



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2014

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Prise en charge et facteurs de risque de récurrence des carcinomes endométriaux
de l'endomètre de stade FIGO I
de bas risque et risque intermédiaire:
à propos d'une étude rétrospective de 153 cas de 1997 à 2009.**

Présentée et soutenue publiquement le 2 avril 2014 à 16 heures
au Pôle Recherche
Par Kathleen Thibouw - Solivérès

JURY

Président : Monsieur le Professeur Eric Lartigau

Assesseurs : Monsieur le Professeur Mohamed Hebbar
Monsieur le Professeur Pierre Collinet
Monsieur le Docteur Fabrice Narducci

Directeur de Thèse: Monsieur le Docteur Fabrice Narducci

Avertissement

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :
celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

Table des matières

RESUME	1
INTRODUCTION	3
MATERIELS ET METHODES	5
RESULTATS.....	8
DISCUSSION	28
CONCLUSION	35
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	37

RESUME

Contexte : La prise en charge précoce de l'adénocarcinome endométrioïde de l'endomètre est de bon pronostic. Pour les stades I, des sous-groupes de risque de récurrence ont été définis en fonction de l'invasion myométriale, du grade histologique et de la présence d'emboles. Cependant, 6% des bas risques et des risques intermédiaires récidivent. Cette étude analyse la prise en charge et les facteurs de risque de récurrence de ces 2 sous-groupes.

Méthode : De 1997 à 2009, toutes les patientes opérées d'un adénocarcinome endométrioïde de bas risque ou de risque intermédiaire de récurrence ont été incluses. A partir de la base de données Clinsight nous avons colligé les données pré-opératoires, chirurgicales, anatomopathologiques et thérapeutiques de chaque patiente. Des critères cliniques et anatomopathologiques ont été corrélés à la survie globale, spécifique et spécifique sans récurrence pour déterminer des facteurs de risque de récurrence.

Résultats : 153 patientes ont été incluses dans notre étude : 120 présentaient un adénocarcinome endométrioïde de stade I à bas risque et 33 un adénocarcinome endométrioïde de risque intermédiaire. Lors de la chirurgie première, 64.7% des patientes ont eu une lymphadénectomie pelvienne. Il a été décidé d'une radiothérapie pelvienne adjuvante pour 12.4% des patientes et d'une curiethérapie de la tranche vaginale pour 42.5% des cas. La survie globale à 5 ans de notre population est de 89.8%, avec un taux de survie spécifique de 96.3%. 7% (10/153) de la population suivie a récidivé. Sur les 10 patientes ayant récidivé, une présentait une récurrence locale, 2 des récurrences loco régionales (une est décédée de cette évolution) et 7 des récurrences métastatiques (5 sont décédées de la maladie). Concernant les caractéristiques cliniques et anatomopathologiques testées, il n'a pas été retrouvé de facteurs

améliorant significativement la survie spécifique et la survie spécifique sans récurrence. La lymphadénectomie pelvienne (HR=0.28-0.05-1.55, p=0.15) et la radiothérapie pelvienne (HR=1.3, 0.15-11.2, p=0.81) n'avaient pas d'impact dans cette population sur la survie spécifique.

Conclusion : Les adénocarcinomes endométrioïdes de l'endomètre de bas risque et de risque intermédiaire ont un faible taux de récurrence à 5 ans. Cependant sur l'ensemble des récurrences, le taux de métastases reste élevé. La lymphadénectomie pelvienne et la radiothérapie pelvienne adjuvante ne diminuent pas le risque de récurrence et n'améliorent pas la survie spécifique.

INTRODUCTION

Le cancer de l'endomètre est le cancer le plus fréquent chez la femme dans les pays développés. Son incidence en hausse s'explique par l'augmentation de l'obésité, facteur de risque principal de survenue d'un cancer de l'endomètre (15% de prévalence de l'obésité en 2012 en France, dont la plus haute dans le Nord-Pas de Calais à 21,3%) (1–3) et l'allongement de l'espérance de vie, l'âge médian de survenue du cancer de l'endomètre étant de 63 ans (4).

Sur le plan histologique, l'adénocarcinome endométrioïde est le plus fréquent, 80% des cancers de l'endomètre (5).

Les manifestations cliniques à type de métrorragies post ménopausiques apparaissent très tôt dans la maladie. 75 % des cancers de l'endomètre sont donc diagnostiqués au stade I (6), définis par une tumeur limitée au corps utérin (7). 3 sous groupes ont été définis dans les stades I en fonction du risque de récurrence : bas risque (tumeur de grade 1 ou 2 et infiltrant moins de 50% du myomètre), risque intermédiaire (tumeur de grade 1 ou 2 et infiltrant plus de 50% du myomètre ou de grade 3 et infiltrant moins de 50% du myomètre) (8).

RISQUE BAS	RISQUE INTERMÉDIAIRE	RISQUE ÉLEVÉ
Stades IA/T1a, grade 1 ou 2	Stade IA/T1a, grade 3 Stade IB/T1b, grade 1 ou 2	Stade IB/T1b, grade 3 Stade IA-B/T1 (type 2 histologique) Stade I/T1 présentant des embolies lymphatiques

Si les carcinomes endométrioïdes au stade I se révèlent de bon pronostic avec un taux de survie à 5 ans de 75% à 85% en fonction des études (5,9,10). On estime à moins de 10% le nombre de récurrences des cancers de stade I de bas risque et de risque intermédiaire. (10,11).

Les recommandations de l'ESMO et de l'Inca 2010 redéfinissent l'ensemble de la prise en charge du cancer de l'endomètre en fonction des stades de la classification FIGO 2009 (8,12). Dans les stades I, le traitement initial des cancers de l'endomètre est chirurgical et comporte une hystérectomie totale associée à une salpingo - ovariectomie bilatérale. Les indications de la lymphadénectomie pelvienne et du traitement adjuvant sont déterminées en fonction du risque de récurrence. Pour les bas risques et les risques intermédiaires, les recommandations françaises ne retiennent pas l'indication d'une lymphadénectomie pelvienne systématique qui n'a pas montré dans ces 2 groupes un impact sur la survie globale dans 2 essais récents randomisés (5,13).

Notre étude essentiellement observationnelle a pour but d'évaluer nos pratiques et le devenir des patientes dans une population de 1997 à 2009 présentant un adénocarcinome endométrioïde de stade I de bas risque et de risque intermédiaire traitées dans un centre de lutte contre le cancer. Par la suite, nous avons essayé de déterminer des facteurs de récurrence des cancers de stade I de bas risque et risque intermédiaire.

MATERIELS ET METHODES

Nous avons réalisé une étude rétrospective de février 1997 à janvier 2010 au Centre de lutte contre le cancer Oscar Lambret à partir de la base de données des cancers de l'endomètre. Afin d'avoir un recul suffisant pour le suivi oncologique et d'étudier la prise en charge des patientes avant les recommandations de l'Inca 2010, nous avons inclus les patientes jusqu'au début 2010. Initialement, toutes les tumeurs avaient été classées à partir de la classification FIGO 1989 (14) sur pièce d'hystérectomie. Nous avons donc reclassé les tumeurs en fonction de la classification FIGO 2009 (7) afin d'être plus clairs et de pouvoir nous comparer aux pratiques actuelles.

Les critères d'inclusion étaient : les patientes présentant un adénocarcinome endométrioïde de l'endomètre de stade I (FIGO 2009) de bas risque (IA G1 ou 2 et absence d'emboles) et de risque intermédiaire (IAG3, IBG12 et absence d'emboles) opérées de 1997 à 2009 (8). Les critères d'exclusion étaient : toute patiente avec une histologie différente d'adénocarcinome endométrioïde de l'endomètre (carcinosarcome, carcinomes séreux et à cellules claires), les patientes avec un adénocarcinome endométrioïde de l'endomètre au stade I et de haut risque (stade I avec emboles lymphatiques et les stades Ib, grade 3) ou de stade FIGO II à IV (FIGO 2009), toute patiente traitée pour un cancer de l'endomètre non opéré, et toute patiente avec un deuxième cancer infiltrant concomitant.

Pour toutes les patientes, le traitement initial était chirurgical comportant une hystérectomie totale, une annexectomie bilatérale complétées d'une lymphadénectomie pelvienne en fonction des recommandations de l'époque et du chirurgien (15). La nécessité d'un traitement

adjuvant était décidée en réunion pluridisciplinaire et était déterminée en fonction de l'examen anatomopathologique définitif et des recommandations de 2001 (16). Il pouvait comporter une curiethérapie de la tranche vaginale, une radiothérapie pelvienne ou les deux traitements associés.

De la base de données des cancers de l'endomètre, les variables suivantes ont été extraites : les caractéristiques générales des patientes, le type de traitement chirurgical réalisé et les complications associées, le traitement adjuvant et le suivi à 5ans. Les complications ont été divisées en deux groupes :

les complications précoces : complications survenant dans le premier mois qui suit la chirurgie (J0 – J 30).

les complications tardives : complications survenant plus d'un mois après l'intervention (>J30).

Nous avons ensuite comparé les groupes « sans récurrence » et « avec récurrence » pour nous permettre de mettre en évidence l'existence ou non de facteurs de risque de récurrence. Les facteurs étudiés sont : l'âge de la patiente, l'indice de masse corporelle, la taille tumorale, la réalisation ou non d'une lymphadénectomie pelvienne, le grade histologique, l'invasion du myomètre, le traitement adjuvant.

L'analyse statistique a été effectuée avec le logiciel Stata v11.2 (StataCorp. 2009. Stata Statistical Software: Release 11. College Station, TX: StataCorp LP). Les caractéristiques des patients sont présentées avec les méthodes classiques de la statistique descriptive : fréquences et pourcentage pour les variables catégorielles ; médianes, valeurs extrêmes, moyennes et écart-types pour les variables continues. Une valeur de $p < 0.05$ a été considérée comme statistiquement significative. La survie globale et la survie sans récurrence sont estimées par la

méthode de Kaplan-Meier en tenant compte des délais depuis la date de chirurgie. La survie globale est calculée en considérant le temps jusqu'au décès de toute cause, les patients en vie sont censurés à la date des dernières nouvelles. La survie spécifique est calculée en considérant le temps jusqu'au décès de progression, les patients en vie sont censurés à la date des dernières nouvelles. La survie sans récurrence est calculée en considérant le temps jusqu'à la récurrence ou jusqu'au décès de toute cause, les patients vivants sans récurrence sont censurés à la date des dernières nouvelles.

L'association entre la survie et les caractéristiques des patients est étudiée à l'aide du test du logrank en analyse univariée ; l'estimation des hazard ratios et l'analyse multivariée sont effectuées à l'aide du modèle de Cox.

Les données sont issues de la base de données Endomètre développée à l'aide de Clinsight (ENNOV), qui est un progiciel conçu pour la gestion globale des études cliniques et répondant aux exigences réglementaires liées à ce type d'étude.

Cette étude a répondu aux critères éthiques du département d'onco-gynécologie du CLCC Oscar Lambret de Lille.

RESULTATS

A partir de la base de données sur les cancers de l'endomètre Clinsight, 201 patientes répondaient aux critères d'inclusion. Après listing des types histologiques, une patiente présentait une histologie mixte avec une tumeur mixte müllérienne maligne. Elle a donc été exclue. Parmi les 200 patientes restantes, 45 patientes étaient classées à haut risque de récurrence par la présence à l'examen anatomopathologique définitif d'embolies vasculaires ou d'un stade Ib, grade 3. Ces 45 patientes ont également été exclues.

155 patientes présentaient un carcinome endométrioïde de l'endomètre de bas risque et de risque intermédiaire. Deux de ces patientes avaient un carcinome infiltrant ovarien associé et de découverte concomitante. Elles ont été exclues de notre étude.

153 patientes ont donc été incluses de 1997 à 2009. Parmi ces patientes, 120 étaient classées dans le groupe à bas risque de récurrence et 33 étaient dans le groupe à risque intermédiaire de récurrence.

Les caractéristiques cliniques et anatomopathologiques sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et anatomopathologiques des patientes opérées pour un adénocarcinome endométrioïde de l'endomètre au stade FIGO I de bas risque et risque intermédiaire.

	N=153 (%)	Médiane
Age (années)		62 (34-87)
IMC (kg/m ²)		29 (15.6-62.4)
<30	82 (55.0)	
30-40	41 (27.5)	
≥40	26 (17.5)	
Grade		
G1	90 (59)	
G2	57 (37)	
G3	6 (4)	
Invasion myométriale		
< 50%	126 (82.4)	
≥50%	27 (17.6)	
Taille tumorale (mm):		29.5 (0-100)
≤ 20 mm	38 (31)	
> 20mm	84 (69)	
non connue	31	
Groupes à risque de récurrence		
Bas risque	120 (78.4)	
Risque intermédiaire	33 (21.6)	

Cent quarante-six patientes (96.7%) ont eu une biopsie d'endomètre dans le cadre du bilan pré-opératoire. Pour les sept cas restants, la biopsie n'a pas été réalisée pour des difficultés techniques, ou par la découverte fortuite d'un adénocarcinome endométrioïde sur pièce d'hystérectomie.

83% des patientes (127/153) ont bénéficié d'une IRM pelvienne pré-opératoire. Dans les 120 cas de bas risque, 83 patientes étaient classées en stade Ia apparent sur les 97 IRM où l'invasion myométriale était évaluée, soit 85.6%. Dans le groupe à risque intermédiaire, il y a une sous évaluation de l'invasion myométriale pour 32% des patientes (8/25) ayant eu une IRM. Les tableaux 2 et 3 exposent l'invasion myométriale à l'IRM pré opératoire par rapport à l'invasion myométriale à l'examen anatomopathologique définitif.

Tableau 2 : Croisement des résultats de l'invasion du myomètre à l'IRM pré-opératoire par rapport à l'examen anatomopathologique définitif des patientes opérées pour un adénocarcinome endométrioïde de l'endomètre au stade FIGO I de bas risque.

Invasion du myomètre Bas risque	Histologie définitive <50%
IRM	
<50%	83 (85.6%)
>50%	14 (14.4%)
Manquant	23

Tableau 3 : Croisement des résultats de l'invasion du myomètre à l'IRM pré-opératoire par rapport à l'examen anatomopathologique définitif des patientes opérées pour un adénocarcinome endométrioïde de l'endomètre au stade FIGO I de risque intermédiaire.

Invasion du myomètre Risque intermédiaire	Histologie définitive	
	<50%	>50%
IRM		
<50%	6 (24%)	8 (32%)
>50%	0 (0.0%)	11 (44%)
Manquant	0	8

Pour 14,4% (18/153) des 153 patientes, il était retrouvé des adénopathies pelviennes, iliaques ou lombo aortiques sur l'IRM pré-opératoire mais cela n'a pas été confirmé à l'histologie définitive.

La médiane du délai de la prise en charge entre la biopsie d'endomètre et la chirurgie est de 1.4 mois avec des valeurs extrêmes entre 0.5-3.5 mois.

Les voies d'abord chirurgicales premières étaient : la coelioscopie n=98 (64%), la laparotomie n=38 (25%) et la voie vaginale n=17 (11%). Les indications de laparotomie première sont décrites dans le tableau 4.

Il y a eu 7 laparoconversions sur 98 patientes ayant eu une coelioscopie première (7.2%) : 3 cas d'utérus volumineux, polyfibromateux, 1 cas d'adhérences multiples, 1 cas d'échec d'annexectomie par voie vaginale, 1 cas de filière vaginale étroite associée à une obésité et 1 cas de plaie sigmoïdienne per coelioscopie.

Tableau 4 : Indications de laparotomie première chez les patientes opérées pour un adénocarcinome endométrioïde de l'endomètre au stade FIGO I de bas risque et risque intermédiaire (n=38 laparotomies sur 153 cas, 25%).

Cause	N=38 (%)
Voie d'abord classique (*)	5(13.2)
Antécédent de laparotomie	8 (21.1%)
Stadification d'une tumeur de l'ovaire	4 (10.5%)
Stadification du cancer endométrial potentiellement évolué:	8 (21.1%)
- Suspicion atteinte séreuse	2
- Adénopathies suspectes	3
- Lésion proche de la séreuse	2
- Carcinome séreux à la biopsie pré-opératoire	1
Difficulté technique :	12 (31.5%)
- Obésité	1
- Volumineux utérus	8
- Vagin étroit	3
Pathologie associée (éventration)	1 (2.6%)

*réalisation de laparotomie de manière systématique avant essor de la coelioscopie.

Le tableau 5 résume la prise en charge des patientes par sous-groupes de risque de récurrence.

149 patientes (97.4%) ont eu une hystérectomie associée à une annexectomie bilatérale. Une hystérectomie élargie avec annexectomie bilatérale a été réalisée chez 2 patientes et 2 patientes ont eu une hystérectomie sans annexectomie. Pour les deux hystérectomies élargies, l'indication retenue était pour l'une une suspicion d'envahissement cervical à l'IRM et pour l'autre une suspicion d'envahissement de la séreuse au niveau isthmique. Cela n'a pas été confirmé à l'histologie définitive. Les deux hystérectomies sans annexectomie ont été réalisées par voie vaginale. Les annexes étaient inaccessibles par voie basse et ont donc été

laissées en place. Les patientes n'ont pas été réopérées par la suite pour l'exérèse des annexes et n'ont pas, par ailleurs, présenté de récurrence de cancer de l'endomètre.

La durée de l'intervention était pour la population globale (calculée sur 58 cas) de 165 min (70-330).

64.7% (99/153) des patientes ont eu un curage pelvien :

- 62.5% chez les patientes à bas risque de récurrence.
- 72,7% chez les patientes à risque intermédiaire.

A l'examen anatomopathologique, le nombre total médian de ganglions pelviens analysés était de 15 (1-33) avec un nombre médian similaire de 8 ganglions (1-33) quel que soit le côté du curage.

Trois patientes dans le groupe à bas risque de récurrence ont eu un curage lombo aortique. Deux curages lombo aortiques ont été réalisés pour des diagnostics de carcinome séreux à la biopsie d'endomètre pré-opératoire et un pour une suspicion d'atteinte de la séreuse et suspicion d'envahissement ganglionnaire aortique. A l'histologie définitive les carcinomes séreux ou l'envahissement ganglionnaire aortique n'ont pas été confirmés. Aucun curage lombo aortique n'a été réalisé chez les patientes à risque intermédiaire.

Aucune patiente ne présentait de résidu macroscopique en fin d'intervention.

Huit patientes ont présenté des complications per-opératoires : 5 plaies vésicales, 2 plaies intestinales et une plaie de la veine obturatrice gauche.

Tableau 5 : Prise en charge chirurgicale et résultats anatomopathologiques par sous-groupe de risque de récurrence des patientes opérées pour un adénocarcinome endométrioïde de l'endomètre au stade FIGO I.

	Bas risque	Risque intermédiaire
	N= 120	N= 33
	(%)	(%)
<hr/>		
Hystérectomie + annexectomie :		
simple	118 (98.3)	31 (93.9)
élargie	0 (0)	2 (6.1)
Hystérectomie seule	2 (1.7)	0 (0)
Curage pelvien	75 (62.5)	24 (72.7)
Nombre de ganglions gauches	8.2+/- 4.5	8.6+/-5.5
Nombre de ganglions droits	7.9+/- 3.7	9.7+/-7.2
Curage lombo aortique	4 (3.4)	0 (0)
Nombre de ganglions	13.5+/-11.3	
Invasion myométriale		
< 50%	120 (100)	6 (18.2)
≥ 50%	0 (0)	27 (81.8)
Grade histologique		
G1	76 (63.3)	14 (42.4)
G2	44 (36.7)	13 (39.4)
G3	0	6 (18.2)
Complications per opératoires	6 (5)	2 (6.1)
Complications post opératoires		
Précoces	8 (7.1)	1 (3.1)
Tardives	9 (7.6)	3 (8.8)

La durée d'hospitalisation était en moyenne de 5 jours (+/-5.5). Le taux global de complications post-opératoires est de 13.7% (21/153). Les complications précoces et tardives sont regroupées dans les tableaux 6 et 7 selon la classification de Clavien et Dindo.

Tableau 6 : Description des complications post-opératoires précoces (0 à 30 jours) selon la classification de Clavien et Dindo des patientes opérées pour un adénocarcinome endométrioïde de l'endomètre au stade FIGO I de bas risque et risque intermédiaire (n=9/153, 5.9%).

Types de complications	N=153
Clavien I :	2/153 (1.3%)
Difficulté de cicatrisation	1
Petite désunion vaginale (cicatrisation dirigée)	1
Clavien II :	4/153 (2.6%)
Infection urinaire basse	1
Ulcère gastroduodénal	1
Complication thrombo embolique (TVP + AVC) post laparotomie	1
Hyperthermie	1
Clavien IIIa	0
Clavien IIIb :	3/153 (2%)
Rectorragies (exploration par coloscopie)	1
Abcès paroi post laparotomie	1
Désunion vaginale	1

Tableau 7: Description des complications post-opératoires tardives (> J30) selon la classification de Clavien et Dindo des patientes opérées pour un adénocarcinome endométrioïde de l'endomètre au stade FIGO I de bas risque et risque intermédiaire (n=12/153, 7.8%).

Types de complications	N=153
Clavien I :	9/153 (5.9%)
Lymphoedème	8
Lymphocèle pelvienne	1
Clavien II :	1/153 (0.7%)
Impériosité mictionnelle	1
Clavien IIIa	0
Clavien IIIb:	2/153 (1.3%)
Eventration post laparotomie	1
Lymphocèle surinfectée drainée (abcès diverticulaire : colostomie transverse)	1

L'étude de facteurs de risque de complications per-opératoires ne retrouvait pas d'association

significative concernant la voie d'abord, l'indice de masse corporelle, les curages pelviens.

Concernant les complications post-opératoires globales, le taux de complications post-opératoires diffère significativement selon la voie d'abord ($p=0.041$). Le taux de complications est significativement plus élevé chez les patients ayant eu une laparotomie (26% (9/35) pour les laparotomies vs 8% (9/109) pour les autres voies, $p=0.015$). Cette différence significative est également retrouvée en regardant les complications de grade 2 et plus selon Clavien et Dindo, complications nécessitant une prise en charge médicale ou chirurgicale. Le taux de complications est significativement plus élevé chez les patientes ayant eu une laparotomie (14% (5/35) vs 4% (4/109) pour les autres voies, $p=0.039$).

10 patientes (7%) ont présenté des complications post-opératoires à type de lymphoedèmes ou de lymphocèles. Sur ces 10 patientes, 9 ont eu un curage pelvien. L'association entre ce type de complications et la réalisation d'un curage pelvien est non significative.

Sur l'ensemble de la population, 12.4% ont bénéficié d'une radiothérapie pelvienne adjuvante :

- 16 patientes (48.5%) dans le groupe à risque intermédiaire ont eu un traitement par radiothérapie pour :

Invasion > 50% du myomètre + atteinte isthmique: 5cas.

Invasion > 50% : 7 cas

Lésion de grade histologique 3 : 3cas

Stade IIa (FIGO 1988) : 1cas.

- Dans le groupe à bas risque de récurrence, une radiothérapie pelvienne a été réalisée chez 3 patientes (2.5%) pour :

Stade IIa (FIGO 1988): 2 cas.

Atteinte isthmique : 1 cas.

Une curiethérapie de la tranche vaginale a été effectuée chez 42.5% de la population (65/153) :

- 34.2% (41/120) des patientes du groupe à bas risque de récurrence.
- 75.0% (24/33) des patientes à risque intermédiaire de récurrence.

Pour la population globale, le suivi médian est de 59 mois (0.5- 156 mois). Le devenir des patientes est exposé dans le tableau 8.

Tableau 8 : Devenir des patientes et localisation des récurrences par sous-groupes de risque de récurrence des patientes opérées pour un adénocarcinome endométrioïde de l'endomètre au stade FIGO I.

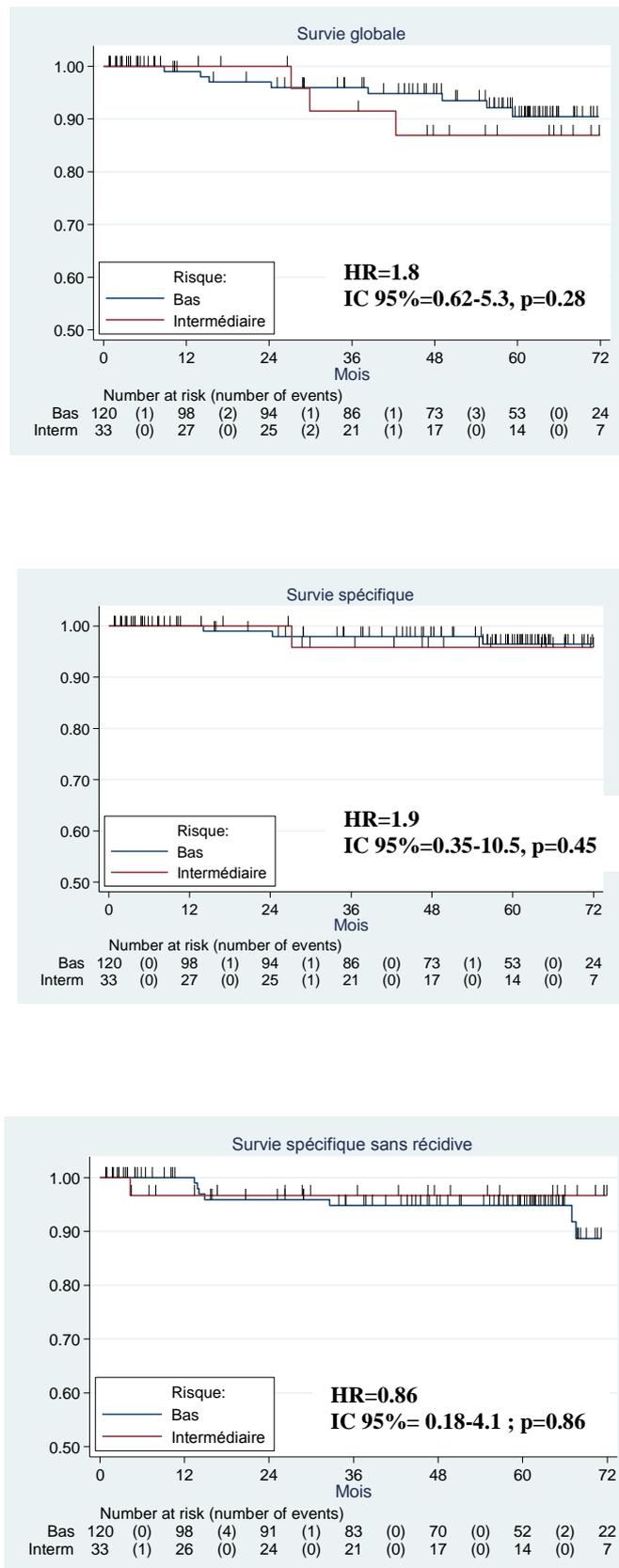
	Bas risque N= 120 (%)	Risque intermédiaire N= 33 (%)	Population globale N=153 (%)
Etat du patient :			
- Vivant	104 (86.7)	24 (72.7)	128 (83.7)
- Décédé	10 (8.3)	5 (15.2)	15 (9.8)
- Perdu de vue	6 (5.0)	4 (12.1)	10 (6.5)
Décès par progression de la maladie :			
- Oui	4 (3.3)	2 (6.1)	6 (3.9)
- Non	6 (5.0)	3 (9.1)	9 (5.9)
Récurrence	8/114 (7.0)	2/29 (6.9)	10/143 (7.0)
Type de récurrence :			
Locale	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.7)
Locorégionale	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (1.4)
Métastatique	5 (4.4)	2 (6.9)	7 (4.9)

Dans la population globale, la survie globale à 5 ans est de 89.8% (82.1-94.3%) et la survie spécifique de 96.3% (90.3-98.6%). Sur l'ensemble des décès, 2/3 de la population est décédée de mort naturelle : 9 patientes (5.9%) sont décédées de mort naturelle et 6 (3.9%) patientes sont décédées suite à la maladie sur un suivi de 5 ans.

Dans la figure 1, les courbes de Kaplan-Meier exposent la survie globale, la survie spécifique

et la survie spécifique sans récurrence des deux sous-groupes. Quelque soit le type de survie, on ne retrouve pas de différence significative entre les 2 groupes.

Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier comparant les deux sous-groupes de risque de récurrence selon les différents types de survie.



Dix patientes ont présenté une récurrence du cancer de l'endomètre, soit 7% des patientes qui ont eu un suivi à 5 ans. Le tableau 9 décrit chaque cas de récurrence. 70% (7/10) des patientes ayant récidivé ont présenté une dissémination métastatique. Sur ces 7 patientes, 5 sont décédées de cette évolution carcinologique.

Dans le groupe à bas risque de récurrence, on retrouvait 8 récurrences.

- Une patiente a présenté une récurrence du fond vaginal, 14 mois après la fin du traitement.

Deux récurrences locorégionales ont été diagnostiquées dans ce groupe :

- Une récurrence de la cloison recto sigmoïdienne, 57 mois après la fin du traitement.
- Une récurrence par un envahissement ganglionnaire pelvien, 69 mois après la fin du traitement.

Les 5 autres récurrences se révélaient être de localisation métastatique :

- Deux patientes présentaient des métastases hépatiques, 1 an environ après l'arrêt du traitement.
- Une patiente présentait une récurrence lombo aortique 68 mois après la fin du traitement. Cette patiente avait bénéficié d'un curage lombo aortique initial sans envahissement ganglionnaire au définitif pour un adénocarcinome séreux à la biopsie d'endomètre.
- Une patiente a récidivé en lombo aortique 34 mois après l'arrêt du traitement. L'adénocarcinome endométrioïde avait été découvert de manière fortuite au cours d'une hystérectomie pour métrorragies. Au bilan initial, l'IRM ne montrait pas d'adénopathie et la biopsie d'endomètre était négative. Les curages pelviens n'avaient donc pas été réalisés en première intention.

- Une patiente était en carcinose péritonéale, 10 mois après la fin du traitement.

Dans le groupe à risque intermédiaire de récurrence, une patiente présentait une double localisation avec un envahissement ganglionnaire pelvien et lombo aortique à 5 mois de la fin du traitement. Elle n'avait pas bénéficié de curages pelviens. L'autre patiente a récidivé de manière métastatique par un envahissement ganglionnaire lombo aortique. Cette récurrence a été diagnostiquée 67 mois après la fin du traitement. Les curages pelviens n'avaient pas été réalisés alors que l'IRM retrouvait des adénopathies pelviennes.

Ces récurrences ont été diagnostiquées pour 5 d'entre elles par des signes cliniques d'appel (œdème des membres inférieurs, thrombose veineuse profonde, algies). La récurrence vaginale a été diagnostiquée lors d'un examen clinique systématique. Ce sont les examens complémentaires systématiques (dosage du Ca 125, TDM abdomino pelvien à 5 ans) qui ont permis de faire suspecter ou de diagnostiquer une récurrence pour les 4 derniers cas.

Au total, sur les 10 récurrences, 4 patientes ont présenté une récurrence ganglionnaire pelvienne ou lombo aortique. Sur ces 4 patientes, une seule patiente présentait des adénopathies pelviennes à l'IRM pré-opératoire initiale mais l'indication de curage pelvien n'avait pas été retenue sans explication retrouvée dans le groupe à risque intermédiaire de récurrence.

Sur l'ensemble des récurrences, seulement 2 patientes avaient une biopsie discordante par rapport à l'examen anatomopathologique définitif (1.3%):

- Une patiente présentait un diagnostic de carcinome séreux à la biopsie pour lequel elle avait bénéficié de curages pelviens et lombo aortique.
- Une patiente présentait un carcinome endométrioïde de grade 3 se révélant être un carcinome endométrioïde de grade 1 au définitif.

Tableau 9: Caractéristiques cliniques et anatomopathologiques, prise en charge thérapeutique initiale, description des récurrences et devenir des 10 patientes ayant présenté une récurrence d'un adénocarcinome endométrioïde de bas risque ou de risque intermédiaire.

Cas	Age IMC (kg/m ²)	Stade FIGO	Grade histo	Taille T (mm)	Curage	Traitement adjuvant	Type récurrence	Délai ttt- récurrence (mois)	Traitement récurrence	Décès lié à la maladie (Délai récurrence/décès ou censure)
1	60 30	Ia	1	25	Pelvien	Non	Fond vaginal	14	Chirurgie+RadioT	Non (69 mois)
2	77 37	Ia	2	25	Non	Non	ADP pelvienne	69	RadioT	Non (42 mois)
3	66 32	Ia	2	40	Pelvien	CurieT	Charnière recto sigmoïdienne	57	ChimioT +RadioT	Oui (11 mois)
4	61 24	Ia	1	NC	Non	Non	ADP aortique	34	Chirurgie+ ChimioT+RadioT	Oui (23 mois)
5	76 34	Ib	1	30	Non	Non	ADP précave	67	ChimioT	Oui (13 mois)
6	73 27	Ia	2	25	Pelvien et Lombo aortique	Non	ADP lombo aortique	68	RadiotT	Non (5 mois)
7	67 38	Ib	2	NC	Non	RadioT + CurieT	ADP pelvienne+ lombo A	5	ChimioT	Oui (22 mois)
8	70 25	Ia	1	25	Pelvien	Non	Hépatique	14	ChimioT	Oui (10 mois)
9	51 39	Ia	2	20	Pelvien	CurieT	Carcinose	10	ChimioT	Non (35 mois)
10	82 26	Ia	2	7	Non	Non	Hépatique	12	Non	Oui (2mois)

NC=non connu, ADP= adénopathie, RadioT=radiothérapie, CurieT=curiethérapie,ChimioT=chimiothérapie

En analyse univariée, aucune des variables testées comme facteur de risque n'a d'impact sur la survie spécifique, ni sur la survie spécifique sans récurrence. Les résultats de l'analyse univariée sont présentés dans le tableau 10 pour la survie globale, dans le tableau 11 pour la survie spécifique et dans le tableau 12 pour la survie spécifique sans récurrence. On retrouve une association entre l'âge \geq à 70 ans et la survie globale (HR=3.2, p=0.027). A 5ans , le taux de survie globale chez les patientes \geq 70 ans est de 80.7%, avec donc **une probabilité de décès de 19.3%**. En survie spécifique, le taux de survie à 5ans est de 97.1% pour les patientes \geq 70 ans soit un **risque de décès dû au cancer de 2.9%** pour ce groupe de patientes.

Tableau 10 : Valeur pronostique des critères cliniques, anatomopathologiques et thérapeutiques sur la **survie globale** pour les 153 patientes atteintes d'un adénocarcinome endométrioïde de bas risque et de risque intermédiaire.

Survie globale	Nombre de décès (toute cause)	Hazard Ratio	IC 95%	p-value
Age (années)				
<70 ans	7/110	1		
≥70 ans	8/43	3.2	(1.1-8.7)	0.027
IMC (kg/m²)				
Normal: <25	2/28	1		
Surpoids: 25-30	5/54	1.22	(0.23-6.3)	
Obésité: ≥30	8/67	1.60	(0.33-7.5)	0.79
Taille tumorale				
≤20 mm	3/38	1		
>20mm	8/84	1.3	(0.35-5.1)	0.67
Curage pelvien				
Non	9/54	1		
Oui	6/99	0.36	(0.13-1.02)	0.056
Invasion myomètre				
0 ou <50%	10/126	1		
>50%	5/27	2.1	(0.71-6.2)	0.18
Grade				
1	9/90	1		
2-3	6/63	0.83	(0.29-2.3)	0.73
Curiethérapie				
Non	10/87	1		
Oui	5/65	0.60	(0.20-1.77)	0.36
Radiothérapie				
Non	13/133	1		
Oui	2/20	1.0	(0.22-4.5)	0.98

Tableau 11 : Valeur pronostique des critères cliniques, anatomopathologiques et thérapeutiques sur la **survie spécifique** pour les 153 patientes atteintes d'un adénocarcinome endométrioïde de bas risque et de risque intermédiaire.

Survie spécifique	Nombre de décès de progression	Hazard Ratio	IC 95%	p-value
Age (années)				
<70 ans	4/110	1		
≥70 ans	2/43	1.5	(0.27-8.1)	0.65
IMC (kg/m²)				
Normal: <25	1/28	1		
Surpoids: 25-30	2/54	0.90	(0.08-10)	
Obésité: ≥30	3/67	1.12	(0.11-11)	0.97
Taille tumorale				
≤20 mm	1/38	1		
>20mm	3/84	1.6	(0.16-15)	0.70
Curage pelvien				
Non	4/54	1		
Oui	2/99	0.28	(0.05-1.55)	0.15
Invasion myomètre				
<50%	4/126	1		
>50%	2/27	2.2	(0.39-11.9)	0.37
Grade				
1	3/90	1		
2-3	3/63	1.14	(0.23-5.7)	0.88
Curiethérapie				
Non	4/87	1		
Oui	2/65	0.58	(0.11-3.2)	0.54
Radiothérapie				
Non	5/133	1		
Oui	1/20	1.3	(0.15-11.2)	0.81

Tableau 12 : Valeur pronostique des critères cliniques, anatomopathologiques et thérapeutiques sur la **survie spécifique sans récidive** pour les 153 patientes atteintes d'un adénocarcinome endométrioïde de bas risque et de risque intermédiaire.

Survie spécifique sans récidive	Nombre de récidive ou décès de progression/ total	Hazard Ratio	IC 95%	p-value
Age (années)				
<70 ans	6/110	1		
≥70 ans	4/43	1.9	(0.55-6.9)	0.30
IMC (kg/m²)				
Normal: <25	1/28	1		
Surpoids: 25-30	3/54	1.5	(0.16-14.7)	
Obésité: ≥30	6/67	2.9	(0.35-24)	0.46
Taille tumorale				
≤20 mm	2/38	1		
>20mm	6/84	1.4	(0.28-7.1)	0.67
Invasion myomètre				
0 ou <50%	8/126	1		
>50%	2/27	1.0	(0.22-4.8)	0.98
Grade				
1	4/90	1		
2-3	6/63	1.8	(0.52-6.5)	0.35
Curage pelvien				
Non	5/54	1		
Oui	5/99	0.55	(0.16-1.9)	0.34
Curiethérapie				
Non	7/87	1		
Oui	3/65	0.53	(0.14-2.1)	0.36
Radiothérapie				
Non	9/133	1		
Oui	1/20	0.72	(0.09-5.7)	0.76

DISCUSSION

Cette série, monocentrique et homogène, malgré son caractère rétrospectif, permet de faire le point sur les adénocarcinomes endométrioïdes de l'endomètre de bas risque et de risque intermédiaire qui atteignent une large proportion de patientes atteintes de cancer de l'endomètre.

Le traitement initial et le plus souvent final des cancers de l'endomètre de stade I est chirurgical. Le délai médian entre la biopsie d'endomètre et la chirurgie de nos patientes est de 1.4 mois. Elit et al a démontré qu'une prise en charge chirurgicale rapide après le diagnostic, entre 2 et 12 semaines, améliorerait la survie globale (17). L'IRM pré-opératoire est recommandée depuis 2010, cet examen étant supérieur dans l'évaluation des cancers de l'endomètre (18). Dans notre série débutée en 1997, 83% des patientes ont eu une IRM pré-opératoire et seulement 14.4% des cas ont eu une sous – évaluation de l'invasion du myomètre. Selon les études la sous-évaluation de l'infiltration myométriale est variable de 4% à 16%, (19,20).

Dans notre population, 64% des patientes ont bénéficié d'une coelioscopie alors que 25% des patientes ont eu une laparotomie d'emblée et le taux de laparoconversions était d'un peu plus de 7%. L'étude LAP2 randomisée de Walker et al rapportait un taux de conversion de 25.8% dont 14.6% pour mauvaise exposition et 4.1% pour raison carcinologique, la répartition du nombre de coelioscopies et de laparotomies étant similaire à notre étude (21). Les caractéristiques des 2 populations étaient comparables soit un BMI à 28 pour le groupe coelioscopie de Walker et al vs 29 pour notre série. Cependant notre série ne représentait que des stades I, ce qui n'est pas le cas de l'étude américaine (21).

La durée d'intervention de la chirurgie des stades I était de 165 min ce qui est comparable aux données de la littérature soit entre 130 min pour les laparotomies et 204 min pour les coelioscopies (21). Le nombre médian de ganglions pelviens prélevés était de 15. Ce chiffre est inférieur au nombre de ganglions pelviens prélevés dans l'étude LAP2 soit 17 mais les équipes transatlantiques comptent comme pelviens les ganglions entre les artères iliaques externe et interne et autour de l'artère iliaque commune (21). Le chiffre de référence de l'étude de Querleu et Leblanc sur 1000 lymphadénectomies rapportait 18 ganglions pelviens prélevés (à partir de la bifurcation interiliaque) (22). Cependant dans cette série française multicentrique il n'y avait que 18.2% de cancer de l'endomètre. Or pour un cancer de l'endomètre de stade I, nous avons l'habitude de ne réaliser qu'un prélèvement limité sous la veine iliaque externe ce qui explique probablement un chiffre un peu inférieur. Il est bien montré dans notre série qu'il n'y a pas de différence dans le nombre de ganglions prélevés selon le côté.

L'étude des complications de notre série a montré que la laparotomie engendrait une morbidité supérieure par rapport aux autres voies (26% (9/35 pour les laparotomies vs 8% (9/109) pour les autres voies) de manière significative. On retrouvait une différence significative pour les complications \geq au grade 2 de Clavien et Dindo (14% (5/35) pour les laparotomies vs 4% (4/109) pour les autres voies). Nos résultats sont comparables à l'étude LAP 2, avec la même proportion de patientes dans chaque groupe. Les auteurs concluaient que la coelioscopie diminuait les complications post-opératoires de \geq grade 2, la prise d'antalgiques et avait peu d'incidence sur la qualité de vie (21,23).

Malgré le bon pronostic des stades I de bas risque et de risque intermédiaire, un certain taux de récurrence persiste chez les patientes atteintes d'un adénocarcinome endométrioïde de stade I de bas risque et de risque intermédiaire évalué à 7% dans notre étude, taux similaire à la littérature (5,11).

La localisation des récurrences est diverse. On remarque toutefois que 70% de ces récurrences sont

métastatiques avec un pourcentage équivalent entre les deux sous-groupes de risque de récurrence. L'étude des cas ayant récidivé fait apparaître 3 groupes. Certaines récurrences apparaissent très rapidement après la fin du traitement initial et ont d'emblée une localisation métastatique. C'est le cas de 3 patientes dont deux avaient eu un curage pelvien, sans envahissement ganglionnaire et une avait bénéficié d'une curiethérapie de la tranche vaginale. Pour ces patientes, on peut se poser la question de la nécessité d'un traitement adjuvant. L'étude PORTEC retrouvait un taux de récurrences métastatiques précoces équivalent entre le groupe sans radiothérapie et avec radiothérapie (10). Comme il avait été évoqué dans cette étude, il est probable que certains cancers de stade I soient très agressifs et présentent des disséminations très précoces sur lesquelles un traitement adjuvant n'aurait pas d'effet curatif. Cependant comme dans la littérature, on remarque que le traitement des récurrences métastatiques par chimiothérapie a permis de prolonger la survie globale de 10 à 35 mois par rapport à la patiente qui n'a pas eu de traitement et qui est décédée 2 mois après le diagnostic (24). Par ailleurs les cas de métastase hépatique semblent de plus mauvais pronostic (survie entre 2 et 10 mois) alors que la patiente ayant eu une carcinose péritonéale traitée par chimiothérapie a été censurée à 35 mois.

Pour 4 patientes, on retrouvait des récurrences ganglionnaires lombo aortiques. Le délai de récurrence allait de 5 mois à 68 mois, avec un délai moyen de 43 mois. Ces récurrences sont donc le plus souvent retardées. Pour une des patientes, le diagnostic de la récurrence a été précoce (5 mois). Il est probable que le traitement initial ait été incomplet car la patiente présentait des adénopathies pelviennes à l'IRM pré-opératoire. Il n'avait pas été réalisé de curage pelvien au cours de la chirurgie première. Si l'IRM pré-opératoire a fait ses preuves dans l'évaluation de l'invasion myométriale, son utilité dans la détection des ganglions pelviens métastatiques reste controversée, sa sensibilité et sa spécificité étant respectivement entre 66% et 84% et entre 73% et 82% (20,25). Le cas de cette patiente nous montre cependant qu'en cas d'adénopathie suspecte à l'IRM, une adénectomie ou un curage pelvien voire aortique en

fonction de l'examen extemporané est indiqué et en aucun cas la radiothérapie pourra efficacement la remplacer.

D'autre part, parmi ces patientes ayant présenté une récurrence ganglionnaire lombo aortique, l'une d'elles avait eu un curage pelvien négatif et une autre avait reçu un traitement adjuvant par radiothérapie pelvienne suivie d'une curiethérapie de la tranche vaginale. Dans notre étude, la réalisation d'une lymphadénectomie pelvienne première n'avait pas d'impact sur la survie globale, ni sur la survie spécifique et spécifique sans récurrence. Ces résultats sont similaires à la littérature. Les premières études rétrospectives retrouvaient un taux d'envahissement ganglionnaire de 5% pour les adénocarcinomes endométrioïdes à bas risque (26). L'étude ASTEC et l'étude Benedetti- Panici et al, 2 essais prospectifs, démontraient que la lymphadénectomie pelvienne n'améliorait pas la survie globale, ni la survie spécifique sans récurrence. De plus, une certaine morbidité est imputable à la lymphadénectomie pelvienne (5,13,27). Elle est associée à une augmentation du risque de lymphocèles, lymphoedèmes (5,28). Dans notre série, on ne retrouve pas d'association significative entre les complications post-opératoires et la réalisation de curages pelviens. Cependant, sur les 10 patientes ayant des lymphoedèmes ou lymphocèles, 9 avaient eu des curages pelviens.

Le traitement de ces récurrences lombo aortiques était composé d'une chimiothérapie pour 2 cas, d'une radiothérapie pour 1 cas et de l'association chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie. Il en ressort que les 3 patientes ayant eu de la chimiothérapie +/- associée à de la chirurgie et à de la radiothérapie ont une survie de 13 à 23 mois. La patiente ayant eu de la radiothérapie seule a été censurée à 5 mois. La chimiothérapie est donc le traitement de choix des récurrences métastatiques et lombo aortiques.

Pour ces patientes ayant une récurrence ganglionnaire lombo aortique, on peut également évoquer une sous évaluation à l'histologie définitive. En effet avant la classification FIGO 2009 (7), les embolies vasculaires n'étaient pas définies comme un facteur de risque à part entière. Ils n'étaient donc pas recherchés de manière systématique par les

anatomopathologistes. Dans notre étude, nous avons fait le choix de ne pas réaliser une seconde lecture histologique de nos cas pour nous permettre d'évaluer l'évolution des patientes en fonction de leur prise en charge initiale décidée par les premiers résultats histologiques.

Trois récurrences locales ou locorégionales ont été diagnostiquées au cours du suivi post-thérapeutique. Leurs survenues étaient plutôt tardives, en moyenne 47 mois. Deux d'entre elles n'ont pas eu de traitement adjuvant. La dernière a bénéficié d'une curiethérapie de la tranche vaginale. Lors de la récurrence, toutes ont bénéficié d'un traitement par radiothérapie ayant permis une rémission dans 2/3 des cas. Dans notre série, la radiothérapie pelvienne n'augmente pas la survie globale, ni la survie spécifique par rapport aux patientes qui n'ont pas eu de radiothérapie (87.1% vs 90.3%, $p=0.98$; 93.8% vs 96.8%, $p=0.81$). Nos résultats sont concordants avec les conclusions du PORTEC et du GOG (10,11). L'étude du PORTEC en 2000 ne montrait pas de bénéfice sur la survie globale de la radiothérapie en traitement adjuvant mais permettait un contrôle loco régional de la maladie. 75% des patientes qui présentaient une récurrence loco régionale, étaient traitées par chirurgie, radiothérapie pelvienne ou l'association des 2 traitements. La rémission était obtenue dans 85% des cas mais il était retrouvé une survie plus élevée en post récurrence dans le groupe « sans radiothérapie première » par rapport au groupe « radiothérapie première ». Il n'est donc pas nécessaire de réaliser une radiothérapie adjuvante pour les patientes présentant un adénocarcinome de bas risque et de risque intermédiaire. Elle sera réservée au traitement des récurrences locales ou loco régionales. Parmi ces récurrences locorégionales, il faut remarquer que seule la patiente avec une récurrence de la charnière rectosigmoïdienne traitée par chimiothérapie et radiothérapie est décédée. Ce type de récurrence doit faire discuter une exérèse chirurgicale avant ou après radiothérapie ou chimiothérapie.

Ces récurrences ont été diagnostiquées pour 50% d'entre elles suite à des symptômes, pour 40% par des examens complémentaires au cours de la surveillance systématique et pour 10% lors

d'un examen clinique systématique. Selon plusieurs études, le diagnostic précoce des récurrences, avant l'apparition de symptômes, par un suivi clinique et para clinique intensif n'améliore pas le devenir des patientes.(29–31).

Aucune des caractéristiques cliniques étudiées n'a un impact sur la survie spécifique et sur la survie spécifique sans récurrence. Benedetti- Panici avait démontré qu'un âge > 65 ans était un facteur de mauvais pronostic sur la survie globale et sur la survie spécifique (32). Dans notre étude, la survie globale est significativement diminuée pour les patientes de plus de 70 ans par rapport aux patientes de moins de 70 ans (80.7% vs 93.5%, $p=0.027$) mais cela n'est pas retrouvé pour la survie spécifique (97.1% vs 96%, $p=0.65$) En effet, les patientes atteintes d'un adénocarcinome endométrioides sont des patientes âgées (âge médian= 62 ans, 34-87), très souvent obèses (44% de la population) présentant souvent des co-morbidités. Leur risque de décès d'une autre cause augmente donc avec l'âge. Sur le plan histologique, la taille tumorale, le grade histologique et l'invasion myométriale ne se révèlent pas être des facteurs de risque de récurrence pour les deux sous-groupes étudiés. Nos résultats peuvent être discutés de part le faible nombre de récurrences et de décès dus à la maladie. Cependant ces critères histologiques sont très discutés dans la littérature pour les adénocarcinomes de bas risque de récurrence et de risque intermédiaire (33–35).

Bien que le taux de récurrence soit bas pour ces stades précoces, 60% des récurrences sont décédées. Depuis les recommandations 2010 de l'Inca, il est nécessaire de bien classer ces adénocarcinomes endométrioides de stade I en fonction de leur risque de récurrence et cela passe par la recherche systématique d'embolies. Gaducci en 2011 confirme que la présence d'embolies est un facteur de risque de récurrence indépendant (8,36). Pour les adénocarcinomes endométrioides de bas risque et de risque intermédiaire de récurrence qui par définition ne présentent pas d'embolies, des études sont encore nécessaires pour mettre en évidence d'autres types de facteurs de risque de récurrence. Certains auteurs ont travaillé sur des critères immunohistochimiques tels que les récepteurs à la progestérone, la protéine p53, la

glycoprotéine spécifique L1CAM chez des patientes atteintes d'adénocarcinome de stade I (35,37,38).

CONCLUSION

-Dans les cancers de l'endomètre précoces de stade I, la chirurgie première est à réaliser dans un délai de moins de 12 semaines après la biopsie diagnostique soit en moyenne 6 semaines.

-La coelioscopie est à privilégier comme voie d'abord et est réalisable dans 64% des stades I de bas risque et de risque intermédiaire avec un taux de laparoconversions de 7.2%.

-Les adénocarcinomes endométrioïdes de l'endomètre de bas risque et de risque intermédiaire ont un faible taux de récurrence à 5 ans (7%). Cependant sur l'ensemble des récurrences, 70% des récurrences sont à distance (avec 60% de décès). La lymphadénectomie pelvienne et la radiothérapie pelvienne adjuvante ne diminuent pas le risque de récurrence et n'améliorent pas la survie spécifique.

- Dans les récurrences locorégionales, la radiothérapie a permis une rémission complète dans 2/3 des cas. En cas de récurrence de la charnière recto-sigmoïdienne il faut préférer si le contexte le permet un combiné chirurgie – radiochimiothérapie.
- Dans les récurrences ganglionnaires aortiques généralement tardives, la chimiothérapie plus ou moins associée à la chirurgie et à la radiothérapie permet une rémission jusqu'à 13 à 22 mois. En cas d'adénopathie pelvienne à l'IRM préopératoire la radiothérapie seule ne peut surseoir à l'exérèse ganglionnaire chirurgicale.
- Dans les récurrences à distance les métastases hépatiques paraissent avoir un pronostic sévère (2 à 10 mois de survie) alors qu'en cas de carcinose péritonéale traitée par chimiothérapie la rémission peut atteindre 35 mois.

-Dans les adénocarcinomes endométrioïdes de bas risque et risque intermédiaire, le taux de

survie globale à 5 ans est de 89.8% pour un taux de survie spécifique de 96.3%. Les patientes de notre population ont donc 2 à 3 fois plus de risque de décéder de mort naturelle que du cancer de l'endomètre.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ObEpi-Roche, enquête épidémiologique de référence sur l'évolution de l'obésité et du surpoids en France [Internet]. [cité 13 mars 2014]. Disponible sur: <http://eipf.bas.roche.com/fmfiles/re7199006/obepi2012/index.html?module1&module2&module3&module4&module5&module6>
2. Ward KK, Roncancio AM, Shah NR, Davis M-A, Saenz CC, McHale MT, et al. The risk of uterine malignancy is linearly associated with body mass index in a cohort of US women. *Am J Obstet Gynecol.* déc 2013;209(6):579.e1-579.e5.
3. Fader AN, Arriba LN, Frasure HE, von Gruenigen VE. Endometrial cancer and obesity: epidemiology, biomarkers, prevention and survivorship. *Gynecol Oncol.* juill 2009;114(1):121-127.
4. Johnson N, Cornes P. Survival and recurrent disease after postoperative radiotherapy for early endometrial cancer: systematic review and meta-analysis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* nov 2007;114(11):1313-1320.
5. ASTEC study group, Kitchener H, Swart AMC, Qian Q, Amos C, Parmar MKB. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet.* 10 janv 2009;373(9658):125-136.
6. Ballester M, Canlorbe G, Cortez A, Gonin J, Laas E, Bendifallah S, et al. Histological and immunohistochemical profiles predict lymph node status in women with low-intermediate risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* sept 2013;130(3):457-462.
7. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* mai 2009;105(2):103-104.
8. Querleu D, Planchamp F, Narducci F, Morice P, Joly F, Genestie C, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with endometrial cancer in France: recommendations of the Institut National du Cancer and the Société Française d'Oncologie Gynécologique. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* juill 2011;21(5):945-950.
9. Onsrud M, Cvancarova M, Hellebust TP, Tropé CG, Kristensen GB, Lindemann K. Long-term outcomes after pelvic radiation for early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 nov 2013;31(31):3951-3956.
10. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, 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.* 22 avr 2000;355(9213):1404-1411.

11. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, 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.* mars 2004;92(3):744-751.
12. Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini C, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 9 janv 2011;22(suppl 6):vi35-vi39.
13. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 3 déc 2008;100(23):1707-1716.
14. Shepherd JH. Revised FIGO staging for gynaecological cancer. *Br J Obstet Gynaecol.* août 1989;96(8):889-892.
15. Brémond A, Bataillard A, Thomas L, Achard JL, Fervers B, Fondrinier E, et al. [Standards, Options and Recommendations for the surgical management of carcinoma of the endometrium]. *Bull Cancer (Paris).* févr 2001;88(2):181-198.
16. Thomas L, Bataillard A, Brémond A, Fondrinier E, Fervers B, Achard JL, et al. [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 Radiothérapie J Société Française Radiothérapie Oncol.* avr 2001;5(2):163-192.
17. Elit LM, O'Leary EM, Pond GR, Seow H-Y. Impact of wait times on survival for women with uterine cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 janv 2014;32(1):27-33.
18. Kinkel K, Kaji Y, Yu KK, Segal MR, Lu Y, Powell CB, et al. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Radiology.* sept 1999;212(3):711-718.
19. Rechichi G, Galimberti S, Signorelli M, Perego P, Valsecchi MG, Sironi S. Myometrial invasion in endometrial cancer: diagnostic performance of diffusion-weighted MR imaging at 1.5-T. *Eur Radiol.* mars 2010;20(3):754-762.
20. Rockall AG, Meroni R, Sohaib SA, Reynolds K, Alexander-Sefre F, Shepherd JH, et al. Evaluation of endometrial carcinoma on magnetic resonance imaging. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* févr 2007;17(1):188-196.
21. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 nov 2009;27(32):5331-5336.
22. Querleu D, Leblanc E, Cartron G, Narducci F, Ferron G, Martel P. Audit of preoperative and early complications of laparoscopic lymph node dissection in 1000 gynecologic cancer patients. *Am J Obstet Gynecol.* nov 2006;195(5):1287-1292.

23. Lu Q, Liu H, Liu C, Wang S, Li S, Guo S, et al. Comparison of laparoscopy and laparotomy for management of endometrial carcinoma: a prospective randomized study with 11-year experience. *J Cancer Res Clin Oncol*. nov 2013;139(11):1853-1859.
24. Vale CL, Tierney J, Bull SJ, Symonds PR. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8:CD003915.
25. Duncan KA, Drinkwater KJ, Frost C, Remedios D, Barter S. Staging cancer of the uterus: a national audit of MRI accuracy. *Clin Radiol*. juin 2012;67(6):523-530.
26. Chi DS, Barakat RR, Palayekar MJ, Levine DA, Sonoda Y, Alektiar K, et al. The incidence of pelvic lymph node metastasis by FIGO staging for patients with adequately surgically staged endometrial adenocarcinoma of endometrioid histology. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. avr 2008;18(2):269-273.
27. Dowdy SC, Borah BJ, Bakkum-Gamez JN, Weaver AL, McGree ME, Haas LR, et al. Prospective assessment of survival, morbidity, and cost associated with lymphadenectomy in low-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. oct 2012;127(1):5-10.
28. Abu-Rustum NR, Alektiar K, Iasonos A, Lev G, Sonoda Y, Aghajanian C, et al. The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies: a 12-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Gynecol Oncol*. nov 2006;103(2):714-718.
29. Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A, Cristofani R, Genazzani AR. An intensive follow-up does not change survival of patients with clinical stage I endometrial cancer. *Anticancer Res*. juin 2000;20(3B):1977-1984.
30. Aung L, Howells REJ, Lim KCK, Hudson E, Jones PW. Why Routine Clinical Follow-up for Patients With Early Stage Endometrial Cancer Is Not Always Necessary: A Study on Women in South Wales. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. mars 2014;24(3):556-563.
31. Otsuka I, Uno M, Wakabayashi A, Kameda S, Udagawa H, Kubota T. Predictive factors for prolonged survival in recurrent endometrial carcinoma: Implications for follow-up protocol. *Gynecol Oncol*. déc 2010;119(3):506-510.
32. Panici PB, Basile S, Salerno MG, Di Donato V, Marchetti C, Perniola G, et al. Secondary analyses from a randomized clinical trial: age as the key prognostic factor in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. 18 déc 2013;
33. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Aletti G, Podratz KC. Endometrial cancer: predictors of peritoneal failure. *Gynecol Oncol*. mai 2003;89(2):236-242.
34. Chattopadhyay S, Cross P, Nayar A, Galaal K, Naik R. Tumor size: a better independent predictor of distant failure and death than depth of myometrial invasion in International Federation of Gynecology and Obstetrics stage I endometrioid endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. mai 2013;23(4):690-697.
35. Huvila J, Talve L, Carpén O, Edqvist P-H, Pontén F, Grénman S, et al. Progesterone

- receptor negativity is an independent risk factor for relapse in patients with early stage endometrioid endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol.* sept 2013;130(3):463-469.
36. Gadducci A, Cosio S, Fabrini MG, Fanucchi A, Barsotti C, Cristofani R, et al. Patterns of failures in endometrial cancer: clinicopathological variables predictive of the risk of local, distant and retroperitoneal failure. *Anticancer Res.* oct 2011;31(10):3483-3488.
 37. Urabe R, Hachisuga T, Kurita T, Kagami S, Kawagoe T, Matsuura Y, et al. Prognostic significance of overexpression of p53 in uterine endometrioid adenocarcinomas with an analysis of nuclear grade. *J Obstet Gynaecol Res.* 18 nov 2013;
 38. Zeimet AG, Reimer D, Huszar M, Winterhoff B, Puistola U, Azim SA, et al. L1CAM in early-stage type I endometrial cancer: results of a large multicenter evaluation. *J Natl Cancer Inst.* 7 août 2013;105(15):1142-1150.

AUTEUR : Nom : Thibouw Prénom : Kathleen

Date de Soutenance : 2 avril 2014

Titre de la Thèse :Prise en charge et facteurs de risque de récurrence des adénocarcinomes endométriaux de l'endomètre de stade FIGO I de bas risque et risque intermédiaire: à propos d'une étude rétrospective de 153 cas de 1997 à 2009.

Thèse - Médecine - Lille 2014

Cadre de classement : Chirurgie gynécologique

DES + spécialité : DES gynécologie obstétrique

Mots-clés : adénocarcinome endométriale, récurrence, lymphadénectomie pelvienne, radiothérapie pelvienne, curiethérapie vaginale.

Résumé :

Contexte : La prise en charge précoce de l'adénocarcinome endométriale de l'endomètre est de bon pronostic. Pour les stades I, des sous-groupes de risque de récurrence ont été définis en fonction de l'invasion myométriale, du grade histologique et de la présence d'embolies. Cependant, 6% des bas risques et des risques intermédiaires récidivent. Cette étude analyse la prise en charge et les facteurs de risque de récurrence de ces 2 sous-groupes.

Méthode : De 1997 à 2009, toutes les patientes opérées d'un adénocarcinome endométriale de bas risque ou de risque intermédiaire de récurrence ont été incluses. A partir de la base de données Clinsight nous avons colligé les données pré opératoires, chirurgicales, anatomopathologiques et thérapeutiques de chaque patiente. Des critères cliniques et anatomopathologiques ont été corrélés à la survie globale, spécifique et spécifique sans récurrence pour déterminer des facteurs de risque de récurrence.

Résultats : 153 patientes ont été incluses dans notre étude : 120 présentaient un adénocarcinome endométriale de stade I à bas risque et 33 un adénocarcinome endométriale de risque intermédiaire. Lors de la chirurgie première, 64.7% des patientes ont eu une lymphadénectomie pelvienne. Il a été décidé d'une radiothérapie pelvienne adjuvante pour 12.4% des patientes et d'une curiethérapie de la tranche vaginale pour 42.5% des cas. La survie globale à 5 ans de notre population est de 89.8%, avec un taux de survie spécifique de 96.3%. 7% (10/153) de la population suivie a récidivé. Sur les 10 patientes ayant récidivé, une présentait une récurrence locale, 2 des récurrences loco régionales (une est décédée de cette évolution) et 7 des récurrences métastatiques (5 sont décédées de la maladie). Concernant les caractéristiques cliniques et anatomopathologiques testées, il n'a pas été retrouvé de facteurs améliorant significativement la survie spécifique et la survie spécifique sans récurrence. La lymphadénectomie pelvienne (HR=0.28-0.05-1.55, p=0.15) et la radiothérapie pelvienne (HR=1.3, 0.15-11.2, p=0.81) n'avaient pas d'impact dans cette population sur la survie spécifique. Conclusion : Les adénocarcinomes endométriaux de l'endomètre de bas risque et de risque intermédiaire ont un faible taux de récurrence à 5 ans. Cependant sur l'ensemble des récurrences, le taux de métastases reste élevé. La lymphadénectomie pelvienne et la radiothérapie pelvienne adjuvante ne diminuent pas le risque de récurrence et n'améliorent pas la survie spécifique.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Eric Lartigau

Assesseurs : Monsieur le Professeur Mohamed Hebbar, Monsieur le Professeur Pierre Collinet, Monsieur le Docteur Fabrice Narducci