



CORRELATION RADIO-HISTOLOGIQUE PRE ET POST OPERATOIRE DES CANCERS DE L'ENDOMETRE

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Dr Ernest BAREKENSABE

Né le 01/07/1978 à Musugi, BURUNDI

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE

Sous la direction de Professeur : MELHOUF MOULAY ABDELILAH

Session 2021

PLAN

I. INTRODUCTION	11
II. ETIOPATHOGENIE	14
1.Les sous types de cancer de l'endomètre	14
2.Physiopathologie du cancer de l'endomètre	18
3.Influence des hormones sur le cancer de l'endomètre	22
a. Hyper œstrogénie	22
b. Hyper insulinisme	23
c. Insuffisance en progestérone	23
d. Hyper androgénie	24
III. MATERIELS ET METHODES	26
1.Objectifs de l'étude	26
2.Type d'étude et population cible	26
3.Les critères d'inclusion.....	26
4.Les critères d'exclusion	26
5.Collecte et analyse de données	26
IV. RESULTATS ET DISCUSSION	29
1. EPIDEMIOLOGIE.....	29
1.1.Incidence	29
1.2.Les facteurs de risque	31
a. L'âge	31
b. Facteurs raciaux et régionaux	32
c. Facteurs hormonaux	32
d. Ménarches précoce et la ménopause tardive.....	32
e. La nulliparité	33
f. La ménopause	34
g. Tamoxifène	35
h. Le traitement hormonal substitutif	35
i. La contraception orale	36
j. L'obésité	37
k. L'hypertension artérielle	38
l. Le diabète	38
m. Le syndrome de Lynch	38
n. Le syndrome de Cowden	39

o. Tabac	39
p. Alcool.....	40
q. Les facteurs environnementaux.....	40
2. ETUDE CLINIQUE.....	41
2.1.Les signes cliniques.....	41
a. Les métrorragies.....	41
b. Douleurs pelviennes	42
c. Autres signes.....	42
2.2.Les données de l'examen clinique.....	43
2.3.Examens paracliniques	44
a. Echographie	44
b. Echographie 3D	46
c. Le doppler.....	47
d. Hystérosonographie.....	48
e. Hystéroscopie.....	48
f. IRM.....	49
g. Cytologie et CA-125	51
2.4.Confirmation du diagnostic	51
a. Cytologie endométriale	51
b. Biopsie	52
2.5.Bilan d'extension.....	54
3. TRAITEMENT.....	58
1. Chirurgie.....	59
a. Traitement de l'utérus et des annexes.....	61
b. Lymphadénectomie.....	62
(1) Ganglion sentinelle	64
(2) Indications de curage ganglionnaire	65
c. Omentectomie	66
d. Cas particuliers.....	66
(1) Indications de restadification	66
(2) Traitement conservateur de la fertilité	67
e. Contre-indication formelle à toute chirurgie	69
f. Indication de recherche du Syndrome de Lynch	69
4. Etude anatomopathologique post opératoire.....	69
5. Corrélation radio-histologique.....	71

a. Envahissement myométrial.....	71
b. Atteinte cervicale	72
c. Atteinte ganglionnaire	72
6. Corrélation histologique pré et post opératoire	73
a. Type histologique	73
b. Grade histologique	74
c. Techniques de biopsie endométriale	75
7. Traitement adjuvant	76
a. Différents traitements adjuvants.	77
(1) La radiothérapie.....	77
(2) La curiethérapie	79
(3) La chimiothérapie	79
(4) Hormonothérapie.....	80
b. Indications du traitement adjuvant.....	80
c. Traitement curatif.....	87
4.SURVEILLANCE	91
5.EVOLUTION ET PRONOSTIC.....	92
6.PREVENTION ET DEPISTAGE	94
a. Femmes à risque moyen de cancer de l'endomètre	94
b. Les femmes à risque accru de cancer de l'endomètre.....	94
c. Femmes à haut risque de cancer de l'endomètre	95
V. CONCLUSION.....	98
VI. Résumé.....	100
VII. Annexes.....	103
Bibliographie.....	109

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Incidence du cancer de l'endomètre dans le monde (2018).....	12
Figure 2: Mécanismes hormonaux entrant dans la physiopathologie du cancer de l'endomètre [15]	24
Figure 3: Répartition selon la tranche d'âge	31
Figure 4: Répartition selon le statut hormonal	34
Figure 5: Répartition selon l'indice de masse corporelle.....	37
Figure 6: Répartition selon le motif de consultation	41
Figure 7: Résultats de l'étude histologique des biopsies	54
Figure 8: Classification schématique des stades FIGO	57
Figure 9: Répartition selon le stade FIGO à l'IRM	59
Figure 10: Répartition selon le type de chirurgie.....	60
Figure 11: Types histologiques post-opératoires	70
Figure 9: Traitement adjuvant des adénocarcinomes endométrioïdes [102].....	85
Figure 10: Traitement adjuvant des adénocarcinomes non endométrioïdes [102] ...	87

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Modèle dualiste des cancers de l'endomètre type 1 et type 2 [8]	15
Tableau 2 : Types histologique, Classification de l'OMS 2003[11]	17
Tableau 3 : Altérations moléculaires observées dans les cancers de l'endomètre type 1 et type 2 [20].	20
Tableau 4 : Les 4 principaux types biologiques de cancer endométrial [21]	21
Tableau 5: Incidence de l'adénocarcinome de l'endomètre dans différents pays [32]	30
Tableau 6: La nulliparité et cancers de l'endomètre dans les différentes séries.	33
Tableau 7: Pourcentage des femmes ménopausées dans différentes études	34
Tableau 8: Comparaison des signes fonctionnels	42
Tableau 9: Anomalies retrouvés à l'examen gynécologique	44
Tableau 10: Résultats de l'examen échographique.....	44
Tableau 11: Détection de l'invasion myométriale par l'échographie	46
Tableau 12: Résultats de l'hystérocopie diagnostic	48
Tableau 13: Répartition selon l'envahissement myométrial	50
Tableau 14: Types histologiques	53
Tableau 15: Définition de groupes de risque basés sur le bilan préopératoire	58
Tableau 16: Classification anatomochirurgicale Figo 2009	56
Tableau 17: Risque de métastases ganglionnaires dans les cancers de l'endomètre	64
Tableau 18: Répartition selon le type histologique post opératoire.....	69
Tableau 19: Envahissement myométrial	71
Tableau 20:Atteinte cervicale	72
Tableau 21: Corrélacion du type histologique pré et post opératoire	73
Tableau 22: Corrélacion du grade histologique pré et post opératoire	74

Tableau 23: Type histologique en fonction du type de biopsie	75
Tableau 24: Définition de groupes de risque basés sur la pathologie définitive [103]	76
Tableau 25: Traitements adjuvants.....	77
Tableau 26. Résumé du traitement des cancers de l'endomètre (iKB Gynécologie obstétrique Edition 2019, 584-585).....	88
Tableau 27. Survie à 5 ans en fonction du stade de FIGO	93

LISTE DES ABREVIATIONS

AB	: Annexeomie bilatérale
ADP	: Adénopathie
AEG	: Altération de l'état général
AEH	: Hypertrophie endométriale atypique
CHU	: Centre hospitalier universitaire
DIU	: Dispositif intra utérin
FIGO	: Fédération internationale des gynécologues obstétriciens
HNPCC	: Hereditary Non Polyposis Colon Cancer
HSC	: hystéroscopie
HST	: Hystérectomie
HTA	: Hypertension artérielle
IMC	: Indice de masse corporelle
INCA	: Institut national du cancer
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
LA	: Lombo aortique
OMS	: Organisation mondiale de la santé
RCMI	: Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité
RCP	: Réunion de concertation pluridisciplinaire
RPC	: recommandations pour les pratiques cliniques

SHBG : Sex Hormone-Binding Globulin

SPSS : Statistical Package for the Social Sciences

TDM : Tomodensitométrie

TEP : Tomographie par émission de positons

INTRODUCTION

I. INTRODUCTION

Le cancer de l'endomètre est la quatrième cause de cancer chez les femmes dans les pays industrialisés, avec une incidence particulièrement élevée dans le monde occidental par rapport aux pays émergents ou au Japon. Aux Etats-Unis, 42160 nouveaux cas ont été diagnostiqués en 2009 [1]. C'est un cancer gynécologique pelvien le plus fréquent en France avec 8367 nouveaux cas estimés en 2017[2].

Il représente le premier cancer gynécologique en Europe et en Amérique du Nord et le 4^{ème} au Maroc selon les registres de Rabat de 2007[3]. Il représente 90 % des cancers du corps utérin et les 10 % restant correspondent aux sarcomes qui se développent au dépens de fibres musculaires du myomètre.

C'est un cancer gynécologique le plus fréquent avec un pic d'incidence à 65 ans. La plupart des patientes sont touchées après la ménopause (75%), avec 25% présentant ce type de cancer avant la ménopause et 5% d'entre elles avant 40 ans. La majorité des cancers de l'endomètre sont diagnostiqués à des stades précoces [1,4, 5]. Dans plus de 75 % des cas, il est diagnostiqué à un stade localisé, expliquant ainsi son pronostic favorable avec un taux de survie à cinq ans avoisinant 80 % [6].

Les principaux facteurs de risque du cancer de l'endomètre sont l'obésité, le diabète, l'hypertension artérielle, le traitement par tamoxifène, ou plus rarement une prédisposition génétique. Le pronostic de cette maladie dépend de l'âge de la patiente, du type et du grade histologique, de l'envahissement myométrial, de l'invasion cervicale, de l'atteinte ganglionnaire initiale, de l'atteinte lymphovasculaire, ainsi que des comorbidités de la patiente [7].

CORRELATION RADIO-HISTOLOGIQUE PRE ET POST OPERATOIRE DES CANCERS DE L'ENDOMETRE

L'imagerie joue un rôle préopératoire important pour la planification de la chirurgie du cancer de l'endomètre. Elle repose essentiellement sur l'IRM qui est l'examen de référence pour évaluer l'extension locorégionale de la tumeur [6].

Quant à la chirurgie, elle revêt un aspect fondamental de la prise en charge du cancer de l'endomètre. Ses deux objectifs principaux étant le retrait du cancer et la stadification [7].

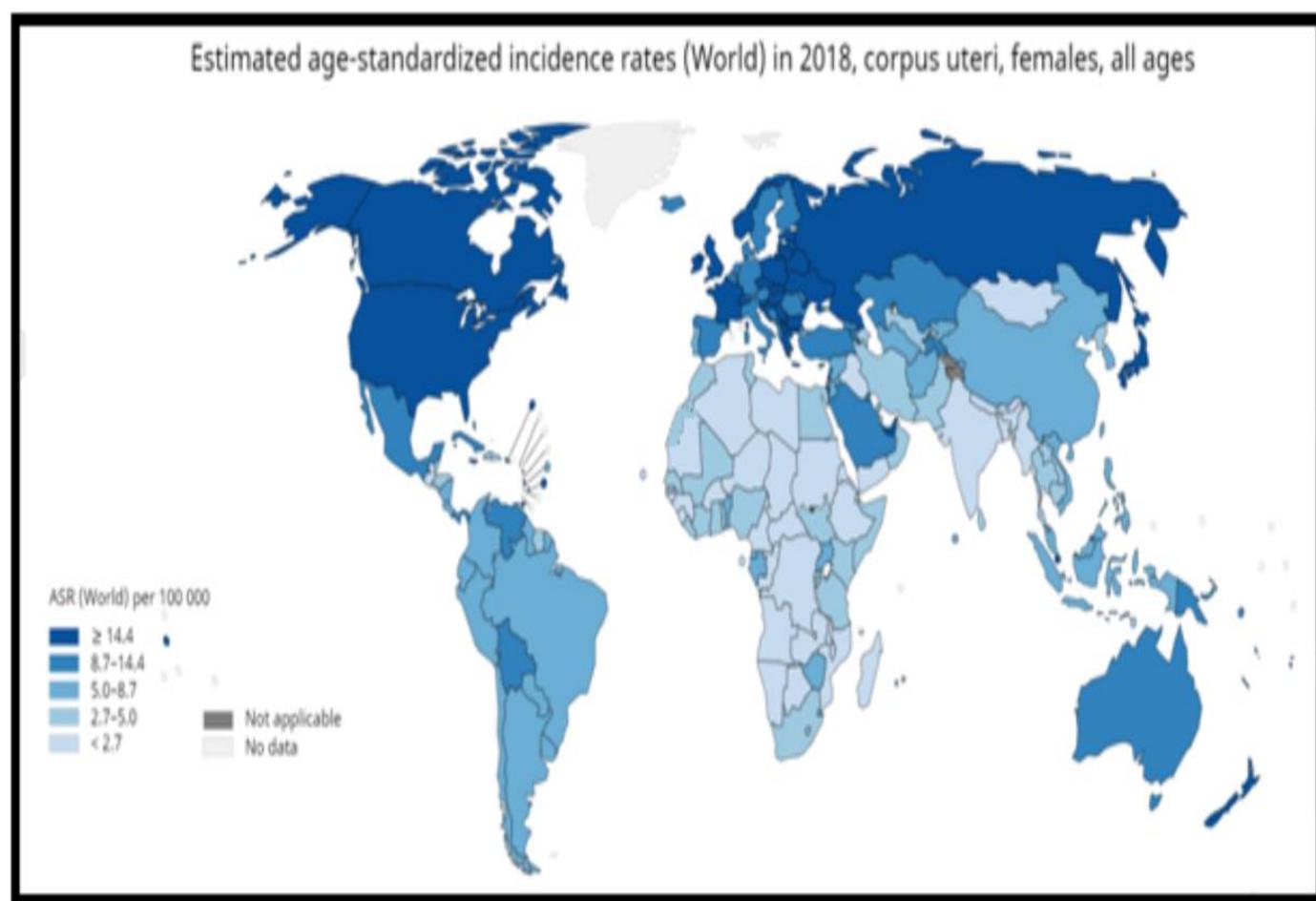


Figure 1 : Incidence du cancer de l'endomètre dans le monde (2018)

ETIOPATHOGENIE

II. ETIOPATHOGENIE

1. LES SOUS TYPES DE CANCER DE L'ENDOMETRE

Historiquement, le cancer de l'endomètre a été classé en deux types clinico pathologiques et moléculaires principaux [6,7]:

- Le type I est l'adénocarcinome de l'endomètre (beaucoup plus courant: 80 à 90%), qui est préférentiellement associé à des altérations génétiques dans les mutations du promoteur de PTEN, KRAS, CTNNB1 et PIH3CA et MLH1. Ce sont généralement des adénocarcinomes endométrioïdes qui sont dûs à la stimulation des œstrogènes sans opposition par la progestérone, et sont souvent précédés d'une hyperplasie de l'endomètre.
- Le type II comprend des sous-types non-endométrioïdes tels que les carcinomes à cellules claires les carcinomes indifférenciés, le carcinosarcome / tumeur mixte maligne de Müller (MMMT) (10-20%). Ils sont principalement des carcinomes séreux et sont communément décrits comme étant indépendants des œstrogènes. Ils apparaissent sur un endomètre atrophique et dérivent d'un carcinome intraépithélial, qui est une lésion précancéreuse. Les tumeurs de type II sont généralement moins bien différenciées et ont un pronostic plus sombre que les tumeurs de type I. En effet, le nombre de décès par cancer de l'endomètre type II représente 40% des décès de l'ensemble des cancers de l'endomètre, alors qu'ils ne représentent que 10% à 20% des cas [8].

CORRELATION RADIO-HISTOLOGIQUE PRE ET POST OPERATOIRE DES CANCERS DE L'ENDOMETRE

Tableau 1 : Modèle dualiste des cancers de l'endomètre type 1 et type 2 [8]

	Cancer de l'endomètre de type I	Cancer de l'endomètre de type II
Associé à l'œstrogène	Oui	non
Endomètre	généralement hyperplasique	généralement atrophique; SEIC
Positivité des récepteurs (œstrogènes / progestérone)	généralement positif	généralement négatif ou faiblement positif
Âge	55 à 65 ans	65 - 75 ans
Pronostic	dépend du stade, généralement favorable	dépend du stade, généralement pauvre
Stage	généralement FIGO étape I	généralement FIGO étape II - IV
Sous-type histologique	endométriode + variants; mucineux	séreuse, à cellules claires
Altérations moléculaires	Instabilité des microsatellites d' inactivation des PTEN Mutations de la β -catéline Mutations de la K-ras	Mutations de p53 Inactivation de la E-cadhérine Modifications de PIK3CA
Types moléculaires (TCGA)	POLE ultramuté, instabilité microsatellite hypermutée, nombre de copies faible	nombre de copies élevé (de type séreux)

Cependant, ce modèle dualiste a des limites car une hétérogénéité moléculaire considérable existe; par exemple, 25% des carcinomes endométriodes de haut grade expriment le TP53 muté et se comportent comme des carcinomes séreux [9]. Les travaux approfondis menés par le réseau de recherche sur le génome du cancer (TCGA) ont considérablement amélioré notre compréhension du paysage moléculaire du cancer de l'endomètre, en introduisant non pas 2 mais 4 sous-types moléculaires, notamment [10]:

1. Tumeurs POLE (ultra mutées),
2. Tumeurs microsatellites instables,
3. Tumeurs élevées en nombre de copies avec principalement des mutations TP53
4. Groupe restant sans ces altérations.

CORRELATION RADIO-HISTOLOGIQUE PRE ET POST OPERATOIRE DES CANCERS DE L'ENDOMETRE

Les adénocarcinomes de l'endomètre à contexte héréditaire sont surtout visibles dans les familles atteintes d'un cancer du côlon héréditaire sans polypose (HNPCC, syndrome de Lynch). Bien que la majorité des carcinomes de l'endomètre liés au syndrome de Lynch soient des cancers du type I, la proportion de cancers du type II semble être plus élevée que dans le cas d'un carcinome de l'endomètre sporadique.

CORRELATION RADIO-HISTOLOGIQUE PRE ET POST OPERATOIRE DES CANCERS DE L'ENDOMETRE

Tableau 2 : Types histologique, Classification de l'OMS 2003[11]

TUMEURS ÉPITHÉLIALES	
CARCINOME ENDOMÉTRIAL	HYPERPLASIE ENDOMÉTRIALE
Adénocarcinome endométrioïde	Hyperplasie simple
Adénocarcinome mucineux	Hyperplasie complexe
Adénocarcinome séreux	Hyperplasie simple atypique
Adénocarcinome à cellules claires	Hyperplasie complexe atypique
Adénocarcinome à cellules mixtes	POLYPE ENDOMÉTRIAL
Adénocarcinome à cellules squameuses	LÉSION INDUITE PAR LE TAMOXIFÈNE
Carcinome à cellules transitionnelles	
Carcinome à petites cellules	
Carcinome indifférencié	
Autres	
TUMEURS MÉSENCHYMATEUSES	
TUMEUR DU STROMA ENDOMÉTRIAL	TUMEURS MÉSENCHYMATEUSES DIVERSES
Sarcome du stroma endométrial de bas grade	Tumeur mixte du stroma endométrial et du muscle lisse
Nodule du stroma endométrial	Tumeur des cellules épithélioïdes périvasculaires
Sarcome endométrial indifférencié	Tumeur adénomatoïde
TUMEUR DU MUSCLE LISSE MYOMÉTRIAL	Autres tumeurs mésoenchymateuses malignes
Léiomyosarcome	Autres tumeurs mésoenchymateuses bénignes
Tumeur du muscle lisse de potentiel de malignité incertain	
Léiomyome	
TUMEURS MIXTES ÉPITHÉLIALES ET MÉSENCHYMATEUSES	
CARCINOSARCOME	ADÉNOFIBROME
ADENOSARCOME	ADÉNOMYOME
CARCINOFIBROME	
MALADIE TROPHOBLASTIQUE GESTATIONNELLE	
NÉOPLASIE TROPHOBLASTIQUE	LÉSION NON TROPHOBLASTIQUE, NON MÔLAIRE
Choriocarcinome	Site d'implantation placentaire exubérant et ses variantes (nodule ou plaque)
Tumeur du site d'implantation placentaire	
Tumeur trophoblastique épithélioïde	
GROSSESSE MÔLAIRE	
Môle hydatiforme complète	
Môle hydatiforme partielle	
Môle hydatiforme invasive	
Môle hydatiforme métastatique	
TUMEURS DIVERSES	
TUMEUR DES CORDONS SEXUELS	TUMEUR DES CELLULES GERMINALES
TUMEUR NEUROECTODERMIQUE	AUTRES
PARAGANGLIOME MÉLANOTIQUE	
TUMEURS LYMPHOÏDES ET HÉMATOPOÏÉTIQUES	
LYMPHOME MALIN	
LEUCÉMIE	
TUMEURS SECONDAIRES	

2. PHYSIOPATHOLOGIE DU CANCER DE L'ENDOMETRE

L'endomètre est le principal organe receveur des hormones stéroïdiennes d'origine ovarienne. Ses réponses à ces hormones sont complexes. Les principaux stéroïdes sécrétés par l'ovaire sont les œstrogènes, progestérone et androgènes. Ces hormones exercent leurs effets dans les cellules de l'endomètre via leurs récepteurs respectifs [12, 13,14].

L'endomètre exprime les deux sous-types de récepteurs nucléaires classiques d'œstrogènes (ER α et ER β). Il existe deux sous types de récepteurs à la progestérone : sous-types PRA et PRB. Les androgènes fonctionnent via les androgènes récepteurs (AR) et tous ces récepteurs appartiennent à la classe Superfamille des récepteurs nucléaires d'hormones.

L'endomètre subit des modifications structurelles en réponse aux fluctuations des œstrogènes et de la progestérone au cours du cycle menstruel. L'exposition non opposée et prolongée aux œstrogènes entraîne une hyperplasie de l'endomètre, qui augmente les chances de développement d'atypies cellulaires, d'hyperplasie de l'endomètre et éventuellement la genèse d'un cancer de l'endomètre de type 1. La base moléculaire de ce processus n'est pas encore connue, étant donné que seule une minorité de facteurs impliqués est reproductible [12].

Chez les femmes non ménopausées, l'expression cyclique d'œstrogènes par les ovaires favorise la prolifération de l'endomètre [15, 16]. Après la ménopause, les tissus périphériques, en particulier les tissus adipeux, deviennent le site principal de la synthèse des œstrogènes [15,17]. Les adipocytes, les pré-adipocytes et des cellules souches mésenchymateuses à l'intérieur des tissus adipeux sont la principale source d'aromatase, l'enzyme responsable de la conversion des androgènes en œstrogènes

et par conséquent favorise la prolifération de l'endomètre chez la femme après la ménopause [18].

De plus, les niveaux de globuline liant les hormones sexuelles (SHBG) diminuent avec l'augmentation de l'adiposité, ce qui augmente le pool d'œstrogènes bioactifs, même en l'absence de synthèse de novo d'œstrogènes [19]. Bien qu'incomplètement élucidées, plusieurs voies ont été proposées pour expliquer l'action œstrogénique sur l'endomètre [20]. Les mécanismes cancérogènes possibles comprennent [12] :

- Le déséquilibre entre la prolifération de l'endomètre par des œstrogènes non opposés et le système de réparation de mismatch (MMR);
- Hyperméthylation du gène MMR hMLH1 ;
- Mutation des gènes PTEN, β -caténine et K-ras dans le cancer de l'endomètre de type I et des gènes HER - 2 / neu et p53 dans le cancer de l'endomètre de type II;
- Hyperméthylation de SPRY2, RASSF1A, RSK4, CHFR et CDH1 ;
- Méthylation des micro ARN suppresseurs de tumeurs, y compris miR - 124, miR-126, miR - 137, miR - 491, miR - 129-2 et miR - 152.

Ainsi, il est probable que les mécanismes carcinogènes du cancer de l'endomètre impliquent des modifications à la fois génétiques et épigénétiques, qui pourraient induire à des instabilités microsatellites avec des mutations génétiques, qui auraient pour conséquence l'activation des gènes proto-oncogène, l'inhibition des gènes suppresseurs de tumeurs et ainsi la genèse de cellules tumorales à l'origine du cancer de l'endomètre. Ces mécanismes restent ambigus, notamment en ce qui concerne la cancérogenèse de novo du cancer de l'endomètre de type II.

CORRELATION RADIO-HISTOLOGIQUE PRE ET POST OPERATOIRE DES CANCERS DE L'ENDOMETRE

Tableau 3 : Altérations moléculaires observées dans les cancers de l'endomètre type 1 et type 2 [20].

	Endometrioid	Serous	Carcinosarcoma	Clear cell
Bokhman subtype	I	II	II	II
TP53 mutation	Rare	>90%	60-90%	35%
PI3K alterations	PTEN mutation (75-85%) PIK3CA mutation (50-60%) PIK3R1 mutation (40-50%)	PTEN mutation (11%) PIK3CA amplification (45%) PIK3CA mutation (35%) PIK3R1 mutation (12%)	PTEN mutation (19%) PIK3CA mutation (35%) PIK3CA amplification (14%)	PTEN loss (80%) PIK3CA mutation (18%)
KRAS mutation	20-30%	3%	17%	0%
ERBB alterations	None	ERBB2 amplification (25-30%)	ERBB2 amplification (13-20%) ERBB3 amplification or mutation (13%)	ERBB2 mutation (12%) ERBB2 amplification (16%)
FGFR amplification or mutation	FGFR2 mutation (12%)	FGFR2 mutation (5%) Frequent FGFR1 and FGFR3 amplification	FGFR3 amplification (20%)	..
Wnt/ β -catenin	CTNNB1 mutation (25%)	CTNNB1 mutation (3%)
Other	ARID1A mutation (35-40%)	PPP2R1A mutation (20%) FBXW7 mutation (20% of undifferentiated endometrial carcinoma) LRPB1 deletion Frequent amplifications in MYC, CCNE1, and SOX17	PPP2R1A mutation (28%) FBXW7 mutation (35-40%) ARID1A mutation (25%) CCNE1 amplification (42%) SOX17 amplification (25%)	ARID1A (25%) TERT promoter mutations

Les mutations les plus souvent retrouvées dans l'adénocarcinome endométrioïde sont les mutations du gène PTEN, PIK3CA PIK3R1 suivies des mutations des gènes ARID1A et du gène KRAS.

Le sous-type séreux est caractérisé par la mutation du gène TP53 dans plus de 90% des cas. Des mutations d'autres gènes peuvent être associés, mais à moindre degré. Le carcinosarcome est également associé fréquemment à la mutation TP53, parfois associée à d'autres gènes tels que le PIK3CA CCNE1 et même du PTEN. Quant au carcinome à cellules claires, il est caractérisé par la perte du gène PTEN dans plus de 80% des cas.

L'étude évolutive la plus récente se fait vers l'identification de différents profils biologiques qui permettent de mieux caractériser les différentes évolutions et pronostics de ces tumeurs endométriales. Ainsi, il est actuellement défini quatre types différents de cancer endométrial.

CORRELATION RADIO-HISTOLOGIQUE PRE ET POST OPERATOIRE DES CANCERS DE L'ENDOMETRE

Par ailleurs, les cancers de l'endomètre sont subdivisés en trois grades :

- Grade I : tumeur très différenciée
- Grade II : tumeur moyennement différenciée
- Grade III : tumeur totalement indifférenciée

Tableau 4 : Les 4 principaux types biologiques de cancer endométrial [21]

Type biologique	Groupe1	Groupe2	Groupe3	Groupe4
Anomalies génétiques	<ul style="list-style-type: none"> • Mutation inactivant POLE exonucléase 	<ul style="list-style-type: none"> • Instabilité des microsatellites (hyperméthylation du promoteur de MLH-1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Taux bas d'altérations du nombre de copies 	<ul style="list-style-type: none"> • Mutation de TP53 • Taux de mutation bas
Impact	<ul style="list-style-type: none"> • Tumeur hypermutée • Cancer endométrial G1 	<ul style="list-style-type: none"> • Génome hypermuté • Cancer endométrial G1-2 	<ul style="list-style-type: none"> • Peu de mutations • Cancer endométrial G1-2 	<ul style="list-style-type: none"> • Peu de mutations • Carcinome séreux papillaire, certains cancers endométriaux G3
Pronostic	Excellent	Très bon	Très bon	Mauvais

3. INFLUENCE DES HORMONES SUR LE CANCER DE L'ENDOMETRE

D'après la littérature, il existe trois principaux mécanismes hormonaux entrant dans la physiopathologie du cancer de l'endomètre : l'hyper œstrogénie, l'hyperinsulinisme et l'insuffisance en progestérone.

a. Hyper œstrogénie

Comme mentionné précédemment, l'œstrogène intervient dans la croissance cellulaire de l'endomètre, la prolifération, l'inhibition de l'apoptose, ainsi que dans son angiogenèse [12].

Bien que non complètement élucidé, plusieurs voies ont été identifiées pour exercer une action œstrogénique sur l'endomètre, ceux-ci incluent [21–25]:

- ✓ La voie génétique: un récepteur de l'œstrogène activé induit un gène de transcription soit directement en se liant à l'élément de réponse à l'œstrogène (ERE) via la voie « classique dépendante de l'ERE », soit indirectement via la voie «non classique indépendante de l'ERE» grâce à une interaction avec des facteurs de transcription tels que SP-1, facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF-1), le récepteur épidermique du facteur de croissance (EGF), PA-1, NF-KB. La transcription du gène récepteur d'œstrogène peut également être induite via des facteurs en aval tels que EGF ou IGF-I via les «voies indépendantes des ligands».
- ✓ Les voies non génétiques: activation des œstrogènes par voie de signalisation ERK1 / 2 ou MEK / ERK, MAPK voie a également été démontrée.

b. Hyper insulinisme

Le diabète de type 2 est caractérisé par des taux élevés d'insuline et de facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF1) ainsi que par une hyperglycémie, qui jouent chacun un rôle dans la pathogenèse du cancer de l'endomètre [17–26]. Ceci favorise l'hyperactivité des signaux de MAPK et de PI3K / AKT / mTOR fréquemment observés dans les cancers de l'endomètre. La signalisation proliférative est encore amplifiée par la perte du gène suppresseur de tumeur PTEN, qui agit en opposition à la voie PI3K / AKT / mTOR et constitue un événement précoce dans la pathogenèse du cancer de l'endomètre.

c. Insuffisance en progestérone

La progestérone neutralise l'action des œstrogènes. De ce fait, l'anovulation, ou le manque de synthèse de la progestérone endogène par l'ovaire qui peut se produire sans perturbation de la production d'œstradiol, est associé à une prolifération excessive et prolongée des cellules de l'endomètre et à un épaississement / hyperplasie de l'épithélium glandulaire [27].

Par exemple, l'enzyme télomérase qui est impliquée dans la prolifération épithéliale de l'endomètre, et qui est hautement active dans l'hyperplasie de l'endomètre (EH) et dans le cancer de l'endomètre est induite par les œstrogènes et inhibée par la progestérone [27].

L'action antiproliférative de la progestérone dans les cellules épithéliales de l'endomètre s'exerce directement et indirectement via le stroma. Il existe ainsi trois mécanismes qui ont été proposés pour expliquer l'antagonisme progestérone-œstrogène [28,29] :

CORRELATION RADIO-HISTOLOGIQUE PRE ET POST OPERATOIRE DES CANCERS DE L'ENDOMETRE

- ✓ L'inhibition de l'expression de $Er\alpha$
- ✓ L'empêchement de la production de facteurs de croissance par le stroma
- ✓ L'induction de l'apoptose des cellules épithéliales

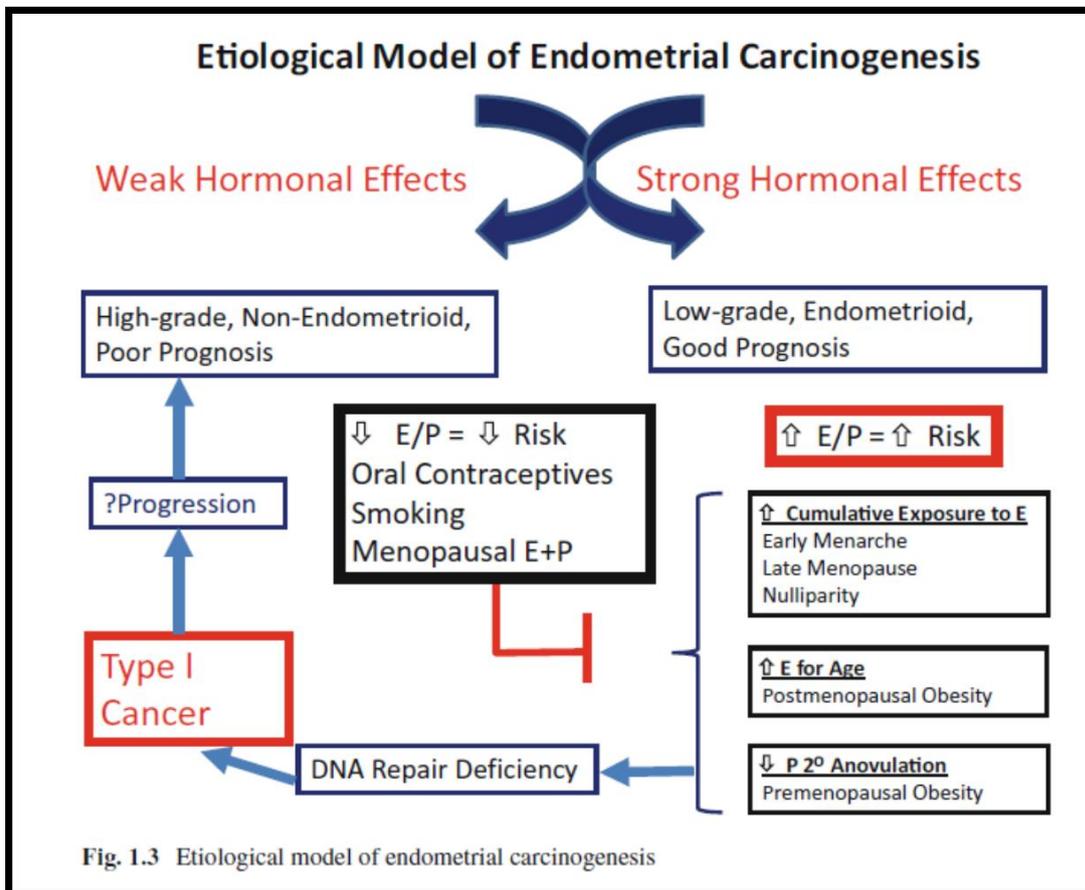


Figure 2: Mécanismes hormonaux entrant dans la physiopathologie du cancer de l'endomètre [15]

d. Hyper androgénie

Bien que l'hyper androgénie ait été débattue comme étant un facteur de risque du cancer de l'endomètre, notamment chez les femmes atteintes de SOPK, il n'existe pas de preuve à l'appui de l'effet cancérogène des androgènes dans l'endomètre [30]

MATERIELS ET METHODES

III. MATERIELS ET METHODES

1. OBJECTIFS DE L'ETUDE

Les objectifs de cette étude sont :

- Etudier le profil épidémiologique, clinique, radiologique, anatomo-pathologique et thérapeutique.
- Evaluer la corrélation radio-histologique pré et post opératoire.

2. TYPE D'ETUDE ET POPULATION CIBLE

Il s'agit d'une étude rétrospective à propos de 21 cas sur une période allant de Janvier 2017 à Décembre 2019. Ce travail a consisté à étudier les dossiers des patientes opérées au service de Gynécologie obstétrique 2 du CHU HASSAN II de Fès pour cancer de l'endomètre.

3. LES CRITERES D'INCLUSION

Etait incluse dans cette étude toute patiente porteuse d'un cancer de l'endomètre confirmé par l'étude anatomo-pathologique et prise en charge au service de Gynécologie obstétrique 2 du CHU Hassan II de Fès pendant la période d'étude.

4. LES CRITERES D'EXCLUSION

Etait exclus de notre étude les dossiers incomplets, manquant de données portant sur des variables fondamentales notamment le compte rendu opératoire, les résultats anatomopathologiques et le type de prise en charge réalisée.

5. COLLECTE ET ANALYSE DE DONNEES

Le recueil de données a été possible grâce à l'élaboration d'une fiche d'exploitation comportant plusieurs critères démographiques, cliniques,

CORRELATION RADIO-HISTOLOGIQUE PRE ET POST OPERATOIRE DES CANCERS DE L'ENDOMETRE

radiologiques, anatomopathologiques et chirurgicaux (**Annexe 1**). Les principaux paramètres étaient :

- ✓ le profil épidémiologique des patientes: l'âge, la gestité, la parité,
- ✓ les facteurs de risque
- ✓ les circonstances de découverte
- ✓ les données de l'examen clinique
- ✓ les résultats de l'échographie et de l'IRM
- ✓ Les données de l'HSC
- ✓ Les données histologiques pré opératoire
- ✓ l'intervention chirurgicale : les résultats de l'exploration chirurgicale et geste chirurgical réalisé ;
- ✓ les résultats de l'étude anatomo-pathologique définitive.

L'analyse de ces données a été faite à l'aide du logiciel SPSS

RESULTATS ET DISCUSSION

IV. RESULTATS ET DISCUSSION

1. EPIDEMIOLOGIE

1.1. INCIDENCE

Le cancer de l'endomètre est la quatrième cause de cancer chez les femmes dans les pays industrialisés, avec une incidence particulièrement élevée dans le monde occidental par rapport aux pays émergents ou au Japon. Aux Etats-Unis, 42160 nouveaux cas ont été diagnostiqués en 2009. Il représente le premier cancer gynécologique en Europe et en Amérique du Nord [1, 2,3].

En France, la probabilité pour une femme d'avoir un adénocarcinome de l'endomètre pendant sa vie (80 ans) est de 1,7 % (1 femme sur 57) [3].

Ce cancer est extrêmement rare avant 35 ans. Le taux d'incidence augmente avec l'âge pour atteindre des taux de 53 pour 100 000 chez les femmes de plus de 64 ans. Ce taux d'incidence est stable depuis 1975[1, 3,4]. Dans les pays en voie de développement, comme en Afrique, le cancer de l'endomètre est le 3ème cancer gynécologique le plus fréquent [31].

Au Maroc, et selon le GLOBOCAN (2018), le cancer de l'endomètre est le 4ème cancer gynécologique chez la femme, après le cancer du sein, du col et de l'ovaire, avec une incidence de 3.5/100 000 habitantes [32]. Cette incidence est basse par rapport aux pays développés et élevées par rapport aux autres pays du Maghreb.

CORRELATION RADIO-HISTOLOGIQUE PRE ET POST OPERATOIRE DES CANCERS DE L'ENDOMETRE

Tableau 5: Incidence de l'adénocarcinome de l'endomètre dans différents pays [32]

Pays	Incidence pour 100 000
Amérique du Nord	23,6
France	14,7
Nouvelle-Zélande (Maoris)	28,8
Suisse (Genève)	23,6
Canada (Alberta)	21,1
Japon	15,3
Australie	14,3
Suède	16,8
Finlande	13,4
Pologne (Varsovie)	13,2
Roumanie (Timis)	12,4
Royaume-Uni (Liverpool)	12,0
Porto Rico	8,4
Colombie (Cali)	7,0
Singapour	6,8
Algérie	2,3
Tunisie	3,1
Lybie	2
Maroc	3,5

Comparé aux autres cancers, le cancer de l'endomètre représente le 8ème cancer de la femme marocaine après le cancer du sein, du col, colorectal, thyroïdien, ovarien, le lymphome malin non Hodgkinien et le cancer du poumon [32].

1.2. LES FACTEURS DE RISQUE

a. L'âge

Dans notre étude, l'âge des patientes était compris entre 46 et 70 ans avec une moyenne de 58,9 ans.

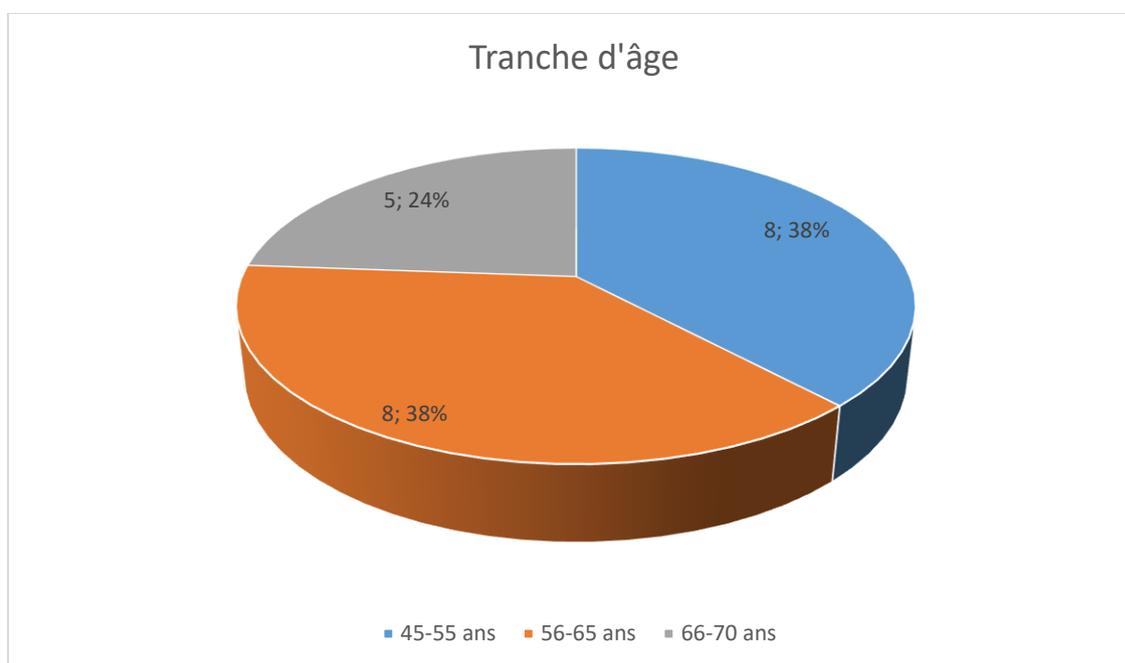


Figure 3: Répartition selon la tranche d'âge

Plus de 90% des cas de cancer de l'endomètre surviennent chez les femmes de plus de 50 ans, l'âge médian au moment du diagnostic étant de 63 ans. Cependant, 4% des femmes atteintes d'un cancer de l'endomètre ont moins de 40 ans [33].

En comparant nos résultats aux données de la littérature, on constate que notre moyenne d'âge trouvée rejoint celui d'autres auteurs. Aucune patiente de moins de 45 ans n'a été retrouvée.

b. Facteurs raciaux et régionaux

Le taux d'incidence est supérieur dans la population blanche par rapport aux populations noires ou asiatiques. Cependant le taux de mortalité chez la population noire est supérieur aux deux autres. Par ailleurs il existe aussi des variations régionales au sein des groupes raciaux, l'incidence chez les femmes noires et asiatiques vivant aux états unis est beaucoup plus élevée que celle de leurs homologues dans d'autres pays. Cette variation raciale suggère qu'il existe d'importants facteurs génétiques et environnementaux qui influencent le développement de l'adénocarcinome de l'endomètre [34,35].

c. Facteurs hormonaux

L'adénocarcinome de l'endomètre est considérée comme une maladie hormono-dépendante. Les facteurs de risque pour le cancer de l'endomètre sont en général liés aux hormones : ménarches précoce, ménopause tardive, stades anovulatoires, l'obésité post ménopausique, la thérapie à l'unanimité des œstrogènes de remplacement et également un traitement au tamoxifène [36].

d. Ménarches précoce et la ménopause tardive

Dans notre série, l'âge des ménarches n'était retrouvé que chez 3 patientes (13 ans) tandis que la plupart des patientes ne se rappelaient pas de cette notion. Par ailleurs, l'âge de survenu de la ménopause était précisé dans 52,38% des cas (11 cas) et parmi les 11 cas l'âge de survenu de la ménopause était compris entre 43 et 56 ans avec une moyenne de 48,1 ans.

La plupart des études ont constaté que les ménarches précoce et la ménopause tardive sont positivement associés au risque de l'adénocarcinome de l'endomètre. Une association avec des cycles menstruels longs ou irréguliers a aussi été rapportée [36,37].

CORRELATION RADIO-HISTOLOGIQUE PRE ET POST OPERATOIRE DES CANCERS DE L'ENDOMETRE

e. La nulliparité

La nulliparité est citée parmi les facteurs de risque de survenue du cancer de l'endomètre qui est la première étiologie des métrorragies post ménopausique.

La grossesse semble être un facteur protecteur de l'adénocarcinome de l'endomètre. Le risque de cancer est de 0,9 ; 0,8 et 0,7 pour les patientes ayant eu respectivement 1,2 ou 3 enfants et plus.

Certaines études ont montré que la nulliparité et l'infertilité constituent des facteurs de risque pour l'adénocarcinome de l'endomètre. Salvesen et al.[38] montrent que la nulliparité continue d'être un facteur de mauvais pronostic.

Tableau 6: La nulliparité et cancers de l'endomètre dans les différentes séries.

Séries	Femmes Nullipares (%)
ASHLEY S.Felix et al [39].	18%
E2C2 (The Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium) [40].	18%
BENITO et al [41]	16,4%
Notre série	24 %

Dans notre série, la proportion de cancers de l'endomètre survenu chez les nullipares est plus élevée que celles retrouvées dans ces 3 études.

f. La ménopause

Dans notre série, seules deux patientes étaient en péri ménopause (9,52%) tandis que toutes les autres étaient ménopausées (90,47%).

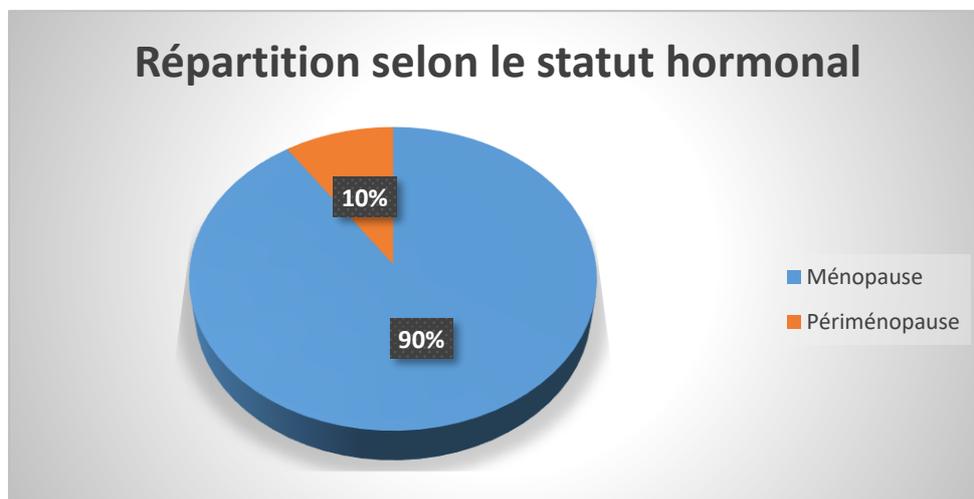


Figure 4: Répartition selon le statut hormonal

Le cancer de l'endomètre survient le plus souvent chez la femme ménopausée. Toutes les études montrent que la majorité des patientes atteintes de cette maladie sont ménopausées. Ainsi les résultats de notre étude concordent avec les données de la littérature.

Tableau 7: Pourcentage des femmes ménopausées dans différentes études

Auteurs	Pourcentage
Philippe et Charpin[42]	80
Truc et <i>al.</i> [43]	80
Yazbeck et <i>al.</i> [44]	82
Agostini et <i>al.</i> [45]	52,2
Notre série	88

g. Tamoxifène

La survenue de l'adénocarcinome de l'endomètre chez les patientes qui ont un antécédent de cancer du sein est décrit dans la littérature. Le risque est d'autant plus élevé si la patiente a reçu le Tamoxifène comme traitement adjuvant [46].

Selon la littérature, il existe une relation entre le traitement par tamoxifène et la survenue d'un épaissement endométrial pouvant être responsable d'une métrorragie. En effet, le tamoxifène est utilisé dans la prophylaxie et le traitement du cancer du sein en raison de son activité anti oestrogénique. Il a un effet atrophique mais parfois il peut induire une stimulation oestrogénique de l'endomètre [47]. Dans une étude réalisée par Chen JY et al.[48] le risque de cancer de l'endomètre est évalué à environ 3,8 cas pour 1000 avec le tamoxifène versus 1,9 cas sans tamoxifène. Il a été noté que la durée de ce traitement interférait avec l'augmentation de ce risque.

La notion de prise de tamoxifène n'a pas été retrouvée dans notre série.

h. Le traitement hormonal substitutif

A la fin des années 1960, les œstrogènes administrés seuls ont été reconnus comme facteur pathogénique de l'adénocarcinome de l'endomètre, associé à une incidence multipliée par 8, selon Ziel et Smith [49].

Ce risque augmente avec la dose et la durée d'utilisation. Le risque le plus élevé est noté chez les femmes utilisant des doses élevées depuis 10 ans ou plus, et reste élevé 5 à 10 ans après l'arrêt des œstrogènes [50]. La prescription d'œstrogènes seuls favorise l'apparition de l'adénocarcinome de l'endomètre ; cependant l'ajout de progestatif contrebalance cet effet prolifératif sur l'endomètre.

L'effet anti œstrogénique de la progestérone et des progestatifs est confirmé dans les enquêtes épidémiologiques par la réduction de l'incidence du cancer chez les femmes recevant un traitement hormonal lorsque celui-ci associe un progestatif à un estrogène [51,52].

Pour ces femmes ayant bénéficié d'une hystérectomie, le THS comporte un estrogène seul. Il doit être donné à la dose minimale permettant l'amélioration de la qualité de vie. Puisque, toujours selon les RPC (recommandations pour les pratiques cliniques), les indications et les contre-indications après 50 ans sont les mêmes que dans la population générale, il faudra ensuite l'arrêter : on pourrait conseiller de le faire de manière progressive, afin d'éviter une reprise brutale des bouffées de chaleur [53].

Dans notre série, la notion de prise de traitement substitutif n'a pas été retrouvée.

i. La contraception orale

La littérature montre une diminution de l'incidence de l'adénocarcinome de l'endomètre sous contraceptifs oraux. La réduction du risque est de 50 % dans une méta-analyse récente incluant dix études cas-témoins et une étude de cohorte [54]. Elle atteint 60 % pour Sherman et même 90 % pour Vessey [55,56]. Elle est corrélée à la durée d'utilisation : par rapport aux non utilisatrices, le risque est de 77% après un an, 54% après quatre ans et 30% après 12 ans [54]. La protection diminue après l'arrêt de la pilule mais persiste en partie pendant trois à dix ans, voire 20 ans, selon les études [57].

Dans notre série, aucune patiente n'a signalé la notion de prise de contraceptifs oraux.

j. L'obésité

Plus de la moitié de nos patientes (66,66%) étaient obèse avec IMC comprise entre 27 et 45 et une moyenne de 34

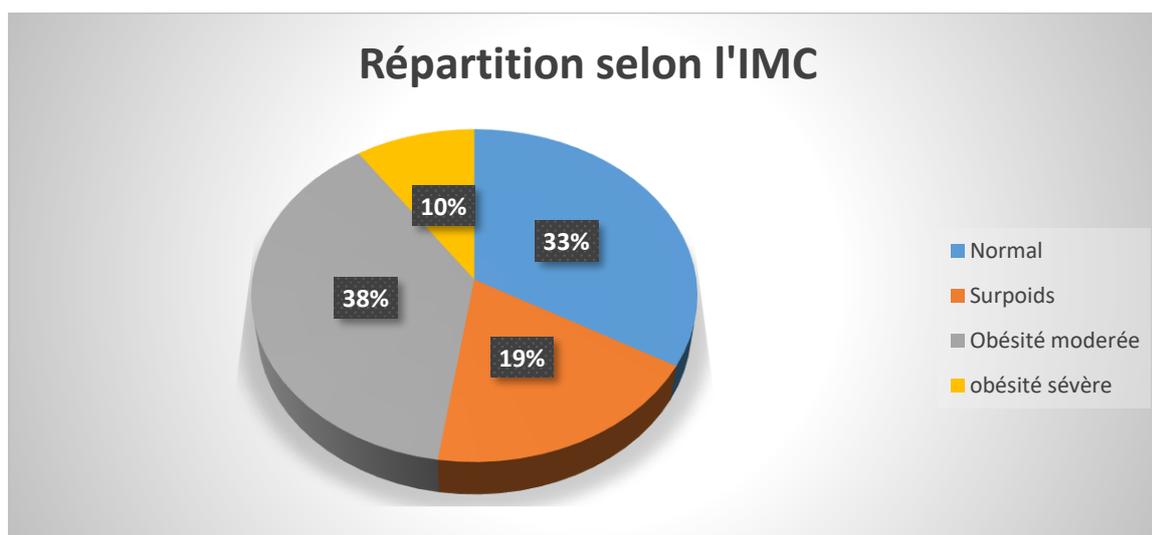


Figure 5: Répartition selon l'indice de masse corporelle

Dans les pays industrialisés où ce cancer est fréquent, l'incidence augmente de façon synchrone avec l'obésité. Il existe une relation robuste avec l'IMC puisque le risque est multiplié par trois pour l'IMC > 29 par rapport à l'IMC < 23. Une diminution du risque de l'adénocarcinome de l'endomètre est constatée chez les patientes ayant perdu du poids de façon durable. Les variations pondérales itératives n'ont pas d'effet significatif sur le risque [58].

Des études récentes ont particulièrement étudié l'association entre l'adénocarcinome de l'endomètre et la distribution de la graisse dans l'organisme. La distribution haute et centrale de la graisse dans l'organisme s'accompagne d'une augmentation du taux des œstrogènes et une diminution du SHBG [59,60].

Les données de notre série corroborent les données de la littérature car plus de la moitié de nos patientes (64%) étaient obèse.

k. L'hypertension artérielle

Dans une étude comparative menée par Tahira Y.Malik au Pakistan, l'incidence de l'hypertension artérielle était élevée parmi les patientes cancéreuses soit 75% des patientes atteintes d'un cancer de type 2 contrairement au 56,2% dans le groupe de type 1 de l'endomètre. Cependant l'hypertension artérielle, comme facteur indépendant, ne peut être considéré comme facteur de risque du cancer de l'endomètre [61].

Une autre étude ayant rapporté des résultats similaires a été menée par WEIDERPASS *et al.* dans laquelle il a été signalé que le risque de cancer de l'endomètre était élevé chez les personnes hypertendues [62].

Dans notre série, l'HTA était retrouvée dans 17,6% ; proportion qui semble moins élevée par rapport à ces deux auteurs.

l. Le diabète

Les patientes ayant un IMC > 31,9 et un diabète ont un risque multiplié par 3. Le diabète ne semble pas être, lorsqu'il est isolé, un facteur de risque [63]. Selon PACE [64], le diabète et l'hypertension artérielle multiplient par 2,8 le risque de survenue de l'hyperplasie de l'endomètre.

Dans notre série, 6 patientes (35,2%) étaient diabétiques tandis que 3 patientes (17,5%) étaient en même temps diabétiques et hypertendues.

m. Le syndrome de Lynch

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

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

Dans le cadre d'un syndrome HNPCC, il n'y a pas d'indication de chirurgie prophylactique systématique. Cependant, une hystérectomie totale non conservatrice peut être discutée lors d'une intervention chirurgicale abdominopelvienne [37].

Aucune patiente avec antécédent du syndrome de lynch n'a été retrouvée dans notre série.

n. Le syndrome de Cowden

Le syndrome de Cowden ou syndrome des hamartomes multiples est une affection génétique, autosomique dominante, correspondant à une mutation du gène suppresseur de tumeur PTEN (*phosphatase tensine homolog*). Il est évoqué devant un faisceau d'argument clinique dont une microcéphalie, une papillomatose cutanéomuqueuse et des hématomes multiples. Il prédispose au cancer de l'endomètre de 5 à 10 % des cas. En cas de confirmation d'un syndrome de Cowden, une surveillance rapprochée multidisciplinaire est nécessaire sans consensus validé ce jour [10].

La notion de ce syndrome n'était pas retrouvée dans notre série.

o. Tabac

Plusieurs études ont trouvé une diminution du risque de l'adénocarcinome de l'endomètre chez les patientes fumeuses. En effet, l'effet protecteur du tabac

augmente avec l'intensité et la durée de consommation. Ce phénomène est expliqué par l'action anti-œstrogénique du tabac [66–67].

La notion de tabagisme n'était pas retrouvée dans notre série.

p. Alcool

La consommation excessive de l'alcool entraîne une augmentation des œstrogènes, incitant l'investigation dans l'effet de l'alcool sur le risque de l'adénocarcinome de l'endomètre. Les résultats de la littérature n'ont montré aucune association ou un effet protecteur [68, 69,70].

Dans notre série, la notion d'alcoolisme n'a pas été retrouvée.

q. Les facteurs environnementaux

Des études ont montré que le régime alimentaire riche en graisse et pauvre en glucides complexe et en fibre augmente le risque de l'adénocarcinome de l'endomètre [69]. Ces études ont aussi constaté que des régimes alimentaires avec une haute consommation de fruits et des légumes ou de carotène réduisent le risque de l'adénocarcinome de l'endomètre [70, 71].

Quelques études ont montré que l'activité physique a un effet protecteur contre l'adénocarcinome de l'endomètre [72].

Les données concernant ces facteurs environnementaux n'étaient pas retrouvés dans les dossiers consultés.

2. ETUDE CLINIQUE

2.1. LES SIGNES CLINIQUES

a. Les métrorragies

Dans notre étude, les métrorragies constituaient le motif de consultation chez toutes les patientes. Les douleurs pelviennes n'ont pas été retrouvées de façon isolées mais associées à des métrorragies chez deux patientes.

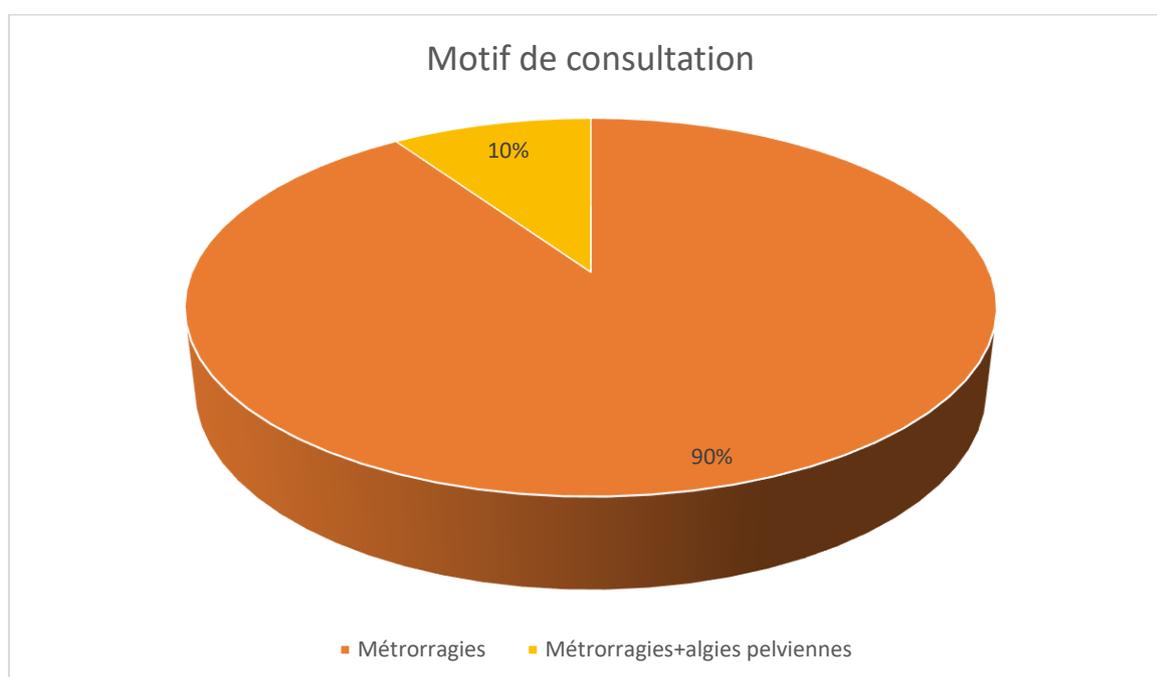


Figure 6: Répartition selon le motif de consultation

Les métrorragies post ménopausiques ou péri ménopausiques constituent le motif de consultation le plus fréquent et le maître symptôme du cancer de l'endomètre. Elles peuvent être de faible, moyenne ou de grande abondance.

Dans les études de Rossard et al. [72] et Nouni K. et al. à l'institut national de rabat (2005–2007) [73], les métrorragies représentent respectivement 77% et 89% des symptômes.

CORRELATION RADIO-HISTOLOGIQUE PRE ET POST OPERATOIRE DES CANCERS DE L'ENDOMETRE

Dans notre série les métrorragies post ménopausiques ont été retrouvées à un taux de 100%, donc plus élevé par rapport aux autres auteurs.

b. Douleurs pelviennes

Dans notre série, les douleurs pelviennes n'ont pas été retrouvées de façon isolées mais associées à des métrorragies dans 9.5%. Dans la série de Nouni K. et al. [73] les douleurs pelviennes représentent 30% tandis qu'elles sont retrouvées dans 2,9% dans la série de Rossard et al. [72].

c. Autres signes

Dans la série de Nouni K. et al.[73] les leucorrhées, l'AEG et les signes urinaires étaient retrouvées dans 14,2%. Dans la série de Rossard et al. [72] les leucorrhées ne représentent que 3.7%.

Les leucorrhées, l'AEG et les signes urinaires n'ont pas été retrouvées dans notre série. La pauvreté des signes retrouvés dans notre série par rapport à la littérature traduirait le stade précoce des patientes au moment du diagnostic.

Tableau 8: Comparaison des signes fonctionnels

Signes fonctionnels	Nouni et al [73]	Bénito et al [41]	Notre série
Métrorragies	89%	90.2%	100%
Douleurs pelviennes	30%	6.5%	9.5%
Leucorrhées	14.2%	-	-
Distension abdominale	-	3.3%	-

2.2. LES DONNEES DE L'EXAMEN CLINIQUE

L'examen clinique comprend un examen au spéculum : il permet d'objectiver des métrorragies spontanées provenant de l'endocol et de réaliser des prélèvements cytologiques et histologiques (frottis, biopsie d'endomètre...).

- 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 [74]. En effet, l'examen du col est le plus souvent normal sauf pour les stades II avec extension cervicale.
- L'exploration des aires ganglionnaires, la palpation du foie, la recherche d'une ascite, l'examen des seins sont systématiques.

Lors de l'examen clinique, on peut réaliser une biopsie d'endomètre à l'aide d'une pipelle de Cornier ou d'une canule de Novack. Ces biopsies n'ont de valeur que si elles sont positives [74].

Dans notre série le saignement provenant de l'endocol était retrouvé dans 41% lors de l'examen, l'utérus augmenté de taille dans 17% tandis que sa taille était difficile à apprécier dans 3%.

CORRELATION RADIO-HISTOLOGIQUE PRE ET POST OPERATOIRE DES CANCERS DE L'ENDOMETRE

Tableau 9: Anomalies retrouvés à l'examen gynécologique

Examen gynécologique	Effectif	Pourcentage
Saignement provenant de l'endocol	10	47,61%
Utérus augmenté de taille	4	19,04%
Taille de l'utérus difficile à apprécier	6	28,57%

2.3. EXAMENS PARACLINIQUES

a. *Echographie*

L'échographie était réalisée dans 80,9% des cas (17 cas). Elle n'était pas réalisée dans 19% des cas(4) ; ceci concerne des patientes qui ont consulté pour des métrorragies post ménopausiques ayant bénéficié directement d'un curetage biopsique de l'endomètre à l'aveugle revenant positif.

Tableau 10: Résultats de l'examen échographique

Résultats	Effectif	Pourcentage
Epaississement endométrial	14	82,3%
Epaississement endométrial +myomes	1	5,8%
Masse intra cavitaire suspecte de malignité	2	11,7%
Total	17	100%

L'échographie pelvienne par voie endovaginale est la procédure de choix pour évaluer les saignements post-ménopausiques. Cette technique permet de caractériser

l'épaisseur endométriale, son homogénéité ou son hétérogénéité, ainsi que sa régularité, et d'orienter le diagnostic. Elle sera réalisée par voie sus-pubienne et endovaginale. Cette technique reste dépendante de l'expérience individuelle et professionnelle de l'opérateur.

L'échographie permet de différencier les pathologies fonctionnelles de l'endomètre, notamment l'atrophie endométriale en post-ménopause non traitée qui peut être responsable de métrorragies, des pathologies organiques bénignes ou malignes. Cette différenciation se fait sur la mesure de l'épaisseur de l'endomètre : une épaisseur inférieure à 5 mm est considérée comme normale en post-ménopause et les patientes seront surveillées cliniquement, alors qu'une épaisseur supérieure à 5 mm sera explorée au minimum par une biopsie de l'endomètre, voire une hystéroscopie diagnostic, plus ou moins opératoire.

La précision de l'échographie pour la détection d'un épaissement endométrial est évaluée à plus de 95 % [46].

Plusieurs études ont démontré une relation entre l'épaisseur endométriale et la pathologie endométriale carcinologique. Aujourd'hui, il est reconnu que le risque de cancer endométrial chez la femme ayant des saignements post-ménopausiques et une épaisseur endométriale mesurée inférieure à 5mm, est inférieur à 1%, sous réserve d'une visualisation parfaite de la totalité de l'endomètre et de son homogénéité. L'association d'une hypertrophie endométriale et de saignements post-ménopausiques oriente vers le diagnostic de cancer de l'endomètre dans 96 % des cas [46,75].

L'échographie permet également d'évaluer l'invasion myométriale. Les critères échographiques d'invasion myométriale sont [46,75] :

CORRELATION RADIO-HISTOLOGIQUE PRE ET POST OPERATOIRE DES CANCERS DE L'ENDOMETRE

- l'interruption de la bande hypo-échogène sous-endométriale,
- la mise en évidence de prolongements digitiformes irréguliers échogènes envahissant le myomètre,
- à un stade évolué, l'augmentation du volume de l'utérus.

L'échographie permet également d'avoir une idée sur une atteinte des ovaires.

Plusieurs études déjà rapportées dans la littérature sur les performances de l'échographie endovaginale dans le diagnostic de l'extension myométriale profonde ont montré une importante fiabilité avec des chiffres comparables à ceux de l'IRM [76, 77,78].

Tableau 11: Détection de l'invasion myométriale par l'échographie

Série	Sensibilité %	Spécificité %
Olaya, 1998	94	85
Fishman, 2000	88	83
VanDoorn,2000	79	72
Yazbeck, 2003	70	71

Dans notre série, l'échographie pelvienne et endovaginale a été réalisée dans 76 % des cas et, comme dans la série de Nouni et al. [72], n'a pas permis en aucun cas d'apprécier l'envahissement myométrial.

b. 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.[79], 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.

Dans notre série, l'échographie 3D n'a pas été utilisée car non disponible au service.

c. Le doppler

L'exploration échographique de l'endomètre devrait toujours être couplée au Doppler pour avoir une meilleure caractérisation de la vascularisation tumorale.

Le cancer de l'endomètre s'associe à une hyper vascularisation endométriale et sous-endométriale, avec une diminution des index de résistance et des index de pulsatilité de l'artère utérine, une perte de l'encoche protodiastolique. L'étude des flux endométriaux chez les patientes porteuses d'un adénocarcinome, montre qu'il existe des flux avec des index de résistance significativement plus bas pour les tumeurs de grade supérieur à I, estimées à $0,38 \pm 0,09$ contre $0,54 \pm 0,11$ pour les tumeurs de grade I. De même, quand il existe une invasion myométriale de plus de 50 % les index de résistance sont plus bas, estimés à $0,38 \pm 0,07$ que lorsqu'il n'existe pas d'invasion myométriale ou que celle-ci est superficielle. Il existerait donc une bonne corrélation entre la baisse des index de résistance et le pronostic des cancers de l'endomètre [67].

Dans notre série, le doppler n'était pas précisé dans les comptes rendu échographiques de toutes les patientes.

CORRELATION RADIO-HISTOLOGIQUE PRE ET POST OPERATOIRE DES CANCERS DE L'ENDOMETRE

d. Hystérosonographie

Elle demeure un mode classique d'exploration radiologique de la cavité utérine, même si son indication est moindre depuis le développement d'une part de l'échographie, en particulier endovaginale et d'autre part de l'hystéroscopie souple. Le temps hystérosonographique apparaît particulièrement intéressant chez les patientes pour lesquelles il existe une mauvaise visualisation de l'endomètre par voie endovaginale [76,80].

Dans notre série, aucune patiente n'a bénéficiée d'une hystérosonographie

e. Hystéroscopie

Hystéroscopie était réalisée chez 11 patientes soit 47% avec découverte de certaines anomalies comme le montre le tableau suivant :

Tableau 12: Résultats de l'hystéroscopie diagnostic

Exploration hystéroscopique	Effectif	Pourcentage
Hypertrophie + polype et vascularisation anarchique	1	9%
Hypertrophie +vascularisation anarchique et taches de bougies	1	9%
Hypertrophie polypoïde + vascularisation anarchique	5	45,4%
Hypertrophie polypoïde +vascularisation anarchique et taches de bougies	2	18%
Masse intra cavitaire saignant au contact	2	18%

L'hystéroscopie diagnostique s'est développée en ambulatoire avec l'amélioration de la qualité des optiques et leur miniaturisation permettant d'avoir

actuellement à disposition des hystérosopes de petit diamètre rendant la procédure en ambulatoire mieux tolérée.

L'hystéroscopie explore la cavité endométriale dans sa totalité, permet de diagnostiquer des lésions focales et de faire des biopsies dirigées [86]. Sa sensibilité est importante: 100% pour Torrejon *et al.* [87] quand elle est couplée à l'examen histologique. Autre intérêt capital, elle permet de rechercher une atteinte cervicale (14% d'erreur) [78].

En dehors des complications classiques de l'hystéroscopie (complications infectieuses, complications vasculaires, embolie gazeuse, hémodilution...), on rencontre deux problèmes spécifiques à l'adénocarcinome de l'endomètre : la présence de cellules néoplasiques dans la circulation après une hystéroscopie curetage et la dissémination péritonéale [81].

En effet, l'hystéroscopie peut entraîner un reflux tubaire avec passage de cellules néoplasiques dans la cavité péritonéale. Ce risque dépend de la perméabilité tubaire et des adhérences péritonéales et du grade de la tumeur. La capacité de ces cellules à se greffer et à se développer reste encore à démontrer. La valeur d'une cytologie péritonéale positive avec ou sans hystéroscopie peut être différente.

f. IRM

Toutes les patientes ont bénéficié de l'IRM qui a montré un envahissement myométrial de moins de 50% dans 23,5% des cas, un envahissement myométrial de plus de 50% dans 52,9% et avec envahissement du stroma cervical dans 23,5% de cas. Par ailleurs, l'IRM a montré des ADP iliaques dans 11,7% et n'a pas montré des ADP lombo aortiques.

Tableau 13: Répartition selon l'envahissement myométrial

Envahissement myométrial	Effectif	Pourcentage
Moins de 50%	6	28,5%
Plus de 50% avec envahissement du stroma cervical	4	19%
Plus de 50% sans envahissement du stroma cervical	11	52,3%

L'IRM permet la réalisation d'un bilan d'extension locorégionale du cancer de l'endomètre (pénétration du myomètre, envahissement ganglionnaire, extension cervicale) [89].

Si pour le diagnostic l'échographie est le premier examen à demander, l'IRM est la technique d'imagerie à préconiser dans le bilan d'extension des cancers de l'endomètre. Certains auteurs comme *Del Maschio et al.*[90] considèrent que les résultats entre les deux méthodes sont voisins, mais d'autres comme Yamashita et al. [91] et Kim et al. [92] qui ont comparé l'échographie endovaginale, le scanner et l'IRM montrent que l'évaluation est exacte respectivement dans 69 %, 61% et 89 %. Leur sensibilité et spécificité sont de 50, 40 et 90 % et 81, 75 et 88 %. Kinkel [44] a recommandé l'utilisation de l'IRM en première intention dans les cas où existe une tumeur de haut grade histologique en raison du risque élevé d'atteinte ganglionnaire ; ou bien devant une suspicion clinique au niveau du col utérin ; ou encore dans le cadre d'une évaluation multifactorielle (myomètre, col utérin et état ganglionnaire).

g. Cytologie et CA-125

La cytologie n'a pas de place et le dosage du marqueur CA-125 n'est pas recommandé en pratique. Son dosage peut cependant être discuté en cas de suspicion d'extension régionale (stade III et/ou atteinte ganglionnaire ou plus, d'atteinte ovarienne ou de type 2 histologique [102]).

2.4. CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC

a. Cytologie endométriale

Le prélèvement cytologique a une totale innocuité et est bien supporté par la patiente. Il peut être fait par balayage ou brossage avec de nombreux instruments commercialisés dont les plus répandus sont l'Endocyte®, l'Endoscan® ou l'Endopap®. Il peut être fait par lavage et/ou aspiration avec le Gravlee jet washer qui ramène du matériel pour la cytologie et l'histologie. Cette méthode est plus douloureuse et est peu utilisée en France [91]. L'étude cytologique de l'endomètre permet d'évaluer la réponse hormonale de la muqueuse pendant le cycle menstruel ou au cours d'un traitement substitutif. On peut classer la muqueuse en atrophique, proliférative et sécrétoire. Cette étude permet également de diagnostiquer les adénocarcinomes de l'endomètre avec une sensibilité variant de 75 à 100 % selon les séries [84,92]. La spécificité n'est pas très bonne car il n'est pas possible de différencier avec fiabilité les hyperplasies sans atypie cytologique et les endomètres prolifératifs [93,94], ni de différencier les hyperplasies avec atypie cytologique et les cancers bien différenciés.

Le dépistage du cancer de l'endomètre chez des femmes asymptomatiques pourrait être envisagé par un examen cytologique, mais il n'y a pas d'arguments actuellement pour organiser ce dépistage.

b. Biopsie

Seule l'étude histologique de la biopsie va assurer le diagnostic positif de cancer de l'endomètre. La biopsie d'endomètre en ambulatoire s'est avérée être un moyen efficace et bien accepté par les patientes pour obtenir un prélèvement d'endomètre pour une analyse histologique. Cependant, ce prélèvement a l'inconvénient d'être fait à l'aveugle et peut donc facilement méconnaître une lésion localisée, notamment un polype ou une hyperplasie localisée. Ainsi, Clark [4] a publié une méta-analyse montrant que ces biopsies endométriales en ambulatoire ont un taux d'échec de 4 % (3 % avec la pipelle) et 5 % de prélèvements insuffisants (1,5 % avec la pipelle) pour une étude histologique. Différents instruments ont été utilisés pour ces biopsies : la pipelle de Cornier la plus utilisée, le Tao brush, la curette de Nowak.... . Un des instruments les plus utilisés en France actuellement est la pipelle de Cornier, qui permet de faire en ambulatoire un prélèvement histologique et/ou cytologique [98,99].

Le diagnostic du cancer de l'endomètre est posé après l'étude histologique (selon les critères de la classification de l'OMS) de l'échantillon biopsique obtenu par Pipelle de Cornier, curetage hystéroscopique ou un autre type de prélèvement (frottis cervico-vaginal, biopsie masse vaginale. . .) et en post opératoire par examen de la pièce opératoire.

L'analyse anatomopathologique de la biopsie de l'endomètre permet de:

- ✓ poser le diagnostic de certitude du cancer de l'endomètre
- ✓ préciser le type histologique
- ✓ préciser le grade histo pronostic
- ✓ orienter la prise en charge thérapeutique

**CORRELATION RADIO-HISTOLOGIQUE PRE ET POST OPERATOIRE DES CANCERS
DE L'ENDOMETRE**

Tableau 14: Types histologiques [21]

	Type 1	Type 2
Fréquence	77-80%	10-23%
Type histologique	Endométrioïde Mucineux	Papillaires séreux A cellules claires
Grade (Figo)	Grade 1 : ≤ 5% de zones solides Grade 2: 6-50% de zones solides Grade 3 : > 50% de zones solides	Haut grade
Immunohistochimie	Récepteurs hormonaux +++ P53- (ou focalement+) P16 -	Récepteurs hormonaux+/- P53+++ P16+++
Précurseur	Hyperplasie atypique	Carcinome intra-épithélial

Dans plusieurs études le diagnostic histologique le plus retrouvé est l'adénocarcinome endométrioïde [72]. Les résultats de notre série concordent avec ceux de la littérature car ce dernier type histologique est le plus représenté avec 81% (17 cas).

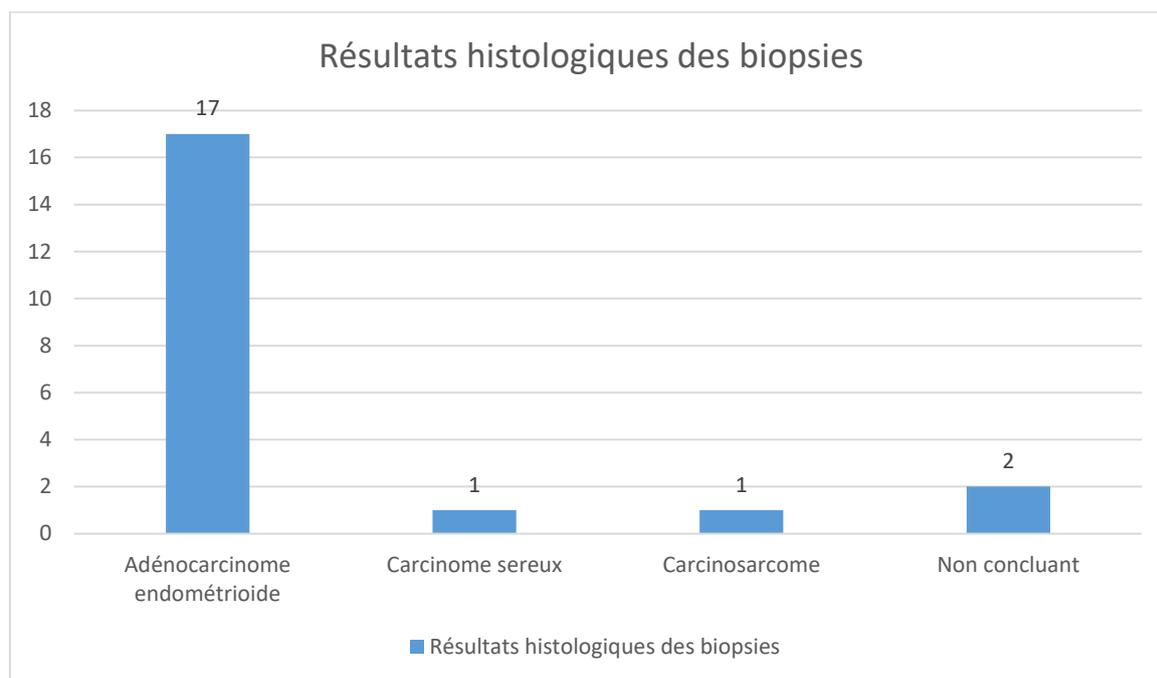


Figure 7: Résultats de l'étude histologique des biopsies

2.5. BILAN D'EXTENSION

L'examen clinique permet de suspecter une extension paramétriale ou vaginale. Le bilan d'extension doit être décidé de façon pluridisciplinaire (standard) et il doit être adapté à la stratégie thérapeutique utilisée par l'équipe.

L'extension locorégionale en préopératoire peut être évaluée par l'échographie, la tomodensitométrie (TDM) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Ces deux dernières techniques ont des performances équivalentes pour apprécier l'atteinte ganglionnaire) [95].

Le bilan d'extension à distance comprend une radiographie pulmonaire, une échographie abdominale et une TDM ou IRM.

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.

CORRELATION RADIO-HISTOLOGIQUE PRE ET POST OPERATOIRE DES CANCERS DE L'ENDOMETRE

Pour l'évaluation de l'invasion locale, la tomодensitométrie 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 tomодensitométrie est donc rare [96,97].

La tomодensitométrie est également inférieure au PET-Scan pour la détection de métastases ganglionnaires pelviennes et para aortiques, avec des sensibilités rapportées pour les métastases ganglionnaires respectivement de 29% et 57% [96].

Dans notre série toutes les patientes ont bénéficié de l'IRM (**Tableau 13**) comme bilan d'extension et aucune TDM n'a été réalisée.

CORRELATION RADIO-HISTOLOGIQUE PRE ET POST OPERATOIRE DES CANCERS DE L'ENDOMETRE

Tableau 15: Classification anatomo chirurgicale FIGO 2009[104]

FIGO (2009) ⁴⁴	TNM (2009) ⁴⁵	DESCRIPTION	FIGO (1989)
Stades I*	T1	Tumeur limitée au corps utérin	Stades I
IA	T1a	Tumeur limitée à l'endomètre ou ne dépassant pas la moitié du myomètre	IA-B
IB	T1b	Tumeur envahissant la moitié du myomètre ou plus de la moitié du myomètre	IC
Stades II*	T2	Tumeur envahissant le stroma cervical mais ne s'étendant pas au-delà de l'utérus	Stades IIA-B
Stades III*	T3 et/ou N1	Extensions locales et/ou régionales comme suit :	Stades III
IIIA	T3a	Séreuse et/ou annexes**	IIIA
IIIB	T3b	Envahissement vaginal et/ou paramétrial**	IIIB
IIIC	N1	Atteinte des ganglions lymphatiques régionaux**	IIIC
IIIC1		Ganglions pelviens	
IIIC2		Ganglions lomboaortiques +/- ganglions pelviens	
Stades IV*	T4 et/ou M1	Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale et/ou métastases à distance	Stades IV
IVA	T4	Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale	IVA
IVB	M1	Métastases à distance incluant les métastases intra-abdominales et/ou ganglions inguinaux	IVB

* grades 1, 2 ou 3 ; ** les résultats de la cytologie péritonéale doivent être rapportés séparément et ne modifient pas la classification (la classification FIGO de 1989 incluait les résultats d'une cytologie positive pour les stades IIIA).

CORRELATION RADIO-HISTOLOGIQUE PRE ET POST OPERATOIRE DES CANCERS DE L'ENDOMETRE

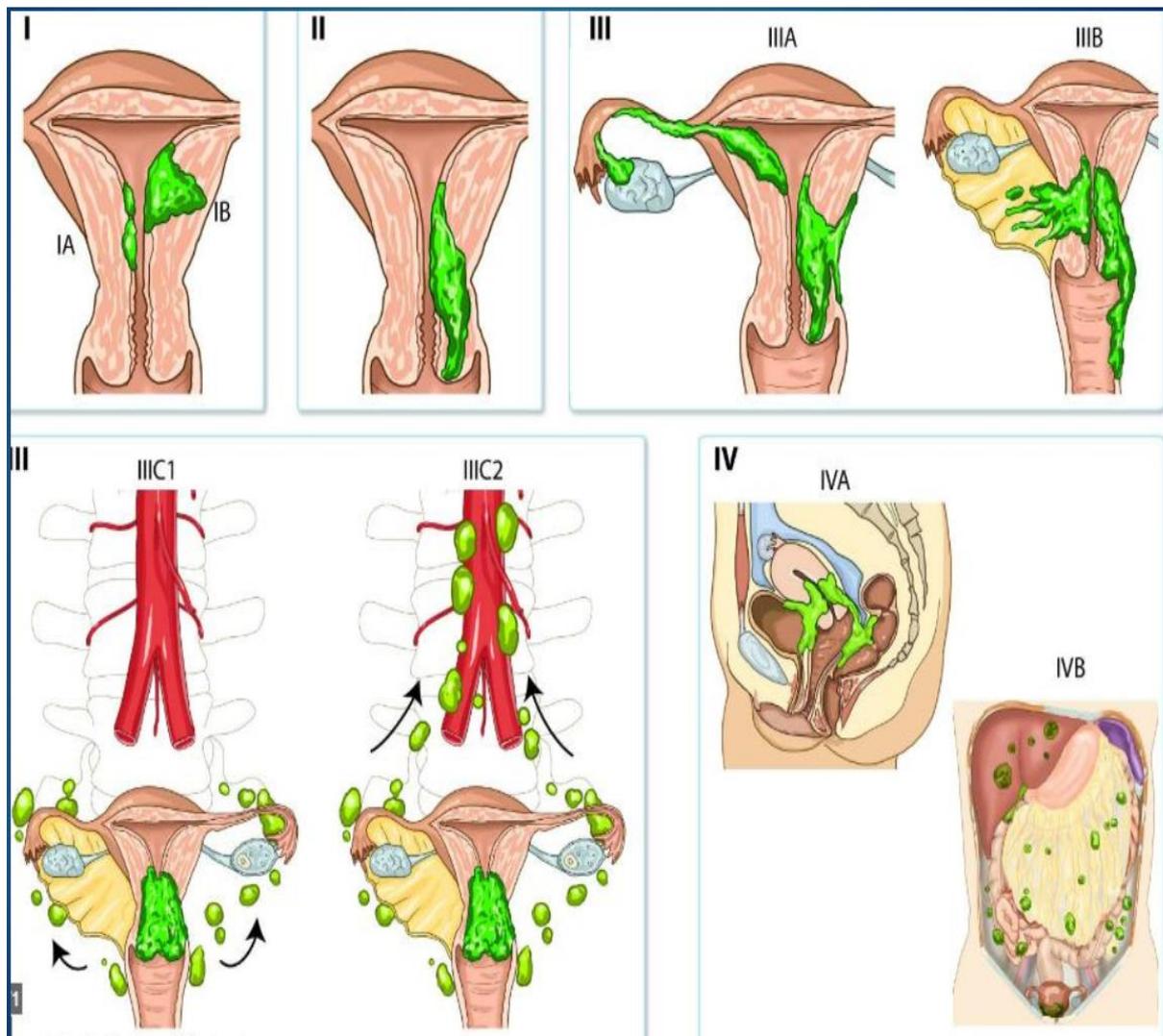


Figure 8: Représentation schématique des stades FIGO

3. TRAITEMENT

L'objectif principal du traitement est la rémission complète en évitant les complications ou les séquelles des différents traitements. Une association de plusieurs traitements peut être nécessaire pour y parvenir. La prise en charge thérapeutique doit être adaptée à chaque patiente en fonction notamment du risque de récurrence, de son état général (âge, obésité, présence de maladies associées) et de ses préférences.

Au terme du bilan initial préopératoire, et en l'absence d'atteinte ganglionnaire, le stade FIGO doit être interprété en tenant compte du risque d'atteinte ganglionnaire microscopique selon trois catégories : bas risque, risque intermédiaire, ou haut risque.

Tableau 16: Définition de groupes de risque basés sur le bilan préopératoire [100].

Risque bas	Risque intermédiaire	Risque élevé
Endométrioïde FIGO IA G1-2	Endométrioïde FIGO IA G3 et IB G1-2	<ul style="list-style-type: none"> - Endométrioïde FIGO IB G3 - Stades \geqII quel que soit le G - Types 2(non endométrioïde)

Cette stratification largement utilisée dans les référentiels nationaux et internationaux doit en outre être modulée par la taille tumorale, dans la mesure où le risque ganglionnaire est également augmenté en cas de tumeur volumineuse, le seuil étant variablement défini entre 1,5 et 5 cm [101]. La taille la plus discriminante dans les bas risques semble être 3,5 cm [102].

CORRELATION RADIO-HISTOLOGIQUE PRE ET POST OPERATOIRE DES CANCERS DE L'ENDOMETRE

Le bilan d'extension a permis de classer nos patientes en différents stades dont 5 patientes (23,8%) en stade IA, 12 patientes (57,1%) en stade IB, 3 patientes (14,2%) en stade IIB et une patiente (4,7%) en stade IIIB.

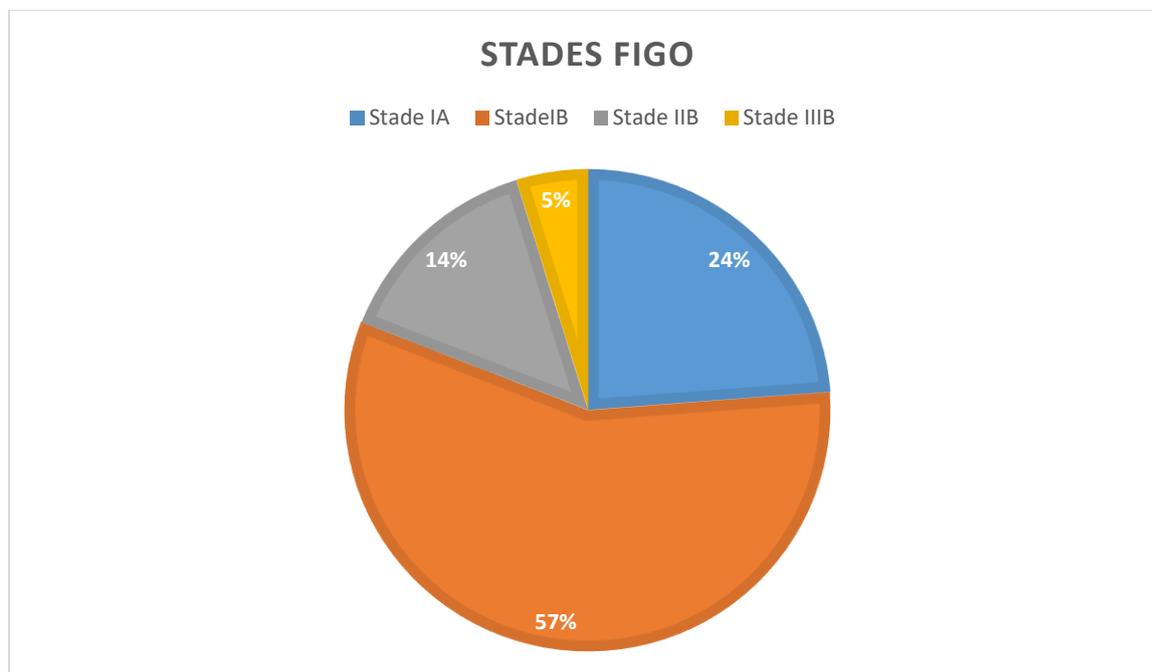


Figure 9: Répartition selon le stade FIGO à l'IRM

4. CHIRURGIE

La chirurgie est un aspect fondamental de la prise en charge du cancer de l'endomètre tant que l'état de la patiente le permet. Ses deux objectifs principaux sont :

- Le retrait du cancer
- L'obtention d'une documentation précise quant à l'ampleur de la maladie (stadification).

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

La voie d'abord recommandée pour les stades I est la voie cœlioscopique ou cœliovaginale. La voie vaginale exclusive est réservée aux patientes à très haut risque

CORRELATION RADIO-HISTOLOGIQUE PRE ET POST OPERATOIRE DES CANCERS DE L'ENDOMETRE

chirurgical. La laparotomie reste indispensable en cas de gros volume tumoral ou de conditions anatomiques particulières (échec ou contre-indication de cœlioscopie, adhérence massive, etc.). Il convient d'éviter le morcellement de la pièce opératoire [104, 105].

Dans notre série, toutes les patientes ont bénéficié d'une laparotomie et la plupart de nos patientes soit 10 patientes (47,6%) ont bénéficiés d'une hystérectomie totale associée à une annexectomie bilatérale, 5 patientes (23,8%) ont bénéficiés d'une hystérectomie totale associée à une annexectomie bilatérale et curage pelvien bilatéral, trois patientes ont bénéficié d'une colpohystérectomie avec annexectomie bilatérale et curage pelvien et lombo-aortique. Deux patientes ont bénéficié respectivement d'une hystérectomie totale non conservatrice et un curage pelvien bilatéral et lombo-aortique et une colpohystérectomie élargie (Wertheim) associé à une annexectomie bilatérale. Une patiente n'a pas pu bénéficier d'un curage ganglionnaire car obèse tandis que pour une autre patiente les adhérences n'ont pas permis le geste chirurgical.

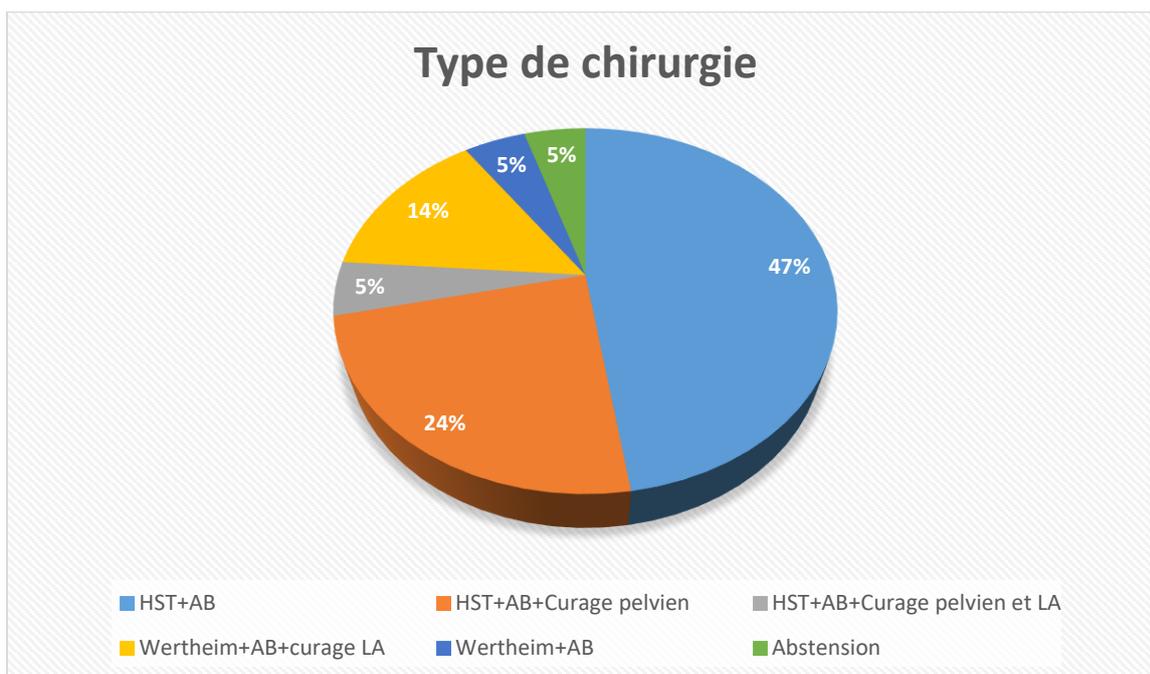


Figure 10: Répartition selon le type de chirurgie

a. Traitement de l'utérus et des annexes

➤ **Stade I**

L'hystérectomie totale (avec exérèse complète du col utérin), non élargie, sans colpectomie, avec annexectomie bilatérale, est l'intervention type. La conservation ovarienne (avec salpingectomie) peut être envisagée chez les femmes de moins de 45 ans en cas de cancer endométrioïde de grade 1 ou 2 avec infiltration myométriale inférieure à 50 %, hors haut risque familial et en particulier l'absence de circonstances évocatrices de syndrome de Lynch [106,107].

Il existe des preuves du bénéfice de la chirurgie minimale invasive [27] en termes de suites opératoires et de coût-efficacité, avec à ce jour la démonstration de son équivalence oncologique avec la chirurgie ouverte dans plusieurs études randomisées, dont la dernière publiée en 2017 [103], avec comme avantage une hospitalisation réduite et une diminution du taux de complications postopératoires. Cet effet favorable s'applique également aux patientes âgées [108]. Ainsi, selon Marcos Sanmartin et al.[109], l'abord cœlioscopique doit donc être privilégié et l'utilisation de manipulateurs utérins n'est pas délétère. La chirurgie laparoscopique robot-assistée peut avoir un intérêt pour éviter la conversion en cas d'obésité morbide [31] mais le risque de conversion reste limité à 8 % des cas même en cas d'IMC supérieur à 40 [110, 111]. Il n'existe pas de preuve de son bénéfice par rapport à la chirurgie cœlioscopique en regard de son coût dans les autres cas [112,113].

Les hyperplasies atypiques, qui sont accompagnées dans une proportion non négligeable de cas d'adénocarcinomes débutants, sont traitées de la même manière [114,115].

Dans notre série, toutes les patientes classées stade I ont bénéficié d'une hystérectomie totale non conservatrice.

➤ **Stade II**

L'hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale reste l'opération de référence. Ni l'hystérectomie élargie ni la colpectomie ne sont recommandées en routine. Cependant, le but de la chirurgie étant d'obtenir une exérèse en zone saine, une hystérectomie élargie type A ou B peut être nécessaire pour des raisons techniques, ou lorsqu'il existe un doute sur l'origine endométriale ou cervicale de la tumeur [116].

➤ **Stades avancés (III et IV)**

Il reste une place pour la chirurgie à la condition qu'une exérèse macroscopiquement complète soit possible [117], ce qui peut nécessiter au besoin une hystérectomie élargie, une colpectomie, une chirurgie de carcinose péritonéale en milieu spécialisé, ou une chirurgie d'exérèse de ganglions pathologiques. En cas de risque chirurgical élevé ou si la chirurgie implique une altération importante de la qualité de vie, il sera discuté en RCP spécialisée l'option de la chimiothérapie et/ou la radiothérapie dans le cadre d'un traitement de première intention. Si ce choix est fait, une chirurgie secondaire peut être discutée en cas de réponse rendant la lésion accessible à une chirurgie complète. L'hormonothérapie intervient en deuxième choix [100].

b. Lymphadénectomie

Si une lymphadénectomie est réalisée, elle doit comprendre l'étage pelvien et aortico-cave. Le curage lombo-aortique doit être complet et remonter jusqu'à la veine rénale gauche car l'atteinte du seul niveau supra mésentérique est observé dans 35 % des cas d'atteinte ganglionnaire aortique [118, 119].

Dans le cas général, le curage pelvien doit également être complet, en incluant les régions iliaques communes et pré sacrées [42], mais à l'exclusion du ganglion

circunflexe iliaque (le ganglion latéro vasculaire le plus proche de l'arcade fémorale) qui est rarement atteint isolément [120,121] et dont l'exérèse semble être associée à une augmentation du risque de lymphoedème [122]. Ce risque de lymphoedème ne doit en général pas être sous-estimé et est un élément majeur de la discussion sur l'indication des curages. Le risque est estimé en moyenne à 13 % et augmente avec le nombre de ganglions prélevés et est modulé par l'obésité, la réalisation d'une radiothérapie postopératoire et l'usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens [123]. Dans l'étude de Yost KJ et al.[124], le risque attribuable est estimé à 23 %, pour une prévalence de 47 %.

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

Hors atteinte ganglionnaire macroscopique, les curages sont réalisés dans un but de stadification. L'effet thérapeutique d'une lymphadénectomie de routine en cas de stade précoce n'est pas démontré [125]. L'indication est basée sur le risque d'atteinte ganglionnaire estimé d'après les éléments du bilan préopératoire et éventuellement sur des données d'examen extemporané de l'utérus, cependant rarement réalisé en routine.

Dans leur étude, Bogani et coll. [191], ont observé que des métastases ganglionnaires para-aortiques en cas de ganglions pelviens négatifs sont rares (<5%), à l'exception des patientes stade IB de FIGO et adénocarcinome endométrioïde grade 2 et 3. La propagation para-aortique est également rare pour des carcinomes endométrioïdes stade I de FIGO de grade 3.

Dans notre série le curage pelvien et lombo aortique a été réalisé chez 43% et des métastases ganglionnaires pelviennes n'étaient retrouvées que chez une patiente.

Tableau 15: Risque de métastases ganglionnaires dans les cancers de l'endomètre

[191]

*Table 1. — Prevalence of node metastases in EC “at risk”
for lymphatic spread.*

Type of EC	+PL nodes, %	+PA nodes, %	–PL nodes with +PA nodes, %
Endometrioid			
G1, MI <50% ^a	3.8	0.8	0
G1, MI ≥50%	15.2	9.4	0
G2, MI <50% ^a	7.3	5.3	1.4
G2, MI ≥50%	17.1	20.5	12.5
G3, MI <50%	6.9	0	0
G3, MI ≥50%	35.3	25.0	27.3
Nonendometrioid	19.5	13.1	3.4

Abbreviations: –, negative; +, positive; EC, endometrial cancer; G, grade; MI, myometrial invasion; PA, para-aortic; PL, pelvic.

^a Only patients with tumor diameter > two cm.

5. GANGLION SENTINELLE

La technique du ganglion sentinelle a été validée dans une étude prospective multicentrique de Ballester M et al. en 2011 [126] et a maintenant atteint la maturité [127]. Elle a pour avantage théorique de fournir une information fiable sur le statut ganglionnaire au prix d'une morbidité acceptable. La pratique du ganglion sentinelle est soumise à des impératifs techniques et tactiques. Elle peut être réalisée par méthode combinée isotopique et colorimétrique ou préférentiellement par fluorescence au vert d'Indocyanine, tout particulièrement chez les patientes obèses [128,129]. Tous les ganglions sentinelles de premier relais ainsi que tout ganglion macroscopiquement ou radiologiquement suspect doivent être prélevés.

L'examen extemporané des ganglions sentinelles, par un pathologiste expérimenté est suffisamment fiable pour orienter la suite de la stadification [130] : le curage au moins lombo-aortique est indiqué lorsque le ganglion sentinelle est positif, le curage n'est pas nécessaire lorsque le ganglion sentinelle est négatif. Il n'y a pas de consensus sur l'intérêt d'un curage pelvien complet en présence d'un ganglion sentinelle pelvien positif. La définition de la négativité est stricte et ne peut être jugée fiable que lorsque la détection est pelvienne bilatérale ou lorsque le ganglion sentinelle se situe hors du pelvis. Un curage unilatéral doit donc être réalisé lorsque la détection est pelvienne et unilatérale.

Finalement, les ganglions sentinelles doivent faire l'objet de coupes sériées avec immunohistochimie, avec l'objectif de découvrir des micro métastases dont la fréquence est non négligeable [126].

Dans notre série la technique de ganglion sentinelle n'était pas pratiquée faute de plateau technique.

6. INDICATIONS DE CURAGE GANGLIONNAIRE

La stratification des risques (**Tableau 10**) oriente l'indication [131, 132,133] :

- Les curages ne sont pas recommandés pour les cancers endométrioïdes de bas risque.
- il y a néanmoins une place possible pour un ganglion sentinelle dans les bas risques, en particulier si la taille tumorale dépasse 3,5cm (selon les données de la littérature), cependant sans curage complémentaire en cas d'échec de détection puisqu'il s'agit là d'une indication limite. La justification du geste est l'existence reconnue de maladie ganglionnaire microscopique même en cas de bas risque, ainsi que la possible sous-estimation du risque à la suite des examens préopératoires.

Cependant, la rareté de l'atteinte ganglionnaire dans les ganglions non sentinelles même en présence de micro métastases ne justifie pas les risques associés au curage. À noter que même limitée au ganglion sentinelle, l'enquête ganglionnaire n'est pas recommandée dans les cas d'hyperplasie atypique et d'adénocarcinome in situ.

- pour les cancers endométrioides à risque intermédiaire (G1-2, stade IB ou G3 stade IA) : en l'absence de donnée convaincante de la littérature, il n'y pas de recommandation proposée mais dans le contexte français la procédure du ganglion sentinelle est privilégiée, en attendant les résultats de l'étude randomisée nationale Sentirad ;
- les curages complets sont recommandés dans les cancers endométrioides à haut risque ainsi que dans les stades II cliniques et autres types histologiques. À noter que la technique du ganglion sentinelle a également été validée dans cette indication.

a. Omentectomie

Une omentectomie de stadification et des biopsies péritonéales selon les recommandations en vigueur pour les cancers de l'ovaire sont indiquées pour les carcinomes séreux [134]. L'omentectomie infra colique est suffisante dans ce contexte diagnostique. Il n'y a pas de standard pour les autres types II.

b. Cas particuliers

7. INDICATIONS DE RESTADIFICATION

En cas de découverte sur l'histologie définitive d'un carcinome à haut risque non diagnostiqué en préopératoire, il est recommandé d'adresser le dossier à une RCP d'oncologie gynécologique spécialisée pour discuter d'une deuxième chirurgie de

stadification. L'indication sera fonction du risque d'atteinte ganglionnaire [135], de la faisabilité de la stadification, de la faisabilité des traitements adjuvants et des implications thérapeutiques possibles en fonction des résultats de la stadification chirurgicale. Une évaluation onco gériatrique est indiquée après 75 ans.

Pour documenter cette décision, une imagerie d'extension (PET-scan ou à défaut scanner thoraco-abdominopelvien) doit être réalisée si elle ne l'a pas été initialement [136]. Si des localisations ganglionnaires ou métastatiques sont détectées, il n'y a pas d'indication de restadification. En revanche, en cas de bilan négatif et sous réserve de l'absence de haut risque chirurgical, on discutera une stadification ganglionnaire complémentaire (lombo aortique avec ou sans curage pelvien). L'omentectomie et les biopsies péritonéales seront associées dans les carcinomes séreux. La même logique s'applique en cas de découverte d'un risque intermédiaire haut [137]. La chirurgie endoscopique doit être privilégiée si une restadification est décidée. Si elle n'est pas réalisable, le recours à une laparotomie est déconseillé.

8. TRAITEMENT CONSERVATEUR DE LA FERTILITE

Certaines patientes avec hyperplasie atypique, néoplasie intraépithéliale, ou adénocarcinome endométrioïde de grade 1 (et éventuellement grade 2) sans invasion myométriale et sans atteinte annexielle ou ganglionnaire (sur la base d'une imagerie spécialisée sans recours obligatoire à la cœlioscopie) peuvent bénéficier si elles le souhaitent d'un traitement conservateur de la fertilité [138]. Le statut des récepteurs hormonaux n'est pas décisionnel. Ce traitement doit être mis en œuvre préférentiellement dans un centre spécialisé.

CORRELATION RADIO-HISTOLOGIQUE PRE ET POST OPERATOIRE DES CANCERS DE L'ENDOMETRE

La patiente doit être informée du caractère non standard de ce traitement et accepter un suivi étroit. Une relecture des lames en centre spécialisé est nécessaire. Une consultation d'onco-fertilité est recommandée.

Le temps chirurgical se limite à un curetage. La résection complète n'est pas indispensable en cas d'atteinte diffuse de la cavité mais en cas de lésion polypoïde, une résection hystéroscopique macroscopiquement complète incluant la base d'implantation de la tumeur est justifiée. Le traitement médical standard consiste en un progestatif oral. La dose recommandée est soit 400-600mg/j d'acétate de medroxyprogesterone, soit 160 à 320mg/j d'acétate de megestrol [139].

Un dispositif intra utérin au levonorgestrel est une alternative apparemment efficace [140], qui présente théoriquement l'intérêt d'une délivrance locale de progestatif en réduisant les effets secondaires habituellement observés avec les progestatifs oraux. Toutefois, plusieurs cas rapportés font état de progression avec DIU au levonorgestrel seul ou de difficulté de surveillance en présence d'un dispositif intra-utérin. La combinaison du traitement local avec un traitement général par progestatifs ou agonistes de la LH-RH pourrait compenser ces risques [141]. Des contrôles hystéroscopique et biopsique à 3 et 6 mois sont effectués.

La grossesse est autorisée après au moins 6 mois de traitement si la rémission des lésions est obtenue. Il n'y a pas de contre-indication à une stimulation de l'ovulation. L'hystérectomie est finalement indiquée en cas de progression, de non-rémission à 12 mois et en cas de succès après accomplissement (ou abandon) du projet de fertilité. Un amaigrissement est conseillé.

CORRELATION RADIO-HISTOLOGIQUE PRE ET POST OPERATOIRE DES CANCERS DE L'ENDOMETRE

a. Contre-indication formelle à toute chirurgie

Ce cas devenu exceptionnel avec les progrès de l'anesthésie, de la technique chirurgicale et de la prise en charge oncogériatrique, peut être traité par radiothérapie exclusive (radiothérapie externe et curiethérapie) [100].

b. Indication de recherche du Syndrome de Lynch

Une recherche d'instabilité ou d'extinction d'une des protéines sur la pièce opératoire doit être effectuée selon les recommandations de l'INCa en vigueur. Cette recherche est indispensable dans les cas relevant certainement d'une enquête oncogénétique à la recherche d'un syndrome de Lynch (moins de 50 ans, association tumeur utérine et ovarienne, antécédents personnels ou familiaux de cancers du spectre Lynch) [139]. A noter qu'en cas de conservation ovarienne, il y aura nécessité d'une ovariectomie complémentaire après 45 ans si un syndrome de Lynch est confirmé.

9. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE POST OPERATOIRE

- Types histologiques

Tableau 16: Répartition selon le type histologique post opératoire

Type histologique	Grade	Effectif	Pourcentage
Adénocarcinome endométrioïde	1	8	38%
	2	7	33%
	3	2	9,5%
Carcinome séreux	3	2	9,5%
Carcinosarcome	2	2	9,5%

L'étude histologique post opératoire a objectivé 38% (8 patientes) d'adénocarcinome endométrioïde de grade 1, 33% (7 patientes) d'adénocarcinome endométrioïde de grade 2 et l'adénocarcinome endométrioïde de grade 3, le carcinome séreux et le carcinosarcome représente chacun 9,5% (2 patientes). A l'instar

CORRELATION RADIO-HISTOLOGIQUE PRE ET POST OPERATOIRE DES CANCERS DE L'ENDOMETRE

des résultats de l'étude histologique de la biopsie endométriale, c'est l'adénocarcinome endométrioïde qui est le plus retrouvé en post opératoire.

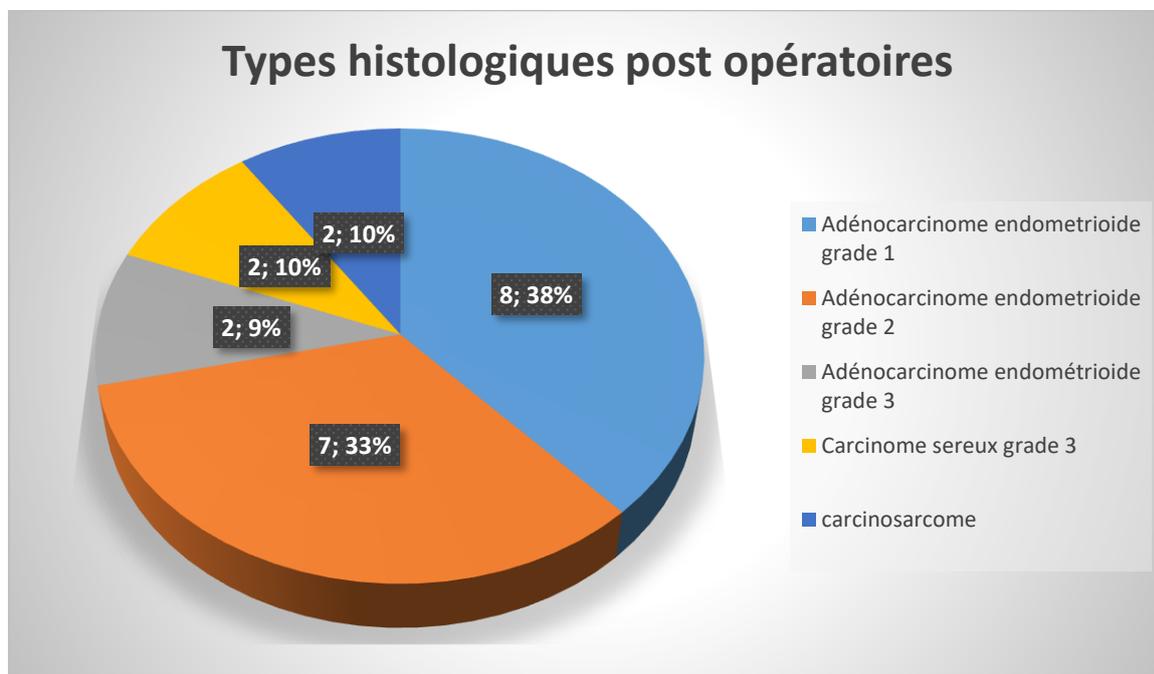


Figure 11: Types histologiques post-opératoires

10. CORRELATION RADIO-HISTOLOGIQUE

a. Envahissement myométrial

Tableau 17: Envahissement myométrial

			Envahissement myométrial à l'étude histologique définitive		Total
			Moins de 50%	Plus de 50%	
Envahissement myométrial pré opératoire	Moins de 50%	Effectif	3	3	6
		%	50,0%	50,0%	100,0%
	Plus de 50%	Effectif	1	14	15
		%	6,7%	93,3%	100,0%
Total			4	17	21

Kappa=0.481

L'IRM décrivait un envahissement myométrial inférieur à 50% chez six patientes (28,5%), et supérieur à 50% chez 15 patientes (71,3%).

Les résultats de l'étude histologique définitive montrent que trois patientes parmi les six présentaient un envahissement myométrial de moins de 50%. L'IRM a sous-estimé l'envahissement myométrial chez trois patientes (14,2%), et surestimé l'envahissement myométrial chez une patientes (4,7%). Ainsi, il existe une concordance modérée entre l'envahissement myométrial détectée par l'IRM et celui retrouvé à l'étude histologique de la pièce opératoire avec une valeur Kappa égal à 0.48.

b. Atteinte cervicale

Tableau 18:Atteinte cervicale

			Atteinte à l'étude histologique définitive		Total
			oui	non	
Atteinte cervicale pré opératoire	oui	Effectif	4	0	4
		%	100,0%	0,0%	100,0%
	non	Effectif	1	16	17
Total		Effectif	5	16	21

Kappa= 0.859

L'atteinte cervicale a été suspectée chez 4 patientes (19%), et a été confirmée chez toutes les quatre patientes, soit dans 100 % des cas. L'IRM a méconnu l'atteinte cervicale chez une patiente (4.7%). Il existe une bonne concordance entre l'atteinte cervicale détectée à l'IRM et celle retrouvée à l'étude histologique définitive avec valeur kappa égale à 0.85.

c. Atteinte ganglionnaire

L'atteinte ganglionnaire a été suspectée à l'IRM chez 2 patientes et un curage ganglionnaire chez ces dernières n'a pas objectivé de ganglions positifs, donc une surestimation de 100%. Par ailleurs, l'IRM a méconnu l'atteinte ganglionnaire chez une patiente dont le curage ganglionnaire a retrouvé un ganglion positif sans emboles vasculaires ; il s'agissait d'un adénocarcinome endométrioïde de grade 2. Ainsi, il n'y a pas de corrélation radio-histologique (IRM et l'histologie définitive) concernant la détection de l'atteinte ganglionnaire.

CORRELATION RADIO-HISTOLOGIQUE PRE ET POST OPERATOIRE DES CANCERS DE L'ENDOMETRE

11. CORRELATION HISTOLOGIQUE PRE ET POST OPERATOIRE

a. Type histologique

Tableau 19: Corrélation du type histologique pré et post opératoire

		Type histologique à l'étude histologique définitive			Total
		ADK endométrioïde	Carcinome séreux	carcinosarcome	
Type histologique pré opératoire	ADK endométrioïde	16	1	0	17
	Carcinome séreux	0	1	0	1
	Carcinosarcome	0	0	1	1
	Normal	0	0	1	1
	Non concluante	0	1	0	1
Total		16	3	2	21

Kappa=1

En répartissant le type histologique en type 1(adénocarcinome endométrioïde) et type 2(séreux, cellules claires ou carcinosarcomes), on retrouve une concordance à 100% en ce qui concerne le type 1 ou 2 retrouvé en pré et post opératoire.

CORRELATION RADIO-HISTOLOGIQUE PRE ET POST OPERATOIRE DES CANCERS DE L'ENDOMETRE

b. Grade histologique

Tableau 20: Corrélation du grade histologique pré et post opératoire

		Grade histologique à l'étude histologique définitive			Total	
		Grade 1	Grade 2	Grade 3		
Grade histologique à la biopsie	Grade 1	6	1	0	7	
	Grade 2	2	5	2	9	
	Grade 3	0	0	2	2	
	Non concluante	0	0	1	1	
Total		8	8	5	21	
		%	38,1%	38,1%	23,8%	100%

Kappa=0.446

- Tumeur de grade 1

Sur les 7 cas de grade 1 en pré opératoire, l'analyse histologique définitive retrouve 6 patientes identifiées comme de grade 1. On retrouve un glissement du grade 1 vers le grade 2 pour 1 cas, soit une fiabilité de la détection des tumeurs grade 1 de 85.7%.

- Tumeur de grade 2

Sur les 9 cas de grade 2 en pré opératoire, l'analyse histologique définitive retrouve 5 cas de grade 2, 2 cas de grade 1 et 2 cas de grade 3 soit une sous-estimation chez 2 patientes (22%) ainsi qu'une sur estimation chez 2 patientes (22%). La détection des tumeurs de grade 2 était fiable dans 55.6%.

CORRELATION RADIO-HISTOLOGIQUE PRE ET POST OPERATOIRE DES CANCERS DE L'ENDOMETRE

- Tumeur de grade 3

L'étude histologique de la biopsie avait retrouvé 2 patientes de grade 3. Ces 2 patientes sont retrouvées à l'analyse définitive soit une fiabilité de 100%.

Au total, il existe une concordance modérée entre le type histologique à la biopsie et à l'étude histologique définitive avec une valeur kappa égale à 0.44.

c. Techniques de biopsie endométriale

Tableau 21: Type histologique en fonction du type de biopsie

		Curetage biopsique		Total	
		Non hystérosco pique	hystérosc opique		
Type histologique	ADK endométrioïde	8	9	17	
	Carcinome séreux	1	0	1	
	Carcinosarcome	0	1	1	
	Non concluante	1	1	2	
Total		10	11	21	
		% compris dans type histologique1	47,6%	52,4%	100,0%

Kappa=0,469

Chez les 19 patientes ayant un diagnostic pré opératoire concluant avec précision du type histologique, une biopsie à l'aveugle a été réalisée chez six patientes (37,5%). La biopsie d'endomètre avec cette technique a surestimé le grade tumoral chez une patientes (16,6%) et aucune sous-estimation. Une biopsie par hystéroscopie a été réalisée chez 13 patientes (61,9%), avec une sous-estimation du grade histologique chez une patiente (7,6%) et une surestimation chez 3 patientes (23,07%).

Il existe donc une différence significative ($p=0.01$) entre ces deux types de

CORRELATION RADIO-HISTOLOGIQUE PRE ET POST OPERATOIRE DES CANCERS DE L'ENDOMETRE

biopsie sur la surestimation et la sous-estimation du grade histologique. Ainsi, la certitude du grade histologique n'est obtenue qu'avec l'étude histologique définitive.

12. TRAITEMENT ADJUVANT

Après la chirurgie, ces éléments permettent de proposer un traitement adjuvant [142,143]:

- ✓ la détermination définitive du stade et du grade,
- ✓ la présence ou non d'emboles lymphatiques péri tumoraux et leur abondance
- ✓ les données de la stadification si elle a été effectuée.

Une nouvelle stratification, cette fois-ci basée non sur le risque d'atteinte ganglionnaire mais sur le risque de récurrence et en conséquence l'intérêt démontré ou potentiel de traitements adjuvants, est effectuée. Elle introduit une nouvelle strate : le risque intermédiaire haut.

Tableau 22: Définition de groupes de risque basés sur la pathologie définitive [103]

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

EL = emboles lymphatiques

CORRELATION RADIO-HISTOLOGIQUE PRE ET POST OPERATOIRE DES CANCERS DE L'ENDOMETRE

Une nouvelle RCP est indispensable à ce stade. L'enjeu est en effet d'anticiper un risque de récurrence locorégionale ou péritonéale/métastatique et d'adapter les moyens thérapeutiques potentiels [144] et aussi de bâtir des essais thérapeutiques pour en tester l'efficacité.

Dans notre série des traitements adjuvants ont été décidés lors de la RCP comme le montre le tableau suivant :

Tableau 23: Traitements adjuvants

Traitement	Effectif	Pourcentage
Chimiothérapie	3	14%
Radiothérapie	4	19%
Curiethérapie	3	14%
Radiothérapie + curiethérapie	5	36%
Radiothérapie + curiethérapie + chimiothérapie	3	14%
Surveillance	3	14%
TOTAL	21	100%

a. Différents traitements adjuvants.

1. La radiothérapie

Les indications de radiothérapie adjuvante dépendent des résultats histologiques, mais également de l'étendue de la stadification ganglionnaire, avec intégration récente de la procédure du ganglion sentinelle pour limiter la morbidité chirurgicale. Le bénéfice des traitements adjuvants doit s'évaluer en comparaison avec

leur bénéfique en survie (survie sans récurrence ou survie globale), mais également de leur toxicité. Les recommandations européennes ont tenté d'intégrer cette double évaluation [145,146].

La radiothérapie externe pelvienne, qui peut être étendue à la région lombo-aortique en cas d'atteinte ganglionnaire à ce niveau [147]. Hors atteinte ganglionnaire avérée, l'irradiation prophylactique de la région lombo-aortique n'est pas recommandée en raison de l'augmentation du risque de complications intestinales [148]. L'utilisation de la RCMI qui permet de réduire le taux de complications intestinales à moins de 30 %, est recommandé [149, 150]. La radiothérapie pelvienne externe standard est définie dans les articles déjà cités [149, 150] et dans deux autres publications [151, 152]. Cette radiothérapie doit être initiée moins de 9 semaines après la chirurgie ; après ce délai, le risque de rechute est augmenté [153].

Une curiethérapie peut être proposée en complément de la radiothérapie externe. Le niveau d'évidence de l'association reste faible en l'absence d'essai prospectif randomisé ciblé sur cette question. Néanmoins, elle ne majore pas la toxicité de grade 3-4, permet de limiter la dose délivrée par la radiothérapie externe à 45Gy en fractionnement classique et optimise la dose délivrée au niveau de la voûte vaginale, a fortiori dans le cadre d'une RCMI. En effet, le fond vaginal est le site préférentiel de récurrence locale et la curiethérapie intra cavitaire en complément de la radiothérapie externe peut être considérée comme un moyen de diminuer le risque de ne pas délivrer une dose suffisante au fond vaginal compte tenu des incertitudes liées à la mobilité de la cible lors de la RCMI [154].

2. La curiethérapie

La curiethérapie vaginale (TBV) pour le traitement adjuvant des patients atteints d'un cancer de l'endomètre à un stade précoce entraîne un faible taux de récurrence (0-3,1%) avec des taux de toxicité très faibles. L'utilisation de la thérapie VBT adjuvante au lieu de la radiothérapie externe pour les patients atteints d'un cancer de l'endomètre à risque intermédiaire élevé est encore en cours d'étude. La VBT présente de faibles taux de toxicité gastro-intestinale et diminue les complications locorégionales de la radiothérapie pelvienne, qu'elles soient aiguës ou chroniques. La toxicité primaire de la TBV est l'atrophie et la sténose vaginales, avec controverse quant à l'utilisation des dilateurs vaginaux à des fins préventives [155].

3. La chimiothérapie

La majorité des cancers de l'endomètre récurrents ou métastatiques ne seront pas considérés comme susceptibles de répondre à un traitement hormonal et seront traités par chimiothérapie.

La chimiothérapie, pour laquelle 6 cycles du protocole carboplatine-taxol est largement adopté car aussi efficace et moins toxique que taxol-anthracycline-cisplatine [156]. L'utilisation large de la chimiothérapie dans les protocoles européens est remise en question par les résultats de l'essai Portec-3 publiés à l'Asco, donc à ce jour seulement sous forme de résumé, en 2017[100, 157]. Cet essai n'a pas montré de supériorité de l'adjonction d'une chimiothérapie à la radiothérapie dans les stades I et II à haut risque.

Le seul bénéfice retrouvé est observé dans les stades III, avec une augmentation significative de la survie sans récurrence à 5 ans (69,3 % avec la radio chimiothérapie contre 58,0 % avec la radiothérapie seule, $p=0,032$) et une augmentation non

significative de la survie globale (78,7 % contre 69,8 %, $p=0,114$). La toxicité était logiquement supérieure dans le groupe avec chimiothérapie, avec une augmentation des toxicités aiguës, en particulier hématologique, de grade 2 et 3, les effets secondaires neurologiques de grade persistant dans 10 % des cas.

4. Hormonothérapie

Il n'y a actuellement pas de place pour l'hormonothérapie adjuvante ni pour des thérapies ciblées [153].

b. Indications du traitement adjuvant

- **Endométrioïde stade I bas risque**

Dans les bas risques définis en postopératoire, aucun traitement adjuvant n'est indiqué [158, 159].

- **Endométrioïde stade I risque intermédiaire**

Une curiethérapie adjuvante est recommandée pour réduire le risque de récurrence vaginale, sur la base de nombreuses études observationnelles [160]. La radiothérapie externe n'est pas indiquée dans la mesure où elle n'améliore pas la survie globale, et où elle n'est pas supérieure à la curiethérapie seule dans la prévention des récurrences locales (niveau de preuve élevé dérivé des études Portec-1, GOG 199 et Portec-2 [161, 162, 163]).

Les études de qualité de vie sur l'étude Portec 2 sont en faveur de l'utilisation de la curiethérapie vaginale complémentaire [164]. Les protocoles européens contiennent une possibilité de n'administrer aucun traitement chez les patientes de moins de 60 ans, dont le pronostic est meilleur en comparaison aux patients plus âgées, avec l'objectif d'éviter aux femmes jeunes la possible toxicité vaginale, qui reste cependant modérée, d'une curiethérapie vaginale complémentaire.

- **Endométrioïde stade I risque intermédiaire haut**

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

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

Pour les cas non stadifiés (Nx) ou avec stadification insuffisante (par exemple curage ganglionnaire seulement pelvien), il est proposé de réaliser une TEP-TDM. Si une atteinte ganglionnaire est décelée, le traitement est celui des stades III (voir plus loin). Si la TEP est négative, une RCP sera nécessaire pour discuter une restadification ganglionnaire chirurgicale, en prenant en compte le volume tumoral, l'âge, les modèles prédictifs d'atteinte ganglionnaire et le risque chirurgical. S'il est décidé de ne pas recourir à une restadification, le traitement adjuvant proposé sera une curiethérapie seule en l'absence d'emboles lymphatiques, une radiothérapie pelvienne « standard » en présence d'emboles lymphatiques. L'Indication de chimiothérapie n'est pas retenue [161,163].

- Endométrioïde stade I haut risque

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

En cas de tumeur stadifiée pN0 sur un curage complet conforme au standard, il sera proposé une radiothérapie externe avec champ pelvien réduit, défini par une limite supérieure à l'interligne interligne S1-S2 [168] en RCMI, qui a l'avantage de réduire l'irradiation intestinale et la toxicité gastro-intestinale tardive mais elle réduit l'irradiation ganglionnaire iliaque commune et en conséquence le risque de lymphœdème associé à la combinaison du curage ganglionnaire et de la radiothérapie. Une curiethérapie complémentaire est indiquée.

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

- Endométrioïde stade II

Lorsque la prise en charge initiale a été conforme au standard (hystérectomie et curages complets), et en l'absence d'atteinte ganglionnaire, le traitement adjuvant des stades II dépend fondamentalement de facteurs de pronostic liés à la tumeur utérine (grade ou emboles lymphatiques). Les grades 3 ou les cas avec emboles lymphatiques seront traités comme les stades I à haut risque, avec une radiothérapie pelvienne en RCMI champ pelvien réduit et une curiethérapie. Les carcinomes endométrioïdes grade 1 ou 2 sans emboles lymphatiques sont reclassés en risque intermédiaire et sont donc une indication de curiethérapie [89].

Le traitement chirurgical peut ne pas avoir été conforme. Après hystérectomie sans curage (Nx), une TEP est demandée, et son résultat utilisé pour indiquer ou non un traitement de stade III ou une restadification ganglionnaire comme ci-dessus.

Si la restadification n'est pas décidée, une radiothérapie externe pelvienne standard en RCMI et une curiethérapie sont proposées. Après hystérectomie avec marges non saines, une radiothérapie externe standard en RCMI et une curiethérapie, associées ou non à une chimiothérapie sont proposées [150].

- Endométriïde stade III

La chimiothérapie combinée à la radiothérapie [90] prend ici son indication dans cette circonstance où les résultats de l'essai Portec-3 en montrent l'intérêt. Le protocole utilisé dans l'essai consistait en une adjonction de 2 cycles de cisplatine à la semaine 1 et 4 de la radiothérapie (48,6Gy en fractions de 1,8Gy), puis de 4 cycles de carboplatine AUC5 et paclitaxel 175mg/m² à 3 semaines d'intervalle.

Dans les stades IIIA, IIIB, IIIC1, une chimiothérapie suivie de radiothérapie pelvienne et de curiethérapie est proposée. Dans les stades IIIC2, une chimiothérapie suivie de radiothérapie externe pelvienne et lombo-aortique en RCMI avec optimisation de la dose sur la moelle hématopoïétique [166] complétée d'une curiethérapie est indiquée.

Le cas particulier de maladie ganglionnaire microscopique est devenu fréquent avec l'utilisation de l'ultrastadification des ganglions sentinelles. Le traitement adjuvant n'est pas encore codifié dans ces cas [167]. En général, les micros métastases ganglionnaires (entre 0,2 et 2 mm de diamètre) sont traitées comme les macro métastases. En l'absence de données prospectives, la présence de cellules tumorales isolées n'est pas considérée comme métastase ganglionnaire. Le pronostic des

patientes avec cellules tumorales isolées est excellent et le traitement adjuvant devrait être plus orienté par les facteurs de pronostic utérins [168].

Un cas particulier de métastase ganglionnaire est le cas de la découverte postopératoire en histologie définitive d'une atteinte micro métastatique ou métastatique sur l'ultra stadification de ganglions sentinelles. L'imagerie de l'aire aortique est indiquée et une stadification chirurgicale de la région lombo-aortique peut être discutée en l'absence d'adénomegalie. Cette indication est surtout posée en cas de macro métastase, dans la mesure où l'atteinte des ganglions non sentinelles est rare dans les cas de micro métastase du ganglion sentinelle [169].

CORRELATION RADIO-HISTOLOGIQUE PRE ET POST OPERATOIRE DES CANCERS DE L'ENDOMETRE

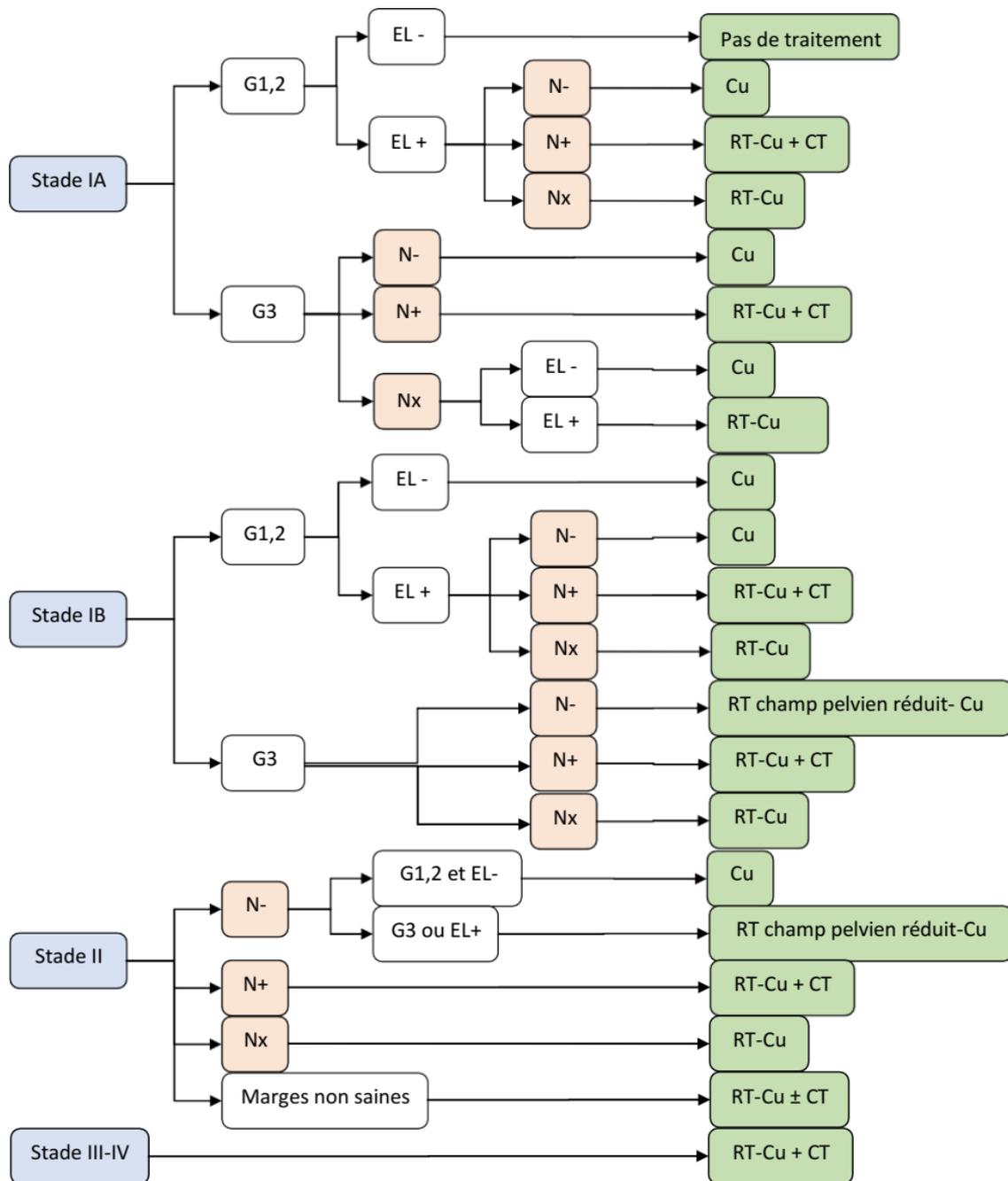


Figure 12: Traitement adjuvant des adénocarcinomes endométrioides [102].

EL- = absence d'emboles lymphatiques ; *EL+* = présence d'emboles lymphatiques ; *N-* = pas d'atteinte ganglionnaire ; *N+* = atteinte ganglionnaire histologique ou imagerie ; *Nx* = absence d'information ganglionnaire ou curages incomplets ; *Cu* = curiethérapie ; *RT* = radiothérapie externe standard ; *CT* = chimiothérapie

➤ **Autres types histologiques**

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

Les carcinomes séreux et à cellules claires sont généralement traités par chimiothérapie suivie de radiothérapie externe pelvienne (RCMI) et curiethérapie [170]. Dans le cas particulier de stades IA sans embolies lymphatiques, complètement stadifiés, le traitement peut se limiter à une curiethérapie seule ou en association à une chimiothérapie [171, 172,173]. À noter cependant que l'essai Portec-3 incluait ces deux types tumoraux et n'a pas montré de bénéfice dans l'ensemble des patientes.

Les carcinosarcomes et carcinomes indifférenciés sont traités par chimiothérapie suivie de radiothérapie externe pelvienne (en RCMI) et curiethérapie [174, 175,176].

➤ **Les stades IV**

Comme de nombreux stades IV en oncologie gynécologique, ce stade est un composite de lésions encore potentiellement curables au prix d'un traitement lourd et hautement spécialisé, et de lésions métastatiques parenchymateuses dont le traitement ne peut être définitivement curatif. Il nécessite donc un chapitre particulier [100].

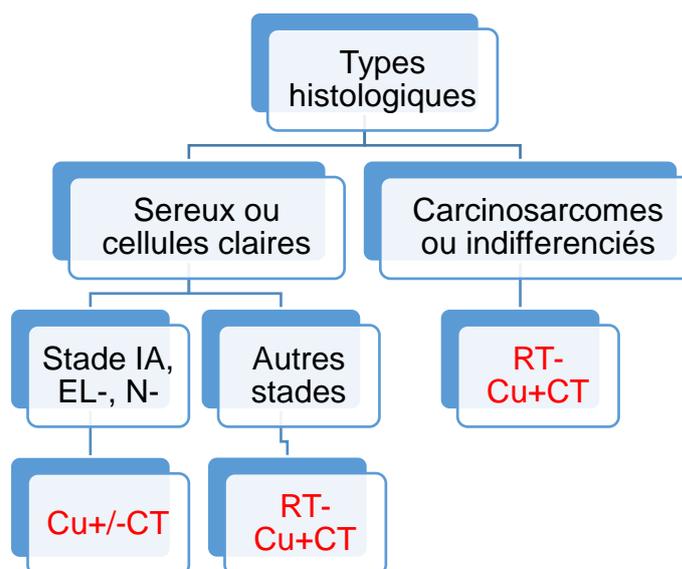


Figure 13: Traitement adjuvant des adénocarcinomes non endométrioïdes [102]

EL- = absence d'embolies vasculaires ; *N-* = absence d'atteinte ganglionnaire ; *Cu* = curiethérapie ; *CT* = chimiothérapie ; *RT* = radiothérapie externe standard

b. Traitement curatif

Dans certains stades IV, un traitement multimodal associant diversement et dans un ordre stratégique variable chimiothérapie, chirurgie et radiothérapie est à discuter en RCP spécialisée. Dans ce cadre, la chirurgie d'exérèse peut être indiquée si et seulement si la totalité de la maladie peut être macroscopiquement enlevée avec un risque raisonnable et une altération acceptable de la qualité de vie. Cette chirurgie peut inclure au besoin une chirurgie de carcinose péritonéale similaire à celle des carcinomes ovariens au stade IIIC, l'ablation d'oligo métastases accessibles à la chirurgie, l'exérèse d'adénopathies, une exentération pelvienne. De même, une radiothérapie à visée curative peut être proposée [102].

CORRELATION RADIO-HISTOLOGIQUE PRE ET POST OPERATOIRE DES CANCERS DE L'ENDOMETRE

Tableau 24. Résumé du traitement des cancers de l'endomètre (iKB Gynécologie obstétrique Edition 2019, 584-585)

STADE I	Risque bas	<ul style="list-style-type: none"> -hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale -pas de traitement complémentaire sauf une curiethérapie en cas d'envahissement myométrial
	Risque intermédiaire	<ul style="list-style-type: none"> -hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale -+/-ganglion sentinelle pelvien -curiethérapie post opératoire
	Risque élevé	<ul style="list-style-type: none"> -hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale et lymphadénectomie lombo-aortique -radiothérapie externe pelvienne post opératoire -+/- curiethérapie post opératoire Pour les types 2, on ajoutera : lymphadénectomie pelvienne, omentectomie infra colique, cytologie et biopsies péritonéales +/- chimiothérapie adjuvante séquentielle.
STADE II	Type 1	<ul style="list-style-type: none"> -hystérectomie totale +/- élargie avec annexectomie bilatérale -lymphadénectomie pelvienne+/-lombo aortique si N+ en pelvien -radiothérapie externe pelvienne post opératoire -curiethérapie post opératoire

**CORRELATION RADIO-HISTOLOGIQUE PRE ET POST OPERATOIRE DES CANCERS
DE L'ENDOMETRE**

	Type 2	A ce qui est recommandé pour les types 1, on ajoutera : lymphadénectomie lombo-aortique, omentectomie infra colique, cytologie et biopsie péritonéales +/- chimiothérapie adjuvante séquentielle.
Stade III	IIIA	-hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale -lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique -omentectomie infracolique et cytologie péritonéale -radiothérapie externe pelvienne post opératoire -+/- curiethérapie (atteinte cervicale) post opératoire -+/-chimiothérapie adjuvante séquentielle (atteinte annexielle)
	IIIB	-radiotherapie exclusive : radiothérapie externe pelvienne et curiethérapie post opératoire -+/- lymphadénectomie lombo aortique initiale -+/-chimiothérapie concomitante de la radiothérapie -+/-chirurgie de clôture
	IIIC	-hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale -lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique -radiothérapie externe post opératoire -curiethérapie post opératoire

**CORRELATION RADIO-HISTOLOGIQUE PRE ET POST OPERATOIRE DES CANCERS
DE L'ENDOMETRE**

		-+/-chimiothérapie adjuvante séquentielle
STADE IV	IVA	-radiothérapie exclusive : radiothérapie externe et curiethérapie -+/-chimiothérapie concomitante -chirurgie (exentération pelvienne) si échec de la radiothérapie
	IVB	-chirurgie de cyto réduction complète si carcinose péritonéale résécable sans métastase à distance -chimiothérapie concomitante -hormonothérapie si récepteurs hormonaux positifs -radiothérapie externe sur la tumeur primitive.

1. SURVEILLANCE

Concernant la surveillance, il n'y a pas d'élément probant nouveau justifiant une surveillance active, avec des essais randomisés en cours dont les résultats sont attendus [178]. Il est proposé d'adopter les recommandations américaines récemment réactualisées, qui ne recommandent aucun examen paraclinique [178]. En particulier, les frottis vaginaux ne sont pas indiqués. Le marqueur Ca125 n'est pas recommandé en routine, mais peut être utilisé dans les types sévères, sans preuve du bénéfice thérapeutique. Les données disponibles, réunies dans une méta-analyse de SEUNG-HYUK et coll.[182], ne mettent pas en évidence d'effet néfaste du traitement hormonal substitutif, qui intuitivement pourrait être oestroprogestatif. Il peut donc être administré, sans preuve de l'intérêt de l'adjonction d'un progestatif.

La fréquence du suivi dépend du stade FIGO : tous les 4 à 6 mois les 3 premières années (stade I et II), ou les 5 premières années (stade III), puis tous les ans ensuite.

2. EVOLUTION ET PRONOSTIC

En se basant sur plusieurs études clinico-pathologiques, plusieurs facteurs de mauvais pronostic ont été identifiés par Salani R et coll.[181] :

- ✓ L'âge avancé de la patiente au moment du diagnostic,
- ✓ la taille tumorale >2cm,
- ✓ la profondeur de l'invasion myométriale,
- ✓ la présence de métastases ganglionnaires ou à distance,
- ✓ le type histologique de la tumeur,
- ✓ le grade histologique de la tumeur,
- ✓ l'invasion du segment inférieur de l'utérus,
- ✓ l'absence des récepteurs hormonaux
- ✓ le stade tumoral

Le stade chirurgical de la FIGO est le facteur pronostique le plus puissant du cancer de l'endomètre, avec une diminution significative de la survie spécifique de la maladie chez les patients aux stades supérieurs. Les chiffres rapportés sur la survie à 5 ans pour les différents stades de la FIGO sont compris entre 90 et 96% au stade IA, 78 à 87% au stade IB, 48 à 56% au stade II (stroma envahissant la tumeur), 48 à 60% au stade III et 20% au stade IV pour les adénocarcinomes endométrioïdes.

Le type histologique est également un important facteur pronostic. Les cancers de l'endomètre de type II sont associés à un taux de mortalité beaucoup plus élevé avec risque accru de récurrence et de survenue de métastases ganglionnaires ou à distance.

Le grade histologique de la tumeur est également un élément important à prendre en considération.

CORRELATION RADIO-HISTOLOGIQUE PRE ET POST OPERATOIRE DES CANCERS DE L'ENDOMETRE

On note que les cancers de l'endomètre de type II sont d'emblée considérés à haut risque de récurrence et de métastases, abstraction faite de leur stade ou de leur grade, contrairement à l'adénocarcinome endométrioïde (Type I) qui est considéré à haut risque quand il est de grade 3 avec au moins un stade 1B [182,183].

Tableau 25. Survie à 5 ans en fonction du stade de FIGO

Stade Figo	I	II	III	IV
Survie à 5 ans	95%	60%	30%	10%

3. PREVENTION ET DEPISTAGE

a. Femmes à risque moyen de cancer de l'endomètre

Rien n'indique que le dépistage en masse joue un rôle dans la détection précoce du cancer de l'endomètre chez les femmes de la population générale et ne présentant aucun symptôme. Il n'existe pas non plus de test standard ou systématique de dépistage du cancer de l'endomètre. [184,185]. Rien n'indique que le dépistage par échographie (par exemple, l'échographie endovaginale ou transvaginale) réduise la mortalité par cancer de l'endomètre. En outre, les études de cohorte indiquent que le dépistage chez les femmes asymptomatiques entraînera des biopsies supplémentaires inutiles en raison des résultats de tests faussement positifs.

L'anxiété et les complications résultant de biopsies sont les risques associés aux tests faussement positifs [186].

Au moment de la ménopause, les femmes doivent être fortement encouragées à signaler tout saignement vaginal, écoulement ou spotting à leur médecin afin de s'assurer qu'elles reçoivent un traitement approprié pour tout trouble précancéreux de l'endomètre.

b. Les femmes à risque accru de cancer de l'endomètre

Les femmes à risque accru de cancer de l'endomètre en raison d'antécédents d'œstrogénothérapie non contrariée, de ménopause tardive, de traitement au tamoxifène, de nulliparité, d'infertilité ou de défaut d'ovulation, d'obésité, de diabète ou d'hypertension doivent être informées des risques et des symptômes du cancer de l'endomètre et être fortement encouragées à signaler tout saignement inattendu ou saignotement à leur médecin.

Les femmes asymptomatiques présentant des facteurs de risque de cancer de l'endomètre et présentant un épaississement de l'endomètre et d'autres résultats positifs aux ultrasons, telles qu'une augmentation de la vascularisation, une inhomogénéité de l'endomètre, un fluide particulaire ou un endomètre épaissi de plus de 11 mm, doivent être prises en charge au cas par cas. Les avantages, les risques et les limites potentiels du dépistage du cancer de l'endomètre à un stade précoce doivent être expliqués afin de garantir une prise de décision éclairée en matière de dépistage.

Les femmes pré ménopausées traitées au tamoxifène ne nécessitent pas de surveillance supplémentaire par rapport aux soins gynécologiques de routine. Les femmes ménopausées prenant du tamoxifène doivent être informées des symptômes d'hyperplasie de l'endomètre ou de cancer [187].

c. Femmes à haut risque de cancer de l'endomètre

Les femmes présentant un risque élevé de cancer de l'endomètre comprennent les porteuses connues de mutations génétiques associées au HNPCC, celles qui ont une probabilité substantielle d'être porteuses d'une mutation (c'est-à-dire qu'une mutation est connue dans la famille) et les femmes sans résultats de tests génétiques, mais qui viennent de familles avec une prédisposition dominante autosomique au cancer du côlon.

Les résultats d'une étude de cohorte observationnelle prospective menée auprès de femmes atteintes du syndrome de lynch ayant opté pour le dépistage du cancer de l'endomètre et ayant subi une hystéroscopie et des prélèvements annuels d'hôpital en consultation externe suggèrent que, chez les femmes atteintes du syndrome de lynch, le dépistage annuel du cancer de l'endomètre est acceptable et

offre une grande précision dans le dépistage du cancer de l'endomètre et l'hyperplasie endométriale atypique (AEH) [102].

Cependant, des études internationales plus importantes sont nécessaires pour confirmation. Bien que les preuves soient insuffisantes pour endosser le dépistage annuel du cancer de l'endomètre dans ce groupe, un dépistage annuel commençant à 35 ans est recommandé en raison du risque élevé de cancer de l'endomètre et de la nature potentiellement mortelle de cette maladie [185]. Chez les femmes atteintes de Syndrome de Lynch, les options suivantes sont disponibles:

- ✓ Dépistage annuel à partir de 35 ans (recommandé)
- ✓ Hystéroskopie régulière et biopsie de l'endomètre ou hystérectomie (options actuelles)
- ✓ L'application de progestérone locale à l'aide du DIU-LNG
- ✓ Traitement de la maladie pré maligne (AEH, EIN)
- ✓ Hystérectomie et ovariectomie bilatérale

CONCLUSION

V. CONCLUSION

Le cancer de l'endomètre représente 90 % des cancers du corps utérin. Des métrorragies post ménopausiques constituent le maître symptôme sur un terrain d'hyper œstrogénie.

L'échographie couplée au curetage biopsique de l'endomètre permettent de poser le diagnostic de cancer de l'endomètre. L'IRM est indispensable au bilan pré-thérapeutique car elle permet d'évaluer les principaux facteurs pronostiques du cancer de l'endomètre tels que l'invasion myométriale et l'invasion cervicale.

La base du traitement est une hystérectomie totale non conservatrice par une approche mini-invasive. Le curage ganglionnaire ainsi que la technique du ganglion sentinelle sont réservés aux formes de mauvais pronostic.

Dans notre série, il existe une corrélation entre le type histologique pré et post opératoire et l'IRM est fiable quant à détection de l'invasion myométriale. L'analyse de la pièce opératoire permet la stadification, de déterminer les facteurs pronostiques et d'orienter le traitement adjuvant basé sur les techniques de radiothérapie ainsi que la chimiothérapie dans certains cas.

La surveillance post thérapeutique des patientes traitées pour un cancer de l'endomètre repose sur l'examen clinique et il n'y a pas d'indication pour des examens d'imagerie, de biologie ou des frottis du fond vaginal.

RESUME

VI. RESUME

Le cancer de l'endomètre est un cancer gynécologique le plus fréquent avec un pic d'incidence à 65 ans. La plupart des patientes sont touchées après la ménopause (75%), avec 25% présentant ce type de cancer avant la ménopause et 5% d'entre elles avant 40 ans.

Nous avons réalisé une étude rétrospective analytique portant sur 21 cas prise en charge au service de Gynécologie obstétrique 2 du CHU HASSAN II de Fès pendant trois ans de Janvier 2017 à Décembre 2019 pour cancer de l'endomètre.

Dans notre série, l'âge des patientes était compris entre 46 et 70 ans avec une moyenne de 58,9 ans. 71,42% des patientes avaient des antécédents médicaux type HTA (19,04%), diabète (33,33%) et l'association de ces derniers dans 19,04%. Les métrorragies étaient retrouvées chez toutes les patientes (100%) et associées à des douleurs pelviennes dans 10% des cas. L'échographie était réalisée dans 80,9% des cas et objectivant un épaissement endométrial suspect. Selon la littérature, la précision de l'échographie pour la détection d'un épaissement endométrial est évaluée à plus de 95 %.

Le curetage biopsique dirigé (52%) ou à l'aveugle (48%) a permis de poser le diagnostic préopératoire.

L'IRM, indispensable au bilan pré thérapeutique du cancer de l'endomètre, a été réalisée chez toutes les patientes avec une bonne corrélation radio-histologique en termes de détection de l'invasion cervicale et une concordance modérée quant à l'invasion myométriale.

CORRELATION RADIO-HISTOLOGIQUE PRE ET POST OPERATOIRE DES CANCERS DE L'ENDOMETRE

La base du traitement consistait en une hystérectomie totale non conservatrice (100%) associée à une lymphadénectomie pelvienne dans 23% des cas et une lymphadénectomie para aortique dans 18% des cas.

L'adénocarcinome endométrioïde était retrouvé dans 80.5% des cas dont 33% de grade 1, 42% de grade 2 et 4,7% de grade 3. Les autres types histologiques étaient le carcinome séreux de haut grade (9.5%) et le carcinosarcome (9,5%). Les résultats de notre série concordent avec les résultats des différentes études où l'adénocarcinome endométrioïde est retrouvé dans plus de 80%. Il existe une corrélation entre le type histologique pré et post opératoire.

Les dossiers de nos patientes étaient ensuite présentés en réunion de concertation pluridisciplinaire pour décision du traitement adjuvant à base de radiothérapie, curiethérapie et chimiothérapie.

A travers notre série et la revue de la littérature, la base du traitement du cancer de l'endomètre est une hystérectomie totale non conservatrice. Le curage ganglionnaire ainsi que la technique du ganglion sentinelle sont réservés aux formes de mauvais pronostic.

ANNEXES

VII. ANNEXES

N°.....

FICHE D'EXPLOITATION

CORRELATION RADIO-HISTOLOGIQUE PRE ET POST OPERATOIRE DANS LES CANCERS
DE L'ENDOMETRE

1. IDENTITE

Nom et prénom :

Age :

IP :

Origine :

Profession :

Couverture sanitaire :

2. MOTIF DE CONSULTATION

- 1. Metrorragies
- 2. Leucorrhées
- 3. Algies pelviennes
- 4. Pesanteur pelvienne
- 5. Troubles urinaires
- 6. FC

CORRELATION RADIO-HISTOLOGIQUE PRE ET POST OPERATOIRE DES CANCERS DE L'ENDOMETRE

Autres :.....

3. ANTECEDENTS

➤ *Médicaux :*

- HTA : oui / non
- Diabète : oui / non
- Cardiopathie oui/non
- Obésité : oui / non , IMC= ,
Autres :.....

➤ *Chirurgicaux :*

➤ *Gynéco obstétriques :*

- ✓ Menarches:
- ✓ Caractères des cycles précédents : régulier / long /court /irréguliers
- ✓ Contraception orale : Oui /non: si oui lequel
.....
Période de prise :.....
- ✓ Toujours réglée /péri ménopause / ménopause
- ✓ Age de la ménopause :..... ans
- ✓ Durée de la ménopause :.....ans
- ✓ Parité-gestité :
- ✓ Derniers accouchements ou fausse couche il y
a : ans

4. EXAMEN CLINIQUE

1. Examen général :

CORRELATION RADIO-HISTOLOGIQUE PRE ET POST OPERATOIRE DES CANCERS DE L'ENDOMETRE

- conjonctives décolorées : Oui / Non
- TA :.....mm Hg
- Fréquence cardiaque :.....batt/min
- Fréquence respiratoire :.....cycle/min Température.....

Abdomen:

- Souple / météorise
- Douleur provoquée Oui / Non
- Défense Oui/Non
- Contracture abdominal Oui / Non
- Masse abdomino-pelvienne Oui/Non

Examen Gynécologique :

- Inspection : *Vulve*.....
petite lèvres.....
Périnée :
- Speculum:
 - ✓ trophicité vaginale Oui / Non
 - ✓ pâleur : Oui / Non,
 - ✓ Sécheresse : Oui / Non
 - ✓ pétéchies : Oui / Non
 - ✓ fissures rose : Oui / Non
 - ✓ humide : Oui / Non
- Si saignement ; origine:
 - ✓ endon-utérin : Oui / Non
 - ✓ Vagin : Oui / Non
 - ✓ Col : Oui / Non

CORRELATION RADIO-HISTOLOGIQUE PRE ET POST OPERATOIRE DES CANCERS DE L'ENDOMETRE

✓ Masse prolapsée à travers l'orifice cervical : Oui / Non

• **TV : toucher vaginal :**

✓ Taille utérus : Normal / Augmenté :

✓ Consistance : Dure / Molle

✓ Douleur à la mobilisation : Oui / Non

✓ Annexes/Cul de sac : douleur / masse / empâtement /
nodule

• **TR (touché rectal) :** Apprécier :

✓ Face post de l'utérus : Oui / Non

✓ Cul de sac Douglas : Oui / Non

✓ Paramètres libres : Oui / Non

✓ Paroi du rectum.....

• **Examen sénologique :** normal Oui / Non **nodules :** Oui /
Non

5. EXAMENS COMPLEMENTAIRE

➤ **A-Bilan Biologique :**

• NFS :Hb= Plaquettes= ;

• TP/TCK

• Groupe Rhésus

➤ **B: IMAGERIE:**

a. **Echographie pelvienne (voie abdominal/endovaginal):**

Epaississement endométrial :

Autres détails.....

b. **Hystérosonographie**.....

CORRELATION RADIO-HISTOLOGIQUE PRE ET POST OPERATOIRE DES CANCERS DE L'ENDOMETRE

c. Hystérocopie diagnostique :

- ✓ Fibrome sous-muqueux : Oui / Non Si Oui :
type.....
- ✓ Hypertrophie de l'endomètre : Oui / Non
- ✓ Glandulo kystique/polypoïde : Oui / Non
Si Oui : Etendue / localisée/ signes d'atypie : vx anarchique, taches de bougies, sg au contact, irrégularité
- ✓ Polype muqueux endocavitaire : Oui / Non
- ✓ Atrophie : Oui / Non
- ✓ Signes adénomyose : Oui / Non
- ✓ polype de l'endocol : Oui / Non

d. IRM :

- ✓ tumeur endomètre : Oui / Non
- ✓ ENVAHISSEMENT Myométrial: Oui / Non si oui >50%/<50%
- ✓ Adénomyose : Oui / Non
- ✓ Sarcome utérins : Oui / Non
- ✓ Fibrome utérins Oui / Non
- ✓ Polype endomètre Oui / Non
- ✓ ADP iliaques : Oui / Non
- ✓ ADP lombo aortiques : Oui / Non
- ✓ Epanchement : oui/non

C. SCANNER Pelvien :

Stade de Figo :

D. EXAMEN ANAPATH PREOPERATOIRE

Curetage biopsique de l'endomètre :

HSC :

Non HSC :

Type histologique :

Grade histologique :

E. ATTITUDE THERAPEUTIQUE

a. Chirurgie

- Type de chirurgie :

- Exploration :

b. Anapath définitive

Type histologique :

Grade histologique :

Infiltration : >50%/<50%

Stade :

c. Traitement adjuvant :

BIBLIOGRAPHIE

CORRELATION RADIO-HISTOLOGIQUE PRE ET POST OPERATOIRE DES CANCERS DE L'ENDOMETRE

- [1]. Chamming's F., Bellucci A., Bourillon C., Bouaboula M. et al. FIGO et cancer de l'endomètre : le mystère du myomètre. *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle* (2017) 98, 61–70.
- [2]. Koskas M., Le Bris S., Estevez P. Cancer de l'endomètre : du traitement conservateur à l'exentération pelvienne. *Gynécologie obstétrique pratique* N°313. Mars 2019 ; 12–13.
- [3]. Recherche des données d'incidence estimée des cancers au Maroc. Volume 2 : Epidémiologie : Situation et actions. Edition 2007.
- [4]. Lavaud P., Cortez A., Ballester M. et al. Corrélations radio-chirurgicales et histologiques des cancers de l'endomètre au stade initial et lors du suivi post thérapeutique. *Imagerie de la Femme* (2015) 25, 189–196.
- [5]. Mezouri I., Berhili S., Mouhajir N., et al. La radiothérapie du cancer de l'endomètre: expérience de l'institut national d'oncologie à propos de 52 cas. *Pan African Medical Journal*. 2016; 23:144 doi:10.11604/pamj.2016.23.144.4772.
- [6]. Kouhen F., Afif M., El Kabous M., et al. Métastase cérébrale d'un cancer de l'endomètre: à propos d'un cas et une revue de la littérature. *Pan African Medical Journal*. 2015; 20:68 doi:10.11604/pamj.2015.20.68.6097.
- [7]. Collinet P., Poncelet E., Vinatier D. Cancer de l'endomètre. *Journal de Gynécologie obstétrique et Biologie de la reproduction* 37(2008).
- [8]. Siristatidis C, Sergentanis T N, Kanavidis P. *TControlled* ovarian hyperstimulation for IVF: impact on ovarian, endometrial and cervical cancer – a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 50T64T2013;50T67T1950T67T:105–123.

CORRELATION RADIO-HISTOLOGIQUE PRE ET POST OPERATOIRE DES CANCERS DE L'ENDOMETRE

- [9]. 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](http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/endometrial/healthprofessional)
- [10]. Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD et al. Caractérisation génomique intégrée du cancer de l'endomètre. *La nature*. 2 mai 2013; 497 (7447): 67–73.
- [11]. Inca. Recommandations pour la pratique clinique/Cancer de l'endomètre. Novembre 2010.
- [12]. Hapangama DK, Kamal AM, Bulmer JN. Estrogen receptor β : the guardian of the endometrium. *Hum Reprod Update* 2015; 21:174–93.
- [13]. Hapangama D. Mifepristone: the multi-faceted anti-hormone. *J Drug Eval* 2003; 1:149–75.
- [14]. Slayden D, Brenner RM. Hormonal regulation and localization of estrogen, progestin and androgen receptors in the endometrium of nonhuman primates: effects of progesterone receptor antagonists. *Arch Histol Cytol* 2004; 67:393–409.
- [15]. Felix AS, Yang HP, Bell DW, Sherman ME. Epidemiology of Endometrial Carcinoma: Etiologic Importance of Hormonal and Metabolic Influences. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 943:3–46.
- [16]. 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 23; 1:15019.
- [17]. Sharp SJ, Thompson DJ et al. Evidence of a Causal Association Between Insulinemia and Endometrial Cancer: A Mendelian Randomization Analysis. *Nead Natl Cancer Inst*. 2015 Sep; 107(9).

- [18]. 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.
- [19]. Vicennati V, Garelli S, Rinaldi E, et al. Maladies prolifératives liées à l'obésité: interaction entre le tissu adipeux et les œstrogènes chez la femme ménopausée. *Horm Mol Biol Clin Investig* 21: 75 – 87, 2015.
- [20]. Pilarski R, JCA Stephens, Noss R, Fisher JL, Prior TW. Prédire les mutations de PTEN: évaluation des signes cliniques du syndrome de Cowden et du syndrome de Bannayan–Riley–Ruvalcaba. *J Med Genet*. 2011 août; 48 (8): 505–512.
- [21]. Patrice Mathevet, Teresa Alvarez et coll. Actualité sur les cancers de l'endomètre. *Rev Med Suisse* 2018; 14: 1904–9.
- [22]. O'Lone R, Frith MC, Karlsson EK, Hansen U. Genomic targets of nuclear estrogen receptors. *Mol Endocrinol* 2004; 18:1859–75.
- [23]. 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.
- [24]. 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.
- [25]. Hewitt SC, Harrell JC, Korach KS. Lessons in estrogen biology from knockout and transgenic animals. *Annu Rev Physiol* 2005; 67:285–308.

CORRELATION RADIO-HISTOLOGIQUE PRE ET POST OPERATOIRE DES CANCERS DE L'ENDOMETRE

- [26]. 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 23;1:15019
- [27]. 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.
- [28]. 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.
- [29]. Kouji Banno Megumi Yanokura Miho Iida Kenta Masuda Daisuke Aoki. Mécanismes cancérigènes du cancer de l'endomètre: implication de la génétique et de l'épigénétique. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014 Aug;40(8):1957-67.
- [30]. Gibson DA, Simitsidellis I, Collins F, Saunders PT. Evidence of androgen action in endometrial and ovarian cancers. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21:T203-18.
- [31]. Engbang N, H. Essome H, Tchente N et al. Cancer de l'endomètre au Cameroun : profil histo-épidémiologique de 176 cas. *J. Afr. Cancer* (2015) 7:218-222.
- [32]. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA CANCER J CLIN* 2018; 68:394-424.
- [33]. Lee NK, MK Cheung, Shin JY, Husain A, Teng NN, Berek JS, Kapp DS, Osann K, Chan JK Facteurs pronostiques du cancer de l'utérus chez les femmes en âge de procréer. *Obstet Gynecol*. 2007 mars; 109 (3): 655-62.
- [34]. D. Vinatier, P. Collinet, E. Poncelet, M.-O. Farine. Cancer de l'endomètre. EMC (Elsevier Masson SAS), Gynécologie 2008, 620-A-10.

CORRELATION RADIO-HISTOLOGIQUE PRE ET POST OPERATOIRE DES CANCERS DE L'ENDOMETRE

- [35]. Ingrid J. Rowlands, Christina M. Nagle, Amanda B. Spurdle, Penelope M. Webb, Gynecological conditions and the risk of endometrial cancer, *Gynecol Oncol.* 2011; 123:537-41.
- [36]. P. Kenemans T, R.A. Verstraeten - Sex hormones, anti-hormones and adenocarcinoma of the endometrium. Department of Obstetrics and Gynaecology, VU University Medical Center P.O. Box 7057, 1007 MB Amsterdam, the Netherlands.
- [37]. Tortolero-Luna G, Mitchel MF. The epidemiology of endometrial cancer. *Clin Consult Obstet Gynecol* 1993; 5:87-94.
- [38]. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Benzi G, Chiaffarino F, Polatti A, et al. Role of reproductive factors on the risk of endometrial cancer. *Int J Cancer* 1998; 76:784-6.
- [39]. Ashley S. Felix et al, Facteurs associés au cancer de l'endomètre de type I et de type II. *Cancer Causes Control.* 2010 Nov ; 21(11) :1851-1856.
- [40]. 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.
- [41]. Benito, Virginia et al., Pure Papillary Serous Tumors of the Endometrium: A Clinico pathological Analysis of 61 Cases From a Single Institution. November 2009.
- [42]. Philippe E, Charpin C. *Pathologie gynécologique et obstétricale.* Paris, Milan, Barcelone, Bonn : Masson 1992 ; 342 p.
- [43]. Truc JB, Decroix Y, Paniel BJ, Hugol D, Poitout P. *Cancers du corps de l'utérus.* *Encycl Méd Chir (Paris, France), Gynécologie,* 620-A10, 6-1987; 14 p

CORRELATION RADIO-HISTOLOGIQUE PRE ET POST OPERATOIRE DES CANCERS DE L'ENDOMETRE

- [44]. C.Yazbeck, C. Poncelet, J. Créquat, P. Madelenat. Preoperative endovaginal ultrasound in the assessment of myometrial invasion of endometrial cancer. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 31 (2003) 1024–1029.
- [45]. A. Agostini, V. Schaeffer, L. Cravello, F. Bretelle, V. Roger, B. Blanc. Atypical hyperplasia of endometrium and hysteroscopy. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*
- [46]. Bouzid A., Ayachi A., Moural M. Valeur de l'échographie pour prédire le cancer de l'endomètre dans les métrorragies post-ménopausiques. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* xxx (2015) xxx–xxx.
- [47]. Bergeron C. Effet of estrogens and antiestrogens on the endometrium. *Gynecol Obstet Fertil* 2002 ; 30 : 933–7.
- [48]. Chen JY, Kuo SJ, Liaw YP, Avital I, Stojadinovic A, Man YG, et al. Endometrial cancer incidence in breast cancer patients correlating with age and duration of tamoxifen use: a population based study. *J Cancer* 2014; 5:151–5.
- [49]. Ziel HK, Finke W. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *N. Engl. J. Med.* 1975, 293 : 1167–70.
- [50]. Giudice L. C., Lamson G., Rosenfeld R. G., Irwin J. C. Insulin-like growth factor-II (IGF-II) and IGF binding proteins in human endometrium. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 626: 295–307, 1991.
- [51]. F. Narducci, E. Lambaudie, Y. Sonoda, T. Papageorgiou, S. Taïeb, V. Cabaret, B. Castelain, E. Leblanc, D. Querleu. Controverses et nouveautés dans l'adénocarcinome de l'endomètre. *Gynécologie Obstétrique and fertilité*(2003).
- [52]. Grady D, Gebretsadik T, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995;85:304–13.

CORRELATION RADIO-HISTOLOGIQUE PRE ET POST OPERATOIRE DES CANCERS DE L'ENDOMETRE

- [53]. Hormone replacement therapy after endometrial cancer: An opportunity to supervise. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 39 (2011) 671–673.
- [54]. Schlesselman JJ. Risk of endometrial cancer in relation to use of combined oral contraceptives: a practitioner's guide to meta-analysis. *Hum Reprod* 1997;12:1851–63.
- [55]. Vessey MP, Painter R. Endometrial and ovarian cancer and oral contraceptives findings in a large cohort study. *Br J Cancer* 1995;71: 1340–2.
- [56]. Sherman ME, Sturgeon S, Brinton LA, et al. Risk factors and hormone levels in patients with serous and endometrioid uterine carcinomas. *Mod Pathol* 1997; 10:963–8.
- [57]. C. Quereux, R. Gabriel. Non contraceptive benefits of oral contraception. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 31 (2003) 1047–1051.
- [58]. J.-L. Schlienger, F. Luca, S. Vinzio , A. Pradignac. Obésité et cancer – La Revue de médecine interne 30 (2009) 776–782.
- [59]. Folsom AR, Kaye SA, Potter JD, et al. Association of incident carcinoma of the endometrium with body weight and fat distribution in older women: early findings of the Iowa Women's Health Study. *Cancer Res* 1989; 49: 6828–31.
- [60]. Austin H, Austin JM Jr, Partridge EE, et al. Endometrial cancer, adiposity, and body fat distribution. *Cancer Res* 1991; 51: 568–72.
- [61]. Tahira Y.Malik, Aziz AB Sheikh I. Comparaison of Risk Factors and Survival of Type I and Type II Endometrial Cancers. *Pak J Med Sci*. 2016; 32(4):886–890.
- [62]. Weiderpass et al., body size in different periods of life, diabetes mellitus, hypertension, and risk of postmenopausal endometrial cancer (Sweden), on February 2000.

CORRELATION RADIO-HISTOLOGIQUE PRE ET POST OPERATOIRE DES CANCERS DE L'ENDOMETRE

- [63]. Shoff SM, Newcomb PA. Diabetes, body size and risk of endometrial cancer. *Am J Epidemiol* 1998;148:234-40.
- [64]. Pace S, Grassi A, Ferrero S. Diagnostic methods of early detection of endometrial hyperplasia and cancer. *Eur.J.Gyneco.Onco* 1995; 16(5): 373-81.
- [65]. Coupier I, P. Pujol. Hereditary predispositions to gynaecological cancers. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 33 (2005) 851-856.
- [66]. Ferenczy A, Gelfand MM. Outpatient endometrial sampling with endocyte: comparative study of its effectiveness with endometrial biopsy. *Obstet Gynecol* 1984; 63:295-302.
- [67]. Meisels A, Fortier M, Jolicoeur C. Endometrial hyperplasia and neoplasia. Cytological screening with the Endopap endometrial sampler. *J Reprod Med* 1983; 28:309-13.
- [68]. Levi F, Franceschi S, Negro E, La Vecchia C. Dietary factors and the risk of endometrial cancer. *Cancer* 1993; 71:3575-81.
- [69]. Kalandidi A, Tzonou A, Lipworth L, Gamatsi I, Filippa D, Trichopoulos D. A case-control study of endometrial cancer in relation to reproductive, somatometric, and life-style variables. *Oncology* 1996; 53: 354-9.
- [70]. Terry P, Baron JA, Weiderpass E, Yuen J, Lichtenstein P, Nyren O. Lifestyle and endometrial cancer risk: a cohort study from the Swedish twin registry. *Int J Cancer* 1999; 82: 38-42.
- [71]. Goodman MT, Hankin JH, Wilkens LR, et al. Diet, body size, physical activity, and the risk of endometrial cancer. *Cancer Res* 1997;57:5077-85.
- [72]. L. Rossard, C. Rua , M. Duquesne , A. Vilde , H. Marret, G. Body, L. Ouldamer. Reliability of imaging modalities for preoperative assessment of patients with endometrial carcinoma. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 41(2013) 641-647

CORRELATION RADIO-HISTOLOGIQUE PRE ET POST OPERATOIRE DES CANCERS DE L'ENDOMETRE

- [73]. K. Nouni, M. Iraqi, T. Kebdani , K. Hassouni , N. Benjafer , B. Elgueddari. Traitements adjuvants et rôle de la radiothérapie dans le cancer de l'endomètre .Institut national d'oncologie, Rabat, Maroc
- [74]. 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.
- [75]. Chambers JT, Chambers SK. Endometrial sampling: When? Where? Why? With what? Clin Obstet Gynecol 1992; 35:29–39.
- [76]. E Lemercier, A Genevois, JN Dacher, M Benozio, G Descargues, L Marpeau. L'endomètre: quelle imagerie? J Radiol 2000; 81: 1845–1855.
- [77]. Morales Olaya FJ, Dualde D, Garcia E et al. Transvaginal sonography in endometrial carcinoma: preoperative assessment of the depth of myometrial invasion in 50 cases. EJR 1998; 26:274–79.
- [78]. Fishman DA, Cohen L, Blank SV, Shulman L, Singh D, Bozorgi K, et al. The role of ultrasound evaluation in the detection of early-stage epithelial ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol 2005;192:1214– 21;discussion 1221–2.
- [79]. Benacerraf BR, Shipp TD, Bromley B. Which patients benefit from a 3D reconstructed coronal view of the uterus added to standard routine 2D pelvic sonography? AJR Am J Roentgenol. 2008;190(3):626–629.
- [80]. Y Robert, et M Bazot . Imagerie des méno-métrorragies. J Radiol 2008;89:115–33.
- [81]. Chambers JT, Chambers SK. Endometrial sampling: When? Where? Why? With what? Clin Obstet Gynecol 1992;35:29–39.
- [82]. Mergui JL, Solidakis A. Adénomyose : place du traitement hystérocopique. Contracept Fertil Sex 1995;23:590–4.

- [83]. Torrejon R, Fernandez-Alba N, Carnicer I, et al. The value of hysteroscopic exploration for abnormal uterine bleeding. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* Aug 1997;4(4):453–456.
- [84]. Taddei GL, Moncini D, Scarselli G, Tantini C, Bargelli G. Can hysteroscopic evaluation of endometrial carcinoma influence therapeutic treatment? *Ann N Y AcadSci.* Sep 30 1994;734:482– 487.
- [85]. Workman RD, Wong DS, Pitts WC. Embolie vascular seeding of endometrial adenocarcinoma, a complication of hysteroscopic endometrial biopsy. *Gynecol Oncol.* Feb 1999; 72(2):261–264.
- [86]. Ferenczy A, Gelfand MM. Outpatient endometrial sampling with endocyte: comparative study of its effectiveness with endometrial biopsy. *Obstet Gynecol* 1984; 63:295–302.
- [87]. Meisels A, Fortier M, Jolicoeur C. Endometrial hyperplasia and neoplasia. Cytological screening with the Endopap endometrial sampler. *J Reprod Med* 1983; 28:309–13.
- [88]. Bistoletti P, Hjerpe A. Routine use of endometrial cytology in clinical practice. *Acta Cytol* 1993;37:867–70.
- [89]. Rieck GC, Bulman J, Whitaker R, Leeson SC. A retrospective review of magnetic resonance imaging in assessing the extent of myometrial infiltration for patients with endometrial carcinoma. *J Obstet Gynaecol* 2005;25:765–8.
- [90]. DelMaschio A, Vanzulli A, Sironi S et al. Estimating the depth of myometrial involvement by endometrial carcinoma: efficacy of transvaginal sonography vs MR imaging. *AJR* 1993; 160:533–8.

CORRELATION RADIO-HISTOLOGIQUE PRE ET POST OPERATOIRE DES CANCERS DE L'ENDOMETRE

- [91]. Yamashita Y, Mizutani H, Torashima M et al. Assessment of myometrial invasion by endometrial carcinoma: transvaginal sonography vs contrast enhanced MR imaging. *AJR* 1993; 161: 595–9.
- [92]. Kim SH, Kim HD, Song YS, Kang SB, Lee HP. Detection of deep myometrial invasion in endometrial carcinoma: comparison of transvaginal ultrasound, CT and MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1995; 19:766–72.
- [93]. Zarbo G, Caruso G, Caruso S, Mangano U, Zarbo R. Endometrial cancer: pre-operative evaluation of myometrial infiltration magnetic resonance imaging versus transvaginal ultrasonography. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000;21:95–7.
- [94]. Kinkel K, Kaji Y, Yu KK, Segal MR, Lu Y, Powell CB, Hricak H. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta analysis. *Radiology* 1999;212:711–8.
- [95]. Gordon A, Fleischer A, Dudley B, Drolshagan L, Kalemeris G, Partain C, Jones H, Burnett L. Pre-operative assessment of myometrial invasion of endometrial adenocarcinoma by sonography (US) and magnetic resonance imaging (MRI). *Gynecol Oncol* 1989;34:175–9.
- [96]. DelMaschio A, Vanzulli A, Sironi S, Spagnolo D, Belloni C, Garancini P, Taccagni GL. Estimating the depth of myometrial involvement by endometrial carcinoma: efficacy of transvaginal sonography vs MR imaging. *AJR* 1993;160: 533–8.
- [97]. Rose PG. Endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335(9): 640–9.
- [98]. Bittencourt CA, Dos Santos Simões R, Bernardo WM et al. Accuracy of saline contrast sonohysterography in detection of endometrial polyps and submucosal leiomyomas in women of reproductive age with abnormal uterine

- bleeding: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Jul; 50(1):32–39.
- [99]. Basu S, Li G, Alavi A. Imagerie TEP et TEP-CT des tumeurs malignes gynécologiques: rôle actuel et perspectives d'avenir. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009; 9 (1): 75–96. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 500 – 505.
- [100]. 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.
- [101]. 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
- [102]. Querleu et al. Prise en charge primaire des cancers de l'endomètre : recommandations SFOG-CNGOF. *Gynecol obstet fertil sen* 2017 ;45 :715–25.
- [103]. Cox Bauer C.M., Greer D.M., Kram J.J.F., Kamelle S.A. Tumor diameter as a predictor of lymphatic dissemination in endometrioid endometrial cancer *Gynecol Oncol* 2016 ; 141 : 199–205.
- [104]. Canlorbe G., et al. Tumor size, an additional prognostic factor to include in low-risk endometrial cancer: results of a french multicenter study *Ann Surg Oncol* 2016 ; 23 : 171–177
- [105]. Effect of Total Laparoscopic Hysterectomy vs Total Abdominal Hysterectomy on Disease-Free Survival Among Women With Stage I Endometrial Cancer A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;317(12):1224–1233. doi:10.1001/jama.2017.2068.

- [106]. Inca. Recommandations pour la pratique clinique/Cancer de l'endomètre.
Novembre 2010
- [107]. Giede C., Tien Le, Patti Power .Rôle de la chirurgie en matière de cancer de
l'endomètre. J Obstet Gynaecol Can 2016;38(12S):S197eS207 .N° 289, avril
2013
- [108]. Lin KY et al. Ovarian involvement in endometrioid adenocarcinoma of uterus.
Gynecol oncol 2015; 138/532-5.
- [109]. Sun C et al. safety of ovarian preservation in young patients with early-stage
endometrial cancer: a nation-wide study conducted by the Korean gynecologic
oncology group. Gynecol oncol 2009; 115:26-31.
- [110]. Uccella S, et al. Laparoscopic vs. open treatment of endometrial cancer in
the elderly and very elderly: an age-stratified multicenter study on 1606
women. Gynecol Oncol 2016; 141:211-7.
- [111]. Marcos-Sanmartin J, et al. Does the type of surgical approach and the use
of uterine manipulators influence the disease-free survival and recurrence
rates in early-stage endometrial cancer? Int J Gynecol Cancer
2016;26:1722-6.
- [112]. Leitao MM, et al. Impact of robotic platforms on surgical approach and
costs in the management of morbidly obese patients with newly diagnosed
uterine cancer. Ann Surg Oncol 2016;23:2192-8.
- [113]. Uccella S, et al. Impact of obesity on surgical treatment for endometrial
cancer: a multicenter study comparing laparoscopy vs open surgery, with
propensity-matched analysis. J Minim Invasive Gynecol 2016;23:53-61.
- [114]. Ran L, Jin J, Xu Y, Bu Y, Song F. Comparison of robotic surgery with laparoscopy
and laparotomy for treatment of endometrial cancer: a meta-analysis. Plos

One 2014;9:e108361.

- [115]. Gala RB, et al. Systematic review of robotic surgery in gynecology: robotic techniques compared with laparoscopy and laparotomy. *J Minim Invasive Gynecol* 2014; 21:353-61.
- [116]. Touboul C, et al. Factors predictive of endometrial carcinoma in patients with atypical endometrial hyperplasia on preoperative histology. *Anticancer Res* 2014;34:5671-6.
- [117]. Costales AB, et al. Clinically significant endometrial cancer risk following a diagnosis of complex atypical hyperplasia. *Gynecol Oncol* 2014;135:451-4.
- [118]. Querleu D, Cibula D, Abu-Rustum NR. 2017 Update on the Querleu-Morrow classification of radical hysterectomy. *Ann Surg Oncol* 2017.
- [119]. Shih KK, et al. Surgical cytoreduction in stage IV endometrioid endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2011; 122:608-11.
- [120]. Kumar S, et al. Prospective assessment of the prevalence of pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2014; 132:38-43.
- [121]. Bogani G, et al. Role of pelvic and para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer: current evidence. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40:301-11.
- [122]. Geppert B, Lonnerfors C, Bollino M, Arechvo A, Persson J. A study on uterine lymphatic anatomy for standardization of pelvic sentinel lymph node detection in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2017;145:256-61.
- [123]. Todo Y, et al. Incidence of metastasis in circumflex iliac nodes distal to the external iliac nodes in intermediate- and high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2011; 122:55-8.

- [124]. Todo Y, et al. Close relationship between removal of circumflex iliac nodes to distal external iliac nodes and postoperative lower-extremity lymphedema in uterine corpus malignant tumors. *Gynecol Oncol* 2015; 139:160–4.
- [125]. Beesley VL, et al. Incidence, risk factors and estimates of a woman's risk of developing secondary lower limb lymphedema and lymphedema-specific supportive care needs in women treated for endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2015; 136:87–93.
- [126]. Yost KJ, et al. Lymphedema after surgery for endometrial cancer: prevalence, risk factors, and quality of life. *Obstet Gynecol* 2014; 124:307–15.
- [127]. Frost JA, Webster KE, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;CD007585.
- [128]. Ballester M, et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (Senti-Endo). *Lancet Oncol* 2011;12:469–76.
- [129]. Holloway RW, et al. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: a Society of gynecologic oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecol Oncol* 2017;146:405–15.
- [130]. How J, et al. Comparing indocyanine green, technetium, and blue dye for sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2015;137:436–42.
- [131]. Tanner EJ, et al. Factors associated with successful bilateral sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2015; 138:542–7.

- [132]. Martinez A, et al. Accuracy of intraoperative pathological examination of SLN in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2013; 130:525–9.
- [133]. Soliman PT, et al. A prospective validation study of sentinel lymph node mapping for high–risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2017;146:234–9.
- [134]. Naoura I, Canlorbe G, Bendifallah S, Ballester M, Darai E. Relevance of sentinel lymph node procedure for patients with high–risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2015;136:60–4.
- [135]. Vargas R, et al. Tumor size, depth of invasion, and histologic grade as prognostic factors of lymph node involvement in endometrial cancer: a SEER analysis. *Gynecol Oncol* 2014; 133:216–20.
- [136]. Luz R, MacDonald N, Mould T. Omental biopsy for surgical staging of uterine serous carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26:1448–54.
- [137]. Bendifallah S, et al. A predictive model using histopathologic characteristics of early–stage type 1 endometrial cancer to identify patients at high risk for lymph node metastasis. *Ann Surg Oncol* 2015;22:4224–32.
- [138]. Kakhki VR, et al. Diagnostic performance of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for detection of primary lesion and staging of endometrial cancer patients: systematic review and meta–analysis of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23:1536–43.
- [139]. Ouldamer L, et al. Call for surgical nodal staging in women with ESMO/ESGO/ESTRO high–intermediate risk endometrial cancer: a multicentre cohort analysis from the Francogyn study group. *Ann Surg Oncol* 2017;

24:1660-6.

- [140]. Rodolakis A, et al. European society of gynecological oncology task force for fertility preservation: clinical recommendations for fertility-sparing management in young endometrial cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2015; 25:1258-65.
- [141]. Colombo N, et al. Esmo-Esgo-Estro consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26:2-30.
- [142]. Baker WD, Pierce SR, Mills AM, Gehrig PA, Duska LR. Nonoperative management of atypical endometrial hyperplasia and grade 1 endometrial cancer with the levonorgestrel intrauterine device in medically ill postmenopausal women. *Gynecol Oncol* 2017;146:34-8.
- [143]. Patrice Mathevet, Teresa Alvarez et coll. Actualité sur les cancers de l'endomètre. *Rev Med Suisse* 2018; 14: 1904-9.
- [144]. Laurelli G, et al. Long-term oncologic and reproductive outcomes in young women with early endometrial cancer conservatively treated: a prospective study and literature update. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26:1650-7.
- [145]. Bosse T, et al. Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer - A pooled analysis of Portec 1 and 2 trials. *Eur J Cancer* 2015; 51:1742-50.
- [146]. Bendifallah S, et al. Honing the classification of high-risk endometrial cancer with inclusion of lymphovascular space invasion. *Surg Oncol* 2017; 26:1-7.
- [147]. Ouldamer L, et al. Predicting poor prognosis recurrence in women with endometrial cancer: a nomogram developed by the Francogyn study group.

Br J Cancer 2016; 115:1296–303.

- [148]. Thomas L, Bataillard A, Brémond A, Fondrinier E, Fervers B, Achard JL, Lansac J, Bailly C, Hoffstetter S, Basuyau JP, d'Anjou J, Descamps P, Farsi F, Guastalla JP, Laffargue F, Rodier JF, Vincent P, Pigneux J. Standards, options, and recommendations for the radiotherapy of patients with endometrial cancer. FNCLCC (National Federation of Cancer Campaign Centers) and CRLCC (Regional Cancer Campaign Centers) Cancer Radiother. 2001 Apr; 5(2):163–92.
- [149]. Pakish JB, Zhang Q, Chen Z, Liang H, Chisholm GB, Yuan Y, Mok SC, Broaddus RR, Lu KH, Yates MS. Immune Microenvironment in Microsatellite–Instable Endometrial Cancers: Hereditary or Sporadic Origin Matters. Clin Cancer Res. 2017 Aug 1; 23(15):4473–4481.
- [150]. Jouglar E, Barillot I. [Evidence based medicine and high performance irradiation techniques: endometrial cancer]. Cancer Radiother 2014;18:495–500.
- [151]. Poorvu PD, Sadow CA, Townamchai K, Damato AL, Viswanathan AN. Duodenal and other gastrointestinal toxicity in cervical and endometrial cancer treated with extended–field intensity modulated radiation therapy to para–aortic lymph nodes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013; 85:1262–8.
- [152]. Barillot I, et al. Impact of postoperative intensity modulated radiotherapy on acute gastro–intestinal toxicity for patients with endometrial cancer: results of the phase II RTCMIENDOMETRE French multicentre trial. Radiother Oncol 2014; 111:138–43.
- [153]. Jhingran A, et al. A phase II study of intensity modulated radiation therapy

to the pelvis for postoperative patients with endometrial carcinoma: radiation therapy oncology group trial 0418. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84: e23-8.

- [154]. Small Jr W, et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy in postoperative treatment of endometrial and cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71:428-34.
- [155]. Barillot I, Ruffier Loubiere A. [Guidelines for the delineation of the lymph nodes areas in gynecological malignancies]. *Cancer Radiother* 2013;17: 571-4.
- [156]. Cattaneo R, Hanna RK, Jacobsen G, Elshaikh MA. Interval between hysterectomy and start of radiation treatment is predictive of recurrence in patients with endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:866-71.
- [157]. Mitra D, Klopp AH, Viswanathan AN. Pros and cons of vaginal brachytherapy after external beam radiation therapy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2016; 140:167-75.
- [158]. Portelance L, Moughan J, Jhingran A, Miller BE, Salehpour MR, et al. A phase II multiinstitutional study of postoperative pelvic intensity modulated radiation therapy (IMRT) with weekly cisplatin in patients with cervical carcinoma: two year efficacy results of the RTOG 0418. *Int J Radiat Oncol* 2011; 81:S3.
- [159]. Miller D, Filiaci V, Fleming G, Mannel R, Cohn D, Matsumoto T, et al. Late-breaking abstract 1: randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol*

2016;125:771.

- [160]. De Boer SM, et al. Toxicity and quality of life after adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (Portec-3): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1114-26.
- [161]. Klopp A, et al. The role of postoperative radiation therapy for endometrial cancer: executive summary of an American society for radiation oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 2014;4:137-44.
- [162]. Morneau M, et al. Adjuvant treatment for endometrial cancer: literature review and recommendations by the Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO). *Gynecol Oncol* 2013;131:231-40.
- [163]. Sorbe B, et al. Intravaginal brachytherapy in Figo stage I low-risk endometrial cancer: a controlled randomized study. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19:873-8.
- [164]. Creutzberg CL, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. *Postoperative radiation therapy in endometrial carcinoma. Lancet* 2000; 355:1404-11.
- [165]. Keys HM, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2004;92:744-51.
- [166]. Nout RA, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate

risk (Portec- 2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2010;375: 816-23.

- [167]. De Boer SM, et al. Long-term impact of endometrial cancer diagnosis and treatment on health-related quality of life and cancer survivorship: results from the randomized Portec-2 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93: 797-809.
- [168]. De Jong RA, et al. Less gastrointestinal toxicity after adjuvant radiotherapy on a small pelvic field compared to a standard pelvic field in patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:1177-86.
- [169]. Klopp AH, et al. Hematologic toxicity in RTOG 0418: a phase 2 study of postoperative IMRT for gynecologic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86:83-90.
- [170]. St Clair CM, et al. Low-volume lymph node metastasis discovered during sentinel lymph node mapping for endometrial carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2016;23:1653-9.
- [171]. Plante M, et al. Isolated tumor cells identified by sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: does adjuvant treatment matter? *Gynecol Oncol* 2017; 146:240-6.
- [172]. Touhami O, et al. Predictors of non-sentinel lymph node (non-SLN) metastasis in patients with sentinel lymph node (SLN) metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2015; 138:41-5.
- [173]. Lin Y, et al. Comparison of survival benefits of combined chemotherapy and radiotherapy versus chemotherapy alone for uterine serous carcinoma: a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2017; 27:93-101.
- [174]. Barney BM, et al. The role of vaginal brachytherapy in the treatment of

surgical stage I papillary serous or clear cell endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:109–15.

- [175]. Townamchai K, et al. Vaginal brachytherapy for early stage uterine papillary serous and clear cell endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2013; 129:18–21.
- [176]. Modh A, Burmeister C, Munkarah AR, Elshaikh MA. External pelvic and vaginal irradiation vs. vaginal irradiation alone as postoperative therapy in women with early stage uterine serous carcinoma: results of a National cancer database analysis. *Brachytherapy* 2017;16:841–6.
- [177]. Berton–Rigaud D, et al. Gynecologic cancer intergroup (GCIg) consensus review for uterine and ovarian carcinosarcoma. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:S55–60.
- [178]. Matsuo K, et al. Impact of adjuvant therapy on recurrence patterns in stage I uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol* 2017;145:78–87.
- [179]. Seagle BL, Kanis M, Kocherginsky M, Strauss JB, Shahabi S. Stage I uterine carcinosarcoma: matched cohort analyses for lymphadenectomy, chemotherapy, and brachytherapy. *Gynecol Oncol* 2017;145:71–7.
- [180]. Beaver K, et al. Comparing hospital and telephone follow–up for patients treated for stage–I endometrial cancer (ENDCAT trial): a randomised, multi– centre, non–inferiority trial. *BJOG* 2017;124:150–60.
- [181]. Salani R, Khanna N, Frimer M, Bristow RE, Chen LM. An update on post–treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of gynecologic oncology (SGO) recommendations. *Gynecol Oncol* 2017;146:3–10.
- [182]. Shim SH, Lee SJ, Kim SN. Effects of hormone replacement therapy on the rate of recurrence in endometrial cancer survivors: a meta–analysis. *Eur J Cancer*

2014;50:1628-37.

- [183]. O'Donnell RL, Clement KM, Edmondson RJ. Hormone replacement therapy after treatment for a gynaecological malignancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2016;28:32-41.
- [184]. Tohic, AL, Dhainaut, C, Yazbeck, C. Hystérectomie pour une pathologie utérine bénigne chez les femmes sans accouchement vaginal préalable . *Obstet. Gynecol.* 2008 ; 111, 829 – 837.
- [185]. Kinkel K., Kaji Y, Yu KK, MR Segal, Lu Y, Powell CB et autres. Staging radiologique chez les patients atteints de cancer de l'endomètre: une méta-analyse. *Radiologie.* 1999; 212 (3): 711-8.
- [186]. Kitajima K, Suzuki K, Senda M, Kita M, Nakamoto Y, Sakamoto S, et al. Stadification nodale préopératoire du cancer de l'utérus: la TEP / TDM avec traitement de contraste est-elle plus précise que la TEP / TDM non améliorée ou la TDM améliorée seule? *Ann Nucl Med.* 2011; 25 (7): 511-9.
- [187]. Koskas M., J Uzan, Luton D. et al. Facteurs pronostiques des résultats oncologiques et reproductifs dans la gestion épargnée par la fertilité de l'hyperplasie et de l'adénocarcinome atypiques de l'endomètre: revue systématique et méta-analyse. *Fertil Steril* . 2014; 101 : 785- 794.
- [188]. Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW. Dépistage du cancer aux États-Unis, 2009: examen des lignes directrices actuelles de Cancer Society et des problèmes en matière de dépistage du cancer. *J Clin Oncol* . 2009; 27: 675-684.
- [189]. Jacobs I, Gentry-Maharaj A, Burnell M, et al. Sensibilité du dépistage par échographie transvaginale du cancer de l'endomètre chez les femmes

ménopausées: une étude cas-témoins de la cohorte *Lancet Oncol* 2011; 12: 38-48.

[190]. Manchanda R, Saridogan E, Abdelraheim A, et al. Hystéroskopie annuelle et prélèvement d'échantillons au niveau de l'endomètre (OHES) dans le syndrome HNPCC / Lynch (LS). *Arch Gynecol Obstet* 2012; 286: 1555-1562.

[191]. Bogani G., Dowdy S.C., Cliby W.A. et al. . Management of endometrial cancer: issues and controversias. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – ISSN: 0392-2936 XXXVII, n. 1, 2016 ; doi: 10.12892/ejgo2788.2016.