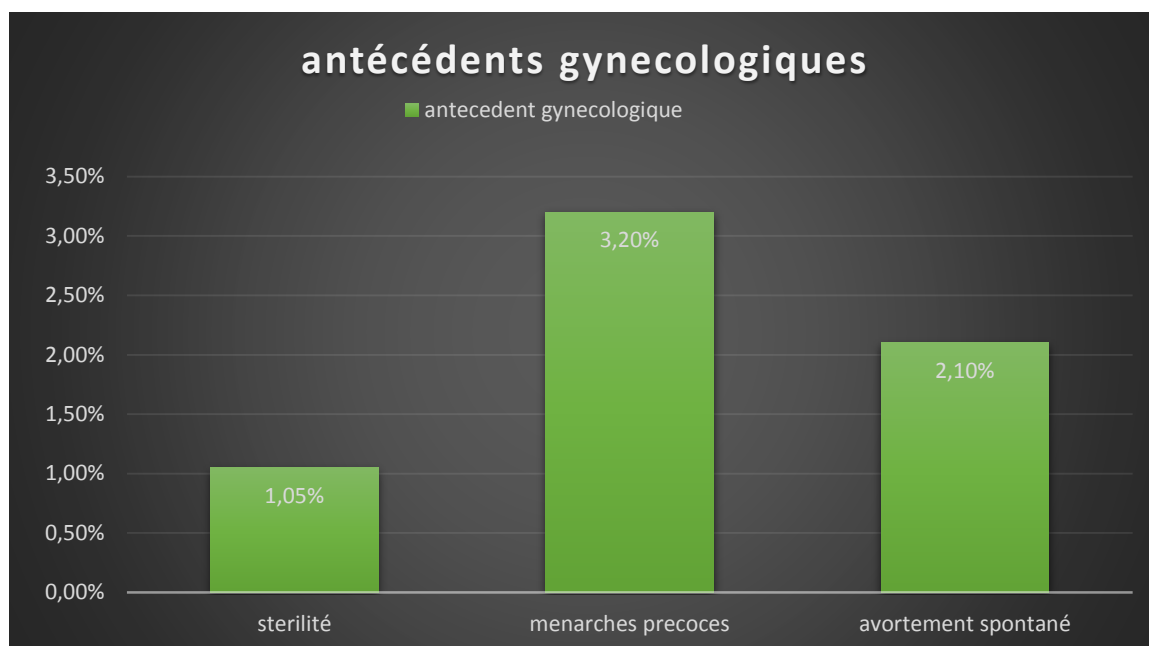


Figure 14 : Répartition des patientes selon les antécédents gynéco-obstétricaux.

B. Antécédents carcinologiques :

Dans notre étude, une seule patiente avait un cancer de sein soit 1%.

C. Antécédents médicaux :

Les résultats de l'analyse des antécédents médicaux révèlent la présence d'obésité chez 33 patientes avec un pourcentage de 35,8%, un diabète chez 11 patientes avec un pourcentage de 11,5 % ce fut l'antécédent le plus fréquent chez les patientes de notre série , une HTA a été mise en évidence chez 9 cas soit 9,4 % , 1 patiente présente une dyslipidémie, 1 cas de psychose, et 3 patientes qui étaient sous tamoxifène.

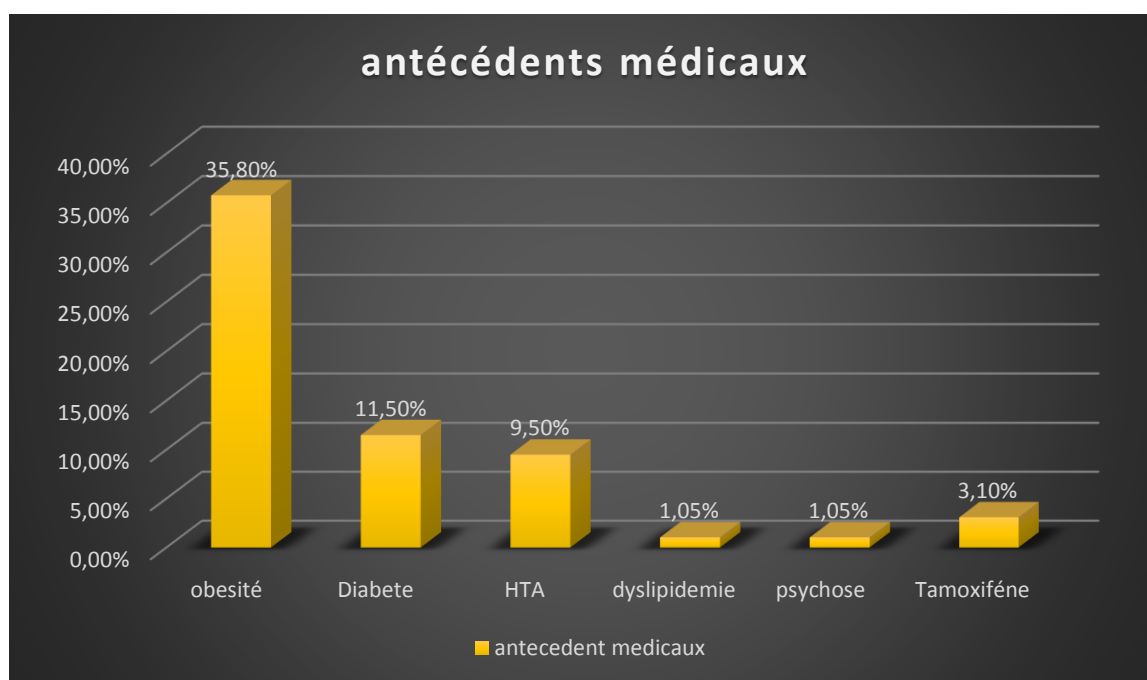


Figure 15 : répartition des patientes selon les antécédents médicaux.

D. Antécédent chirurgicaux :

Concernant les antécédents chirurgicaux , nous rapportons la présence de 2 cas de cholécystectomie soit 2,1 % d'un cas de : myomectomie, kyste ovarien opéré, chirurgie gynécologique non documentée, thyroïdectomie sous levothyrox, et remplacement valvulaire soit 1,05 % chacun.

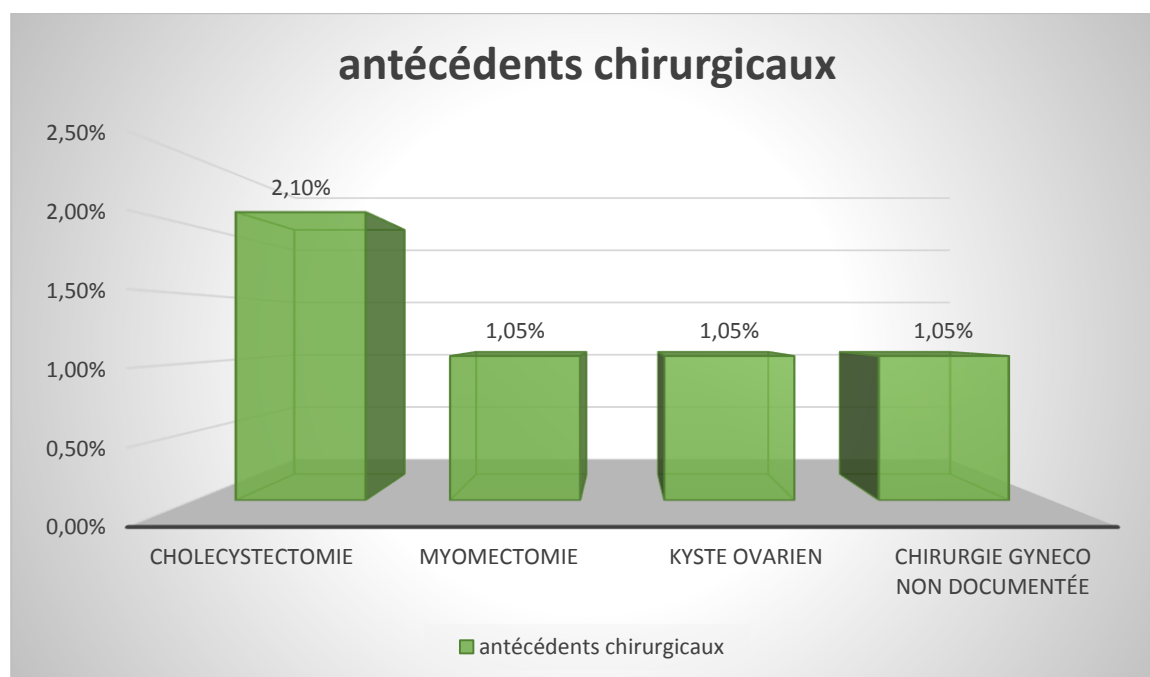


Figure 16 : répartition des patientes selon les antécédents chirurgicaux.

ii. ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX :

6 patientes présentent des antécédents de cancer familiaux dans la famille, dont 2 patientes avaient chacune une sœur avec un cancer de sein, 1^e patiente qui avait un frère décédé par un cancer de poumon, et une mère d'une patiente qui avait un cancer de l'ovaire.

III. DONNÉES CLINIQUES

A. Circonstances de découverte :

a. Signes révélateurs :

• **Métrorragies :**

Les métrorragies sont de loin le symptôme le plus fréquent, présentes chez 88% de nos patientes.

• **Ménométrorragies :**

Les ménométrorragies présentent le motif de consultation chez 7,5 % de nos patientes.

• **Douleurs pelviennes :**

Elles ont été retrouvées dans 20 % des cas. Le plus souvent à type de pesanteur.

• **Leucorrhées post ménopausiques :**

Elles sont retrouvées chez 22% des patientes.

• **Masse abdominopelvienne :**

Elle est retrouvée chez deux patiente, associée aux métrorragies.

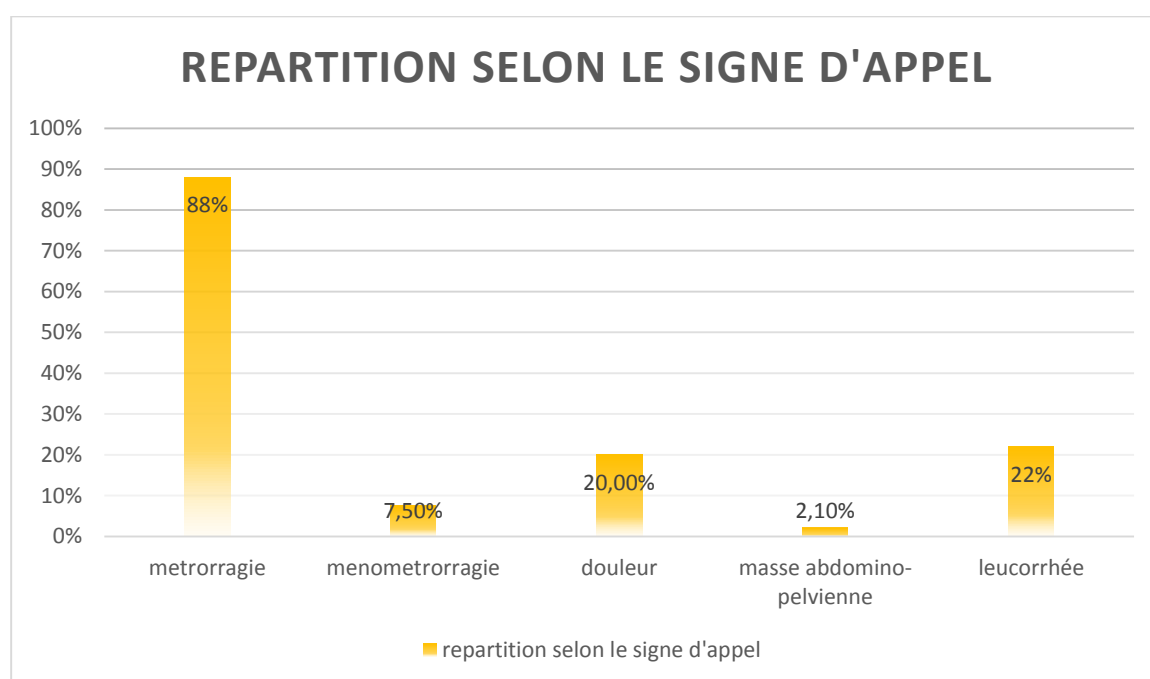


Figure 17 : répartition des patientes selon le signe d'appel

b. Délai de diagnostic :

Le délai entre l'apparition des symptômes et la consultation varie entre 1 et 12 mois avec une moyenne de 7 mois.

Nous avons constaté que:

- 23 malades ont consulté dans un délai inférieur à 3 mois,
- 27 malades à un délai entre 3 et 6 mois,
- 30 malades à un délai entre 6 et 9 mois
- Alors, que 15 femmes ont consulté dans un délai supérieur à 9 mois.

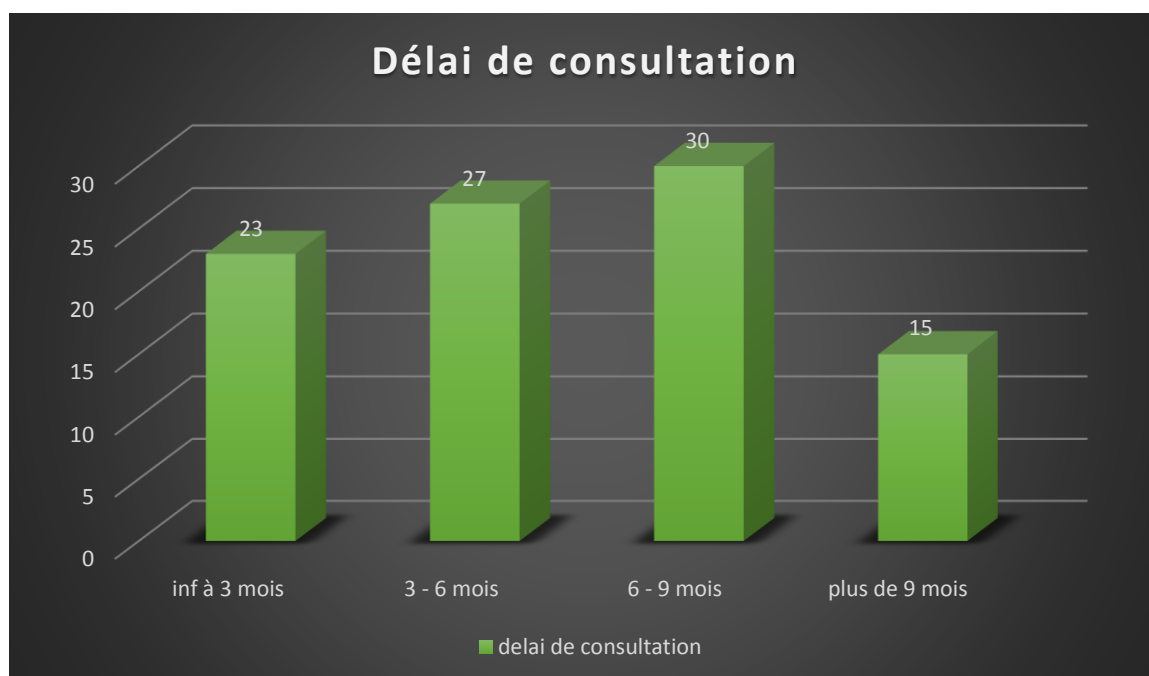


Figure 18 : répartition des patientes selon le délai de consultation

B. EXAMEN CLINIQUE :

a. Examen général :

A L'examen général 79% des cas de nos patientes avaient un état général conservé or 21% se sont présentées avec un état général altéré.

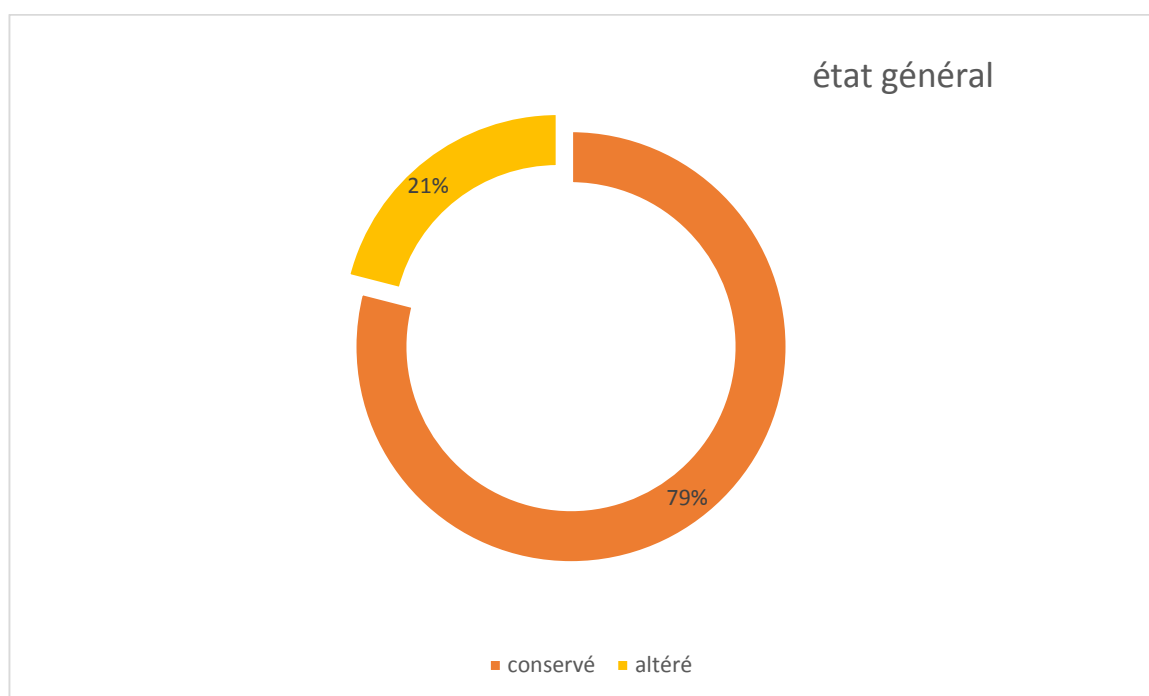


Figure 19 : répartition des patientes selon l'état général.

b. Examen abdomino-pelvien : toutes les patientes avaient un examen clinique abdomino-pelvien normal, sauf 2 patientes qui ont présenté une masse abdomino-pelvienne.

c. Toucher vaginal :

Le toucher vaginal est essentiel, chez 100% de nos patientes il a montré une augmentation de l'utérus, et une tumeur palpables pour 19 de nos patientes, dont 11 étaient bourgeonnantes et saillantes en provenance de l'endocol.

d. Examen des seins :

L'examen sénologique était normale chez toutes les patientes.

IV. DONNÉES PARACLINIQUES :

i. Bilan à visée diagnostique

1. Échographie pelvienne :

L'échographie est le premier examen complémentaire réalisé chez 95% de nos patientes dans notre étude. elle a objectivé une image intra cavitaire dans 63 % des cas avec une augmentation du volume utérin dans 33 % des cas, et un épaissement irréguliers de la muqueuse endométriale dans 45 % des cas.

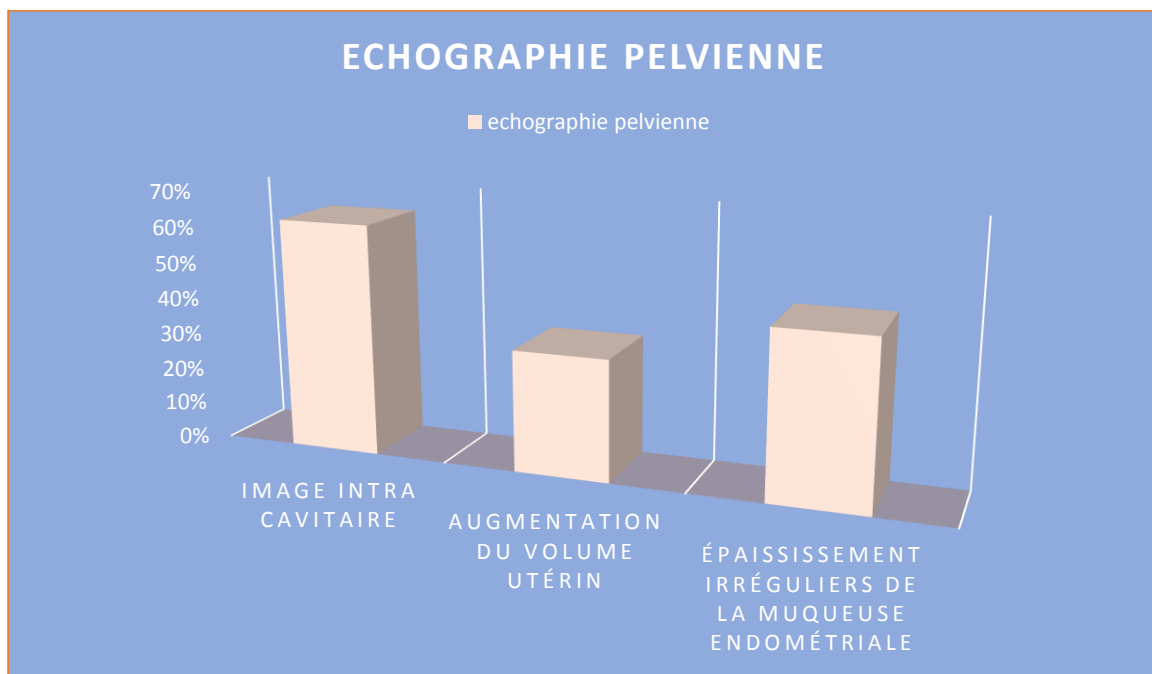


Figure 20 : aspects objectivés à l'échographie pelvienne.

2. Echo-doppler :

Dans notre série, 34 patientes ont bénéficié d'une echo-doppler, objectivant une hyper vascularisation à 100%

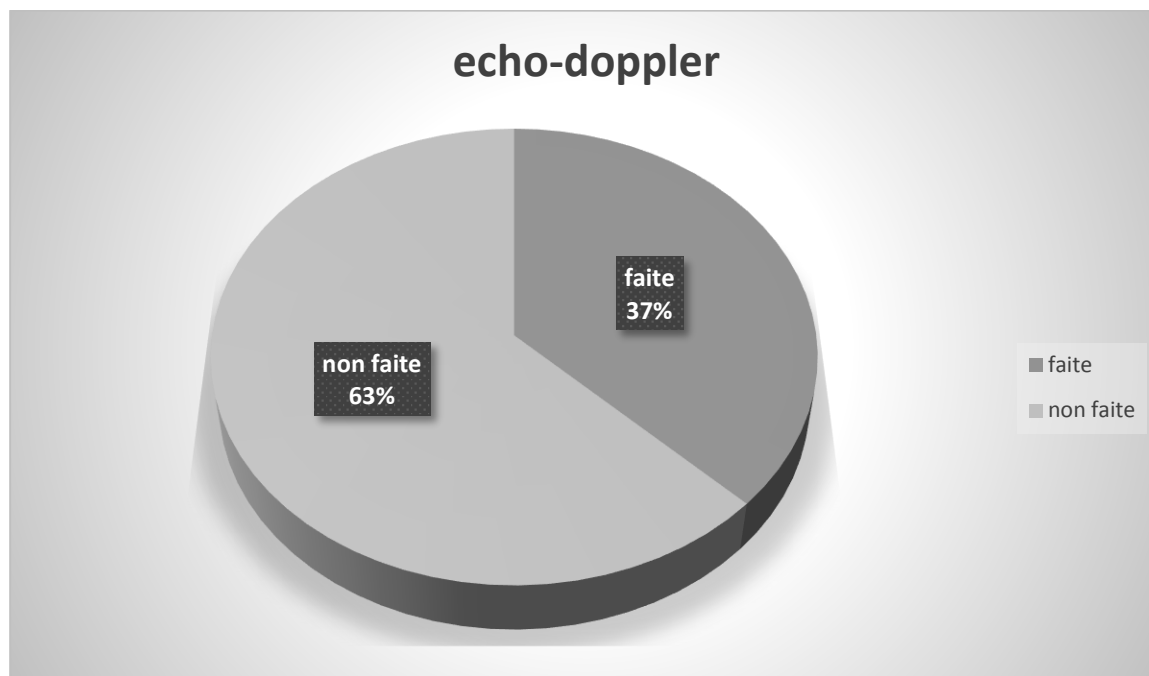


Figure 21 : répartition des patientes selon l'écho-doppler

3. Hystérocopie :

L'hystérocopie a été réalisée chez 88 de nos patientes soit 93,6%. Elle a été réalisée sous anesthésie générale.

Elle a montré des images suspectes ayant nécessité d'être complétées par curetage biopsique.

4. Curetage biopsique :

Dans notre série, 80 patientes ont bénéficié de cet examen et il a permis de faire le diagnostic de cancer de l'endomètre dans 85% des cas. Chez huit patientes, il était non concluant.

ii. Bilan d'extension :

- Locorégionale :

• IRM pelvienne :

A la recherche de l'extension myométriale, cervicale et ganglionnaire locorégionale.

Dans notre série, 63 patientes ont bénéficié d'une IRM pelvienne objectivant :

- un envahissement de myomètre > 50% chez 27%, soit 25 patientes.
- une extension au col utérin chez 6 des patientes soit 6,4%
- 13 de nos patientes avec un envahissement ganglionnaire soit 14%.

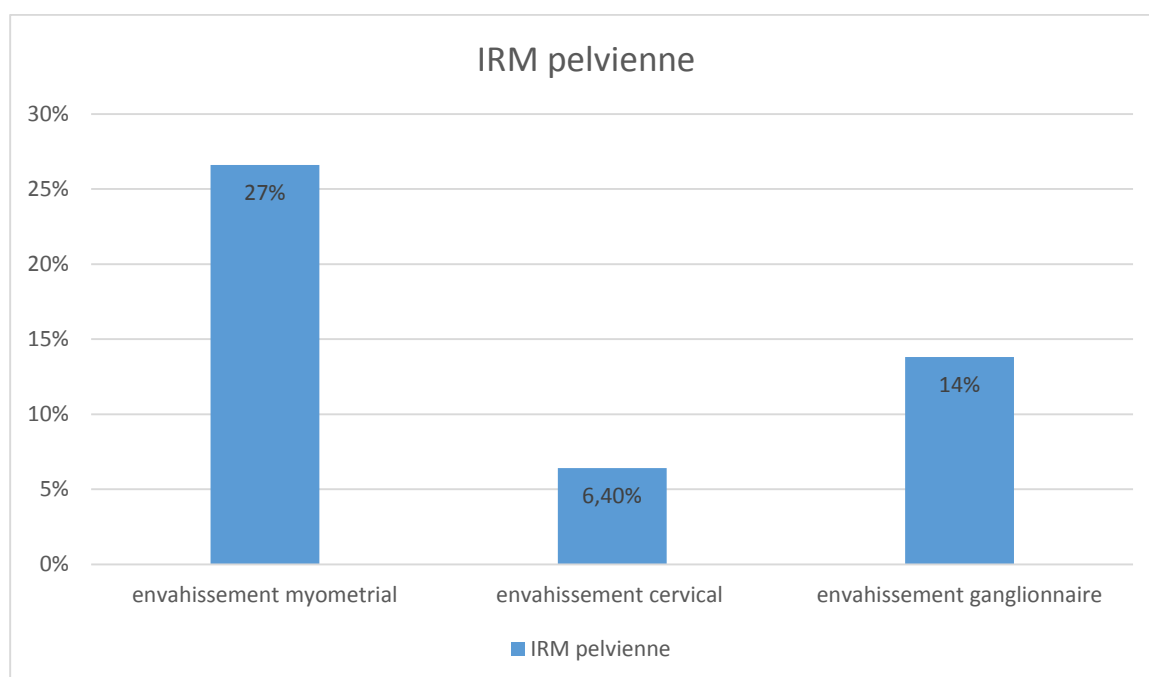


Figure 22 : résultat objectivée a l'IRM pelvienne

- À distance :

• TDM TAP :

Une TDM thoraco abdomino-pelvienne a été réalisée chez 66% patientes.

L'examen réalisé en pré-thérapeutique était normal chez 100% des patientes avec absence de toutes lésions métastatique.

iii. Classification préopératoire :

La stadification de FIGO pré opératoire est faite par l'IRM pelvienne chez 63 patientes objectivant le stade I chez 61% des cas, le stade II chez 12% des cas, et le stade III chez 26% des cas, et enfin le stade IVA chez 1%.

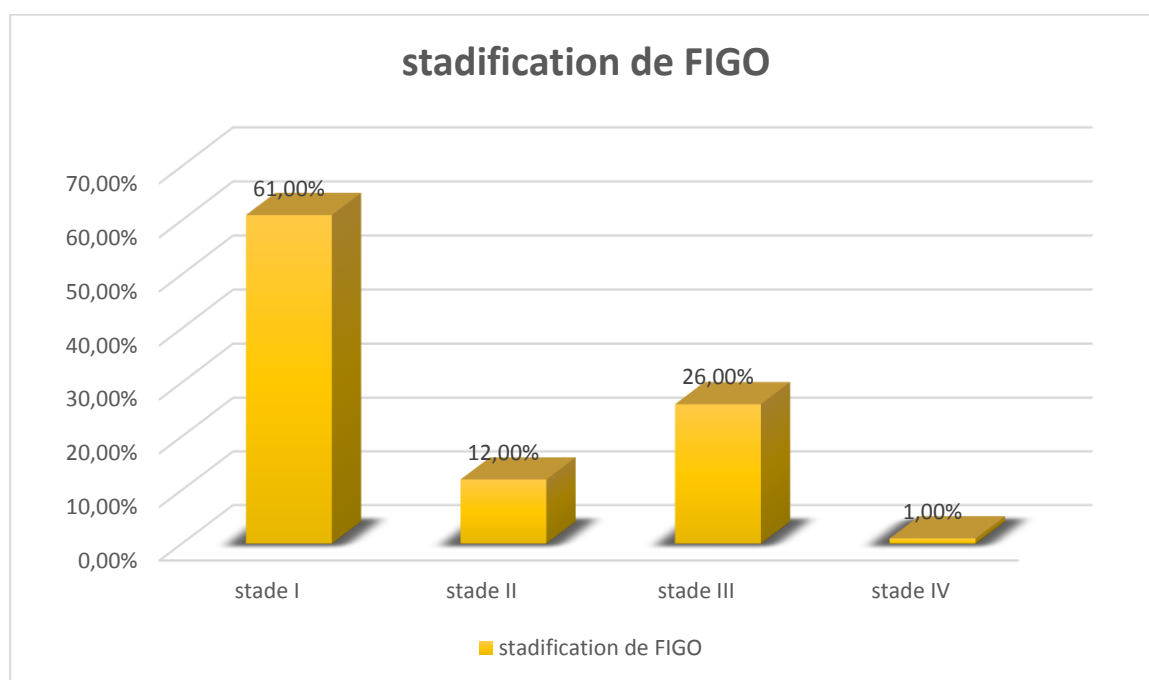


Figure 23 : répartition des patientes selon le stade radiologique.

iv. Bilan préopératoire :

Toutes les patientes de notre série ont bénéficié d'un bilan préopératoire comportant un bilan biologique (NFS, groupage, ionogramme, TP-TCK), une radiographie pulmonaire de face, un ECG, et une consultation pré-anesthésique.

Ce bilan était normal chez toutes les patientes, et l'opérabilité était à presque 98% dans notre série

V. TRAITEMENT :

1. La chirurgie :

Dans notre série la chirurgie a été réalisée chez 92 patientes soit 97,8% , non faite chez 2 patientes soit 2%.

Tableau 1 : la répartition des patientes selon la réalisation ou non de la chirurgie.

La chirurgie	Nombre de cas	Pourcentage
Faite	92	97,8%
Non faite	2	2%

1.1. Geste opératoire :

Dans notre étude nous avons constaté que 88 patientes ont subi une hystérectomie totale + annexectomie totale avec un pourcentage de 93,6% alors que 4 ont bénéficié d'une hystérectomie subtotale soit 4,2% et 2 patientes n'ont subi aucun geste. Soit 2,1%.

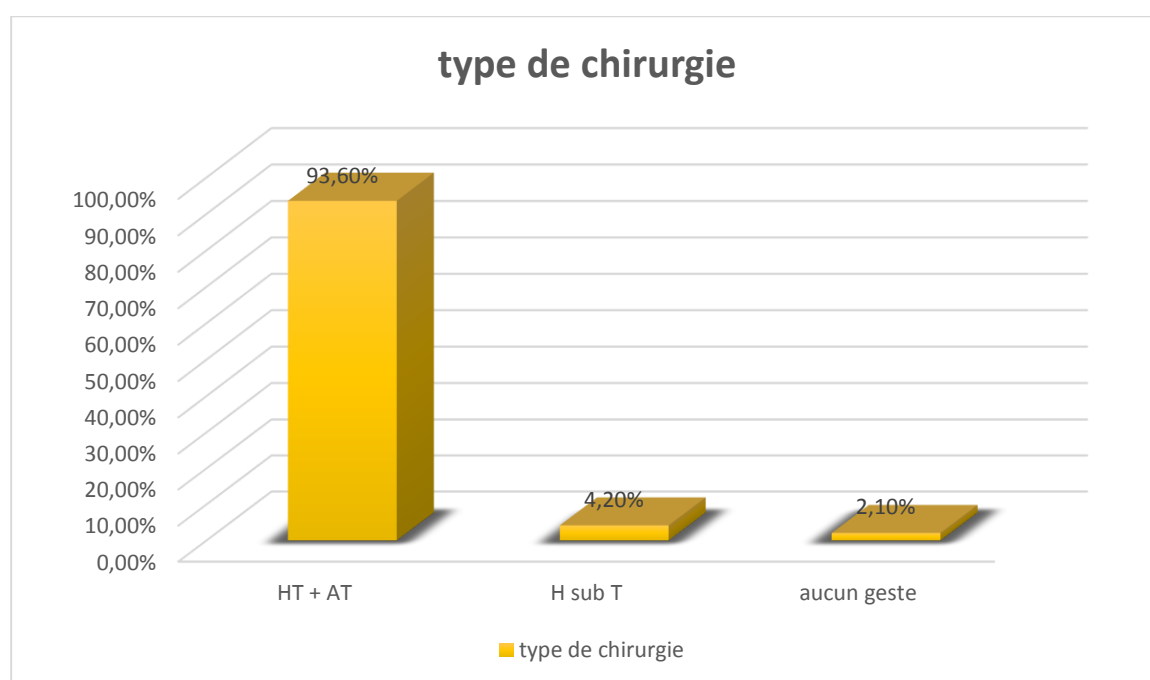


Figure 24 : Répartition des patientes selon le type de chirurgie réalisée.

1.2. curage ganglionnaire :

Le curage ganglionnaire a été réalisé chez 45 patientes soit 48%, dont 32% était pelvien et 16% lombo-aortique et non fait chez 49 patientes soit 52%.

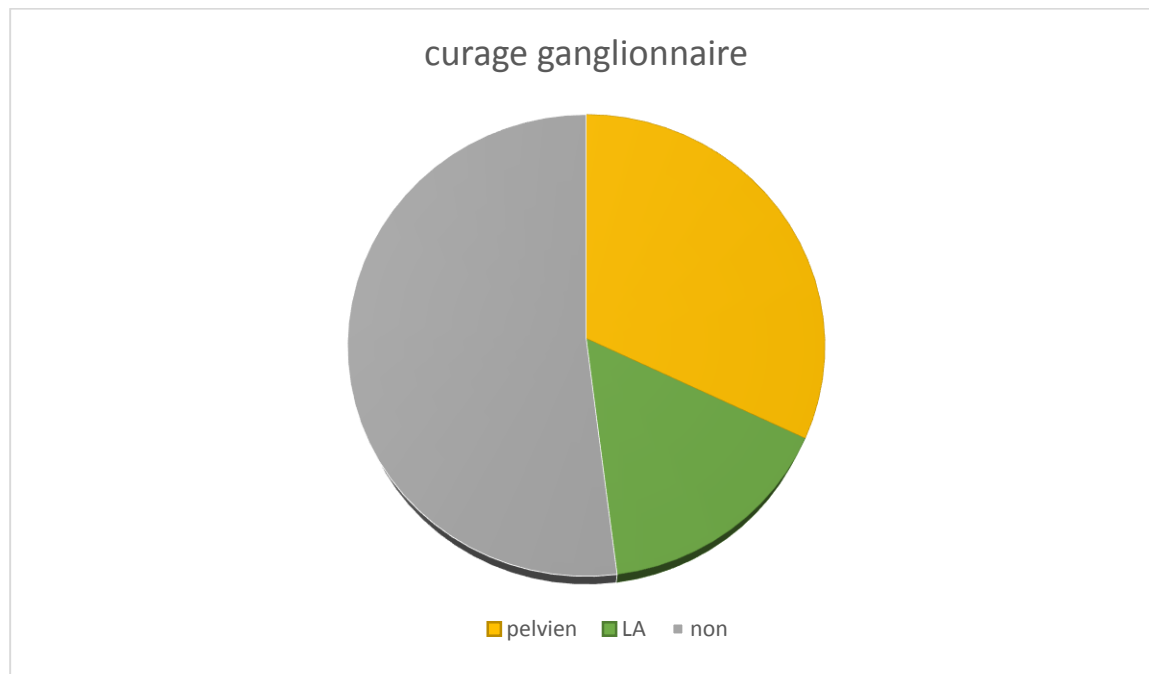


Figure 25 : Répartition des patientes selon la réalisation du curage ganglionnaire.

1.3. Résultats Anato-mo-pathologiques :

a. Matériel d'étude :

L'étude anatomopathologique était basée sur l'analyse de la pièce d'hystérectomie et étude des adénopathies .

b. Type histologique :

Le type histologique prédominant retrouvé est l'adénocarcinome endométrioïde dans 91%, soit 86 patientes.

Tableau 2 : Répartition des différents types histologiques.

Type histologique	Nombre de cas	pourcentage%
Adénocarcinome endométrioïde	86	91%
Adénocarcinome séreux	4	5%
Carcinosarcome	2	2%
Carcinome indifférencié	1	1%
Carcinome épidermoïde	1	1%

c. Grade histologique :

Le grade 1 est prédominant, il représente 76%. le grade 2 est retrouvé dans 14% des cas, et le grade 3 représente 10 %.

Tableau 3 : répartition selon le grade histologique.+

Grade	Nombre	Pourcentage
Grade 1	72	76%
Grade 2	13	14%
Grade 3	9	10%

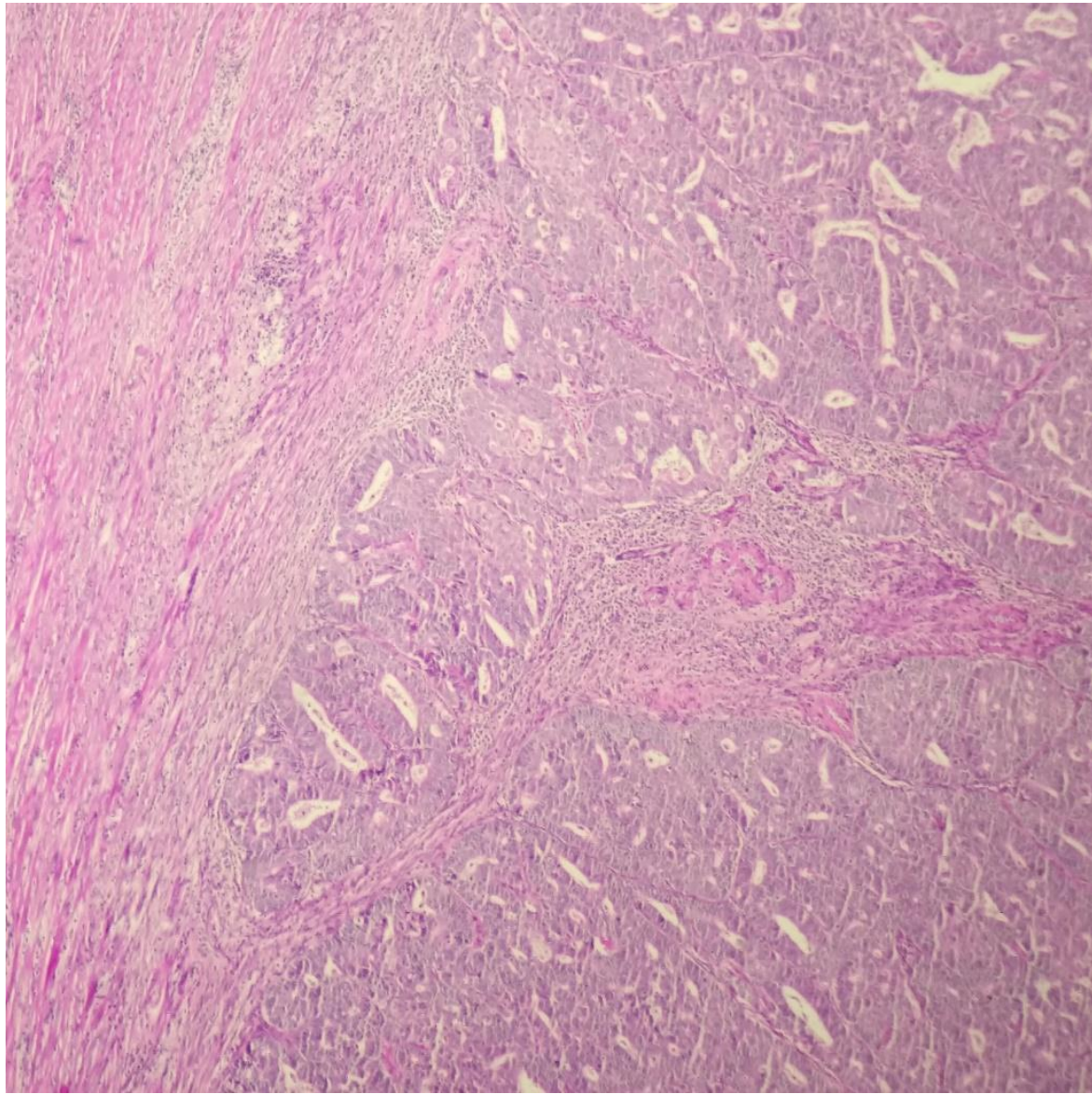


Figure 26 : image prise au sein du service d'anatomo-pathologie CHU HASSAN II montrant : Adénocarcinome endométrioïde de grade II de l'OMS: Prolifération tumorale disposée en glandes et en massifs cribriformes infiltrants le myomètre (HESx100).

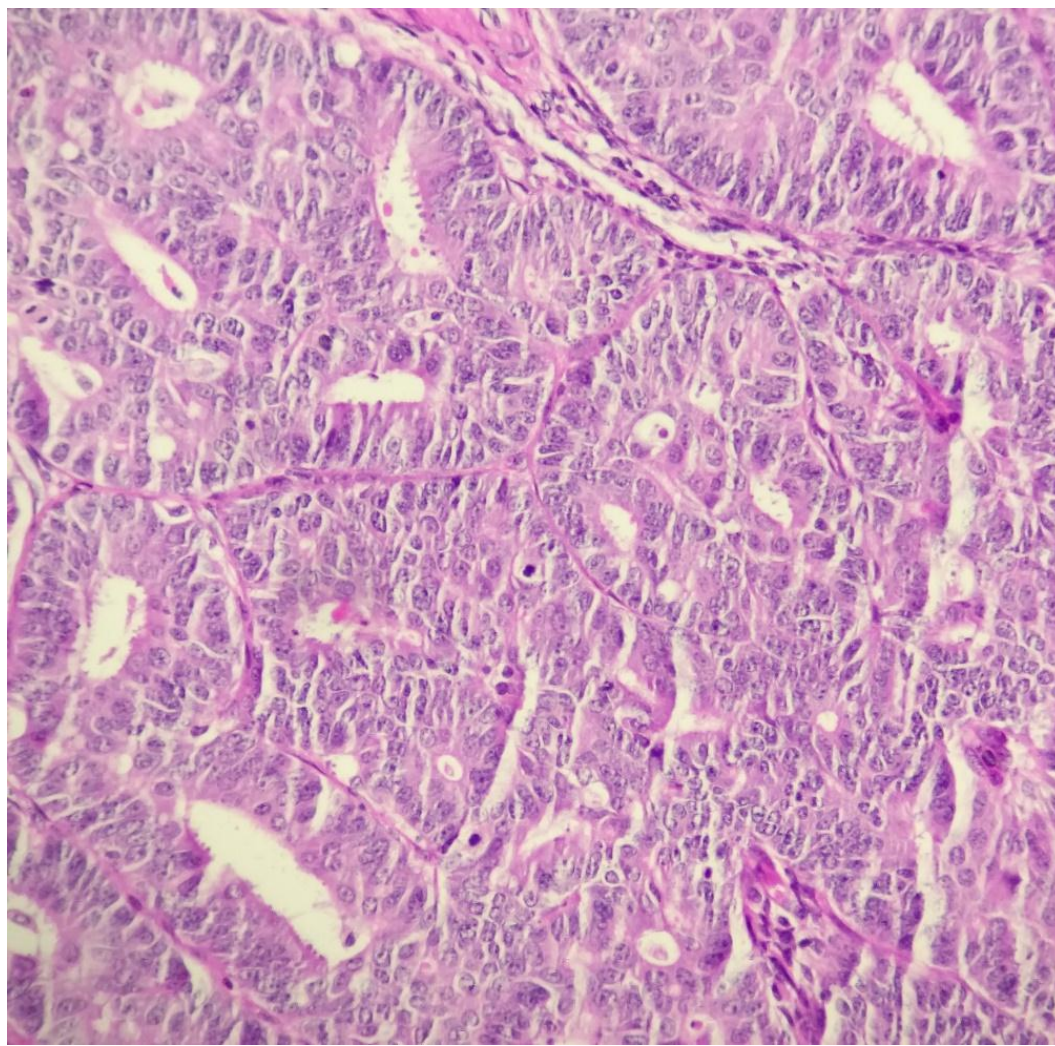


Figure 27 : image prise au sein du service d'anatomo-pathologie CHU HASSAN II montrant : Adénocarcinome endométriode grade II de l'OMS : l'épithélium est pluristratié fait de cellules cylindriques aux noyaux ronds nucléolés et aux cytoplasmes éosinophiles(HESx200).

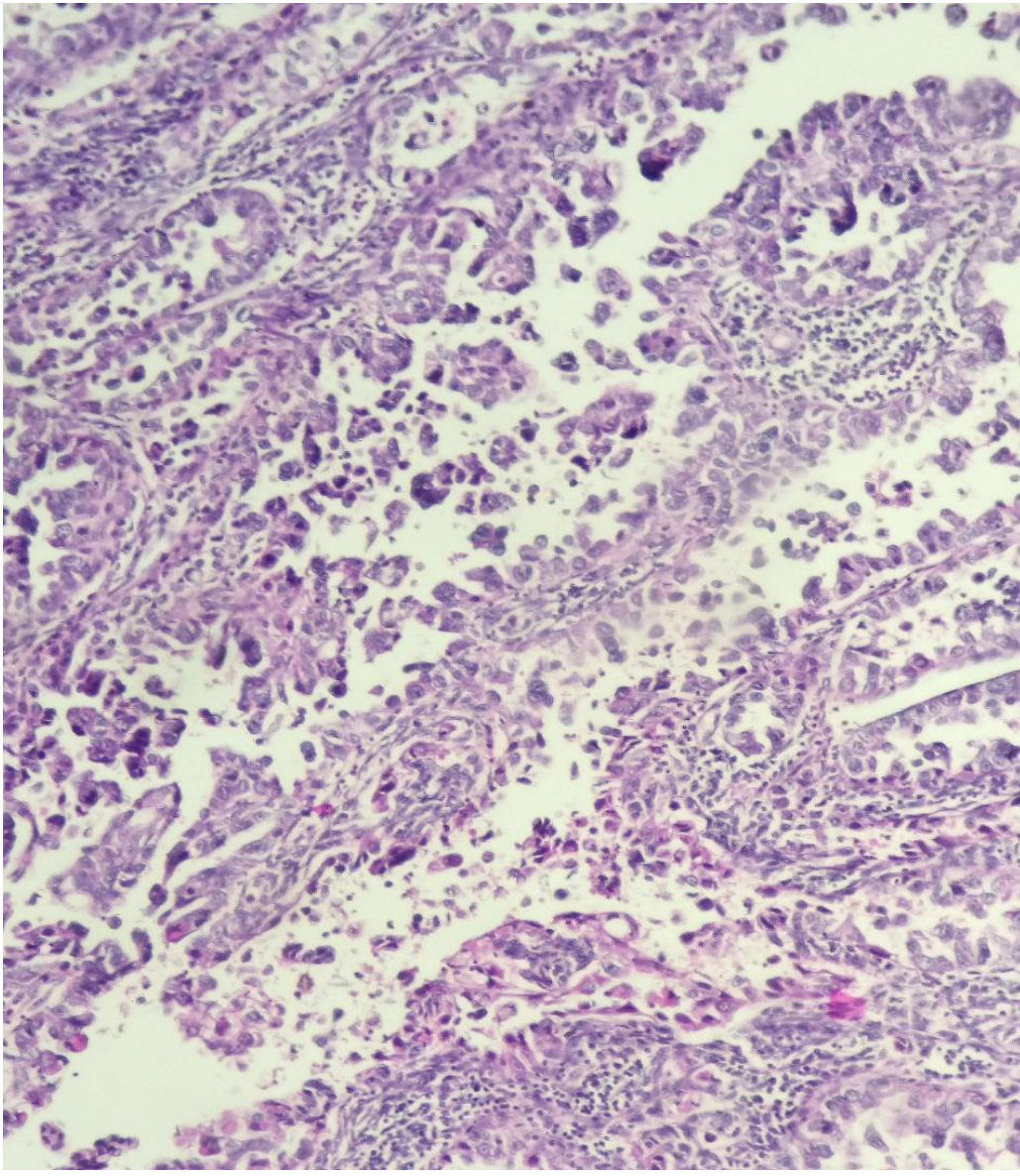


Figure 28 : image prise au sein du service d'anatomo-pathologie CHU HASSAN II montrant : Adénocarcinome séreux de l'endomètre: Prolifération tumorale d'architecture papillaire(HESx100).

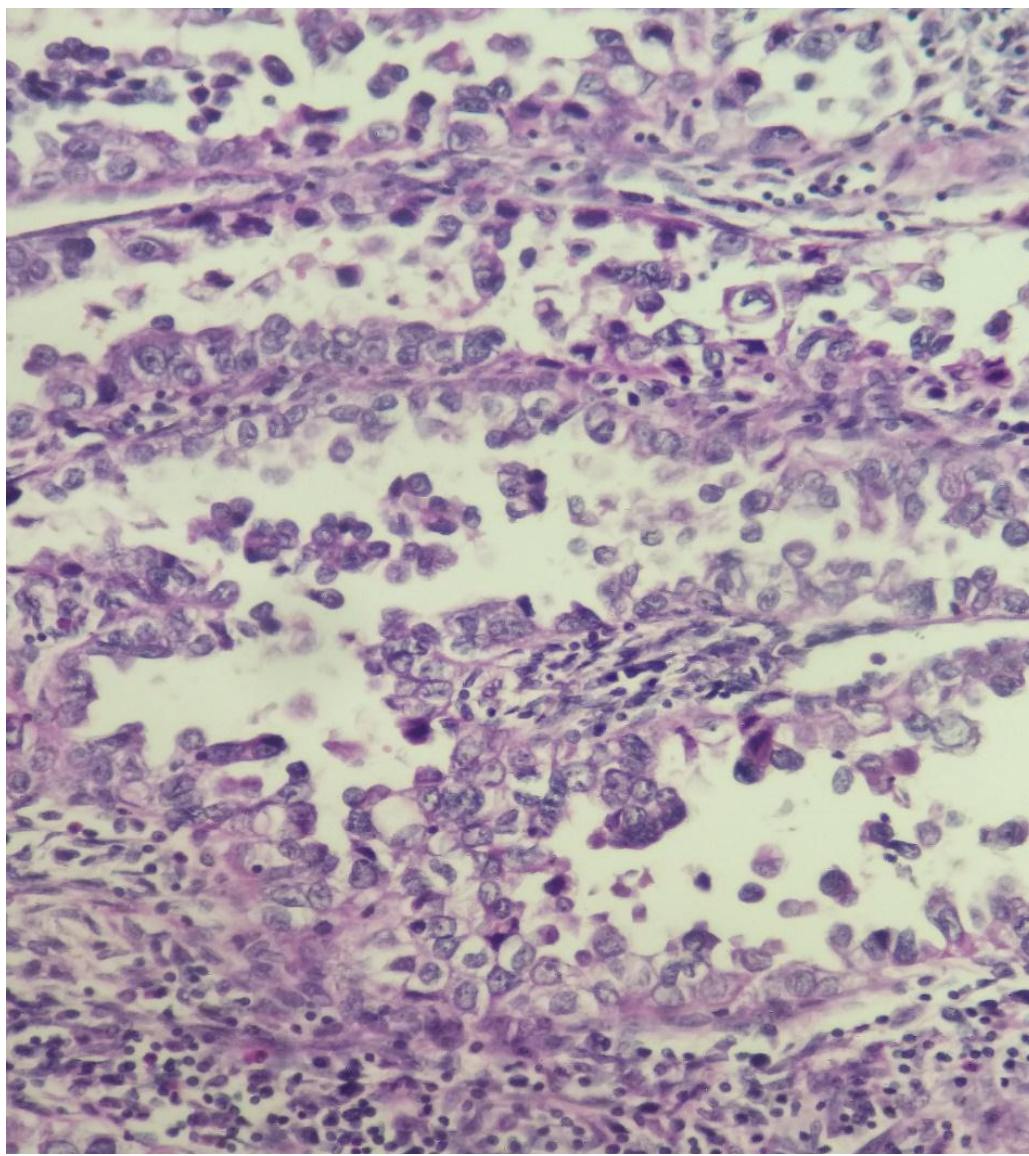


Figure 29 : image prise au sein du service d'anatomo-pathologie CHU HASSAN II montrant : Adénocarcinome séreux de l'endomètre: Les cellules tumorales sont atypiques, aux noyaux arrondies irréguliers, avec inversion de la polarité nucléaire, aspects en « clou de tapissier ».
(HESx200).

d. Infiltration myométriale :

L'infiltration myométriale était superficielle <50% dans 58 % des cas et profonde >50% dans 40% des cas.

e. Envahissement de l'isthme et/ou du col :

Dans notre série, l'envahissement du col a été retrouvée chez 11 patientes.

Tableau 4 : Répartition selon l'atteinte histologique de l'isthme et/ou du col utérin.

Envahissement	Nombre	Pourcentage
Envahissement du col	11	11,7%

f. Envahissement paramétrial :

L'envahissement des paramètres n'a été retrouvé chez aucune patiente.

g. Envahissement ganglionnaire :

L'examen anatomopathologique a objectivé un envahissement ganglionnaire chez 18 patientes, soit 19%. Dont 12 patientes avaient des ADP pelviennes et 8 patientes avaient des ADP lombo-aortique, soit 8,5%.

h. Classification :

Selon la classification FIGO 2018, Le stade I était prédominant avec un pourcentage de 59 %.

Tableau 5 : Répartition des malades selon la classification de la FIGO de 2018

Stade		Effectif	Pourcentage
Stade I	IA	24	25%
	IB	32	34%
Stade II		11	12%
Stade III	IIIA	6	7%
	IIIB	0	0%
	IIIC	18	19%
Stade IV		1	1%
total		92	98%

2. La radiothérapie :

2.1. Modalités :

La radiothérapie externe :

61 des patientes de notre série ont reçu une radiothérapie externe, 44 patientes ont reçu une radiothérapie post opératoire, 15 une radiothérapie préopératoire, et 2 patientes ont reçu une radiothérapie exclusive.

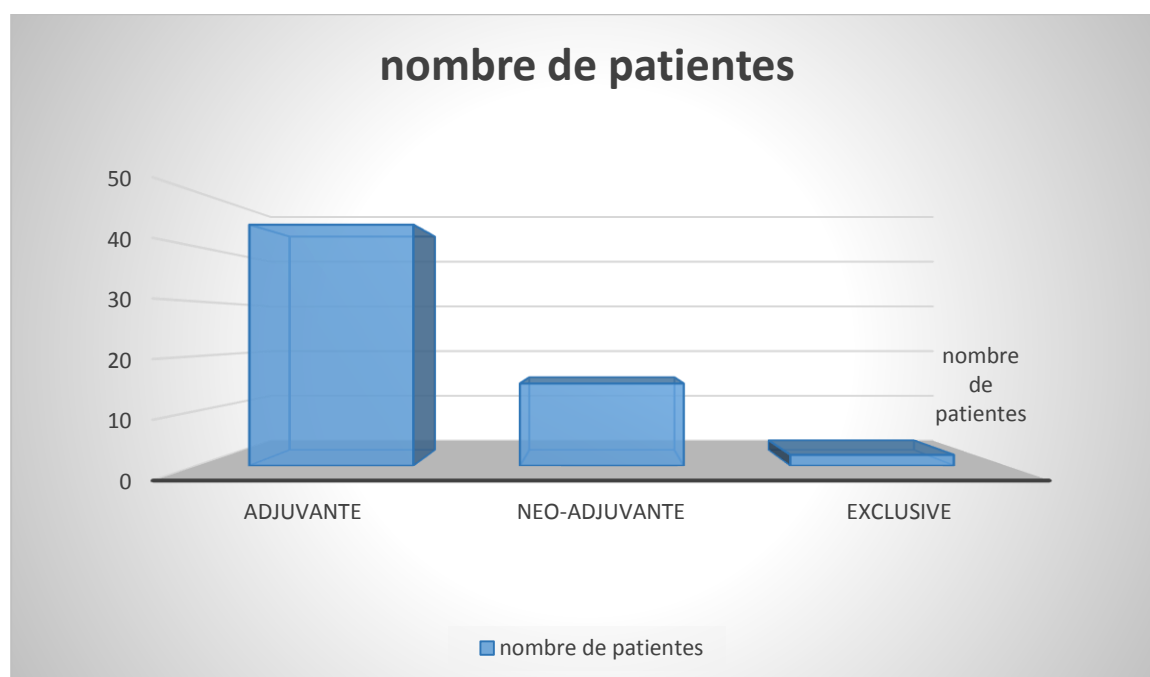


Figure 30 : Répartition des patientes selon le type de radiothérapie reçue.

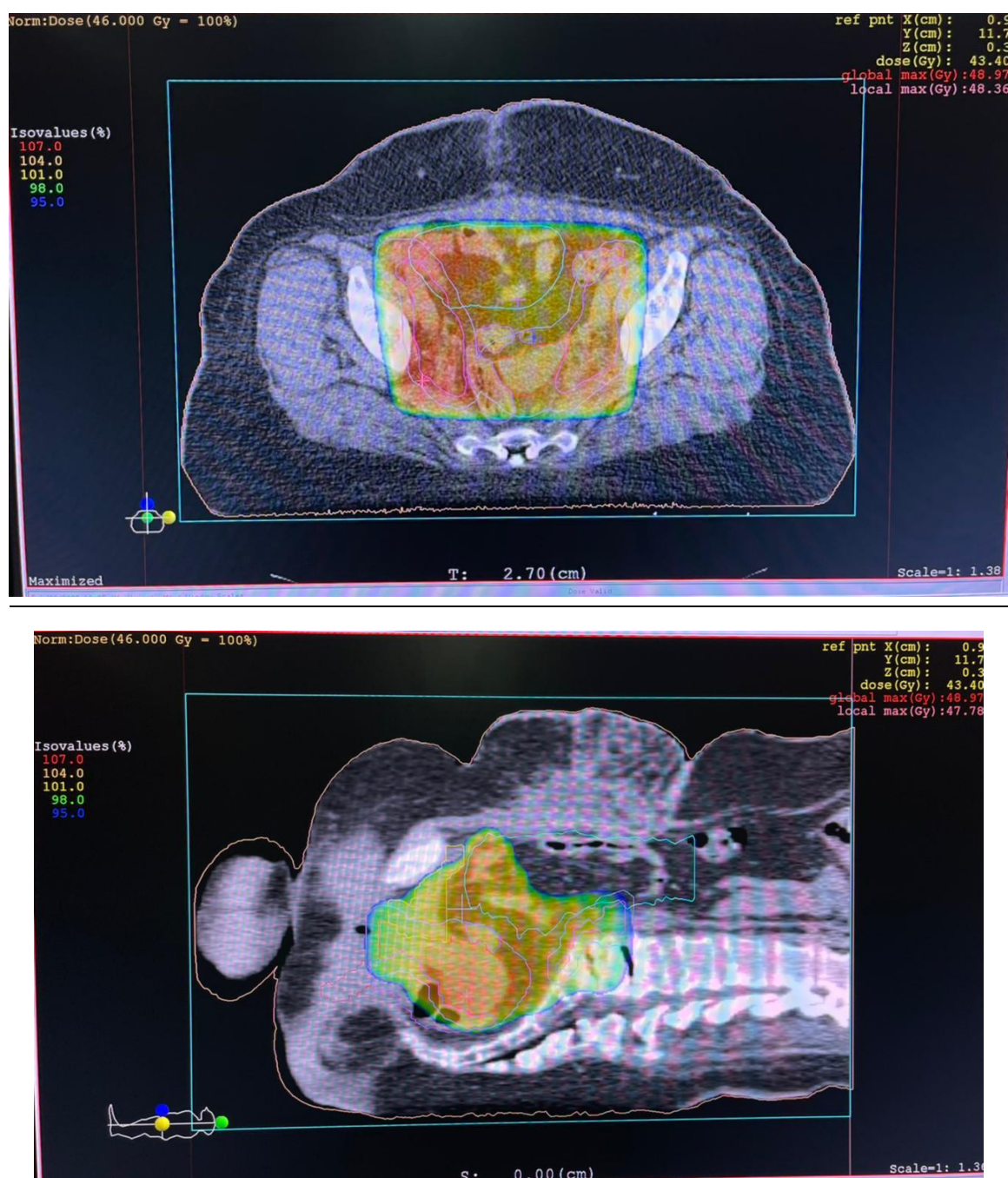


Figure 31 : Image du service de radiothérapie du CHU Hassan II Fès d'une coupe axiale et sagittale montrant la dosimétrie par la technique 3D de radiothérapie post-opératoire d'une patiente atteinte de cancer de l'endomètre.



Figure 32 : Image d'un histogramme-dose-volume du service de radiothérapie du CHU Hassan II de Fès, montrant les contraintes de dose au niveau des organes à risque.

2.2. Techniques :

Toutes les patientes ont reçu une radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle.

Pour cela on utilise l'accélérateur de particules.



Figure 33 : photo prise au sein du service montrant l'accélérateur de particules de dernière génération

2.2.1. Dose totale (en Gray) :

Dans notre série , les doses reçues par les patientes sont résumées dans le graphique suivant :

La dose 46 Gy était la plus utilisée dans notre étude.

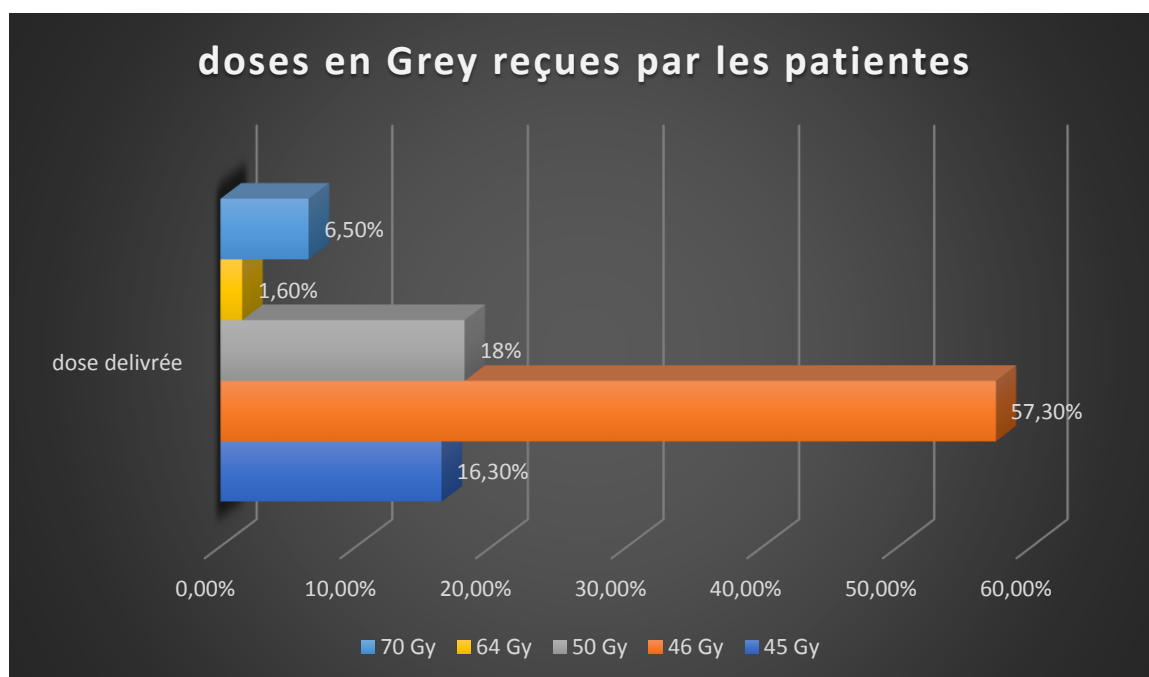


Figure 34 : répartition selon la dose reçue.

Dans notre série les doses reçues par les patientes variaient entre 45 Gy et 70 Gy selon l'indication thérapeutique.

Une dose totale ne définit une radiothérapie que si on indique, en même temps les paramètres du facteur temps à savoir le fractionnement et l'étalement (nombre de séances et nombre de jours entre le début et la fin du traitement).

2.2.2. Fractionnement :

Le nombre de séances de radiothérapie reçue par nos patientes varie entre 23 et 35 séances.

La dose par fraction était 2Gy.

2.2.3. Étalement :

Il est défini par le nombre de jours entre le début de la radiothérapie et la date de sa fin.

Dans notre série, l'étalement variait de 29 et 60 jours.

La curiethérapie :

Dans notre série 69 patientes soit 73% ont bénéficié d'une curiethérapie avec des doses de 10 Gy à 28 Gy en 2 à 4 séances de 5 à 7Gy.



Figure 35 : photo de l'appareil de curiethérapie au sein du CHU HASSAN II

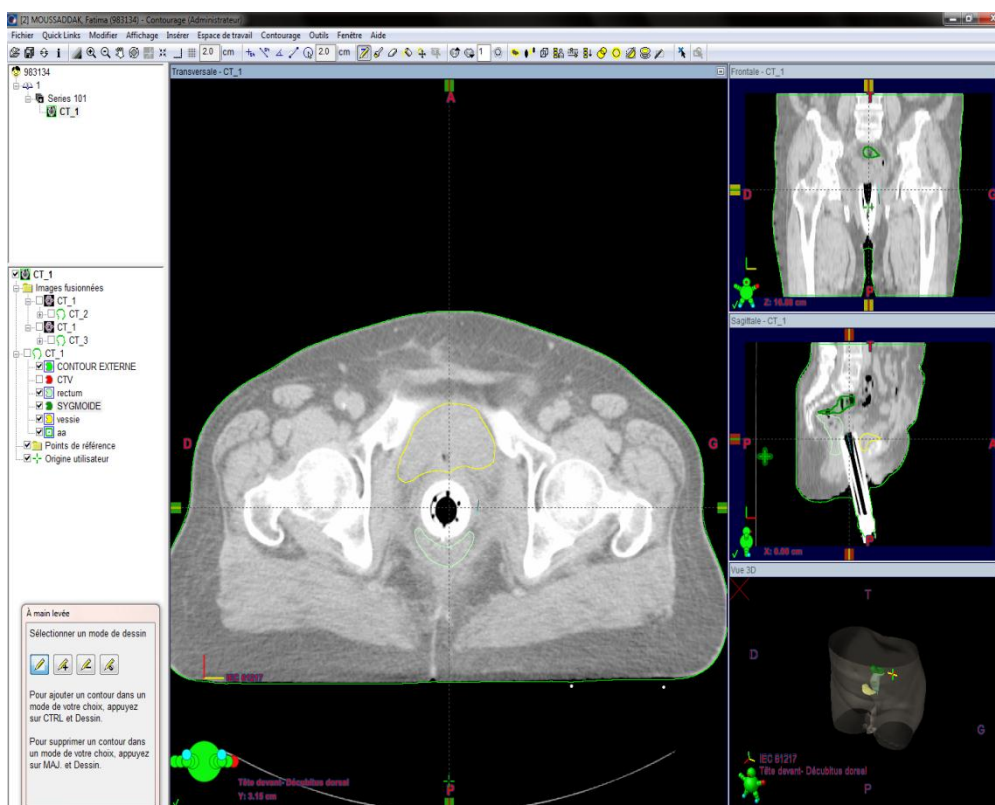


Figure 36 : image prise au sein du service de radiothérapie CHU HASSAN II FES montrant le contourage des organes à risque (vessie en jaune, rectum en vert)

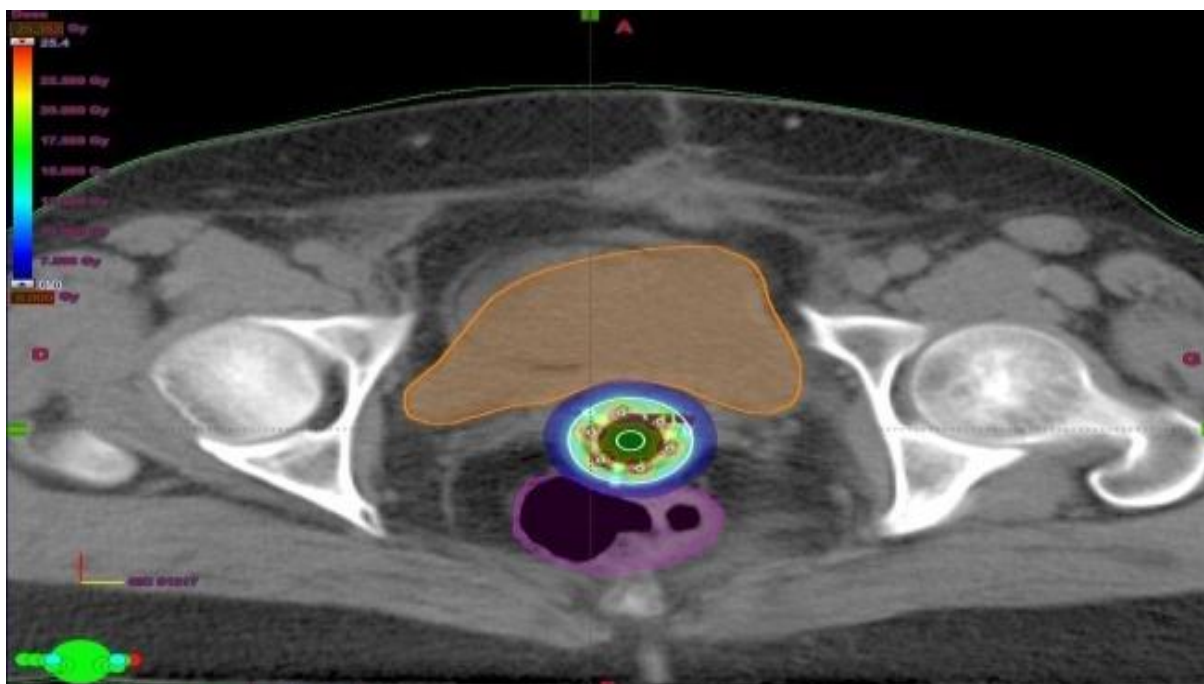


Figure 37 : image prise au sein du service de radiothérapie CHU HASSAN II FES montrant la dosimétrie en 3D de la curiethérapie par l'applicateur Miami

2.3. Toxicités :

2.3.1. Aigues :

Dans notre étude, 13 patientes ont présenté une toxicité aigues reparties comme suite :

Tableau 7 : les complications aigues de la radiothérapie.

Toxicité aigue	Nombre	Pourcentage
Cystite	6	8,6%
Rectite	3	4,3%
Radiodermite	4	5,7%
Aucune	56	81%

1.1.1. Tardives :

Dans notre étude, 8 patientes ont présenté une toxicité tardive reparties comme suite :

Tableau 8 : les complications tardives de la radiothérapie.

Toxicité tardive	Nombre	Pourcentage
Cutanée	3	4,3%
digestive	5	7,2%
Aucune	61	88,4%

3. La chimiothérapie :

Dans notre étude la chimiothérapie a été réalisée en concomitant avec la radiothérapie externe chez 8 patientes, et une radio-chimiothérapie séquentielle chez 6 patiente

Le tableau suivant résume les différents types de chimiothérapie auxquelles nos patientes ont été sujettes :

Tableau 9 : répartition des patientes en fonction du type de chimiothérapie reçue.

Type de chimiothérapie	Nombre	pourcentage
concomitante	8	8,4%
Néo-adjuvante	3	3,1%
Adjuvante	3	3,1%
Non faite	78	82,9%

Tableau 10 : répartition des patientes selon le protocole reçu.

Protocole	Nombre	Pourcentage
Carbo-pacli	9	9,6%
Carbo AUC	2	2%
Cisplatine	2	2%
Carbo-pacli + Gemcitabine + Doxorubicine + Navelbine + Xeloda	1	1%

VI. SUIVI ET ÉVOLUTION :

1. Survie Globale (à 3ans) :

Dans notre étude, la survie globale à 3ans était de 92,6%.

2. Survie Sans Récidive :

La survie sans récurrence à 3ans dans notre étude est de l'ordre de 85%.

3. Métastases avec leurs sites :

12 patientes ont présenté des métastases avec un pourcentage de 12,7%, dont 5,2% étaient pulmonaire 4,3% carcinose péritonéale, et 3,2% hépatique.

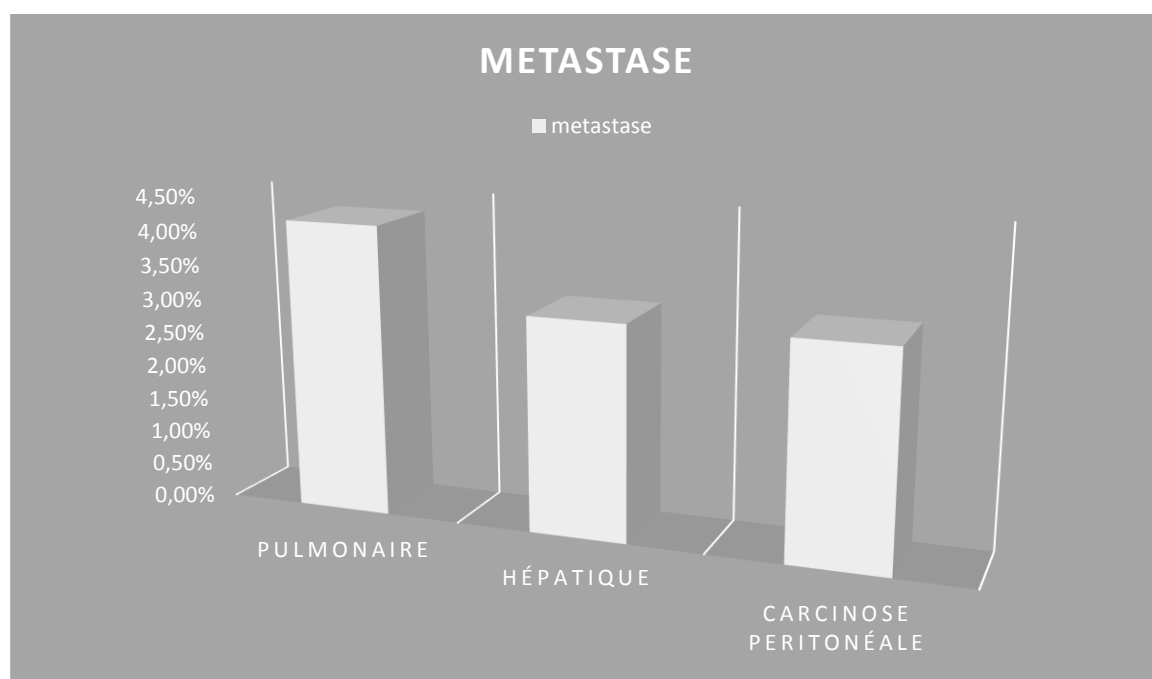


Figure 24 : répartition des patientes selon le type de métastases

Métastases	Nombre	Pourcentage
Présentes	12	13%
Absentes	80	84%
Non précisée	2	2,1%

Tableau 11 : Répartition des patientes métastatiques et non métastatiques.

4. Délai de survenue des Métastases :

Le délai de survenue de métastases est le délai entre la date de fin de radiothérapie et la date de découverte de métastases .Ce dernier joue un rôle pronostique important.

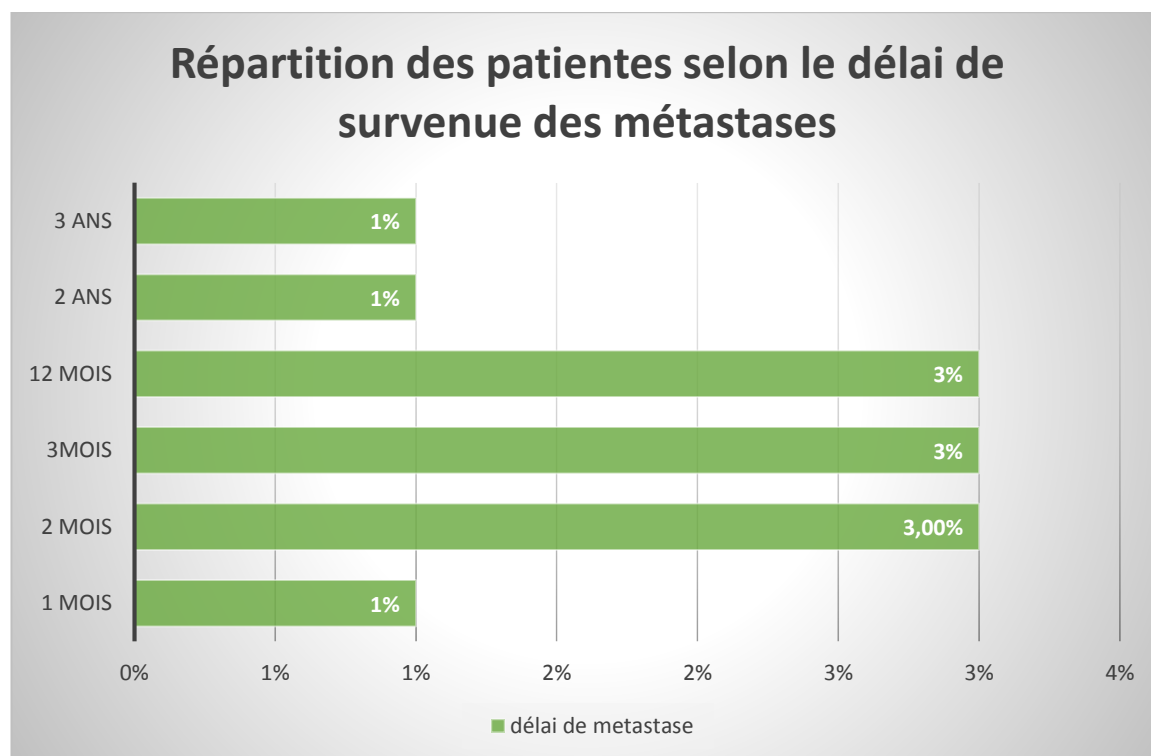


Figure 25 : Repartition des patientes selon le délais de survenue des metastases

5. Récidives et progressions tumorales avec leur site :

Le délai de survenue des récidives est le délai entre la date de fin de radiothérapie et la date de découverte de métastases. Ce dernier joue un rôle pronostique non négligeable.

Lorsque ce délai est inférieur à 6 mois on parle dans ce cas de progression tumorale.

Tableau 12 : Répartition des patientes selon la survenue de récidives ou de progressions tumorales.

Progression / récidives	Nombre	Pourcentage
Progression tumorale	5	5,3%
Récidive	7	7,4%
Absence	80	84%
Non précisée	2	2,1%

6. Décès :

Dans notre série, on note le décès de 5 patientes, soit 5,3%

Tableau 13 : Répartition des patientes selon le taux de décès.

Décès	Nombre	Pourcentage
Oui	5	5,3%
Non	87	92,6%
Non précisée	2	2,1%

DISCUSSION

I. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE :

1. Fréquence :

Les cancers du corps utérin y compris les cancers de l'endomètre et les sarcomes utérins sont les cancers gynécologiques pelviens les plus fréquents chez la femme dans le monde entier, ils se développent chez environ 142 000 femmes par année [20,21,22,23].

L'incidence varie selon les régions, elle ne cesse de croître là où le niveau socio-économique est élevé ; elle est dix fois plus élevée en Amérique du Nord et en Europe que dans les pays en voie de développement [20,24].

En 2012 aux États-Unis, on a estimé à 47130 le nombre de nouveaux cas de cancer de l'endomètre et ce dernier a été responsable de 8010 décès. En France, le cancer de l'endomètre est le 5^{ème} cancer féminin en termes d'incidence avec 6560 nouveaux cas estimés en 2010 [25].

En Europe, le cancer de l'endomètre occupe la troisième place après le cancer du sein et les cancers colorectaux, avec une incidence de 13,6 pour 100 000 habitants [26,27,28,29].

Les taux les plus bas sont observés en Inde et l'Asie du Sud, quoi qu'il y ait une augmentation ces dernières années [30,31].

L'incidence de chaque type histologique des cancers utérins est diversement estimée par les auteurs, mais la plupart les classifie par ordre d'incidence décroissante comme suit : Les adénocarcinomes (70%), les léiomyosarcomes (25 à 30%), les SSE (10 à 15%), les adénosarcomes (8%) et enfin les tumeurs inclassables [20,21]. En général les adénocarcinomes et les LMS sont les plus décrits

Au Maroc, et selon les données du registre des cancers de la région du grand Casablanca, le cancer du corps de l'utérus occupe la septième position parmi les cancers chez la femme, et la quatrième position parmi les cancers gynéco-mammaires

après le cancer du sein, du col utérin et de l'ovaire, avec une incidence de 2,82 cas pour 100 000 habitants [32]

3. Facteurs de risque :

2.1. Age :

Habituellement le cancer du corps utérin touche la femme âgée [33,34]. D'après les différentes séries, la moyenne d'âge se situe aux alentours de 60 ans [35,36,37,38,39].

Le taux d'incidence augmente avec l'âge, pour atteindre un pic de fréquence entre 40 et 74 ans.

Dans notre série, la moyenne de nos patiente était de 61 ans, avec des extrêmes d'âge allant de 36 à 96 ans.

Tableau 14 : Moyenne d'âge rapportée par quelques études

Série	Nombre	Âge moyen	Âges extrêmes
CUTILLO [37]	39	62	33-79
STEFANSSO [39]	237	64	33-86
ORESCOVIC [38]	136	60	36-82
BELKOUK [35]	54	57	41-80
CHERKAOUI [42]	18	59	45-74
Notre série	94	61	36-96

2.2. Statut hormonal :

La fréquence maximale du cancer du corps utérin se situe à la période post-ménopausique [20,30,34,41]. Dans notre série 88% des patientes étaient ménopausées. Le cancer de l'endomètre est un cancer hormonodépendant, et la plupart des facteurs de risque peuvent être expliqués par une exposition longue et prolongée aux oestrogènes [21,22,23,41,43,44].

Pour la plupart des auteurs, une ménopause tardive constitue un facteur de risque déterminant, alors que la précocité de la ménarche ne semble pas jouer un rôle dans le risque de survenue du cancer de l'endomètre [21,41].

Le syndrome des ovaires polykystiques et les tumeurs oestrogéno-sécrétantes (tumeurs de la granulosa) sont plus délétères.

La prévalence peut atteindre 20% dans ce type de population [22,45].

L'utilisation d'une contraception orale combinée diminue le risque de cancer utérin, tandis que l'utilisation d'une contraception orale séquentielle était associée à une augmentation du risque d'au moins deux fois [4, 29]. [21,46].

Le traitement hormonal de la ménopause (TSH) augmente le risque du cancer utérin, si un progestatif n'est pas donné au moins dix jours [20,22,23].

L'utilisation prolongée de tamoxifène était incriminée dans la survenue du cancer de l'endomètre chez les femmes traitées pour un cancer de sein [20,21,22,23,28].

Le tamoxifène est un antioestrogène utilisé pendant de longues années comme traitement hormonal adjuvant du cancer du sein. Il est connu, depuis longtemps, comme inducteur de tumeurs épithéliales malignes du corps utérin (par l'effet oestrogène like). Mais celles-ci sont réputées de bon pronostic. Récemment, la Food and Drug Administration (FDA) [31] a lancé un avertissement sur un nouveau risque du tamoxifène dans la survenue des sarcomes utérins (par l'effet oestrogène like). Celui-ci est estimé à 17/100000 femmes exposées à ce traitement. Depuis sa commercialisation en 1978, 170 cas de sarcomes utérins après une hormonothérapie par le tamoxifène ont été rapportés dans la littérature ; les 3/4 sont des adénocarcinomes, survenant après une prise prolongée de tamoxifène [31,32,33,34,35,36,37,38].

Tableau 15 : répartition des patientes selon le statut hormonal.

Séries	Pourcentage des femmes ménopausées
Rose [57]	75%
R. Ouédraogo–Tiendrébéogo [56]	89,5 %
S. Felix et al [58]	86%
N.J.P. Engbang [59]	79,69%
Notre série	88%

2.3. Parité :

le cancer de l'endomètre est plus fréquent chez les femmes nulligeste [48]. Selon la plupart des auteurs [49] une femme sur quatre au moins atteinte de cancer de l'endomètre est nulligeste. Il est important de tenir compte de certains antécédents : nulliparité, ménopause tardive (oestrogenie persistante), règles irrégulières et la stérilité.

La puberté précoce, la ménopause tardive, la nulliparité, qui augmentent la durée d'exposition aux estrogènes endogènes, sont des facteurs de risque classiques de cancer de l'endomètre. À l'inverse, la multiparité est un facteur protecteur dont l'impact est conditionné à la fois par le nombre de grossesses et par l'âge. Ainsi, la réduction du risque de cancer de l'endomètre serait de 70 % pour plus de 3 grossesses menées à terme [50], et chaque nouvelle naissance audelà se condenserait associée à une réduction supplémentaire du risque de 10% [51] .Par ailleurs, les grossesses tardives auraient un effet protecteur plus marqué.

Dans le travail de Setiawan et al., la réduction du risque associée à la multiparité était observée à la fois pour les tumeurs de type 1 et pour les tumeurs de type 2 respectivement pour une multiparité plus 4 .il a révélait que les femmes qui accouchent à 40 ans ou plus ont un risque diminué de 44% de cancer de l'endomètre, par rapport aux femmes qui ont leur dernier enfant dans la vingtaine [52].

L'âge tardif des premières règles est également un facteur endogène protecteur vis-à-vis des 2 types de cancers de l'endomètre en cas de premières règles à plus de 15 ans pour les tumeurs de type 1 et de type 2 [47]. L'effet des fausses couches, des interruptions volontaires de grossesse et des traitements de l'infertilité sur le risque de cancer de l'endomètre est controversé.

Dans notre étude, 77 patientes sont multipares soit 82%, et 17 sont nullipares soit 18%.

Tableau 16 : répartition des patientes selon la parité (%)

Séries	Nombre de patientes	Nullipare (%)	Multipare (%)
Cécile Loaec [55]	20	35	65
R. Doghri et al [54]	62	25	75
Soliman et al [53]	188	54	46
Notre série	94	18	82

2.4. Obésité :

Elle est mesurée par l'indice de masse corporelle (IMC) et a été retrouvée comme facteur augmentant l'incidence des cancers de l'endomètre, quel que soit le type histologique, dans de nombreuses études. Le risque est multiplié par 1,4 pour les femmes modérément obèses (IMC = 25-29) et par 2,5 pour une obésité importante (IMC \geq 30). Cette élévation du risque est probablement liée à l'augmentation du stockage d'œstradiol dans le tissu graisseux. Le risque varie également en fonction de l'âge où se produit l'obésité : plus celle-ci est tardive, plus les risques s'élèvent d'une valeur du RR de 2 vers 25 ans à 4 vers 65 ans. On retrouve également une augmentation du risque chez les femmes diabétiques de type 2 avec obésité.

Dans le cadre d'une analyse, Cust et coll. ont démontré que l'activité physique exerçait un effet protecteur tangible en ce qui concerne le cancer de l'endomètre [60].

Il existe une relation robuste avec l'IMC puisque le risque est multiplié par trois pour $IMC > 29$ par rapport $IMC < 23$. Une diminution du risque de cancer de l'endomètre est constatée chez les patientes ayant perdu du poids de façon durable [61].

L'incidence des cancers de l'endomètre incluant les sarcomes est augmentée chez les femmes obèses. L'obésité affecte négativement le taux de mortalité alors que l'activité physique l'améliore [62].

Une association l'obésité et le cancer de l'endomètre a été étudié par BJORGE et al [63], l'étude est menée sur un million de femmes norvégiennes, ayant conclu que les femmes en surpoids et obèses étaient respectivement 1,26 et 1,94 fois plus susceptibles de développer un cancer de l'endomètre par rapport aux femmes de poids normal sur un suivi de 25 ans. L'augmentation du risque était plus prononcée pour les tumeurs de type I, mais aussi pour les tumeurs de type II, les sarcomes et les tumeurs mixtes. Le RR global du cancer de l'endomètre associé à une augmentation de 10 cm de la taille était de 1,09, et était surtout observé pour les tumeurs de type I.

MCCULLOUGH et al [64] a rapporté aussi qu'un IMC de 30 Kg/ m² ou plus était significativement associé au développement de CE.

Une étude réalisée au CHU de Nantes ou à l'institut cancérologie de l'ouest traitées pour cancer de l'endomètre ayant trouvée 27 % étaient obèses avec un IMC entre 30 à 38 kg/m² [65].

L'incidence de l'obésité chez nos patientes est de 35,8%. Avec un indice de masse corporelle compris entre 32,2 et 43,4, avec un IMC moyenne à 36,1.

Tableau 17 : obésité et cancer de l'endomètre dans différentes séries .

Séries	Obésité en %
Kerdaniel CHU de Rennes	31,4%
Loaec[65] CHU de Nantes	27%
Linkov et Taioli[66] University of Pittsburgh	20.82%
Notre série	35,8%

2.5. Diabète :

Le diabète constitue également un facteur de risque, puisque l'hypercorticisme est accru par l'hyperinsulinisme, ce qui trouble le métabolisme des œstrogènes [67]. Dans notre série 11 patientes étaient diabétiques soit un taux de 11,5%.

2.6. Hypertension artérielle :

L'hypertension artérielle est considérée comme un facteur de risque du cancer de l'endomètre [33,68]. Ils étaient fréquemment associés [21,69]. En effet, dans notre série 9 patientes étaient hypertendues soit 9,4 %.

Dans une étude menée par TahiraY.Malik [70], l'incidence de l'hypertension artérielle était élevée chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre.

2.7. Pathologies utérines associées : [70]

Les femmes qui présentent une hyperplasie atypique de l'endomètre ont un risque de 23% de présenter un cancer de l'endomètre [71].

La progression de l'hyperplasie atypique vers le cancer est difficile à établir de façon certaine, elle est liée à l'état d'hyperoestrogénie relative (de la péri ménopause aggravée par l'obésité) ou réel (prescription d'œstrogènes seuls).

Au plan biomoléculaire, beaucoup de gènes sont impliqués dans la carcinogénèse endométriale, les principaux étant les deux gènes suppresseurs de tumeur PTEN et p53, les mutations de K-ras, de bétacaténine et l'instabilité des microsatellites [21,28,72,73].

La transformation carcinomateuse des polypes de l'endomètre a également été rapportée, surtout après la ménopause [69,74].

Ces polypes à partir des quels naissent les cancers de l'endomètre sont appelés des "polypes cancers" [74].

Le développement du cancer de l'endomètre sur des foyers d'adénomyose, quoique rare, était illustré de nombreuses fois dans la littérature, surtout chez des femmes sous traitement hormonal de la ménopause [75].

Les fibromes utérins étaient rarement associés au cancer de l'endomètre [20,76].

Dans notre étude, une seule patiente a été opérée pour myome utérin.

2.8. Hérédité :

Les antécédents familiaux du cancer de l'endomètre ou de cancer ovarien étaient rapportés comme augmentant le risque du cancer de l'endomètre (4).

Pour LEBOUEDEC [77], les études précédentes avaient objectivé un nombre d'association cancer du corps utérin, cancer du sein plus élevé que ne le voudrait le hasard.

Le risque encouru de développer un cancer du sein après cancer de l'endomètre est multiplié par 1,2 à 2. Vice versa le risque encouru de développer un cancer de l'endomètre après un cancer du sein est multiplié par 1,4 à 2.

Le syndrome de Lynch de type II identifie un groupe de patientes porteuses de cancer héréditaire colorectal sans polypose, et qui étaient à risque de développer des cancers de l'endomètre, du sein et de l'ovaire [21,41].

Le profil cytogénétique des cancers utérins a fait l'objet de plusieurs publications. Les auteurs ont noté une fréquence des aberrations chromosomiques, notamment, sur les chromosomes 1, 7, et 11 qui pourrait être impliquées dans l'initiation et la progression de ces tumeurs. Certaines de ces anomalies pourraient

être spécifiques à des types histologiques [28,29]. Mais ces résultats sont, statistiquement, non significatifs. Car les études effectuées concernaient des séries courtes.

Dans notre étude, 6 patientes ont présenté des antécédents de cancer familiaux dans la famille.

II. ÉTUDE CLINIQUE :

1. Signes révélateurs :

Les métrorragies constituent le maître symptôme, elles s'observent dans plus de 90% des cas (13, 24). **Dans notre étude, 88% de nos patientes avaient consultés pour des métrorragies, 88% étaient ménopausiques.** La probabilité que le cancer de l'endomètre soit responsable des métrorragies dépend de l'âge de la patiente : 10% à 50 ans, 18% à 60 ans, 32% à 70 ans et 55% à 80 ans [21,56].

Les douleurs pelviennes traduisent un stade avancé de la maladie [22,30]. **Dans notre étude, ce signe était présent chez 20% des patientes.**

Les signes fonctionnels peuvent parfois comprendre des leucorrhées. **Dans notre série 22% des patientes avaient des leucorrhées.**

Les signes généraux sont généralement absents du fait de la précocité du diagnostic de cette maladie.

Les signes de diffusion de l'infection endométriale sont parfois révélateurs du cancer qui leur a donné naissance : paramérite douloureuse, annexites de la femme âgée, cystites et à un stade plus avancé, sigmoïdo-rectite.

Le cancer de l'endomètre peut aussi être découvert à l'occasion de douleurs pelviennes pouvant être à type de pesanteur, à cause de l'extension locorégionale de la tumeur, ou alors des douleurs en rapport avec une infection endométriale.

Tableau 18 : les manifestations cliniques les plus fréquentes dans différentes séries

série	Fréquence de MPM	Leucorrhées	Douleurs abdominales
Ouédraogo en Burkina Faso [56]	87,4%	17%	19%
B.L.NAYAK et al inde[79]	80%	25%	23%
BENITO et al en Espagne [22]	90,2%	20,4%	13%
Engbang ,Cameroun[78]	89,28%	29,1%	11%
Notre série	88%	22%	20%

2. Examen clinique :

A l'examen clinique, on peut observer une altération de l'état général ou encore un syndrome anémique chronique dû à la déplétion sanguine prolongée (inconstants).

On peut également objectiver un surpoids ou une obésité, une masse abdominale, une sensibilité ou une défense abdominale.

L'examen au spéculum permettra de mettre en évidence l'origine endo-utérine du saignement, d'éliminer un cancer invasif de l'exocol pouvant être à l'origine des métrorragies, d'éliminer les autres causes de métrorragies telles que les causes vaginales, de pratiquer un FCV complémentaire à la recherche d'atypies cytonucléaires afin d'éliminer un cancer du col utérin, principal diagnostic différentiel du cancer de l'endomètre à l'étape clinique, de mettre en évidence parfois un polype « symptomatique » de l'atteinte néoplasique profonde et enfin de réaliser une biopsie d'endomètre à l'aide d'une pipelle de Cornier ou d'une canule de Novack.

Toucher vaginal : la taille, la consistance et la mobilité du corps et du col de l'utérus sont étudiés.

• Toucher rectal : un envahissement des paramètres et une carcinose du cul-de-sac de Douglas sont recherchés. [80]

L'exploration des aires ganglionnaires, la palpation du foie, la recherche d'une ascite, l'examen des seins sont systématiques.

Dans les stades très avancés, on peut retrouver une hépatomégalie ou des nodules du foie, ou des adénopathies surtout au niveau inguinal.

III. ÉTUDE PARACLINIQUE :

Une fois l'examen clinique réalisé, un bilan para clinique devient indispensable pour affirmer le diagnostic et apporter le maximum de précision sur le stade du cancer de l'endomètre afin d'adopter le traitement adéquat.

1. Échographie :

1-1 Échographie pelvienne :

C'est le premier examen à réaliser [81], comprendra un temps d'exploration sus pubienne et endovaginal. Sa facilité de réalisation, sa meilleure résolution et son innocuité permettent entre les mains d'un opérateur entraîné, une mesure plus fiable de l'épaisseur de l'endomètre [82].

Selon certains auteurs [83,84], une épaisseur de l'endomètre mesurant moins de 4mm en dehors d'une prise de THS exclut généralement le cancer. D'autres [82,85] pensent qu'avec une valeur seuil de 5mm comme épaisseur anormale de l'endomètre, peu de cancers de l'endomètre seront manqués (<1%), chez la femme ménopausée avec prise de THS, le risque est quand l'épaisseur >8mm.

On retiendra donc en faveur d'une lésion néoplasique les éléments suivants :
[82,85]

- Une épaisseur de l'endomètre supérieur à 5mm.
- Un endomètre cétogène hétérogène avec des plages hypoéchogènes surtout si les contours sont irréguliers.

- La présence de vascularisation anarchique intra cavitaire.

Selon M Bazot, l'épaisseur de l'endomètre est supérieure à 4 mm, l'échographie permet de découvrir chez les femmes ménopausées présentant un saignement anormal, une pathologie (bénigne ou maligne) avec une sensibilité de 89 % à 97 % et une spécificité de 83 % à 74 %.

Plus l'épaisseur de l'endomètre mesurée en échographie est importante, plus le risque de cancer est élevé, pour une épaisseur d'endomètre supérieure à 15 mm, on peut évoquer le diagnostic de cancer avec une sensibilité de 88% et une spécificité de 81%, mais il existe des zones de chevauchement. Les autres signes évocateurs de cancer en échographie sont la présence d'un endomètre échogène hétérogène avec des plages hypo échogènes, aux contours irréguliers et la présence d'une hyper vascularisation endométriale ou sous-endométriale [86].

Dans le groupe de femmes à haut risque, c'est-à-dire celles dont l'épaisseur de l'endomètre est égale ou supérieure à 5 mm, une évaluation de la morphologie de l'endomètre et de la vascularisation à l'aide d'une échographie à échelle de gris et Doppler avec ou sans utilisation supplémentaire de la sono hystérogaphie peuvent être utilisés pour affiner l'estimation du risque de pathologie et, en particulier, du risque de cancer de l'endomètre [87].

L'exploration de l'endomètre est réalisée par voie endovaginale, précédée, comme pour tout examen échographique pelvien, du premier temps sus pubien. L'étude de l'endomètre se fait dans les plans sagittal et axial, mais la mesure de l'épaisseur de l'endomètre est réalisée dans le plan sagittal, comprenant les deux feuillets de l'endomètre (double épaisseur de l'endomètre) ; cette mesure est réalisée là où l'endomètre apparaît le plus épais, perpendiculaire à la ligne médiane de l'endomètre. [88]

Si l'endomètre est épaissi de manière asymétrique, les plus grandes épaisseurs d'endomètre antérieur et postérieur doivent également être indiquées séparément. [87]

Pendant la phase proliférative, l'endomètre est hypo-échogène et son épaisseur varie de 3 à 8 mm.

Pendant la phase sécrétoire, l'endomètre est hyperéchogène (contenu glandulaire) avec un halo hypo-échogène sous-endométrial, son épaisseur maximale est de 12 mm. Chez la patiente ménopausée, ne prenant pas de traitement hormonal substitutif, l'endomètre ne devra pas excéder une épaisseur de 5 mm. En cas de traitement oestroprogestatif continu, il est normalement inférieur à 8 mm en cas de traitement oestroprogestatif séquentiel, 8 mm en phase proliférative et 15 mm en phase sécrétoire. [90]

Classiquement chez des patientes obèses, l'endomètre a une épaisseur qui peut être majorée de 1 à 2 mm. [91]

L'échogénicité de l'endomètre doit être définie comme étant « uniforme ».

L'échogénicité est définie comme « non uniforme » si l'endomètre apparaît hétérogène, asymétrique ou kystique.

La ligne médiane de l'endomètre est définie comme « linéaire » si une interface droite hyperéchogène de l'endomètre est visualisée, comme « non linéaire » si une interface hyperéchogène ondulée est vue, et comme « irrégulière » ou comme « non définie » en l'absence d'une interface distincte

Les avantages de l'échographie sont une large disponibilité, un faible coût, un temps d'examen court, la non invasivité incluant l'absence de rayonnement ionisant, ni de produit de contraste. [92]

La reproductibilité de la mesure de l'épaisseur de l'endomètre par échographie transvaginale s'est avérée très précise dans les études portant sur des femmes présentant des saignements post-ménopausiques pour des examinateurs expérimentés. [93]

Néanmoins, elle est examinateur-dépendante. De plus, l'obésité affecte aussi la qualité de l'image. En effet, la graisse intra-abdominale, place souvent l'utérus dans une position verticale, ce qui rend la visualisation de l'endomètre plus difficile. [91] Cela peut parfois être surmonté soit en utilisant la main libre pour incliner manuellement l'utérus ou pour déplacer la sonde, afin d'évaluer l'endomètre d'un angle plus favorable. [92]

Plusieurs études ont montré que l'échographie transvaginale dans les mains d'examineurs expérimentés pouvait être aussi bonne que l'IRM pour identifier correctement l'infiltration du cancer du myomètre par 50% et l'infiltration du stroma cervical. [89]

L'échographie est le premier examen complémentaire réalisé chez 95% de nos patientes dans notre étude. elle a objectivé une image intra cavitaire dans 63 % des cas avec une augmentation du volume utérin dans 33 % des cas, et un épaissement irréguliers de la muqueuse endométriale dans 45 % des cas.



Figure 38 : Échographie pelvienne, coupe sagittale montrant un épaississement mesuré à 32 mm : ADK endométrioïde.

1-2 Le Doppler :

L'exploration échographique de l'endomètre devrait toujours être couplée au Doppler pour avoir une meilleure caractérisation de la vascularisation tumorale. Le contenu en couleur de l'endomètre peut être noté à l'aide du score de couleur IOTA (Analyse de la tumeur ovarienne internationale) [94]. Le score de couleur est une évaluation semi-quantitative subjective de la quantité de flux sanguin présent : un score de couleur de 1 est attribué lorsqu'aucun signal de flux de couleur reflétant le flux sanguin ne peut être trouvé dans l'endomètre, un score de 2 lorsque la couleur minimale peut être détectée, un score de 3 en présence de couleur modérée et de 4 en cas de détection d'une couleur abondante

Dans notre série, les résultats du Doppler ont été rapportés chez 34 patientes, et dans les 34 on note une hyper vascularisation.

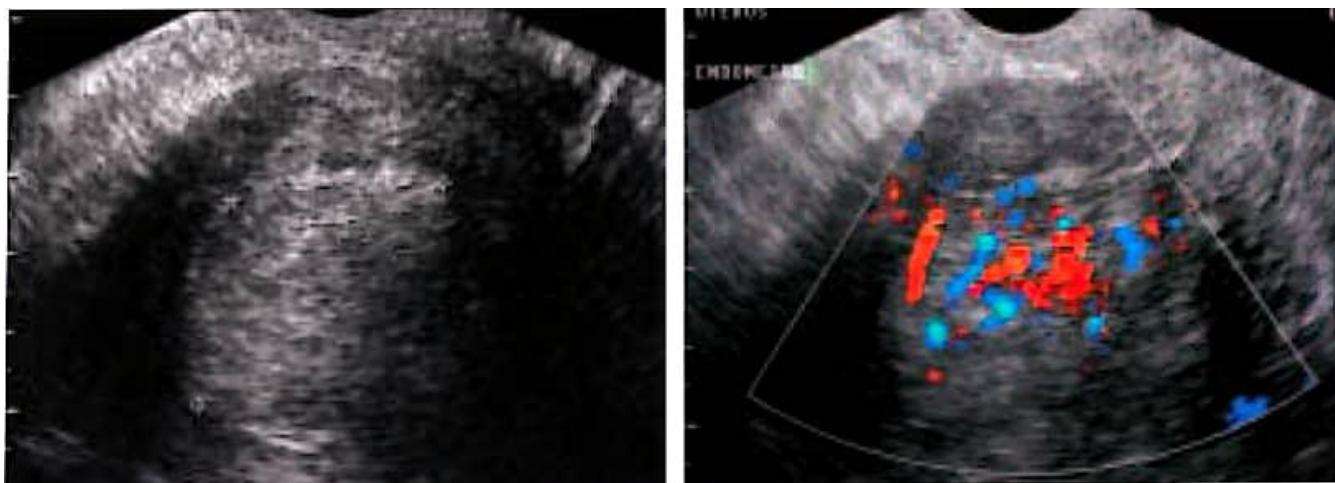


Figure 39 : ADK de l'endomètre. Épaississement échogène hétérogène de l'endomètre, avec une hypervascularisation



Figure 40 : vascularisation anormale en Doppler énergie.

1-3 Echographie 3D :

L'échographie 3D peut être un complément utile à l'échographie endovaginale et à l'hystérosonographie dans la caractérisation des anomalies au sein de la cavité utérine, y compris la localisation d'anomalies focales avant la biopsie dirigée. Elle a la capacité de reconstruire n'importe quel plan de coupe dans des orientations qui ne peuvent pas être obtenues directement à l'aide d'une échographie 2D standard et hystérosonographie. Dans une étude de Benacerraf et al, l'échographie 3D de l'utérus était supérieure par rapport à l'échographie pelvienne standard à deux dimensions chez 24% des patients et jusqu'à 39% chez les patientes avec une épaisseur de l'endomètre ≥ 5 mm.

Récemment, l'angiographie Doppler 3D associée à une échographie endovaginale est devenue un nouvel outil de diagnostic pour évaluer les profils vasculaires dans l'endomètre anormal et volume de l'endomètre. Bien que certains préconisent son utilité potentielle pour permettre la différenciation entre causes bénignes et malignes d'un endomètre épaissi d'autres ne la trouvent pas supérieur à la capacité diagnostique de l'échographie standard [95].

Dans notre série, l'échographie 3D n'a pas été pratiquée vu sa non disponibilité au service. Néanmoins, dans la majorité des cas, l'échographie en 2D couplée à l'écho-Doppler sont suffisantes, surtout en la présence d'un opérateur expérimenté.

2. l'hystérosonographie :

L'hystérosonographie de contraste (HCO), également appelée sonohystérogaphie, est une technique de diagnostic consistant à faire une échographie avec infusion intra-utérine simultanée d'une solution de contraste telle qu'une solution saline ou par perfusion sur gel-gel (SIG) [91]. Celle-ci agit comme un produit de contraste négatif et permet une meilleure visualisation de la cavité utérine et de l'endomètre.

La perfusion de contraste est réalisée au moyen de cathéters pour inséminations intra-utérines [91], cathéters utérins en silicium avec ballons, ou sondes gastriques pour nouveaux-nés [93] ainsi que diverses autres formes de cathéters.

La création de l'interface liquidienne entre les deux faces de l'endomètre permet une meilleure visualisation de l'invasion myométriale. Le temps hystérosographique apparaît particulièrement intéressant chez les patientes pour lesquelles il existe une mauvaise visualisation de l'endomètre par voie endovaginale.

L'hystérosographie est plus performante lorsqu'elle est effectuée en phase folliculaire car un nombre moins élevé de faux positifs a été relaté en cette période du cycle menstruel [91]. Elle échoue chez environ 7% des femmes, le plus souvent chez les femmes ayant une sténose cervicale [92].

Dans environ 8 à 10% des procédures, le sérum physiologique peut être insuffisant.

Ceci est généralement dû à un reflux de solution saline et à une distension ou remplissage inadéquat de la cavité de l'endomètre [91].

L'utilisation du gel au lieu de la solution saline (SIS) diminue le reflux et produit un remplissage plus stable de la cavité utérine [93].

Un remplissage stable de la cavité utérine est particulièrement important pour la sonographie en contraste 3D.

Il est important de noter qu'il n'y a pas d'étude ayant lié de manière formelle l'hystérosographie à la dissémination de cellules cancéreuses dans la cavité péritonéale.

Dans notre série, l'hystérosographie n'a jamais été pratiquée, bien qu'elle soit une technique simple, peu coûteuse et non invasive. Sa contribution dans l'évaluation de l'invasion myométriale et dans la caractérisation de l'épaississement endométrial ainsi que sa facilité de reproduction devraient faire qu'elle soit plus développée et pratiquée au sein de notre CHU.

3. L'hystérocopie :

La biopsie sous hystérocopie reste le Gold standard pour le diagnostic positif du cancer du corps utérin. La cavité utérine est visualisée endoscopiquement et le matériel tissulaire est recueilli pour examen histologique sous contrôle visuel. [96]

- **Avantage :**

L'échantillonnage de l'endomètre avec l'utilisation de l'hystérocopie est plus précise dans le diagnostic du cancer par rapport à la dilatation et curetage utérin [97]

C'est une technique peu invasive. Le procédé est considéré par de nombreux auteurs comme simple et sûr. L'hystérocopie a une bonne spécificité et sensibilité dans la détection des cancers de l'endomètre.

- **Inconvénients :**

Plusieurs auteurs ont souligné que l'hystérocopie pouvait provoquer la relocalisation néoplasique des cellules à travers les trompes de Fallope jusqu'à la cavité péritonéale (92) En effet, l'introduction de gaz ou de liquide à haute pression utilisé pour distendre la cavité utérine pendant l'hystérocopie pourrait théoriquement faciliter la propagation des cellules tumorales malignes dans la cavité péritonéale.

Dans une grande méta-analyse de près de 3000 femmes diagnostiquées cancer de l'endomètre, Chang et al. [97] ont trouvé que l'hystérocopie pourrait augmenter le risque d'insémination de cellules néoplasiques dans la cavité péritonéale.

Les résultats de cette méta-analyse a également indiqué que le risque de métastases était associé à l'utilisation de liquides, et surtout chez les femmes avec des stades avancés du cancer de l'endomètre. [100]

Il convient également de noter que de nombreuses études [98,99] ont observé une diminution significative du nombre de cellules endométriales dans la cavité abdominale après application pression de liquide inférieure, <70 mm Hg, en cours d'hystérocopie.

Par conséquent, l'hystéroskopie reste une méthode diagnostique sûre. Elle doit être utilisée à des pressions basses pour éviter l'insémination de cellules néoplasiques dans la cavité péritonéale et uniquement en cas de stade précoce [100].

L'hystéroskopie a été réalisé chez 88 de nos patientes soit 94%. Elle a été réalisée sous anesthésie générale. Elle a montré des images suspectes ayant nécessité d'être complétées par des biopsies.

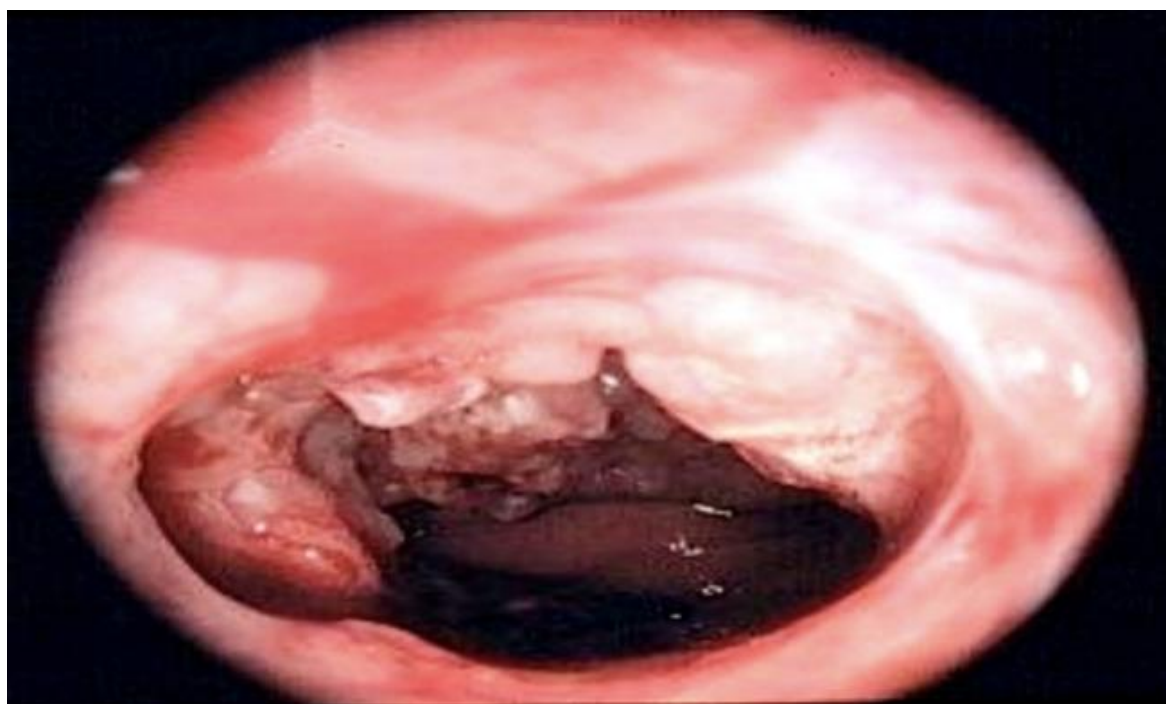


Figure 41 : Hystéroskopie montrant un néo de l'endomètre avec histologie en faveur d'un carcinosarcome.[101]

4. Curetage Biopsique de l'endomètre :

Les prélèvements endométriaux peuvent être réalisés à l'aveugle de façon isolée ou enfin d'hystérocopie. La biopsie endométriale à la pipelle de Cornier est l'outil le plus performant pour réaliser une biopsie d'endomètre en consultation, avec une sensibilité et une spécificité respectivement de 91% et 80%.

La biopsie endométriale sous contrôle hystérocopique est souvent évoquée, mais son efficacité n'a pas été évaluée. Elle permet un prélèvement orienté lorsqu'il existe une anomalie localisée. L'hystérocopie diagnostic en ambulatoire ou en consultation est sécurisée, avec un très faible taux de complications. elle reste le gold standard dans l'évaluation de cancer de l'endomètre [102].

L'examen histologique des débris ramenés par curetage permettra non seulement d'affirmer le diagnostic, mais encore d'en préciser le caractère plus ou moins différencié de la tumeur, ce qui a une grande valeur pronostique.

Dans notre série, 80 patientes ont bénéficié de cet examen et il a permis de faire le diagnostic de cancer de l'endomètre dans 90 % des cas. Chez huit patientes , il était non concluant.

V. BILAN D'EXTENSION

1. L'IRM pelvienne :

L'IRM est l'examen de référence pour le cancer de l'endomètre. Cet examen permet la réalisation d'un bilan d'extension locorégionale (pénétration du myomètre, envahissement ganglionnaire, extension cervicale).

La précision de l'IRM varie de 83 à 92 % selon les études pour la stadification du cancer de l'endomètre. C'est le seul examen qui évalue dans le même temps l'extension myométriale, cervicale, annexielle et ganglionnaire locorégionale. L'IRM permet une bonne évaluation de la profondeur de l'infiltration du myomètre ; sa sensibilité variant de 85 à 100 % et sa spécificité de 60 à 100 % pour la détection d'une infiltration et sa sensibilité variant de 63 à 90 % et sa spécificité de 88 à 100% pour l'évaluation de la profondeur de l'infiltration. Elle permet également l'évaluation ganglionnaire avec une sensibilité allant jusqu'à 80 % et une spécificité pouvant atteindre 94% dans certaines études [105].

Cette technique semble être un outil fiable pour l'évaluation de l'envahissement myométrial et l'extension tumorale à distance [106].

L'évaluation par imagerie IRM permet d'envisager la possibilité d'une chirurgie, la nécessité d'une lymphadénectomie pelvienne et/ou lombo-aortique et est donc largement utilisée dans cette indication[107]. Quand le diagnostic de cancer de l'endomètre est posé, l'examen à réaliser pour le bilan préthérapeutique reste une IRM [104].

Les recommandations européennes de radiologie retiennent comme indication de l'IRM dans le cancer de l'endomètre [108].

Une étude de Kinkel [164] comparant l'échographie, la tomodensitométrie et l'IRM comprenant une étude en pondération T2 et une étude dynamique lors de

l'injection de contraste a montré la supériorité de cette dernière pour l'évaluation pré-thérapeutique des cancers de l'endomètre.

L'étude de Buhler [104] a trouvé que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) avait une sensibilité de 83% et une spécificité de 88%, dans la détection d'une invasion myométriale.

D'après les résultats de l'étude de Niang[105], l'imagerie par résonance magnétique (IRM) avait une sensibilité de 92,8% et une spécificité de 88,9%, dans la détection d'une invasion myométriale.

Dans la série de Taieb[110], les résultats sur une lecture des examens associant les 2 types de séquence (T2 et séquences dynamiques) 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 %)

Zamani et al.[111] IRM avait en ce qui concerne la profondeur d'envahissement du myomètre et du col utérin dans les cancers de l'endomètre. une sensibilité, une spécificité de 82,35 % ; 94,59 %

Dans notre série, 63 patientes ont bénéficié d'une IRM pelvienne objectivant :

- - un envahissement de myomètre > 50% chez 27%, soit 25 patientes.
- une extension au col utérin chez 6 des patientes soit 6,4%
- 13 de nos patientes avec un envahissement ganglionnaire soit 14%.

Tableau 19 : Comparaison des différentes études sur la sensibilité, la spécificité, et la fiabilité sur l'évaluation IRM de l'envahissement myométrial, de l'atteinte cervicale et ganglionnaire du cancer de l'endomètre.

IRM									
	invasion myométriale			atteinte cervicale			atteinte ganglionnaire		
	Se %	Sp %	Fiabilité %	Se %	Sp %	Fiabilité %	Se %	Sp %	Fiabilité %
Julie Buhler 2014[104]	60	81	69	40	83	87	11	94	86
Manfredi, et al. 2004[112]	87	91	89	80	96	92	50	95	90
Cabrita, et al. 2008[113]	83	72	77	42	92	81	17	99	89
Ortashi, et al. 2008[114]	87	90	87	19	92		56	86	
Park, et al. 2008[115]	91	33	85				46	88	84
Savelli, et al. 2008[116]	84	81	82	79	87	85			
Antonsen, et al. 2013[117]	87	57	66	29	92	78	59	93	90

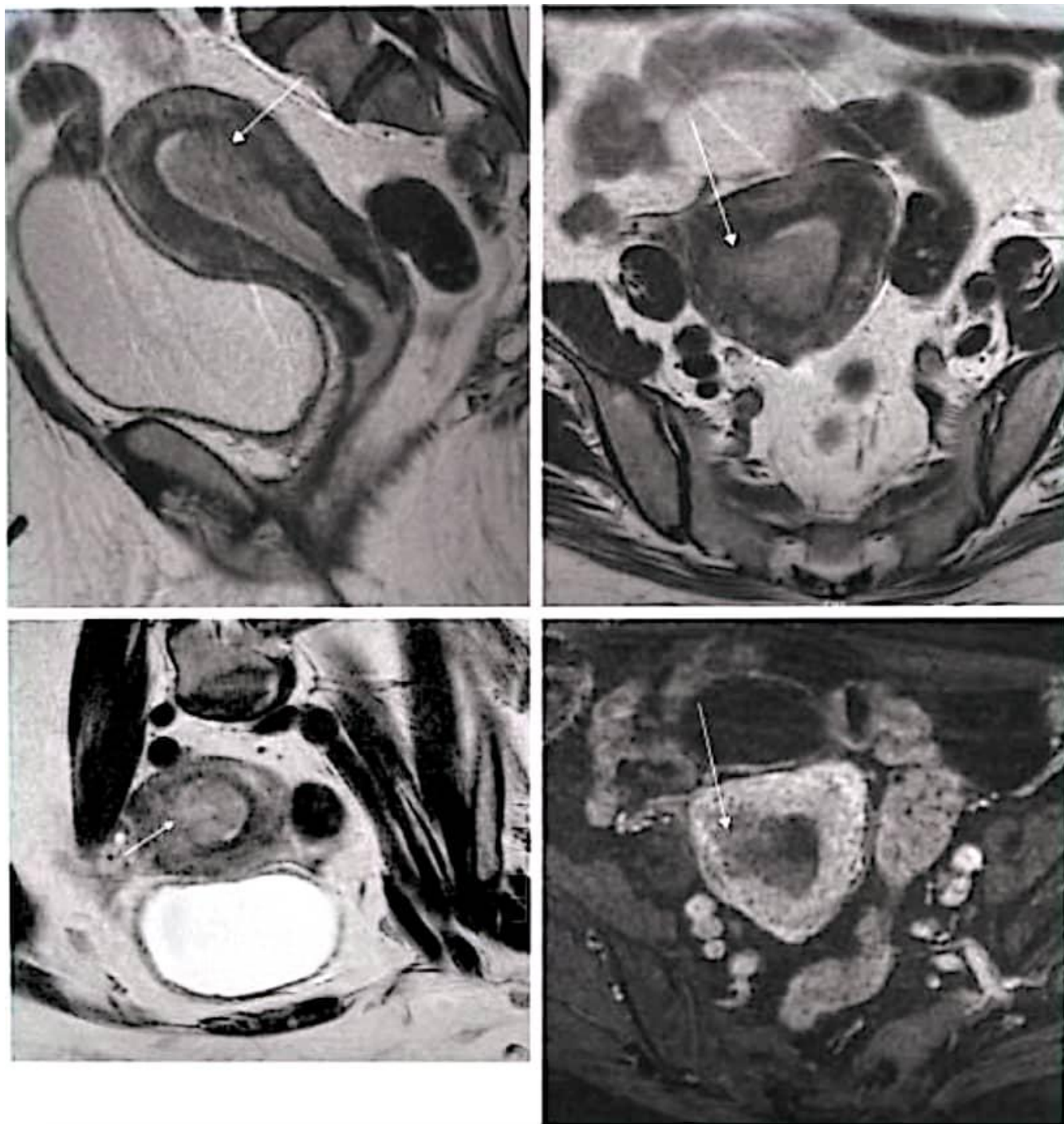


Figure 43 : IRM pelvienne avec des coupes sagittale et axiale T2, et axiale T1 injectée. Adénocarcinome de l'endomètre IB grade 1 (rupture de la zone jonctionnelle avec invasion de + de 50 % de myomètre).

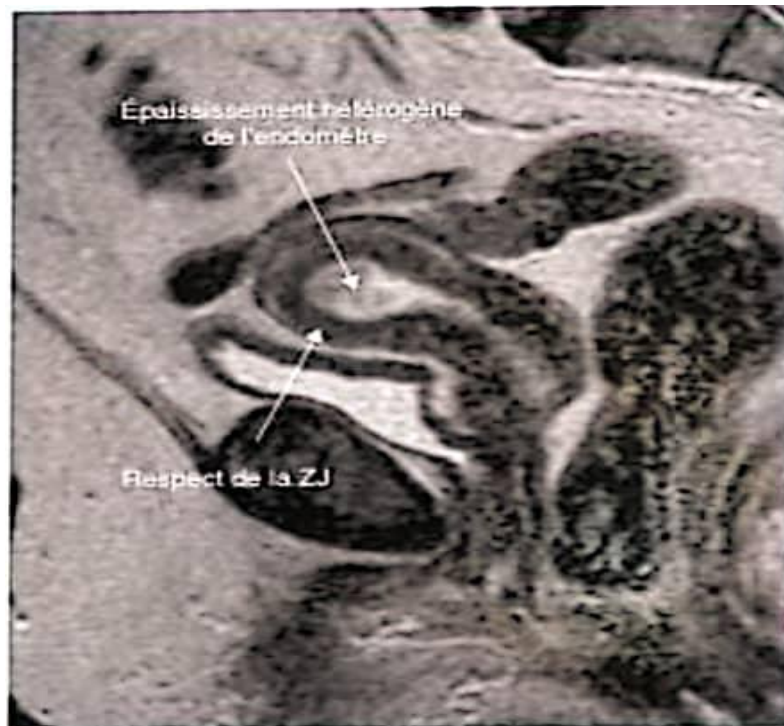


Figure 44 : IRM pelvienne, coupe sagittale T2. Hypertrophie hétérogène de l'endomètre avec respect de la zone jonctionnelle (ZJ) = adénocarcinome endométrioïde IA

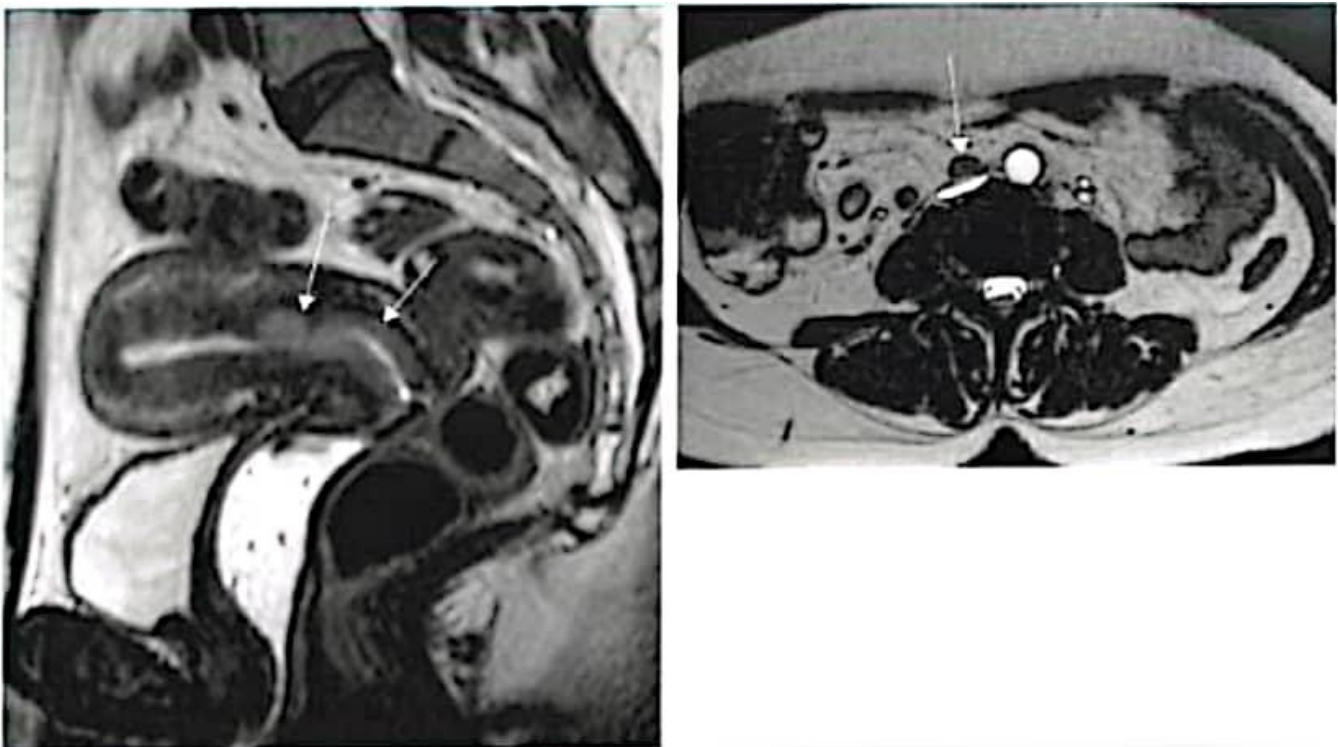


Figure 45 : IRM pelvienne coupe sagittale T2 et axiale T2 rapide. Adénocarcinome endométrioïde de grade III, infiltration du myomètre inférieure à 50 %, extension au col sans atteinte des paramètres, adénopathie pré-cave, classé stade IIIC.

2. Tomodensitométrie :

La TDM du thorax, de l'abdomen et du pelvis avec injection de produit de contraste est largement utilisée en préopératoire pour la détection des métastases ganglionnaires et de la propagation à distance du le cancer de l'endomètre.

Les tumeurs primitives, lorsqu'elles sont visibles au scanner, sont généralement décrites comme légèrement hypodenses par rapport au tissu myométrial avec prise de contraste en périphérie.

Pour l'évaluation de l'invasion locale, la tomodensitométrie injectée a longtemps été considérée comme inférieure à l'IRM et à l'échographie transvaginale en raison de la faible résolution du contraste des tissus mous. Par conséquent, la littérature récente rapportant les performances de diagnostic des paramètres de stadification locale de la tomodensitométrie est donc rare.

La tomodensitométrie est également inférieure au PET-Scan pour la détection de métastases ganglionnaires pelviennes et para-aortiques, avec des sensibilités rapportées pour les métastases ganglionnaires de 29% et 57%, respectivement.

Dans notre étude, une TDM thoraco abdomino-pelvienne a été réalisée chez 66% patientes.

L'examen réalisé en pré-thérapeutique était normal chez 95% des patientes avec absence de toutes lésions métastatique, sauf chez une seule patiente où on a objectivé une métastase pulmonaire.

3. Pet-scan :

La PET-Scan au fluorodésoxyglucose (18F-FDG) associe deux techniques d'imagerie visualisant à la fois les caractéristiques morphologiques et métaboliques de la tumeur, ce qui permet de co-enregistrer les données structurelles et fonctionnelles décrites dans les images fusionnées.

La PET-Scan est de plus en plus utilisé dans le bilan préopératoire de nombreux cancers, y compris les cancers gynécologiques [118,119,120]. Le radiotracteur le plus courant est le FDG, un analogue du glucose qui s'accumule de préférence dans les tissus malins en raison de son taux de glycolyse plus élevé.

En raison des limites de la résolution spatiale, le Pet-Scan au FDG n'est cependant pas susceptible de remplacer l'échographie transvaginale et l'IRM pour évaluer l'état de la maladie pelvienne en fonction de la profondeur de l'invasion du stroma cervical et du myomètre.

Pour la détection des métastases ganglionnaires et de la propagation distante, la TEP-TDM au FDG surpasserait la TVU et l'IRM, ce qui constituerait une méthode d'imagerie préopératoire très prometteuse permettant de différencier les patients ne bénéficiant probablement pas d'une lymphadénectomie de ceux pouvant bénéficier de la procédure [121]. Les sensibilités (spécificités) (exactitudes) rapportées par la TEP-TDM au FDG pour la détection des métastases ganglionnaires sont de 74 à 85% (91 à 96%) (89 à 93%) [122]. La capacité d'identifier correctement les ganglions lymphatiques métastatiques est toutefois largement affectée par la taille des ganglions lymphatiques ; Des sensibilités basées sur les ganglions de 100, 67 et 13% respectivement dans les ganglions métastatiques ≥ 10 , 5-9 et ≤ 4 mm ont été rapportées dans les cancers utérins [123].

Selon les recommandations internationales le bilan d'extension locale doit comporter une IRM pelvienne, et le bilan d'extension à distance notamment une TDM TAP doit être réalisé :

- En cas de carcinome de haut grade à savoir le carcinome endométrioïde peu différencié, le carcinome indifférencié, le carcinome séreux, à cellules claires et le carcinosarcome

- En cas de cancer de l'endomètre avec les facteurs de risque suivants : les carcinomes de haut grade, invasion myométriale > 50%, envahissement du stroma cervical, les embols vasculaires, la taille tumorale plus de 2 cm

La TDM TAP est à demander également en cas de stade avancé (ADP lomboaortiques...)

VI ANATOMO-PATHOLOGIE :

1. Macroscopie :

L'examen macroscopique doit préciser le siège, la taille, et l'aspect macroscopique de la tumeur qui est souvent polypoïde ou papillaire et friable, avec des excroissances irrégulières, polylobulaires et partiellement nécrotiques ou hémorragiques [124], mais dans certains cas il y a un épaissement endométrial diffus [125].

L'examen macroscopique doit apprécier également l'infiltration macroscopique du myomètre, du col, des paramètres, des annexes et l'examen des curages ganglionnaires [125].

Ces éléments constituent des facteurs histo-pronostiques dont l'identification permet de mieux comprendre l'évolution de la pathologie et fournit des éléments d'aide à la décision thérapeutique [124].

Leur évaluation est indispensable pour proposer un traitement optimal à chaque sous-groupe de patientes, afin de ne pas sur-traiter les formes de bon pronostic et, à l'inverse, de ne pas sous-traiter celles dont le pronostic est plus réservé, voire très sombre.

2. Type histologique :

Les tumeurs épithéliales de l'endomètre représentent plus de 90 % des cancers de l'endomètre, et se divisent en deux types.

Le type 1 : L'adénocarcinome endométrioïde est le type histologique le plus fréquent, favorisé par l'hyperoestrogénie[131].

Le type 2 : regroupe le carcinome mucineux, le carcinome à cellules claires, le carcinome papillaire séreux, les sarcomes et carcinosarcomes. Elles sont considérées comme de grade 3 et sont des formes d'emblée agressives [129].

Les adénocarcinomes mixtes, sont l'association de type 1 et de type 2

♣ Adénocarcinome endométrioïde et ses variantes[132] :

Quatre-vingts pour cent des cancers endométriaux sont du type endométrioïde. Ce terme renvoie à la différenciation glandulaire variable assez facilement reconnaissable. Les adénocarcinomes endométrioïdes sont classés sur le grade architectural (de 1 à 3) qui traduit le degré de différenciation de la tumeur. un système alternatif binaire, haut grade - bas grade, a été récemment validé. Ce système de classification, plus reproductible, permet en association avec la stadification chirurgicale de stratifier les patientes en trois groupes pronostiques.

La plupart des adénocarcinomes endométrioïdes suivent une évolution favorable, leurs taux de guérison sont relativement bons

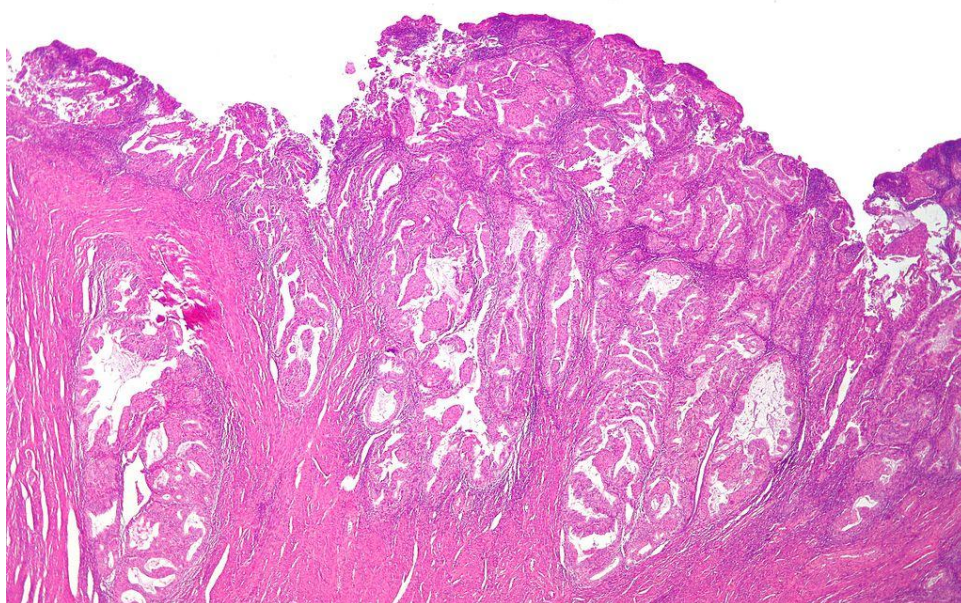


Figure 46 : coupe histologique d'un adénocarcinome endométrioïde [132]

♣ **Carcinome séreux (ou séropapillaire) [133] :**

Le CPSU est une variante rare du carcinome endométriale représentant moins de 10 % de l'ensemble des cancers de l'endomètre. Il est identifié comme une entité particulièrement agressive par Hendrickson et al. en 1982. Depuis, nombreuses publications ont confirmé son mauvais pronostic.

L'aspect histologique de ces tumeurs ressemble à celui des carcinomes séreux ovariens de haut grade.

Les carcinomes séreux surviendraient chez des patientes plus âgées et plus souvent chez des femmes n'ayant pas reçu d'œstrogènes Il est souvent associé avec une invasion vasculaire, une invasion myométriale profonde, une colonisation lymphatique fréquente, une extension à la séreuse, à l'épiploon et une atteinte à distance.

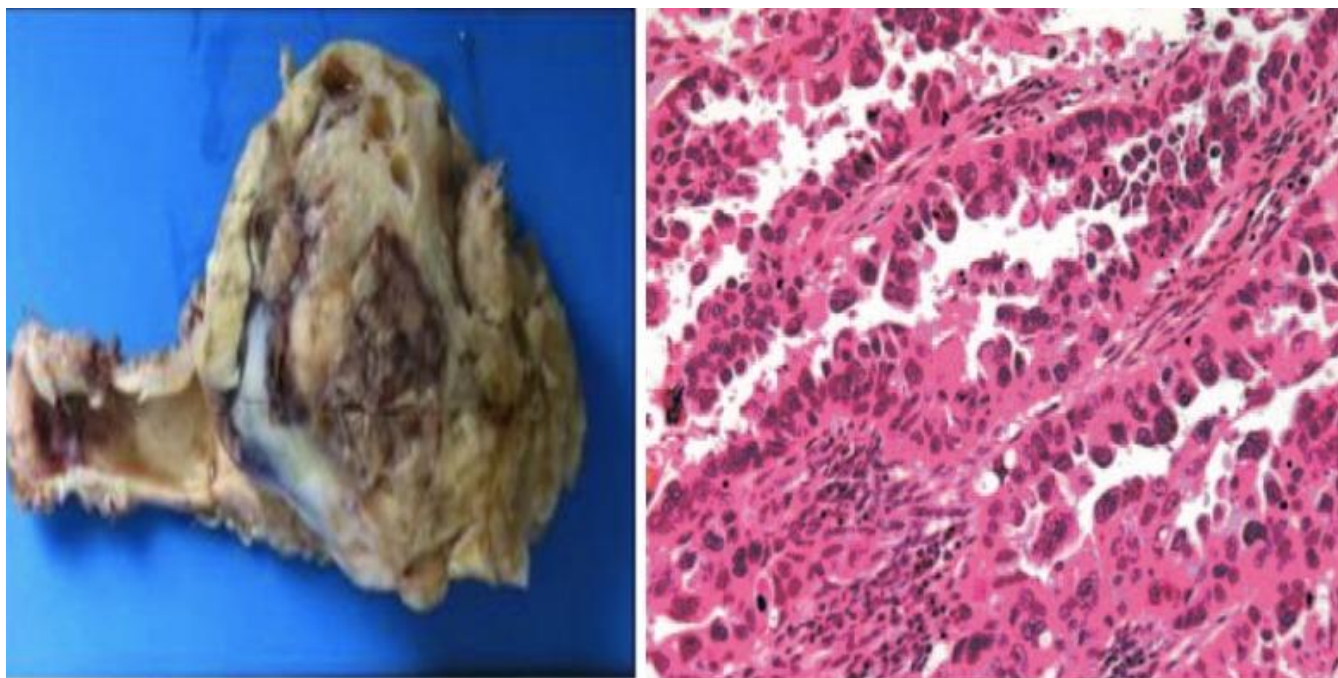


Figure 47 : Aspect macroscopique et histologique d'un adénocarcinome séreux [134]

♣ Carcinomes à cellules claires (CCC)

Ces tumeurs, qui représente environ 1.8 à 5 % des cancers de l'endomètre, sont caractérisées par la présence de cellules claires et des lésions atypiques cellulaires de haut grade. Les carcinomes séreux et les carcinomes à cellules claires sont par définition des cancers de haut grade.

Ce carcinome a une tendance agressive avec envahissement du myomètre et des vaisseaux dans plus de 25% des cas. Son pronostic est plus mauvais que le cancer endométrioïde et légèrement meilleur que celui du séropapillaire [134]

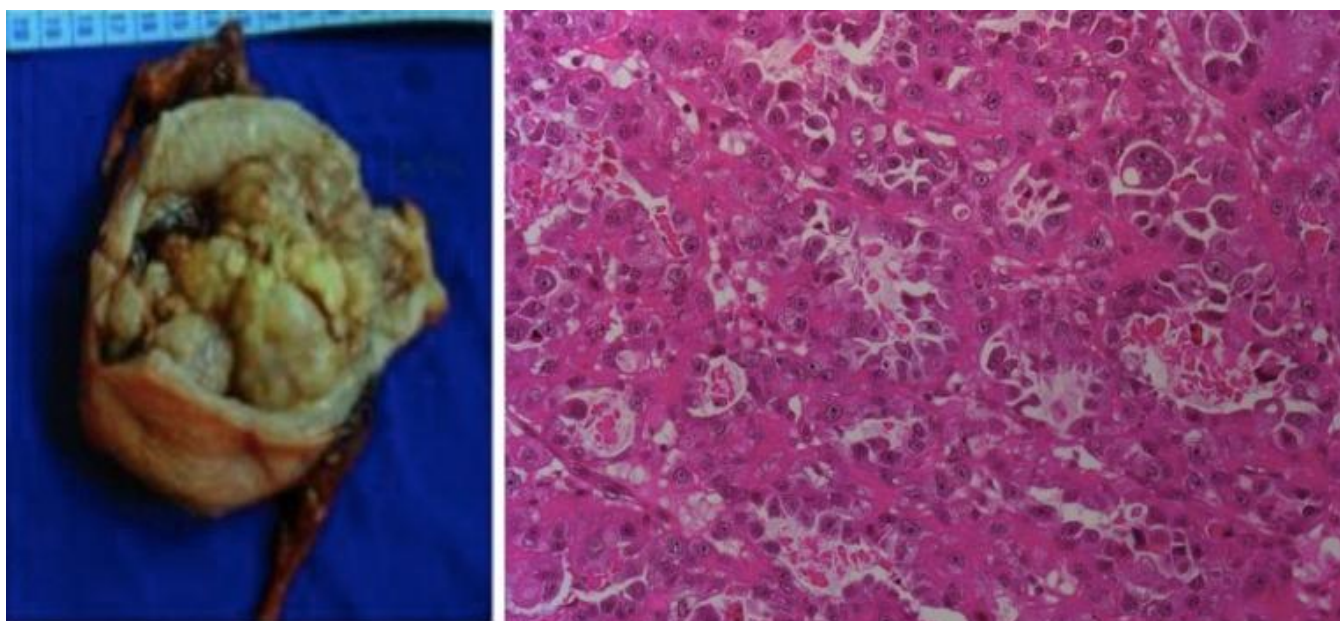


Figure 48 : Aspect macroscopique et histologique d'un carcinome à cellules claires
À gauche : Aspect macroscopique – À droite : Coupe histologique : prolifération tumorale infiltrante avec de multiples formations kystiques bordées de cellules en « clou de tapissier ». [134]

♣ **Carcinomes mucineux** : Il représente 5% des cancers de l'endomètre ,dans ces tumeurs, la composante mucineuse est le caractère principal (> 50 %)[128]. C'est un carcinome de bas grade qui est le plus souvent limité à l'endomètre ou montre une invasion myométriale superficielle [126].

♣ **Carcinome squameux (ou épidermoïde)**: Très rare, il doit être distingué d'une part des extensions endométriale d'un cancer du col et d'autre part des adénocarcinomes avec métaplasie malpighienne, beaucoup plus fréquents. [126]

♣ **Le carcinome à petites cellules**[129]:

Le carcinome à petites cellules est très rare, avec une trentaine de cas rapportée dans la littérature. Son comportement est hautement agressif, avec une tendance à produire des métastases à distance. Il est rare, il prend l'aspect des carcinomes à petites cellules broncho-pulmonaires, avec notamment expression de marqueurs neuroendocrines.

♣ Le carcinome indifférencié [130] :

C'est un diagnostic d'élimination à poser si aucun des critères diagnostiques des types tumoraux sus-décrits n'est observé.

♣ carcinosarcomes[135] :

Le carcinosarcome est un sous-type particulier du sarcome utérin, car il est caractérisé par une différenciation à la fois épithéliale (carcinomateuse) et mésenchymateuse (sarcomateuse). L'origine de la composante Sarcomateuse continue de faire l'objet de controverses : selon certains auteurs, elle aurait une origine indépendante de la composante carcinomateuse alors que pour d'autres, elle résulterait d'une métaplasie de cette dernière. Ces tumeurs se présentent le plus souvent sous la forme d'un polype endométrial. Les carcinosarcomes surviennent le plus souvent chez la femme ménopausée, assez fréquemment avec un antécédent d'irradiation pelvienne [127]. Ils sont rares et représentent entre 2 et 6 % des tumeurs malignes du corps de l'utérus. Il s'agit de tumeurs souvent peu agressives dont l'évolution est surtout marquée par la survenue de récurrences locales. Ce sont des tumeurs de mauvais pronostic puisque la survie à cinq ans est environ 30 %.

Dans notre étude, Le type histologique prédominant retrouvé est l'adénocarcinome dans 92%.

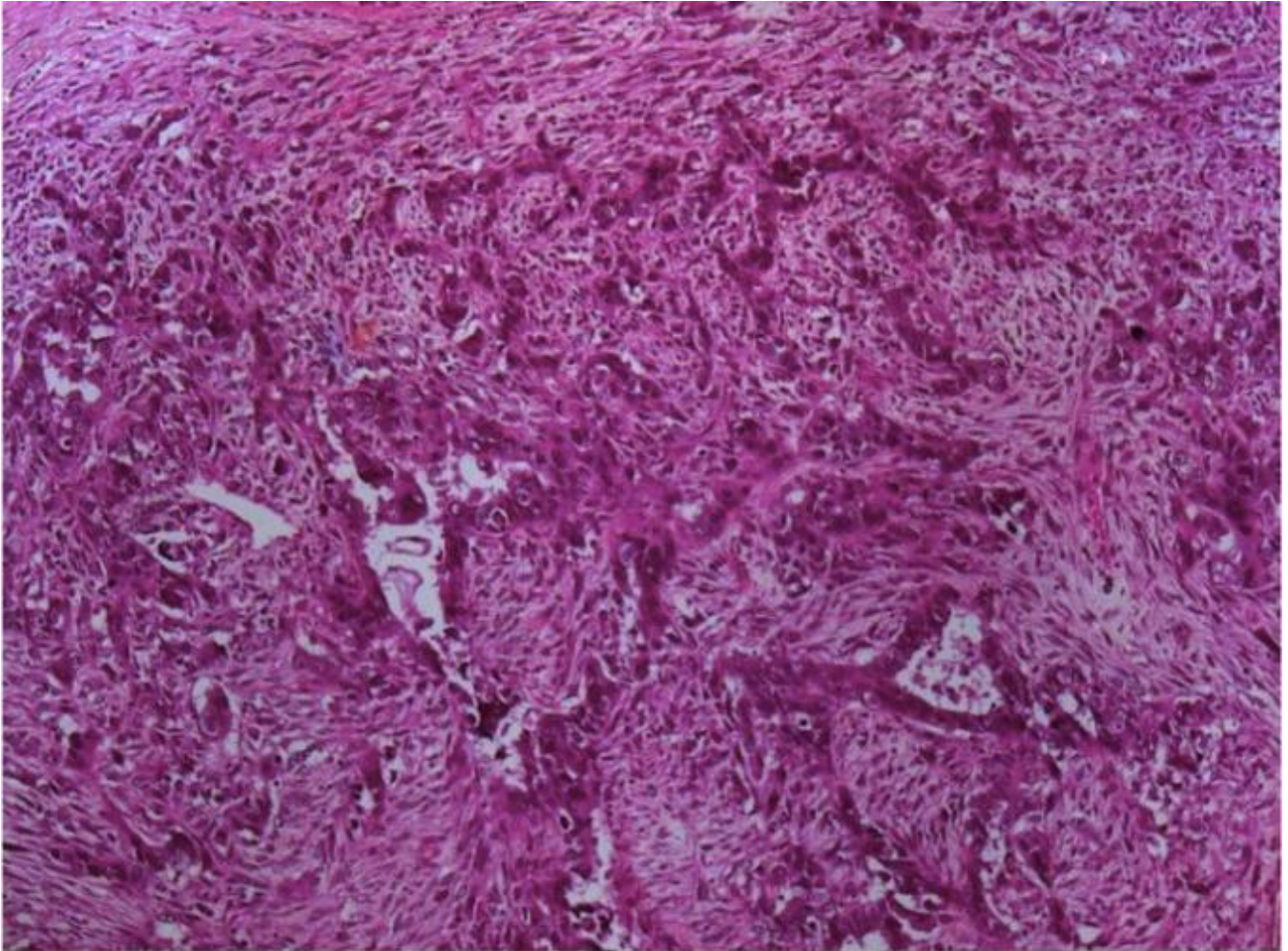


Figure 49 : Aspect histologique d'un carcinosarcome [146]

3. Grade histologique :

Le grade histopronostique est uniquement appliqué à l'adénocarcinome de type endométriode. Le grade défini par la FIGO (Fédération internationale de gynécologie-obstétrique) est recommandé. Il est basé sur l'architecture et les atypies cytonucléaires. Tout d'abord, l'architecture est classée : G1, G2 et G3 avec respectivement < à 5%; entre 6 et 50% et > à 50 % de zones solides. Puis, si les atypies cytonucléaires sont très importantes (sévères et affectant plus de 50% des cellules), G1 passe en G2 et G2 en G3 [136].

Pour ce qui est de l'analyse histologique, les tumeurs ont été classées en[137] : Tumeurs de faible grade, correspondant aux tumeurs de type endometriode de grade 1

- Tumeurs de grade intermédiaire, correspondant aux tumeurs de type endometriode de grade 2 ;
- Tumeurs de haut grade (HG), correspondant aux tumeurs de type endométriode de grade 3 et, aux tumeurs non endometriodes de type II : cancer séreux, cancer a cellules claires, carcinosarcome.

VII. IMMUNOHISTOCHEMIE :

1. Le p53

Le gène p53 ou TP53 est un gène suppresseur de tumeur. Lorsqu'il n'est pas muté, il transcrit des protéines qui fonctionnent en provoquant l'apoptose cellulaire et l'autophagie [298].

Les événements moléculaires caractéristiques de la carcinogenèse des tumeurs séreuses comprennent la mutation de la TP53 , tandis que les adénocarcinomes endométriodes sont associés à des mutations du PTEN.

L'immunomarquage de p53 peut aider au diagnostic différentiel entre le carcinome endométrioïde et le carcinome séreux, mais 30% environ des carcinomes de endométrioïdes de grade 3 présentent un immunomarquage p53 [298].

Il n'est pas recommandé d'utiliser p53 seul lorsque le diagnostic différentiel inclut un carcinome endométrioïde séreux versus un carcinome de haut grade, car cela n'est pas utile dans ce contexte [299] Dans les carcinomes endométrioïde de bas grade (grades FIGO 1 ou 2), l'expression anormale de p53 est rarement présente [299] Cependant, il est relativement rare qu'il existe un problème à distinguer le carcinome endométrioïde de bas grade (c.-à-d. de grade 1 ou 2) du carcinome séreux [301]

La coloration immunohistochimique de p53 doit être rapportée comme étant anormale (mutée) ou de type sauvage.

Une coloration anormale de p53 se produit lorsqu'il existe une forte coloration nucléaire dans la totalité (ou presque) de la tumeur ou une perte complète de la coloration.

La coloration Wildtype p53 est faible et inégale

Un troisième motif d'immunomarquage p53 anormal, associé à des mutations ayant un impact sur le domaine de translocation nucléaire de la protéine, est une coloration cytoplasmique modérée à intense sans coloration nucléaire forte, mais ce motif est rare [300]

Parfois, il peut y avoir une coloration hétérogène pour p53, avec différents clones présentant des schémas de coloration différents Les carcinomes à cellules claires et les carcinomes non différenciés ou dédifférenciés sont généralement du type sauvage p53.

Dans les carcinomes séreux, p53 est muté et présente une coloration diffuse intense dans 80 à 90% des tumeurs et une absence complète de coloration dans 10% des tumeurs [302]

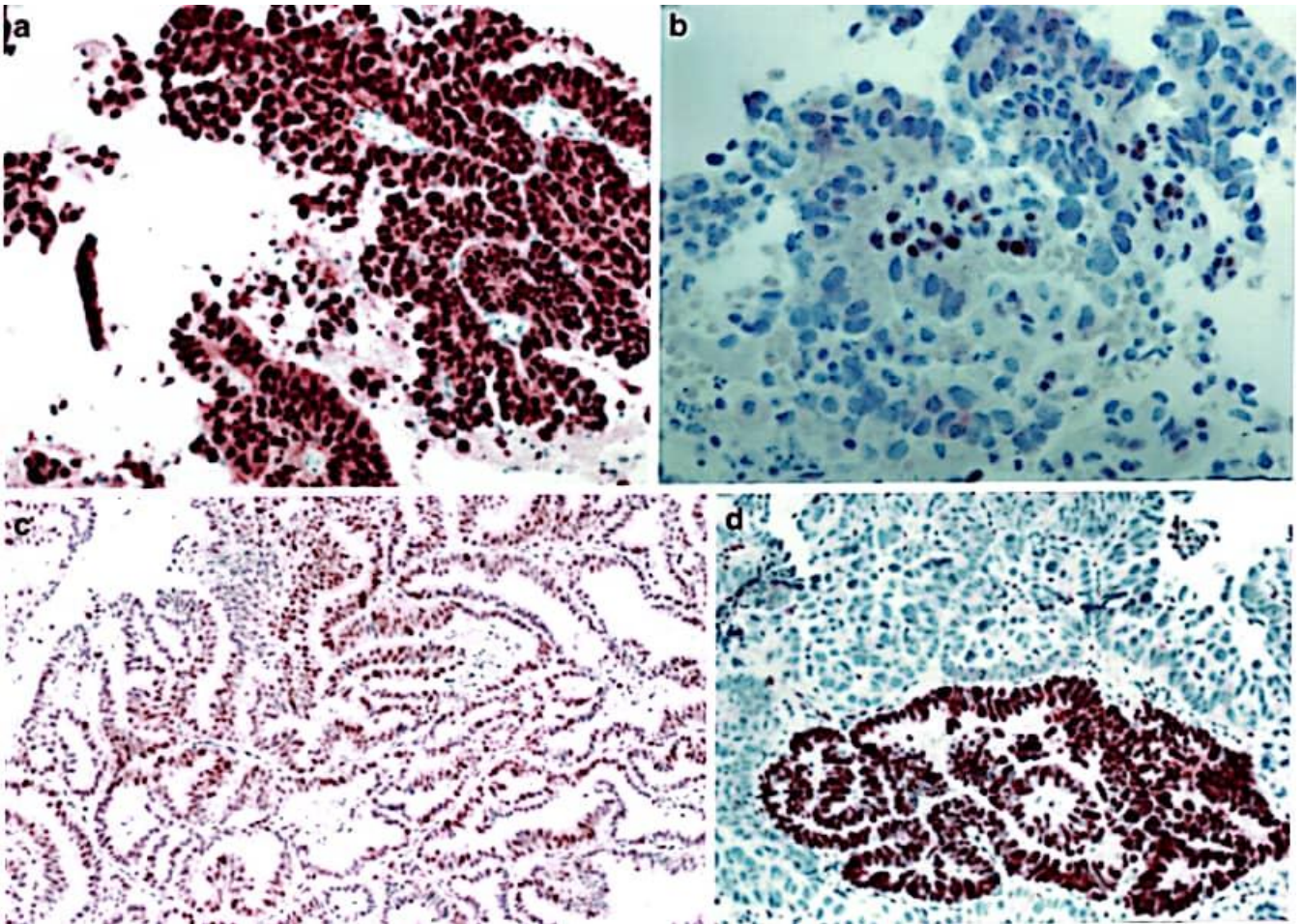


Figure 50 :16T Coloration immunohistochimique par p53 des carcinomes de l'endomètre.

- A Une coloration p53 mutante, forte et diffuse (schéma de surexpression).
- B Coloration p53 mutante, nulle (perte du schéma d'expression - notez la coloration positive des cellules bénignes, qui sert de contrôle interne)
- C Coloration p53 de type sauvage, faible et inégale.
- D Coloration hétérogène de p53, avec surexpression et perte d'expression. Ce modèle est rencontré rarement

2. Récepteur d'œstrogène

Les récepteurs aux œstrogènes sont exprimés dans plus de 95% des carcinomes endométrioides de bas grade. [303] Cependant, les cancers de l'endomètre de type 3 peuvent manquer d'expression (15-50%) [304].

Auparavant, on pensait que le marquage du récepteur à l'oestrogène était généralement négatif dans les carcinomes séreux; cependant, avec des protocoles d'immunocoloration plus sensibles, plus de la moitié des carcinomes séreux peuvent montrer une positivité [305].

Les carcinomes à cellules claires et les carcinomes non différenciés ou dédifférenciés sont généralement négatifs pour le récepteur à l'oestrogène [303,306]

3. p16 :

Le gène p16 appartient à la famille des gènes INK4 . Son rôle est l'inhibition de la croissance cellulaire et la suppression des tumeurs. [309]

La coloration immunohistochimique par p16 des tumeurs de l'endomètre peut être utile. Il peut être diffus et fortement positif dans le carcinome séreux (Figure), avec une spécificité allant jusqu'à 82% dans certaines études [303,304,306] mais une validation supplémentaire, portant en particulier sur le diagnostic différentiel du carcinome endométrioides et séreux de grade 3 , est nécessaire.

Le cancer de l'endomètre présente habituellement une positivité focale dans moins de 50% des cellules tumorales [307] Des cas occasionnels d'adénocarcinome mucineux de l'endomètre ou d'adénocarcinome endométrioides avec différenciation mucineuse peuvent faire apparaître une forte immunoréactivité p16 diffuse [308] Les carcinomes à cellules claires présentent un schéma de coloration similaire au carcinome endométrioides.

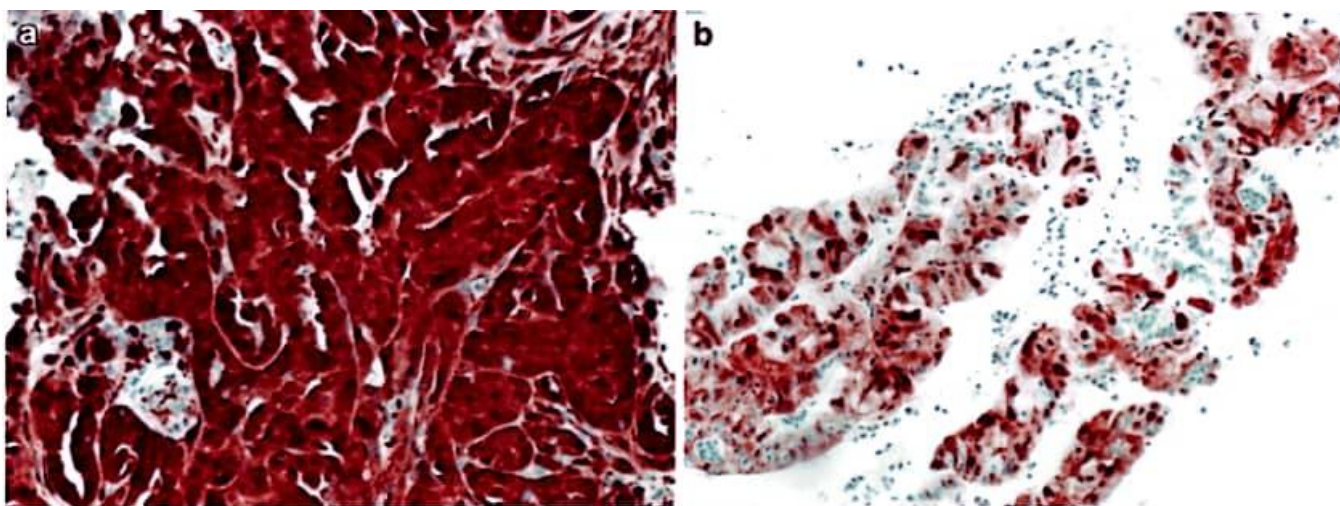


Figure 51 : Coloration immunohistochimique p16 des carcinomes de l'endomètre.

- a) Une coloration p16 diffuse, forte, nucléaire dans le carcinome séreux.
- b) Coloration ponctuelle de p16 dans le carcinome endométrioïde

4. Napsine A / HNF-1 β

La napsine A et le HNF-1 β sont des biomarqueurs utilisés pour identifier le carcinome à cellules claires (spécificité > 90%) et ont généralement donné un schéma de coloration diffus modéré à fort [310,311,312]

Ces marqueurs semblent être moins spécifiques pour le carcinome à cellules claires de l'endomètre que pour le carcinome à cellules claires de l'ovaire, où ils sont bien validés, car ils peuvent être positifs dans un sous-type histologique de carcinome de l'endomètre, notamment l'endométrioïde et le séreux [310,311]

L'alpha-méthylacyl-CoA racémase (AMACR) a également été suggéré comme étant utile dans le diagnostic des carcinomes à cellules claires, dans certaines études.

5. Expression anormale des sous-unités SWI / SNF: INI1 (SMARCB1), BRG1 (SMARCA4) et BAF250a (ARID1A) / ARID1B immunomarquage – une caractéristique du carcinome de l'endomètre dédifférencié :

Des études récentes ont examiné les profils immunohistochimiques et moléculaires des carcinomes indifférenciés et dédifférenciés de l'endomètre [313,314,315]

Bien que ces tumeurs perdent souvent l'expression de PAX8 (Paired box gene 8) et les récepteurs d'oestrogènes (observées dans plus de 60% de ces tumeurs), il a également été constaté qu'une grande partie perdait l'expression de INI1 et BRG1 (Brahma-related gene-1) [313,314,315,316,317,318]

Une coloration aberrante de p53 peut également se produire dans un petit sous-groupe de ces tumeurs déficientes en BRG1 / INI1; cependant, l'expression de p53 de type sauvage prédomine [313,314,315,316]

6. PTEN :

PTEN (Phosphatase and TENsin homolog) ,est un gène suppresseur de tumeur. Il est situé sur le chromosome 10 humain. Il est caractérisé par une activité lipidique phosphatase, qui s'oppose à l'activation de PI3K / AKT. Il régule donc de nombreux processus cellulaires, notamment la prolifération, la survie, le métabolisme énergétique, l'architecture cellulaire et la motilité. [319]

La perte d'expression du suppresseur de tumeur, PTEN (homologue de la phosphatase et du tensin), survient le plus souvent dans les carcinomes de l'endomètre, mais peut également se produire dans les carcinomes indifférenciés et mixtes (291,306)

L'immunohistochimie du PTEN détecte les tumeurs avec une perte génétique de PTEN, mais également avec une perte fonctionnelle du PTEN en raison de mécanismes épigénétiques, et peut être supérieure au séquençage de gènes pour l'identification de tumeurs présentant des anomalies du PTEN [320]

L'immunohistochimie du PTEN a montré des résultats variables selon les laboratoires. [321]

7. Autres marqueurs :

L'immunohistochimie peut être utilisée dans le diagnostic du type histologique du cancer de l'endomètre, cependant, aucun marqueur n'est complètement sensible ou spécifique pour un type histologique donné [306]

Le manque d'expression des gènes de réparation des mésappariements a été suggéré comme preuve contre le diagnostic du carcinome séreux. Les protéines HER2, Claudine 3 et 4, FOLR-1, HMGA-2, cycline E, IMP2 et IMP3 proposées dans le diagnostic différentiel entre les carcinomes endométrioïdes et séreux sont différentes, mais aucune d'entre elles n'a montré une sensibilité et une spécificité satisfaisantes.

Le p53 est l'immunomarqueur le plus largement validé pour les carcinomes séreux versus endométrioïde, mais, comme indiqué précédemment, est limité en ce que l'expression anormale de p53 est observée dans une minorité significative de carcinomes endométrioïdes de haut grade.

Des panels d'immunomarqueurs ont été recommandés et ont démontré qu'ils amélioreraient l'accord entre observateurs sur le diagnostic du type histologique, mais il n'y a pas d'accord sur la meilleure composition d'un tel panel et sur la manière de traiter les cas où les résultats des taches individuelles du panel ne sont pas cohérents [322,323] Les protéines les plus fréquemment incluses dans ces panels sont p53, p16 et PTEN [324]

VIII. BIOLOGIE MOLÉCULAIRE :

Les marqueurs moléculaires ont aidé à la classification du cancer de l'endomètre et il existe de fortes corrélations entre l'histotype et les mutations dans des gènes uniques; Cependant, à l'instar de l'immunohistochimie, aucun marqueur n'est complètement sensible ou spécifique à la classification [325]

1. CTNNB1 (β-caténine)

La β- caténine est une protéine dont le gène est le CTNNB1. C'est une molécule régulatrice clé de la voie de signalisation Wnt, essentielle pour l'homéostasie tissulaire et la régulation de la prolifération, de la différenciation et de la fonction cellulaires. [326]

Plusieurs études ont identifié la présence de mutations de la β-caténine dans le carcinome endométrioïde. Une mutation peut survenir dans 66% des tumeurs endométrioïde de bas grade [327,328]

2. ARID1A

ARID1A est un gène suppresseur de tumeur, qui est muté dans un large spectre de cancers, en particulier ceux provenant de l'endomètre. [329] La mutation d' ARID1A induit des modifications de l'expression de plusieurs gènes (CDKN1A, SMAD3, MLH1 et PIK3IP1) via un dysfonctionnement du remodelage de la chromatine, ce qui contribue à la carcinogenèse [332]

Les mutations ARID1A sont acquises dans les carcinomes endométrioïdes de bas et de haut grade, apparaissant dans 40 à 46,7% des tumeurs de bas grade et jusqu'à 60% des tumeurs de haut grade [323,328,330]

Il a également été découvert qu'il y avait une mutation du gène ARID1A dans un quart des carcinomes à cellules claires [313,331]. Ces mutations sont rarement observées dans les carcinomes séreux.

3. PTEN

PTEN est un gène suppresseur de tumeur. Diminutif pour Phosphatase and TENsin homolog, il est situé sur le chromosome 10 humain. Il est caractérisé par une activité lipidique phosphatase, qui s'oppose à l'activation de PI3K / AKT. En tant que tel, le PTEN régule de nombreux processus cellulaires, notamment la prolifération, la survie, le métabolisme énergétique, l'architecture cellulaire et la motilité. [333]

Les mutations du gène PTEN sont l'événement génétique récurrent le plus fréquent dans les carcinomes endométrioïdes de l'endomètre. [327]

Les carcinomes à cellules claires présentent également des mutations PTEN à une fréquence élevée, alors qu'elles sont rarement retrouvées dans les carcinomes séreux [313, 327, 328]

4. PIK3CA

PIK3CA code la sous-unité catalytique de p110a de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) qui, par son rôle dans la voie PI3K / Akt, impliquée dans la régulation de fonctions cellulaires importantes telles que la prolifération, le métabolisme et la synthèse des protéines, l'angiogénèse et l'apoptose. Les mutations de PIK3CA sont connues pour être impliquées dans un large éventail de cancers humains et on pense que PIK3CA mutant agit comme un oncogène (328)

Des mutations de PIK3CA peuvent être observées dans les carcinomes endométrioïdes et séreux, survenant dans 30 à 60% des carcinomes endométrioïdes et dans 24 à 40 % des carcinomes séreux (162 , 317,318,319).

Le carcinome de l'endomètre de haut grade montre une fréquence de mutation de PIK3CA significativement plus élevée par rapport au carcinome séreux.

De plus, il existe une association entre ARID1A et la mutation PTEN / PIK3CA , renforçant encore la relation entre ces mutations et le type histologique endométrioïde (314)

5. P53

Le gène p53 ou TP53 est un gène suppresseur de tumeur. Lorsqu'il n'est pas muté, il transcrit des protéines qui fonctionnent en provoquant l'apoptose cellulaire et l'autophagie [338].

Alors que les carcinomes endométriïde de haut et de bas grade ont un profil de mutation assez similaire, plusieurs études ont montré que la mutation TP53 était souvent associée aux carcinomes endométriïdes de haut grade de la FIGO [323,328,339,340].

De plus, les mutations de TP53 sont beaucoup plus fréquentes dans les carcinomes séreux que dans les carcinomes endométriïde et constituent la marque de ce type histologique, étant présentes dans 80 à 90% de ces tumeurs [336,339,340].

Il est également intéressant de noter qu' il existe quelques différences dans le spectre des mutations du gène TP53 entre les carcinomes endométriïdes et séreux(320).

6. PPP2R1A

Les phosphatases PP2A sont des suppresseurs de tumeurs humaines bien connus . Ils se composent d'une sous-unité catalytique C (PP2Ac), d'une sous-unité structurelle A et de l'une des multiples sous-unités régulatrices de type B. PPP2R1A code pour la sous-unité A α des protéines phosphatases de type 2A (PP2A) (330)

Jusqu'à 41% des carcinomes séreux ont une mutation faux-sens dans PPP2R1A , alors que cela se produit dans une fraction beaucoup plus petite (5%) des carcinomes endométriïdes (309 , 315 , 316).

IX. STADIFICATION :1 - Classification TNM/FIGO**Classification FIGO 2018 du cancer de l'endomètre**

T, N, M	Classification FIGO	Définition
Tx	-	La tumeur primaire ne peut pas être évaluée Aucune preuve de tumeur primaire
T0	-	Aucun signe de tumeur primaire
T1	Stade I	Tumeur limitée au corps utérin, y compris atteinte glandulaire endocervicale
T1a	Stade IA	Tumeur limitée à l'endomètre ou envahissant moins de la moitié du myomètre
T1b	Stade IB	Tumeur envahissant la moitié ou plus du myomètre
T2	Stade II	Tumeur envahissant le tissu conjonctif stromal du col de l'utérus mais ne s'étendant pas au-delà de l'utérus. N'inclut PAS l'atteinte glandulaire endocervicale
T3	Stade III	Tumeur impliquant la séreuse, les annexes, le vagin ou le paramètre
T3a	Stade IIIA	Tumeur envahissant la séreuse et/ou les annexes (extension directe ou métastase)
T3b	Stade IIIB	IIIB Atteinte vaginale (extension directe ou métastase) ou atteinte paramétriale
T4	Stade IVA	Tumeur envahissant la muqueuse vésicale et/ou intestinale ≤ (l'œdème bulleux n'est pas suffisant pour classer une tumeur en T4)
Nx	-	Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent pas être évalués
N0	-	Pas de métastase ganglionnaire régionale.
N1	Stade IIIC1	Métastases ganglionnaires régionales de la chaîne lymphatique pelvien
N2	Stade IIIC2	Métastases ganglionnaires régionales de la chaîne lymphatique para-aortique, avec ou sans ganglions lymphatiques pelviens
M0	-	Pas de métastase à distance
M1	Stade IVB	Métastases à distance (comprend les métastases aux ganglions lymphatiques inguinaux, intrapéritonéaux, maladie, poumon, foie ou os). (Il exclut les ADP pelviennes ou para-aortique, le vagin, la séreuse utérine ou annexes).

Tableau 20 : classification AJCC Tumor-Node-Metastases (TNM) et Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (FIGO) [19]

2- Stadification par groupe à risque :

Groupe	Définition
Risque faible	Stade IA, endometrioide, Bas grade (1-2), LVSI-ou focale Classification moléculaire POLEmut, Stade I-II, Résection complète MMRd/NSMP, Stade IA, grade faible (1-2), LVSI-ou focale
Risque intermédiaire	Stade IB, endometrioide, Bas grade (1-2), LVSI-ou focale Stade IA, endometrioide, Haut grade (3), LVSI-ou focale Stade IA, Non endometrioide, sans IM Classification moléculaire MMRd/NSMP, Stade IB, endometrioide, grade faible (1-2), LVSI-ou focale MMRd/NSMP, Stade IA, endometrioide, grade élevé (3), LVSI-ou focale p53abn et/ou Non endometrioide, Stade IA, sans IM
Risque haut intermédiaire	Stade IA, endometrioide, LVSI conséquent Stade IB, endometrioide, Haut grade (3) Classification moléculaire MMRd/NSMP, Stade I, endometrioide, LVSI conséquent MMRd/NSMP, Stade IB, endometrioide, Grade élevé (3) MMRd/NSMP, Stade II, endometrioide
Risque élevé	Stade III-IVA, résection complète Non-endométrioide, Stade I-IVA, avec IM, résection complète Classification moléculaire MMRd/NSMP, Stade III-IVA, endometrioide, résection complète p53abn, Stade I-IVA, avec IM, résection complète NSMP/MMRd, Stade I- IVA, Non endometrioide

Tableau 21 : les nouvelles recommandations européennes (2021) selon les groupe à risque, concernant la prise en charge des patientes présentant un cancer de l'endomètre

X. TRAITEMENT :

1. But :

Le but du traitement du cancer de l'endomètre est d'obtenir une guérison complète, ou quand celle-ci n'est pas possible, de prolonger la survie de la patiente et de réduire au maximum les symptômes liés à la maladie

2. Les moyens thérapeutiques :

2.1- La chirurgie :

La chirurgie est la base du traitement du cancer de l'endomètre. [143]

La chirurgie permet de réaliser une stadification chirurgicale du cancer de l'endomètre et ainsi de préciser les facteurs pronostiques pour décider de la stratégie postopératoire.

Une réévaluation du stade et la mise en évidence de métastases ovariennes sont rapportées dans respectivement 16 % et 9 % des cas pour les stades cliniques I.

D'une manière générale, l'impact de la stadification chirurgicale sur les traitements adjuvants varie entre 29 et 41 % des cas et une réévaluation du grade à la hausse à l'issue de la chirurgie est rapportée entre 18 % et 19 % des cas selon les études. [148]

2.1.1. Le geste opératoire :

Le traitement de référence consiste en une hystérectomie totale sans conservation annexielle. Bien que L'hystérectomie totale simple soit suffisante pour la plupart des femmes, une hystérectomie radicale est parfois pratiquée en cas d'invasion cervicale ou en cas d'incertitude si la tumeur primitive est endo-cervicale ou d'origine endométriale [144]

La réalisation d'une cytologie et l'exploration péritonéale complète apporte aussi des informations pronostiques reconnues [145]

2.1.2. Les voies d'abord :

▪ Laparotomie :

la laparotomie reste la voie d'abord de référence en oncologie gynécologique plus précisément la laparotomie médiane, dont la partie sousombilicale est constamment prolongée en latéro- et supra-ombilical.

Les incisions de laparotomie, qu'elles soient médianes ou transversales, définissent la chirurgie abdominale.

Plusieurs études ont été faites sur l'hystérectomie par laparotomie dans le but de comparer la voie haute aux autres voies d'abord chirurgical lors du cancer de l'endomètre. Ainsi la durée moyenne de l'opération rapportée dans ces études varie de 96 et 175 min, la durée moyenne d'hospitalisation varie de 4,4 et 15,5 jours, et le taux de complications varie de 17,9 et 40 %. (Tableau 24)

Tableau 22 : Étude portant sur les l'hystérectomie via la laparotomie

	Durée de l'opération (min)	Durée moyenne d'hospitalisation (jours)	Complication
ELTABBAKH[149]	137,3	5	18,6
KUOPPALA et al[150]	96	7,6	40
KIM et al[151]	150	15,5	17,9
FRIGERIO et al[152]	175	8,5	29,1
GIL - MORINO[153]	150	8	28,9

- Voie vaginale :

La chirurgie vaginale est une voie élective pour l'hystérectomie « simple ». Elle permet également de pratiquer l'hystérectomie élargie, alors dénommée opération de Schauta [154].

La voie vaginale n'est pas indiquée sur un plan carcinologique, mais peut cependant être réalisée en cas de très haut risque chirurgical, notamment chez la femme très âgée, et qui plus est obèse. Sa réalisation prive le chirurgien de l'exploration intra-abdominale avec son inspection et la réalisation des gestes ganglionnaires. Elle ne doit être discuté que chez les patientes présentant une contre-indication à l'hystérectomie abdominale.

- Coelioscopie

⇒ La coelioscopie :

La coelioscopie ont l'avantage de permettre de réaliser une inspection pelvi-abdominale complète et d'associer éventuellement à l'hystérectomie une lymphadénectomie pelvienne qui ne peut pas être faite en cas d'abord vaginal exclusif. Si la laparotomie reste la voie d'abord de référence, la coelioscopie semble, lorsqu'elle est réalisée par des opérateurs expérimentés, donner des résultats carcinologiques comparables à ceux de la laparotomie, mais avec un meilleur confort postopératoire immédiat et une meilleure qualité de vie [155].

La coeliochirurgie permet de réaliser sans incision la majorité des lymphadénectomies, des hystérectomies simples ou élargies et des omentectomies diagnostiques. L'obésité morbide peut la rendre difficile ou impossible, mais l'obésité modérée est une indication élective. Sa limitation oncologique majeure est le volume tumoral.

Dans les stades précoces de cancer de l'endomètre, 6 études randomisées ont montré que la voie d'abord coelioscopique permettait par rapport à la voie d'abord

chirurgicale classique, soit la laparotomie, des pertes sanguines moins importantes, une durée d'hospitalisation plus courte, une reprise de l'activité plus précoce et au final une meilleure qualité de vie [156].

Les avantages spécifiques de la coelioscopie a été de pouvoir réaliser la prise en charge des cancers de l'endomètre chez des patientes obèses avec la même qualité de prélèvements et les avantages de la coelioscopie chez ces patientes à risques, un taux de complications moins important[157].

⇒ coelioscopie robot-assistée :

Actuellement on note le développement de coelioscopie robot-assistée .Plusieurs études ont comparé la voie d'abord coelioscopique classique à la coelioscopie robot-assistée. Dans le cancer de l'endomètre, des études comparatives rétrospectives ou prospectives uni ou multicentriques ont rapporté les données périopératoires de la coelioscopie robot-assistée par rapport à la coelioscopie traditionnelle. La durée opératoire est comparable voire plus courte. les pertes sanguines sont similaires à celles de la coelioscopie mais diminuées par rapport à la laparotomie. Les complications sont comparables voire diminuées en faveur de la coelioscopie robot-assistée d'environ 8 à 12.5%. La durée d'hospitalisation et le retour à l'activité sont également significativement plus courts dans le groupe robot[158].

Une revue de la littérature incluant huit études comparatives a été publiée en 2010 [159], Les pertes sanguines étaient significativement inférieures dans le groupe robot par rapport au groupe coelioscopie et au groupe laparotomie. La durée d'hospitalisation était significativement moindre dans les groupes coelioscopie et robot par rapport au groupe laparotomie.

Les durées opératoires étaient similaires dans les groupes coelioscopie et robot, mais plus longues que pour les laparotomies. les taux de complications similaires dans les trois groupes.

D'autres études ont confirmé l'avantage de la chirurgie robotique sur la coelioscopie chez les patientes obèses concernant ces précédents critères [160]. Mais, les auteurs soulignent la difficulté de réaliser un curage lomboaortique supramésentérique complet sans changer l'installation du robot après la réalisation de l'hystérectomie et des curages pelviens.

Cependant, la méta-analyse de Gaia et al. [161] portant sur plus de 1 500 patientes (robot = 589 ; coelioscopie = 396 et LAP = 606) a attesté de la fiabilité et de la reproductibilité d cette technique.

Plusieurs études ont eu pour objectif l'évaluation de la coeliochirurgie comme étant une stratégie thérapeutique de plus en plus utilisée dans le monde dans le cadre du traitement du cancer de l'endomètre, l'analyse de l'ensemble de ces séries d'étude de cas a permis l'estimation du taux de complications qui semble varier de 9,3 et 17 %, le taux des récidives varie de 2,5 et 10,5% . (Tableau 33)

Tableau 23 : Revue de littérature à propos de la coelioscopie.

	Complication (%)	Survie (%)	récidives (%)	Décès (%)
ELTABBAKH et al. [164]	9,3	92	10,5	-
MALUR et al.[162]	10,8	87,4	2,7	2,7
KUOPALA [149]	17,5	100	2,5	-

2.1.3. Les types de chirurgie :

La chirurgie est le traitement de référence d'un cancer de l'endomètre tant que le stade et l'état de la patiente le permettent. La chirurgie standard est une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale. La réalisation de gestes supplémentaires (lymphadénectomie, omentectomie) dépend du stade clinique, du type histologique et du grade.

- **une hystérectomie :**

Étant donné que la plupart des cancers de l'endomètre sont détectés à des stades précoces, la chirurgie est le traitement de référence. Il s'agit d'une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale[162]. selon les recommandations de la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO), la stratégie opératoire dépend du pronostic et en particulier du risque d'extension ganglionnaire [163]. Les patients présentant un cancer de l'endomètre avec un risque faible ou intermédiaire d'extension ganglionnaire peuvent bénéficier d'un traitement moins invasif comprenant une hystérectomie et une annexectomie bilatérale.

En cas de stade précoce, la chirurgie minimale doit comporter une hystérectomie extrafasciale, sans colpectomie, associée à une annexectomie bilatérale sans cytologie péritonéale [165].

Les deux objectifs principaux de la chirurgie des cancers de l'endomètre sont l'exérèse de la tumeur et la détermination des facteurs pronostiques.

L'hystérectomie doit être totale en raison du risque d'envahissement du col, définissant ainsi le stade II. Le bilan préopératoire méconnaît cette atteinte dans 5 à 19 % des cas. L'annexectomie bilatérale complémentaire sera imposée par le risque d'atteinte ovarienne, transformant ainsi un stade I en stade IIIA. La méconnaissance d'une atteinte ovarienne en pré-opératoire surviendrait dans 5 à 7 % des cas [166].

La mise en évidence d'un envahissement stromal implique le choix d'une hystérectomie élargie de type Wertheim afin de réduire le risque de récurrence locorégionale.[167]

En cas d'envahissement cervical une hystérectomie élargie permet de réduire le risque de récurrence locorégionale.

Le concept d'élargissement de l'hystérectomie a été codifié pour la première fois par Wertheim à la fin du siècle dernier [168].L'hystérectomie élargie peut être proposée à partir du stade II de la FIGO en raison du pronostic péjoratif de l'atteinte cervicale et paramétriale [169] sans qu'un bénéfice en survie ne soit clairement établi. Cette chirurgie dont la morbidité est non négligeable ne doit cependant être proposée que chez des patientes dont l'état général le permet.

Elle consiste à réaliser l'exérèse de l'utérus, des paramètres et de la partie supérieure du vagin

- **L'omentectomie [170] :**

Les recommandations pour le cancer de l'endomètre de type 2 à un stade précoce préconisent également une omentectomie.

L'omentectomie, réalisée en cas de lésion suspecte, ne sera systématique qu'en présence d'un carcinome papillaire séreux ou d'un carcinome à cellules claires ou d'atteinte ovarienne qu'il conviendra alors de traiter comme un cancer de l'ovaire. il est recommandé mais leur impact réel n'est pas formellement prouvé.

L'omentectomie n'est pas obligatoire pour les carcinomes à cellules claires, les carcinosarcomes et les carcinomes indifférenciés. Mais elle doit être réalisée pour les carcinomes séreux

- **Lymphadenectomie :**

L'indication du curage pelvien dépend donc du stade, du risque de récurrence ou d'extension à distance. Il n'est pas recommandé dans le groupe à faible risque, il est

optionnel dans le groupe à risque intermédiaire, et il est recommandé dans le groupe à haut risque. depuis 2010, lymphadénectomie pelvienne qui décrit habituellement la lymphadénectomie iliaque externe et interne et lymphadénectomie para-aortique ont été recommandés pour tous les patients appartenant à Groupe à haut risque ESMO [171].

Le curage lomboaortique inclut des ganglions respectivement de droite à gauche : latéro-caves, précaves, inter-aorticocaves, pré-aortiques, latéroaortiques.

Il est indiqué dans les stades avancés III ou plus, la laparotomie reste la référence pour une exérèse maximale des adénopathies aortiques. Elle doit se faire jusqu'à la veine rénale gauche. Elle est recommandée pour les tumeurs de type histologique 2 (séreux papillaire, à cellules claires, ou carcinosarcomes), et les stades II avec atteinte macroscopique du col et les stades plus élevés[173].

Le taux de métastases lomboaortiques, lorsque le curage pelvien est positif est de 50%, cependant des métastases isolées au niveau lomboaortique sont décrites.

Deux études multicentriques ont étudié le bénéfice d'une lymphadénectomie en fonction du stade, il s'avère qu'elle n'est utile que pour des patientes à moyen ou haut risque de récurrence [174][175][172].

En effet, le curage pelvien ne montre pas de bénéfices, en termes de survie et de survie sans récurrence chez les patientes ayant un cancer de l'endomètre localisé [176].

Une étude de kilgore avec un effectif suffisant (n = 649) montre que la survie est significativement augmentée de 72 à 88 % chez les patientes ayant bénéficié d'une lymphadénectomie[177] .

Une importante étude rétrospective de Chan et al. en 2007, utilisant la base de donnée SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results ; National Cancer Institut, USA) a permis de démontrer que la lymphadénectomie améliorerait la survie de façon

significative dans les cancers de stade supérieur ou égal au stade I de grade 3, Smith et al., ont démontré que la lymphadénectomie devait comporter au minimum 11 ganglions pour que la lymphadénectomie ait un impact sur la survie globale et spécifique [178].

- Le ganglion sentinelle :

Le statut des ganglions lymphatiques est l'un des facteurs les plus importants dans la détermination du pronostic et la nécessité d'un traitement adjuvant dans le cancer de l'endomètre. [344] Malheureusement, une lymphadénectomie complète comporte des risques chirurgicaux et postopératoires importants. La majorité des patients présentant une maladie de stade I clinique ne seront pas atteints de maladie métastatique; ainsi, une lymphadénectomie complète ne fait qu'augmenter la morbidité dans cette population de patients. [345]

L'utilisation de la biopsie du ganglion sentinelle est apparue comme une alternative à la lymphadénectomie complète. La biopsie du ganglion sentinelle a la même capacité diagnostique que la lymphadénectomie tout en minimisant la morbidité. [346]

Une étude intitulée «La sensibilité de l'identification des ganglions sentinelles avec l'imagerie robotisée de fluorescence pour détecter l'endomètre métastatique et cancer du col de l'utérus (FIRES) est le plus grand essai prospectif portant sur plusieurs institutions et portant sur l'exactitude de la biopsie du SLN pour le cancer de l'endomètre et du col utérin. [344] Les résultats de cet essai ont révélé une excellente sensibilité (97,2%) et un taux de faux négatif (3%) avec la technique. [347]

Les conclusions de l'essai FIRES et d'une méta-analyse récente sont que la biopsie au SLN a une précision diagnostique acceptable pour la détection des métastases lymphatiques et peut remplacer la lymphadénectomie à cette fin. [348]

La précision de la biopsie du SLN ne semble pas inférieure à celle de la lymphadénectomie chez détection de la maladie métastatique et peut être considéré comme une approche standard de soins pour la stadification des femmes atteintes d'un cancer de l'endomètre au stade clinique I comme il en a pour les cancers du sein et les cancers de la vulve. En fait, il pourrait améliorer la détection des métastases en identifiant les ganglions lymphatiques en dehors des endroits traditionnellement explorés. [347]

Il subsiste une controverse autour de la biopsie de la SLN dans les maladies à haut risque et de l'utilisation d'un traitement adjuvant dans le cadre d'un ganglion à faible volume détecté. [346]

Les données actuelles suggèrent que la technique est précise dans les maladies à haut risque et que la détection accrue de métastases aide à orienter le traitement adjuvant, de sorte que les résultats oncologiques ne sont probablement pas affectés par le renoncement à une lymphadénectomie complète. [346] Les futures études devraient examiner de manière prospective l'impact du ganglion sentinelle sur la survie sans progression et globale. [344,349]

Dans notre étude nous avons constaté que 88 patientes ont subi une hystérectomie totale sans conservation avec un pourcentage de 93,6% alors que 4 ont bénéficié d'une hystérectomie subtotale soit 4,2% et 2 patientes n'ont subi aucun geste. Soit 2,1%.

Le curage ganglionnaire a été réalisé chez 45 patientes soit 48%, dont 32% était pelvien et 16% lombo-aortique et non fait chez 49 patientes soit 52%.

2.2- Le traitement médical :

2.2.1- La radiothérapie :

2.2.1.1- Place de la radiothérapie dans le traitement du cancer de l'endomètre :

la radiothérapie est maintenant intégrée dans les protocoles thérapeutiques des cancers invasifs selon de multiples modalités dans le cadre de concertations multidisciplinaires.

Pour les lésions opérables d'emblée, son association à la chirurgie vise à réduire le risque de récurrence locale pour la lésion primitive, à assurer un meilleur contrôle de la maladie ganglionnaire, voire à améliorer les résultats sur la survie. Pour les lésions plus évoluées, la radiothérapie, première ou exclusive (parfois associée à une chimiothérapie concomitante de potentialisation), s'adresse aux lésions contre-indiquant une chirurgie d'exérèse d'emblée, en raison de leur extension locale, voire régionale (ganglions inguinaux fixés) et/ou de leur caractère menaçant pour les organes de voisinage.

Enfin, elle peut représenter le seul traitement applicable chez certaines patientes âgées et en mauvais état général, récusées chirurgicalement. Cependant, la chirurgie reste le traitement de référence et la résection complète de la tumeur doit être réalisée chaque fois que possible.

2.2.1.2- La radiothérapie néo-adjuvante :

la place de la curiethérapie dans les adénocarcinomes de l'endomètre a été évaluée dans deux études randomisées anciennes [179,180] ne concernant que des patientes de stade I. Ces deux études montrent l'intérêt de la technique en ce qui concerne le risque de récurrence vaginale, mais ne montre aucune différence en termes de survie globale. La place de la curiethérapie utérovaginale préopératoire seule ne se discute plus : elle n'améliore ni le contrôle local ni la survie par rapport à la curiethérapie vaginale postopératoire [181,182,183].

Une étude a comparé la curiethérapie et la radiothérapie en préopératoire. Dans cette étude [184], les patientes étaient randomisées entre une radiothérapie préopératoire et une curiethérapie préopératoire. Il existe une différence statistiquement significative en faveur de la curiethérapie préopératoire, à la fois en termes de survie sans rechute et de complications mineures ($p < 0,02$). Ces résultats sont à analyser avec prudence puisque les deux traitements ont des objectifs différents, que les facteurs pronostiques, autres que le grade, n'ont pas été pris en compte et que l'effectif de cette étude est faible. Plusieurs séries rétrospectives présentent les résultats des différents schémas thérapeutiques possibles, et notamment de l'association de la curiethérapie et de la radiothérapie. Dans la série de Dijon, 170 patientes ont été traitées par curiethérapie + radiothérapie préopératoire [185]. Quarante-trois patientes porteuses de tumeurs de bon pronostic (stades I, grade 1 ou 2) ont reçu une curiethérapie préopératoire, et 87 patientes de moins bon pronostic (stades II et/ou grade 3) une radiothérapie pelvienne à la dose de 40 Gy et une curiethérapie préopératoire. Une seule patiente a présenté une rechute vaginale et 2,3% ont présenté une rechute pelvienne. Les taux de complications sont de 2% dans le groupe de patientes traitées par curiethérapie préopératoire et de 17% dans l'autre groupe. La survie sans rechute à cinq ans est de 83% dans les stades IA (stade FIGO, 1971), 79% dans les stades IB et 83% dans les stades II. Les auteurs soulignent l'intérêt d'une radiothérapie pelvienne dans les formes de mauvais pronostic.

Dans les études rétrospectives de Chung [186] et Greven [187], les patientes étaient traitées par radiothérapie + curiethérapie pré ou postopératoire en fonction des facteurs pronostiques. Ces résultats sont retrouvés par Stokes [188] où, chez 250 patientes traitées par radiocuriethérapie préopératoire et 44 patientes traitées par radiocuriethérapie postopératoire, la survie actuarielle à cinq ans est de 94, 80 et 76

% pour les tumeurs de grades 1, 2 et 3, respectivement. Dans cette étude, le taux de rechute est de 9% avec 2% de rechutes pelviennes isolées. Les résultats sont équivalents en termes de survie, quelles que soient les modalités thérapeutiques proposées. Le taux de complications sévères est de 4% dans l'étude de Chung (8). Sur les 308 patientes analysées par Greven, 32 ont présenté des complications de grades 2 à 3. Le taux de complications de grade 2 est de 12 % chez les 52 patientes traitées par radiothérapie + curiethérapie postopératoires versus 5% chez les patientes traitées par radiothérapie + curiethérapie préopératoires ($p = 0,17$), alors que le taux de complications de grade 3 est identique dans les deux groupes (4 %). Dans cette étude, l'incidence des complications est liée à la radiothérapie pelvienne, la lymphadénectomie et l'âge [187].

Les données de la littérature montrent que la stratégie préopératoire n'apporte aucun avantage en termes de contrôle local ou de survie globale par rapport à la stratégie postopératoire. La stratégie préopératoire ne permet pas de réaliser le bilan chirurgical de stadification de façon complète, et pourrait conduire à irradier des tumeurs dont l'extension véritable ne le méritait pas. La stratégie préopératoire n'est donc pas recommandée pour les stades I. Elle ne semble rien apporter même en termes de toxicité. Les résultats de l'analyse de la série de Dijon relancent toutefois l'intérêt de cette stratégie préopératoire dans les stades I grade 3, car le contrôle local observé pour ces patientes à haut risque de récurrence est de 100%.

Pour les stades II, après analyse de la littérature concernant les stratégies préopératoires et postopératoires, le traitement complémentaire peut être néo-adjuvant ou adjuvant.

En situation néo-adjuvante, le traitement débute par une irradiation externe à la dose de 40 Gy, suivie 15 jours plus tard d'une curiethérapie endo-utérine, complétée ou non par une curiethérapie endovaginale selon la dose reçue à 5 mm de profondeur au niveau de la muqueuse du tiers supérieur du vagin. La dose totale reçue

par la partie externe du myomètre est d'au moins 50 Gy à 5 mm de la muqueuse du tiers supérieur du vagin. Cette séquence impose une anesthésie et une hospitalisation en secteur protégé. Une curiethérapie adaptée peut être appliquée, en ambulatoire, grâce aux projecteurs à haut débit. Des études rétrospectives portant sur un petit nombre de malades traitées par une radiocuriethérapie préopératoire ont montré de bons résultats. Devant l'hétérogénéité de ces études et le manque de groupe contrôle, il est difficile de conclure sur la stratégie la plus efficace. Toutefois, pour Surwitt [189], l'existence lors du curetage endocervical d'un envahissement du stroma endocervical (stade IIB FIGO, 1988) est considérée comme un facteur de pronostic péjoratif par rapport à l'envahissement de glandes endocervicales avec une survie à trois ans de 47 versus 74 % ($p = 0,01$). Une radiothérapie pelvienne est alors recommandée, pré- ou postopératoire. Pernot rapporte l'utilisation d'une curiethérapie utérovaginale suivie d'une chirurgie pour les stades II avérés (biopsie positive d'endocol) avec un taux de survie globale de 78% à 5 ans [190].

L'association radiothérapie externe-curiethérapie préopératoire pour les stades IIB a une place incontestable, même si peu d'équipes continuent à l'utiliser. Les résultats en survie sont de l'ordre de 80% à 5 ans, ce qui est bien supérieur aux 67% de la statistique de l'enquête internationale de la FIGO qui traduit les résultats de la radiothérapie adjuvante postopératoire [191,192,193]. La série de Dijon rapporte également un taux de contrôle local de 100% chez les 62 stades II traités par cette méthode avec un taux de complications sévères de 3% seulement [185].

En conclusion, la radiothérapie préopératoire par irradiation externe et/ou par curiethérapie a une efficacité comparable aux mêmes irradiations réalisées en postopératoire sur le contrôle local et général de la maladie. Le taux de complications semble inférieur. Dans ces conditions, l'indication d'une irradiation préopératoire pourrait être retenue à chaque fois que l'évaluation initiale permet d'envisager une irradiation (exemple : grade III, atteinte cervicale, atteinte ganglionnaire...).

2.2.1.2– La radiothérapie post-opératoire : (selon NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion 2022)

2.2.1.2.1– Les tumeurs limitées à l'utérus

Plusieurs essais de phase III ont évalué le traitement adjuvant chez des patientes atteintes d'une maladie confinée à l'utérus. En résumé, l'utilisation de la RT adjuvante améliore le contrôle pelvien chez les patients présentant des facteurs de risque sélectionnés (et peut améliorer la SSP), mais la RT n'a amélioré la SG dans aucun des essais. Cependant, un bon nombre de ces essais présentaient des limites car la plupart des patientes étaient à faible risque (c'est-à-dire qu'elles présentaient des facteurs de risque pathologiques intra-utérins à faible risque). Ainsi, les essais étaient de faible puissance pour les patients présentant des facteurs de risque élevé. Il est reconnu que chez les patientes atteintes d'une maladie limitée à l'utérus, il existe un spectre de risque basé sur les résultats pathologiques intra-utérins. Les facteurs de risque pathologiques intra-utérins indésirables comprennent les tumeurs de haut grade, l'invasion myométriale profonde (et par conséquent un stade plus avancé), la LVSI et les cellules séreuses ou à cellules claires a histologies carcinomateuse

Quatre essais ont évalué le rôle de la RT pelvienne externe adjuvante chez les patientes atteintes d'un carcinome de l'endomètre. Dans 2 de ces essais, les patientes n'étaient pas formellement stadifiées (Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma [PORTEC-1, Aalders) [194,195]. Dans le troisième essai (ASTEC/EN.5), seuls 50 % des patientes ont été soigneusement stadifiées dans le cadre d'un protocole chirurgical [196,204] d'accompagnement. Cependant, une stadification chirurgicale formelle était obligatoire pour une patiente du quatrième essai (GOG 99) [197]. Notez que ces essais utilisaient l'ancien système de stadification (c'est-à-dire avant 2009).

L'essai PORTEC-1 a suggéré que la RT externe offre un bénéfice thérapeutique chez certaines patientes atteintes d'une maladie confinée à l'utérus[194,198]. Bien que la RT ait significativement diminué la récurrence locorégionale, elle n'a pas augmenté la SG [199]. L'essai randomisé Aalders a révélé que la RT réduisait les récurrences vaginales (c'est-à-dire locorégionales), mais ne réduisait pas les métastases à distance ni n'améliorait la survie[195]. Un récent essai randomisé groupé (ASTECC/EN.5) a suggéré que la RT pelvienne adjuvante seule n'améliorait ni la survie sans récurrence ni la SG chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre de stade précoce à risque intermédiaire ou à haut risque, mais il y a eu une légère amélioration du contrôle pelvien[196]. Cependant, l'étude ASTECC/EN.5 est très controversée : 51 % des patientes du groupe d'observation ASTECC ont reçu une curiethérapie vaginale [200,205]. L'essai Keys (GOG 99) a montré que la RT pelvienne adjuvante améliorait le contrôle locorégional et la survie sans rechute [197] (c. Les essais GOG 99 et PORTEC-1 ont révélé que la plupart des récurrences initiales chez les patientes atteintes de tumeurs initiales limitées à l'utérus étaient limitées au vagin, ce qui a incité à utiliser de plus en plus la curiethérapie vaginale seule comme traitement d'appoint. [197,201,202]

Pour aider à sélectionner une population de patientes susceptibles de bénéficier d'une RT adjuvante, les essais GOG 99 et PORTEC ont défini les facteurs de risque de récurrence chez les femmes à risque intermédiaire élevé (HIR) [194,197]. Ces facteurs de risque comprennent l'âge, en plus de l'invasion myométriale profonde, le grade et de l'ISVG. Dans GOG 99, les femmes de moins de 50 ans devaient avoir les 3 facteurs de risque histologiques pour être considérées comme HIR [197]. S'ils avaient 50 à 70 ans, ils étaient considérés HIR si ils avaient 2 facteurs de risque histologiques. Les femmes de 70 ans ou plus étaient définies comme HIR si elles présentaient également un facteur de risque. Dans PORTEC-1, les femmes devaient présenter 2 des 3 facteurs de

risque (c'est-à-dire, l'âge de 60 ans, l'invasion profonde du myomètre, histologie de grade 3) pour être considérées à HIR pour la récurrence. [194,201]

En raison des préoccupations concernant la toxicité potentielle de la RT pelvienne à faisceau externe, le rôle de la curiethérapie vaginale seule dans les maladies confinées à l'utérus a été évalué. PORTEC-2 a assigné au hasard des patientes à la RT pelvienne externe par rapport à la curiethérapie vaginale seule dans les maladies confinées à l'utérus. PORTEC-2 a montré des taux de contrôle vaginal et pelvien excellents et équivalents avec les deux approches de radiothérapie adjuvante et aucune différence dans la SG, [203] Étant donné que la curiethérapie vaginale est associée à une toxicité significativement moins importante que la RT pelvienne, la curiethérapie vaginale seule est un choix raisonnable pour la plupart des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre confiné à l'utérus qui sont considérés comme candidats à la radiothérapie adjuvante [201,206]. L'utilisation de la curiethérapie vaginale et/ou de la RT pelvienne entière doit être soigneusement adaptée aux résultats pathologiques d'un patient. PORTEC-1 et PORTEC-2 ont tous les deux spécifiquement exclu les patientes atteintes d'un carcinome de l'endomètre de stade 1C et de grade 3 de la FIGO en 1998 (stade IB de la FIGO en 2009, grade 3) [207]. Ainsi, l'utilisation de la curiethérapie adjuvante seule dans le sous-ensemble à risque le plus élevé reste indéterminée.

Une étude récente (GOG 249) a examiné la curiethérapie par manchette vaginale et la thérapie au carboplatine/paclitaxel (curiethérapie+chimio) par rapport à la RTE pelvienne uniquement chez les patientes atteintes d'un carcinome de l'endomètre confiné à l'utérus à haut risque (n=601). Contrairement à PORTEC-2, GOG 249 a rapporté une augmentation significative des taux de récurrence ganglionnaire (principalement pelvienne) dans le bras curiethérapie+chimio par rapport au bras EBRT pelvien. Aucune différence significative entre les groupes dans les taux de récurrence vaginale ou à distance n'a été observée. Cependant, il y avait plus d'échecs

pelviens extravaginaux dans le bras brachy + chimio. Après un suivi médian de 53 mois, la survie de l'arbre de récurrence à 3 ans était de 82 % pour les deux bras de traitement ; La SG à 3 ans était de 88 % pour la cohorte brachy+chimio et 91 % pour la cohorte pelvienne EBRT. La toxicité aiguë était plus fréquente et sévère pour les patientes qui ont reçu la curiethérapie avec chimiothérapie. Aucune différence dans les toxicités tardives n'a été observée. [208]

L'analyse des données regroupées de PORTEC-1 et PORTEC-2 a classé le pouvoir prédictif de plusieurs variables sur les résultats des patients examinés dans ces essais. L'âge du patient, le grade de la tumeur et le LVSI étaient hautement prédictifs pour la rechute locorégionale (LRR), la rechute à distance (DR), la SG et la DFS, et le traitement administré (EBRT par rapport à la curiethérapie vaginale) était prédictif pour la LRR et la DFS [209]. Le bénéfice de l'EBRT adjuvante dans le spectre de risque le plus élevé de maladie confinée à l'utérus reste controversé. La plupart des membres du Comité du NCCN estiment que les patientes atteintes de tumeurs profondément invasives de grade 3 devraient recevoir un traitement adjuvant. Deux grands SEER rétrospectifs portant sur des femmes atteintes d'un cancer de l'endomètre ont constaté que la RT adjuvante améliorait la SG chez celles atteintes d'une maladie à haut risque [210,211]. Dans une méta-analyse d'essais randomisés, une analyse de sous-ensemble a révélé que la RT pelvienne adjuvante pour la maladie de stade I était associée à une tendance vers un avantage de survie dans le spectre à risque le plus élevé (p. chez les patients à faible risque ; cependant, d'autres examens ont montré des résultats contradictoires [212,213,214].

Récemment, les résultats d'une étude de suivi à long terme (médiane de 20,5 ans) de 568 patientes atteintes d'un carcinome de l'endomètre à un stade précoce et inscrites au test d'Aalders ont été publiés. L'étude a comparé les résultats à long terme chez les femmes ayant reçu une curiethérapie vaginale plus EBRT par rapport à la curiethérapie vaginale seule. Les résultats n'ont suggéré aucune différence statistique

dans la SG entre les groupes d'étude, et dans cette cohorte, les patients de moins de 60 ans qui ont reçu l'EBRT avaient une incidence accrue de cancers secondaires et des taux de mortalité plus élevés par la suite. [212]

2.2.1.2.2– Stade avancé/maladie extra-utérine

Il existe un consensus sur le fait que les patientes atteintes d'une maladie extra-utérine documentée présentent un risque accru de récurrence et ont besoin d'un traitement adjuvant ; pourtant, la forme optimale de traitement adjuvant n'a pas encore été déterminée [215,216]. Les patientes atteintes d'une maladie extra-utérine confinée aux ganglions lymphatiques ou aux annexes peuvent être traitées uniquement par RT pelvienne ou à champ étendu [217]. Cependant, la thérapie systémique est considérée comme la base du traitement adjuvant pour les patientes atteintes d'une maladie extra-utérine.

Pour la maladie de stade IIIA à IIIC, les options de traitement recommandées sont la chimiothérapie et/ou l'EBRT avec (ou sans) curiethérapie vaginale. Pour le stade IVA/IVB, la chimiothérapie constitue le pilier du traitement et peut être associée à l'EBRT et/ou à la curiethérapie vaginale.

Auparavant, la RT abdominale entière était utilisée pour des patients soigneusement sélectionnés jugés à risque d'insuffisance péritonéale, et la RT semblait avoir apporté un bénéfice thérapeutique dans des études rétrospectives [218,219]. Un essai randomisé de phase III GOG (122) a évalué le traitement adjuvant optimal pour les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre avec extension extra-utérine. Dans cet essai, les patients atteints d'une maladie de stade III et de stade IV intra-abdominal qui avaient un minimum de résidus ont été assignés au hasard à la RT abdominopelvienne entière versus 7 cycles de traitement combiné au doxorubicin (60 mg/m²) et au cisplatine (50 mg/m²), avec un cycle supplémentaire de cisplatine (AP). Cet essai GOG a rapporté que la chimiothérapie AP améliorait la SSP et la SG par

rapport à la RT abdominopelvienne complète ; cependant, la toxicité aiguë (p. ex., neuropathie périphérique) était plus importante dans le bras chimiothérapie AP. [220]

L'étude GOG 122 a établi le rôle de la chimiothérapie systémique multi-agents adjuvante à visée curative chez les patientes atteintes d'une maladie extra-utérine. Ainsi, dans les Directives du NCCN, les formes thérapeutiques systémiques établies le cadre de la thérapie adjuvante pour les patientes avec des maladies de stade III ou IV. La RT abdominale entière en tant que modalité unique (telle qu'utilisée dans GOG 122) est considérée comme inférieure à la chimiothérapie et n'est plus recommandée aux fins de ces lignes directrices, la radiothérapie abdominale entière n'est pas considérée comme une RT dirigée contre la tumeur (voir les Principes de la radiothérapie dans les Directives du NCCN pour les néoplasmes utérins). La thérapie multimodale est maintenant la base d'essais randomisés évaluant la thérapie (par exemple, GOG 258. PORTEC-3)

Les récurrences étaient fréquentes dans les deux bras de traitement du GOG 122, survenant dans le bassin et l'abdomen. Environ 52 % des patientes atteintes d'un carcinome de l'endomètre avancé ont eu des récurrences, ce qui indique la nécessité d'une amélioration thérapeutique supplémentaire dans cette population de patientes à haut risque [220]. Une étude a révélé que la thérapie adjuvante à modalités combinées (utilisant la chimiothérapie et la RT dirigée contre la tumeur) peut apporter un bénéfice thérapeutique par rapport à d'autres modalités de séquençage (chimiothérapie suivie de RT ou vice-versa) [221,222,223].

Une étude de suivi a évalué le rôle de l'intensification de la chimiothérapie pour cette population de patients. L'essai GOG 184 a évalué la chimiothérapie combinée (cisplatine et doxorubicine avec ou sans] paclitaxel) avec des champs de rayonnement plus limités (rayonnement en champ impliqué soit au bassin, soit au bassin plus ganglions para-aortiques). Les résultats indiquent que la trithérapie n'a pas amélioré la survie par rapport au régime à 2 médicaments après 3 ans de suivi et que la

chimiothérapie plus intensive a entraîné une plus grande toxicité (p. ex., toxicité hématologique, neuropathie sensorielle, myalgies).[224]

Les options de traitement adjuvant ont été comparées dans une analyse rétrospective multicentrique de 265 patientes atteintes d'un carcinome de l'endomètre de stade IIIC réséqué de manière optimale. Comparativement aux patients recevant une RT adjuvante ou une RT adjuvante plus une chimiothérapie, les patients ayant reçu une chimiothérapie adjuvante avaient un risque de récurrence 2,2 fois plus élevé et un risque de décès 4,0 fois plus élevé [216]. Dans une revue rétrospective de 116 patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre de stade IIIC, la RT adjuvante a significativement amélioré la SG chez les patientes présentant une histologie de l'endomètre, des tumeurs de haut grade et des ganglions lymphatiques para-aortiques positifs. À l'inverse, les patientes atteintes de tumeurs de bas grade et non endométrioïde et qui ont reçu une RT adjuvante avaient une SG similaire à celles qui l'ont fait. Une étude prospective de 122 patients atteints d'une maladie localement avancée entièrement réséquée a suggéré un bénéfice potentiel de la chimioradiothérapie adjuvante suivie d'une radio-chimiothérapie, avec une SSP et une SG estimées à 5 ans de 73 % et 84 % [225] Le rôle de la RT adjuvante avec un traitement systémique pour le traitement des -le carcinome de l'endomètre à risque reste un domaine d'investigation active (jambe. GOG 258, PORTEC-3).

2.2.1.3- Radio chimiothérapie concomitante (selon NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion 2022) :

les patientes atteintes d'une maladie limitée à l'utérus de grade 3 profondément invasive (stade IB, grade 3 selon FIGO 2009) ont un pronostic relativement mauvais. Malgré un traitement adjuvant par RT pelvienne, un nombre important de patients continuent à avoir un risque appréciable de métastases à distance, 19. Par conséquent, certains cliniciens ont suggéré que l'ajout d'une chimiothérapie à la RT adjuvante pourrait apporter un bénéfice thérapeutique supplémentaire (en,

diminution des métastases à distance), [226,227] Des études ont évalué le rôle du traitement systémique dans les maladies confinées à l'utérus à haut risque [227,228], la SSP est améliorée avec une chimiothérapie/RT séquentielle adjuvante [227]. Cependant, le comité du NCCN estime que le traitement systémique adjuvant est une recommandation de catégorie 2B dans ce contexte, car un avantage de la SG n'a pas été démontré [227]. Nous attendons les résultats définitifs du GOG 249.

carboplatine/paclitaxel est le régime préféré dans le cadre adjuvant pour la maladie utérine à haut risque. [229,230]

2.2.1.4 L'irradiation exclusive :

L'irradiation exclusive, associant de préférence radiothérapie externe et curiethérapie, est une alternative au traitement radiochirurgical qui doit être proposée aux patientes inopérables, avec un taux élevé de bons résultats.

Chez les patientes présentant des comorbidités ou âgées traitées par radiothérapie externe et curiethérapie, sans potentialisation par une chimiothérapie, il a été rapporté dans les données rétrospectives des taux de survie à 5 ans de l'ordre de 78 à 94 % (en fonction du grade tumoral) pour les adénocarcinomes de stade I, de 50 à 60 % pour les stades II, et de 16 à 42 % pour les stades III. Ces résultats s'approchent des résultats obtenus dans les séries historiques chirurgicales. La toxicité de ces traitements reste acceptable avec des taux de complications grade 3 et supérieur de l'ordre de 5 % [231,232].

En situation de récurrence pelvienne isolée d'un cancer de l'endomètre, le traitement repose fréquemment sur une radiochimiothérapie concomitante à base de cisplatine concomitant hebdomadaire, suivie d'une curiethérapie en cas de récurrence vaginale. Un essai de phase II randomisée du GOG teste actuellement cette stratégie et la compare à une radiothérapie seule. L'objectif principal est l'amélioration de la durée de la survie sans progression

Tableau 25 : Irradiation exclusive des adénocarcinomes de l'endomètre, chez les patientes inopérables, associant radiothérapie externe et curiethérapie

Auteurs	Années	Nombre de patientes	Stade	Taux de survie globale à 5 ans (%)	SSR (%)	Taux d'échec pelvien (%)	Complications grade ≥3 (%)
Taghian et al.	1988	94	IA	70.8	82.1	8	17.3
			IIB	51.6	64.6		
			III	37.3	56.2		
Kupelian et al.	1993	137	I	55	87	20	4.5
			II	88			
Rouanet et al.	1993	119	IA	/	70	24.1	5
			IIB	62	7.9		
			III	63.6	18.1		
Chao et al.	1996	101	IA(18)	66	84	0	5
		IB(83)	12				
Fishman et al.	1996	54	I (39)	30	80	?	0
			II (15)	24	85		
Kucera et al.	1998	228	IA	59.7	88.6	17.5	4.6% à 5 ans
			IIB	80.2			

2.2.1.5- Principes de la radiothérapie pour les tumeurs utérines (selon NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion 2022)

2.2.1.5.1- Techniques d'irradiation :

A. La radiothérapie externe :

La technique à privilégier, validée par la Haute Autorité de santé (HAS) depuis mars 2015, est la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité car elle permet de diminuer significativement le volume de tractus digestif recevant la dose prescrite et de réduire les effets secondaires gastro-intestinaux. Cependant, les mouvements complexes du col et du corps utérin, qui ne peuvent pas être corrigés de manière efficace malgré l'utilisation de la radiothérapie guidée par l'image (cf. paragraphe 2,7), font que malgré l'application de marges du volume cible anatomoclinique au volume cible prévisionnel de 10 à 15 mm, le risque de sous-doser le fond utérin est important [10]. Ce « sous-dosage » est ensuite probablement compensé par la contribution de dose de la curiethérapie utérovaginale, ce qui explique que les résultats en termes de contrôle local et de survie sont comparables

à ceux de la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle. La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité peut donc être utilisée dans le cadre de la stratégie classique de chimioradiothérapie suivie de curiethérapie en respectant les conditions de définition des volumes décrites précédemment.

La radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle reste une technique acceptable.

L'irradiation externe doit être conduite par photons d'énergie adaptée à la technique.

A.1-1 Description de la technique de radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle :

A.1-1-1 Nombre et angulation des faisceaux.

Quatre faisceaux sont utilisés : antérieur, postérieur, latéral droit et latéral gauche, dont la pondération est adaptée à la morphologie du patient.

A.1-1-2 Objectifs et contraintes de dose. Les contraintes de dose doivent respecter les recommandations du rapport 50 de l'ICRU. Les contraintes de doses dans les organes à risques décrites au chapitre 6 s'appliquent pour les têtes fémorales, la moelle épinière et les deux reins. En revanche, les contraintes pour les organes digestifs et la vessie qui ont été établies pour des irradiations à haute dose des cancers prostatiques sont toujours respectées dans le cadre des irradiations des cancers gynécologiques. Ainsi, il est préconisé que la D2 % du rectum, du sigmoïde et de la vessie ne dépasse pas la dose prescrite. La contrainte au niveau du sac péritonéal lors de l'irradiation non modulée n'est pas prise en compte, puisque la technique n'est pas adaptée pour épargner efficacement ce volume.

A.1-2 : Description de la technique avec modulation d'intensité (RCMI)

A.1-2-1. Nombre et angulation des faisceaux.

Un total de cinq à sept faisceaux coplanaires peuvent être utilisés ou une irradiation en arcthérapie.

A.1-2-2. Objectifs et contraintes de dose.

A.1-2-2.1 Objectifs de dose dans le volume cible prévisionnel.

Conformément aux recommandations du rapport 83 de l'International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU), la D50 % (Dx % : dose dans x % du volume) doit correspondre à la dose prescrite. Les objectifs de dose en termes de D98 % et D2 % sont laissés à l'appréciation des oncologues radiothérapeutes. Ainsi, on Tableau 1 Radiothérapie des cancers du col et de l'endomètre : contraintes de doses. Canal anal/rectum D2 % = dose prescrite V40 Gy \leq 40 % (mais pouvant aller jusqu'à 60 % pour le RTOG) Sigmoides D2 % = dose prescrite V40 Gy \leq 40 % (mais pouvant aller jusqu'à 60 % pour le RTOG) Sac péritonéal V30 Gy \leq 500 cm³ V45 Gy \leq 300 cm³ (V40 Gy \leq 30 % pour le RTOG, ou V40 Gy \leq 200 cm³ dans l'essai TOMO GYN) Vessie D2 % = dose prescrite V40 Gy \leq 40 % (mais pouvant aller jusqu'à 60 % pour le RTOG) Moelle hématopoïétique V10 Gy \leq 90 % V20 Gy \leq 75 % sur chacun des 3 volumes ou V40 Gy \leq 37 % Vx Gy : volume recevant x Gy ; RTOG : Radiation Therapy Oncology Group. peut utiliser les objectifs habituels de l'irradiation conformationnelle (D98 % : 95 % de la dose prescrite, D2 % : 107 % de la dose prescrite) ou autoriser une plus grande hétérogénéité de la distribution de dose dans le volume cible prévisionnel (D98 % : 90 % de la dose prescrite, D5 % : 107 % de la dose prescrite et D2 % : 110 % de la dose prescrite). Aucun consensus n'est disponible actuellement dans la littérature pour les tumeurs du col utérin.

A.1-2-2.2 Contraintes de dose dans les organes à risque. Les contraintes de doses décrites dans le chapitre 6, La délinéation des organes à risque et les contraintes dosimétriques, s'appliquent pour les têtes fémorales, la moelle épinière et les deux reins. En revanche, les contraintes pour les organes digestifs et la vessie qui sont décrites pour des irradiations à haute dose des cancers prostatiques sont toujours respectées dans le cadre des irradiations des cancers gynécologiques et sont

peu informatives si l'on opte pour une radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité.

2.2. La curiethérapie :

La curiethérapie utilise le césium 137 pour la plésiocuriethérapie à bas débit endocavitaire et l'iridium 192 pour la curiethérapie interstitielle et la curiethérapie de haut débit de dose ou de débit pulsé. Les projecteurs de source permettent d'assurer une radioprotection optimale

B.1 Plésiocuriethérapie postopératoire du fond vaginal :

Elle tient une place importante dans les cancers de l'endomètre.

La plupart des applicateurs sont standardisés, le plus souvent sous forme d'un cylindre de diamètre variable porteur d'une seule source axiale ou d'un applicateur ovoïde, porteur de 2 sources parallèles, dont le contour épouse la forme de l'isodose de référence du système de Paris et dont l'extrémité renflée couvre mieux les cornes de la cicatrice. Un applicateur moulé du vagin peut être nécessaire dans quelques cas où le vagin est sténosé ou non cylindrique.

B.2 Curiethérapie préopératoire

La curiethérapie préopératoire est endocavitaire, utérovaginale et s'apparente en tous points à la curiethérapie préopératoire des cancers du col utérin. Elle permet une meilleure irradiation cervicovaginale et des paramètres proximaux en minimisant la dose aux organes critiques (sigmoïde, anses grêles et vessie) du fait de l'interposition de l'utérus. Son intérêt demeure dans les tumeurs de stade II avec atteinte macroscopique du col utérin. Certains auteurs [233] y associent une irradiation externe première pour réduire l'incidence des récurrences pelviennes et éviter la lymphadénectomie. Les applicateurs comportent une sonde utérine médiane et deux sources latérales vaginales, que ce soit un moulage plastique personnalisé, l'applicateur de Fletcher-SuitDelclos ou un applicateur de Delouche à usage unique.

B.3 Irradiation exclusive des malades inopérables

Elle associe de préférence irradiation externe et curiethérapie endocavitaire. Le packing (Heyman) de la cavité utérine par radium 226 puis césium 137 ont été remplacés deux sondes courbes disposées en Y dont les extrémités sont placées dans les cornes utérines, qui permettent une meilleure distribution de dose et l'utilisation de projecteurs de source. Le traitement débute par une irradiation externe pelvienne de 30 Gy en 15 fractions et 2 semaines par quatre faisceaux de photons de haute énergie (limite supérieure : promontoire ou le sommet de l'utérus) qui réduit le volume tumoral et le bourgeonnement endocavitaire et débute le traitement ganglionnaire. La curiethérapie, initialement pratiquée en deux temps, utérovaginal et endo-utérin, n'en comporte actuellement plus qu'un seul. La technique princeps débutait par un temps utérovaginal utilisant un moulage vaginal avec une source utérine et deux sources vaginales délivrant 20 Gy au volume cible cervicovaginal en complément de l'irradiation externe ou de 50 Gy en cas de curiethérapie seule. Le temps suivant exclusivement endo-utérin utilisait le même moulage, maintenant deux boucles plastiques endo-utérines reliées à leurs sommets constituant la « technique en parapluie » décrite par M. Pernot [234] . La longueur moyenne de chacun des quatre fils d'IrF2 était de 4, 11 cm. La dose de 30 Gy était délivrée à la paroi externe de l'utérus en complément d'une irradiation externe du pelvis de 30 Gy. En cas de curiethérapie exclusive, une dose de 60 Gy était délivrée. Actuellement, la curiethérapie est effectuée en un seul temps, la sonde utérine et le « parapluie » endo-utérin ayant été remplacés par deux sondes fines courbes disposées en Y. L'utilisation du microSelectron-PDR permet d'optimiser la distribution de dose en modulant le temps de passage de la source dans les quatre sondes utérines et vaginales

B.4 Curiethérapie de rattrapage des récidives vaginales

Afin d'obtenir la meilleure répartition de la dose en profondeur, la curiethérapie interstitielle est préférée à la curiethérapie endocavitaire. La technique des boucles est adaptée aux récidives superficielles dans le fond vaginal et la technique par aiguilles rigides aux récidives profondes du fond vaginal ou périméatiques. La curiethérapie à débit pulsé trouve sa place de choix dans ces situations difficiles. Elles permettent d'optimiser la répartition de dose selon les données de la scanographie ou l'IRM réalisée après l'implantation.

2.2.1.5.2 : Les volumes cibles

La radiothérapie pelvienne doit cibler la tumeur (si présente), les iliaques communes inférieures, les iliaques externes, les iliaques internes, les obturateurs, vagin supérieur/tissu para-vaginal et les ganglions lymphatiques pré-sacrés (chez les patientes avec atteinte cervicale).

La radiothérapie à champ étendu doit inclure le volume pelvien et cibler également toute la chaîne iliaque commune et le ganglion para-aortique. Le bord supérieur du champ étendu dépend de la situation clinique mais doit être au moins 1 à 2 cm au-dessus du niveau des vaisseaux rénaux.

Les tissus pelviens à risque, en particulier dans le contexte post-hystérectomie, peuvent être très variables en fonction du remplissage de l'intestin et de la vessie. Dans cette situation, le volume cible intégré (ITV), qui englobe la gamme de mouvements et de déformations d'organes, est considéré comme le volume cible (CTV), et doit être entièrement couvert dans le volume de traitement.

2.2.1.5.3 : La Dose :

▪ Le régime de prescription posologique de la RT externe :

Les doses de la RT externe pour les maladies microscopiques doivent être de 45 à 50 Gy. Plusieurs champs conformes basés le scanner simulateur utilisé et la prise en compte de l'IMRT pour épargner les tissus normaux peuvent être envisagés, avec

une attention appropriée à l'assurance qualité (AQ) et à la mobilité tissulaire. En postopératoire, s'il existe une maladie résiduelle macroscopique et que la ou les zones peuvent être suffisamment localisées, un rappel peut être ajouté à une dose totale de 60–70 Gy, en respectant la sensibilité normale des tissus.

En cas d'atteinte ganglionnaire macroscopique, envisager un renforcement à 60–65 Gy tout en respectant les contraintes des tissus normaux.

Pour la radiothérapie néo-adjuvante, des doses de 45 à 50 Gy sont généralement utilisées. On pourrait envisager d'ajouter 1 à 2 insertions à haut débit de dose (HDR) à une dose totale de 75–80 Gy équivalent à faible débit de dose (LDR), pour minimiser le risque de marges positives ou étroites lors de l'hystérectomie.

Pour le cancer de l'endomètre récidivant sans antécédent de rayonnement, les champs refléteraient le rayonnement adjuvant. Pour la ré-irradiation, les champs doivent être limitée à la maladie brute et à la dose cible prescrite pour maximiser le contrôle tout en minimisant le risque pour les tissus normaux.

- Le régime de prescription posologique de la Curiethérapie :

Initier la curiethérapie dès que la collerette vaginale est cicatrisée, de préférence 6 à 8 semaines après la chirurgie mais en général, l'initiation de la curiethérapie ne doit pas dépasser 12 semaines. Pour la curiethérapie vaginale, la dose doit être prescrite à la surface vaginale ou à une profondeur de 0,5 cm de la surface vaginale ; la dose dépend de l'utilisation de l'EBRT. La cible de la curiethérapie vaginale après une hystérectomie ne doit pas dépasser les deux tiers supérieurs du vagin ; en cas de LVSI étendu ou de marges positives, un segment plus long du vagin peut être traité.

- Pour la curiethérapie vaginale HDR postopératoire seule, les régimes comprennent des fractions de 6 Gy x 5 prescrites sur la surface vaginale, ou des fractions de 7 Gy x 3 ou des fractions de 5,5 Gy x 4 prescrites à 5 mm sous la surface vaginale. Alors que 7 Gy x 3 fractions prescrites à une profondeur de 0,5cm de la surface vaginale est un régime utilisé par de nombreuses

personnes, l'utilisation de fractions plus petites peut être envisagée pour potentiellement limiter davantage la toxicité dans certains cas.

- Lorsque la curiethérapie HDR est utilisée pour renforcer l'EBRT, des doses de 4 à 6 Gy x 2 à 3 fractions prescrites à la muqueuse vaginale sont généralement utilisés.

- Le régime de prescription posologique de la radiothérapie exclusive :

Pour le cancer de l'utérus médicalement inopérable, le risque de propagation extra-utérine détermine l'association EBRT plus curiethérapie ou curiethérapie seule. Les doses de curiethérapie pour le traitement définitif sont individualisées en fonction de la situation clinique. Le traitement guidé par l'imagerie doit être utilisée s'il est disponible. Sur la base des meilleures preuves disponibles, un EQD2 D90 d'au moins 48 Gy doit être délivré à l'utérus, col de l'utérus et les 1 à 2 cm supérieurs du vagin si la curiethérapie seule est utilisée, et doit être augmentée à 65 Gy pour l'association de l'EBRT et de la curiethérapie. Si une IRM est utilisée dans le cadre de la planification, la dose cible pour le volume tumoral brut (GTV) serait une EQD2 supérieure à 80 Gy.

2.2.1.5.4 Examens nécessaires à la préparation de la radiothérapie :

Aucun examen n'est nécessaire avant la chirurgie pour préparer la radiothérapie postopératoire. En cas d'irradiation exclusive des patientes non opérables, l'IRM diagnostique est en revanche indispensable. La description de la position du traitement et les protocoles d'acquisition des images ne sont pas différents de ceux utilisés lors de la prise en charge des cancers du col utérin sur utérus en place

2.2.1.5.5 Définition des organes à risque :

Les organes à risques à considérer sont en cas d'irradiation pelvienne :

- le rectum ;
- la vessie ;
- les têtes fémorales ;
- le sigmoïde ;

- le sac péritonéal avec un volume délinéé au moins 4 cm au-dessus du volume cible prévisionnel ;
- la moelle hématopoïétique en cas de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité.

En cas d'irradiation étendue à la barre lomboaortique, les reins et la moelle épinière sont également délinéés.

2.2.1.5.6 Les complications de l'irradiation :

L'irradiation pelvienne des adénocarcinomes de l'endomètre est source de complications, bien qu'elle permette une réduction des taux de rechute locale de 10 % à 5 ans. Les patientes pour lesquelles une irradiation est indiquée doivent donc bien être sélectionnées et une irradiation par quatre faisceaux est souhaitable. [235]

➤ Aiguë en cours ou au décours du traitement [236]

Il s'agit principalement d'effets digestifs, urinaires et muqueux, qui se manifestent habituellement dès la dose de 15

- diarrhées (environ 60 %) ;
- nausées et vomissements (également liés aux sels de platine) ;
- cystites et cystalgies (environ 25 à 30 %) ;
- mucites ;
- toxicité hématologique en cas de chimioradiothérapie avec anémie, thrombopénie, leuconeutropénie.

➤ Tardive, à distance de la fin du traitement [236]

Elle est rarement décrite ou mal évaluée mais son taux varierait entre 10 et 15%:

- urinaires : saignements, cystalgies, incontinence ;
- digestives : saignements, colites, diarrhées, incontinence ;
- vaginales : saignements, sécheresse, sténose, mucite ;
 - vasculaires : lymphœdème, lymphocèle.

L'essai randomisé multicentrique a inclus 715 femmes atteintes d'un adénocarcinome de l'endomètre de stade Ic et de grade 1 ou d'un cancer de grade 2, quel que soit l'envahissement du myomètre, ou d'un cancer de stade Ia ou Ib et de grade 3.

L'analyse des complications a porté sur 691 dossiers. Une interruption du traitement du fait de symptômes secondaires à l'irradiation n'a été nécessaire que pour 2 % des patientes.

Il n'y avait pas de différence d'effets secondaires aigus en fonction de la technique d'irradiation utilisée, c'est-à-dire 2, 3 ou 4 faisceaux, bien que la dernière technique ait été source de moins de complications.

Ni les antécédents de diabète, ni ceux d'hypertension artérielle, n'ont eu d'incidence sur la survenue de complications aiguës. Il y avait une tendance à l'augmentation des complications aiguës avec l'âge. Les taux de complications tardives à 5 ans étaient de 26 % dans le groupe de patientes irradiées et 4 % dans celui des patientes surveillées.

Il y a eu à 5 ans 20 % de complications gastro-intestinales dans le groupe irradié et un seul cas dans le groupe surveillé, les taux de complications génitourinaires à 5 ans étaient respectivement de 8 et 4 %. Il y avait une relation entre la toxicité aiguë et les complications tardives. [235]

L'étude de Creutzberg et al. [237] concerne 751 patientes de stade I (stades IB de grade G2 ou G3, IC de grade G1 ou irradiation pelvienne complémentaire de 45 Gy, des complications liées au traitement sont apparues chez 25 % des patientes irradiées contre 6 % dans le groupe contrôle.

2.2.2. la chimiothérapie :

Plusieurs molécules ont été testées en phase avancée, en monothérapie ou en association, avec une activité variable. Il n'y a pas d'études randomisées qui comparent la chimiothérapie à l'hormonothérapie.

En monothérapie, les taxanes, les anthracyclines et les sels de platine sont les molécules les plus actives, avec des taux de réponse entre 20 et 35 % en première ligne [350]. En deuxième ligne de chimiothérapie, seuls le paclitaxel, l'oxaliplatine, l'ifosfamide et l'ixabepilone ont induit un taux de réponse supérieur à 10 % dans des études de phase II.

Comme dans la plupart des autres localisations tumorales, la polychimiothérapie améliore le taux de réponse par rapport à la monochimiothérapie, avec des taux qui vont de 25 à 57 % au prix d'une toxicité augmentée et d'un bénéfice incertain en survie globale.

La seule association qui a démontré une amélioration significative de la survie globale est l'association doxorubicine-cisplatine-paclitaxel, qui a été comparée au standard doxorubicine-cisplatine, avec une amélioration du taux de réponse (57 vs 34 %), de la médiane de survie sans progression (8,3 vs 5,3 mois) et de la survie globale (15,3 vs 12,3 mois) [351]. L'interprétation de ces résultats reste cependant à moduler, car le bras standard ne bénéficiait pas systématiquement de facteurs de croissance, contrairement au bras expérimental, et les doses ont été donc plus souvent diminuées ; par ailleurs, seules 26 % des patientes dans le bras doxorubicine-cisplatine ont reçu du paclitaxel lors de la progression. Enfin, la toxicité est nettement supérieure, avec le triplet qui rend cette association difficilement applicable chez une population souvent âgée et avec une comorbidité non négligeable.

Bien que les résultats de la phase III, qui comparent les résultats de l'association carboplatine-taxol à celle du standard - mais toxique - cisplatine-doxorubicine-paclitaxel, n'aient été publiés que sous forme d'abstract [352], les résultats de cette grande étude, associés à ceux de nombreuses phases II non randomisées, font préférer cette association nettement moins toxique et tout aussi efficace en termes de médiane de survie sans progression (14 mois). La survie globale était légèrement

supérieure, avec la triple association (38 vs 32 mois), mais non statistiquement significative. D'autres associations ont été rapportées dans des études de phase II non randomisées, avec des taux de réponses intéressants qui dépassaient 50 %, comme l'association doxorubicine liposomale-carboplatine [353], qui peut être utile en cas de contre-indication au paclitaxel dans cette population qui présente souvent des comorbidités et, parfois, des neuropathies diabétiques préexistantes

2.2.3.L'hormonothérapie :

Le traitement hormonal est un traitement largement utilisé dans la prise en charge du cancer de l'endomètre avancé, puisqu'il s'agit, dans certains cas, d'une cible thérapeutique liée à l'expression des récepteurs hormonaux sur la tumeur.

Cependant, la plupart des données dont on dispose sont issues d'études anciennes avec des populations et des traitements hétérogènes, avec peu d'études randomisées et sans comparaison avec les soins de confort exclusifs.

En rechute métastatique, les progestatifs, le tamoxifène, les antiaromatases, les analogues de la LHRH, et les SERM (Selective Estrogen Receptor Modulators) ont été testés.

Les progestatifs : le médroxyprogestérone acétate et le mégestrol acétate ont été les plus étudiés, avec des taux de réponses de 20 à 35 %. Ils sont plus efficaces lorsque la tumeur est bien différenciée de grade 1 [354] et que la tumeur exprime les récepteurs hormonaux, avec des taux de réponse qui avoisinent 35 % avec l'acétate de mégestrol et des taux de stabilisation intéressants, et une médiane de survie sans progression de 16,5 mois, lorsque la population est sélectionnée [362]. La toxicité vasculaire (risque thromboembolique) peut poser un problème dans cette population âgée, avec des comorbidités vasculaires (HTA, diabète et obésité). Les progestatifs ont également été utilisés en association ou en alternance avec le tamoxifène, avec également des taux de réponses d'environ 25 à 30 % [355,356]. Les antiestrogènes : le tamoxifène seul peut induire des stabilisations et des réponses objectives, mais son

activité reste généralement plus modeste que celle des progestatifs [363]. Le fluvestrant, qui présente l'avantage théorique d'être un antagoniste pur, a montré une activité intéressante dans une étude récente [357].

Les antiaromatases : ils ont une activité moins importante en première ligne de traitement, avec un taux de réponse de moins de 10 %. Il existe des stabilisations de bonne qualité, même en seconde ligne après progestatifs, et chez des patientes qui ont répondu à une première ligne d'hormonothérapie [358,359].

Les analogues de la LH-RH : les récepteurs à la LH-RH sont exprimés dans 80 % des cancers de l'endomètre ; plusieurs molécules – comme la leuproréline [360] ou la triptoréline [361] – ont été étudiées, mais leur activité reste modeste.

Il faut noter que ces différents traitements ont été explorés le plus souvent chez des patientes qui présentaient un cancer de l'endomètre indépendamment du statut des récepteurs hormonaux ou du grade tumoral. Les études les plus récentes sont menées dans des populations sélectionnées de patientes dont les tumeurs expriment les récepteurs hormonaux [362]. Les données rétrospectives montrent, quant à elles, que la probabilité de réponse augmente significativement en cas de tumeur qui surexprime les récepteurs aux estrogènes et/ou à la progestérone, et en cas de tumeur de faible grade [354].

L'hormonothérapie semble particulièrement indiquée en cas de cancer de l'endomètre avancé, avec des récepteurs hormonaux positifs et une maladie lentement progressive, avec un choix du type d'hormonothérapie qui doit tenir compte des contre-indications relatives de chaque traitement et des comorbidités souvent présentées par ces patientes.

Enfin, l'hormonothérapie reste toujours une voie de recherche intéressante, seule ou en association, comme cela est développé dans d'autres tumeurs hormonodépendantes

2.2.4. Les thérapie ciblées :

Actuellement, aucune thérapie ciblée n'a obtenu l'autorisation d'utilisation dans le traitement du cancer de l'endomètre.

Plusieurs anomalies moléculaires ont été identifiées dans cette pathologie, ce qui a engendré des études cliniques qui explorent la pertinence de l'inhibition de ces cibles. Ces études, souvent des phases II de petite taille, se sont surtout intéressées aux antiangiogéniques, aux inhibiteurs de la voie mammalian target of rapamycin (mTOR) et aux inhibiteurs de la famille epidermal growth factor receptor (EGFR) et, plus récemment, à l'immunothérapie.

3. Les indications thérapeutiques :

Les nouvelles recommandations européennes concernant la prise en charge des patientes présentant un cancer de l'endomètre ont été publiées en début 2021 [1]. Ces recommandations sont conjointes aux trois sociétés savantes européennes d'oncologie gynécologique (ESGO), de radiothérapie et d'oncologie (ESTRO) et d'anatomo-pathologie (ESP).

1.1 les indications chirurgicales :

La nouvelle classification préopératoire, d'emblée en 4 groupes (à risque (Faible, intermédiaire, Haut Intermédiaire et élevé) va guider la prise en charge chirurgicale initiale. On note que ces recommandations, par rapport à celles de 2016, ont considérablement élargi le champ des indications du ganglion sentinelle par rapport aux curages complets, pour les types histologiques endométrioïdes et non endométrioïdes.

i. Concernant les patientes présentant apparemment un stade FIGO I ou II

La chirurgie mini-invasive est recommandée, y compris pour les patientes du groupe haut risque. Toute procédure risquant de favoriser une dissémination intra

abdominale de la maladie doit être évitée, notamment le morcellement (même protégé dans un sac). Il est à noter que l'extension de la maladie en dehors de l'utérus et du col (sauf l'envahissement ganglionnaire) est une contre-indication relative à la voie mini-invasive.

L'hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale est le geste de référence. La préservation ovarienne peut être proposée chez les patientes non ménopausées de moins de 45 ans avec cancer de bas grade et un stade FIGO IA. À noter que la préservation ovarienne n'est pas recommandée en cas d'histoire familiale augmentant le risque de cancer de l'ovaire (ex: mutation BRCA, Lynch notamment). Une hystérectomie élargie n'est réalisée que si cela est nécessaire pour assurer le caractère in sano de la résection.

Une omentectomie infra-colique doit être proposée pour les types histologiques suivants : séreux, carcinosarcome et indifférencié.

Une reprise chirurgicale pour stadification peut être proposée si celle-ci n'a pas été complète lors de la chirurgie initiale pour les patientes présentant un risque « haut-intermédiaire » ou « élevé » et si cela peut avoir une implication pour les modalités du traitement adjuvant.

La chirurgie de stadification ganglionnaire peut comporter, selon les indications, les gestes suivants :

- Procédure du ganglion sentinelle :
 - Proposée pour les groupes à risque « bas » ou « intermédiaire »>, quel que soit le type histologique. La procédure peut cependant être évitée en cas d'absence d'envahissement myométrial,
 - Recommandée pour les groupes à risque haut intermédiaire » et « élevé », quel que soit le type histologique.

- Il est recommandé d'en faire la détection avec le vert d'indocyanine. Des réinjections per opératoires sont possibles en cas d'absence de détection. Un curage pelvien homolatéral doit être réalisé en l'absence de détection pour les groupes risque « haut-intermédiaire » et « élevé ». Une analyse p ultrastadification est recommandée sur les ganglions sentinelle les prélevés.
 - Curages ganglionnaires : ils doivent comporter des curages pelviens bilatéraux et un curage lombo-aortique étendu jusqu'à la veine rénale ;
 - À noter que si un envahissement ganglionnaire est mis en évidence en per opératoire, il n'est pas utile de poursuivre les curages pelviens de façon systématique. On procède, dans ce contexte, à l'exérèse des adénopathies suspectes volumineuses et à un curage lombo-aortique. Aussi, la présence de macro métastase ou de micro métastase doit être considérée, pour la suite de la prise en charge, comme un envahissement ganglionnaire métastatique.
- ⇒ Concernant le cas particulier des patientes présentant des comorbidités majeures contre-indiquant la chirurgie classique, on peut leur proposer :
- Une éventuelle voie d'abord vaginale pour hystérectomie et annexectomie bilatérale ;
 - Si contre-indication à chirurgie, une radiothérapie définitive, comportant :
 - Pour les bas grade curiethérapie exclusive,
 - Pour les haut grade et/ou tumeur infiltrant profondément le myomètre : association de radiothérapie externe et curiethérapie;
 - Si contre-indication à tout autre traitement : un traitement anti hormonal.

Une préservation de la fertilité peut être proposée, après discussion en centre spécialisé, aux patientes présentant une tumeur de grade 1 ou une hyperplasie atypique (prouvé préférentiellement par une biopsie réalisée sous contrôle hystéroscopique, avec relecture par un pathologiste expert), sans infiltration du myomètre

(sur IRM pelvienne ou échographie par radiologue expert) et sans facteurs de risque génétique, avec information de l'indication d'hystérectomie après grossesse ou en cas d'échec de grossesse. La préservation de fertilité comprend la prise en charge suivante :

- Évaluation de la fertilité avant et après le traitement ;
- Résection hystéroscopique de la lésion suspecte.
- Traitement recommandé par medroxyprogesterone acetate (400–600 mg/jour) ou megestrol acetate (160–320 mg/jour). On peut également discuter un traitement avec un dispositif intra utérin ou levonorgestrel en association au traitement par progesterone orale, avec ou sans agonistes de la GnRH. Un suivi à 3–4 mois, puis à 6 mois est recommandé avec des biopsies endométriales guidées par hystérocopie + imagerie.
- Une hystérectomie est recommandée en l'absence de réponse au traitement à 6 mois; Dans les suites, il est recommandé de poursuivre le traitement hormonal si la patiente ne souhaite pas de grossesse dans l'immédiat. Le suivi consiste alors à une surveillance tous les 6 mois comportant un examen physique et une échographie pelvienne endo–vaginale. Une hystérocopie avec biopsies ne sont recommandées qu'en cas de saignements anormaux.

ii. Concernant les patientes présentant apparemment un stade FIGO III ou IV

Une chirurgie de résection complète, incluant l'exérèse des adénopathies suspectes, doit être proposée si la tolérance de la patiente le permet. Les curages ne sont pas recommandés à titre systématique, mais seule une exérèse des adénopathies suspectes doit être proposée.

En cas de tumeur non résécable d'emblée, il convient de discuter en RCP les modalités du traitement par radiothérapie curiethérapie suivie de chimiothérapie (ou bien une chimiothérapie première si on envisage une chirurgie d'exérèse au décours en cas de bonne réponse).

iii. Concernant le cas particulier de maladie résiduelle après chirurgie

(marges de résection positives, atteinte de la paroi pelvienne, envahissement vaginal)

Une prise en charge personnalisée validée en RCP doit être proposée, comprenant de la radiothérapie, ou de la chimiothérapie ou une association des deux.

1.2 Les indications de du traitement adjuvant :

Les indications de traitement adjuvant sont maintenant basées selon la nouvelle définition des groupes à risque de récurrence incluant la classification moléculaire si les analyses sont disponibles .

3.2.1 Prises en charge spécifiques selon la classification moléculaire

Cinq classifications moléculaires ont été définies :

- les tumeurs ultramutées/avec mutations POLE pathogéniques (POLEmut);
- les tumeurs hypermutées avec micro-satellites instables (MSI)/ MMRd;
- avec un nombre élevé de copies/p53abn;
- avec un nombre faible de copies/NSMP;
- avec classifications multiples.

3.2.1.1 Tumeurs POLEmut

Le pronostic est excellent pour ce type de tumeurs. Si le risque faible a été déterminé sur la base de la mutation du domaine exonucléase de POLE, l'abstention thérapeutique est recommandée pour les stades I et II en raison d'un très faible risque de récurrence.

Pour les tumeurs POLEmut de stade III-IVA, les données de la littérature semblent insuffisantes pour privilégier l'abstention thérapeutique. Un traitement adjuvant par radio chimiothérapie est recommandé en l'absence de données suffisantes. De plus, l'inclusion dans des essais thérapeutiques est encouragée.

3.2.1.2. Tumeurs p53abn

Le pronostic pour ce type de tumeurs apparaît plus sombre. Les tumeurs p53abn sont considérées comme à haut risque de récurrence en cas d'invasion myométriale. Il existe donc un bénéfice à un traitement par radio chimiothérapie adjuvante pour les stades I à III (Essai PORTEC-3).

Néanmoins, en cas de tumeur p53abn limitée à un polype endométrial ou sans invasion myométriale (risque intermédiaire), une abstention thérapeutique peut être discutée en raison de l'absence d'inclusion de ces patientes dans des essais thérapeutiques randomisés et d'un bénéfice incertain de la chimiothérapie ainsi que de la curiethérapie vaginale (Barney 2013).

3.2.1.3 Tumeurs MMRd et NSMP Les tumeurs MMRd et NSMP sont en grande partie à risque intermédiaire et bénéficient par conséquent d'une curiethérapie adjuvante. Cependant, ces tumeurs sont considérées à haut risque si le stade est III-IVA en résection complète. Il existe un bénéfice de la radiothérapie pour les tumeurs MMRd et NSMP à risque élevé, par conséquent elle est recommandée. La chimiothérapie concomitante semble avoir un bénéfice pour les tumeurs NSMP notamment pour le stade III. Néanmoins, la place de la chimiothérapie pour les tumeurs MMRd n'est pas établie à ce jour (de Boer 2018, Léon-Castillo 2020 PORTEC-3).

3.2.2 Prises en charge spécifiques sans la classification moléculaire
7.2.1. Stades I et stades II

3.2.2.1. Le groupe à risque faible. Il n'y a pas de modification de prise en charge adjuvante par rapport aux recommandations de 2016. L'abstention thérapeutique reste recommandée dans le groupe à risque faible. En effet, aucun bénéfice à la radiothérapie externe ou à la curiethérapie vaginale n'a été démontré dans ce sous-groupe de patientes.

3.2.2.2. Le groupe à risque intermédiaire. Comme en 2016, la curiethérapie vaginale reste recommandée pour le groupe à risque intermédiaire afin de diminuer le risque de récurrence vaginale avec une moindre morbidité en comparaison à la radiothérapie externe. Une abstention thérapeutique peut être discutée pour les patientes âgées de moins de 60 ans.

3.2.2.3. Le groupe à risque haut-intermédiaire. En 2016, la seule présence d'embolies lymphovasculaires lors de l'analyse histologique de la pièce opératoire indiquait la réalisation d'un traitement adjuvant. En 2021, il convient de distinguer le caractère focal ou substantiel de ces embolies pour guider le choix thérapeutique.

En l'absence d'atteinte ganglionnaire après stadification chirurgicale (pN0), la curiethérapie reste recommandée pour diminuer le risque de récurrence vaginale. Cependant, dans les nouvelles recommandations de 2021, il est également possible de réaliser une radiothérapie externe en cas d'invasion lymphovasculaire substantielle ainsi que pour les stades II, afin de réduire les risques de récurrences ganglionnaires pelviennes et para-aortiques. De même, une chimiothérapie peut être discutée en cas de grade élevé et/ou d'invasion lymphovasculaire substantielle. Enfin, de manière similaire à 2016, l'abstention thérapeutique reste une option.

En cas de statut ganglionnaire inconnu (CN0/pNx) quand la stadification ganglionnaire chirurgicale n'a pas été effectuée, de manière superposable à 2016, une radiothérapie externe est recommandée en cas d'invasion lympho-vasculaire substantielle, afin de réduire les récurrences pelviennes ainsi qu'en cas de stade II. En l'absence d'embolies lymphovasculaires pour les hauts grades et les carcinomes endométrioïdes de stade II grade 1, la curiethérapie reste recommandée afin de réduire les récurrences locales.

La place de la chimiothérapie a également évolué. En 2016, la chimiothérapie adjuvante n'était pas recommandée mais la participation à des essais cliniques était

encouragée, alors qu'en 2021, la chimiothérapie trouve une indication pour les tumeurs de haut grade et/ou en cas d'invasion lymphovasculaire substantielle.

3.2.2.4. Le groupe à risque élevé. Les critères d'éligibilité des patientes à haut risque à un traitement adjuvant ont nettement évolué dans ces nouvelles recommandations de 2021. De façon beaucoup plus consensuelle et unanime, une radiochimiothérapie concomitante ou séquentielle est désormais recommandée afin d'améliorer le contrôle loco-régional ainsi que la survie globale et la survie sans progression. La chimiothérapie seule reste néanmoins une alternative possible sur la base des résultats de l'étude GOG-258 sur les stades III-IV. De plus, les carcinosarcomes doivent être considérées comme des cancers de l'endomètre à haut risque et non pas comme des sarcomes.

7.3. Stades avancés III et IV

Pour les patientes présentant des cancers de l'endomètre de stades avancés, il n'y a eu de modifications majeures dans les nouvelles recommandations par rapport à 2016. En effet,

l'association d'une chimiothérapie et d'une radio-curiethérapie reste recommandée après discussion pluridisciplinaire.

XI. EVOLUTION

1. Surveillance post-traitement : (selon NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion 2022)

Les recommandations reconnaissent que la valeur de la surveillance intensive n'a pas été démontré dans cette maladie ; par conséquent, les tests paracliniques ne sont pas conseillés.

Les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre de stade clinique I et de stade II ont un taux de récurrence d'environ 15 %, 50 % à 70 % de ces patients sont symptomatiques. Pour la plupart des patients, la maladie réapparaît dans les 3 ans suivant traitement. Étant donné que la plupart des récurrences sont symptomatiques, tous les patients doivent recevoir des informations verbales et écrites concernant les symptômes de maladie.

Les patientes présentant des saignements (vaginaux, vésicaux ou rectaux), une perte l'appétit, la perte de poids, la douleur (dans le bassin, l'abdomen, la hanche ou le dos), la toux, l'essoufflement et l'enflure (dans l'abdomen ou les jambes) doivent faire l'objet d'une évaluation rapide et ne pas attendre le prochain rendez-vous prévu.

Comme cliniquement indiqué, l'imagerie peut être utile dans la détection de récurrence. Le comité recommande l'imagerie en fonction de la symptomatologie et préoccupation clinique pour la maladie métastatique. Chez les patientes traitées au stade III / IV, TDM thoracique/abdominale/pelvienne est une recommandation facultative tous les 6 mois pendant les 3 premières années de surveillance, et tous les 6 à 12 mois pendant 2 années supplémentaires.

En cas de suspicion de récurrence ou de métastase, plusieurs recommandations d'imagerie ont été ajoutées en 2017. Une TDM abdominale/pelvienne et/ou une TDM thoracique est recommandée en fonction des symptômes ou des résultats d'examen physique suspects de récurrence ou de métastase. D'autres considérations d'imagerie

incluent la TEP/TDM du corps entier chez certains patients qui peuvent être candidates à une chirurgie/traitement locorégional et/ou IRM pelvienne pour les patientes qui gardent toujours leurs utérus.

En l'absence de récurrence, la surveillance post-traitement apporte un réconfort psychosocial et améliore la qualité de vie des patientes et de leur famille. Le maintien de la santé a été intégré au calendrier de suivi (p. ex., mesure de la pression artérielle, examen des seins, mammographie selon les indications cliniques, test au gaiac dans les selles, vaccinations). Les patients doivent recevoir des conseils et une éducation concernant le mode de vie, l'obésité, l'exercice, l'arrêt du tabac, la santé sexuelle, la nutrition et les effets potentiels tardifs ou à long terme du traitement (voir les Directives du NCCN pour la survie, les Directives du NCCN pour l'abandon du tabac. D'autres problèmes de santé qui coexistent souvent chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre peuvent également être évalués lors du suivi.

Étant donné le manque d'études prospectives concernant la fréquence optimale du suivi post-traitement, le Comité du NCCN estime que l'algorithme représente un schéma de surveillance raisonnable. L'utilisation de la cytologie vaginale n'est plus recommandée pour les patientes asymptomatiques conformément aux directives de la SGO. Les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre de stade I ont un faible risque de récurrence vaginale asymptomatique (2,6 %), en particulier après une curiethérapie adjuvante, et la cytologie vaginale n'est pas utile de manière indépendante pour détecter récurrences dans ce groupe de patients. Une revue multi-institutionnelle récente a examiné l'utilité de diverses méthodes de surveillance chez 254 patients atteints d'une maladie de haut grade, révélant que les symptômes entraînaient la détection du plus grand nombre de récurrences (56 %), suivis d'un examen physique (18 %), d'un scanner de surveillance (15 %), CA-125 (10 %) et cytologie vaginale(1%).

2. Récidives :

La plupart des récidives (70 %) survient dans les 2 ans qui suivent le traitement initial. Elles sont essentiellement vaginales ou pelviennes. Elles peuvent bénéficier d'une chirurgie de rattrapage avec éventuellement surdosage radiothérapique focalisé. [265]

Dans la littérature, le taux de récidives vaginales semble être réduit par la radiothérapie préopératoire ou adjuvante : REDDY et al ce taux est réduit de 7,4 à 1,2% pour les patientes stade I, SALAZAR et al le taux est réduit de 11% à 0% pour les stades I et II, MORROW et al le taux est réduit de 18 à 7% pour les stades I et II.

Le traitement des récidives de l'adénocarcinome de l'endomètre repose essentiellement sur la radiothérapie externe et/ou la curiethérapie pour les récidives locales avec des taux de survie de 43 à 70% à 5-8 ans [266]. Les indications de résection chirurgicale des récidives pelviennes sont très rares et proposées à des cas très sélectionnés avec des taux de survie à 5 ans de 14 à 56%. [267-268-269]

Les taux de survie varient de 30 % à 80 % à 2 ans. Les récidives étendues mais localisées au pelvis peuvent faire discuter une pelvectomie antérieure ou postérieure en sachant que le pronostic est particulièrement mauvais étant donné le risque d'évolution à distance. [265]

XII. PRONOSTIC :

I. Les facteurs pronostiques :

1.1 les facteurs pronostiques histologiques :

✓ Type histologique

L'adénocarcinome de l'endomètre est divisé en deux types de cancers distincts. Le cancer de type I, le plus fréquent, développé dans un contexte d'hyper oestrogénie et sur des lésions précurseurs d'hyperplasie glandulaire endométriale, il s'agit le plus souvent d'adénocarcinome endométrioïde bien à moyennement différenciés. Il est de bon pronostic. Alors que le cancer de type II, moins fréquent, se développe sur des lésions de carcinome intramuqueux dans un contexte de muqueuse atrophique. Son type histologique est plus agressif soit de type adénocarcinome séreux soit à cellules claires avec un moins bon pronostic. [270]

Le cancer de type I à un taux de survie d'environ 80 % à cinq ans alors qu'il est que de 40 % à cinq ans dans le cadre des cancers de l'endomètre de type II. [270]

✓ Stade de la tumeur :

La révision en 2009 des recommandations de la FIGO en matière de stadification précise d'avantage la classification des patientes qui présentent un envahissement ganglionnaire pelvien (IIIC1) et de celles qui présentent des métastases ganglionnaires para-aortiques (IIIC2), soulignant ainsi les différences en matière de pronostic entre ces deux groupes.³

Les adénocarcinomes ont un pronostic dans l'ensemble favorable à stadification égale avec, en moyenne, une survie à 5 ans d'environ 80 % pour les stades I. Les 2 autres types sont plus péjoratifs avec 69 % de survie pour les séro-papillaires, et 44 % pour les carcinomes à cellules claires [271].

Pour Irvin et Carriero, l'adénocarcinome séro-papillaire et l'adénocarcinome à cellules claires sont tous deux de mauvais pronostics. [272- 273]

Les taux de survie à 5 ans varient en fonction du stade de la maladie : pour les stades I : 80 %, pour les stades II : 60 %, pour les stades III : 30 % et pour les stades IV : 10 %. Dans les cancers de stade Ia avec un envahissement myométrial de moins de 5 mm, la survie à 10 ans atteint 96 % ; elle tombe 80 % pour les stades Ib et à 65 % pour les Ic. [296]

✓ **Grade :**

La plus part des études retrouvent un pronostic défavorable lorsque la tumeur est de grade 3. [272–297] Dans l'étude multivariée de Nishiya, le grade est un facteur pronostic important. C'est l'un des facteurs pronostics majeurs, prédictif de la survie, des récurrences et des métastases. [274] Lurain constate 5 fois plus de récurrences ou de métastases pour le grade 3 que pour les grades 1 ou 2. Les patientes présentant un grade 1,2, ou 3 ont respectivement un taux de survie sans récurrence à 5 ans de 87%, 75 % et 58%. [275–276] Une tumeur bien différenciée est de pronostic plus favorable qu'une tumeur peu ou pas différenciée. [277]

Tableau 27 : Survie à 3 ans selon le grade histologique d'après certains auteurs.

Grade	STEFANSON[138]	MUNDT[139]	Notre série
Grade 1	98 %	91,8 %	99%
Grade 2	89 %	70,4 %	85%
Grade 3	67 %	36,5 %	70,6%

✓ **Invasion du myomètre :**

C'est un facteur pronostique bien connu de cancer de l'endomètre. Elle est corrélée au risque de métastases ganglionnaires et à la survie. En cas d'extension myométriale supérieure à 50 %, des adénopathies sont observées dans 40 % des cas tandis que dans les formes superficielles, le risque d'atteinte ganglionnaire est

inférieur à 5 %. De même, le taux de survie dans les formes superficielles sans atteinte myométriale à 5 ans est proche de 100 %

L'incidence pronostique des aspects inhabituels d'infiltration myométriale est controversée. Certains auteurs suggèrent que l'infiltration diffuse de type « adénome malin » serait associée à un plus mauvais pronostic , tandis que, d'autres ont démontré l'absence de signification pronostique [54].

La profondeur d'envahissement du myomètre est un élément prédictif de métastases ganglionnaires. L'incidence des atteintes ganglionnaires passe de 3% avec une tumeur peu envahissante (stade IB) à plus de 40 % dans les invasions profondes[140].

La majorité des études multivariées retrouvent ce facteur, avec un pronostic défavorable lorsque l'atteinte est qualifiée de profonde. [178]

Wolfson [279] rapporte un taux de survie de 95 % chez des patientes présentant un stade IB et un taux de 75 % chez des patientes de stade IC.

Disaia [280] rapporte que 5% des patientes décèdent de leur cancer en l'absence d'infiltration myométriale par rapport à 36% des patientes avec infiltration myométriale.

Dans l'étude multivariée de Nishiya [274], l'invasion du myomètre est un facteur pronostic important.

Tableau 28 : Survie à 3 ans selon l'invasion myométriale selon certaines séries

Invasion du myomètre	R. Doghri et al.[54]	Mundt[141]	Alektiar et al[142]	Notre étude
< 50	87 %	77,7%	92%	98%
≥ 50	72 %	58,3%	86%	88,6%

1.2 Épidémiologiques :

✓ L'âge :

L'âge lui-même a été considéré par plusieurs auteurs comme facteur pronostic : dans leur essai randomisé, Creutzberg et al. [281] ont retrouvé l'âge de 60 ans ou plus comme facteur prédictif indépendant de mortalité par cancer de l'endomètre au stade I.

Zaino et al. [282] ont retrouvé un RR = 2 chez les patientes de 55 ans, 3.4 pour les patientes de 65 ans et de 4.7 pour les patientes de 75 ans ou plus (les patientes de 45 ans étant considérées comme la classe de référence avec un RR = 1).

Alektiar et al. [283] ont retrouvé que l'âge de 70 ans ou plus était un facteur prédictif indépendant de mauvais contrôle locorégional, de survie sans récurrence et de survie globale

À un stade et grade identiques, les adénocarcinomes endométriaux survenant chez la femme jeune sont de meilleur pronostic que les formes survenant en péri- et post-ménopause. [284]

✓ La ménopause :

La survenue de l'atteinte cancéreuse après la ménopause est de pronostic plus défavorable. [285]

1.3 facteurs pronostiques cliniques et chirurgicaux :

✓ L'envahissement ganglionnaire :

L'envahissement ganglionnaire est l'un des facteurs pronostiques les plus importants du cancer de l'endomètre, et un cancer de l'endomètre avec des métastases ganglionnaires (stade IIIc/IV) était montré comme ayant un plus mauvais pronostic.

La fréquence de l'envahissement ganglionnaire pelvien varie selon les auteurs de 4,7 à 13% pour les stades I et de 18,8 à 44,8% pour les stades II.

Presque 33% des patientes avec des ganglions pelviens positifs ont aussi des ganglions para-aortiques positifs.

WATARI et al. [143] ont trouvé que les ganglions para-aortiques positifs sont associés à un pronostic plus mauvais que les ganglions pelviens positifs seuls, ils ont ainsi noté une survie à 5 ans de 48,1% pour les ganglions para-aortiques positifs contre 86,4% quand ces ganglions étaient négatifs. Ils ont aussi démontré que la survie à 5 ans variait avec le nombre de ganglions para-aortiques atteints. L'envahissement des ganglions lombo-aortiques est étroitement corrélé au grade 3, à l'invasion myométriale profonde, à la présence des métastases ganglionnaires pelviennes et à la cytologie péritonéale positive.

L'examen anatomopathologique a objectivé un envahissement ganglionnaire chez 18 patientes, soit 19%. Dont 12 patientes avaient des ADP pelviennes et 8 patientes avaient des ADP lombo-aortique, soit 8,5%.

✓ **La cytologie péritonéale :**

La valeur pronostique et l'intérêt de prendre en compte une cytologie péritonéale positive dans l'indication de traitements adjuvants sont largement controversés [145].

La cytologie péritonéale positive est souvent associée à d'autres facteurs pronostiques, y compris le grade élevé de la tumeur, la profondeur de l'invasion myométriale et l'extension extra-utérine.

L'influence de la cytologie péritonéale sur la survie et le taux de récurrences est conditionnée par la présence d'envahissement annexiel et de métastases ganglionnaires [144].

Elle est positive dans 3 à 10 % des cas pour les stades I et dans 20 à 25 % pour les stades II. [265]

Pour GRIMSHAW [286], 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 [287], le risque de récurrence essentiellement extra pelvienne est triplé en cas de cytologie positive.

✓ **Atteinte du col ou du segment inférieur de l'utérus :**

L'envahissement cervical dans le cancer de l'endomètre est présent dans 6% à 20% de cas.

Un cancer de l'endomètre envahissant l'isthme et le col est souvent associé avec une invasion myométriale, un taux élevé de métastases ganglionnaires (23–35%) et un mauvais pronostic [110].

Pour Dargent et Morrow [288–289], l'atteinte du col a une influence statistiquement négative sur les chances de survie à 5 ans. Dans l'étude multivariée de Nishiya, l'atteinte du col est un facteur pronostic péjoratif. [274]

Dans notre série, 17 patientes chez lesquelles on a retrouvé un envahissement de l'isthme ou du col.

✓ **Atteinte vasculaire**

La définition de l'invasion vasculaire est la présence de cellules tumorales à l'intérieur des espaces endothéliaux [147].

L'invasion vasculaire est peu fréquente dans les carcinomes endométrioïdes ; la fréquence de l'invasion vasculaire augmente avec les types cellulaires agressifs (carcinome séreux papillaire et le carcinome à cellules claires), le haut grade histologique, et l'invasion myométriale profonde.

C'est un facteur prédictif fort de récurrence et de décès par la tumeur, indépendant du grade histologique ou de la profondeur d'invasion myométriale. Selon Irvin et Nishiya l'atteinte vasculaire est un facteur de mauvais pronostic. [274]

Kodama dans une étude multivariée retrouve des résultats similaires. [290]

✓ Envahissement annexiel :

L'envahissement des annexes est un facteur indépendamment lié au pronostic chez les patientes atteintes de cancer de l'endomètre.

Trois possibilités sont envisagées par la FIGO lors d'une atteinte concomitante des ovaires et de l'endomètre :

- ⇒ les deux lésions sont indépendantes
- ⇒ Atteinte de l'endomètre de stade IIIA (greffe secondaire aux ovaires).
- ⇒ Atteinte de l'ovaire de stade IIA (greffe secondaire à l'endomètre)

Dans les cas d'invasion myométriale et cervicale, il existe une grande probabilité de métastases ganglionnaires et d'envahissement annexiel. Le taux de récurrence est de 38% en cas d'envahissement annexiel, alors qu'il est de 11% seulement en absence d'envahissement annexiel [144].

Dans l'étude multivariée de Nishiya, l'atteinte des ovaires est un facteur pronostic péjoratif. [274]

L'étude de Boente montre que l'envahissement des annexes ou du pelvis sont deux facteurs indépendamment liés au pronostic chez les patientes atteintes d'un cancer de stade II. [291]

✓ Envahissement des marges de résection

Une seule étude multivariée retrouve l'envahissement des marges de résection comme indépendamment lié au pronostic, avec un pronostic plus péjoratif si ces marges sont envahies par le processus tumoral. [291]

✓ Chirurgie

Un traitement non chirurgical ou une hystérectomie simple semble être un facteur de mauvais pronostic pour la seule analyse multivariée retrouvée. [292]

✓ **Diamètre de la tumeur**

Une étude multivariée retrouve le diamètre initial de la tumeur comme indépendamment lié au pronostic, avec un pronostic plus péjoratif si la tumeur est volumineuse (plus de 10 cm). Dans cette étude, la survie à 5 ans est de 89% chez les patientes ayant une tumeur à 5 cm et 33% chez celles dans la tumeur est supérieure à 10 cm. [293]

i. **Fertilité et adénocarcinome de l'endomètre :**

Le traitement médical conservateur des adénocarcinomes endométriaux débutants repose sur le postulat suivant : obtenir une grossesse.

L'inclusion d'une patiente dans un tel protocole doit donc répondre à des critères stricts garantissant la limitation du processus carcinologique et les chances réelles de voir survenir une grossesse. [219]

On retrouve dans la littérature dès 1968 quelques publications sporadiques faisant état de grossesses survenues chez des patientes porteuses d'un adénocarcinome endométrial et traitées sans recours à l'hystérectomie. Ainsi les publications de Kempson en 1968, celles de O'Neill, de Fechner et d'Eddy en 1970, 1974 et 1978 respectivement [219].

Et Si on regroupe les cas publiés dans la littérature, on arrive à 43 patientes traitées de la sorte pour 25 réponses partielles ou totales. Par la suite 7 femmes ont eu 13 enfants. [294–295]

CONCLUSION

Le cancer de l'endomètre est un cancer dont le traitement repose sur la chirurgie. La radiothérapie est le traitement adjuvant principal. Ce cancer est généralement de bon pronostic. A travers cette étude rétrospective nous avons rapporté l'expérience de notre service de radiothérapie dans le traitement de cette tumeur.

Notre travail sur le cancer de l'endomètre nous a permis de mettre l'accent sur l'ampleur de cette pathologie, et la place inestimable que la radiothérapie y occupe.

L'adénocarcinome de l'endomètre est le 4ème plus fréquent des cancers de la femme après le cancer du sein, du col utérin, et de l'ovaire.

C'est un cancer essentiellement de la femme âgée.

Les métrorragies post ménopausique constituent la circonstance de découverte la plus fréquente. Le diagnostic positif repose essentiellement sur l'échographie endovaginale et éventuellement l'hystérogaphie et/ou l'hystéroscopie et/ou le curetage biopsique de l'endomètre. Ce dernier examen permet la confirmation diagnostique en préopératoire.

L'utilisation adéquate de la radiothérapie et/ou de la chimiothérapie adjuvante à la suite de la chirurgie peut améliorer la maîtrise locale et le taux de survie sans progression.

Sa prise en charge doit s'inscrire dans une stratégie pluridisciplinaire et multimodale, avec notamment des perspectives de développement aux patients avec un stade localement avancé.

Mots-clés : Endomètre, cancer, chirurgie, radiothérapie,

RESUME

RESUME

Titre : la place de la radiothérapie dans le cancer de l'endomètre à propos de 94 cas.

Introduction :

Le **cancer de l'endomètre** désigne l'ensemble des tumeurs malignes de l'endomètre. Il atteint majoritairement la femme ménopausée et est le deuxième le plus fréquent de la sphère gynécologique.

Dans les pays industrialisés, son incidence est de 142 200. Dans le monde, son incidence est de 200 000 nouveaux cas annuels avec 50 000 décès.

Le diagnostic positif repose sur un prélèvement anatomo-pathologique réalisé lors d'une hystéroscopie.

Le traitement repose sur la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, et les soins de support. La chirurgie est le seul traitement curatif du cancer de l'endomètre. Elle peut être complétée par la **radiothérapie externe** pelvienne ou une **curiethérapie** vaginale. (notre sujet d'intérêt).

L'**objectif** de notre travail est de mettre en avant les données épidémiologiques, les aspects diagnostiques et thérapeutiques, spécifiquement la place de la radiothérapie, dans la prise en charge des cas du cancer de l'endomètre. Nous avons mené une étude rétrospective portant sur 94 malades suivis pour cancer de l'endomètre au sein du service de radiothérapie du centre hospitalier universitaire HASSAN II de FES durant la période allant de janvier 2016 jusqu'à décembre 2018.

Résultats :

Durant notre période d'étude, nous avons colligé 94 patients atteints du cancer de l'endomètre, L'âge moyen de 61 ans avec des extrêmes allant de 36 ans à 96 ans, 88,5 % des patientes sont ménopausées, 35,8% étaient obèses, 11,5 % étaient diabétiques, et 9,4 % étaient hypertendues.

La symptomatologie était dominée par les métrorragies dans 88%, leucorrhées post ménopausiques dans 22%, et les douleurs pelviennes dans 20%. Le délai de diagnostique était en moyenne de 7 mois.

La totalité de nos patientes ont bénéficié d'une hystéroscopie avec curetage biopsique de l'endomètre, l'adénocarcinome était le type histologique le plus fréquent chez 92% des cas. L'IRM pelvienne a été faite chez 47,8% et la TDM-TAP a été réalisée chez 66% des cas.

L'hystérectomie totale non conservatrice a été réalisée chez 95% avec un curage ganglionnaire dans 66% des cas. L'examen anatomopathologique » des pièces opératoire a mis en évidence 60% des patientes classées stade I de la FIGO 2018, 12% stade II, 27% stade III, et 1% stade IV.

La radiothérapie externe 3D avec une dose variant entre 45 Gy et 70 Gy selon l'indication a été réalisée chez 64,8% des patientes.

La chimiothérapie a été réalisée chez 16,8% dont 8,4% était en concomitant avec la radiothérapie.

Dans notre série 73% des cas ont bénéficié d'une curiethérapie avec des doses entre 5 Gy et 7 Gy pendant 2 à 4 séances. 14 patientes ont présenté des toxicités aiguës et 12 patientes ont présenté des toxicités tardives.

L'évolution de nos patientes était marquée par la survie à 3ans de 91,4%.

SUMMARY

Title: the place of radiotherapy in endometrial cancer about 94 cases.

Introduction:

Endometrial cancer refers to all malignant tumors of the endometrium. It mainly affects postmenopausal women and is the second most frequent gynecological cancer.

In industrialized countries, its incidence is 142,200. Worldwide, its incidence is 200,000 new cases annually with 50,000 deaths.

The positive diagnosis is based on an anatomo-pathological sample taken during a hysteroscopy.

Treatment is based on surgery, radiotherapy, chemotherapy and supportive care. Surgery is the only curative treatment for endometrial cancer. It can be supplemented by external pelvic radiotherapy or vaginal brachytherapy. (our subject of interest).

The objective of our work is to highlight the epidemiological data, the diagnostic and therapeutic aspects, specifically the place of radiotherapy, in the management of endometrial cancer cases.

We conducted a retrospective study of 94 patients followed for endometrial cancer in the radiotherapy department of the university hospital HASSAN II of FES during the period from January 2016 until December 2018.

Results:

During our study period, we collected 94 patients with endometrial cancer, The average age of 61 years with extremes ranging from 36 years to 96 years, 88.5% of patients are postmenopausal, 35.8% were obese, 11.5% were diabetics, and 9.4% were hypertensive.

Symptomatology was dominated by metrorrhagia in 88%, postmenopausal leucorrhoea in 22%, and pelvic pain in 20%. The average time to diagnosis was 7 months.

All our patients underwent hysteroscopy with biopsy of the endometrium, adenocarcinoma was the most frequent histological type in 92% of cases. Pelvic MRI was performed in 47.8% and CT-PET was performed in 66% of cases.

Non-conservative total hysterectomy was performed in 95% of cases with lymph node curage in 66% of cases. Anatomopathological examination of the surgical specimens revealed 60% of patients classified as FIGO 2018 stage I, 12% stage II, 27% stage III, and 1% stage IV.

3D external radiotherapy with a dose varying between 45 Gy and 70 Gy depending on the indication was performed in 64.8% of patients.

Chemotherapy was performed in 16.8% of patients, of which 8.4% were treated concurrently with radiotherapy.

In our serie, 73% of the patients received brachytherapy with doses between 5 Gy and 7 Gy during 2 to 4 sessions. 14 patients presented acute toxicities and 12 patients presented late toxicities.

The evolution of our patients was marked by a 3-year survival of 91.4%.

ملخص

العنوان: مكان العلاج الإشعاعي في سرطان بطانة الرحم حوالي 94 حالة.

مقدمة

يشير سرطان بطانة الرحم إلى جميع أورام بطانة الرحم الخبيثة. يصيب بشكل رئيسي النساء بعد سن اليأس وهو ثاني أكثر الأمراض شيوعاً في مجال أمراض النساء.

في الدول المتقدمة ، يبلغ معدل الإصابة به 142.200 وفي جميع أنحاء العالم ، يبلغ معدل حدوثه 200000 حالة جديدة سنوياً مع 50000 حالة وفاة.

يعتمد التشخيص الإيجابي على عينة تشريحية مرضية يتم أخذها أثناء تنظير الرحم.

يعتمد العلاج على الجراحة والعلاج الإشعاعي والعلاج الكيميائي والرعاية الداعمة. الجراحة هي العلاج العلاجي الوحيد

لسرطان بطانة الرحم. يمكن استكمال العلاج الإشعاعي الخارجي للحوض أو المعالجة الكثبية المهبلية). موضوع اهتمامنا. الهدف من عملنا هو تسليط الضوء على البيانات الوبائية والجوانب التشخيصية والعلاجية ، وتحديد مكان العلاج الإشعاعي ، في إدارة حالات سرطان بطانة الرحم.

أجرينا دراسة بأثر رجعي على 94 مريضاً تمت متابعتهم لسرطان بطانة الرحم في قسم العلاج الإشعاعي في مركز

مستشفى حسن 2 الجامعي في فاس خلال الفترة من يناير 2016 إلى ديسمبر 2018.

نتائج:

خلال فترة دراستنا ، جمعنا 94 مريضاً بسرطان بطانة الرحم ، ومتوسط الأعمار 61 عاماً مع حالات قصوى تتراوح

من 36 عاماً إلى 96 عاماً ، و 88.5٪ من المرضى في سن اليأس ، و 35.8٪ يعانون من السمنة ، و 11.5٪ مصابون بالسكري ، و 9.4٪ كانوا مصابين بارتفاع ضغط الدم.

سيطر النزيف الرحمي على الأعراض بنسبة 88٪ ، وافتقار الطمث في 22٪ ، وآلام الحوض في 20٪. كان وقت

التشخيص في المتوسط 7 أشهر.

خضع جميع مرضانا لتنظير الرحم مع كشط خزعة بطانة الرحم ، وكان الورم الغدي هو النوع النسيجي الأكثر شيوعاً

في 92٪ من الحالات. تم إجراء التصوير بالرنين المغناطيسي للحوض في 47.8٪ وتم إجراء CT-TAP في 66٪ من الحالات.

تم إجراء استئصال الرحم الكلي غير المحافظ في 95٪ مع تشريح العقدة الليمفاوية في 66٪ من الحالات. كشف الفحص

التشريحي المرضى للعينات الجراحية عن 60٪ من المرضى المصنفين في المرحلة الأولى من FIGO 2018 ، و 12٪ المرحلة

الثانية ، و 27٪ المرحلة الثالثة ، و 1٪ المرحلة الرابعة.

تم إجراء علاج إشعاعي خارجي ثلاثي الأبعاد بجرعة تتراوح بين 45 Gy و 70 Gy اعتماداً على المؤشر في 64.8

٪ من المرضى.

تم إجراء العلاج الكيميائي في 16.8 % منها 8.4 % متزامنة مع العلاج الإشعاعي.

في سلسلتنا ، استفاد 73 % من الحالات من المعالجة الكثيية بجرعات تتراوح بين 5 جراي و 7 جراي لمدة 2 إلى 4

جلسات . أصيب 14 مريضًا بسميات حادة و 12 مريضًا يعانون من تسمم متأخر.

تميز تطور مرضانا بمعدل البقاء على قيد الحياة لمدة 3 سنوات بنسبة 91.4 % .

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983;15:10-7.
- [2] Catusus L GA, Cuatrecasas M, Prat J. PIK3CA mutations in the kinase domain (exon 20) of uterine endometrial adenocarcinomas are associated with adverse prognostic parameters. *Mod Pathol* 2008;21:131-9
- [3] A. Lahlaïdi. Anatomie topographique. Volume II
- [4] H. Rouviere. Anatomie humaine. Descriptive et Topographique. Tome II
- [5] <http://www.georges-dolisi.free.fr/Schemas/ovaires-uterus>
- [6] Frank H. Netter, MD : atlas d'anatomie humaine ,4em edition 2007,p :370-371
- [7] Keith Lean Moore, Arthur F. Dalley, Jean-Pol Beauthier. Anatomie médicale.
- [8] C. Bergeron : Histologie et physiologie de l'endomètre normal. *Encycl. Med. Chir, Gynécologie*, 31-L-10,2006
- [9] Elaine Nicpon Marieb, Katja Hoehn : Anatomie et Physiologie Humaines. 8ème édition 2010.
- [10] Siham ouguilit : Sarcomes uterins : approche diagnostic et thérapeutique apropos de 10 cas, these N : 111, FMPR, 2013
- [11] Les rayons de la vie, Bordry. M et Boudia, S (dir.), ed : Institut Curie, 1998.
- [12] Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983;15:10-7.
- [13] Brinton LA, Lacey JV, Trimble EL. Hormones and endometrial cancer-new data from the Million Women Study. *Lancet Lond Engl* 2005;365:1517-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66431-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66431-8).
- [14] Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A longterm study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985;56:403-12.
- [15] Tavassoli FD. Pathology and genetics of tumours of breast and female genital organs. *Tumors IWCO*; 2003.

- [16] Lacey JV, Chia VM. Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma. *Maturitas* 2009;63:39-44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.02.005>.
- [17] Lax SF, Kurman RJ. A dualistic model for endometrial carcinogenesis based on immunohistochemical and molecular genetic analyses. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1997;81:228-32.
- [18] Khalifa MA, Mannel RS, Haraway SD, Walker J, Min KW. Expression of EGFR, HER-2/neu, P53, and PCNA in endometrioid, serous papillary, and clear cell endometrial adenocarcinomas. *Gynecol Oncol* 1994;53:84-92. <http://dx.doi.org/10.1006/gyno.1994.1092>.
- [19] <file:///Users/mac/Desktop/uterine%20NCCN%202022.pdf>.
- [20] Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, Robertson AG, Pashtan I, Shen R, Benz CC, Yau C, Laird PW, Ding L, Zhang W, Mills GB, Kucherlapati R, Mardis ER, Levine DA. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013 May 2;497(7447):67-73
- [21] Reid-Nicholson M1, Iyengar P, Hummer AJ, Linkov I, Asher M, Soslow RA Immunophenotypic diversity of endometrial adenocarcinomas: implications for differential diagnosis. *Mod Pathol*. 2006 Aug;19(8):1091-100.
- [22] Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, Marth C, Nout R, Querleu D, Mirza MR, Sessa C; ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up *Int J Gynecol Cancer*. 2016 Jan;26(1):2-30
- [23] Sherman 53T Théories de la cancérogenèse de l'endomètre: une approche multidisciplinaire 53T *Mod Pathol* 13:54T 29554T -56T 30856T ,58T 2000

- [24] Emons ET, Fleckenstein ET, Hinney ET, et al. Interactions hormonales dans le cancer de l'endomètre. *Endocr Relat Cancer* 7:54-62, 2000.
- [25] Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, McCann SE. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *J Clin Oncol*. 2013 Jul 10; 31(20):2607-18.
- [26] S. E BROOKS, M. ZHAN, T. COTE, C. R. BAQUET. Surveillance, Epidémiologie, and Results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989-1999. *Gynecologic oncology* 2004; 93: 204-208 .
- [27] A.HASSINI, B. KHEMIRI, E. SFAR ET AL. Sarcomes utérins : Aspects cliniques et thérapeutiques à propos de 10 cas. *J de Gynécologie Obstétrique et biologie de reproduction* 2006 ; 35: 348-355.
- [28] Slayden D, Brenner RM. Hormonal regulation and localization of estrogen, progesterin and androgen receptors in the endometrium of nonhuman primates: effects of progesterone receptor antagonists. *Arch Histol Cytol* 2004;67:393-409.
- [29] Blakemore J , Naftolin F Aromatase: Contributions à la physiologie et à la maladie chez les femmes et les hommes . *Physiology (Bethesda)* , 2016 ;31: 258 – 269
- [30] Vicennati V , Garelli S , Rinaldi E , et al Maladies prolifératives liées à l'obésité: interaction entre le tissu adipeux et les oestrogènes chez la femme ménopausée . *Horm Mol Biol Clin Investig* 21: 75 – 87 , 2015
- [31] Areege Kamal, Nicola Tempest, Christina Parkes, Rafah Alnafakh, Sofia Makrydima, Meera Adishesh and Dharani K. Hapangama Hormones and endometrial carcinogenesis *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2016 Feb;25(2):129-48.
- [32] Hapangama DK, Kamal AM, Bulmer JN. Estrogen receptor β : the guardian of the endometrium. *Hum Reprod Update* 2015;21:174-93.
- [33] O'Lone R, Frith MC, Karlsson EK, Hansen U. Genomic targets of nuclear estrogen receptors. *Mol Endocrinol* 2004;18:1859-75.

- [34] Umayahara Y, Kawamori R, Watada H, Imano E, Iwama N, Morishima T, Yamasaki Y, Kajimoto Y, Kamada T. Estrogen regulation of the insulin-like growth factor I gene transcription involves an ap-1 enhancer. *J Biol Chem* 1994;269:16433-42.
- [35] Pietras RJ, Marquez-Garbn DC. Membrane-associated estrogen receptor signaling pathways in human cancers. *Clin Cancer Res* 2007;13:4672-6.
- [36] Kushner PJ, Agard DA, Greene GL, Scanlan TS, Shiau AK, Uht RM, Webb P. Estrogen receptor pathways to ap-1 . *J Steroid Biochem Mol Biol* 2000;74:311-7.
- [37] Ray A, Prefontaine KE, Ray P. Down-modulation of interleukin-6 gene expression by 17 beta-estradiol in the absence of high affinity DNA binding by the estrogen receptor. *J Biol Chem* 1994;269:12940-6.
- [38] Kato S, Endoh H, Masuhiro Y, Kitamoto T, Uchiyama S, Sasaki H, Masushige S, Gotoh Y, Nishida E, Kawashima H, Metzger D, Chambon P. Activation of the estrogen receptor through phosphorylation by mitogen-activated protein kinase. *Science* 1995;270:1491-4.
- [39] Hewitt SC, Harrell JC, Korach KS. Lessons in estrogen biology from knockout and transgenic animals. *Annu Rev Physiol* 2005;67:285-308.
- [40] Zhang L, Xiaoping L, Lijun Z, Lifang Z, Guo Z, Jianliu W, Lihui W. Nongenomic effect of estrogen on the mapk signaling pathway and calcium influx in endometrial carcinoma cells. *J Cell Biochem* 2009;106:553-62.
- [41] He YY, Cai B, Yang YX, Liu XL, Wan XP. Estrogenic G protein-coupled receptor 30 signaling is involved in regulation of endometrial carcinoma by promoting proliferation, invasion potential, and interleukin-6 secretion via the MEK/ERK mitogen-activated protein kinase pathway. *Cancer Sci* 2009;100:1051-61
- [42] DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, Hu FB, Kahn CR, Raz I, Shulman GI, Simonson DC, Testa MA, Weiss R. Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Jul 2

- [43] Sharp SJ, Thompson DJ, Painter JN, Savage DB, Semple RK, Barker A, Australian National Endometrial Cancer Study Group (ANECs)., Perry JR, Attia J, Dunning AM, Easton DF, Holliday E, Lotta LA, O'Mara T, McEvoy M, Pharoah PD, Scott RJ, Spurdle AB, Langenberg C, Wareham NJ, Scott RA J Evidence of a Causal Association Between Insulinemia and Endometrial Cancer: A Mendelian Randomization Analysis. *Natl Cancer Inst.* 2015 Sep; 107(9)
- [44] McCampbell AS, Walker CL, Broaddus RR, Cook JD, Davies PJ Developmental reprogramming of IGF signaling and susceptibility to endometrial hyperplasia in the rat *Lab Invest.* 2008 Jun; 88(6):615–26.
- [45] McCampbell AS, Broaddus RR, Loose DS, Davies PJ Overexpression of the insulin-like growth factor I receptor and activation of the AKT pathway in hyperplastic endometrium. *Clin Cancer Res.* 2006 Nov 1; 12(21):6373–8.
- [46] Calle EE, Kaaks R Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer.* 2004 Aug; 4(8):579–91.
- [47] “The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Endometrial cancer and combined oral contraceptives. *Int J Epidemiol* 1988; 17: 263–9.”
- [48] Neuchâtel, “Le cancer en Suisse,” vol. 2014, pp. 2010–2014, 2011.
- [49] “AYME Y. Quoi de neuf dans les cancers de l'endomètre. *M.M.* 1985 ,n°328 ,p19.”
- [50] “BrintonLA,SakodaLC,LissowskaJ,Sherman ME,ChatterjeeN,PeplonskaB,etal. Reproductive risk factors for endometrial cancer amongPolishwomen.*BrJCancer* 2007;96:1450–6.”
- [51] “DossusL,AllenN,KaaksR,BakkenK,Lund E,TjonnelandA,etal.Reproductive risk factors and endometrial cancer:the European prospective investigation into cancer and nutrition. *IntJ Cancer*2010;127:442–51..” .
- [52] F. Narducci et al., “Controverses et nouveautés dans l'adénocarcinome de l'endomètre,” *Gynecol. Obstet. Fertil.*, vol. 31, no. 7–8, pp. 581–596, 2003.

- [53] P. T. Soliman et al., "Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer," *Obstet. Gynecol.*, vol. 105, no. 3, pp. 575–580, 2005.
- [54] R. Doghri et al., "Les carcinomes de l'endomètre : Étude anatomopathologique et histopronostique à propos de 62 cas dans un centre du Nord tunisien," *Ann. Pathol.*, pp. 1–7, 2018.
- [55] C. Loaec et al., "Clinical practice for morbidly obese endometrial cancer patients : A french multicentric study," *Bull. Cancer*, vol. 105, no. 5, pp. 441–449, 2018.
- [56] A. S. Ouédraogo et al., "Aspects histoépidémiologiques du cancer de l'endomètre à Ouagadougou," *J. Africain du Cancer / African J. Cancer*, vol. 3, no. 4, pp. 251–255, 2011.
- A. S. Ouédraogo et al., "Aspects histoépidémiologiques du cancer de l'endomètre à Ouagadougou," *J. Africain du Cancer / African J. Cancer*, vol. 3, no. 4, pp. 251–255, 2011.
- [57] "A. Saigo, 'Rose PG Endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 1996 ; 335 :640–649.'"
- [58] A. S. Felix et al., "Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer," *Cancer Causes Control*, vol. 21, no. 11, pp. 1851–6, Nov. 2010.
- [59] N. J. P. Engbang et al., "Cancer de l'endomètre au Cameroun : profil histoépidémiologique de 176 cas," *J. Africain du Cancer / African J. Cancer*, vol. 7, no. 4, pp. 218–222, Nov. 2015.
- [60] "Cust AE, Armstrong BK, Friedenreich CM, Slimani N, Bauman A. Physical activity and endometrial cancer risk: a review of the current evidence, biologic mechanisms and the quality of physical activity assessment methods. *Cancer Causes Control* 2007;18(3):243," Sep.
- [61] H. Salaün, J. Thariat, M. Vignot, Y. Merrouche, and S. Vignot, "Obésité et cancer," *Bull. Cancer*, vol. 104, no. 1, pp. 30–41, 2017.
- [62] "Arem H, Park Y, Pelsler C, et al. Prediagnosis body mass index, physical activity, and mortality in endometrial cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:342–9."

- [63] T. Bjørge, A. Engeland, S. Tretli, and E. Weiderpass, "Body size in relation to cancer of the uterine corpus in 1 million Norwegian women.," *Int. J. cancer*, vol. 120, no. 2, pp. 378–83, Jan. 2007.
- [64] "Majorie L. McCullough et al., Body Mass and Endometrial Cancer Risk by Hormone Replacement therapy and Cancer Subtype. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17."
- [65] C. Loaec et al., "Clinical practice for morbidly obese endometrial cancer patients: A french multicentric study," *Bull. Cancer*, vol. 105, no. 5, pp. 441–449, 2018.
- [66] F. Linkov and E. Taioli, "Factors influencing endometrial cancer mortality: the Western Pennsylvania Registry," *Futur. Oncol.*, vol. 4, no. 6, pp. 857–865, 2008.
- [67] McCampbell AS, Broaddus RR, Loose DS, Davies Overexpression of the insulin-like growth factor I receptor and activation of the AKT pathway in hyperplastic endometrium. *PJ Clin Cancer Res*. 2006 Nov 1; 12(21):6373–8.
- [68] Masur K, Vetter C, Hinz A, Tomas N, Henrich H, Niggemann B, Zänker KS Diabetogenic glucose and insulin concentrations modulate transcriptome and protein levels involved in tumour cell migration, adhesion and proliferation. *Br J Cancer*. 2011 Jan 18; 104(2):345–52.
- [69] Ryu TY, Park J, Scherer PE Hyperglycemia as a risk factor for cancer progression. *Diabetes Metab J*. 2014 Oct; 38(5):330–6.
- [70] T. Y. Malik, U. Chishti, A. B. Aziz, and I. Sheikh, "Comparison of Risk Factors and survival of Type 1 and Type II Endometrial Cancers.," *Pakistan J. Med. Sci.*, vol. 32, no. 4, pp. 886–90, Dec. 2016.
- [71] Michaela A. Onstad, Rosemarie E. Schmandt, and Karen H. Lu KH Addressing the Role of Obesity in Endometrial Cancer Risk, Prevention, and Treatment *J Clin Oncol*. 2016 Dec 10;34(35):4225–4230. Epub 2016 Nov 7.

- [72] Areege Kamal, Nicola Tempest, Christina Parkes, Rafah Alnafakh, Sofia Makrydima, Meera Adishesh and Dharani K. Hapangama Hormones and endometrial carcinogenesis *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2016 Feb;25(2):129–48.
- [73] Li Q, Kannan A, DeMayo FJ, Lydon JP, Cooke PS, Yamagishi H, Srivastava D, Bagchi MK, Bagchi IC. The antiproliferative action of progesterone in uterine epithelium is mediated by hand *Science* 2011;331:912–6.
- [74] Mathew D, Drury JA, Valentijn AJ, Vasieva O, Hapangama DK. In silico, in vitro and in vivo analysis identifies a potential role for steroid hormone regulation of foxd3 in endometriosis-associated genes. *Hum Reprod* 2016;31:345–54.
- [75] Kurita T, Wang YZ, Donjacour AA, Zhao C, Lydon JP, O'Malley BW, Isaacs JT, Dahiya R, Cunha GR. Paracrine regulation of apoptosis by steroid hormones in the male and female reproductive system. *Cell Death Differ* 2001;8:192–200.
- [76] Kouji Banno Megumi Yanokura Miho Iida Kenta Masuda Daisuke Aoki Mécanismes cancérogènes du cancer de l'endomètre: implication de la génétique et de l'épigénétique *J Obstet Gynaecol Res.* 2014 Aug;40(8):1957–67
- [77] C. Loaec et al., "Clinical practice for morbidly obese endometrial cancer patients: A french multicentric study," *Bull. Cancer*, vol. 105, no. 5, pp. 441–449, 2018.
- [78] N. J. P. Engbang et al., "Cancer de l'endomètre au Cameroun : profil histo-épidémiologique de 176 cas," *J. Africain du Cancer / African J. Cancer*, vol. 7, no. 4, pp. 218–222, Nov. 2015.
- [79] "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."
- [80] / R. Rouzier, S. Legoff. *Cancer de l'endomètre.* 2007
- [81] Seger HM, Soisson AP, Dodson MK, Rowe KG, CannonAlbright LA. Familial clustering of endometrial cancer in a well-defined population. *Gynecol Oncol* 2011;122:75–8.

- [82] Bendifallah S, Ballester M, Daraï E. Endometrial cancer: Predictive models and clinical impact]. *Bull Cancer*. 2017 Dec;104(12):1022–1031.
- [83] Mulholland HG, Murray LJ, Cardwell CR, Cantwell MM Dietary glycaemic index, glycaemic load and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2008 Oct 7; 99(7):1170–5.
- [84] Nagle CM, Olsen CM, Ibiebele TI, Spurdle AB, Webb PM, Astralian National Endometrial Cancer Study Group., Astralian Ovarian Cancer Study Group. Glycemic index, glycemic load and endometrial cancer risk: results from the Australian National Endometrial Cancer study and an updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr*. 2013 Mar; 52(2):705–15.
- [85] Filomeno M, Bosetti C, Bidoli E, Levi F, Serraino D, Montella M, La Vecchia C, Tavani A Mediterranean diet and risk of endometrial cancer: a pooled analysis of three Italian case-control studies *J Cancer*. 2015 May 26; 112(11):1816–21.
- [86] Hamet P Cancer and hypertension: a potential for crosstalk?. *J Hypertens* 1997 Dec; 15(12 Pt 2):1573–7.
- [87] Dagfinn Aune, Abhijit Sen, Lars J. Vatten Hypertension and the risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies . Aune D, Sen A, Vatten LJ. *Sci Rep*. 2017 Apr 7;7:44808.
- [88] Ali AT Risk factors for endometrial cancer. *Ceska Gynekol*. 2013 Nov;78(5):448–108
- [89] Rice LW. Hormone prevention strategies for breast, endometrial and ovarian cancers. *Gynecol Oncol* 2010; 118:202–207.
- [90] Fujita M, Tase T, Kakugawa Y, et al. Smoking, earlier menarche and low parity as independent risk factors for gynecologic cancers in Japanese : a case-control study. *Tohoku J Exp Med* 2008; 216:297–307.
- [91] Reis N, Beji NK. Risk factors for endometrial cancer in Turkish women: results from a hospital-based case control study. *Eur J Oncol Nurs* 2009; 13:122–127

- [92] Brinton LA, Berman ML, Mortel R, et al. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:1317-1325.
- [93] Wernli KJ, Ray RM, Gao DL, De Roos AJ, Checkoway H, Thomas DB. Menstrual and reproductive factors in relation to risk of endometrial cancer in Chinese women. *Cancer Causes Control* 2006; 17:949-955.
- [94] Zucchetto A, Serraino D, Polesel J, et al. Hormone-related factors and gynecological conditions in relation to endometrial cancer risk. *Eur J Cancer Prev* 2009; 18:316-321.
- [95] Dossus L, Allen N, Kaaks R, et al. Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2010; 127:442-451.
- [96] Bats AS, Rossi L, Le Frere-Belda MA, Narjoz C, Cournou C, Gosset M, Ngo C, Delomenie M, Nos C, Blons H, Laurent-Puig P, Lecuru F. Lynch syndrome and endometrial cancer. *Bull Cancer* 2017 Dec;104(12):1013-1021
- [97] Rossi L, Le Frere-Belda MA, Laurent-Puig P, Buecher B, De Pauw A, Stoppa-Lyonnet D, Canlorbe G, Caron O, Borghese B, Colas C, Delhomelle H, Chabbert-Buffet N, Grandjouan S, Lecuru F, Bats AS. Clinicopathologic Characteristics of Endometrial Cancer in Lynch Syndrome: A French Multicenter Study. *Int J Gynecol Cancer* 2017 Jun;27(5):953-960.
- [98] John A. Barry, Mallika M. Azizia, and Paul J. Hardiman Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis *Hum Reprod Update*. 2014 Sep-Oct;20(5):748-58
- [99] Jessica Ottolina a , Gabriella Ferrandina b , Angiolo Gadducci c , Paolo Scollo d , Domenica Lorusso e , Giorgio Giorda f , Enrico Breda g , Antonella Savarese h , Massimo Candiani a , Fulvio Zullo i , Giorgia Mangili a Is the endometrial evaluation routinely required in patients with adult granulosa cell tumors of the ovary? *Gynecol Oncol*. 2015 Feb;136(2):230-4.

- [100] Practice Bulletin No. 149: Endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2015;125(4):1006–1026.
- [101] J. B. Guy et al., “Carcinosarcomas in female genital tracts: general review,” *Bull. Cancer*, vol. 101, no. 7–8, pp. 760–764, 2014.
- [102] “Bakour SH, Jones SE, O’Donovan P. Ambulatory hysteroscopy: evidence-based guide to diagnosis and therapy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* déc 2006;20(6):953–75. 7.”
- [103] D. Querleu et al., “Prise en charge primaire des cancers de l’endomètre: recommandations SFOG–CNGOF,” *Gynecol. Obstet. Fertil. Senol.*, vol. 45, no. 12, pp. 715–725, 2017.
- [104] J. Buhler, T. Routiot, K. Polet–Lefebvre, and O. Morel, “Évaluation de l’échographie et de l’IRM dans la stadification des tumeurs de l’endomètre de stage I,” *Gynecol. Obstet. Fertil.*, vol. 43, no. 4, pp. 329– 331, 2015.
- [105] M. M. Niang, B. Borghese, P. Santulli, C. Chapron, C. T. Cissé, and J. C. Moreau, “Facteurs de discordance entre l’imagerie par résonance magnétique (IRM) abdomino–pelvienne et l’histologie postopératoire dans le cancer de l’endomètre : étude d’une série de 102 patientes colligées au service de chirurgie gynécologique de l’hôpital Coch,” *J. Africain du Cancer / African J. Cancer*, vol. 7, no. 4, pp. 195–201, 2015.
- [106] S. Nougaret, C. Orliac, É. Aubert, G. Laffargue, and R. Tétreau, “Cancer de l’endomètre : quelles solutions pour éviter les pièges en 2017 ?,” *Imag. la Femme*, vol. 27, no. 2, pp. 84–95, 2017.
- [107] K. Sato and Y. Fukushima, “Imagerie par résonance magnétique de diffusion: cancer de l’endomètre,” *J. Obstet. Gynaecol. Canada*, vol. 39, no. 2, p. 70, 2017.
- [108] M. Viala–Trentini, A. Maubon, and J. P. Rouanet, “IRM de l’endometre avant les résultats de l’histologie : du bilan d’un cancer la gestion des incidentalomes,” *Imag. la Femme*, vol. 19, no. 3, pp. 155–162, 2009.

- [109] “Kinkel K, Kaji Y, Yu KK, et al (1999). Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Radiology* 212: 711-8.” .
- [110] S. Taïeb, I. Fauquet, F. Narducci, and L. Ceugnart, “IRM des cancers de l'endomètre,” *Imag. la Femme*, vol. 17, no. 4, pp. 259-263, 2007.
- [111] “Zamani F, Goodarzi S, Hallaji F, et al. Diagnostic value of pelvic MRI for assessment of the depth of myometrial invasion and cervical involvement in endometrial cancer: comparison of new versus old FIGO staging. *Iran J Radiol* 2012;9: 202-8.” .
- [112] Manfredi R, Mirk P, Maresca G, Margariti PA, Testa A, Zannoni GF, et al. Local-regional staging of endometrial carcinoma: role of MR imaging in surgical planning. *Radiology*. mai 2004;231(2):372-8. .
- [113] Cabrita S, Rodrigues H, Abreu R, Martins M, Teixeira L, Marques C, et al. Magnetic resonance imaging in the preoperative staging of endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2008;29(2):135-7. .
- [114] “Ortashi O, Jain S, Emmanuel O, Henry R, Wood A, Evans J. Evaluation of the sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of preoperative magnetic resonance imaging for staging endometrial cancer. A prospective study of 100 cases at the.” .
- [115] “Park J-Y, Kim EN, Kim D-Y, Suh D-S, Kim J-H, Kim Y-M, et al. Comparison of the validity of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the preoperative evaluation of patients with uterine corpus cancer. *Gynecol Oncol*.” .
- [116] Savelli L, Ceccarini M, Ludovisi M, Fruscella E, De Iaco PA, Salizzoni E, et al. Preoperative local staging of endometrial cancer: transvaginal sonography vs. magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. m. .

- [117] “Antonsen SL, Jensen LN, Loft A, Berthelsen AK, Costa J, Tabor A, et al. MRI, PET/CT and ultrasound in the preoperative staging of endometrial cancer – a multicenter prospective comparative study. *Gynecol Oncol.* févr 2013;128(2):300–8.”
- [118] Kulie T, Slattengren A, Redmer J, chefs H, Eglash A, Schragger S. L'obésité et la santé des femmes: un examen fondé sur des preuves. *J Am Board Fam Med* 2011; 24: 75–85.
- [119] Kumar S, JP Shah, CS Bryant, S. Seward, R. Ali–Fehmi, Morris RT, Malone JM Jr. Cancer de l'endomètre associé à un rayonnement. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 319–325.
- [120] De Ruyck, K, Van Eijkeren, Claes, K et al. Dommages causés par les radiations aux tissus normaux après la radiothérapie chez des patients traités pour des tumeurs gynécologiques: association à des polymorphismes mononucléotidiques dans les gènes et à une radio-sensibilité chromosomique dans des lymphocytes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 15: 1140–1149.
- [121] Lacey JV Jr., Brinton LA, Lubin JH, Sherman ME, Schatzkin A, Schairer C. Risques de carcinome de l'endomètre chez les utilisatrices d'oestrogène ménopausique avec progestatif et d'oestrogènes non opposées dans une cohorte de femmes ménopausées. *Biomarqueurs épidémiologiques du cancer, Prev* 2005; 14: 1724–1731.
- [122] Hicks ML, Phillips JL, Parham G, et al. Le rapport national de base de données sur le cancer sur le carcinome de l'endomètre chez les femmes afro-américaines. *Cancer* 1998; 83: 2629 à 2637.
- [123] Jieqiong Liu, Wen Jiang, Kai Mao, Yi An, Fengxi Su, Betty Y. S. Kim, Qiang Liu Elevated risks of subsequent endometrial cancer development among breast cancer survivors with different hormone receptor status: a SEER analysis . *Breast Cancer Res Treat.* 2015 Apr;150(2):439–45

- [124] Grosso, G.; Godos, J.; Lamuela-Raventos, R.; Ray, S.; Micek, A.; Pajak, A.; Sciacca, S.; D'Orazio, N.; Del Rio, D.; Galvano, F. A comprehensive meta-analysis on dietary flavonoid and lignan intake and cancer risk: Level of evidence and limitations. *Mol. Nutr. Food Res.* 2017, 61, 1600930.
- [125] Grosso, G.; Micek, A.; Godos, J.; Pajak, A.; Sciacca, S.; Galvano, F.; Giovannucci, E.L. Dietary flavonoid and lignan intake and mortality in prospective cohort studies: Systematic review and dose-response meta-analysis. *Am. J. Epidemiol.* 2017, 185, 1304-1316.
- [126] "ISMAIL S. Histopathological challenges in the diagnosis of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Current Diagn Pathol* 2006; 12: 312-324."
- [127] "TAVASSOLI FA, DEVILEE P, editors. IARC WHO Classification of Tumours, No 4. Pathology and Genetics Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon : IARC Press, 2003."
- [128] D. Vinatier, P. Collinet, E. Poncelet, and M.-O. Farine, "Cancer de l'endomètre," EMC – Gynécologie, vol. 3, no. 4, pp. 1-12, 2008.
- [129] "Karlsson B, Granberg S, Wilklund M et al. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with post-menopausal bleeding: a Nordic multicenter study. *AJOG* 1995;172:1488-94."
- [130] "Buccoliero AM, Resta L, Napoli A, et al. Liquid-based endometrial cytology: the Florence and Bari experience. *Pathologica.* 2009;101:80- 84."
- [131] S. Bendifallah et al., "Cancer de l'endomètre de stade précoce : implication clinique des modèles prédictifs Endometrial Cancer : Predictive Models and Clinical Impact," vol. 15, no. 3, pp. 47-53, 2016.
- [132] "Stefansson I, Salvesen HB, Immervoll H, Akslén LA. Prognostic impact of histological grade and vascular invasion compared with tumour cell proliferation in endometrial carcinoma of endometrioid type. *Histopathology* 2004;44:472-9."

- [133] A. Trabelsi et al., "Torsion annexielle révélatrice d'un carcinome papillaire séreux utérin," *Oncologie*, vol. 11, no. 3, pp. 163–165, 2009.
- [134] F. Narducci et al., "Do all high grade endometrial carcinomas have the same prognosis and should they be managed similarly?," *La Lett. du Gynécologue*, no. Imc, pp. 2010–2011, 2011.
- [135] F. Leung, J. J. Terzibachian, Z. Aouar, A. Govyadovskiy, and C. Lassabe, "Sarcomes utérins : aspects cliniques et histopathologiques. À propos de 15 cas," *Gynecol. Obstet. Fertil.*, vol. 36, no. 6, pp. 628–635, 2008
- [136] C. Genestie, A. Leary, M. Devassoux–Shisheboran, and A. Auguste, "Classification histologique et moléculaire des cancers de l'endomètre et leurs implications dans la thérapeutique," *Bull. Cancer*, vol. 104, no. 12, pp. 1001–1012, 2017.
- [137] B. Groff, O. Pouget, F. Stoll, C. Mathelin, J. J. Baldauf, and C. Y. Akladios, "Pertinence du bilan préopératoire dans l'évaluation du risque de métastases ganglionnaires d'un cancer endométrial," *Gynecol. Obstet. Fertil.*, vol. 42, no. 2, pp. 92–96, 2014.
- [138] I. M. Stefansson, H. B. Salvesen, H. Immervoll, and L. A. Akslen, "Prognostic impact of histological grade and vascular invasion compared with tumour cell proliferation in endometrial carcinoma of endometrioid type.," *Histopathology*, vol. 44, no. 5, pp. 472–9, May 2004.
- [139] A. J. Mundt, S. Waggoner, D. Yamada, J. Rotmensch, and P. P. Connell, "Age as a Prognostic Factor for Recurrence in Patients with Endometrial Carcinoma," *Gynecol. Oncol.*, vol. 79, no. 1, pp. 79–85, Oct. 2000.
- [140] F. Chamming's et al., "FIGO et cancer de l'endomètre : le mystère du myomètre," *J. Radiol. Diagnostique Interv.*, vol. 98, no. 1–2, pp. 61–70, 2017.
- [141] A. J. Mundt, S. Waggoner, D. Yamada, J. Rotmensch, and P. P. Connell, "Age as a prognostic factor for recurrence in patients with endometrial carcinoma.," *Gynecol. Oncol.*, vol. 79, no. 1, pp. 79–85, Oct. 2000.

- [142] K. M. Alektiar, E. Venkatraman, N. Abu-Rustum, and R. R. Barakat, "Is endometrial carcinoma intrinsically more aggressive in elderly patients?," *Cancer*, vol. 98, no. 11, pp. 2368–2377, Dec. 2003.
- [143] Kumar S1, Shah JP, Bryant CS, Seward S, Ali-Fehmi R, Morris RT, Malone JM Jr Radiation-associated endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2017 Jan;27(1):77–84.
- [144] Ashley S. Felix, corresponding author Hannah P. Yang, Gretchen L. Gierach, Yikyung Park, and Louise A. Brinton Cigarette smoking and endometrial carcinoma risk: the role of effect modification and tumor heterogeneity. *Cancer Causes Control*. 2014 Apr;25(4):479–89.
- [145] Jensen J, Christiansen C, Rødbro P . Cigarette smoking, serum estrogens, and bone loss during hormone-replacement therapy early after menopause. *Engl J Med*. 1985 Oct 17; 313(16):973–5.
- [146] N. Colombo et al., "ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up," *Ann. Oncol.*, vol. 27, no. 1, pp. 16–41, 2016.
- [147] Bjorge T, Stocks T, Lukanova A, et al. Metabolic syndrome and endometrial carcinoma. *Am J Epidemiol*. 2010 ; 171(8):892–902
- [148] Kirsten AL Morris and Najib Y Haboubi Pelvic radiation therapy: Between delight and disaster . *World J Gastrointest Surg*. 2015 Nov 27;7(11):279–88
- [149] Eltabbakh GH. Analysis of survival after laparoscopy in women with endometrial carcinoma. *Cancer* 2002;95:1894–901. .
- [150] "Kuoppala T, Tomas E, Heinonen PK. Clinical outcome and complications of laparoscopic surgery compared with traditional surgery in women with endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2004;270:25– 30." .
- [151] Kim DY, Kim MK, Kim JH, et al. Laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy versus abdominal hysterectomy in patients with stage I and II endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:932–7. .

- [152] Frigerio L, Gallo A, Ghezzi F, Trezzi G, Lussana M, Franchi M. Laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy versus abdominal hysterectomy in endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;93:209–13.
- [153] Gil-Moreno A, Diaz-Feijoo B, Morchon S, Xercavins J. Analysis of survival after laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy compared with the conventional abdominal approach for early-stage endometrial carcinoma: a review of the literature. *J Minim Invasiv G.*
- [154] X. Carcopino, J. Levêque, and D. Riethmuller, *Cancers gynécologiques pelviens*. 2014.
- [155] “Eltabbakh GH, Shamonki MI, Moody JM et al. (2001) Laparoscopy as primary modality for the treatment of women with endometrial cancer. *Cancer* 15: 378–87.”
- [156] “Malur S, Possover M, Michels W, Schneider A. Laparoscopic assisted vaginal versus abdominal surgery in patients with endometrial cancer: a prospective randomised trial. *Gynecol Oncol* 2001;80:239–44.”
- [157] “Bogges JF, Gehrig PA, Cantrell L, Shafer A, Ridgway M, Skinner EN, Fowler WC. A comparative study of 3 surgical methods for hysterectomy with staging for endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Oct;199(4):360.e1–9.”
- [158] Hoekstra AV, Morgan JM, Lurain JR, Buttin BM, Singh DK, Schink JC, Lowe MP. Robotic surgery in gynecologic oncology: impact on fellowship training. *Gynecol Oncol*. 2009 Aug;114(2):168–72. .
- [159] “Gaia G, Holloway RW, Santoro L, et al. Robotic-assisted hysterectomy for endometrial cancer compared with traditional laparoscopic and laparotomy approaches : a systematic review. *Obstet Gynecol* 2010 ; 116 : 1422–31.”
- [160] “Gehrig PA, Cantrell LA, Shafer A, et al. What is the optimal minimally invasive surgical procedure for endometrial cancer staging in the obese and morbidly obese woman? *Gynecol Oncol* 2008 ; 111 : 41–5.” .

- [161] “Gaia G, Holloway RW, Santoro L, et al. (2010) Robotic-assisted hysterectomy for endometrial cancer compared with traditional laparoscopic and laparotomy approaches: a systematic review. *Obstet Gynecol* 116: 1422–31.” .
- [162] C. Genestie and M. Devouassoux–Shisheboran, “Cancer de l'endomètre: actualités,” *Rev. Francoph. des Lab.*, vol. 2013, no. 448, pp. 49–53, 2013.
- [163] “Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini C, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24:vi33—8.”
- [164] “Talhouk A, McAlpine JN. New classification of endometrial cancers: the development and potential applications of genomic-based classification in research and clinical care. *Gynecol Oncol Res Pract* 2016;13:14.”
- [165] M. Ballester, S. Bendifallah, and E. Daraï, “Nouvelles recommandations EMSO, ESGO, ESTRO sur la prise en charge des cancers de l'endomètre,” *Bull. Cancer*, vol. 104, no. 12, pp. 1032–1038, 2017.
- [166] J. H. F. COATLEVEN 1a, F. VANDENBOSSCHE 1a, B. RICHEZ 1b, “EXTRAIT de s Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique,” *Mises à jour en Gynécologie Obs.*, vol. 39, pp. 8–11, 2010.
- [167] S. Novellas et al., “Évaluation En Imagerie Par Résonance Magnétique Des Carcinomes De L'Endomètre,” *J. Radiol.*, vol. 89, no. 11 C–1, pp. 1711–1720, 2008.
- [168] “Wertheim E. The extended abdominal operation for carcinoma utérin (based on 500 operative cases). *Am J Obstet Dis Women Child* 1912 ; 66 : 169–232.”
- [169] “Yura Y, Tauchi K, Koshiyama M et al. (1996) Parametrial involvement in endometrial carcinomas: its incidence and correlation with other histological parameters. *Gynecol Oncol* 63: 114–9.”
- [170] O. De Kerdaniel et al., “Application des recommandations dans la prise en charge du cancer de l'endomètre en pratique clinique. Étude rétrospective bretonne,” *J. Gynécologie Obs. Biol. la Reprod.*, vol. 45, no. 9, pp. 1045–1053, 2016.

- [171] N. Colombo et al., "ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up," *Ann. Oncol.*, vol. 27, no. 1, pp. 16-41, 2016.
- [172] "ASTECC study group, Kitchener H, Swart AMC, Qian Q, Amos C, Parmar MKB. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet*. 10 janv 2009;373(9658):125-36. 26."
- [173] F. Narducci et al., "Pour... se poser systématiquement la question de la lymphadénectomie para-aortique dans le cancer de l'endomètre," *Gynecol. Obstet. Fertil.*, vol. 36, no. 1, pp. 83-85, 2009.
- [174] "Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 3 déc 2008;100(23):1." .
- [175] "May K, Bryant A, Dickinson HO, Kehoe S, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD007585."
- [176] "Akbayir O, Corbacioglu A, Numanoglu C, Guleroglu FY, Ulker V, Akyol A, et al. Preoperative assessment of myometrial and cervical invasion in endometrial carcinoma by transvaginal ultrasound. *Gynecol Oncol*. sept 2011;122(3):600-3." .
- [177] "Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, Austin JM, Shingleton HM, Noojin F, et al. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol* 1995;56:29-33."
- [178] "Smith DC, Macdonald OK, Lee CM, Gaffney DK. Survival impact of lymph node dissection in endometrial adenocarcinoma: a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2008 ; 18 : 255-61."
- [179] Graham J. The value of preoperative or postoperative treatment by radium for carcinoma of the uterine body. *Surg Gynecol Obstet* 1971;132:855.

- [180] Piver MS, Hempling RE A prospective trial of postoperative vaginal radium/cesium for grade I/II less than 50% myometrial invasion and pelvic radiotherapy for grade 3 or deep myometrial invasion in surgical stage I endometrial adenocarcinoma. *Cancer* 1990;66:1133.
- [181] Calais G, Vitu L, Descamps P et al. Preoperative or postoperative brachytherapy for patients with endometrial carcinoma stage I and II. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:523-7.
- [182] Graham J. The value of preoperative or postoperative treatment by radium for carcinoma of the uterine body. *Surg Gynecol Obstet* 1971;132:855-60.
- [183] SOR cancers de l'endomètre stades non métastatiques. John Libbey Eurotext 2001.
- [184] Weigensberg IJ. Preoperative radiation therapy in stage I endometrial adenocarcinoma. *Cancer* 1984;53:242.
- [185] Maingon P, Horiot JC, Fraisse J et al. Preoperative radiotherapy in stage I/II endometrial adenocarcinoma. *Radiother Oncol* 1996;39:201-8.
- [186] Chung CK, Stryker JA, Nahhas WA, Mortel R. The role of adjunctive radiotherapy for stage I endometrial carcinoma: preoperative versus postoperative irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7:1429.
- [187] Greven KM, Lanciano RM, Herbert SH, Hogan PE Analysis of complications in patients with endometrial carcinoma receiving adjuvant irradiation *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:919.
- [188] Stockes S, Bedwineck J, Perez CA. Treatment of stage I adenocarcinoma of the endometrium by hysterectomy and adjuvant irradiation: a retrospective analysis of 304 patients *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:339.
- [189] Surwitt EA, Fowler WCJ, Rogoff EE et al. Stage II carcinoma of the endometrium *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5:323.
- [190] Pernot M, Hoffstetter S, Peiffert D et al. preoperative postoperative and exclusive radiotherapy of endometrial carcinoma. *Strahlenther Onkol* 1994; 170:313.

- [191] Bruckman JE, Goodman RL, Murthy A, Marck A. Combined irradiation and surgery in the treatment of stage II carcinoma of the endometrium. *Cancer* 1978; 42:1146–51.
- [192] Heyman J, Reuterwald O, Benner S. The radium hemmet experience with radiotherapy in cancer of the corpus of the uterus: classification, method of treatment and results. *Acta Radiol* 1941;22:11–98.
- [193] Kinsella TJ, Bloomer WD, Lavin PT, Knapp RC. Stage II endometrial carcinoma: 10-year follow-up of combined radiation and surgical treatment. *Gynecol Oncol* 1980;10:290–7.
- [194] Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10291524>
- [195] 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;56:419–427. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6999309>.
- [196] Blake P, Swart AM, Orton J, et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:137–146. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19070891>.
- [197] Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;92:744–751. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14984936>.

- [198] Creutzberg CL, van Putten WLJ, Wárlám–Rodenhuis CC, et al. Outcome of high–risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: the Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1234–1241. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15051771>.
- [199] Scholten AN, van Putten WLJ, Beerman H, et al. Postoperative radiotherapy for stage 1 endometrial carcinoma: long–term outcome of the randomized PORTEC trial with central pathology review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:834–838. Available at : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15927414>.
- [200] Hockel M, Dornhofer N. Treatment of early endometrial carcinoma: is less more? *Lancet* 2009;373:97–99. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19070890>.
- [201] Creutzberg CL, Nout RA, Lybeert ML, et al. Fifteen–year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC–1 trial for endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e631–638. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21640520>.
- [202] Alektiar KM, Venkatraman E, Chi DS, Barakat RR. Intravaginal brachytherapy alone for intermediate–risk endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:111–117. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15850910>.
- [203] Nout RA, Smit VT, Putter H, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high–intermediate risk (PORTEC–2): an open–label, non–inferiority, randomised trial. *Lancet* 2010;375:816–823. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20206777>.

- [204] Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, et al. Adenocarcinoma of the endometrium survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol* 1995;56:29–33. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7821843>
- [205] Creasman WT, Mutch DE, Herzog TJ. ASTEC lymphadenectomy and radiation therapy studies: are conclusions valid? *Gynecol Oncol* 2010;116:293–294. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19897230>
- [206] Dunn EF, Geye H, Platta CS, et al. Predictive factors of recurrence following adjuvant vaginal cuff brachytherapy alone for stage I endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2014;133:494–498. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24657301>
- [207] Creasman W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:109. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19345353>.
- [208] Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS, et al. A Phase 3 Trial of Pelvic Radiation Therapy Versus Vaginal Cuff Brachytherapy Followed by Paclitaxel/Carboplatin Chemotherapy in Patients with High-Risk, Early Stage Endometrial Cancer: A Gynecology Oncology Group Study [abstract]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017. Available at: <https://www.astro.org/uploadedFiles>
- [209] Creutzberg CL van Stiphout RG, Nout RA, et al. Nomograms for prediction of outcome with or without adjuvant radiation therapy for patients with endometrial cancer a pooled analysis of PORTEC-1 and PORTEC-2 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91 530–539. Available
- [210] Chino JP, Jones E, Berchuck A, et al. The Influence of Radiation Modality and Lymph Node Dissection on Survival in Early-stage Endometrial Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21640502>.

- [211] Lee CM, Szabo A, Shrieve DC, et al. Frequency and effect of adjuvant radiation therapy among women with stage I endometrial adenocarcinoma. *JAMA* 2006;295:389–397. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16434629>.
- [212] Onsrud M, Cvancarova M, Hellebust TP, et al. Long-term outcomes after pelvic radiation for early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3951–3956. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24019546>.
- [213] Johnson N, Cornes P. Survival and recurrent disease after postoperative radiotherapy for early endometrial cancer: systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2007;114:1313–1320. Available at : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17803718>.
- [214] Park HJ, Nam EJ, Kim S, et al. The benefit of adjuvant chemotherapy combined with postoperative radiotherapy for endometrial cancer: a meta analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;170:39–44. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23810000>.
- [215] Hogberg T. Adjuvant chemotherapy in endometrial carcinoma: overview of randomised trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008;20:463–46 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467080>.
- [216] Secord AA, Geller MA, Broadwater G, et al. A multicenter evaluation of adjuvant therapy in women with optimally resected stage IIIC endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2013;128:65–70. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23085460>.
- [217] Greven KM, Lanciano RM, Corn B, et al. Pathologic stage III endometrial carcinoma. Prognostic factors and patterns of recurrence. *Cancer* 1993;71:3697–3702. Available at: <http://www.ncbl.nlm.nih.gov/pubmed/8490920>.

- [218] Gibbons S, Martinez A, Schray M, et al. Adjuvant whole abdominopelvic irradiation for high risk endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:1019–1025. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1917597>.
- [219] Greer BE, Hamberger AD. Treatment of intraperitoneal metastatic adenocarcinoma of the endometrium by the whole–abdomen moving–strip technique and pelvic boost irradiation. *Gynecol Oncol* 1983;16:365–373. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6654180>.
- [220] Randall ME, Filc VL, Muss H, et al. Randomized phase III trial of whole–abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin. chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2006;24 36–44. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16330675>
- [221] Secord AA, Havrilesky LJ, O'Malley DM, et al. A multicenter evaluation of sequential multimodality therapy and clinical outcome for the treatment of advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2009;114:442–447. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19560193>
- [222] Abaid LN, Rettenmaier MA, Brown JV, 3rd, et al. Sequential chemotherapy and radiotherapy as sandwich therapy for the treatment of high risk endometrial cancer. *J Gynecol Oncol* 2012; 2–2 available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22355463>.
- [223] Geller MA, Ivy JJ, Ghebre R, et al. A phase II trial of carboplatin and docetaxel followed by radiotherapy given in a "Sandwich" method for stage III, IV, and recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2011;121:112–117. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21239048>.

- [224] Homesley HD, Fiaci V, Gibbons SK, et al. A randomized phase III trial in advanced endometrial carcinoma of surgery and volume directed radiation followed by cisplatin and doxorubicin with or without paclitaxel: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2009;112:543–552. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19108877>
- [225] Ren Y, Huang X, Shan B, et al. Adjuvant concurrent chemoradiation and: *Gynecol Oncol* followed by chemotherapy for high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2016;140:58–63. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26607778>
- [226] Creutzberg CL, Nout RA, The role of radiotherapy in endometrial cancer current evidence and trends. *Curr Oncol Rep* 2011;13:472–478. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21845420>.
- [227] Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer—results from two randomised studies. *Eur J Cancer* 2010;46:2422–2431. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20619634>.
- [228] Johnson N, Bryant A, Miles T, et al. Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer after hysterectomy. *Cochrane Database Syst* 2011:CD003175. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21975736>.
- [229] Mustea A, Koensgen D, Belau A, et al. Adjuvant sequential chemoradiation therapy in high-risk endometrial cancer: results of a prospective, multicenter phase-II study of the NOGGO (North-Eastern German Society of Gynaecological Oncology). *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;72:975–983. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23995698>.

- [230] de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, et al. Toxicity and quality of life after adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1114-1126. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27397040>.
- [231] Acharya S, Perkins SM, DeWees T, FischerValuck BW, Mutch DG, et al. Brachytherapy is associated with improved survival in inoperable stage I endometrial adenocarcinoma: a population-based analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93:649-57.
- [232] van der Steen-Banasik E, Christiaens M, Shash E, Coens C, Casado A, et al. Systemic review: radiation therapy alone in medical non-operable endometrial carcinoma. *Eur J Cancer* 2016;65:172-81.
- [233] Maingon P, Horiot JC, Fraisse J, Salas S, Collin F, BoneLepinoy MC, et al. Preoperative radiotherapy in stage I/II endometrial adenocarcinoma. *Radiother Oncol* 1996;39:201-8.
- [234] Pernot M. Technique de curiethérapie endo-utérine par fils d'iridium 192 (dite « en parapluie ») pour adénocarcinome du corps utérin. *J Radiol Electrol* 1977;58:395-8.
- [235] / C.L. Creutzberg, W.L. Van Putten, P.C. Koper, M.L. Lybeert, J.J. Jobsen, C.C. Warlam-Rodenhuis, K.A. De Winter, L.C. Lutgens, A.C. Van den Bergh, E. Van der Steen-Banasik, H. Beerman, M. vanLent .The morbidity of treatment for patients with stage I endometrial cancer: results from a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:1246-55
- [236] /Y. Pointreua,b,c,d, G. Bernadoua, F. Denise, I. Barillota,f.Cancer de l'endomètre.Cancer/Radiothérapie 14 Suppl. 1 (2010) S154-S160

- [237] / L. Thomas, A. Bataillard, A. Brémond, E. Fondrinier, B. Fervers, J.L. Achard, J. Lansac, C. Bailly, S. Hoffstetter, J.P. Basuyau, J. d'Anjou, P. Descamps, F. Farsi, J.P. Guastalla, F. Laffargue, J.F. Rodier, P. Vincent, J. Pigneux. Standards, Options et Recommandations pour la radiothérapie des patientes atteintes de cancer de l'endomètre. *Cancer/Radiothérapie* 2001 ; 5 : 163–92.
- [238] / C. Haie-Meder , A. Paumier , N. Lessard , P. Morice , P. Pautier , C. Touboul . Traitements adjuvants et rôle de la radiothérapie dans les formes évoluées de cancer de l'endomètre. *Cancer/Radiothérapie* 12 (2008) 630–632.
- [239] / Thigpen JT, Blessing JA, DiSaia PJ, Yordan E, Carson LF, Evers C. A randomized comparison of doxorubicin alone versus doxorubicin plus cyclophosphamide in the management of advanced or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologie Oncology Group study. *J Clin Oncol.* Jul 1994; 12(7):1408–1414.
- [240] / Calero F, Asins-Codoner E, Jimeno J, et al. Epirubicin in advanced endometrial adenocarcinoma: phase II study of the GiUpO Ginecologico Espanol para el Tratamiento Oncologico (GGETO). *Eur J Cancer.* 1991;27 (7):864–866.
- [241] / Trope C, Grundsell H, Johnsson JE, Cavallin-Stahl E. A phase II study of Cisplatin for recurrent corpus cancer. *Eur J Cancer.* Aug 1980; 16(8):1025– 1026.
- [242] / Seski JC, Edwards CL, Herson J, Rutledge FN. Cisplatin chemotherapy for disseminated endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* Feb 1982;59(2):2:f5–228.
- [243] / Steer C, Harper P. Is there any place for cytotoxic chemotherapy in endometrial cancer? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* Jun 2001;15(3):447– 467.
- [244] / Long -HI, Pfeifle DM, Wieand HS, Krook JE, Edmonson JH, Buckner JC.: Phase II evaluation of carboplatin in advanced endometrial carcinoma. *J Natl Cancer /nst.* Apr 20 1988 80(4):276–275;
- [245] / Seski JC, Edwards CL, Gershenson DM, Copeland LI. Doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy for disseminated endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* Jul 1981;58(1):88–91.

- [246] / Ball HG, Blessing JA, Lentz SS, Mutch DG. A phase II trial of paclitaxel in patients with advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* Aug 1996;62(2):278–281.
- [247] / Thigpen JT, Blessing J. Phase III trial of doxorubicin +/- cisplatin in advanced or recurrent endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group (GOG) study. *American society of Medical Oncology.* 1993.
- [248] / Aapro MS, van Wijk FH, Bolis G, et al. Doxorubicin versus doxorubicin and cisplatin in endometrial carcinoma: definitive results of a randomised study (55872) by the EORTC
- [249] / Barrett RJ, Blessing JA, Homesley HD, Twigg L, Webster KD. Circadian-timed combination doxorubicin-cisplatin chemotherapy for advanced endometrial carcinoma. A phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* Dec 1993;16(6):494–496.
- [250] / Gebbia V; Testa A, Borsellino N, Ferrera P, Tirrito M, Palmeri S. Cisplatin and vinorelbine in advanced and/or metastatic adenocarcinoma of the endometrium: a new highly active chemotherapeutic regimen. *Ann Oncol.* Jun 2001;12(6):767–772. .
- [251] / Dimopoulos MA, Papadimitriou CA, Georgoulas V, et al. Paclitaxel and cisplatin in advanced or recurrent carcinoma of the endometrium: long-term results of a phase II multicenter study. *Gynecol .Oncol.* Jul 2000;78(1):52–57.
- [252] / Lissoni A, Gabriele A, Gorga G, et al. Cisplatin-epirubicin-and paclitaxel-containing chemotherapy in uterine adenocarcinoma. *Ann Oncol.* Oct 1997;8(10):969–972.
- [253] / Priebe FV, Edwards RP, Kelley JL, Kunschner AJ, Hart LA. A trial of out patient paclitaxel and carboplatin for advanced, recurrent, and histologic high risk endometrial carcinoma: preliminary report. *Semin Oncol.* Oct 1997;24(5 Suppl 15):S15–78–S15–82. . .

- [254] / Nakamura T, Onishi Y, Yamamoto F, KounoS, Maeda Y, Hatae M. [Evaluation of paclitaxel and carboplatin in patients with endometrial cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho*. ·Feb 2000;27(2):257–262.
- [255] / Onishi Y, Nakamura T, Yamamoto F. Evaluation of paclitaxel and carboplatin in patients with endometrial cancer. Paper presented at: 39th annual meeting of the american society of clinical oncology, 2003.
- [256] / Weber B, Mayer F, P F. What is the best chemotherapy regimen in recurrent or advanced endometrial cancer? *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2003;22:453.
- [257] / Fleming GF, Brunetto VL, CellaD, Randomized trial of doxorubicin paclitaxel and G-CSF in patients with advanced or recurrent endometrial cancer: a report of gynecologic oncology group protocole 163. Paper presented at: American Society for clinical oncology, 2000.
- [258] / Scudder S, Liu PY, Smith H. Paclitaxel and carboplatin with amifostine in advanced or recurrent endometrial cancer: a southwest oncology group trial. Paper presented at: 37th annual meeting of the american society of clinical oncology, 2001.
- [259] / Susumu N, Sagae S, Udagawa Y, Niwa K, Kuramoto H, Satoh S, et al. Randomized Phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate-and high-risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2008;108:226–33.
- [260] / D. Peiffert , S. Hoffstetter, C. Charra-Brunaud. Curiethérapie des cancers de l'endomètre. *Cancer/Radiothérapie* 7 (2003) 121–131
- [261] / L. Ouldamer , M. Duquesne , F. Arbion ,I. Barillot , H. Marret , G. Body. The impact of therapeutic management on survival of elderly women with endometrial cancer. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 40 (2012) 759–764

- [262] / Andrum LM, Moore KN, Myers TKN, Lanneau GS, McMeekin S, Walker JL, et al. Stage IV endometrial cancer: dose applying an ovarian cancer treatment paradigm result in similar outcomes? A case-control analysis. *Gynecol Oncol* 2009; 112: 337-41.
- [263] / Bristow RE, Zerbe MJ, Rosenshein NB, Grumbine FC, Montz FJ. Stage IVB endometrial cancer: the role of cytoreductive surgery and determinants of survival. *Gynecol Oncol* 2000;78:85-91.
- [264] / Bristow RE, Zerbe MJ, Rosenshein NB, et al. Stage IVB endometrial carcinoma: the role of cytoreductive surgery and determinants of survival. *Gynecol Oncol* 2000;78:85-91.
- [265] / Pierre Collinet, Édouard Poncelet, Denis Vinatier. Cancer de l'endomètre. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 37 (2008) – Hors-série 2 – F57-F63.
- [266] / Jhingran A, Burke TW, Eifel PJ. Definitive radiotherapy for patients with isolated vaginal recurrence of endometrial carcinoma after hysterectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 ; 56 : 1366-72.
- [267] / Morris M, Alvarez RD, Kinney WK, Wilson TO. Treatment of recurrent adenocarcinoma of the endometrium with pelvic exenteration. *Gyn Oncol* 1996 ; 60 : 288-91.
- [268] / Houvenaeghel G, Butarelli M, Gonzague L, Ronda I, Martino M, Delperro JR. Place de la chirurgie d'exérèse large des récidives locales de cancer de l'endomètre. *Bull Cancer* 2004 ; 91 : 117.
- [269] / Campagnutta E, Giorda G, De Piero G, Sopracordevole F, Visentin MC, Martella L, et al. Surgical treatment of recurrent endometrial carcinoma. *Cancer* 2004 ; 100 : 89-96.
- [270] / Albertini AF, Devouassoux-Shisheboran M, Genestie C – Anatomopathologie des cancers de l'endomètre. *Bull Cancer* 2012.

- [271] / Soslow RA, Bissonnette JP, Wilton A, Ferguson SE, Alektiar KM, Duska LR, et al. Clinicopathologic analysis of 187 high-grade endometrial carcinomas of different histologic subtypes: similar outcomes belie distinctive biologic differences. *Am J Surg Pathol* 2007; 31:979– 87.
- [272] / Carriero MY, Del Vecchio S, Capozzoli M, et al. Urokinase receptor interacts with alpha_vbeta₃ vitronectin receptor, promoting urokinase-dependent cell migration in breast cancer. *Cancer Res.* Oct 15 1999;59(20):5307–
- [273] / Irvin WP, Rhee LW, Berkowitz RS. Advances in the management of endometrial adenocarcinoma. A review. *J Reprod Med.* Mar 2002;47(3): 173– 189; discussion 189–190.
- [274] / Nishiya M, Sakuragi N, Hareyama H, et al. Cox multivariate regression models for estimating prognosis of patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus who underwent thorough surgical staging. *Int J Cancer.* Oct 23 1998;79(5):521–525.
- [275] / Lurain JR, Rice BL, Rademaker AW, Poggensee LE; Schink JC, Miller DS. Prognostic factors associated with recurrence in clinical stage 1 adenocarcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol.* Jul 1991;78(1):63–69.
- [276] / De Vita V, Hellman S, Rosenberg S. *Cancer of the uterine body. Cancer principles and practice of oncology.* Philadelphia: Lippincott; 1997.
- [277] / Christopherson WM, Connelly PJ, Alberhasky RC. Carcinoma of the endometrium. V. An analysis of prognosticators in patients with favorable subtypes and Stage 1 disease. *Cancer.* May 1 1983;51(9): 1705–1709.
- [278] / Bremond A, Bataillard A, Thomas L, et al. [Standards, Options and Recommendations for the surgical management of carcinoma of the endometrium], *Bull Cancer.* Feb. 2001 ;88(2): 181–198.
- [279] / Wolfson AH, Sightler SE, Markoe AM, et al. The prognostic significance of surgical staging for carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol.* May 1992;45(2):142–146

- [280] / DiSaia PJ, Creasman WT, Boronow RC, Blessing JA. Risk factors and recurrent patterns in Stage 1 endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol*. Apr 15 1985;151(8):1009–1015.
- [281] / Creutzberg CL, Van Putten WL, Koper PC, et al. Suregry and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomized trial. *Post Operative Radiation Therapy in endometrial carcinoma*. *Lancet* 2000;355:1404–11.
- [282] / Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, et al. Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma: the importance of the distinction between surgical stage and clinical stage – a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1996;77:1115–21
- [283] / L. Ouldamer , M. Duquesne , F. Arbion ,I. Barillot , H. Marret , G. Body. The impact of therapeutic management on survival of elderly women with endometrial cancer. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 40 (2012) 759–764
- [284] / Purdie DM, Green AC. Epidemiology of endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001 Jun;15(3):341–54.
- [285] / Nordal RR, Kristensen GB, Kaem J~ Stenwig AE, Pettersen EO, Trope CG. The prognostic significance of surgery, tumor size, malignancy grade, menopausal status, and DNA ploidy in endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol*. Aug 1996;62(2):254–259.
- [286] / Grimshaw RN, Tupper WC, Fraser RC, Tompkins MG, Jeffrey JE. Prognostic value of peritoneal cytology in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1990 ; 36(1) : 97–100
- [287] / 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

- [288] / Dargent D, Barletta H, Adeleine P. [Prognostic elements of cancer of the endometrium. Therapeutic deductions]. Rev Fr Gynecol Obstet. May 1987;82(5):343–348.
- [289] / Morrow CP, Bundy BN, Kurman RI, et al. Relationship between surgical/pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. Jan 1991;40(1):55–65.
- [290] / Kodama S, Kase H, Tanaka K, Matsui K. Multivariate analysis of prognostic factors in patients with endometrial cancer. Int J Gynaecol Obstet. Apr 1996;53(1):23–30
- [291] / Boente MP, Yordan EL, Jr., McIntosh DG, et al. Prognostic factors and long-term survival in endometrial adenocarcinoma with cervical involvement. Gynecol Oncol. Dec 1993;51(3):316–322.
- [292] / Leminen A, Forss M, Lehtovirta P. Endometrial adenocarcinoma with clinical evidence of cervical involvement: accuracy of diagnostic procedures, clinical course, and prognostic factors. Acta Obstet Gynecol Scand Jan 1995;74(1):61–66.
- [293] / 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
- [294] / Zuckerman B. Endometrial carcinoma stage I grade II conservative treatment followed by healthy twill pregnancy. Int J of gynecologic cancer. 1998;8: 172–174.

- [295] / Paulson RJ, Sauer.Mv, Lobo RA. Pregnancy after in vitrofertilization in apatient with stage 1 endometrial carcinoma treated with progestins. Fertil Steril. Oct 1990;54(4):735–736. Vergote I, Kjorstad K, Abeler Y, Kolstad P.A randomized trial of adjuvant progestagen in early endometrialcancer.Cancer. Sep 1 1989;64(5):1011–1016.
- [296] / Narducci F, Lambaudie E, Sonoda Y, Papageorgiou T, Taïeb S, Cabaret V, et al. Endometrial cancer: what''s new?. Gynecol Obstet Fertil 2003;31:581–96.
- [297] / Yamada SD, McGonigle KF.Cancer ofthe endometrium and corpus uteri. Curr Opin Obstet Gynecol. Feb 1998;10(1):57–60.
- [298] Lewin SN, Herzog TJ, Barrena Medel, NI, Deutsch I, Burke WM, Sun X, et al. Performance comparée du système de stadification du cancer du corpus utérin de la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique de 2009. Obstet Gynecol. 2010; 116 (5): 1141–9
- [299] Mittal K, Soslow R, groupe de travail McCluggage Application de l'immunohistochimie à la pathologie gynécologique. Arch Pathol Lab Med .2008 ;132 (3): 402–423.
- [300] Köbel M, Piskorz AM, Lee S, Sien Lui, LePage C, F Marass, N Rosenfeld, M Masson AM et Brenton JD L'immunohistochimie p53 optimisée est un prédicteur précis de la mutation TP53 du carcinome de l'ovaire. J Pathol Clin Res.2016 ; 2 (4): 247–258.
- [301] Alkushi A, Clarke BA, Akbari M, Makretsov N, Lim P., Miller D, Magliocco A, Coldman A, van de Rijn M., Huntsman D, Parker R, Gilks CB Identification de sous-ensembles pronostiquement pertinents et reproductibles d'adénocarcinome de l'endomètre. sur la base d'une analyse de regroupement des données d'immunomarquage. Mod Pathol .2007 ; 20 (11): 1156–1165.
- [302] Wei JJ, Paintal A, Keh P Analyses histologiques et immunohistochimiques des carcinomes de l'endomètre: expériences de biopsies de l'endomètre dans 358 cas de consultation. Arch Pathol Lab Med .2017 ; 137 (11): 1574–1583.

- [303] Kapucuoglu N, Bulbul D, G Tulunay, MA Temel Reproductibilité des systèmes de classification pour le carcinome de l'endomètre endométrial et leur relation avec les paramètres pronostiques pathologiques. *Int J Gynecol Cancer* .2008 ;18 (4): 790-796.
- [304] Yoon G, Won Koh C, Yoon N, Kim JY et Kim HS L'expression du stromal p16 augmente significativement dans les cancers de l'endomètre. *Oncotarget*. 2017 Jan 17;8(3):4826-4836
- [305] Chekmareva M, Ellenson LH, Pirog EC Différences immunohistochimiques entre les adénocarcinomes mucineux et microglandulaires de l'endomètre et de l'épithélium endocervical bénin. *Int J Gynecol Pathol* .2008 ;27 (4): 547-554.
- [306] O Fadare, MM Desouki, Gwin K, Hanley KZ, EA Jarboe, Liang SX, CM rapide, Zheng W., Parkash V, Hecht JL Expression fréquente de la napsine A dans le carcinome à cellules claires de l'endomètre: utilité potentielle pour le diagnostic. *J Surg Pathol*.2014 ; 38 (2): 189-196.
- [308] Hoang LN, député McConechy, Meng B, McIntyre JB, C Ewanowich, Gilks CB, DG Huntsman, Köbel M, Lee CH Analyse de mutation ciblée du carcinome à cellules claires de l'endomètre. *Histopathologie* .2015 ; 66 (5): 664-674.
- [309] Alcazar JL, Pineda L, CT Martinez-Astorquiza, Orozco R, Utrilla-Layna J, Juez L, et al. Échographie transvaginale / transrectale pour évaluer l'invasion du myomètre dans le cancer de l'endomètre: comparaison de six approches différentes. *J Gynecol Oncol*. 2015; 26 (3): 201-7.
- [310] Juge Al-Maghrabi, Butt NS, Anfinan N, Sait K, Sait H, Marzouki A et Khabaz MN Expression immunohistochimique peu fréquente de la napsine A dans les carcinomes de l'endomètre. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*.2016 ; 1 (9): 632-638.
- [311] Stewart CJR, Crook ML Déficit du complexe SWI / SNF et expression de la protéine de réparation du mismatch dans le cancer de l'endomètre indifférencié et dédifférencié. *Pathologie* .2015 ;47 (5): 439-445.

- [312] Hoang LN, Lee YS, AN Karnezis, B Tessier-Cloutier, N Almandani, Coatham M, CB Gilks, RA Soslow, CJR Stewart, Köbel M, Lee CH Caractéristiques immunophénotypiques du carcinome de l'endomètre dédifférencié – informations de BRG1 / INI1– tumeurs déficientes. *Histopathologie* .2016 ;69 (4): 560-569.
- [313] Ramalingam P, Croce S, McCluggage WG La perte d'expression de SMARCA4 (BRG1), SMARCA2 (BRM) et SMARCB1 (INI1) dans le carcinome indifférencié de l'endomètre n'est pas rare et n'est pas toujours associée à la morphologie rhabdoïde. *Histopathologie* .2017 ;70 (3): 359-366.
- [314] Karnezis AN, Hoang LN, M Coatham, S Ravn, N Almadani, B Tessier-Cloutier, J Irving, Meng B, Li X, Chow C, McAlpine J, Kuo KT, Mao TL, Djordjevic B, Soslow RA, Chassman DG, Blake Gilks C, Köbel M, Lee CH La perte de l'expression de la protéine complexe interrupteur / saccharose est associée à la dédifférenciation dans les carcinomes de l'endomètre. *Mod Pathol* 2016 ; 29 (3): 302-314.
- [315] Ramalingam P, Masand RP, Euscher ED, Malpica A Carcinome indifférencié de l'endomètre: une analyse immunohistochimique élargie comprenant des marqueurs de substitution du carcinome de type basal et PAX-8. *Int J Gynecol Pathol* .2016 ; 35 (5): 410-418.
- [316] Djordjevic B, Hennessy BT, Li J, Barkoh BA, Luthra R, Mills GB et Broaddus RR Évaluation clinique de la perte de PTEN dans le carcinome de l'endomètre: l'immunohistochimie surpasse le séquençage des gènes. *Mod Pathol*.2012 ; 25 (5): 699-708.
- [317] Maiques O, Santacana M, Valls J, Pallares J, Mirantes C, Gatus S, García Dios d, Amant F, Pedersen HC, Dolcet X, Matias-Guiu X Protocole optimal pour l'immunomarquage de PTEN; rôle des variables analytiques et préanalytiques dans la coloration du PTEN dans les tissus de l'endomètre, du sein et de la prostate normaux et néoplasiques. *Hum Pathol*.2014 ; 45 (3): 522-532.

- [318] Hoang LN, député McConechy, Köbel M, Han G, Rouzbahman M, Davidson B, Irving J, Ali RH, S Leung, McAlpine JN, Oliva E, Nucci MR, Soslow RA, chasseur DG, Gilks CB, Lee CH. Corrélation histotype-génotype dans 36 carcinomes de l'endomètre de haut grade. *J Surg Pathol*.2013 ; 37 (9): 1421-1432
- [319] Salvesen HB, Haldorsen IS, Trovik J. Marqueurs pour un traitement individualisé du cancer de l'endomètre. *Lancet Oncol*. 2012; 13 (8): e353-61.
- [320] Nastic D, Shanwell E, Wallin KL, Valla M, Måsbäck A, Mateoiu C, Lidang M, Liakka A, LappiBlanco E, Grove A, Davidson B, Carpen O, Bertelsen BI, Bak J, Abusland AB, Selling J, Carlson JW Un panel de biomarqueurs sélectifs augmente la reproductibilité et la précision du diagnostic par biopsie de l'endomètre. *Int J Gynecol Pathol*.2017 ; 36 (4): 339-347.
- [321] G. Giraudet a, □ , P. Collinet a, M.-O. Farine b, F. Narducci c, E. Poncelet d, M.-C. Baranzelli e, D. Vinatier a À propos de 22 cas de carcinosarcomes utérins, Twenty-two cases of uterine carcinosarcomas *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* Volume 40, n° 1 pages 22-28 (février 2011)
- [322] McCluggage W.G. Malignant biphasic uterine tumours: carcinosarcomas or metaplastic carcinomas? *J Clin Pathol* 2002 ; 55 : 321-325
- [323] McConechy MK, Ding J, MCU Cheang, Wiegand KC, Senz J, Tone AA, Yang W, Prentice LM, Tse K, Zeng T, McDonald H, Schmidt AP, Mutch DG, McAlpine JN, Hirst M, Shah SP, Lee CH , Goodfellow PJ, Gilks CB, DG Huntsman Utilisation de profils de mutation pour affiner la classification des carcinomes de l'endomètre. *J Pathol* .2012; 228: 20-30.
- [324] McConechy MK, Anglesio MS, Kalloger SE, Yang W, Senz J, Chow C, Heravi-Moussavi A, Morin GB, Mes-Masson AM, Groupe de travail australien sur le cancer de l'ovaire, Carey, McAlpine JN, Kwon JS, Prentice LM, Boyd N, Shah SP, Gilks CB, Huntsman DG Mutation du sous-type spécifique de PPP2R1A dans les carcinomes de l'endomètre et de l'ovaire. *J Pathol*.2011 ; 223 (5): 567-573

- [325] Mittal K, Soslow R, groupe de travail McCluggage Application de l'immunohistochimie à la pathologie gynécologique. Arch Pathol Lab Med .2008 ;132 (3): 402–423.
- [326] Singh N, Gilks CB, Gilks SN L'évolution du diagnostic du cancer gynécologique: implications pour les pratiques histopathologiques au 21e siècle. Histopathologie.2017 ; 70 (1): 56–69.
- [327] Gatus S, Matias–Guiu X Problèmes pratiques dans le diagnostic du carcinome séreux de l'endomètre. .2016 ; Mod Pathol 29: S45–S58.
- [328] Dorien Haesen , Layka Abbasi Asbagh , Rita Derua , Antoine Hubert , Stefanie Schrauwen , Yana Hoorne , Frédéric Amant , Etienne Waelkens , Anna Sablina et Veerle Janssens Mutations Récurrentes De PPP2R1A Dans Le Cancer De L'utérus Act Par Un Mécanisme Dominant Négatif Pour Favoriser La Croissance Des Cellules Malignes
- [329] Serra S, Chetty R. p16 . J Clin Pathol. 2018 oct. 71 (10): 853–858.
- [330] Lai K 1 , Killingsworth MC 2 , Lee CS 3 Gène du mois: PIK3CA . J Clin Pathol. 2015 Apr;68(4):253–7.
- [331] Chen TH 1 , Wu YJ 2 , Hou JN 2 , Chiu CH 3 , Chen WJ 4 J Le gène p53 en mettant l'accent sur ses paralogues chez les moustiques. Microbiol Immunol Infect. 2017 Dec; 50 (6): 747–754
- [332] Chang YS, Huang HD, Yeh KT, Chang JG. Identification of novel mutations in endometrial cancer patients by whole–exome sequencing. Int J Oncol. 2017 May;50(5):1778–1784
- [333] Salvesen HB, Haldorsen IS, Trovik J. Marqueurs pour un traitement individualisé du cancer de l'endomètre. Lancet Oncol. 2012; 13 (8): e353–61.
- [334] Werner HM, J Trovik, J Marcickiewicz, S Tingulstad, AC Staff, Amant F, et al. La révision de la stadification chirurgicale de la FIGO en 2009 pour le cancer de l'endomètre valide l'amélioration de la stratification du risque. Gynecol Oncol. 2012; 125 (1): 103–8.

- [335] Hoang LN, Han G, M McConechy, S Lau, Chow C, CB Gilks, DG Huntsman, Köbel M, Lee CH Caractérisation immunohistochimique du carcinome à cellules claires de l'endomètre – utilité diagnostique du récepteur HNF-1 β et des récepteurs aux œstrogènes. *Histopathologie*.2014 ; 64 (4): 585–596
- [336] Agaimy A1, Haller F. CTNNB1 (β - caténine)-néoplasie altérée: une revue axée sur les néoplasmes des tissus mous et les lésions parenchymateuses à histogenèse incertaine. *Adv Anat Pathol*. 2016 Jan; 23 (1): 1–12.
- [337] Wu RC1, Wang TL2, Shih IM2. The emerging roles of ARID1A in tumor suppression. *Cancer Biol Ther*. 2014 Jun 1;15(6):655–64.
- [338] Lewin SN, Herzog TJ, Barrena Medel, NI, Deutsch I, Burke WM, Sun X, et al. Performance comparée du système de stadification du cancer du corpus utérin de la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique de 2009. *Obstet Gynecol*. 2010; 116 (5): 1141–9.
- [339] Institut national du cancer. Traitement du cancer de l'endomètre Interrogation des données du médecin (PDQ) . Disponible sur le site : <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/endometrial/healthprofessional>
- [340] Calle EE, Kaaks R Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2004 Aug; 4(8):579–91.
- [341] Schultheis AM, Martelotto LG, MR De Filippo, Piscuglio S, Ng CKY, Hussein YR, Reis-Filho JS, RA Soslow, Weigelt B Spectre mutationnel TP53 dans les cancers de l'endomètre et de l'endomètre séreux. *Int J Gynecol Pathol* .2016;35 (4): 289–300.
- [342] Guan B, Mao TL, PK Panuganti, Kuhn E, Kurman RJ, Maeda D, Chen E, Jeng YM, Wang TL et Shih IM Mutation et perte d'expression de ARID1A dans le carcinome de l'endométriôïde de faible grade utérin. *Am J Surg Pathol*.2011 ; 35 (5): 625–632.

- [343] Savelli L, M Ceccarini, M Ludovisi, E Fruscella, PA De Iaco, E Salizzoni, et al. Stadification locale préopératoire du cancer de l'endomètre: échographie transvaginale versus imagerie par résonance magnétique. *Ultrason Obstet Gynecol.* 2008; 31 (5): 560–6.
- [344] Wright JD, Deutsch I, Wilde ET, Ananth CV, Neugut AI, et al. Uptake and outcomes of intensity-modulated radiation therapy for uterine cancer. *Gynecol Oncol* 2013;130:43–8.
- [345] Gynecologic Oncology Group Survey Yoh Watanabe a, □, Daisuke Aoki b , Ryo Kitagawa c , Satoshi Takeuchi d , Satoru Sagae e , Noriaki Sakuragi f , Nobuo Yaegashi g Disease Committee of Uterine Endometrial Cancer, Japanese Gynecologic Oncology Group Status of surgical treatment procedures for endometrial cancer in Japan: Results of a Japanese Gynecologic Oncology .2007 ;105 : 325–328
- [346] W est guo . 1 , Cai J , de Li M , Wang H , Shen Y . Avantages de la lymphadénectomie pelvienne par rapport à la lymphadénectomie pelvienne et para-aortique chez les patients atteints d'un cancer de l'endomètre: une méta-analyse. *Medicine (Baltimore).* 2018 Jan;97(1):e9520.
- [347] Asher R, et al Hystérectomie totale par laparoscopie comparée à l'hystérectomie abdominale totale dans les carcinomes de l'endomètre à un stade précoce: une méta-analyse. . *Int J Gynecol Cancer.* 2018.
- [348] Sullivan SA1, Rossi EC2. Sentinel Lymph Node Biopsy in Endometrial Cancer: a New Standard of Care? *Curr Treat Options Oncol.* 2017.
- [349] Querleu D, Darai E, Lecuru F, Rafii A, Chereau E, Collinet P, Crochet P, Marret H, Mery E, Thomas L, Villefranque V, Floquet A, Planchamp F. Primary management of endometrial carcinoma. Joint recommendations of the French society of gynecologic oncology (SFOG) and of the French college of obstetricians and gynecologists (CNGOF)]

- [350] Fleming GF. Systemic chemotherapy for uterine carcinoma: metastatic and adjuvant. *J Clin Oncol* 2007;25:2983–90.
- [351] Fleming GF, Filiaci VL, Bentley RC, et al. Phase III randomized trial of doxorubicin 1 cisplatin versus doxorubicin 1 24-h paclitaxel 1 filgrastim in endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *Ann Oncol* 2004;15:1173–8.
- [352] Miller D, Filiaci V, Fleming G, et al. Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2012;125:771.
- [353] du Bois A, Pfisterer J, Burchardi N, et al. Combination therapy with pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin in gynecologic malignancies: a prospective phase II study of the arbeitgemeinschaft gynaekologische onkologie studien-gruppe ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and kommission uterus (AGO-K-Ut). *Gynecol Oncol* 2007;107:518–25.
- [354] Blessing Thigpen JT, Disaia J, Ehrlich PC. Oral medroxyprogesterone acetate in advanced or recurrent endometrial carcinoma: results of therapy and correlation with estrogen and progesterone receptor levels. In: Baulier E, Iacobelli S, McGuire WW, editors. *The Gynecologic Oncology Group experience. Endocrinology and malignancy*. Pearl River, New York: Parthenon Publishers; 1986. p. 446–54.
- [355] Whitney CW, Brunetto VL, Zaino RJ, et al. Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2004;92:4–9.
- [356] Fiorica JV, Brunetto VL, Hanjani P, et al. Phase II trial of alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2004;92:10–4.
- [357] Covens AL, Filiaci V, Gersell D, et al. Phase II study of fulvestrant in recurrent/metastatic endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2011;120:185–8.

- [358] Rose PG, Brunetto V, Vanle L. A phase II trial of anastrozole in advanced, recurrent or persistent endometrial carcinoma: a gynaecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2000;78:212-6.
- [359] Lindemann K, Malander S, Christensen RD, et al. Examestane in advanced or recurrent endometrial carcinoma: a prospective phase II study by the Nordic Society of Gynecologic Oncology (NSGO). *BMC Cancer* 2014;5:14-68.
- [360] Jeyarajah AR, Gallagher CJ, Blake PR. Longterm follow-up of gonadotropin-releasing hormone analog treatment for recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1996;63:47-52.
- [361] Lhommé C, Vennin P, Callet N, et al. A multicenter phase II study with triptorelin (sustained release LHRH agonist) in advanced or recurrent endometrial carcinoma: a French anticancer federation study. *Gynecol Oncol* 1999;75:187-93.
- [362] Pautier P, Vergote I, Joly F, et al. A Phase 2, randomized open-label study of irosustat versus megestrol acetate in advanced endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27 (2):258-66
- [363] Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD. Tamoxifen in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2001;364-7.



أطروحة رقم 22/054

سنة 2022

مكانة العلاج الإشعاعي في سرطان بطانة الرحم (بصدد 94 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2022/02/17

من طرف

السيد سالم ودان العلمي

المزداد في 1995/08/22 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

سرطان - بطانة الرحم - علاج اشعاعي - جراحة

اللجنة

السيد عبد العزيز بناني الرئيس
أستاذ في علم التوليد وأمراض النساء

السيدة بحافة ثريا المشرف
أستاذة في علم المعالجة بالأشعة

السيدة هند الفاطمي
أستاذة في علم التشريح المرضي

السيدة نسرين مموني
أستاذة مبرزة في علم التوليد وأمراض النساء

الأعضاء {