Utérus - corps (endomètre)

*Cette référence de bonnes pratiques cliniques, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaborée par un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels des Dispositifs Spécifiques Régionaux du Cancer de Bourgogne-Franche-Comté (**ONCOBFC**) et du Grand Est (**NEON**), en tenant compte des recommandations et règlementations nationales, conformément aux données acquises de la science au **19 mars 2024.***

1. Généralités

- Cette référence aborde le bilan diagnostique des carcinomes de l'endomètre et ses traitements.
- Toute métrorragie post-ménopausique est un cancer de l'endomètre jusqu'à preuve du contraire.
- Les cancers de l'endomètre survenant de plus en plus tôt, y compris chez les femmes jeunes, une échographie pelvienne +/- biopsie d'endomètre sont recommandées devant toute métrorragie anormalement abondante ou prolongée.
- Une échographie normale n'élimine pas le cancer de l'endomètre, notamment séro-papillaire. Situations qui restent rares.
- La présentation du dossier en RCP doit être effectuée avant toute mise en traitement.
- Les choix thérapeutiques dépendent de la classification anatomo-chirurgicale (FIGO 2018, OMS 2020) et moléculaire (ESGO 2020) (la classification FIGO 2023 est à retrouver à la fin de la référence)
- L'évolution de cette classification modifie la prise en charge en redéfinissant les catégories de risque de cancer de l'endomètre.

Survie globale à 5 ans en fonction du risque pondéré avec les résultats des données moléculaires

Classe moléculaire	Prévalence	Anomalies moléculaires	Pronostic	Survie à 5 ans
POLE mutée Ultra-mutée	12 %	Variant pathogène *POLE* Possible MSi et/ou *TP53* mutée Charge mutationnelle très élevée	Excellent	100 %
Sans profil moléculaire spécifique	40 %	MSS Variants pathogènes *CTNNB1* Altérations voie PI3K/Akt	Intermédiaire	80 %
dMMR/MSI Hyper-mutée	30 %	MSI ± *TP53* mutée Charge mutationnelle élevée	Intermédiaire	70 %
TP53 mutée Peu mutée	18 %	*TP53* Faible charge mutationnelle	Mauvais	50 %

Classification moléculaire des cancers de l'endomètre et survie (Saint-Paul-de-Vence 2023)

Stades	Survie à 5 ans
1	88 à 95 %
2	69 à 86 %
3	6 à 68 %
4	5 à 17 %

- Les **facteurs de risque** du cancer de l'endomètre sont l'exposition à un climat œstrogénique prolongé (premières règles précoces, ménopause tardive, traitement prolongé par tamoxifène après cancer du sein, anovulation et syndrome des ovaires polykystiques, nulliparité, surpoids et obésité, le diabète de type 2 et l'HTA).
- Des antécédents personnels de cancer du sein ou une tumeur sécrétante de l'ovaire sont aussi des facteurs de risque pour le cancer de l'endomètre.

- Environ 2 à 5 % des cancers de l'endomètre seraient dus à une prédisposition génétique, la plus fréquente étant le syndrome de Lynch. Le **risque cumulé** de cancer de l'endomètre est estimé entre 16 et 47 % à 70 ans.

2. Bilans

2.1. Bilan initial

- Toute métrorragie, surtout après la ménopause, nécessite une exploration.
  L'échographie endo-vaginale couplée au Doppler et sus-pubienne est indiquée et doit faire l'objet d'un compte-rendu circonstancié (précisant la mesure de l'épaisseur endométriale).
- Le diagnostic de tumeur de l'endomètre est établi par prélèvement anatomo-pathologique pour obtenir le type histologique et le grade de la tumeur, pour obtenir le statut histologique et le statut mutationnel si possible (*POL-E*, MMRd, variant pathogène *TP53*).
- La biopsie peut être obtenue par :
  - **Pipelle de Cornier** (prélèvement réalisé en consultation). La sensibilité est équivalente aux autres méthodes (curetage, hystéroscopie) en termes de diagnostic de cancer et d'hyperplasie avec atypies.
  - **Si le prélèvement est négatif,** on procède à une hystéroscopie diagnostique avec biopsies dirigées (en consultation ou sous anesthésie) ou à un curetage endo-utérin.

2.2. Bilan d'extension

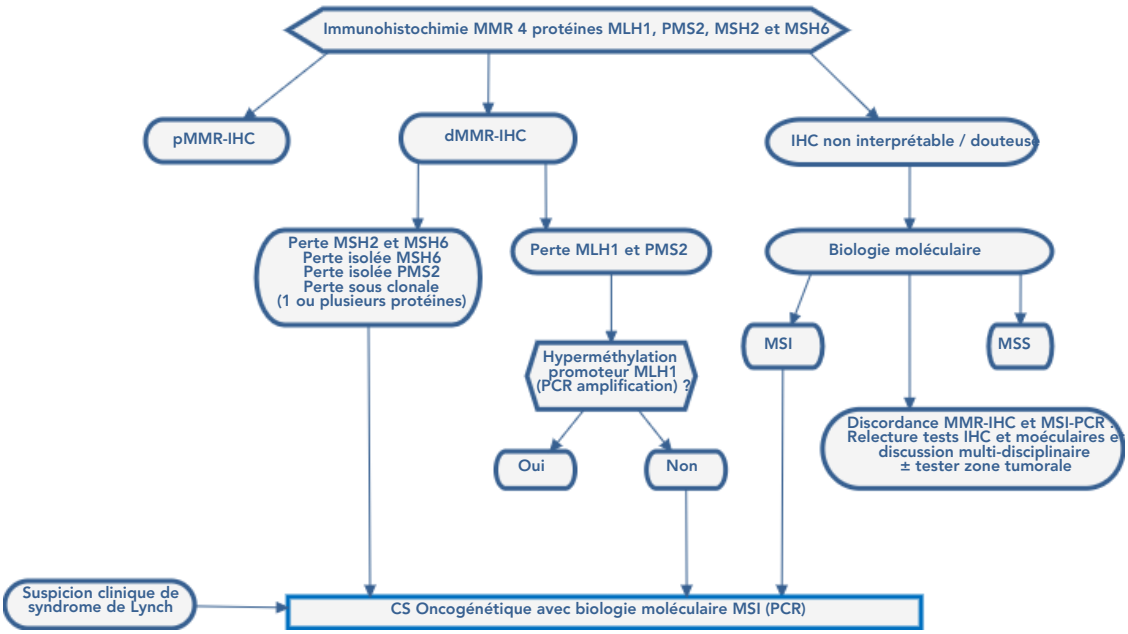
- Examen **gynécologique**, **abdominal** et des **aires ganglionnaires**.
- IRM pelvienne et des aires ganglionnaires lombo-aortiques avec pour objectifs d'apprécier :
  - le pourcentage d'infiltration du myomètre
  - le volume tumoral
  - la présence d'adénopathies iliaques et lombo-aortiques
  - l'atteinte du col et des annexes
  - la taille de l'utérus (stroma et/ou de la séreuse)
  - l'atteinte des organes du voisinage.
- A partir du FIGO IB en cas de bas risque et tous stades FIGO en cas de haut risque :
  - Le TEP scanner est l'examen présentant les meilleures performances diagnostiques pour la détection de métastases ganglionnaires et à distance.
  - Scanner thoraco-abdomino-pelvien en cas d'inaccessibilité du PET Scanner.
- **Option** : CA-125 dans les tumeurs de type séreux.
- **Bilan d'opérabilité** avec :
  - Examen général, consultation d'anesthésie et bilan préopératoire
  - Bilan biologique comprenant : NFS plaquettes, bilan de coagulation, bilan hépatique, bilan rénal
  - Bilan oncogériatrique en fonction de l'âge, des comorbidités et des scores G8 (au minimum) et de Balducci (Cf. Référence Oncogériatrie).
  - Bilan nutritionnel en cas d'obésité et/ou dénutrition.

3. Anatomie pathologique

3.1. Le compte-rendu anatomo-pathologique initial

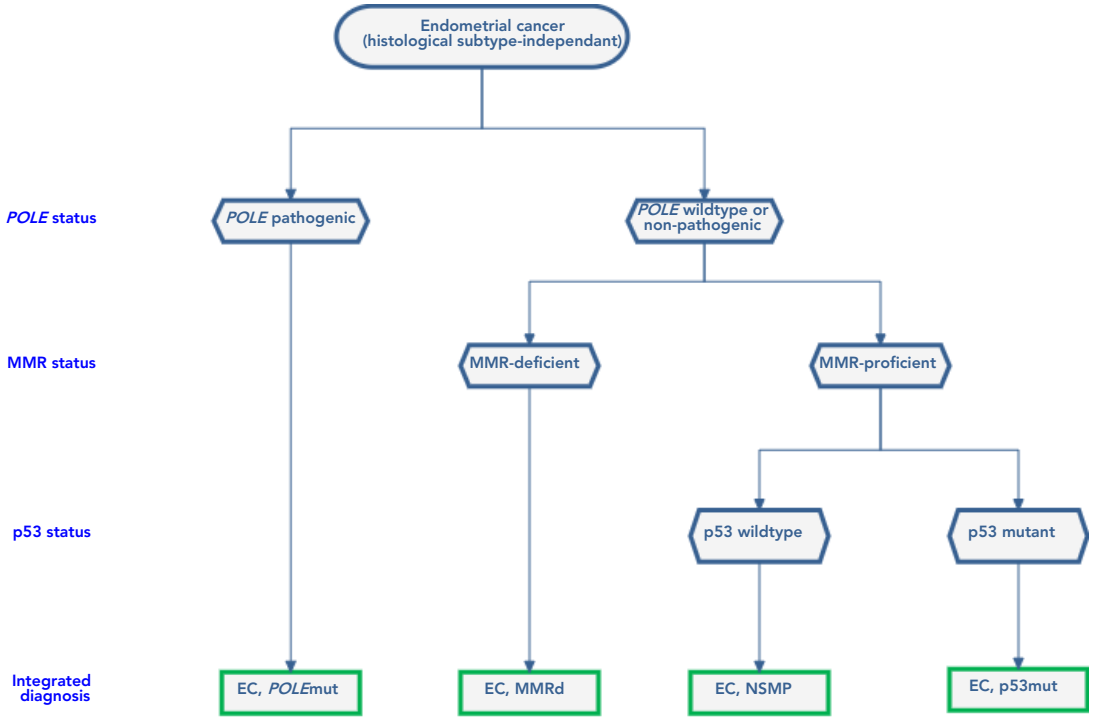
Il comprend au minimum :

- Le type histologique (selon OMS 2020)
  - Carcinome endométrial
  - Carcinome séreux
  - Carcinome à cellules claires
  - Carcinome indifférencié
  - Carcinome mixte
  - Autres
- Le grade FIGO
  - Grade 1 : ≤ 5 % de plages solides, non glandulaires, non épidermoïdes
  - Grade 2 : 6-50 % de plages solides, non glandulaires, non épidermoïdes
  - Grade 3 : >50 % de plages solides, non glandulaires, non épidermoïdes
  - Ajouté 1 grade si atypies nucléaires sévères dans plus de la moitié des cellules
- L'OMS préconise l'utilisation de 2 grades :
  - Bas grade (FIGO 1 et 2)
  - Haut grade (FIGO 3)
  - Les carcinomes séreux et à cellules claires sont d'office considérés de haut grade.
- La recherche et le nombre d'emboles lympho-vasculaires : négatif/focal <5, positif/substantiel ≥ 5
- Examens immunohistochimiques, au minimum : récepteurs hormonaux, p53, MSI
- Selon les recommandations de l'INCa de 2021, une évaluation systématique du statut MMR tumoral est recommandée dès le diagnostic pour tout cancer de l'endomètre, quels que soient le stade, l'âge et le contexte personnel et familial de la patiente. Il est recommandé d'évaluer le statut MMR tumoral par IHC, avec les anticorps dirigés contre les 4 protéines MMR, en première intention.
  - En cas de statut dMMR-IHC ou de résultat douteux, l'évaluation du statut MMR tumoral en biologie moléculaire est recommandée avant l'orientation vers une consultation de génétique oncologique (recherche d'une instabilité des microsatellites) ou la prescription d'une immunothérapie.
  - En cas de forte suspicion de syndrome de Lynch, il est recommandé de réaliser d'emblée les 2 tests : recherche d'une instabilité des microsatellites en biologie moléculaire et étude de l'expression des protéines MMR en immunohistochimie.
  - Si une discordance persiste après les tests moléculaires et immunohistochimiques, il est recommandé de discuter le cas en centre expert, entre cliniciens, anatomopathologistes, biologistes moléculaires et/ou généticiens/oncogénéticiens sans retarder l'envoi en consultation de génétique oncologique.
- Si une consultation de génétique oncologique est envisagée, l'analyse tumorale demandée devra comporter les 2 items (recherche d'instabilité des microsatellites et immunohistochimie).
- Même en l'absence d'une perte d'expression des protéines MMR et d'instabilité des microsatellites, un tableau clinique évocateur d'un syndrome de Lynch devra quand même déterminer l'orientation vers une consultation de génétique oncologique, un tableau similaire pouvant être observé dans les polyposes associées au polymérase.



3.2. Le compte-rendu anatomo-pathologique postopératoire

- Il doit comporter :
  - Le siège et la taille de la tumeur
  - Le type histologique (selon OMS) et éventuellement examens immunohistochimiques nécessaires
  - Le grade
  - L'épaisseur de l'envahissement myométrial (mm).
  - La présence et le nombre d'emboles lympho-vasculaires (≥ 5 emboles) négatif/focal <5, positifs/substantiel ≥ 5
  - Extension/invasion : stroma endocervical (si possible en mm), paramètres, annexes, séreuse (lavage)...
  - Évaluation du statut ganglionnaire (procédure sentinelle, nombre et taille des métastases (<0,2mm ou cellules tumorales circulantes / 0,2-2mm ou micro-métastase/ >2mm), extensions extracapsulaires)
  - Évaluation des marges chirurgicales (en mm, endocervicale, vaginale, paramétriale)
  - Statut FIGO/pTNM
  - Éventuellement, la présence de lésion endométrioïde intra-épithéliale ou d'hyperplasie atypique, d'adénomyose ou d'endométriose (CG)
  - Examens immunohistochimiques : récepteurs hormonaux, p53, MSI
  - Biologie moléculaire
    - OMS classifie biologiquement les tumeurs épithéliales endométriales en quatre groupes indépendants du type histologique
      - Carcinome endométrial *POLE* muté (*POLEmut*)
      - Carcinome endométrial MMR déficient (MMRd)
      - Carcinome endométrial sans profile moléculaire spécifique (NSMP)
      - Carcinome endométrial *p53* muté (*p53mut*)
- La recherche *POLE* peut être pertinente dans les cas suivants (Saint-Paul-de-Vence, 2023) :
  - non endométrioïde de stade FIGO I et II
  - endométrioïdes de stade FIGO IB et II
  - endométrioïdes de stade FIGO IA si haut grade, invasion vasculaire et/ou variants pathogènes *TP53*
  - il n'y a pas d'indication de recherche du gène *POLE* en situation métastatique ou au stade III



van den Heerik 2021

- En cas de multivariance, la gradation en fonction du statut prioritaire est à prendre en compte. Ainsi, comme illustré par l'arbre ci-dessus, *POLE* > MMR >p53.

4. Classifications

4.1. Classification FIGO 2018 anatomo-chirurgicale

Stade I[1]	**Tumeur limitée au corps utérin**
IA	Tumeur limitée à l'endomètre ou envahissant moins de la moitié du myomètre
IB	Tumeur envahissant la moitié ou plus du myomètre
Stade II[2]	**Tumeur envahissant le stroma cervical sans dépasser les limites de l'utérus**
Stade III[1]	**Extensions locales et/ou régionales selon les caractéristiques suivantes :**
IIIA	Envahissement tumoral de la séreuse du corps utérin ou des annexes (extension directe ou métastatique)[3]
IIIB	Envahissement vaginal ou des paramètres (extension directe ou métastatique)[3]
IIIC	Atteinte des ganglions lymphatiques pelviens ou para-aortiques[3]
IIIC1	Atteinte des ganglions lymphatiques pelviens
IIIC2	Atteintes des ganglions lymphatiques para-aortiques avec ou sans atteinte des ganglions pelviens
Stade IV[1][4]	**Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale et/ou métastases à distance**
IVA	Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale
IVB	Métastases à distance incluant les métastases intra-abdominales et/ou ganglions inguinaux excluant les métastases vaginales, annexielles ou séreuses pelviennes

1. ↑ [1] Grades 1, 2 ou 3
2. ↑ [2] L'envahissement glandulaire endocervical doit être considéré comme un stade I
3. ↑ [3] Les résultats de la cytologie péritonéale doivent être rapportés séparément et ne modifient pas la classification.
4. Un œdème bulleux en cystoscopie est insuffisant pour être considéré comme un stade IV (NCCN, 2019).

NB :

- Les grades 1 et 2 sont de bas grades, le grade 3 est un haut grade
- La dernière classification FIGO 2023 est disponible en fin de ce document

5. Informations minimales pour présenter un dossier de cancer de l'endomètre en RCP

- Âge, statut OMS, poids, taille (IMC).
- Si patient >75 ans : score G8 ± évaluation oncogériatrique
- Antécédents personnels et familiaux, examen clinique.
- Stade au bilan imagerie IRM pelvienne et lombo-aortique.
  - Si ≥1B réaliser un bilan d'extension (PET scanner ou scanner TAP)
- Compte-rendu anatomo-pathologique et moléculaire (avant tout traitement).

6. Consultation de génétique oncologique

6.1. Analyse tumorale

- Si une consultation de génétique oncologique est envisagée, l'analyse tumorale demandée devra comporter les 2 items (recherche d'instabilité des microsatellites et immunohistochimie).
- Se référer au chapitre Anatomie pathologique.

6.2. Indications de consultation de génétique oncologique

- Une consultation de génétique oncologique doit être demandée si :
  - La tumeur présente une instabilité des microsatellites et/ou une perte d'expression d'une ou plusieurs protéines MMR (en l'absence d'hyperméthylation du promoteur *MLH1* si perte d'expression de *MLH1*)
  - Un cancer de l'endomètre ≤ 40 ans, même en l'absence d'instabilité des microsatellites
  - Un cancer de l'endomètre avec antécédents personnels ou familiaux de cancer du spectre du syndrome de Lynch (côlon, estomac, intestin, voies urinaires supérieures, voies biliaires, cholangiocarcinome, ovaire, certaines tumeurs cérébrales et tumeurs cutanées à point de départ sébacé) même en l'absence d'instabilité des microsatellites.
- Devant un carcinome séreux de haut grade lorsqu'il existe une histoire familiale de cancers du sein et/ou de l'ovaire : discuter avec les généticiens/oncogénéticiens de la pertinence d'une analyse du Panel HBOC et adresser les patientes en consultation de génétique oncologique.
- Pour plus de précisions relatives à la génétique oncologique, consultez la référence Prédisposition héréditaire aux cancers gynécologiques (à paraître prochainement).

7. Traitement

- **Le traitement doit être adapté à l'âge et aux comorbidités de la patiente.**
- Il existe des outils d'aide à la décision de prise en charge validés ou en cours de validation (Application ESGO)
- Cette référence reprend les dernières recommandations des sociétés savantes : ESTRO/ESGO/ESP/Saint-Paul-de-Vence 2023

- Stades précoces : I et II
  - Voie minimal invasive
  - HT + AB + GS pour tous les groupes de risque
  - Omentectomie pour le type séreux, carcinosarcome, indifférencié
  - Préservation ovarienne / Fertilité : Grade I stade IA
- Stades avancés : III et IV
  - Chirurgie de cytoréduction si complète
  - Pas de curage ganglionnaire systématique, exérèse des masses ganglionnaires
    - IIIC1 : lymphadénectomie aortique optionnelle

<table>
<tr><th rowspan="3"></th><th colspan="6">Endométrioïde</th><th rowspan="3">Non endométrioïde MMRd/NSMP</th></tr>
<tr><th colspan="2">POLEmut</th><th colspan="3">MMRd/NSMP</th><th colspan="2">p53abn</th></tr>
<tr><th>Bas grade</th><th>Haut grade</th><th colspan="2">Bas grade</th><th colspan="2">Haut grade</th><th>Bas grade</th><th>Haut grade</th></tr>
<tr><th></th><th></th><th></th><th>LVSI-</th><th>LVSI+</th><th>LVSI-</th><th>LVSI+</th><th></th><th></th><th></th></tr>
<tr><td rowspan="2">Stade IA</td><td colspan="2" rowspan="2">B</td><td rowspan="2">B</td><td rowspan="2">IH</td><td rowspan="2">I</td><td rowspan="2">IH</td><td colspan="2">Myo- : I</td><td>Myo- : I</td></tr>
<tr><td colspan="2">Myo+ : H</td><td>Myo+ : H</td></tr>
<tr><td>Stade IB</td><td colspan="2">B</td><td>I</td><td>IH</td><td colspan="2">IH</td><td colspan="2">H</td><td>H</td></tr>
<tr><td>Stade II</td><td colspan="2">B</td><td colspan="4">IH</td><td colspan="2">H</td><td>H</td></tr>
<tr><td>Stade III-IVA</td><td colspan="2">Données insuffisantes</td><td colspan="4">H</td><td colspan="2">H</td><td>H</td></tr>
<tr><td>Stade III-IVA avec maladie résiduelle</td><td>A</td><td>A</td><td colspan="4">A</td><td colspan="2">A</td><td>A</td></tr>
<tr><td>Stade IVB</td><td>A</td><td>A</td><td colspan="4">A</td><td colspan="2">A</td><td>A</td></tr>
</table>

Abréviations : A : Avancé, B : Bas risque ; I : risque Intermédiaire ; IH : risque Intermédiaire Haut ; H : Haut risque ; Myo- : intramuqueux ; Myo+ : atteinte myométriale ; LVSI : lymph vascular space invasion = emboles

7.1. Risque faible/ bas risque

- Pas d'indication à un traitement adjuvant

7.2. Risque intermédiaire

- Une curiethérapie est indiquée
- La surveillance est une option si âge <60 ans (patiente informée du risque accru de rechute vaginale)
- Carcinomes intramuqueux non endométrioïdes (ou p53 mut) :
  - Ces tumeurs n'étaient pas inclues ou peu représentées dans les essais thérapeutiques
  - Une curiethérapie est recommandée pour diminuer le risque de rechute vaginale
  - La surveillance est une option
  - Une chimiothérapie adjuvante se discute, en particulier pour les carcinosarcomes

7.3. Risque intermédiaire haut

- Une curiethérapie est indiquée en cas de tumeur pN0
- Une RTE est indiquée en cas de tumeur pNx
- Une RTE est optionnelle pour les tumeurs pN0 en cas de stade II ou présence d'emboles

7.4. Risque élevé / Haut risque

- Une chimiothérapie adjuvante (carboplatine / paclitaxel 4 cycles) est recommandée
- Une radiothérapie externe adjuvante pelvis (45-48,6 Gy en 25-27 fractions) est recommandée
- Deux schémas d'association sont possibles :
  - PORTEC-3 : radiochimiothérapie puis chimiothérapie adjuvante
  - Séquentiel : chimiothérapie puis radiothérapie

7.5. Tumeur synchrone ovaire/endomètre de stade IA

- Absence de traitement adjuvant en cas de tumeurs synchrones de stade IA de l'ovaire et de l'endomètre :
  - de type endométrioïde
  - de bas grade, non muté p53
  - absence d'emboles

7.6. Stades avancés

7.6.1. Chirurgie des stades III/IV

- La chirurgie doit être réalisée dans un centre de référence
- La chirurgie doit être réalisée par laparotomie (sauf IIIC)
- La chirurgie de cytoréduction première est recommandée pour les stades III/IV pour tous les types histologiques si la résection peut être complète et la morbidité acceptable
- Type histologique n'intervient pas dans le choix de la stratégie chirurgicale
- La CHIP n'est pas recommandée

7.6.2. Chirurgie ganglionnaire des stades III/IV

- Une lymphadénectomie systématique n'est pas recommandée
- Une adénectomie ganglionnaire sans curage complet doit être proposée aux patientes de stade III/IV
- Place du curage aortique pour les patientes de stade IIIC1, trois situations possibles :
    - IIIC1 découvert sur l'imagerie préopératoire. La lymphadénectomie lombo-aortique peut être proposée uniquement si la patiente présente un bon état général (optionnelle)
    - IIIC1 par envahissement du GS avec découverte peropératoire. Une lymphadénectomie aortique par voie minimal invasive peut être envisagée si techniquement possible par voie transpéritonéale et si morbidité acceptable (optionnelle)
    - IIIC1 par envahissement du GS avec découverte postopératoire, une restadification lombo-aortique sous couvert d'une imagerie négative par TEP-TDM, est à pondérer avec le risque peropératoire, les comorbidités et le risque de retarder le traitement adjuvant (optionnelle)

7.6.3. Place de la chirurgie pour les stades III/IV inopérables

- Chirurgie après chimiothérapie première :
    - La chirurgie de cytoréduction doit être envisagée en cas de bonne réponse à la chimiothérapie néoadjuvante si cette chirurgie peut être complète
    - La chirurgie peut être envisagée après trois (si la réponse satisfaisante) ou à six cycles
- En cas de tumeur localement inopérable d'emblée, la chirurgie après radiochimiothérapie suivie d'une curiethérapie peut être proposée au cas par cas

7.6.4. Traitements adjuvants

- Les tumeurs de stades III et IV opérées sont considérées à haut risque de rechute* :
    - IIIC1/2 : les micrométastases sont considérées comme des pN1 et traitées comme les macrométastases, les CTI sont considérées et traitées comme les pN0
    - Une chimiothérapie adjuvante (carboplatine/paclitaxel) est recommandée : 4 à 6 cures si schéma séquentiel, 4 cures si radiochimiothérapie**
    - Une RTE adjuvante pelvienne +/- lombo-aortique (45-48,6 Gy en 25-27 fractions) est recommandée

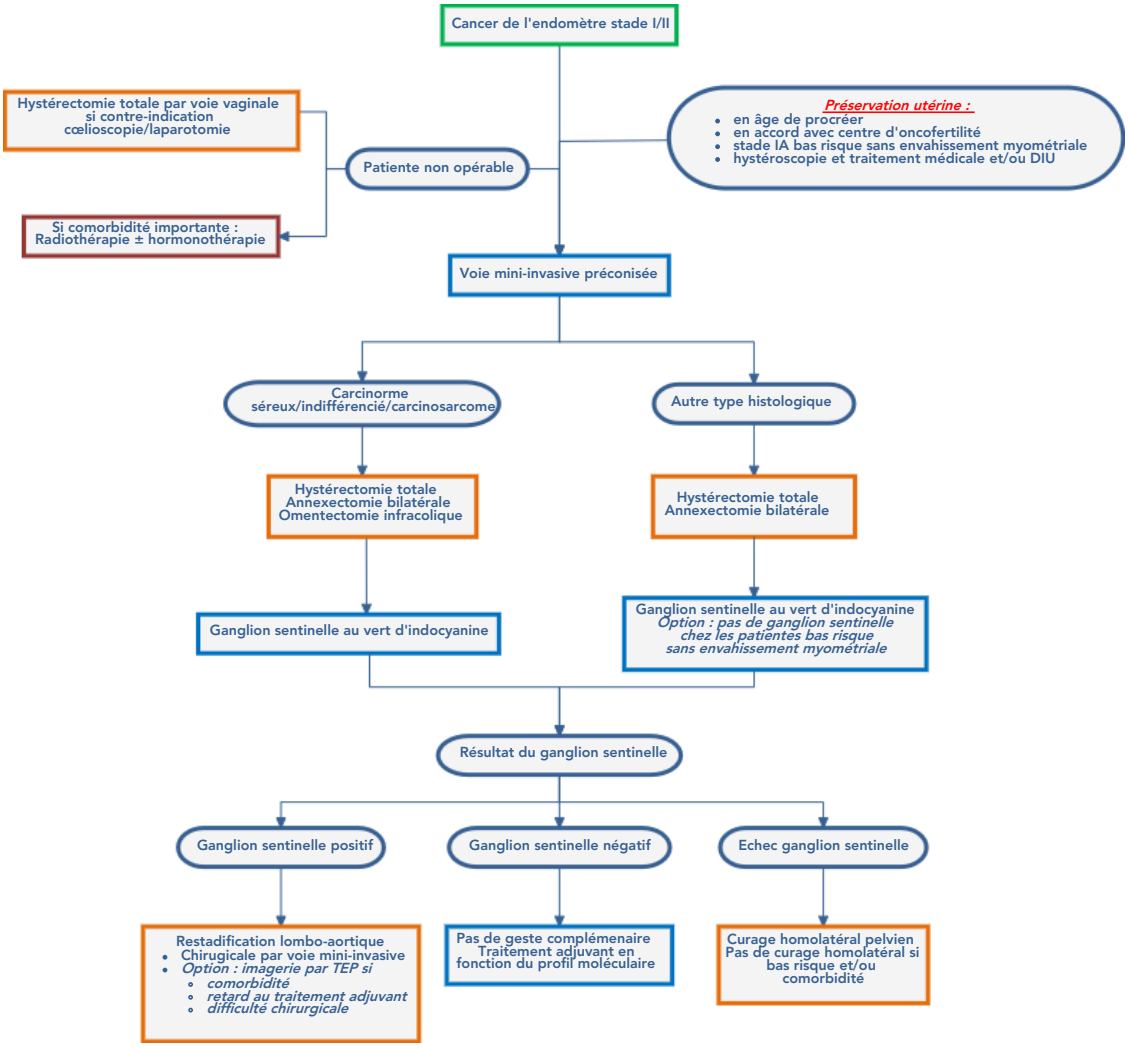
* Patientes avec un variant pathogène *POLE* : les données scientifiques ne sont pas suffisantes pour modifier le traitement adjuvant des stades avancés

** Le traitement systémique sera traité dans les cancers de l'endomètre métastatiques

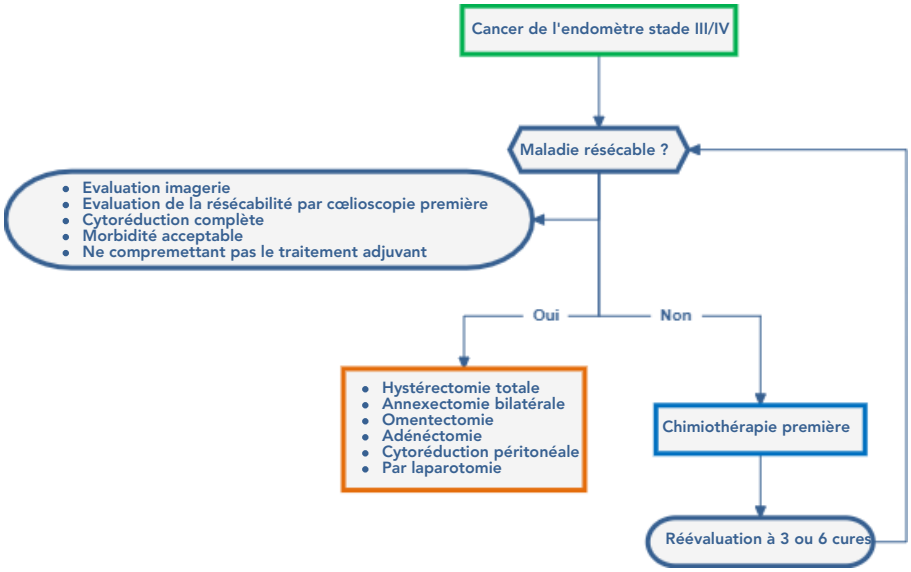
- Deux schémas d'association sont possibles :
    - PORTEC-3 : radiochimiothérapie puis chimiothérapie adjuvante (à privilégier si maladie locorégionale extensive)
    - Séquentiel : chimiothérapie puis radio(chimio)thérapie (à privilégier si risque d'extension à distance, ie stade IIIC2)
- La RTE lombo-aortique est indiquée en cas d'atteinte ganglionnaire lombo-aortique à l'histologie ou à l'imagerie
- Une RTE lombo-aortique prophylactique jusqu'aux veines rénales peut se discuter en cas d'atteinte ganglionnaire pelvienne massive et/ou proximale en l'absence d'évaluation ganglionnaire chirurgicale lombo-aortique
- Une surimpression en RTE est recommandée sur la maladie macroscopique ganglionnaire résiduelle (dose totale 60 Gy)
- Une curiethérapie complémentaire est recommandée si atteinte des marges (R1 au niveau vaginal ou paramétrial)
- Après RTE, un boost par curiethérapie se discute en cas de facteur de risque de rechute locale (atteinte du col utérin/isthme/vagin/paramètres)

7.7. Synthèse

7.7.1. Stade I/II



7.7.2. Stade III/IV



8. Moyens thérapeutiques

8.1. Chirurgie

8.1.1. Chirurgie des stades I/II

8.1.1.1. Hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale

- Voie mini-invasive recommandée (niveau 1, grade A)
- Morcellation interdite
- Mini laparotomie si risque d'effraction lors de l'extraction vaginale
- Hystérectomie élargie aux paramètres n'est pas indiquée dans les stades II

8.1.1.2. Omentectomie

- Infracolique
- Si type histologique : séreux, carcinosarcome et indifférencié

8.1.1.3. Chirurgie ganglionnaire

- Ganglion sentinelle est recommandé pour toutes les patientes quel que soit le type moléculaire même haut risque
  - Pour patiente bas risque sans envahissement myométriale : peut être omis
  - Privilégier le vert d'indocyanine
  - Examen extemporané non recommandé
  - Si échec : réinjection de vert d'indocyanine possible
  - Si échec : curage homolatérale ou omission si bas risque ou si lourdes comorbidités
- Restadification ganglionnaire (pNx stade I/II) :
  - Considérer la restadification après TEP-TDM négatif et prise en compte des facteurs de comorbidités des patientes
  - Seulement risque intermédiaire-haut et haut risque :
    - Curage pelvien non recommandé si RT prévue
    - Curage lombo-aortique
  - Si GS + : Cf. Stade III
- Restadification péritonéale
  - Omentectomie infracolique et biopsies péritonéales
  - Découverte postopératoire d'un carcinome type séreux, carcinosarcome ou carcinome indifférencié

8.1.2. Chirurgie des stades III/IV

8.1.2.1. Patiente opérable

- Chirurgie de cytoréduction
  - Centre de référence
  - Diagnostic d'opérabilité par cœlioscopie première
  - Cytoréduction R0/CC0 par laparotomie avec morbidité acceptable ne retardant pas la prise en charge adjuvante
  - CHIP n'est pas recommandée
- Chirurgie ganglionnaire
  - Une lymphadénectomie systématique n'est pas recommandée.
  - Une adénectomie ganglionnanire sans curage complet doit être proposée pour les stades III/IV
  - Place du curage aortique pour les patientes de stade IIIC1, trois situations possibles
    - IIIC1 découvert sur l'imagerie préopératoire. La lymphadénectomie lombo-aortique peut être proposée uniquement si la patiente présente un bon état général (optionnelle)
    - IIIC1 par envahissement du GS avec découverte peropératoire. Une lymphadénectomie aortique par voie minimal invasive peut être envisagée si techniquement possible par voie transpéritonéale et si morbidité acceptable (optionnelle)
    - IIIC1 par envahissement du GS avec découverte postopératoire, une restadification lombo-aortique sous couvert d'une imagerie négative par TEP-TDM, est à pondérer avec le risque peropératoire, les comorbidités et le risque de retarder le traitement adjuvant (optionnelle).

8.1.2.2. Patiente non opérable

- Chimiothérapie néoadjuvante
- Réévaluation possible à 3 ou 6 cures pour chirurgie de cytoréduction

8.2. Traitement conservateur de la fertilité

D'après les recommandations ESGO/ESHRE/ESGE 2022

- **En cas de désir de grossesse : prise en charge pluridisciplinaire spécialisée** (associant au moins des gynécologues oncologues, des spécialistes de la fertilité, des anatomopathologistes et des radiologues).

- **Bilan de fertilité et consultation d'oncofertilité** systématique avant de débuter un protocole de préservation de la fertilité.
    - Pas de limite d'âge, mais les patientes doivent être informées de la diminution de leurs chances de donner naissance à un enfant vivant, avec leurs propres gamètes, avec l'avancée en âge.
    - Perte de poids chez les femmes en surpoids et obèses (ou maintien d'un IMC normal) après une préservation de la fertilité est fortement recommandée dès que possible car améliore les chances de grossesse.
- **En cas de syndrome de Lynch** :
    - La présence de tout cancer concomitant/métachrone doit être recherchée
    - Information du risque plus élevé de persistance/récurrence de leur cancer par rapport aux autres patientes
    - Discussion au cas par cas
- Relecture de l'anatomo-pathologie par expert recommandée avec classification en 3 grades (plutôt que le système binaire bas/haut grade). Biopsie endométriale guidée par hystéroscopie préférable à la biopsie à l'aveugle.
- **Indication potentielle : carcinome endométrial endométrioïde de grade 1, stade IA sans invasion myométriale et sans facteurs de risque.** Les données concernant le carcinome endométrioïde de grade 2 sont limitées (discussion au cas par cas).
- Invasion myométriale évaluée en préopératoire par IRM pelvienne (et lombo-aortique) ou échographie transvaginale spécialisée de même que l'absence d'atteinte annexielle.
- Combine la **résection hystéroscopique de la lésion tumorale suivie de l'utilisation de progestatifs oraux et/ou d'un dispositif intra-utérin au lévonorgestrel** (traitement de préservation de la fertilité le plus efficace à la fois pour le taux de réponse complète et le taux de naissances).
- Les analogues de la GnRH ne doivent pas être considérés comme un traitement de première intention.
- Si une invasion myométriale précoce et focale (1-2 mm) est suspectée à partir du matériel de résection, une préservation de la fertilité peut être discutée au cas par cas, si possibilité de résection hystéroscopique complète de la lésion.
- **Progestatifs utilisés :**
    - Mégestrol acétate par voie orale* : 160-320 mg/jour (MEGACE® 160 mg cp)
    - Acétate de médroxyprogestérone par voie orale* : 400-600 mg/jour (* non disponible en France).
    - DIU au lévonorgestrel à une dose de 52 mg (MIRENA®, DONASERT®)
        - seul ou en association avec des progestatifs oraux.
- **Durée du traitement : 6 à 12 mois**, au cours desquels une réponse complète doit être obtenue.
    - Le délai maximum pour obtenir une réponse complète ne doit pas dépasser 15 mois
    - En l'absence de toute forme de réponse à 6 mois, un avis pluridisciplinaire est recommandé.
- **Succès du traitement** défini par 2 biopsies endométriales consécutives montrant une réponse complète avec un intervalle minimal de 3 mois
- En cas de réponse complète, un **suivi** est possible avec traitement d'entretien pour les patientes souhaitant ou ne souhaitant pas concevoir immédiatement :
    - Examen clinique pelvien et échographie recommandés à chaque visite de suivi à 3 mois
    - Evaluation histologique tous les 3-6 mois par hystéroscopie en fonction des résultats de l'imagerie
    - IRM pelvienne (et lombo-aortique) possible au cas par cas
- **Grossesse :**
    - Les femmes qui bénéficient d'une préservation de la fertilité pour une hyperplasie de l'endomètre ou un carcinome de l'endomètre doivent être encouragées à chercher activement à concevoir dès que la réponse complète est obtenue.
    - Les techniques de PMA devraient être envisagées afin d'améliorer le taux de réussite et de réduire l'intervalle avant la conception sans risque plus élevé de récidive. Cependant, la conception naturelle peut être envisagée chez les femmes ayant un bon potentiel reproductif dans un délai défini (6-9 mois).
- **Place de la chirurgie :**
    - **La chirurgie définitive est recommandée en cas d'absence de réponse au traitement, d'incapacité à concevoir, de récidive ou de progression de la maladie.** L'annexectomie doit être envisagée au cas par cas.
    - **La chirurgie de clôture est recommandée après la fin de la grossesse.**
    - Pour les patientes qui souhaitent vivement préserver leur fertilité, une seconde approche conservatrice peut être envisagée au cas par cas. Une surveillance étroite par une équipe pluridisciplinaire doit être maintenue et un traitement d'entretien avec un dispositif intra-utérin au lévonorgestrel doit être recommandé aux femmes qui refusent une intervention chirurgicale après l'accouchement et qui n'envisagent pas une deuxième grossesse immédiatement après la première.

8.3. Radiothérapie et curiethérapie

La radiothérapie pelvienne doit être réalisée en Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité (RCMI).
Pour les indications de curiethérapie en complément de la radiothérapie, les patientes doivent être adressées au service de curiethérapie avant ou au début de la radiothérapie.

8.3.1. Indication de curiethérapie adjuvante seule

- Haut Débit de Dose (HDD)
- Traitement du fond vaginal
- En ambulatoire
- 3x7 Gy ou 4x5 Gy à 5mm de profondeur

8.3.2. Indication de radiothérapie adjuvante

- 48,6 Gy en 27 fractions
- + 2 séances de 5 Gy en curie HDD du fond vaginal en cas d'atteinte du col ou des paramètres sur les résultats d'anatomo-pathologie
- Possibilité de boost intégré en radiothérapie externe si résidus macroscopique ou microscopique après la chirurgie

8.3.3. Indication d'irradiation préopératoire (certains stades II)

Selon la technique utilisée pour le traitement des cols utérins :

- Radiothérapie externe pelvienne
  - 45 Gy en 25 fractions sur centropelvis et N0 pelvis
- Curiethérapie utéro-vaginale
  - Avec applicateur type col utérin
  - Objectif : traitement du col et du haut du vagin
  - En HDD ou Pulse Dose Rate (PDR)

8.3.4. Indication d'irradiation exclusive sur contre-indication chirurgicale

- Radiothérapie pelvienne
  - 45 Gy en 25 fractions
  - Boost concomitant sur ADP si besoin
- Curiethérapie utérine
  - HDD ou PDR
  - Objectif : traitement de tout l'utérus
  - Idéalement avec applicateur de Rötte (applicateur en Y) pour traitement de tout l'utérus
  - Pour dose totale en EQD2 de 60 Gy sur utérus

8.4. Traitements médicaux

- Privilégier les inclusions dans les essais thérapeutiques.

8.4.1. Hormonothérapie

- Quantifier l'expression des récepteurs hormonaux soit sur la pièce opératoire, soit sur les biopsies ou les métastases.
- **Traitements disponibles** :
  - Progestatif : acétate de mégestrol 160 mg/j
  - Options (en fonction des comorbidités) :
    - tamoxifène 20 mg/j
    - anti-aromatases
    - analogues de la LHRH

8.4.2. Chimiothérapie

8.4.2.1. Chimiothérapie adjuvante

- **La combinaison carboplatine (AUC 5) – paclitaxel (175 mg/m²) (J1=J21) est un standard**
- Selon PORTEC 3 : radiochimiothérapie concomitante (cisplatine 50mg/m^2 semaine 1 et 4) + chimiothérapie adjuvante 4 cycles carboplatine AUC 5 + paclitaxel 175
- Séquentiel : chimiothérapie puis radiothérapie

8.5. Cas particuliers des sarcomes de l'utérus

- Ils font l'objet d'une autre référence.

9. Traitement des récidives et des métastases

- En cas de récidive ou métastase métachrone, discuter de nouvelles biopsies car le statut hormonal de la métastase peut être différent de celui de la tumeur primitive.
- L'IRM pelvienne (et lombo-aortique) de diffusion est l'examen de choix pour l'atteinte locorégionale.
- En cas de suspicion de récidive pelvienne ou abdominale, un TAP-TDM ou PET-Scan doit être réalisé.

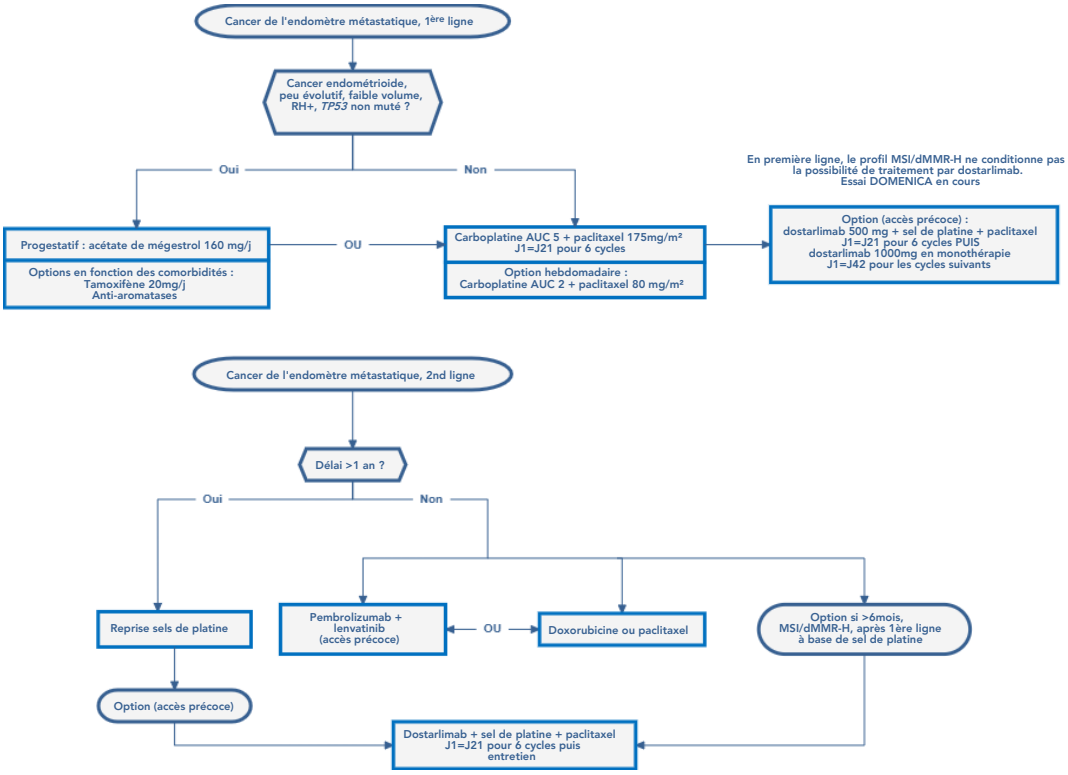
- **Récidive locorégionale isolée en territoire non irradié** (vagin, paramètre, ganglion)
  - Récidive vaginale isolée ou centro-pelvienne : elle peut être traitée par radiothérapie chez une patiente non irradiée et curiethérapie.
    - Potentialisation par chimiothérapie à base de platine est à discuter.
    - Discussion de place de la chirurgie en première intention.
  - Récidive ganglionnaire pelvienne et/ou lombo-aortique isolée :
    - Radiothérapie et surimpression ganglionnaire sur adénopathies macroscopiques.
    - Potentialisation par chimiothérapie à discuter.
    - Chirurgie en option en l'absence d'antécédent de curage (si intervalle libre long).

- **Récidive locorégionale isolée en territoire irradié**
  - Récidive ganglionnaire :
    - Possibilité curative avec ré-irradiation en stéréotaxie sous réserve des critères de taille et de dose aux organes à risque.
    - Chirurgie à discuter (en cas de récidive ganglionnaire localisée).
  - Récidive vaginale ou centro-pelvienne
    - Chirurgie à discuter en première intention.
    - Pas de place pour la radiothérapie externe. La ré-irradiation peut se discuter en situation palliative à visée hémostatique ou antalgique.
    - La curiethérapie peut se discuter en cas de récidive limitée.

- En cas de récidive vaginale et/ou d'évolution ganglionnaire pelvienne, radiochimiothérapie chez les patientes à haut risques.

- **Rechute oligométastatique** :
  - Privilégier la chirurgie des métastases si celle-ci peut permettre de tout réséquer, quel que soit le type histologique.
  - Une radiothérapie stéréotaxique peut être discutée.
  - En cas d'oligométastase d'évolution lente, discuter une approche ablative (radiofréquence, cryothérapie...).

- **Métastases d'emblée** :
  - Faire un bilan d'imagerie par scanner.
  - Le PET-scanner peut être envisagé en cas de maladie oligométastatique si l'examen permet d'orienter la décision thérapeutique.
  - Le traitement médical est à privilégier.
  - La chirurgie est à discuter au cas par cas en RCP spécialisée si la maladie locorégionale est limitée et la maladie systémique contrôlée.
  - L'hormonothérapie est indiquée chez les patients présentant des tumeurs positives pour les récepteurs hormonaux de grade 1 ou 2, sans progression rapide.



10. Surveillance

- Il faut adapter la surveillance en fonction du risque histologique et du risque de récidive.
- Elle repose sur **l'examen clinique général et gynécologique.**
- En cas d'association de colpohystérectomie élargie et de traitement adjuvant, le risque de séquelles urinaire et urétérale à distance doit être intégré dans la surveillance.
- Toute patiente **symptomatique** doit être explorée.
- Le **traitement hormonal substitutif de la ménopause peut être discuté** en l'absence de facteur de mauvais pronostic.
- L'activité physique et la prise en charge de l'obésité sont à encourager.

- Un examen d'imagerie se discute à partir des stades III, à organiser en alternance entre le chirurgien, l'oncologue médical et le radiothérapeute et à adapter si cytologie positive (version adaptée du tableau de Saint Paul de Vence, 2023) :

Type	Bas	Intermédiaire et Intermédiaire haut	Haut
Rythme	Tous les 6 mois pendant 3 ans puis tous les ans jusque 5 ans	Tous les 3 à 6 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois jusque 5 ans	Tous les 3 à 4 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois jusque 5 ans
Examen clinique Dosage	Examen clinique	Examen clinique	Examen clinique + option pour le type séropapillaire : CA 125
Imagerie	/	/	Scanner TAP annuel

- Option séropapillaire : dosage du CA 125

- Pour les patientes présentant un syndrome de Lynch :
  - Une surveillance est recommandée à partir de l'âge de 30 ans
    - par examen clinique et échographie endo-vaginale avec mesure de l'épaisseur endométriale tous les ans.
    - prélèvement endométrial avec aspiration par pipelle de Cornier tous les 2 ans.
  - En cas de dysplasie avérée, l'hystérectomie doit être réalisée
  - Discuter hystérectomie et annexectomie bilatérale après accomplissement du projet parental à partir de 40-45 ans (ou 5 ans avant le cancer le plus précoce)

11. Protocole IRM pelvienne et lombo-aortique

- Après obligatoirement une preuve histologique du carcinome :
  - gel vaginal ; sangle abdominale
  - 3 plans T2
  - séquence double oblique T2 perpendiculaire à l'endomètre en coupes fines, centrées sur l'endomètre (petit FOV)
  - axiale T2 jusqu'aux veines rénales (préciser si veine rénale G rétro aortique pour le curage éventuel)
  - diffusion axiale oblique ou sagittale
  - injection en sagittal puis axial ; perfusion pas très utile.
  - axiales T1 et T1 FAT SAT
  - diffusion axiale
  - diffusion B1000 centrée en coupes fines sagittales
  - boîte 3D T1 fat sat après gadolinium
  - coupes sagittales T1 tardives
  - classification FIGO IRM

12. Classification FIGO 2023

Stade I	**Tumeur limitée au corps utérin**
IA	Maladie limitée à l'endomètre OU type histologique non agressif, c'est-à-dire endométrioïde de bas grade, avec envahissement de moins de la moitié du myomètre sans envahissement de l'espace lymphovasculaire (LVSI) ou atteinte focale OU maladie de bon pronostic
IA1	Type histologique non agressif limité à un polype de l'endomètre OU confiné à l'endomètre
IA2	Types histologiques non agressifs envahissant moins de la moitié du myomètre sans LVSI ou LVSI focale (<5)
IA3	Carcinomes endométrioïdes de bas-grade limité à l'utérus et à l'ovaire
IB	Types histologiques non agressifs avec envahissement de la moitié du myomètre ou plus, sans LVSI ou LVSI focale (<5)
IC	Types histologiques agressifs limité à un polype de l'endomètre OU confiné à l'endomètre
Stade II	**Tumeur envahissant le stroma cervical avec envahissement extra-utérin OU avec LVSI substantielle OU types histologiques agressifs avec atteinte du myomètre**
IIA	Type histologique non agressif avec envahissement du stroma cervical
IIB	Type histologique non agressif avec LVSI substantielle (≥ 5)
IIC	Types histologiques agressifs avec n'importe quelle implication du myomètre
Stade III	**Extensions locales et/ou régionales de n'importe quel sous-type histologique**
IIIA	Envahissement tumoral de la séreuse du corps utérin et/ou de l'annexe (extension directe ou métastatique)
IIIA1	Envahissement de l'ovaire et de la trompe utérine (sauf si les critères IA3 sont remplis)
IIA2	Implication de la sous-séreuse utérine et/ou de l'annexe (extension directe ou métastatique)
IIIB	Métastase ou envahissement direct du vagin et/ou du paramètre ou du péritoine pelvien
IIIB1	Métastase ou envahissement direct du vagin et/ou du paramètre
IIIB2	Métastase dans le péritoine pelvien
IIIC	Métastase dans les ganglions lymphatiques pelviens ou para-aortiques
IIIC1	Atteinte des ganglions lymphatiques pelviens i. micrométastase (0,2-2mm et ou >200 cellules) ii. macrométastase (≥ 2mm)
IIIC2	Atteintes des ganglions lymphatiques para-aortiques jusqu'aux vaisseaux rénaux, avec ou sans atteinte des ganglions pelviens i. micrométastase (0,2-2mm et ou >200 cellules) ii. macrométastase (≥ 2mm)
Stade IV	**Envahissement à la muqueuse vésicale et/ou intestinale et/ou métastases à distance**
IVA	Envahissement à la muqueuse vésicale et/ou intestinale
IVB	Métastase dans le péritoine abdominal au-delà du pelvis
IVC	Métastases à distance incluant les métastases à n'importe quel ganglion lymphatique intra- ou extra-abdominal au-dessus des vaisseaux rénaux, poumons, foie, cerveau ou os

13. Essais cliniques

Mises à jour via le site HECTOR (Hébergement des essais cliniques et thérapeutiques en oncologie régional) :
http://hector-essais-cliniques.fr

- **DOMENICA :** Etude randomisée de phase III comparant le Dostarlimab à la chimiothérapie par platine en 1ère ligne chez les patientes présentant un cancer de l'endomètre avancé ou métastatique, avec une anomalie de réparation de l'ADN (déficit MMR)
  - Statut : Ouvert (20-06-2022 - 31-01-2025)
  - Promoteur : ARCAGY - GINECO
- **ROCSAN :** Étude de phase II/III, randomisée, multicentrique évaluant le TSR-042 (anti-PD-1 mAb) associé au Niraparib versus le Niraparib seul comparé à la chimiothérapie chez des patientes atteintes d'un carcinosarcome métastasique ou en récidive de l'ovaire ou de l'endomètre après une chimiothérapie de première intention
  - Statut : Ouvert (15-07-2020 - 30-06-2026)
  - Promoteur : Arcagy
- **AMBU-ENDO :** Etude multicentrique, prospective et randomisée évaluant le coût-utilité, la sécurité et la faisabilité de la prise en charge en ambulatoire par rapport à un circuit traditionnel des patientes présentant un cancer de l'endomètre
  - Status : Ouvert (27-06-2019 - 01-08-2021)
  - Promoteur : Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
- **EXOMA :** Etude exploratoire visant à évaluer l'impact d'une analyse du profil génétique par la technique « Next Generation sequencing » (NGS) à haut débit sur la décision thérapeutique chez des patients ayant une tumeur solide
  - Statut : Ouvert (12-05-2016 - 26-06-2021)
  - Promoteur : Centre Georges François Leclerc
- **GINECO-EN106 – ENDOVIE :** Etude de cohorte rétrospective évaluant les caractéristiques démographiques, tumorales et thérapeutiques des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé, récidivant ou métastatique.
  - Statut : Ouvert (01-04-2022 - 30-09-2022)
  - Promoteur : ARCAGY-GINECO
- **UTOLA :** Etude de phase II randomisée comparant l'efficacité de l'olaparib en phase de maintenance avec celle d'un placebo chez des patientes ayant un carcinome de l'endomètre sensible au platine, de stade avancé ou métastatique, traité précédemment par un sel de platine en association avec un taxane.
  - Status : Ouvert (15-09-2018 - 31-12-2022)
  - Promoteur : Association de Recherche sur les CAncers dont GYnécologiques (ARCAGY)

14. Bibliographie

- Ballester M, Dubernard G, Lécuru F, Heitz D *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.
- Bollineni VR, Ytre-Hauge S, Bollineni-Balabay O, Salvesen HB *et al.*
  High Diagnostic Value of 18F-FDG PET/CT in Endometrial Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature.
  J Nucl Med. 2016 ; 57 : 879-85.
- Bosse T, Peters EE, Creutzberg CL, Jürgenliemk-Schulz IM *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.
- Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML *et al.*
  Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma.
  Lancet. 2000 ; 355 : 1404-11.
- Creutzberg CL, van Putten WL, Wárlám-Rodenhuis CC, van den Bergh AC *et al.*
  Outcome of high-risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: the Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial.
  J Clin Oncol. 2004 ; 22 : 1234-41.
- De Boer SM, Powell ME, Mileshkin L, Katsaros D *et al.*
  Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial.

Lancet Oncol. 2018 ; 19 : 295-309

- Harkenrider MM, Martin B, Nieto K, Small C *et al.*
  Multi-institutional Analysis of Vaginal Brachytherapy Alone for Women With Stage II Endometrial Carcinoma.
  Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018 ; 101 : 1069-1077.
- Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ, Boggess JF*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
- Matei D, Filiaci V, Randall ME, Mutch D et al.
  Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer.
  N Engl J Med. 2019 ; 380 : 2317-2326.
- Matsuo K, Yabuno A, Hom MS, Shida M *et al.*
  Significance of abnormal peritoneal cytology on survival of women with stage I-II endometrioid endometrial cancer.
  Gynecol Oncol. 2018 ; 149 : 301-309.
- Nout RA, Smit VT, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM 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.
- Olawaiye A, Boruta DM 2nd.
  Management of women with clear cell endometrial cancer : a Society of Gynecologic Oncology (SGO) review.
  Gynecol Oncol. 2009 ; 113 : 277-83.
- Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS, von Gruenigen V *et al.*
  Phase III Trial: Adjuvant Pelvic Radiation Therapy Versus Vaginal Brachytherapy Plus Paclitaxel/Carboplatin in High-Intermediate and High-Risk Early Stage Endometrial Cancer.
  J Clin Oncol. 2019 ; 37 : 1810-1818.
- Rodolakis A, Scambia G, Planchamp F, et al.
  ESGO/ESHRE/ESGE Guidelines for the fertility-sparing treatment of patients with endometrial carcinoma
  Facts Views Vis Obgyn. 2023 ; 15(1) : 10.52054/FVVO.14.4.054.
- Scholten AN, van Putten WL, Beerman H, Smit VT,
  Postoperative radiotherapy for Stage 1 endometrial carcinoma: long-term outcome of the randomized PORTEC trial with central pathology review.
  Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;63:834-8.
- Sorbe B, Nordström B, Mäenpää J, Kuhelj J *et al.*
  Intravaginal brachytherapy in FIGO stage I low-risk endometrial cancer: a controlled randomized study.
  Int J Gynecol Cancer. 2009 ; 19 : 873-8.
- van den Heerik ASVM, Horeweg N, de Boer SM, Bosse T, Creutzberg CL.
  Adjuvant therapy for endometrial cancer in the era of molecular classification: radiotherapy, chemoradiation and novel targets for therapy.
  Int J Gynecol Cancer. avr 2021;31(4):594-604.