



HAL
open science

Évaluation pronostique de la nouvelle classification des groupes de risque dans le cancer de l'endomètre : étude rétrospective monocentrique portant sur 378 patientes

Pascaline Quincy

► **To cite this version:**

Pascaline Quincy. Évaluation pronostique de la nouvelle classification des groupes de risque dans le cancer de l'endomètre : étude rétrospective monocentrique portant sur 378 patientes. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01620262

HAL Id: dumas-01620262

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01620262>

Submitted on 20 Oct 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES MÉDICALES

Année 2017

Thèse n°3188

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 11 octobre 2017 par

Pascaline QUINCY

Née le 7 décembre 1985 à Libourne (33)

**ÉVALUATION PRONOSTIQUE DE LA NOUVELLE CLASSIFICATION
DES GROUPES DE RISQUE DANS LE CANCER DE L'ENDOMÈTRE :
Etude rétrospective monocentrique portant sur 378 patientes**

Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Frédéric GUYON

Rapporteur

Monsieur le Professeur René VERHEIJEN

Jury

Monsieur le Professeur Emmanuel BUSSIÈRES

Président

Monsieur le Professeur Jacques HOROVITZ

Juge

Monsieur le Professeur Denis QUERLEU

Juge

Madame le Docteur Sabrina CROCE

Juge

Madame le Docteur Anne FLOQUET

Juge

« La Médecine ne supporte pas la médiocrité »

Dr Claude Bénazet, mon grand-père, à moi-même,
lors de mon échec en première année de Médecine.

REMERCIEMENTS

A mon Président du jury,

Monsieur le Professeur Emmanuel Bussières,

*Professeur des Universités - Praticien spécialiste des Centres de Lutte contre le Cancer,
Directeur de la Politique Médicale, Institut Bergonié, Bordeaux*

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse et d'avoir accepté de juger ce travail. Vos connaissances scientifiques et vos qualités humaines sont pour moi un modèle, je tiens à vous exprimer ma sincère admiration.

C'est avec honneur et fierté que je m'appête à rejoindre votre équipe.

Soyez assuré de mon plus profond respect et de ma sincère reconnaissance.

A mon rapporteur de thèse,

Monsieur le Professeur René Verheijen

*Professeur des Universités - Praticien spécialiste des Centres de Lutte contre le Cancer,
Service de chirurgie oncologique, UMC Utrecht Cancer Center, Utrecht, Netherlands*

Je vous remercie d'avoir accepté de lire et juger ce travail, ainsi que de votre disponibilité.

Votre présence est un honneur pour moi.

Soyez assuré de ma profonde gratitude et de mon plus profond respect

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Denis Querleu

*Professeur des Universités - Praticien spécialiste des Centres de Lutte contre le Cancer,
Service de chirurgie oncologique, Institut Bergonié, Bordeaux*

Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez bien voulu me témoigner en acceptant de juger ce travail.

Je mesure le privilège de pouvoir travailler bientôt à vos côtés, et mon passage à Lille n'a fait que renforcer mon admiration.

Soyez assuré de mon plus profond respect et de ma plus grande estime.

Monsieur le Professeur Jacques Horovitz

*Professeur des Universités - Praticien hospitalier,
Service de Gynécologie-Obstétrique, CHU de Bordeaux*

J'ai fait mes premiers pas en Gynécologie-Obstétrique dans votre service, en y passant stagiaire de sémiologie en 2^{ème} année puis externe, et enfin interne.

Votre passion pour la spécialité, votre dévouement, sont pour moi un modèle, et je tiens à vous exprimer ma sincère admiration.

Soyez assuré de ma grande considération et de mon plus profond respect.

Madame le Docteur Anne Floquet

*Praticien spécialiste des Centres de Lutte contre le Cancer,
Service d'oncologie médicale, Institut Bergonié, Bordeaux*

Je vous remercie d'avoir aimablement accepté de juger ce travail et de toute l'attention que vous voudrez y porter.

Veillez trouver ici le témoignage de ma profonde gratitude.

Madame le Docteur Sabrina Croce,

*Praticien spécialiste des Centres de Lutte contre le Cancer,
Service d'anatomie pathologique, Institut Bergonié, Bordeaux*

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Votre rigueur et votre dévouement sont un modèle pour moi.

Soyez assurée de mon plus profond respect.

A mon directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Frédéric Guyon,

*Praticien spécialiste des Centres de Lutte contre le Cancer,
Service de chirurgie oncologique, Institut Bergonié, Bordeaux*

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ce travail.

Vous m'avez soutenue tout au long de mon parcours et aidé à faire les bons choix pour mon avenir. Je vous remercie pour la confiance que vous avez su m'accorder.

Vous connaissez ma sensibilité, l'endurcissement est pour moi un travail de longue haleine, mais je ne désespère pas y arriver un jour...

Votre prestance et vos qualités chirurgicales sont pour moi un modèle.

Recevez aujourd'hui le témoignage de mon plus grand respect.

A mes proches,

A mes parents,

Merci pour toutes les valeurs que vous m'avez transmises,

Papa, toi qui as toujours été fier de tes filles, continue à l'être et à veiller sur nous. J'aimerais tellement que tu sois là aujourd'hui. Tu me manques.

Maman, mon roc, mon soutien, mon port d'attache, merci de m'avoir supportée (dans les 2 sens du terme...) tout au long de ces années. Merci pour ces longues années de coloc... ! Et surtout merci pour ton amour inconditionnel, ne doute jamais de sa réciprocité.

A mes sœurs, Xavière et Domitille, pour notre complicité toujours présente malgré l'éloignement physique, merci de votre soutien, je vous dois tant.

Domitille je m'excuse pour les rabrouements dans mes périodes de révisions ou de stress...

Xavière, merci en plus pour la relecture (toi qui n'a jamais aimé les pourcentages tu as été servie !)

A mes beaux-frères, Jean-Baptiste et Charles, merci de prendre soin de mes sœurs et de les rendre heureuses.

A mes adorables neveux, Augustin (mon filleul adoré) et Célestine, merci pour votre joie de vivre et votre amour.

A Béa, non seulement presque belles-sœurs (« belle's par ») mais aussi consœurs, un peu plus et on pouvait être sœurs...En tout cas le cœur y est.

A mes nombreux oncles et tantes, cousins et cousines, et en particulier ma merveilleuse Marraine,

Que la famille puisse toujours être source de joie et réconfort telle qu'elle l'est aujourd'hui. Merci de m'avoir toujours entourée.

Mes cousines chéries,

Coralie, meilleure cadre du monde ! J'ai pu apprécier tes grandes qualités humaines et professionnelles pendant ces 6 mois à l'hôpital de jour d'oncologie, puisse-t-on un jour travailler à nouveau ensemble...

Merci pour ta présence, et merci pour mon extraordinaire filleul Théobald qui grandit beaucoup trop vite...

Prune, notre coloc, ces étés passés ensemble, ces moments où on est « au bout du rouleau » mais on se soutient, sans oublier notre lignage (en dehors ou dans le ruisseau ?!) bordelolibournais (!), et mille autres anecdotes, font de nous je crois non seulement des cousines mais aussi des amies.

Capu, merci de m'avoir souvent « fait la pause », merci pour tes très très longs messages sur le répondeur, merci de m'avoir fait confiance à un moment difficile de ta vie. Je ne doute pas qu'un jour nous nous retrouverons.

A mes amis,

Camille (je ne suis pas rancunière !), de la maternelle aux bancs de la fac, nous ne nous sommes quittées que pour mieux nous retrouver, merci pour cette si belle amitié qui a encore de longs jours devant elle. Charles, oui il m'arrive de t'écouter ! Prends soin de ta femme, merci à tous les 2 de votre confiance en m'ayant choisie pour marraine de Philippa.

Pierre et Marie, élus et réélus « produits de l'année », à quand la prochaine soirée télé ou balade du dimanche le samedi ?

Vic et Coco, merci pour les dîners improvisés, le soutien au quotidien, et Gauthier (pas de mépris le presque « vrai » thésé), et Guillaume (à partir d'aujourd'hui je te demanderai de m'appeler Docteur), merci de me faire sentir « comme la famille »
Aurélie et Antoine, merci d'être arrivés un jour à Bordeaux
Arthur et « Marguerite », Jo et « Manu », Capu et Arthur, Audrey et Guillaume,
merci de votre présence, de vos pensées, de votre accueil, de votre amitié sincère et fidèle.
Et merci à tous pour vos enfants.

Jean-Vivien, merci pour ton amitié, tes précieux conseils et tes prières.

Catherine, super coach, merci pour ton soutien, tes conseils, ton amitié, merci de croire en moi à ma place ; Romain, tu arrives à voir clair en moi, bien plus souvent qu'on ne veut te le laisser croire, alors que -je ne devrais pas le dire- oui, tu as (très) souvent raison...
Marine, merci de m'accepter, merci de ta présence et de ta confiance, vous formez avec Edouard et Vivi une très belle famille ;
Jean-Baptiste, merci d'être là, souvent ou pas. Continue de me faire autant rire.
Marie (le bonheur est parfois long à venir mais il arrive !), Anne-So, Manoush, Bigorn, Antoine D, Badou, Gallou, Sophie, vos +1 et adorables +2, merci de former cette bande d'irréductibles copains.

Aux belles rencontres de l'internat,

Aux extra-girls, Marie, Cécile, Clém B et Clem M, et à nos longues et difficiles premières heures, aux saisons qui se poursuivent, notre série n'aura pas de fin ! Je sais que je ne suis parfois qu'un coup de vent, mais je ne vous oublie pas.
Marie, mon tic, à nos rires, nos larmes, nos coups de gueule. Sans toi, ces 5 années d'internat n'auraient pas été les mêmes, nos chemins dans la gynéco se sont séparés, mais pas notre amitié, sincère et authentique.
Grégoire, un immense merci pour les statistiques, merci de m'avoir offert de ton temps, de tes explications, de ta patience et de ta sérénité.
Lucie, Thomas,
Marie-Victoire,
Rémy, Marion,
Audrey,
Wendy,
Mon internat n'aurait pas été le même sans vous. Et je sais que la suite non plus...

Aux belles rencontres du (grand) Nord,

Nina, mon exemple de réussite, tu es la preuve que l'on peut croire en ses rêves malgré les épreuves, merci de tes conseils avisés, de ta bonne humeur, tu mérites tout le bonheur qui t'arrive. Et maintenant que tu as quitté la Bourgogne, tu vas pouvoir enfin avouer que le Bordeaux c'est meilleur !
Virginia, La Perle, Clo et Cyril, Julie et Simon,
Merci d'avoir rendu ces 6 mois à Lille moins rudes, on dit que « dans le Nord la chaleur, elle est dans le cœur », c'est bien vrai, elle n'est pas ailleurs !

Aux magnifiques instants de Lourdes et à ceux qu'on y rencontre, et aux soirées de débrief !

A mes co-internes,

La super équipe de la Mat B (Mélanie, Océane, Julien, Laura), Caroline, Gaëlle, Justine, les Michels d'urologie (Rémy el cavaliero, Yohann et ta bonne humeur, Jérémie et La Provence, Jean et ta démonstration de posthectomie, Vanessa et ta patience), Adèle, Tiphaine, Antoine, Marie S, Marie A (je suis ravie de te retrouver dans quelques jours), Benjamin, Marie-Charlotte, Vincent, Marion, Louis, Jasmine, Florent, Vincent (2^{ème} meilleure surveillante du monde), Hélène, Thomas, Clothilde, Sophie, Alfred, Guillaume, Elie, Aurélien, et Samuel (the last but not the least !)

Merci pour les bons moments et les coups durs partagés.

Aux copains de l'internat de Pau et de Bayonne, merci pour ces bons moments passés ensemble.

A tous mes chefs,

Pr Horovitz, Fred, VDB (ma première consultation de gynéco en 2^{ème} année...), Julie (je pense que notre rencontre a orienté mon choix de spécialité...), MAC, Martial, Dr Tissot, Dr Martinez, Dr Mautalen (RIP), Dr Roullier, Nicolas, Mona, Dr Chevalier, Dr Pessonnier, Caroline, Mélina, Pr Ferrière, Gilles Pastoche, Antoine (merci de m'avoir fait aimer la chirurgie), Ludo, Olivier, Laurence, Aurélien, Pr Evrard, Dr Guyon, Christine, Marion, Grégoire, Dr Stoeckle, Amélie (merci de ta confiance), Mathilde, Noémie, Pr Hocke, Vanessa, Sophie, Emeline, Dr Guichandut, Yann, Laurent, Laura, Dr Mazères, Dr Gonthier, Habib, Pr Ravaud, Amandine, Amaury, Fanny, Denis, Marine, Nathalie, Isabelle, Laurence, Pr Laurent, Pr Saric, le gourmand, Pontalliou l'empailleur (tu rends la spécialité si drôle), Romain (finalement c'était bien de t'avoir comme chef !), Etienne (on est quitte ?), Jean-Philippe, Pr Rullier, Dr Gineste, Dr Leblanc (grâce à vous j'ai envie de revenir faire un tour à Lille), Fabrice, Lucie, Nina (++), Julie, Marie-Pierre, Loïc (merci pour les discussions sur notre région !), Claudia, Karine, Dr Giard, Dr Jafari, William, Gauthier, Merci de m'avoir fait profiter de vos connaissances et de votre expérience, merci pour votre patience.

A tous les infirmiers et infirmières (Laetitia, « milesker » de m'avoir fait découvrir ton magnifique Pays Basque, à nos chenilles, nos soirées à l'Aviron et à la Péniche, la korika, et tout le reste, promis je descends vous voir bientôt, toi et Margaita...), IBODE, anesthésistes, IADE, sages-femmes, aides-soignants, cadres, ASH, secrétaires que j'ai rencontrés et pu apprécier pendant ma formation, merci de votre gentillesse et de votre aide précieuse.

A tous ceux que j'ai rencontrés pendant cette année de Master 2,

A toute l'équipe du laboratoire, merci de m'avoir accueillie et fait découvrir l'univers de la recherche, merci d'avoir tant pris soin de moi, je vais vous regretter... (mais peut-être que je reviendrai bientôt... ?)

Un remerciement particulier à Sandrine, Aurélie, François, Isa M, Isa LG, et Katia.

A ceux qui ne sont pas dans ces lignes mais à qui je pense quand même...

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS	10
LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	12
Liste des tableaux	12
Liste des figures.....	12
INTRODUCTION	13
GÉNÉRALITÉS	15
A. ÉPIDÉMIOLOGIE DESCRIPTIVE	15
B. ÉPIDÉMIOLOGIE ANALYTIQUE.....	15
1. Hyperœstrogénie.....	15
2. Facteurs génétiques	16
C. ANATOMOPATHOLOGIE ET GÉNOMIQUE	17
D. DIAGNOSTIC.....	20
E. BILAN PRÉ-THÉRAPEUTIQUE	21
1. Bilan d'extension	21
2. Bilan général.....	22
F. FACTEURS PRONOSTIQUES.....	23
1. Facteurs cliniques	23
2. Facteurs histologiques	23
3. Stade FIGO	24
G. STADIFICATION ET GROUPES DE RISQUE.....	24
1. Hétérogénéité des classifications.....	24
2. Classification 2010 <i>versus</i> classification 2016	25
H. PRINCIPES THÉRAPEUTIQUES.....	27
1. Chirurgie.....	27
a. Généralités	27
b. Lymphadénectomies	27
c. Procédure du ganglion sentinelle	29
3. Traitements adjuvants	30
4. Indications des traitements adjuvants	31
a. Patientes à bas risque	31
b. Patientes à risque intermédiaire	31
c. Patientes à risque intermédiaire haut	31
d. Patientes à haut risque.....	31
PATIENTES ET MÉTHODES	33
A. POPULATION	33
1. Critères d'inclusion.....	33
2. Critères d'exclusion	33
B. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	34

1. Critère de jugement principal.....	34
2. Critères de jugement secondaires.....	34
C. PARAMÈTRES ÉTUDIÉS	35
1. Caractéristiques générales des patientes	35
2. Données pré-opératoires	35
3. Procédure chirurgicale	35
4. Données post-opératoires	36
5. Traitements adjuvants	37
6. Suivi.....	37
D. ANALYSE STATISTIQUE	38
RÉSULTATS	39
A. ANALYSE DESCRIPTIVE DES CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION	39
1. Caractéristiques générales des patientes	39
2. Caractéristiques histologiques	40
3. Classification des patientes en groupes de risque	41
4. Traitements adjuvants	41
B. ANALYSE DE LA SURVIE SANS PROGRESSION	42
1. Analyse univariée.....	42
2. Analyse multivariée.....	44
3. Survie sans récurrence selon le groupe de risque de la classification ESMO/ESGO/ESTRO 2016.....	45
C. ANALYSE DE LA SURVIE GLOBALE	46
1. Analyse univariée	46
2. Analyse multivariée.....	48
3. Survie globale selon le groupe de risque de la classification ESMO/ESGO/ESTRO	49
DISCUSSION	51
A. Intérêt des classifications.....	51
B. Problématique des lymphadénectomies	56
C. Impact des facteurs de risque sur la survie.....	61
D. Intérêts et limites de l'étude	65
CONCLUSION	67
BIBLIOGRAPHIE.....	69
ANNEXES	76
SERMENT D'HIPPOCRATE	85
RÉSUMÉ.....	86

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique
ASA : American Society of Anesthesiologists
CT : Chimiothérapie
EFR : Epreuve fonctionnelle respiratoire
ESGO : European Society of Gynaecological Oncology
ESMO : European society for Medical Oncology
ESTRO : European Society for RadioTherapy and Oncology
FIGO : Fédération Internationale de Gynécologie et Obstétrique
GS : Ganglion sentinelle
Gy : Gray
HNPCC : Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer
HR : Hazard ratio
HTA : Hypertension artérielle
IC 95% : Intervalle de confiance à 95%
IHC : Immunohistochimie
IMC : Indice de masse corporelle
IMRT : Irradiation par modulation d'intensité
INCa : Institut National du Cancer
IRM : Imagerie par résonance magnétique
LAO : Lombo-aortique
LVSI : Lymphovascular space invasion
MMR : MisMatch Repair
MSI : Instabilité microsatellitaire
MSS : Microsatellite stable
N0 : Lymphadénectomie réalisée, ganglions négatifs
Nx : Lymphadénectomie non réalisée
OMS : Organisation mondiale de la Santé
OS : Overall survival, survie globale
PCR : Polymerase chain reaction
PFS : Progression free survival, survie sans progression
RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire
RR : Risque relatif

RT : Radiothérapie

RTOG : Radiation Therapy Oncology Group

TDM : Tomodensitométrie (ou scanner)

TEP : Tomographie par émission de positrons

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques des cancers de l'endomètre selon les types 1 et 2	18
Tableau 2 : Traitements et groupes de risque des cancers de l'endomètre de stade précoce selon les recommandations de 2010 et de 2016	26
Tableau 3 : Caractéristiques générales des patientes (n=378)	39
Tableau 4 : Caractéristiques histologiques des tumeurs (n=378)	40
Tableau 5 : Groupes de risque selon les 2 classifications (n=378)	41
Tableau 6 : Traitement adjuvant selon les groupes de risque de la classification ESMO/ESGO/ESTRO	41
Tableau 7 : Qualité du traitement adjuvant selon les groupes de risque de la classification ESMO/ESGO/ESTRO.....	42
Tableau 8 : Analyse univariée des facteurs pronostiques de récurrence.....	43
Tableau 9 : Analyse multivariée des facteurs pronostiques de récurrence selon un modèle de COX	44
Tableau 10 : Survie sans récurrence en fonction du temps de suivi, selon les groupes de risque de la classification ESMO/ESGO/ESTRO	45
Tableau 11 : Analyse univariée des facteurs pronostiques de décès	47
Tableau 12 : Analyse multivariée des facteurs pronostiques de décès selon un modèle de COX	48
Tableau 13 : Survie globale en fonction du temps de suivi, selon les groupes de risque de la classification ESMO/ESGO/ESTRO	49

Liste des figures

Figure 1 : Caractéristiques des tumeurs selon les 4 groupes de la classification génomique	19
Figure 2 : Survie sans progression selon les 4 groupes de la classification génomique...	19
Figure 3 : Courbe de survie sans récurrence selon les groupes de risque de la classification ESMO/ESGO/ESTRO	46
Figure 4 : Courbe de survie globale selon les groupes de risque de la classification ESMO/ESGO/ESTRO	50

INTRODUCTION

Le cancer de l'endomètre est le cancer gynécologique le plus fréquent dans les pays développés, au 4^{ème} rang des cancers chez la femme. Ils sont diagnostiqués à un stade précoce dans la majorité des cas (80 % au stade I).

Le cancer de l'endomètre regroupe un ensemble hétérogène de patientes en raison de deux problématiques :

La première rend compte des profils très variables des patientes, en particulier au niveau de l'âge et des comorbidités. Ces facteurs peuvent rendre difficile l'application de schémas thérapeutiques souvent complexes et/ou agressifs.

La seconde est liée à l'existence d'une hétérogénéité au niveau des tumeurs, avec des dichotomies entre les stades précoces ou non, et entre les types histologiques. En effet, les cancers de l'endomètre sont historiquement divisés en 2 groupes : les cancers de type 1, endométrioïdes, le plus souvent de bas grade, et de bon pronostic, et les cancers de type 2, non-endométrioïdes, de haut grade, et de mauvais pronostic.

Les derniers travaux du Cancer Genome Atlas remettent en question cette dichotomie. En effet, il semble exister une hétérogénéité moléculaire au sein de ces tumeurs, y compris pour des lésions apparentées à un même groupe. Ainsi, certains cancers de haut grade, par la présence de la mutation *POLE*, ont un pronostic plus favorable se rapprochant des lésions à risque faible, alors que certaines tumeurs qui sont considérées comme à faible risque ont un profil moléculaire et évolutif similaire aux tumeurs supposées de pronostic réservé.

Le premier temps thérapeutique est chirurgical sauf contre-indication, et repose sur la réalisation d'une hystérectomie avec annexectomie. La réalisation des lymphadénectomies dépend des facteurs histologiques (type histologique, grade, degré d'infiltration du myomètre, embolies), des caractéristiques des patientes (âge et comorbidités) et des référentiels en vigueur. Du fait de la discordance qui peut exister entre les résultats issus du bilan pré-opératoire et les données notamment anatomopathologiques des pièces d'extraction chirurgicales, le pronostic peut changer. Il n'est alors pas rare dans cette situation qu'il existe pour ces patientes un *upstaging* du stade et/ou du groupe de risque, source d'indication de reprises chirurgicales pour réalisation des lymphadénectomies et/ou des compléments de staging péritonéaux (omentectomie...).

Un traitement adjuvant peut être indiqué pour réduire le risque de récurrence. Il sera discuté en fonction des différents critères pronostiques. Ce traitement dépend donc de nombreuses variables, avec des données parfois manquantes (en particulier en ce qui concerne l'atteinte ganglionnaire puisque les lymphadénectomies ne sont pas toujours réalisées même si indiquées).

L'ensemble est source de complexité et d'une hétérogénéité des prises en charge et des pratiques.

Afin d'essayer de résoudre cette problématique de nombreuses sociétés ont proposé une classification en groupes homogènes de patientes, établie en fonction des risques évolutifs (rechute, survie globale), permettant une optimisation des traitements adjuvants.

De plus, des essais sont en cours notamment en ce qui concerne les patientes aux risques de rechute élevés, afin de définir les meilleurs plans de traitement.

Cependant, si l'adaptation des traitements doit se faire en fonction de l'évaluation des facteurs pronostiques et de leur impact sur la récurrence et la survie globale, elle doit également veiller à préserver la meilleure qualité de vie à résultats équivalents.

Dans ce contexte, la conférence de consensus de l'European society for Medical Oncology (ESMO), l'European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) et l'European Society for RadioTherapy and Oncology (ESTRO) a récemment défini de nouveaux groupes de risque pour optimiser la prise en charge du cancer de l'endomètre.

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact pronostique des nouveaux groupes de risque issus de la conférence de consensus ESMO/ESGO/ESTRO de 2016 sur une cohorte monocentrique rétrospective de 378 patientes.

GÉNÉRALITÉS

A. ÉPIDÉMIOLOGIE DESCRIPTIVE

Le cancer de l'endomètre est le cancer gynécologique le plus fréquent dans les pays développés. Il est le quatrième cancer chez la femme après le cancer du sein, du poumon et le cancer colo-rectal. En 2012, en Europe, le nombre de nouveaux cas était de 107 496 (6,2 % des cancers chez la femme), avec une incidence standardisée pour l'âge de 13,6 pour 100 000 femmes, et un nombre de décès estimé à 25 878 (1). En France, l'incidence et la mortalité estimées en 2015 étaient respectivement de 8 150 nouveaux cas, (au 4^{ème} rang des cancers féminins) et de 2180 décès (5^{ème} cause de décès par cancer chez la femme) (2). L'estimation du nombre de nouveaux cas pour l'année 2017 aux Etats-Unis est de 61 380 et 10 920 décès (3).

Deux tiers des cas surviennent dans les pays développés, probablement du fait qu'il atteint préférentiellement les femmes âgées et de son lien avec la surcharge pondérale. Ce cancer survient en effet après la ménopause avec un pic de fréquence entre 60 et 70 ans (âge moyen au diagnostic de 68 ans). La majorité des patientes sont diagnostiquées à un stade précoce (80 % au stade I) avec une survie à 5 ans à ce stade de 95 %. La survie à 5 ans diminue respectivement à 67 % et 17 % lorsqu'il existe un envahissement régional et à distance (4). Plus de 70 % des récurrences se produisent dans les 2-3 premières années après le traitement (5,6).

B. ÉPIDÉMIOLOGIE ANALYTIQUE

Le principal facteur de risque de cancer de l'endomètre est l'exposition aux œstrogènes associée à l'obésité, le diabète, l'âge avancé (≥ 55 ans) et l'utilisation du tamoxifène.

1. Hyperœstrogénie

L'augmentation de l'incidence du cancer de l'endomètre dans les pays développés peut être à rapprocher de la prévalence croissante de l'obésité et du syndrome métabolique dans ces pays.

Le risque relatif (RR) de développer un cancer de l'endomètre chez les patientes atteintes du syndrome métabolique est de 1,89 (7). L'insulino-résistance induite par la

surcharge pondérale et le manque d'activité physique favorisent également le développement tumoral.

Parmi les composantes du syndrome métabolique on retrouve :

- Indice de masse corporelle (IMC) élevé (surpoids et obésité) avec un risque relatif de 2,21 (7). Le risque augmente avec l'IMC : le risque relatif pour le surpoids (IMC 25 à 30) est de 1,32 et pour l'obésité (IMC>30) il est majoré avec un RR à 2,54 (8) ;
- hypertension artérielle (HTA) avec un RR de 1,81 ;
- hyperglycémie et diabète avec un RR de 1,81 ;
- hypertriglycéridémie, avec un RR de 1,17 (7).

Les autres causes d'hyperœstrogénie impliquant un sur-risque de cancer de l'endomètre sont la nulliparité, l'infertilité, une longue vie génitale (ménarche précoce, ménopause tardive), une prise prolongée d'œstrogènes en monothérapie dans le cadre d'une contraception séquentielle ou d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause, et d'une prise de tamoxifène (9).

L'hyperplasie adénomateuse ou atypique, le carcinome in situ, rencontrés en cas d'hyperœstrogénie, sont considérés comme lésions précancéreuses.

2. Facteurs génétiques

Les formes familiales rentrent le plus souvent dans le cadre du syndrome de Lynch ou HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer). Elles représentent moins de 5 % des cancers de l'endomètre.

Il s'agit d'une maladie autosomique dominante, entraînant une mutation d'un des gènes du système MMR (MisMatch Repair) impliqué dans la réparation de l'ADN (gènes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* et *PMS2*) et le risque de développer un cancer de l'endomètre à l'âge de 70 ans chez les femmes porteuses d'une mutation est de 42 à 60 %. Le risque de cancer de l'endomètre au cours de leur vie est de 20–54 %, 21–49 %, 16–71 % et 15 %, pour les mutations *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* et *PMS2* respectivement (10,11).

La déficience du système MMR est plus fréquemment somatique (30 % des cancers de l'endomètre environ).

La détection d'un défaut du MMR se fait d'abord dans la tumeur. Deux techniques sont disponibles sachant qu'aucune n'est fiable à 100 % : détection de la perte d'expression d'une des protéines impliquées par immunohistochimie (IHC) ou mise en évidence d'une instabilité des séquences microsatellites par une technique de PCR.

Il est recommandé de réaliser les deux techniques en parallèle en cas de suspicion de syndrome HNPCC, selon les critères suivants :

- Age de survenue inférieur à 50 ans (la recherche peut se discuter entre 50 ans et 60 ans) ;
- présence d'antécédents personnels ou familiaux (au premier degré) de cancer colorectal ou de cancer(s) du spectre du syndrome de Lynch (endomètre, intestin grêle, urothélium, voies biliaires, estomac, ovaire).

Si un défaut du MMR est confirmé, une consultation d'oncogénétique est nécessaire pour rechercher une mutation constitutionnelle du gène non exprimé en IHC.

Le syndrome de Cowden, de transmission autosomique dominante, est une cause plus rare de cancer familial de l'endomètre. Caractérisé par des hamartomes multiples se formant sur la peau, la poitrine, la thyroïde, le tractus gastrointestinal, l'endomètre et le cerveau, et par un risque accru de développer des tumeurs malignes (cancers du sein, de l'endomètre ou de la thyroïde), ce syndrome est lié à une mutation inactivatrice hétérozygote du gène suppresseur de tumeur *PTEN*.

C. ANATOMOPATHOLOGIE ET GÉNOMIQUE

Il existe classiquement 2 grands types histopathologiques établis à l'origine par Bokhman (tableau 1) (12-14) :

- les carcinomes endométrioïdes, œstrogéno-dépendants, de type 1, qui représentent 80 % des carcinomes de l'endomètre, et qui sont de bon pronostic ;
- les carcinomes non endométrioïdes, non œstrogéno-dépendants, de type 2, majoritairement de type séreux, et avec un pronostic moins favorable.

Tableau 1 : Caractéristiques des cancers de l'endomètre selon les types 1 et 2

caractéristiques	Type 1	Type 2
caractéristiques cliniques associées	syndrome métabolique : obésité, hyperlipidémie, hyperglycémie, hyperœstrogénie	aucune
endomètre sous-jacent	hyperplasie	atrophie
grade	bas	haut
expression des récepteurs hormonaux	positive	négative
histologie	endométriøide	non endométriøide (carcinomes séreux, à cellules claires)
stabilité génomique	diploïdie, instabilité des microsatellites fréquente (40%)	aneuploïdie
altérations génétiques	jusqu'à (%)	jusqu'à (%)
mutation <i>TP53</i>	12 %	90 %
<i>PTEN</i>	80 %	10 %
<i>KRAS</i>	43 %	8 %
<i>PIK3CA</i>	52 %	42 %
<i>CTNNB1</i>	24 %	3 %
ARID1a	48 %	11 %
amplification HER2/neu	0 %	44 %
pronostic	bon (survie globale à 5 ans de 85 %)	mauvais (survie globale à 5 ans de 55 %)

Les altérations génétiques reflètent l'hétérogénéité au sein de chaque groupe et donc les limites de ce modèle dualiste.

Cette approche est à pondérer par les derniers travaux du Cancer Genome Atlas (15). En effet il n'existe pas de corrélation parfaite entre la classification en type 1 et 2 et cette récente classification moléculaire. Celle-ci repose sur l'édification de 4 groupes de tumeurs :

- un groupe « ultramuté », avec des mutations de *POLE* (Polymérase epsilon, sous unité catalytique de l'ADN polymérase, impliquée dans la réplication et la réparation de l'ADN) ;
- un groupe « hyper muté » avec instabilité microsatellitaire (MSI) ;

- un groupe avec une plus faible fréquence de mutations, la plupart microsatellite stable (MSS) ;
- un groupe avec un nombre élevé d'altérations du nombre de copies et un faible taux de mutations. Ce groupe comprend tous les cas rapportés de cancers de type séreux et 1/4 des tumeurs endométrioïdes de grade 3. 25 % des tumeurs classées endométrioïdes de haut grade de type 1 par les anatomopathologistes ont donc un phénotype moléculaire similaire aux carcinomes séreux. Ils en partagent alors le mauvais pronostic.

Les tumeurs avec une mutation *POLE* ont une survie sans progression de 100 % alors que les tumeurs classées dans le dernier groupe (nombre élevé de copies) ont un moins bon pronostic avec une survie sans progression à 5 ans de 50 % (15).

	<i>POLE</i> ultramutated	MSI hypermutated	Copy-number low, MSS	Copy-number high, serous-like
Mutation load				
Somatic copy number alterations load				
Histology	Endometrioid	Endometrioid	Endometrioid	Serous and endometrioid
Grade				
PI3K alterations				
KRAS mutation				
TP53 mutation	35%	5%	1%	>90%
Prognosis	Excellent	Intermediate	Intermediate	Poor

Figure 1 : Caractéristiques des tumeurs selon les 4 groupes de la classification génomique

Figure issue de : *Endometrial cancer, Morice et al., The Lancet, 2016.*

MSI : microsatellite instability
MSS : microsatellite stable

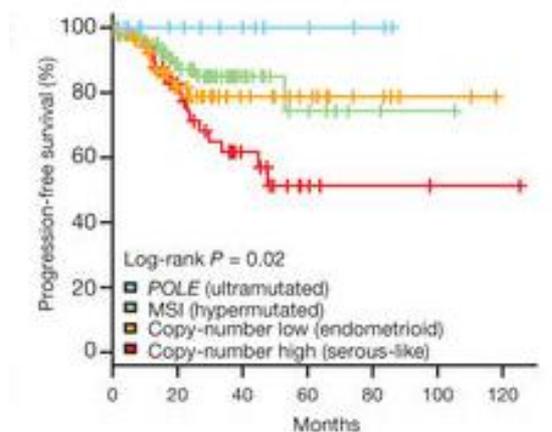


Figure 2 : Survie sans progression selon les 4 groupes de la classification génomique

Figure issue de : *Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma - The Cancer Genome Atlas Research Network, Nature, 2013.*

MSI : microsatellite instability

D. DIAGNOSTIC

Le diagnostic est suspecté devant des métrorragies post-ménopausiques, qui sont le symptôme révélateur dans 90 % des cas. Les autres manifestations cliniques peuvent être des leucorrhées, des douleurs pelviennes, des signes cliniques en rapport avec l'extension de la maladie.

L'examen d'imagerie de première intention pour l'exploration des métrorragies est l'échographie utérine, à visée diagnostique, qui permet de mettre en évidence une hypertrophie endométriale, lorsque l'épaisseur d'endomètre est >5mm (chez les patientes ménopausées) avec une sensibilité de ce critère de 90 % et une spécificité de 54 % (16).

Le diagnostic de cancer de l'endomètre doit être confirmé par l'examen anatomopathologique d'une biopsie endométriale.

La biopsie d'endomètre en ambulatoire, à l'aveugle, à la pipelle de Cornier, n'a de valeur que positive. La précision du prélèvement est améliorée en effectuant la biopsie au cours d'une échographie.

L'hystéroscopie diagnostique avec curetages est l'examen essentiel : sa sensibilité et sa spécificité sont de plus de 95 % (17,18).

Réalisée le plus souvent en ambulatoire sous anesthésie locale, après avoir éliminé une infection cervicovaginale, elle permet de :

- visualiser les lésions endométriales : lésion végétante, friable, parfois ulcérate, saignant au contact ;
- préciser leur topographie, leur extension vers l'isthme et l'endocol ;
- guider les biopsies.

Elle est complétée par un curetage biopsique étagé de l'endocol, puis de la cavité utérine. Les risques sont faibles : perforation utérine, infection, embolie gazeuse (<1 %).

L'hystérorésection du fait de son risque de dissémination péritonéale en rapport avec l'augmentation de la pression intra-utérine induite par cet examen et du fait de la perméabilité tubaire, n'est pas recommandée en cas de suspicion de cancer de l'endomètre.

La biopsie, en permettant l'estimation du type histologique et du grade, contribue ainsi à poser la stratégie thérapeutique, malgré les discordances possibles et connues entre l'analyse anatomopathologique de la biopsie et l'analyse de la pièce d'hystérectomie. Il a été retrouvé des taux de divergence jusqu'à 27 % entre la biopsie pré-opératoire et l'analyse de la pièce chirurgicale (19).

D'autant plus qu'il a été montré que cette discordance peut être associée à une moins bonne survie (20–22). Des études retrouvaient une survie globale diminuée chez les patientes avec un risque pré-opératoire haut et post-opératoire bas (80 % *versus* 89 %, $p=0.002$ pour Eggink et *al.*, 80 % *versus* 94 % pour Werner et *al.*). Di Cello et *al.* retrouvaient une survie à 5 ans (70.2 % *versus* 86.8 % ; $p=0.029$), une survie spécifique (72.5 % *versus* 88.2 % ; $p=0.039$) et une survie sans progression (62.6 % *versus* 82.5 % ; $p=0.024$) diminuées chez les patientes à haut risque qui n'étaient pas diagnostiquées en préopératoire, en comparaison avec les patientes ayant un diagnostic histologique pré-opératoire approprié (22).

E. BILAN PRÉ-THÉRAPEUTIQUE

1. Bilan d'extension

Le bilan d'extension repose sur une IRM abdomino-pelvienne avec injection.

L'estimation à l'IRM du degré d'infiltration myométriale, de l'atteinte du col, des annexes et de l'atteinte ganglionnaire pelvienne et/ou rétropéritonéale permet de poser l'indication des actes chirurgicaux à réaliser, notamment les lymphadénectomies.

Il s'agit de l'examen le plus performant pour l'évaluation pré-opératoire (23). C'est l'examen de référence et le seul recommandé.

Un scanner peut être demandé en cas de contre-indication à l'IRM ou d'extension loco-régionale ou ganglionnaire, de suspicion clinique de métastase et dans les types 2 histologiques.

Des études ont montré l'intérêt du TEP-scanner, cependant, du fait de son coût et de son accessibilité, sa réalisation n'est discutée qu'en cas de suspicion de stades III ou pour la recherche de métastases à distance (24). Son impact sur la qualité de la prise en charge en terme de survie globale et sans récurrence n'est pas démontré.

Il n'existe pas de marqueur tumoral spécifique du cancer de l'endomètre. Le dosage du CA 125 peut être discuté pour obtenir une valeur de référence en cas de suspicion de stade avancé (stade III) ou de type 2 histologique (25). Ce marqueur a donc un intérêt dans la surveillance.

Il peut exister des différences d'évaluation entre le stade évalué lors du bilan pré-thérapeutique et celui issu des données anatomopathologiques des pièces opératoires, en particulier concernant l'envahissement du myomètre et l'atteinte ganglionnaire, avec des taux de discordance de près de 30% (kappa test 0,45) (26).

Ces discordances peuvent être la source de modification du plan de traitement et parfois de reprise chirurgicale.

2. Bilan général

C'est un temps essentiel pour évaluer l'opérabilité car il s'agit souvent de femmes âgées, obèses, ayant de nombreux facteurs de comorbidités pouvant interférer avec le plan de traitement chirurgical. Ce bilan permet également d'apprécier les autres indications thérapeutiques (radiothérapie, prise en charge médicale). Il inclut :

- Une évaluation clinique complète : âge, obésité, HTA, état cardio-circulatoire, indice de performance selon le score de Karnofsky ou l'échelle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ;
- une évaluation onco-gériatrique à la recherche de signes de vulnérabilité si âge >70 ans,
- une consultation pré-anesthésique (score ASA) ;
- au besoin des examens complémentaires (bilan biologique, consultation cardiologique, échographie cardiaque, EFR...) ;
- un bilan nutritionnel est également indiqué chez les patientes âgées (la surcharge pondérale pouvant masquer certains critères de dénutrition, notamment protidique).

F. FACTEURS PRONOSTIQUES

Les différents marqueurs pronostiques associés au risque de récurrence et d'atteinte ganglionnaire vont conditionner la prise en charge.

1. Facteurs cliniques

L'âge (27) : la probabilité de décès et le risque de récurrence augmentent avec l'âge. La survie globale à 5 ans est de 88 % avant 65 ans, 81 % entre 65 et 79 ans, et 68 % après 80 ans. L'âge élevé, associé aux comorbidités, diminue la possibilité de réaliser le traitement optimal. Il a été retrouvé des taux de lymphadénectomies chez 85 % des patientes de moins de 65 ans, et seulement de 46 % chez les plus de 80 ans. De même, la radiothérapie était réalisée moins souvent chez les patientes de plus de 80 ans que chez les patientes de moins de 65 ans (27 % versus 40 %). Les patientes âgées sont moins bien traitées alors qu'on retrouve dans cette population plus de stades avancés, de type 2, et de formes indifférenciées. Cependant nous manquons de données spécifiques pour ces patientes qui sont mal ou pas étudiées car exclues des essais, alors qu'un traitement adapté après évaluation de la balance bénéfice/risque semble donner de bons résultats.

2. Facteurs histologiques

- Type histologique (28) : les cancers de type 2 sont de pronostic moins favorable que les carcinomes endométrioïdes (type 1).
- Degré d'infiltration du myomètre (29) : un envahissement de plus de 50 % du myomètre est un facteur de récurrence et d'atteinte ganglionnaire.
- Grade de différenciation histologique (29) : le grade 3 est de moins bon pronostic, *versus* les grades 1-2.
- Emboles tumoraux vasculaires ou lymphatiques (Lymphovascular space invasion, LVSI) (30–32) : leur présence est un facteur de mauvais pronostic.
- Taille tumorale (33) : c'est un facteur de risque de récurrence et d'atteinte ganglionnaire.
- L'envahissement ganglionnaire pelvien et lombo-aortique (LAO) (34–37) : il s'agit d'un facteur de risque majeur de récurrence.

3. Stade FIGO

Le stade selon la classification anatomo-chirurgicale de la Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique (FIGO) permet de définir l'extension locale, régionale et à distance (38). (ANNEXE 1)

Il s'agit donc d'un facteur pronostique majeur, et ce malgré les disparités que l'on peut observer entre l'évaluation pré-opératoire et post-opératoire.

G. STADIFICATION ET GROUPES DE RISQUE

1. Hétérogénéité des classifications

A partir des caractéristiques histologiques et du stade FIGO, des catégories pronostiques ont été définies et permettent ainsi, en élaborant des groupes de risque de récurrence, d'adapter les traitements adjuvants.

Trois groupes de risque ont été définis par la classification de l'ESMO publiée en 2009 (39,40) :

- risque faible
- risque intermédiaire
- haut risque

L'INCa, dans ses recommandations de 2010 (41), a ajouté au groupe de risque élevé les stades I présentant des embolies lymphatiques. (ANNEXE 2)

Depuis la conférence de consensus ESMO/ESGO/ESTRO de 2016, les groupes de risque ont été redéfinis, en ajoutant un groupe de risque « intermédiaire-haut » (42). (ANNEXE 3)

D'autres systèmes de stratification des risques ont été élaborés, en particulier les classifications issues des essais PORTEC, GOG99 et SEPAL (43-45). (ANNEXE 4)

Ainsi, bien que la majorité des variables soient communes entre les différentes classifications, leurs combinaisons varient, et ceci aboutit donc à une hétérogénéité de prise en charge puisque les indications des différents traitements (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie) dépendent de ces derniers.

2. Classification 2010 versus classification 2016 (tableau 2)

Selon les anciennes recommandations de 2010, les cancers endométrioides de stade FIGO IA, grade 1-2, sans embolies, étaient classés dans le groupe de risque bas. Ces patientes n'ont pas changé de groupe.

Les patientes de stade FIGO IB grade 1-2 sans embolies étaient classées dans le groupe de risque intermédiaire et n'ont pas non plus changé de groupe.

Les patientes de stade FIGO IB grade 3 sont dans le groupe de risque haut selon les 2 classifications.

Le nouveau groupe de risque intermédiaire haut inclut les patientes de stade FIGO IA grade 3 avec ou sans LVSI. Les patients sans LVSI étaient auparavant dans le groupe de risque intermédiaire et les patientes avec LVSI dans le groupe de risque haut.

Il inclut également les patientes IA ou IB de grade 1-2, avec LVSI. Ces patientes étaient auparavant dans le groupe de risque haut.

Cependant, il existe des disparités entre l'évaluation pré-opératoire et l'histologie définitive, et surtout, il est difficile d'évaluer en pré-opératoire le statut LVSI.

Tableau 2 : Traitements et groupes de risque des cancers de l'endomètre de stade précoce selon les recommandations de 2010 et de 2016

		ancienne classification (2010)				nouvelle classification ESMO/ESGO/ESTRO (2016)		
		lymphadénectomies		groupe de risque	traitement adjuvant	lymphadénectomies pelvienne ET LAO	groupe de risque	traitement adjuvant
		pelvienne	LAO					
IA grade 1-2	LVSI-	non	non	BAS	surveillance/curiethérapie peut être envisagée	non	BAS	surveillance
	LVSI+	peut être discutée	oui	HAUT	RT/curiethérapie peut être discutée	non	INTERMEDIAIRE HAUT	si N0 : curiethérapie/surveillance : option si Nx : RT
IA grade 3	LVSI-	non/peut être envisagée	non	INTERMEDIAIRE	curiethérapie	non/peut être envisagée	INTERMEDIAIRE HAUT	si N0 : curiethérapie/surveillance : option si Nx :curiethérapie
	LVSI+	peut être discutée	oui	HAUT	RT/curiethérapie peut être discutée	non/peut être envisagée	INTERMEDIAIRE HAUT	si N0 : curiethérapie/surveillance : option si Nx : RT
IB grade 1-2	LVSI-	non/peut être envisagée	non	INTERMEDIAIRE	curiethérapie	non/peut être envisagée	INTERMEDIAIRE	curiethérapie/surveillance : option si < 60 ans
	LVSI+	peut être discutée	oui	HAUT	RT/curiethérapie peut être discutée	non/peut être envisagée	INTERMEDIAIRE HAUT	si N0 : curiethérapie/surveillance : option si Nx : RT
IB grade 3	LVSI- ou LVSI+	peut être discutée	oui	HAUT	RT/curiethérapie peut être discutée	oui (possible en chirurgie de restaging)	HAUT	si N0 : RT/ curiethérapie peut être envisagée si Nx : RT/ CT séquentielle peut être envisagée/RT+CT encouragée
stade I non endométrioïde (type 2)	LVSI- ou LVSI+	oui	oui	HAUT	RT/CT peut être envisagée/ curiethérapie peut être discutée	oui (possible en chirurgie de restaging)	HAUT	sereux et cellules claires : envisager CT / envisager curiethérapie seule si IA LVSI-/ envisager RT en plus de CT si IB <u>carcinosarcome et indifférencié</u> : CT/envisager RT

ESMO : European society for medical oncology ESGO : European society of gynaecological oncology ESTRO : European society for radiotherapy and oncology LAO : lomboaortique LVSI : lymphovascular space invasion
 RT : radiothérapie N0 : lymphadénectomie réalisée, ganglions négatifs Nx : lymphadénectomie non réalisée CT : chimiothérapie
 Vert : changement vers un groupe de plus faible risque Rouge : changement vers un groupe de plus haut risque Bleu : pas de changement de groupe de risque

H. PRINCIPES THÉRAPEUTIQUES

1. Chirurgie

a. Généralités

La chirurgie est le traitement essentiel. Elle consiste, au minimum, en une hystérectomie totale extrafasciale avec annexectomie bilatérale après exploration de la cavité abdominale. Les curages ganglionnaires (pelviens et lomboaortique) sont indiqués uniquement en cas de facteur de mauvais pronostic sur l'IRM et la biopsie initiale.

L'omentectomie est indiquée en cas de carcinome de type séreux.

L'hystérectomie et annexectomie peuvent être réalisées par voie mini-invasive (cœlioscopie ou chirurgie robot-assistée), par voie vaginale ou par laparotomie.

La cœlioscopie a montré sa supériorité par rapport à la laparotomie en terme de durée d'hospitalisation et complications post-opératoires, pour une survie similaire (46). Ainsi, il s'agit de la voie d'abord recommandée pour les stades I. En présence d'une carcinose, la laparotomie est indiquée, mais pour les stades II et III ganglionnaire, la prise en charge cœlioscopique est possible.

La chirurgie vaginale exclusive est l'apanage des patientes à très haut risque chirurgical, et la laparotomie reste indiquée pour la prise en charge des formes avancées, et en cas de gros volume utérin.

b. Lymphadénectomies

La lymphadénectomie est une procédure chirurgicale de *staging*. Elle conditionne l'adaptation du traitement adjuvant. Elle peut être réalisée par voie cœlioscopie transpéritonéale ou rétropéritonéale.

En cas d'indication d'une lymphadénectomie il est recommandé de réaliser un curage pelvien, et lomboaortique étendu jusqu'aux veines rénales (42).

- Pour les patientes à bas risque (carcinome endométriöide, IA, grade 1-2), le risque d'atteinte ganglionnaire est faible et il n'a pas été montré de bénéfice en terme de survie à réaliser de lymphadénectomie (35,36). Elle n'est donc pas recommandée.

- Pour les patientes à risque intermédiaire (carcinome endométriöide, IB grade 1-2 ou IA grade 3), il n'a pas été non plus montré de bénéfice en terme de survie. Elle peut tout de même être envisagée pour le *staging*.
- Pour les patientes à haut risque (carcinome endométriöide, IB grade 3, ainsi que les stades II, stades III, et non endométriöides) la lymphadénectomie est recommandée.

Une chirurgie de *restaging* peut être réalisée dans un second temps pour les patientes à haut risque lorsque celui-ci a été déterminé après une chirurgie première incomplète.

Auparavant, cette chirurgie de *restaging* était discutée pour toutes les patientes avec LVSI. Désormais, ces patientes (sauf les IB grade 3), ne sont plus classées en post-opératoire dans le groupe de risque haut, mais dans le groupe de risque intermédiaire haut. Elles n'ont donc plus d'indication formelle, selon ces nouvelles recommandations, au *restaging*, si elles n'ont pas eu les curages pendant la chirurgie.

Le traitement adjuvant est différent suivant que la lymphadénectomie ait été réalisée ou non. Mais se pose alors le problème des effets secondaires de ces traitements adjuvants parfois plus agressifs.

Cette chirurgie n'est pas dénuée de risques. Le taux moyen de complications varie de 6,5 % à 12,5 % respectivement selon la voie d'abord transpéritonéale ou extrapéritonéale, ce taux n'étant pas supérieur à celui de la laparotomie (47).

Les principales complications décrites dans la littérature (48) sont les suivantes :

- les échecs de procédure, les laparoconversions,
- les complications générales,
- les plaies vasculaires,
- les complications viscérales,
- les complications lymphatiques (lymphocèles, lymphoedemes).

2 essais randomisés et une méta-analyse ont montré l'absence de bénéfice de la réalisation systématique des lymphadénectomies sur la survie sans progression et la survie globale dans les stades précoces (35,36,49).

La place de la lymphadénectomie dans les cancers de l'endomètre est controversée (50) et même quand elles sont indiquées, les lymphadénectomies ne sont pas toujours réalisées, notamment chez les patientes âgées (51).

c. Procédure du ganglion sentinelle

La détection du ganglion sentinelle (GS) pourrait représenter une option dans la prise en charge. En effet, certaines patientes n'ayant pas de lymphadénectomie ont pourtant une atteinte ganglionnaire, et sont donc mal évaluées, tandis que d'autres ont une lymphadénectomie alors qu'elles n'ont pas d'atteinte ganglionnaire, et subissent alors une chirurgie inutile et sa morbidité. Selman et *al.* (52) ont montré la pertinence du GS par rapport au scanner et à l'IRM. Dans l'étude SENTI-ENDO (37), les auteurs ont trouvé une valeur prédictive négative de 97 % et une sensibilité de 84 %. Ainsi, la détection du ganglion sentinelle peut représenter un compromis entre ces 2 prises en charge.

La détection du ganglion sentinelle semble améliorer la détection de micro-métastases mais leur valeur pronostique reste débattue malgré des données suggérant une relation entre le risque de récurrence et leur présence (53).

Certains problèmes restent cependant en suspens. Parmi ceux-ci, la technique de détection par radiocolloïde et/ou par méthode colorimétrique, avec du bleu patenté ou du vert d'indocyanine, reste discutée. Rossi et *al.* (54) ont retrouvé une valeur prédictive négative de 99,6 % et une sensibilité de 97 %, en utilisant le vert d'indocyanine.

Le site d'injection est lui aussi discuté. En effet, l'injection cervicale ne représenterait pas le drainage lymphatique de la tumeur mais plutôt celui de l'organe. Cependant, dans une méta-analyse colligeant 26 séries de cancer de l'endomètre avec procédure du GS, Kang et *al.* (55) retrouvaient un taux de détection de 78 % et une sensibilité de 93 %. De plus, ces auteurs prouvaient que l'utilisation de la voie cervicale était associée à une augmentation du taux de détection comparé à la voie hystéroscopique ou la voie sous-séreuse et que cette dernière était associée à une diminution de la sensibilité.

Dans l'étude SENTI-ENDO (37), le GS a pu être détecté chez 89 % des patientes. Reste également à définir l'attitude à adopter si le GS n'est pas détecté.

La morbidité propre de la procédure du GS comparée à la lymphadénectomie reste inconnue. Dans l'essai SENTI-ENDO aucune complication peropératoire ni laparoconversion liées à la procédure du GS n'ont été rapportées. Cependant, il n'est pas possible d'exclure que la dissection liée à la détection des GS puisse retentir sur la formation de lymphocèle ou de lymphoedème.

L'essai SENTIRAD est une étude randomisée actuellement en cours comparant la politique sentinelle aux protocoles actuels de stadification initiale de la maladie dans les carcinomes endométriaux précoces à risque intermédiaire et haut risque de rechute.

La procédure du ganglion sentinelle dans les cancers de l'endomètre est donc prometteuse mais reste à l'étude.

3. Traitements adjuvants

L'irradiation peut être indiquée selon 2 modalités possibles :

- Une radiothérapie externe pelvienne suivant des modalités conformationnelles et selon les recommandations du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) avec des volumes dépendant de l'extension tumorale. La dose totale est de 45 à 50 Gy, à raison de 5 séances hebdomadaires de 1,8 à 2 Gy par séance.

L'irradiation par modulation d'intensité (IMRT) est toujours en cours d'évaluation dans un essai randomisé de phase III (Etude TOMOGYN NCT01672892).

- Une curiethérapie vaginale préférentiellement à haut débit de dose, seule ou en complément de la radiothérapie externe. Une dose de 21 à 24 Gy est délivrée en 3 séances de 7 Gy ou en 4 séances de 5 à 6 Gy, calculée à 5 mm d'épaisseur. Lorsque la curiethérapie à haut débit de dose est effectuée en complément de la radiothérapie externe, une dose de 10 Gy est délivrée en 2 séances de 5 Gy, calculée à 5 mm d'épaisseur.

Une chimiothérapie adjuvante peut être discutée en complément. Lorsqu'elle est indiquée, elle consiste le plus souvent en l'association d'un sel de platine avec un taxane. Mais ces traitements ne sont pas consensuels, il existe plusieurs protocoles, et les essais sont recommandés.

4. Indications des traitements adjuvants (tableau 2) (42)

a. Patientes à bas risque

Les essais ASTEC et PORTEC-1 n'ont pas montré de bénéfice à la radiothérapie pour les patientes à bas risque : aucun traitement adjuvant n'est donc recommandé.

b. Patientes à risque intermédiaire

Pour les patientes du groupe intermédiaire, la curiethérapie est recommandée. En effet, l'essai PORTEC-2 n'a pas montré de bénéfice à la radiothérapie par rapport à la curiethérapie, et celle-ci à l'avantage d'une meilleure tolérance. L'absence de traitement adjuvant est une alternative pour ces patientes, d'autant plus pour les patientes âgées de moins de 60 ans.

c. Patientes à risque intermédiaire haut

Pour ces patientes, le traitement adjuvant dépendra du *staging* ganglionnaire chirurgical.

En effet les indications ne sont pas les mêmes si les patientes ne présentent pas d'atteinte ganglionnaire (N0) à l'examen anatomopathologique des curages (le traitement sera alors curiethérapie ou abstention thérapeutique) ou si le *staging* chirurgical n'a pas été réalisé (Nx). Dans ce dernier cas, le traitement adjuvant dépendra alors du statut LVSI : la radiothérapie est indiquée en présence de LVSI, et la curiethérapie seule est recommandée en leur absence.

d. Patientes à haut risque

- Pour les patientes ayant une tumeur endométrioïde de stade I, le traitement dépend également du *staging* ganglionnaire chirurgical :

Pour les patientes N0, une radiothérapie avec des champs d'irradiation limités est indiquée (la curiethérapie seule est une alternative)

Pour les patientes Nx, une radiothérapie est généralement indiquée, plus ou moins associée à une chimiothérapie.

- Pour les patientes stade II, les indications sont différentes selon le staging ganglionnaire chirurgical :

Pour les patientes N0, le traitement dépend du grade et du statut LVSI : chez les patientes de grade 1-2 sans LVSI, une curiethérapie est indiquée, et chez les patientes de grade 3 ou avec LVSI, une radiothérapie est indiquée, suivie éventuellement d'une curiethérapie de surimpression.

Pour les patientes Nx, une radiothérapie est indiquée, suivie éventuellement d'une curiethérapie de surimpression, plus ou moins suivie d'une chimiothérapie séquentielle chez les patientes de grade 3 ou avec LVSI.
- Pour les patientes stade III sans maladie résiduelle, une radiothérapie puis chimiothérapie, ou une radio-chimiothérapie concomitante sont indiquées, avec des champs d'irradiation étendus pour les patientes de stade IIC2.
- Pour les tumeurs non endométrioides de type séreux et à cellules claires, la chimiothérapie est à envisager, plus ou moins une radiothérapie d'autant plus s'il existe une atteinte ganglionnaire ; sauf pour les patientes de stade IA, sans LVSI chez lesquelles une curiethérapie seule sans chimiothérapie peut être envisagée.

Pour les tumeurs non endométrioides de type carcinosarcome et tumeur indifférenciée, la chimiothérapie est indiquée et la radiothérapie est à envisager.

PATIENTES ET MÉTHODES

A. POPULATION

Nous avons réalisé une étude épidémiologique, observationnelle, rétrospective et monocentrique. Les données ont été extraites à partir du dossier médical informatisé de l'Institut Bergonié (Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Bordeaux-Aquitaine), à partir de la liste des patientes dont le dossier a été discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), sur une période de janvier 2010 à décembre 2016.

Concernant les dossiers traités hors centre et discutés en RCP, le recueil des données a été réalisé à partir des fiches de RCP, du dossier radiologique, des examens anatomopathologiques et du compte-rendu opératoire.

Certaines données, notamment les dernières nouvelles, ont été mises à jour par contact téléphonique avec le médecin référent.

1. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Toutes les patientes prises en charge pour un cancer de l'endomètre à l'institut Bergonié, incluant les prises en charge chirurgicale, en curiethérapie et/ou radiothérapie et chimiothérapie seule ou en association ainsi que les seconds avis.
- Les patientes dont le dossier a été discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire à l'Institut Bergonié à Bordeaux.
- La période de recueil s'étend du 1^{er} janvier 2010 au le 31 décembre 2016.
- Nous avons choisi d'étudier les groupes de risque « bas », « intermédiaire » et « haut » de la classification de 2010, et les groupes de risque « bas », « intermédiaire », « intermédiaire haut » et « haut », selon la classification ESMO/ESGO/ESTRO de 2016.

2. Critères d'exclusion

Nous avons exclu de notre étude :

- Les patientes métastatiques d'emblée.

- Les patientes en carcinose traitées comme un cancer de l’ovaire et dont le diagnostic est redressé à la chirurgie d’intervalle. Ces situations représentent un groupe de patientes de faible effectif, avec des traitements spécifiques. Du fait de l’impact de cet effectif sur l’analyse, source de nombreuses complexités analytiques et biais, dont nous ne pouvions nous dégrever, aucune analyse statistique sur ce sous-groupe n’a été réalisée.
- les patientes encore en cours de primo prise en charge au moment du recueil (en cours de traitement adjuvant par radiothérapie externe et/ou chimiothérapie)
- les patientes perdues de vue avant la fin du traitement
- les patientes dont l’histologie définitive est autre que : adénocarcinome, carcinome à cellules claires, carcinome séreux, carcinosarcome, carcinome indifférencié.

B. OBJECTIFS DE L’ÉTUDE

1. Critère de jugement principal

L’objectif principal de l’étude est de déterminer si la nouvelle classification ESMO/ESGO/ESTRO établie en 2016, qui a introduit un groupe pronostic en plus de la classification de 2010, est un facteur pronostique indépendant.

Le critère de jugement principal était la survie sans progression (progression free survival, PFS), définie par le délai entre la fin du primo-traitement et la rechute.

2. Critères de jugement secondaires

Nous avons également étudié les autres facteurs pronostiques (grade, stade, profondeur d’invasion du myomètre, âge, atteinte ganglionnaire, présence d’embolies...) et leur impact sur la survie sans progression et la survie globale (définie par le délai entre la date du diagnostic et la date du décès ou des dernières nouvelles).

C. PARAMÈTRES ÉTUDIÉS

1. Caractéristiques générales des patientes

Pour chaque patiente, nous avons recueilli les informations suivantes :

- âge au diagnostic, puis nous avons classé les patientes en 2 groupes : âge <60 ans et âge >60 ans. Cette limite a été utilisée dans plusieurs travaux notamment les études PORTEC qui font référence.
- Date de diagnostic,
- indice de masse corporelle (IMC, calculé par le poids en kilogrammes divisé par le carré de la taille, en mètres),
- les principaux antécédents et comorbidités.

2. Données pré-opératoires

- Procédure diagnostique :

Le diagnostic de cancer de l'endomètre était pour la majorité des patientes porté sur une biopsie à la pipelle de Cornier lors de la consultation initiale ou sur un curetage biopsique étagé associé à une hystérocopie.

Pour quelques patientes le diagnostic était porté sur la pièce d'hystérectomie (découverte fortuite ou échec des procédures diagnostiques).

- Les données histologiques suivantes étaient recueillies : type histologique et grade selon l'OMS.
- Imagerie : les patientes avaient toutes bénéficié d'une imagerie : généralement elles avaient eu une échographie avant le diagnostic histologique, puis une IRM et/ou une TDM et/ou une TEP-TDM.
- Biologie : certaines patientes avaient eu un dosage du CA 125 et/ou CA 19-9. Les taux de ces marqueurs étaient alors recueillis.
- Le stade de la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) selon les critères de 2009.

3. Procédure chirurgicale

Concernant la procédure chirurgicale nous avons recueilli :

- La voie d'abord ;
- la réalisation ou non d'une hystérectomie, annexectomie, procédure du ganglion sentinelle, curage pelvien, curage lomboaortique, autres temps opératoires ;
- les complications per-opératoires, et post-opératoires selon la classification de Clavien-Dindo.

Lorsqu'une seconde chirurgie de *restaging* était nécessaire, les données concernant la chirurgie étaient également recueillies, avec en supplément l'intervalle entre la première et la seconde chirurgie.

Nous avons évalué selon les recommandations de l'Institut National du Cancer (INCa) de 2010 si les patientes avaient eu la procédure chirurgicale (principalement concernant la réalisation ou non des curages) adaptée au stade FIGO. (ANNEXE 5)

4. Données post-opératoires

Les données suivantes issues de l'examen anatomopathologique ont été recueillies :

- Type histologique selon l'OMS,
- grade selon l'OMS,
- taille de la tumeur,
- profondeur d'invasion du myomètre,
- présence ou non d'invasion de l'espace lymphovasculaire (LVSI),
- atteintes ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques,
- atteintes du col, des annexes

Avec ces données nous avons établi en post-opératoire :

- Le stade FIGO.
- Le groupe de risque de récurrence selon la classification ESMO/ESGO/ESTRO de 2016 : bas, intermédiaire, intermédiaire haut, haut.
- Le groupe de risque de récurrence selon la classification ESMO modifiée par l'INCa en 2010 : bas, intermédiaire, haut.

5. Traitements adjuvants

Les patientes recevaient un traitement adjuvant si nécessaire :

- Curiethérapie seule.
- Radiothérapie +/- curiethérapie.
- Chimiothérapie +/- radiothérapie.

Nous avons évalué selon les recommandations de l'INCa de 2010 si les patientes avaient eu le traitement adjuvant adapté au risque de récurrence. (ANNEXES 2, 4)

6. Suivi

Le suivi comportait au minimum un examen gynécologique. Des examens d'imagerie pouvaient être réalisés dans le cadre de la surveillance selon le stade initial et les examens antérieurs, ou motivés par des points d'appels cliniques.

Les patientes étaient revues en consultation à l'Institut Bergonié ou par les médecins extérieurs qui suivaient les patientes, et dans ce cas-là une surveillance épistolaire était réalisée.

La date de fin du recueil était le 30 juin 2017.

La médiane de suivi a été calculée.

Certaines patientes ont été perdues de vue. Nous avons alors tenu compte de l'état des patientes à la date des dernières nouvelles.

Pour chaque patiente les informations suivantes étaient recueillies :

- Si survenue d'une récurrence : la date et le territoire.
- Si survenue du décès : la date et la cause du décès (pour appréhender la mortalité spécifique).
- La date et l'état aux dernières nouvelles (vivante sans récurrence, en récurrence, décédée).

D. ANALYSE STATISTIQUE

Pour l'analyse univariée, le test de Student a été utilisé pour la comparaison des moyennes et médianes et le test du Chi-2 pour la comparaison des variables qualitatives. Les résultats des tests ont été considérés comme significatifs lorsque la valeur de p était inférieure à 0,05.

Le lien entre la survenue de récurrence et les variables étudiées a été estimé via un modèle de régression multivariable à risques proportionnels de Cox, cause-spécifique pour prendre en compte le risque compétitif lié au décès. L'axe du temps était le délai après la fin du traitement adjuvant, mesuré en mois.

Les courbes de survie ont été réalisées selon le modèle de Kaplan-Meier (56).

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel GNU R (version 3.4.1) (Projet GNU, 1993).

RÉSULTATS

A. ANALYSE DESCRIPTIVE DES CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION

Durant la période de l'étude, les données concernant 479 patientes ont été recueillies et analysées, et 378 patientes ont été incluses dans notre étude.

1. Caractéristiques générales des patientes

Les caractéristiques générales de notre population sont présentées dans le tableau 3. L'âge médian au diagnostic était de 67 ans (extrêmes entre 31 et 90 ans) et leur IMC médian était de 27,35 (extrêmes entre 15,7 et 58,6).

16,4 % des patientes n'ont pas eu le traitement chirurgical adapté à leur stade FIGO (selon les référentiels de l'INCa 2010), c'est-à-dire qu'elle n'ont pas eu de curages alors qu'elles auraient dû.

Le suivi médian était de 19 mois (extrêmes entre 0 et 81 mois)

Le taux de récurrence était de 27 %.

Tableau 3 : Caractéristiques générales des patientes (n=378)

caractéristiques	valeur n (%) ou médiane (extrêmes)
âge au diagnostic (années)	
médiane	67 (31 - 90)
< 60 ans	70 (18.5)
> 60 ans	308 (81.5)
IMC (kg/m ²)	
médiane	27.35 (15.7 - 58.6)
< 30	160 (42.3)
> 30	93 (24.6)
NC	125 (33.1)
traitement chirurgical adapté	
oui	316 (83.6)
non	62 (16.4)
suivi (mois)	
médiane	19 (0 - 81)
récurrence	
oui	102 (27)
non	276 (73)

IMC : indice de masse corporelle NC : non connu

2. Caractéristiques histologiques

Les caractéristiques histologiques des tumeurs sont présentées dans le tableau 4.

76 % des tumeurs étaient endométrioïdes (type 1).

On retrouvait des LVSI chez 31,7 % des patientes.

Une lymphadénectomie a été réalisé chez 230 patientes (60,8 %). Parmi celles-ci, on retrouvait une atteinte ganglionnaire chez 55 patientes, soit 14,6 % de la population générale, et 23,9 % des patientes ayant eu un curage ganglionnaire.

Le taux de réalisation des lymphadénectomies, quand l'indication était retenue, était de 83,6%. (tableau 3)

Le stade FIGO a été déterminé selon les données histologiques. 72,2 % des patientes présentaient un stade précoce, 7,7 % une atteinte cervicale, et 19,6 % une extension locale et/ou régionale.

Tableau 4 : Caractéristiques histologiques des tumeurs (n=378)

caractéristiques	valeur n (%)
type histologique	
type 1	288 (76.2)
type 2	88 (23.3)
NC	2 (0.5)
grade histologique	
1 - 2	231 (61.1)
3	81 (21.4)
NC	66 (17.5)
profondeur d'infiltration du myomètre	
< 50%	182 (48.1)
> 50%	112 (29.6)
NC	84 (22.2)
statut LVSI	
LVSI +	120 (31.7)
LVSI -	228 (60.3)
NC	30 (7.9)
atteinte ganglionnaire histologique	
N0	175 (46.3)
N1	55 (14.6)
lymphadénectomie non réalisée	148 (39.1)
stade FIGO	
I	273 (72.2)
IA	176 (46.5)
IB	97 (25.7)
II	29 (7.7)
III	74 (19.6)

NC : non connu LVSI : lymphovascular space invasion

FIGO : Fédération Internationale de Gynécologie et Obstétrique

3. Classification des patientes en groupes de risque

Les patientes ont été classées en groupe de risque, selon la classification ESMO revue par l'INCa en 2010, et qui a déterminé *a priori* leur traitement adjuvant. Nous avons également classé les patientes selon les groupes de risque de la classification ESMO/ESGO/ESTRO de 2016 (tableau 5).

Le groupe de risque bas représentait 118 patientes, quelle que soit la classification.

Selon la classification de 2010, 61 patientes étaient dans le groupe intermédiaire et selon la classification de 2016, on retrouvait 43 patientes dans le groupe intermédiaire et 51 dans le groupe intermédiaire haut.

198 patientes étaient dans le groupe haut selon l'ancienne classification, et 166 selon la nouvelle.

Tableau 5 : Groupes de risque selon les 2 classifications (n=378)

caractéristiques	valeur n (%)
risque selon ESMO 2010	
bas	118 (31.2)
intermédiaire	62 (16,4)
haut	198 (52.4)
risque selon ESMO/ESGO/ESTRO 2016	
bas	118 (31.2)
intermédiaire	43 (11.4)
intermédiaire haut	51 (13.5)
haut	166 (43.9)

ESMO : European society for medical oncology ESGO : European society of gynaecological oncology
ESTRO : European society for radiotherapy and oncology

4. Traitements adjuvants

La répartition des traitements adjuvants selon le groupe de risque de la classification ESMO/ESGO/ESTRO 2016 est présentée dans le tableau 6.

Tableau 6 : Traitement adjuvant selon les groupes de risque de la classification ESMO/ESGO/ESTRO

	Bas n = 118 (%)	Intermédiaire n = 43 (%)	Intermédiaire haut n = 51 (%)	Haut n = 166 (%)	total n = 378 (%)
pas de traitement adjuvant	58 (49.2)	4 (9.3)	7 (13.7)	17 (10.2)	86 (22.8)
curiethérapie seule	57 (48.3)	36 (83.7)	17 (33.3)	5 (3.0)	115 (30.4)
RT +/- curiethérapie	1 (0.8)	3 (7)	26 (51)	71 (42.8)	101 (26.7)
CT +/- RT	2 (1.7)	0 (0)	1 (2)	73 (44.8)	76 (20.1)

RT : radiothérapie CT : chimiothérapie

Le tableau 7 présente la qualité du traitement selon les groupes de risque de la classification ESMO/ESGO/ESTRO.

326 patientes (86,2 %) ont eu un traitement adapté à leur groupe de risque selon cette classification. Le traitement était adapté chez toutes les patientes du groupe de risque bas, et n'était pas adapté chez 6 patientes (14 %) du groupe de risque intermédiaire, chez 11 patientes (21,6 %) du groupe de risque intermédiaire haut et chez 35 patientes (21,1 %) du groupe de risque haut.

Tableau 7 : Qualité du traitement adjuvant selon les groupes de risque de la classification ESMO/ESGO/ESTRO

	Bas	Intermédiaire	Intermédiaire haut	Haut	total
	n = 118 (%)	n = 43 (%)	n = 51 (%)	n = 166 (%)	n = 378 (%)
traitement adj. adapté	118 (100)	37 (86)	40 (78.4)	131 (78.9)	326 (86.2)
traitement adj. non adapté	0 (0)	6 (14)	11 (21.6)	35 (21.1)	52 (13.8)

Adj : adjuvant

B. ANALYSE DE LA SURVIE SANS PROGRESSION

1. Analyse univariée

En analyse univariée, les facteurs pronostiques de récurrence étaient, de manière significative ($p < 0,05$) (tableau 8) :

- Le grade 3 avec un hazard ratio (HR) 2.11 et un intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) de [1.41, 3.17].
- La présence de LVSI avec un HR de 2.10 et IC 95 % [1.40, 3.15].
- L'atteinte ganglionnaire avec un HR de 2.36 et IC 95 % [1.46, 3.79].
- Le stade FIGO, pour tous les stades, avec un HR de 5.07 et IC 95 % [3.00, 8,56] pour le stade III.
- Le risque haut selon les 2 classifications avec un HR de 3.50 et IC 95 % [1.94, 6.33] pour la classification ESMO 2010 et un HR de 4.05 et IC 95 % [2.18, 7.51] pour la classification ESMO/ESGO/ESTRO 2016. Les autres groupes, dans notre analyse, ne sont pas des facteurs pronostiques significatifs.
- Le traitement adjuvant non adapté au risque avec un HR de 4.73 et IC 95 % [2.91, 7.68].

Tableau 8 : Analyse univariée des facteurs pronostiques de récurrence

variable	HR [IC 95 %]	p-value
âge		
< 60 ans	1	
> 60 ans	1.24 [0.70, 2.19]	0.459
IMC		
< 30	1	
> 30	0.68 [0.40, 1.15]	0.146
infiltration myomètre		
< 50 %	1	
> 50 %	1.10 [0.72, 1.69]	0.657
grade		
1-2	1	
3	2.11 [1.41, 3.17]	<0.001 ***
LVSI		
absence	1	
présence	2.10 [1.40, 3.15]	<0.001 ***
atteinte ganglionnaire		
N0	1	
N1	2.36 [1.46, 3.79]	<0.001 ***
lymphadénectomie non faite	0.50 [0.29, 0.86]	0.012 *
stade FIGO		
IA	1	
IB	2.01 [1.14, 3.55]	0.016 *
II	2.76 [1.28, 5.97]	0.001 **
III	5.07 [3.00, 8.56]	<0.001 ***
risque selon ESMO 2010		
bas	1	
intermédiaire	1.41 [0.62, 3.21]	0.419
haut	3.50 [1.94, 6.33]	<0.001 ***
risque selon ESMO/ESGO/ESTRO 2016		
bas	1	
intermédiaire	2.08 [0.90, 4.83]	0.087
intermédiaire haut	1.7 [0.71, 4.03]	0.231
haut	4.05 [2.18, 7.51]	<0.001 ***
chirurgie adaptée		
oui	1	
non	1.43 [0.84, 2.44]	0.184
traitement adjuvant adapté		
oui	1	
non	4.73 [2.91, 7.68]	<0.001 ***

HR : hazard ratio IC 95 % : intervalle de confiance à 95 % IMC : indice de masse corporelle LVSI : lymphovascular space invasion
 FIGO : Fédération Internationale de Gynécologie et Obstétrique ESMO : European society for medical oncology ESGO : European
 society of gynaecological oncology ESTRO : European society for radiotherapy and oncology

2. Analyse multivariée

En analyse multivariée, dans notre étude, les facteurs pronostiques de récurrence étaient, de manière significative et ajustée aux autres facteurs (tableau 9) :

- Le grade 3 avec un HR de 2.17 et IC 95 % [1.23, 3.82].
- Le stade FIGO avec, pour le stade III un HR de 7.32 et IC 95 % [2.69, 19.88].
- La qualité du traitement adjuvant avec un HR de et IC 95 % 5.07 [3.02, 8.51] si le traitement n'est pas adapté au risque.

Tableau 9 : Analyse multivariée des facteurs pronostiques de récurrence selon un modèle de COX

variable	HR [IC 95 %]	p-value
grade		
1-2	1	
3	2.17 [1.23, 3.82]	0.007 **
LVSI		
absence	1	
présence	1.05 [0.60, 1.84]	0.856
atteinte ganglionnaire		
N0	1	
N1	0.87 [0.42, 1.83]	0.722
lymphadénectomie non faite	0.64 [0.34, 1.24]	0.190
stade FIGO		
IA	1	
IB	3.89 [1.19, 12.73]	0.025 *
II	2.40 [0.90, 6.35]	0.079
III	7.32 [2.69, 19.88]	<0.001 ***
risque selon ESMO 2010		
bas	1	
intermédiaire	0.18 [0.02, 1.51]	0.115
haut	0.60 [0.06, 5.57]	0.655
risque selon ESMO/ESGO/ESTRO 2016		
bas	1	
intermédiaire	5.05 [0.53, 48.43]	0.160
intermédiaire haut	1.69 [0.19, 15.01]	0.636
haut	0.88 [0.08, 9.29]	0.912
traitement adjuvant adapté		
oui	1	
non	5.07 [3.02, 8.51]	<0.001 ***

HR : hazard ratio IC 95 % : intervalle de confiance à 95 % LVSI : lymphovascular space invasion FIGO : Fédération Internationale de Gynécologie et Obstétrique ESMO : European society for medical oncology ESGO : European society of gynaecological oncology ESTRO : European society for radiotherapy and oncology

3. Survie sans récurrence selon le groupe de risque de la classification ESMO/ESGO/ESTRO 2016

Le délai moyen de récurrence était de 14,7 mois. La médiane était de 10 mois (extrêmes compris entre 0 et 66 mois).

Le taux de survie sans récurrence à 5 ans était de 77,3 % pour le groupe de risque bas, de 62,9 % pour le groupe de risque intermédiaire, de 30,9 % pour le groupe de risque haut. Nous n'avons pas assez de sujets pour conclure sur la survie sans récurrence à 5 ans en ce qui concerne le groupe de risque intermédiaire haut. (Tableau 10, Figure 3)

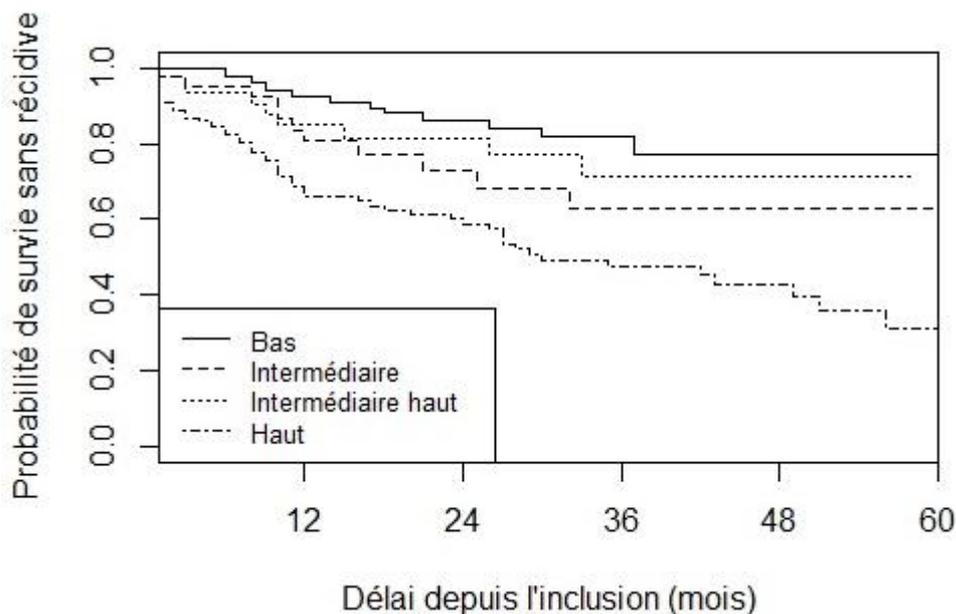
Cependant, à 12, 24, 36 et 48 mois, la survie sans récurrence est meilleure dans le groupe de risque intermédiaire haut que dans le groupe de risque intermédiaire.

Les courbes se croisent et la courbe du groupe de risque intermédiaire haut passe au-dessus de la courbe du groupe de risque intermédiaire.

Tableau 10 : Survie sans récurrence en fonction du temps de suivi, selon les groupes de risque de la classification ESMO/ESGO/ESTRO

temps (mois)	Bas		Intermédiaire		Intermédiaire haut		Haut	
	PFS (%)	IC 95 %	PFS (%)	IC 95 %	PFS (%)	IC 95 %	PFS (%)	IC 95 %
12	92.5	[0.869, 0.985]	80.8	[0.689, 0.947]	84.9	[0.744, 0.969]	66.2	[0.587, 0.748]
24	86.3	[0.786, 0.947]	73.0	[0.591, 0.903]	81.6	[0.701, 0.952]	58.8	[0.505, 0.683]
36	81.9	[0.728, 0.921]	62.9	[0.468, 0.846]	71.6	[0.564, 0.909]	47.8	[0.388, 0.589]
48	77.3	[0.657, 0.910]	62.9	[0.468, 0.846]	71.6	[0.564, 0.909]	42.7	[0.330, 0.554]
60	77.3	[0.657, 0.910]	62.9	[0.468, 0.846]			30.9	[0.195, 0.492]

PFS : survie sans progression IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %



patients à risque

bas	67	45	19	9	1
intermédiaire	29	16	8	3	1
intermédiaire haut	26	20	12	5	0
haut	81	48	30	15	5

Figure 3 : Courbe de survie sans récurrence selon les groupes de risque de la classification ESMO/ESGO/ESTRO

C. ANALYSE DE LA SURVIE GLOBALE

1. Analyse univariée

En analyse univariée, les facteurs pronostiques de décès étaient, de manière significative, les mêmes que ceux de récurrence (Tableau 11) :

- Le grade 3 avec un hazard ratio (HR) de 4.33 et IC 95% [2.14, 8.77]
- La présence de LVSI avec un HR de 2.65 et IC 95% [1.38, 5.06]
- L'atteinte ganglionnaire avec un HR de 2.89 et IC 95% [1.39, 6.01]
- Le stade FIGO, avec un HR de 8.15 et IC 95% [3.25, 20.45] pour le stade III. Le stade IB n'apparaissait pas comme facteur pronostique significatif de décès.
- Le risque haut selon les 2 classifications avec un HR de 5.73 et IC 95% [1.75, 18.79] pour la classification ESMO 2010 et un HR de 6.46 et IC 95% [1.96, 21.26] pour la classification ESMO/ESGO/ESTRO 2016. Les autres groupes, dans notre analyse, ne sont pas des facteurs pronostiques significatifs.

- Le traitement adjuvant non adapté au risque avec un HR de 6.16 et IC 95 % [3.03, 12.6].

Tableau 11 : Analyse univariée des facteurs pronostiques de décès

variable	HR [IC 95%]	p-value
âge		
< 60 ans	1	
> 60 ans	1.86 [0.66, 5.27]	0.240
IMC		
< 30	1	
> 30	1.18 [0.57, 2.44]	0.656
infiltration myomètre		
< 50 %	1	
> 50 %	0.72 [0.34, 1.52]	0.385
grade		
1-2	1	
3	4.33 [2.14, 8.77]	<0.001 ***
LVSI		
absence	1	
présence	2.65 [1.38, 5.06]	0.003 **
atteinte ganglionnaire		
N0	1	
N1	2.89 [1.39, 6.01]	0.004 **
lymphadénectomie non faite	0.55 [0.21, 1.38]	0.199
stade FIGO		
IA	1	
IB	2.36 [0.82, 6.82]	0.112
II	4.19 [1.18, 14.94]	0.027 *
III	8.15 [3.25, 20.45]	<0.001 ***
risque selon ESMO 2010		
bas	1	
intermédiaire	2.45 [0.55, 10.96]	0.241
haut	5.73 [1.75, 18.79]	0.004 **
risque selon ESMO/ESGO/ESTRO 2016		
bas	1	
intermédiaire	3.12 [0.70, 13.95]	0.137
intermédiaire haut	1.47 [0.24, 8.72]	0.681
haut	6.46 [1.96, 21.26]	0.002 **
chirurgie adaptée		
oui	1	
non	1.03 [0.37, 2.52]	0.953
traitement adjuvant adapté		
oui	1	
non	6.16 [3.03, 12.6]	<0.001 ***

HR : hazard ratio IC 95 % : intervalle de confiance à 95 % IMC : indice de masse corporelle LVSI : lymphovascular space invasion
 FIGO : Fédération Internationale de Gynécologie et Obstétrique ESMO : European society for medical oncology ESGO : European
 society of gynaecological oncology ESTRO : European society for radiotherapy and oncology

2. Analyse multivariée

En analyse multivariée, après ajustement aux autres facteurs, ne ressortaient plus comme facteur de risque significatif, que :

- le grade 3 avec un HR de 4.37 et IC 95 % [1.42, 13.46],
- le traitement adjuvant non adapté au risque avec un HR de 2.48 et IC95 % [1.12, 5.52].

(Tableau 12)

Tableau 12 : Analyse multivariée des facteurs pronostiques de décès selon un modèle de COX

variable	HR [IC 95%]	p-value
grade		
1-2	1	
3	4.37 [1.42, 13.46]	0.010 *
LVSI		
absence	1	
présence	1.13 [0.45, 2.82]	0.793
atteinte ganglionnaire		
N0	1	
N1	1.32 [0.46, 3.78]	0.607
lymphadénectomie non faite	1.26 [0.43, 3.69]	0.678
stade FIGO		
IA	1	
IB	5.78 [0.44, 75.99]	0.182
II	3.29 [0.53, 20.29]	0.199
III	4.39 [0.80, 24.29]	0.090
risque selon ESMO 2010		
bas	1	
intermédiaire	2.96 [0.02, 434.03]	0.669
haut	4.31 [0.02, 799,32]	0.583
risque selon ESMO/ESGO/ESTRO 2016		
bas	1	
intermédiaire	0.57 [0.003, 104.63]	0.831
intermédiaire haut	0.23 [0.001, 43.01]	0.580
haut	0.10 [0.0004, 24.22]	0.408
traitement adjuvant adapté		
oui	1	
non	2.48 [1.12, 5.52]	0.002 **

HR : hazard ratio IC 95 % : intervalle de confiance à 95 % LVSI : lymphovascular space invasion FIGO : Fédération Internationale de Gynécologie et Obstétrique ESMO : European society for medical oncology ESGO : European society of gynaecological oncology ESTRO : European society for radiotherapy and oncology

3. Survie globale selon le groupe de risque de la classification ESMO/ESGO/ESTRO

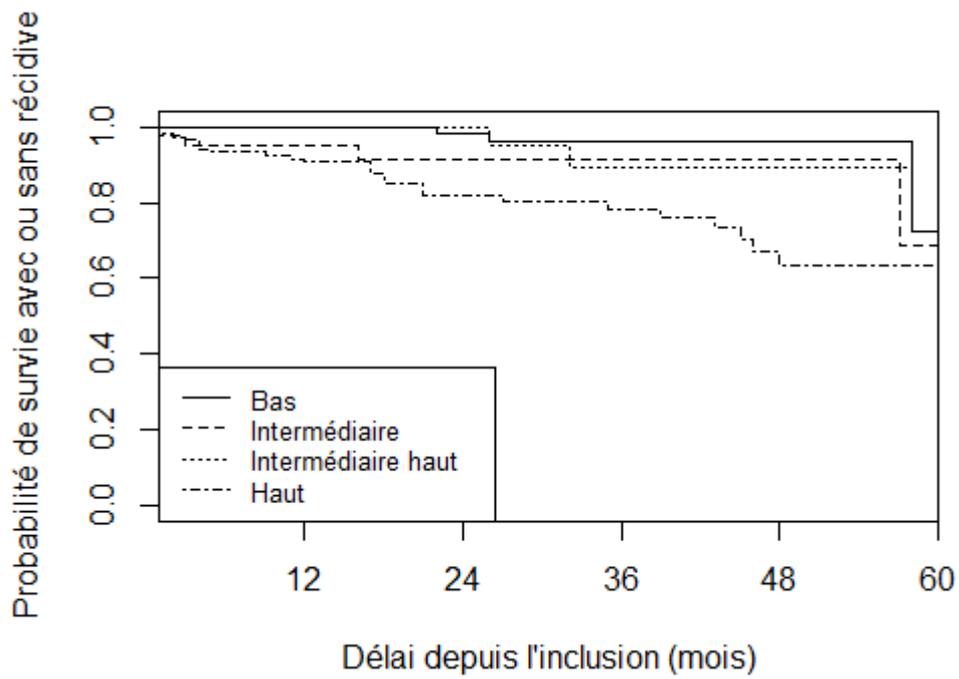
Le taux de survie globale à 5 ans était de 72,2 % pour le groupe de risque bas, 68,7 % pour le groupe de risque intermédiaire, 63,6 % pour le groupe de risque haut. (Tableau 13, Figure 4).

A 12 et 24 mois, la survie globale est meilleure dans le groupe de risque intermédiaire haut que dans le groupe de risque intermédiaire, puisqu'il n'a été noté aucun décès dans ce groupe. A 36 et 48 mois, la survie est quasiment identique entre ces 2 groupes. Nous n'avions pas assez de sujets pour conclure sur la survie globale à 5 ans en ce qui concerne le groupe de risque intermédiaire haut.

Tableau 13 : Survie globale en fonction du temps de suivi, selon les groupes de risque de la classification ESMO/ESGO/ESTRO

temps (mois)	Bas		Intermédiaire		Intermédiaire haut		Haut	
	survie (%)	IC 95 %	survie (%)	IC 95 %	survie (%)	IC 95 %	survie (%)	IC 95 %
12	100	[1.00, 1]	95.1	[0.887, 1]	100	[1.00, 1]	90.7	[0.859, 0.957]
24	98.2	[0.948, 1]	91.6	[0.827, 1]	100	[1.00, 1]	81.7	[0.746, 0.894]
36	96.2	[0.912, 1]	91.6	[0.827, 1]	89.1	[0.758, 1]	78.4	[0.705, 0.873]
48	96.2	[0.912, 1]	91.6	[0.827, 1]	89.1	[0.758, 1]	63.6	[0.514, 0.788]
60	72.2	[0.409, 1]	68.7	[0.387, 1]			63.6	[0.514, 0.788]

IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %



patients à risque

bas	73	52	23	12	2
intermédiaire	33	22	12	5	2
intermédiaire haut	28	22	12	6	0
haut	102	60	42	20	7

Figure 4: Courbe de survie globale selon les groupes de risque de la classification ESMO/ESGO/ESTRO

DISCUSSION

A. Intérêt des classifications

Des systèmes de classifications en groupes de risque de récurrence, basés sur les différents facteurs pronostiques, ont été développés et sont utilisés pour optimiser la prise en charge chirurgicale et adapter les traitements adjuvants.

Il existe une grande hétérogénéité dans ces systèmes de stratification. En effet, les variables pronostiques constituant les groupes de risque diffèrent selon les classifications. Par exemple, les groupes définis pour les essais GOG-99 et PORTEC-1 prennent en compte l'âge, contrairement aux groupes de l'ESMO. La classification utilisée pour GOG-99 prend en compte les LVSI, tout comme la nouvelle classification de l'ESMO/ESGO/ESTRO et celle de l'essai SEPAL, mais pas celle de l'essai PORTEC-1 ni celle de l'ESMO. Certaines sont constituées de 3 groupes d'autres 4, etc. (ANNEXES 2, 3, 4)

Ceci peut impacter la prise en charge, entraînant une hétérogénéité de traitements pour des patientes au profil similaire.

Le risque de récurrence est variable et diffère selon le groupe de risque auquel appartient la patiente. Il est également modifié selon les modalités du traitement adjuvant. La majorité des récurrences sont loco-régionales au niveau des ganglions pelviens ou du fond vaginal, mais certaines récurrences sont sous forme métastatique ou de carcinose péritonéale, témoignant de l'hétérogénéité de cette pathologie. L'ensemble témoigne, pour ces pathologies, d'un risque évolutif variable mal appréhendé par les facteurs pronostiques usuels et utilisés.

Pour tenir compte de cette hétérogénéité, l'ESMO, avec l'ESGO et l'ESTRO, a publié en 2016 une nouvelle classification en ajoutant à sa classification de 2009 un nouveau groupe de risque intermédiaire haut (39,42).

La classification utilisée en France, publiée par l'ESMO en 2009 et modifiée en 2010 par l'INCa diffère de celle publiée en 2016 en plusieurs points :

Selon les anciennes recommandations de 2010, les cancers endométriaux de stade FIGO IA (grade 1, 2, et 3) et IB (grade 1-2) avec LVSI étaient dans le groupe de risque

haut, et sont classés avec la nouvelle classification dans le groupe de risque intermédiaire haut.

Les patientes de stade IA grade 3 sans LVSI étaient classées dans le groupe de risque intermédiaire et sont désormais dans le groupe de risque intermédiaire haut.

En termes de traitements, pour les patientes avec LVSI, la différence est une désescalade thérapeutique vers la curiethérapie seule en cas de lymphadénectomie ne retrouvant aucun ganglion atteint. Auparavant, ces patientes recevaient toutes une radiothérapie, quel que soit le statut ganglionnaire (négatif N0 ou lymphadénectomie non faite Nx).

En effet, l'essai PORTEC-2 n'a pas montré de différence significative sur la survie entre la radiothérapie externe plus curiethérapie et la curiethérapie seule, mais la qualité de vie était supérieure dans le groupe curiethérapie seule.

Ainsi, selon la conférence de consensus de 2016, les lymphadénectomies sont une option, et leur réalisation ou non influe sur le traitement adjuvant.

Les patientes de stade IA grade 3 sans LVSI étaient auparavant traitées par curiethérapie. Ce traitement reste le même avec la nouvelle classification.

L'impact de cette nouvelle classification a été étudié notamment par le groupe FRANCOGYN dans une étude rétrospective sur 829 patientes(57). Il était retrouvé une différence sur la survie sans récurrence et la survie globale à 5 ans qui étaient respectivement de 90 % et 92 % pour les patientes du groupe de risque bas, 90 % et 89 % pour les patientes du groupe de risque intermédiaire, 79 % et 83 % pour les patientes du groupe de risque intermédiaire haut, et 60 % et 68 % pour les patientes du groupe de risque haut. Ils retrouvaient plus de récurrences pour les groupes de risque haut (35 %) et intermédiaire haut (16 %) que bas (9 %) et intermédiaire (9 %), de manière significative ($p < 0,0001$).

Nous n'avons pas, dans ce travail, retrouvé d'impact pronostique significatif de ces groupes, sauf pour le groupe de risque haut, en analyse univariée. En effet, en analyse univariée sur la récurrence, ce facteur est significatif avec un HR de 4,05 et IC 95 % [2.18, 7.51] ($p < 0.001$). En analyse univariée sur la mortalité, ce facteur est significatif avec un HR de 6,46 et IC 95 % [1.96, 21.26] ($p = 0.002$). Nous retrouvons les mêmes résultats en analyse univariée avec la classification de 2010, avec un HR de 3,5 et IC 95 % [1.94, 6.33] ($p < 0.001$) pour la récurrence, et un HR de 5,73 et IC 95 % [1.75, 18.79] ($p = 0.004$) pour la

mortalité. En analyse multivariée, la classification par groupe de risque des patientes n'est pas un facteur de risque statistique indépendant prédictif de récurrence, ni de survie globale.

Nous retrouvons même une meilleure survie sans récurrence à 4 ans dans le groupe de risque intermédiaire haut (71,6 %) que dans le groupe de risque intermédiaire (62,9 %). Cependant, la survie globale suit bien la tendance inverse avec une survie de 91,6% dans le groupe de risque intermédiaire et de 89,1% dans le groupe de risque intermédiaire haut.

Une explication pourrait être l'impact en terme pronostic de la qualité de la prise en charge globale des patientes notamment concernant celles appartenant au groupe de risque intermédiaire haut et au groupe à haut risque. Nos patientes reçoivent un traitement, notamment chirurgical, adapté aux recommandations, et ce plus fréquemment que la moyenne française. Une enquête de pratique des CHU en France a retrouvé des taux de réalisation des lymphadénectomies, lorsqu'elles sont recommandées, de 40 % au niveau pelvien et de 32 % au niveau lombo-aortique (58). Dans notre série, nous retrouvons un taux de 83 %, tous stades confondus.

Ouldamer *et al.* (59) retrouvaient un taux de réalisation des lymphadénectomies de 80 % dans une étude sur les cancers de haut risque.

Notre centre a une culture chirurgicale oncologique, et certaines de nos patientes ont été traitées selon une approche chirurgicale radicale à ultra radicale comme l'atteste notre taux global sur la série des lymphadénectomies qui dépasse les 60 %. Nous n'avons pas analysé précisément la morbidité induite des lymphadénectomies, mais elle ne paraît pourtant pas très importante, et nous retrouvons peu de complications à type de lymphocèles ou lymphoedèmes dans notre série.

Dans notre étude, nous avons non seulement un fort taux de chirurgies complètes, mais également de traitements adjuvants. En effet 86,2 % des patientes ont eu un traitement adjuvant adapté au risque de récurrence, selon les recommandations de l'INCa de 2010.

Plusieurs études publiées soulignent en effet une disparité des pratiques concernant la réalisation des traitements adjuvants (radiothérapie et/ou chimiothérapie) notamment en ce qui concerne les patientes à haut risque : seulement 61% des patientes ont eu une radiothérapie adjuvante (+/- chimiothérapie concomitante) lorsqu'elle était indiquée et

seulement 55% des patientes prises en charge pour un cancer séreux de stade III ont eu une chimiothérapie adjuvante qui est le traitement standard consensuel admis (60).

Les patientes ont été classées *a posteriori* dans ces groupes de risque, et donc les patientes du groupe intermédiaire haut ont quasiment toutes reçu de la radiothérapie du fait de la présence de LVSI.

De plus, nous retrouvons le traitement adjuvant comme facteur pronostique : l'absence de traitement adjuvant adapté était corrélée de manière significative à la récurrence en analyse univariée (HR 4.73, IC 95 % [2.91, 7.68], $p < 0.001$) et multivariée (HR 5.07, IC 95 % [3.02, 8.51], $p < 0.001$) et au décès, en analyse univariée (HR 6.16, IC 95 % [3.03, 12.6], $p < 0.001$) et multivariée (HR 2.48, IC 95 % [1.12, 5.52], $p = 0.002$).

L'intérêt de la radiothérapie a été démontré sur la diminution du risque de récurrence (43)(44), et Harkenrider et *al.* (61) ont montré une augmentation de la survie pour les groupes de risque (stratifiés de la même manière que pour l'essai PORTEC) intermédiaire haut et haut avec des HR respectivement de 0,796 (IC 95 % 0,731-0,867, $p < 0.001$) et 0,783 (IC 95 % 0,693-0,885, $p < 0.001$).

Des études ont également suggéré l'intérêt de la chimiothérapie adjuvante en plus de la radiothérapie, associée à une meilleure survie globale et moins de récurrences locorégionales (62,63).

L'essai PORTEC-3 étudie le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante pendant et après radiothérapie (RTCT) *versus* la radiothérapie pelvienne seule chez les femmes qui ont un cancer de l'endomètre de haut risque (64). 686 patientes ont été randomisées entre 2006 et 2013, et 660 patientes ont été analysées. Le suivi est toujours en cours, les résultats sont préliminaires. La survie globale à 3 ans et à 5 ans pour la RTCT *versus* RT était de 84.4 % *versus* 83.9 %, et 81.8 % *versus* 76.7 % ; HR global de 0.79 [IC 95 % 0.57-1.12, $p = 0.183$]. La survie sans progression à 3 ans était de 79.7 % (RTCT) *versus* 71.8 % (RT), et à 5 ans de 75.5 % *versus* 68.9 %, HR global pour la PFS de 0.77 [0.58-1.03, $p = 0.078$]. Les patientes avec un cancer de l'endomètre de stade III avaient une moins bonne survie globale et sans progression que les patientes avec un cancer de stade I ou II (PFS 63.9 % *versus* 78.9 %, $p < 0.001$, et OS 74.3 % *versus* 83.1 %, $p = 0.003$). Elles avaient également un meilleur bénéfice à la RTCT. En effet pour les stades III, la PFS à 5 ans était de 69.3 % pour la RTCT *versus* 58.0 % pour la RT [IC 95 % 0.45-0.97, $p = 0.032$], et la survie globale à 5 ans était de 78.7 % *versus* 69.8 % ($p = 0.114$). Ces

résultats préliminaires montrent que la RTCT n'augmente pas significativement la survie globale et sans progression à 5 ans, comparé à la RT seule, cependant la PFS est augmentée significativement avec la RTCT dans le sous-groupe des stades III.

Dans de nombreux cas dans notre étude, les patientes reçoivent un traitement chirurgical incluant la réalisation de lymphadénectomies et une thérapie adjuvante.

Ainsi, ce sont probablement ces traitements qui effacent les effets pronostiques de la classification et qui font que seul le groupe de risque haut est corrélé de manière significative à un mauvais pronostic. Dans notre étude, l'application de schémas de traitement adaptés à la gravité de la pathologie efface les groupes pronostiques, sauf en ce qui concerne le haut risque. Ceci milite pour une prise en charge « sur mesure » de ces patientes, notamment en ce qui concerne la prise en charge chirurgicale. Ne pas faire certains actes tels que les lymphadénectomies et avoir plus souvent recours - et ce sans certitude - à des traitements adjuvants souvent conséquents et aux effets secondaires indéniables est probablement contradictoire à la vue de nos résultats.

Nous n'avons pas recours à l'utilisation de questionnaires de qualité de vie en pratique habituelle. Or il existe une tendance actuelle à l'optimisation de la prise en charge des patientes en ayant recours aux traitements les mieux tolérés possible à efficacité équivalente en terme de résultats oncologiques. L'évaluation de la qualité de vie et de l'impact de nos traitements deviennent des variables de plus en plus étudiées. Il serait intéressant d'évaluer ce paramètre, ce qui n'a pas été possible dans ce travail.

L'essai PORTEC-2 a montré l'impact positif de la curiethérapie seule sur la qualité de vie alors qu'il n'y avait pas de bénéfice oncologique à la radiothérapie par rapport à la curiethérapie seule (65). Les résultats de PORTEC-3 sur la toxicité et la qualité de vie montrent que la RTCT induit significativement plus d'effets secondaires sévères et une moins bonne qualité de vie pendant et après le traitement que la RT seule, avec cependant une récupération rapide (64).

Ainsi, la désescalade thérapeutique avec la nouvelle classification peut avoir pour intérêt une amélioration de la qualité de vie.

Cependant, les hétérogénéités de réponses aux traitements, et notamment les formes de bon pronostic apparent qui récidivent, et les formes de mauvais pronostic apparent qui

ont bonne survie, sont probablement à rapprocher du comportement biologique des tumeurs.

Dans une étude sur 319 patientes classées selon les 4 groupes du Cancer Genome Atlas (66), il apparaît que les patientes avec une mutation de *POLE* avaient des tumeurs plus agressives au niveau histopathologique (70 % avaient des tumeurs de grade 3, 35 % un envahissement du myomètre >50 %, 40 % la présence de LVSI), en dépit de résultats favorables sur la survie sans récurrence et globale. Il n'était pas retrouvé de différence de survie entre les groupes bas et intermédiaire de la classification ESMO, alors que les 4 groupes pronostiques moléculaires avaient un pronostic bien distinct en termes de survie globale, survie sans récurrence et survie spécifique ($p < 0,001$).

Ainsi, il semble qu'une optimisation des classifications par groupes de risque serait possible par l'intégration des caractéristiques moléculaires aux facteurs clinico-pathologiques, permettant une reproductibilité de stratification pour guider au mieux la chirurgie optimale et adapter les traitements adjuvants.

B. Problématique des lymphadénectomies

Actuellement, le place des lymphadénectomies fait débat et n'est pas consensuelle. Si celle-ci n'est pas réalisée, les indications de traitement adjuvant dépendent des critères histologiques issus de l'analyse de la pièce opératoire. Or une proportion non négligeable de patientes présente en fait un envahissement ganglionnaire, justifiant un traitement adjuvant, que ce soit dans le groupe de risque faible (5 %), intermédiaire (15 %) ou intermédiaire haut (20 %) (34).

En effet, l'atteinte ganglionnaire est un facteur pronostic majeur, avec des taux de survie à 5 ans diminués à 44 %-52 % (67).

Il a été montré que l'atteinte ganglionnaire est le principal facteur de risque indépendant, et il existe une différence de pronostic entre l'atteinte ganglionnaire pelvienne et LAO, avec une survie à 5 ans respectivement de 57 % et 49 % (68).

Dans notre étude, nous retrouvons que l'atteinte ganglionnaire est corrélée au risque de récurrence en analyse univariée avec un HR de 2.36 et IC 95 % [1.46, 3.79], et au risque de décès avec un HR de 2.89 et IC 95 % [1.39, 6.01]. En analyse multivariée, l'atteinte

ganglionnaire n'est pas un facteur de risque statistique indépendant prédictif de récurrence, ni de survie globale. Cela est probablement le reflet de la prise en charge globale : nous faisons plus de chirurgies radicales et plus de traitements adjuvants agressifs.

2 études prospectives (35,36) ont suggéré que la lymphadénectomie n'améliore pas la survie dans les cancers de stades précoces. Cependant ces études sont controversées, et l'essai rétrospectif SEPAL retrouvait une meilleure survie dans le groupe ayant eu une lymphadénectomie pelvienne et LAO que dans le groupe ayant eu seulement une lymphadénectomie pelvienne (45).

Ouldamer et *al.*, dans une étude rétrospective, ont montré que l'absence de lymphadénectomie dans le groupe de risque intermédiaire haut était corrélée à un mauvais pronostic (59). En effet, dans leur étude, la survie à 5 ans selon le statut ganglionnaire était de 85 %, 72 % et 36 % pour les femmes respectivement sans atteinte ganglionnaire, avec atteinte ganglionnaire, et sans stadification ganglionnaire ($p=0,047$). Une autre étude sur une cohorte rétrospective a montré une survie globale augmentée des patientes ayant eu une lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique (d'au moins 25 ganglions), comparé aux patientes n'ayant pas eu cette intervention ($p < 0.001$) (69).

Nous manquons d'éléments prédictifs de l'atteinte ganglionnaire (50), et les taux de discordance avec l'IRM peuvent atteindre jusqu'à 30 % (26). Ainsi, l'évaluation de l'atteinte ganglionnaire repose sur la lymphadénectomie, qui, lorsqu'elle est réalisée, doit comporter une lymphadénectomie pelvienne bilatérale et lombo-aortique jusqu'à la veine rénale gauche. Se pose alors le problème de leur faisabilité, ce geste étant invasif et corrélé à une certaine morbidité, en particulier l'augmentation du temps opératoire, des pertes sanguines, des ileus, des plaies de nerf, et de la formation de lymphœdèmes et lymphocèles (70). Cela est renforcé par le fait qu'il s'agit souvent de patientes fragiles aux nombreuses co-morbidités qui augmentent le risque de complications de la chirurgie. Il a été retrouvé des taux de complications pouvant atteindre près de 30 %, en particulier concernant les lymphocèles et lymphœdèmes des membres, avec un impact sur la qualité de vie des patientes (47,48,71-73). Dans les essais randomisés (35,36) il était rapporté un taux de complications plus haut dans les groupes ayant eu la

lymphadénectomie, mais il a été cependant montré que le nombre de ganglions enlevés est corrélé au risque de développer un lymphœdème (74,75).

Pour aborder cette problématique, 3 pistes peuvent être envisagées :

- En premier lieu, **l'abord minimal invasif**, notamment rétropéritonéal.

En effet, il a été montré que la voie coelioscopique était corrélée à des taux plus bas de pertes sanguines et de complications chirurgicales que par laparotomie (76). Une large série de 1 000 patientes chez qui ont été réalisées 1 192 lymphadénectomies a validé l'abord laparoscopique (77). Dans cette série, un faible taux de complications était rapporté avec des taux de complications per-opératoires, post-opératoires précoces et de lymphocèles respectivement de 2.0 %, 2.9 %, and 7.1 %. Un essai comparant les voies laparoscopiques trans- et rétropéritonéale pour la lymphadénectomie para-aortique n'a pas montré de différence entre ces deux voies d'abord en termes de complications et de faisabilité (78). Un autre essai trouvait, malgré un temps opératoire allongé, un meilleur taux d'extraction des ganglions avec la voie extra-péritonéale (10,5 ganglions en moyenne) qu'avec la voie transpéritonéale laparoscopique ou robot-assistée (4,5 ganglions en moyenne) ($p < 0.001$), et ce, même chez la patiente obèse (79). Dans cette étude il n'existait pas de différence entre ces voies d'abord en termes de complications. La voie extra-péritonéale permet de s'affranchir de la gêne occasionnée par l'intestin grêle et donc des complications potentielles inhérentes à une plaie de celui-ci (80). L'expérience des traitements du cancer du col utérin a permis de montrer qu'en cas de radiothérapie adjuvante, il y a moins de complications après lymphadénectomie retroperitonéale (81).

Dans une étude comparant la laparoscopie robot-assistée et la laparotomie, les auteurs ne retrouvaient pas de différence sur les complications per-opératoires (82). Dans le groupe chirurgie robotique le temps opératoire était plus long ($p < 0.001$), mais il y avait dans ce groupe moins de pertes sanguines ($p < 0.001$), une durée d'hospitalisation plus courte ($p < 0.001$) et un coût plus faible.

L'abord par single-port est également faisable, entraînant moins de douleurs post-opératoires et un meilleur résultat cosmétique selon les patientes (83).

Chez la patiente âgée, il a été montré que l'abord laparoscopique entraînait moins de pertes sanguines, de complications post-opératoires, et une durée d'hospitalisation plus courte que la laparotomie (84).

- La technique du **ganglion sentinelle** (GS), qui permettrait de réduire le risque de complications chirurgicales et d'améliorer le *staging*.

Une revue concernant 18 études et 693 patientes a montré la pertinence du GS (sensibilité de 79 % et spécificité de 96 %) par rapport à l'imagerie, avec cependant une pertinence du GS comparable à celle de l'IRM (sensibilité de 72 % et spécificité de 97 %) (52). Dans l'étude prospective SENTI-ENDO, les auteurs ont trouvé une valeur prédictive négative de 97 % et une sensibilité de 84 %. Le taux de détection du GS était de 89 % (37). Dans une méta-analyse colligeant 26 séries de cancer de l'endomètre avec procédure du GS, Kang et *al.* retrouvaient un taux de détection de 78% et une sensibilité de 93 % (55).

De plus la technique d'ultrastaging du GS permet l'identification de micrométastases et de cellules tumorales isolées (4,5 %) (85), mais leur valeur pronostique reste débattue malgré des données suggérant une relation entre le risque de récurrence et leur présence (53).

Cependant, les taux de détection varient de 45 % à 100 % selon le site d'injection, la technique de détection utilisée, et le temps entre l'injection du traceur et la détection.

L'essai prospectif FIRES (54) a retrouvé une valeur prédictive négative de 99,6 % et une sensibilité de 97,2 %, en utilisant le vert d'indocyanine. La technique d'immunofluorescence après injection cervicale de vert d'indocyanine semble être une technique de choix (86,87), cependant l'injection du marqueur immunofluorescent implique un équipement spécifique augmentant le coût de l'intervention, et n'est pas actuellement autorisée en dehors de la voie intra-veineuse (dérogation d'usage en France).

L'injection cervicale a été controversée, du fait de sa difficulté à cartographier les voies de drainage réelles des tumeurs de l'endomètre, en particulier dans la région para-aortique. Cependant, le drainage para-aortique direct dans les stades précoces est estimé à seulement 1 % des cas (88). De plus, dans une méta-analyse, les auteurs montraient que l'utilisation de la voie cervicale était associée à une augmentation du

taux de détection comparé à la voie hystéroscopique ou la voie sous-séreuse, et que la voie sous-séreuse était associée à une diminution de la sensibilité (55).

La morbidité propre de la procédure du GS comparée à la lymphadénectomie reste inconnue. Dans l'essai SENTI-ENDO aucune complication peropératoire ni laparoconversion n'a été rapportée liée à la procédure du GS (37). Cependant, il n'est pas possible d'exclure que la dissection liée à la détection des GS puisse retentir sur la formation de lymphocèle ou de lymphoedème.

Ainsi, la méthode de détection du GS n'est pas standardisée.

L'essai SENTIRAD est une étude randomisée multicentrique de phase III, actuellement en cours, comparant la morbidité induite par la politique sentinelle à celle des protocoles actuels de stadification initiale de la maladie dans les carcinomes endométriaux précoces à risque intermédiaire et haut risque de rechute.

La procédure du ganglion sentinelle dans les cancers de l'endomètre est donc prometteuse mais reste encore à l'étude.

- Enfin, il semble nécessaire d'améliorer la connaissance de la **biologie des tumeurs** pour permettre un *screening* des patientes pour lesquelles il serait nécessaire ou non de réaliser une lymphadénectomie.

Une étude a retrouvé que 26 % des patientes ayant une perte d'expression à la fois des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone, avaient des métastases ganglionnaires (89).

Une étude récente a montré le rôle prédictif de la protéine L1CAM sur l'atteinte ganglionnaire (90). La surexpression de ce marqueur, dans les produits de curetage, et dans le sang, était associée à une maladie agressive avec une survie diminuée ($p < 0.001$). Les auteurs ont démontré que cette protéine est un facteur prédictif indépendant de métastases ganglionnaires, aussi bien par l'étude du produit de curetage ($p = 0.002$) que des échantillons sanguins ($p = 0.048$).

Il a également été retrouvé que le taux plasmatique de HE4 avait une bonne valeur prédictive négative (97,7%) sur l'atteinte ganglionnaire, avec une sensibilité et une spécificité respectivement de 82,4% et 52,3%. En association avec le CA-125, la sensibilité augmentait à 94,1% et la valeur prédictive négative à 98,7% (91). Cependant ces résultats prometteurs n'ont pas été retrouvés dans l'étude publiée par Presl qui

montrait l'absence de corrélation de ce marqueur avec l'atteinte ganglionnaire pour les cancers de l'endomètre de stade précoce ($p=0,07$) (92).

Stelloo et *al.* ont montré l'intérêt d'intégrer les facteurs de risque moléculaires aux facteurs de risque clinicopathologiques (93). Ils retrouvaient dans leur étude 3 facteurs indépendants de mauvais pronostic : LVSI, mutation de *p53*, et expression de L1CAM dans la tumeur $>10\%$.

Ainsi les biomarqueurs dans le cancer de l'endomètre semblent être une approche en plein essor, mais qui reste cependant à valider et à intégrer au sein des classifications reposant sur des facteurs de risque clinicopathologiques.

C. Impact des facteurs de risque sur la survie

En analyse univariée, les facteurs de risque de récurrence significatifs dans notre étude sont le grade histologique de la tumeur (3 *versus* 1-2) avec un HR 2,11 ($p<0,001$), la présence de LVSI avec un HR 2,10 ($p<0,001$), le stade FIGO avec un HR augmentant avec le stade, avec pour le stade IB un HR 2,01 ($p=0,016$), pour le stade II un HR 2,76 ($p=0,001$) et pour le stade III un HR 5,07 ($p<0,001$).

En analyse multivariée, les facteurs de risque restant significatifs sont le grade avec un HR 2,17 ($p=0,007$) et les stades FIGO IB avec un HR 3,89 ($p=0,025$) et III avec un HR 7,32 ($p<0,001$).

On retrouve les mêmes facteurs significatifs sur le risque de décès en analyse univariée : grade (HR 4,33 ; $p<0,001$), LVSI (HR 2,65 ; $p=0,003$), stades FIGO II (HR 4,19 : $p=0,027$) et III (HR 8,15 ; $p<0,001$). En analyse multivariée nous ne retrouvons que le grade avec un HR 4,37 ($p=0,010$).

Concernant le grade, il a déjà été montré que le grade 3 est effectivement lié à un plus mauvais pronostic. Scholten et *al.* ont retrouvé une corrélation significative avec le risque de récurrence locorégionale et à distance, et de survie spécifique à 5 ans ($p<0,001$) (94).

La présence de LVSI est corrélée au risque de récurrence et de décès en analyse univariée, de manière significative. La présence d'embolies lymphatiques n'est pas, en étude multivariée, un facteur statistiquement indépendant corrélé à la PFS et à l'OS dans notre étude. Une explication pourrait être l'impact des traitements chirurgicaux et adjuvants sur la prise en charge de ces patientes et sur un effet effectif qui est une des limites de notre étude.

Creasman et *al.*, dans leur étude portant sur 1 180 patientes, trouvaient que le grade et le stade étaient corrélés au risque d'atteinte ganglionnaire pelvienne et LAO (95).

De nombreuses études ont montré la valeur pronostique des LVSI. Dans une étude rétrospective portant sur 261 patientes, il a été trouvé qu'il s'agissait du seul facteur de risque indépendant d'atteinte ganglionnaire pelvienne et LAO, en analyse multivariée, avec un odds ratio à 14,9 et IC 95 % (3.8, 59.0) pour l'atteinte pelvienne et un odds ratio à 20,9 et IC 95 % (1.9, 69.9) pour l'atteinte LAO (96). Weinberg et *al.* ont aussi montré que les LVSI étaient le facteur pronostique le plus important. En effet, il s'agissait du seul facteur prédictif de récurrence locale et à distance avec une diminution significative de la survie sans récurrence qui passait de 88 % sans LVSI à 71 % avec LVSI et de la survie globale qui passait de 88 % sans LVSI à 66 % avec LVSI (97). Dans leur étude, le délai de récurrence était de 56 mois (extrêmes 1-194). En présence de LVSI, ce délai était raccourci à 14 mois (extrêmes 1-114). Plusieurs autres études ont mis en évidence qu'il s'agit d'un facteur indépendant de récurrence, et d'atteinte ganglionnaire, avec une diminution de la survie sans récurrence et de la survie globale (31,32,98-100).

L'incidence des LVSI dans notre série est supérieure à celle rapportée dans la littérature, avec un taux de 31 % *versus* 25 % (30,101), mais ceci est lié probablement à l'effet centre. En effet, de nombreuses patientes ont été envoyées en centre de référence pour la chirurgie de *restaging* ganglionnaire, indiquée pendant la période de l'étude lors de la présence de LVSI à l'examen histologique.

Bosse et *al.*, dans leur étude basée sur les patientes des essais PORTEC 1 et 2, retrouvaient que les LVSI étaient un facteur pronostique indépendant pour les récurrences pelvienne et à distance et pour la survie globale, avec un risque de récurrence pelvienne de 2,5 % sans LVSI contre 15,3 % avec LVSI (102). Dans leur étude, la radiothérapie diminuait le risque de récurrence : chez les patientes avec LVSI, le risque de récurrence locorégionale après RT était de 4,3 % contre 27,1 % pour la curiethérapie seule et 30,7 % en l'absence de traitement adjuvant.

Une étude du groupe FRANCOGYN sur 258 patientes à haut risque retrouvait plus de récurrences en présence de LVSI quel que soit le type histologique, et quel que soit le statut ganglionnaire (31). Ils retrouvaient même un meilleur pronostic en présence de métastases ganglionnaires et en absence de LVSI (survie à 3 ans de 65,5 %) que l'inverse (survie à 3 ans de 53,7 %). Ce résultat suggère une remise en question de la prise en charge selon la nouvelle classification, basée sur les lymphadénectomies et non sur la présence de LVSI, mais est à pondérer par le caractère rétrospectif de cette étude, le faible effectif, et le fait que les patientes avec LVSI avaient reçu plus de chimiothérapie.

Le stade FIGO est un facteur de risque majeur retrouvé dans la littérature. Ouldamer et *al.* rapportent également le stade FIGO comme un facteur pronostique sur le risque de récurrence ($p=0,005$ pour le stade II et $p<0,001$ pour le stade III) (103).

Le mauvais pronostic des stades III est également à mettre en rapport avec le risque lié à l'atteinte ganglionnaire puisque, selon la classification FIGO, les patientes ayant une atteinte ganglionnaire sont classées en stade IIIC1 (atteinte pelvienne) et IIIC2 (atteinte LAO).

Dans notre étude, contrairement à ce qui est retrouvé dans la littérature, l'invasion myométriale ne ressort pas comme facteur de risque, ni de récurrence, ni de décès.

Il a été montré, dans une série de 236 patientes, qu'une atteinte de plus de 50 % du myomètre était un facteur de risque de métastases ganglionnaires et à distance (104). Une autre étude avait montré qu'une atteinte du tiers externe et la présence de LVSI étaient les seuls facteurs de risque de métastases à distance, en analyse multivariée (99). Creasman et *al.* avaient également mis en évidence ce facteur comme étant corrélé au risque d'atteinte ganglionnaire (29). Dans leur étude, la profondeur d'invasion du myomètre était même plus discriminante que le grade pour l'atteinte ganglionnaire pelvienne et LAO. Cependant ils ont aussi étudié l'atteinte du myomètre selon 3 profondeurs d'invasion (1^{er} tiers, 2^{ème} tiers et 3^{ème} tiers). Nous nous sommes basés dans notre travail sur la classification FIGO et avons donc mis la limite à 50 %.

La grande proportion de patientes dans notre étude recevant un traitement adjuvant explique probablement que ce facteur ne soit pas significatif.

Concernant les facteurs liés à la patiente et non à la tumeur, nous ne retrouvons ni l'IMC, ni l'âge comme facteurs de risque.

Une revue de la littérature de 2016, portant sur 18 études, retrouvait pour la moitié d'entre elles une association entre le BMI élevé et une augmentation de la mortalité (105). Cependant, ce risque était significatif surtout en ce qui concerne l'obésité morbide (IMC>40).

Nous avons seulement séparé notre population en 2 groupes d'IMC, > ou <30 et nous n'avons pas étudié cette limite d'IMC à 40.

Ainsi dans ce travail le groupe IMC >30 n'était pas plus à risque de complications contrairement à la littérature, avec des effectifs néanmoins restreints (donnée manquante pour un tiers des patientes).

La médiane de l'âge dans notre étude était de 67 ans. Plus de 80 % des patientes avaient plus de 60 ans au moment du diagnostic.

Cependant, dans notre étude, les patientes âgées de plus de 60 ans n'étaient pas significativement plus à risque de récurrence. Il s'agit également d'une limite de notre étude. En effet nous avons utilisé une limite d'âge à 60 ans conformément à de nombreux travaux (notamment PORTEC) mais pour de nombreux auteurs un âge entre 70 et 75 ans est plus pertinent puisque c'est entre ces 2 bornes qu'apparaît un vieillissement hétérogène de la population.

C'est probablement une des raisons pour lesquelles ce facteur n'est pas significatif dans notre étude. En effet, un grand nombre de patientes du groupe de plus de 60 ans a reçu un traitement chirurgical et adjuvant adapté.

Pourtant, il a été montré que les patientes âgées sont moins bien traitées, du fait d'une chirurgie moins agressive et souvent non conforme aux référentiels.

Poupon *et al.* retrouvent un taux de lymphadénectomies chez 85 % des patientes de moins de 65 ans, et seulement de 46 % chez les plus de 80 ans (27). De même, la radiothérapie était moins souvent réalisée chez les patientes de plus de 80 ans que chez les patientes de moins de 65 ans (27 % *versus* 40 %).

Les patientes âgées reçoivent moins de traitements conformes aux recommandations alors qu'on retrouve dans cette population plus de stades avancés, de type 2, et de formes indifférenciées (51).

Dans une étude comparant 2 groupes de patientes d'âge <70 ans et >70 ans, il a été montré une diminution de la survie globale ($p=0,08$), de la survie sans récurrence ($p<0,001$), et de la survie spécifique ($p=0,018$) chez les patientes âgées (51). Celles-ci étaient moins opérées pour les lymphadénectomies ($p<0,001$) et recevaient moins de traitements adjuvants. Ces patientes étaient également moins souvent opérées par laparoscopie, et la technique du ganglion sentinelle était moins souvent utilisée. Cependant, un traitement adapté après évaluation de la balance bénéfique/risque semble donner de bons résultats. Il a été montré que la chirurgie minimale invasive (robot-assistée ou non) est faisable et sûre chez les patientes âgées (84,106).

Ainsi, il paraît nécessaire d'établir des recommandations pour les patientes âgées, et le profil des patientes ne recevant pas un traitement complet devrait se limiter aux patientes ayant de lourdes comorbidités contre-indiquant les traitements. En effet, la mortalité à 5 ans chez les patientes ayant un cancer de l'endomètre de stade précoce est due à une autre cause que le cancer dans la moitié des cas. Concernant les patientes âgées, il est donc nécessaire d'avoir dans cette tranche d'âge des essais prospectifs pour ne pas confondre sous-traitement et respect de leur qualité de vie.

Il apparaît donc indispensable de bien stratifier les patientes selon leur risque individuel, et selon les groupes de risque incluant les différents facteurs pronostiques cliniques, histologiques et moléculaires.

D. Intérêts et limites de l'étude

Dans notre étude, les patientes ont toutes été diagnostiquées et donc prises en charge à partir de 2010. Elles ont donc toutes été classées selon les mêmes référentiels, la classification FIGO ayant été modifiée en 2009.

Les projets personnalisés de soins ont également été proposés suivant les mêmes référentiels (INCa, 2010) et tous les dossiers sont passés en RCP dans un centre régional de référence. Ceci entraîne une cohérence dans la prise en charge et donc une meilleure comparabilité.

La médiane de suivi de notre étude n'était que de 19 mois. De plus, les dernières patientes incluses l'ont été en décembre 2016, et n'ont donc eu que 6 mois de suivi. L'ensemble des récurrences n'a donc potentiellement pas été étudié.

L'effectif de chaque groupe ne permet pas de faire une analyse en sous-groupes selon les différentes classifications. En effet, il serait intéressant d'analyser les différents facteurs pronostiques et les effets des traitements adjuvants selon chaque groupe des 2 classifications, et de pouvoir ainsi les comparer. Mais pour cela, il faut inclure plus de patientes.

Nous n'avons pu obtenir les données moléculaires des tumeurs. Il serait également intéressant de réaliser une analyse moléculaire chez les patientes ayant récidivé et qui avaient *a priori*, selon les données cliniques et histologiques, un bon pronostic. Et faire de même à l'inverse chez les patientes qui n'ont pas récidivé malgré des facteurs *a priori* de mauvais pronostic.

CONCLUSION

Devant l'hétérogénéité des cancers de l'endomètre, de nombreuses sociétés ont proposé une classification en groupes homogènes de patientes, établie en fonction des risques évolutifs (rechute, survie globale), permettant une optimisation des traitements adjuvants. Ainsi, lors de la dernière conférence de consensus ESMO/ESGO/ESTRO de 2016, la classification de l'ESMO 2009 a été mise à jour avec la création d'un nouveau groupe de risque intermédiaire haut.

Dans notre étude, un grand nombre de patientes ont été traitées de manière adéquate, avec des traitements chirurgicaux (notamment les lymphadénectomies) et adjuvants adaptés aux risques selon les recommandations. C'est l'application rigoureuse et adaptée des traitements qui semble diminuer la valeur pronostique de ce nouveau groupe de risque et son intérêt.

En effet, l'application de schémas de traitement adaptés à la gravité de la pathologie efface les groupes pronostiques, excepté le risque haut, ce qui milite pour une prise en charge adaptée, notamment chirurgicale, de ces patientes. Ne pas faire de lymphadénectomie et accroître sans certitude les traitements adjuvants est probablement contradictoire à la vue de nos résultats .

Cependant, nous n'avons pas pu aborder ici la qualité de vie, qui est pourtant un élément majeur à prendre en compte dans la prise en charge de ces patientes. En effet, l'enjeu est d'améliorer la qualité du traitement, permettant de diminuer les sur-traitements, leur morbidité et leur impact sur la qualité de vie, ainsi que les sous-traitements et leur impact sur les récidives et la survie.

Ainsi, même combinés, les facteurs pronostiques, et donc les classifications qui en résultent, semblent actuellement limités et insuffisants pour rendre compte de l'hétérogénéité évolutive et pronostique de cette pathologie.

Les données de la classification moléculaire des tumeurs représentent une nouvelle approche intéressante tant sur le plan de l'évaluation pronostique que de la prise en charge. Et la future classification des groupes de risque se devra donc d'intégrer une composante biologique.

D'autre part, le cancer de l'endomètre touche une population de patientes souvent âgées et avec des comorbidités, pouvant amener à des limitations ou contre-indications de traitements. Ces données sont à prendre en compte dans l'approche globale de la patiente pour adapter un traitement sur mesure à chaque patiente.

Ceci suggère, à l'ère de la médecine personnalisée, d'intégrer cette approche moléculaire aux approches clinique, radiologique et histologique, pour établir un risque pronostique pour chaque tumeur et chaque patiente, afin d'établir un projet de soins adapté.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet].
2. ©Les cancers en France, Les Données, INCa, édition 2015.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* janv 2017;67(1):7- 30.
4. INCa. INCa, survie attendue des patients atteints de cancers en France : Etat des lieux, Avril 2010.
5. Sartori E, Pasinetti B, Chiudinelli F, Gadducci A, Landoni F, Maggino T, et al. Surveillance procedures for patients treated for endometrial cancer: a review of the literature. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* août 2010;20(6):985- 92.
6. Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, Lukka H, Chambers A, Oliver T, et al. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol.* juin 2006;101(3):520- 9.
7. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Giugliano D. Metabolic syndrome and endometrial cancer: a meta-analysis. *Endocrine.* févr 2014;45(1):28- 36.
8. Zhang Y, Liu H, Yang S, Zhang J, Qian L, Chen X. Overweight, obesity and endometrial cancer risk: results from a systematic review and meta-analysis. *Int J Biol Markers.* 24 mars 2014;29(1):e21-29.
9. Ali AT. Reproductive factors and the risk of endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* mars 2014;24(3):384- 93.
10. Lancaster JM, Powell CB, Chen L-M, Richardson DL, SGO Clinical Practice Committee. Society of Gynecologic Oncology statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. *Gynecol Oncol.* janv 2015;136(1):3- 7.
11. Mutch D, Denny L, Quinn M, FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Hereditary gynecologic cancers. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* mars 2014;124(3):189- 92.
12. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* févr 1983;15(1):10- 7.
13. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *Lancet Lond Engl.* 12 mars 2016;387(10023):1094- 108.
14. Hanley KZ, Birdsong GG, Mosunjac MB. Recent Developments in Surgical Pathology of the Uterine Corpus. *Arch Pathol Lab Med.* avr 2017;141(4):528- 41.
15. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature.* 2 mai 2013;497(7447):67- 73.
16. Timmermans A, Opmeer BC, Khan KS, Bachmann LM, Epstein E, Clark TJ, et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* juill 2010;116(1):160- 7.
17. Epstein E, Ramirez A, Skoog L, Valentin L. Dilatation and curettage fails to detect most focal lesions in the uterine cavity in women with postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand.* déc 2001;80(12):1131- 6.
18. Lee DO, Jung MH, Kim HY. Prospective comparison of biopsy results from curettage and hysteroscopy in postmenopausal uterine bleeding. *J Obstet Gynaecol Res.* oct

2011;37(10):1423- 6.

19. Frumovitz M, Singh DK, Meyer L, Smith DH, Wertheim I, Resnik E, et al. Predictors of final histology in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* déc 2004;95(3):463- 8.

20. Eggink FA, Mom CH, Bouwman K, Boll D, Becker JH, Creutzberg CL, et al. Less-favourable prognosis for low-risk endometrial cancer patients with a discordant pre-versus post-operative risk stratification. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. juin 2017;78:82- 90.

21. Werner HMJ, Trovik J, Marcickiewicz J, Tingulstad S, Staff AC, Engh ME, et al. A discordant histological risk classification in preoperative and operative biopsy in endometrial cancer is reflected in metastatic risk and prognosis. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. févr 2013;49(3):625- 32.

22. Di Cello A, Rania E, Zuccalà V, Venturella R, Mocciaro R, Zullo F, et al. Failure to recognize preoperatively high-risk endometrial carcinoma is associated with a poor outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* nov 2015;194:153- 60.

23. Savelli L, Ceccarini M, Ludovisi M, Fruscella E, De Iaco PA, Salizzoni E, et al. Preoperative local staging of endometrial cancer: transvaginal sonography vs. magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* mai 2008;31(5):560- 6.

24. Liu F-Y, Chao A, Lai C-H, Chou H-H, Yen T-C. Metabolic tumor volume by 18F-FDG PET/CT is prognostic for stage IVB endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* juin 2012;125(3):566- 71.

25. Olawaiye AB, Rauh-Hain JA, Withiam-Leitch M, Rueda B, Goodman A, del Carmen MG. Utility of pre-operative serum CA-125 in the management of uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol.* sept 2008;110(3):293- 8.

26. Ballester M, Koskas M, Coutant C, Chéreau E, Seror J, Rouzier R, et al. Does the use of the 2009 FIGO classification of endometrial cancer impact on indications of the sentinel node biopsy? *BMC Cancer.* 30 août 2010;10:465.

27. Poupon C, Bendifallah S, Ouldamer L, Canlorbe G, Raimond E, Hudry N, et al. Management and Survival of Elderly and Very Elderly Patients with Endometrial Cancer: An Age-Stratified Study of 1228 Women from the FRANCOGYN Group. *Ann Surg Oncol.* juin 2017;24(6):1667- 76.

28. Greer BE, Koh W-J, Abu-Rustum N, Bookman MA, Bristow RE, Campos SM, et al. Uterine Neoplasms. Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* mai 2009;7(5):498- 531.

29. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer.* 15 oct 1987;60(8 Suppl):2035- 41.

30. Briët JM, Hollema H, Reesink N, Aalders JG, Mourits MJE, ten Hoor KA, et al. Lymphovascular space involvement: an independent prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* mars 2005;96(3):799- 804.

31. Bendifallah S, Perrin M, Ouldamer L, Lavoué V, Canlorbe G, Raimond E, et al. Honing the classification of high-risk endometrial cancer with inclusion of lymphovascular space invasion. *Surg Oncol.* mars 2017;26(1):1- 7.

32. Gemer O, Arie AB, Levy T, Gdalevich M, Lorian M, Barak F, et al. Lymphovascular space involvement compromises the survival of patients with stage I endometrial cancer: results of a multicenter study. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* juin 2007;33(5):644- 7.

33. Canlorbe G, Bendifallah S, Laas E, Raimond E, Graesslin O, Hudry D, et al. Tumor Size, an Additional Prognostic Factor to Include in Low-Risk Endometrial Cancer: Results

of a French Multicenter Study. *Ann Surg Oncol.* janv 2016;23(1):171- 7.

34. Nugent EK, Bishop EA, Mathews CA, Moxley KM, Tenney M, Mannel RS, et al. Do uterine risk factors or lymph node metastasis more significantly affect recurrence in patients with endometrioid adenocarcinoma? *Gynecol Oncol.* avr 2012;125(1):94- 8.

35. 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- 16.

36. 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 Lond Engl.* 10 janv 2009;373(9658):125- 36.

37. Ballester M, Dubernard G, Lécuru F, Heitz D, Mathevet P, Marret H, et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol.* mai 2011;12(5):469- 76.

38. 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- 4.

39. Baekelandt MM, Castiglione M, ESMO Guidelines Working Group. Endometrial carcinoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* mai 2009;20 Suppl 4:29- 31.

40. 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 Off J Eur Soc Med Oncol.* oct 2013;24 Suppl 6:vi33-38.

41. ©Cancer de l'endomètre, Collection Recommandations & référentiels, INCa, Boulogne-Billancourt, 2010.

42. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* janv 2016;26(1):2- 30.

43. 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 Lond Engl.* 22 avr 2000;355(9213):1404- 11.

44. 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- 51.

45. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet Lond Engl.* 3 avr 2010;375(9721):1165- 72.

46. Zullo F, Falbo A, Palomba S. Safety of laparoscopy vs laparotomy in the surgical staging of endometrial cancer: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol.* août 2012;207(2):94- 100.

47. Achouri A, Huchon C, Bats AS, Bensaid C, Nos C, Lécuru F. Complications of lymphadenectomy for gynecologic cancer. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* janv 2013;39(1):81- 6.

48. Cartron G, Leblanc E, Ferron G, Martel P, Narducci F, Querleu D. [Complications of laparoscopic lymphadenectomy in gynaecologic oncology. A series of 1102 procedures in 915 patients]. *Gynecol Obstet Fertil.* mai 2005;33(5):304- 14.

49. Frost JA, Webster KE, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 21 sept 2015;(9):CD007585.
50. Koskas M, Rouzier R, Amant F. Staging for endometrial cancer: The controversy around lymphadenectomy - Can this be resolved? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* août 2015;29(6):845- 57.
51. Rousselín A, Bendifallah S, Nyangoh Timoh K, Ouldamer L, Canlorbe G, Raimond E, et al. Patterns of care and the survival of elderly patients with high-risk endometrial cancer: A case-control study from the FRANCOGYN group. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 9 août 2017;
52. Selman TJ, Mann CH, Zamora J, Khan KS. A systematic review of tests for lymph node status in primary endometrial cancer. *BMC Womens Health.* 5 mai 2008;8:8.
53. Yabushita H, Shimazu M, Yamada H, Sawaguchi K, Noguchi M, Nakanishi M, et al. Occult lymph node metastases detected by cytokeratin immunohistochemistry predict recurrence in node-negative endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* févr 2001;80(2):139- 44.
54. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, Cantrell L, Schuler K, Hanna RK, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol.* mars 2017;18(3):384- 92.
55. Kang S, Kim S-K, Chung D-C, Seo S-S, Kim J-Y, Nam B-H, et al. Diagnostic value of (18)F-FDG PET for evaluation of paraaortic nodal metastasis in patients with cervical carcinoma: a metaanalysis. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* mars 2010;51(3):360- 7.
56. Shuster JJ. Median follow-up in clinical trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* janv 1991;9(1):191- 2.
57. Bendifallah S, Ouldamer L, Lavoue V, Canlorbe G, Raimond E, Coutant C, et al. Patterns of recurrence and outcomes in surgically treated women with endometrial cancer according to ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference risk groups: Results from the FRANCOGYN study Group. *Gynecol Oncol.* janv 2017;144(1):107- 12.
58. Brun J-L, Ouldamer L, Bourdel N, Huchon C, Koskas M, Gauthier T. Management of Stage I Endometrial Cancer in France: A Survey on Current Practice. *Ann Surg Oncol.* juill 2015;22(7):2395- 400.
59. Ouldamer L, Bendifallah S, Body G, Canlorbe G, Touboul C, Graesslin O, et al. Call for Surgical Nodal Staging in Women with ESMO/ESGO/ESTRO High-Intermediate Risk Endometrial Cancer: A Multicentre Cohort Analysis from the FRANCOGYN Study Group. *Ann Surg Oncol.* juin 2017;24(6):1660- 6.
60. Eggink FA, Mom CH, Boll D, Ezendam NPM, Kruitwagen RFP, Pijnenborg JMA, et al. Compliance with adjuvant treatment guidelines in endometrial cancer: room for improvement in high risk patients. *Gynecol Oncol.* août 2017;146(2):380- 5.
61. Harkenrider MM, Adams W, Block AM, Kliethermes S, Small W, Grover S. Improved overall survival with adjuvant radiotherapy for high-intermediate and high risk Stage I endometrial cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* mars 2017;122(3):452- 7.
62. Klopp AH, Jhingran A, Ramondetta L, Lu K, Gershenson DM, Eifel PJ. Node-positive adenocarcinoma of the endometrium: outcome and patterns of recurrence with and without external beam irradiation. *Gynecol Oncol.* oct 2009;115(1):6- 11.
63. Secord AA, Geller MA, Broadwater G, Holloway R, Shuler K, Dao N-Y, et al. A multicenter evaluation of adjuvant therapy in women with optimally resected stage IIIC endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* janv 2013;128(1):65- 70.
64. de Boer SM, Powell ME, Mileshekin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. Toxicity and quality of life after adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone

- for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* août 2016;17(8):1114- 26.
65. Nout RA, Smit VTHBM, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LCHW, 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 Lond Engl.* 6 mars 2010;375(9717):816- 23.
66. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, Yang W, Lum A, Senz J, et al. Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer.* 1 mars 2017;123(5):802- 13.
67. Partridge EE, Shingleton HM, Menck HR. The National Cancer Data Base report on endometrial cancer. *J Surg Oncol.* févr 1996;61(2):111- 23.
68. Barrena Medel NI, Herzog TJ, Deutsch I, Burke WM, Sun X, Lewin SN, et al. Comparison of the prognostic significance of uterine factors and nodal status for endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* mars 2011;204(3):248.e1-7.
69. Papathelemis T, Scharl S, Kronberger K, Gerken M, Scharl A, Pauer A, et al. Survival benefit of pelvic and paraaortic lymphadenectomy in high-grade endometrial carcinoma: a retrospective population-based cohort analysis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 24 août 2017;
70. Agar N, Philippe A-C, Bourdel N, Rabischong B, Canis M, Le Bouedec G, et al. [Morbidity of pelvic lymphadenectomy and para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer]. *Bull Cancer (Paris).* mai 2015;102(5):428- 35.
71. Konno Y, Todo Y, Minobe S, Kato H, Okamoto K, Sudo S, et al. A retrospective analysis of postoperative complications with or without para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* févr 2011;21(2):385- 90.
72. Estrade J-P, Lazard A, Gurriet B, Agostini A, Blanc B. [Laparoscopic ways of para-aortic lymphadenectomy]. *Gynecol Obstet Fertil.* févr 2010;38(2):135- 41.
73. Rowlands IJ, Beesley VL, Janda M, Hayes SC, Obermair A, Quinn MA, et al. Quality of life of women with lower limb swelling or lymphedema 3-5 years following endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* mai 2014;133(2):314- 8.
74. Hareyama H, Hada K, Goto K, Watanabe S, Hakoyama M, Oku K, et al. Prevalence, classification, and risk factors for postoperative lower extremity lymphedema in women with gynecologic malignancies: a retrospective study. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* mai 2015;25(4):751- 7.
75. Beesley VL, Rowlands IJ, Hayes SC, Janda M, O'Rourke P, Marquart L, et al. Incidence, risk factors and estimates of a woman's risk of developing secondary lower limb lymphedema and lymphedema-specific supportive care needs in women treated for endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* janv 2015;136(1):87- 93.
76. Palomba S, Falbo A, Russo T, Zullo F. Updating of a recent meta-analysis of randomized controlled trials to assess the safety and the efficacy of the laparoscopic surgery for treating early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* juill 2009;114(1):135- 6.
77. 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- 92.
78. Díaz-Feijoo B, Correa-Paris A, Pérez-Benavente A, Franco-Camps S, Sánchez-Iglesias JL, Cabrera S, et al. Prospective Randomized Trial Comparing Transperitoneal Versus Extraperitoneal Laparoscopic Aortic Lymphadenectomy for Surgical Staging of Endometrial and Ovarian Cancer: The STELLA Trial. *Ann Surg Oncol.* sept 2016;23(9):2966- 74.

79. Pakish J, Soliman PT, Frumovitz M, Westin SN, Schmeler KM, Reis RD, et al. A comparison of extraperitoneal versus transperitoneal laparoscopic or robotic para-aortic lymphadenectomy for staging of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* févr 2014;132(2):366- 71.
80. Andou M. Extraperitoneal Endoscopic Total Retroperitoneal Lymphadenectomy: No Bowel Surgery. *J Minim Invasive Gynecol.* juin 2016;23(4):475.
81. Hasenburg A, Salama JK, Van TJ, Amosson C, Chiu JK, Kieback DG. Evaluation of patients after extraperitoneal lymph node dissection and subsequent radiotherapy for cervical cancer. *Gynecol Oncol.* févr 2002;84(2):321- 6.
82. Salehi S, Åvall-Lundqvist E, Legerstam B, Carlson JW, Falconer H. Robot-assisted laparoscopy versus laparotomy for infrarenal paraaortic lymphadenectomy in women with high-risk endometrial cancer: A randomised controlled trial. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. juill 2017;79:81- 9.
83. Fagotti A, Boruta DM, Scambia G, Fanfani F, Paglia A, Escobar PF. First 100 early endometrial cancer cases treated with laparoendoscopic single-site surgery: a multicentric retrospective study. *Am J Obstet Gynecol.* avr 2012;206(4):353.e1-6.
84. Uccella S, Bonzini M, Palomba S, Fanfani F, Malzoni M, Ceccaroni M, et al. Laparoscopic vs. open treatment of endometrial cancer in the elderly and very elderly: An age-stratified multicenter study on 1606 women. *Gynecol Oncol.* mai 2016;141(2):211- 7.
85. Kim CH, Soslow RA, Park KJ, Barber EL, Khoury-Collado F, Barlin JN, et al. Pathologic ultrastaging improves micrometastasis detection in sentinel lymph nodes during endometrial cancer staging. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* juin 2013;23(5):964- 70.
86. Holloway RW, Ahmad S, Kendrick JE, Bigsby GE, Brudie LA, Ghurani GB, et al. A Prospective Cohort Study Comparing Colorimetric and Fluorescent Imaging for Sentinel Lymph Node Mapping in Endometrial Cancer. *Ann Surg Oncol.* juill 2017;24(7):1972- 9.
87. Buda A, Crivellaro C, Elisei F, Di Martino G, Guerra L, De Ponti E, et al. Impact of Indocyanine Green for Sentinel Lymph Node Mapping in Early Stage Endometrial and Cervical Cancer: Comparison with Conventional Radiotracer (99m)Tc and/or Blue Dye. *Ann Surg Oncol.* juill 2016;23(7):2183- 91.
88. Abu-Rustum NR. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer: a modern approach to surgical staging. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* févr 2014;12(2):288- 97.
89. Trovik J, Wik E, Werner HMJ, Krakstad C, Helland H, Vandenput I, et al. Hormone receptor loss in endometrial carcinoma curettage predicts lymph node metastasis and poor outcome in prospective multicentre trial. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. nov 2013;49(16):3431- 41.
90. Tangen IL, Kopperud RK, Visser NC, Staff AC, Tingulstad S, Marcickiewicz J, et al. Expression of L1CAM in curettage or high L1CAM level in preoperative blood samples predicts lymph node metastases and poor outcome in endometrial cancer patients. *Br J Cancer.* 5 sept 2017;117(6):840- 7.
91. Wang Y, Han C, Teng F, Bai Z, Tian W, Xue F. Predictive value of serum HE4 and CA125 concentrations for lymphatic metastasis of endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* janv 2017;136(1):58- 63.
92. Presl J, Ovesna P, Novotny Z, Vlasak P, Bouda J, Kostun J, et al. Importance of Preoperative Knowledge of the Biomarker HE4 in Early-stage Endometrial Cancer Regarding Surgical Management. *Anticancer Res.* 2017;37(5):2697- 702.
93. Stelloo E, Nout RA, Osse EM, Jürgenliemk-Schulz IJ, Jobsen JJ, Lutgens LC, et al. Improved Risk Assessment by Integrating Molecular and Clinicopathological Factors in Early-stage Endometrial Cancer-Combined Analysis of the PORTEC Cohorts. *Clin Cancer*

Res Off J Am Assoc Cancer Res. 15 août 2016;22(16):4215- 24.

94. Scholten AN, Smit VTHBM, Beerman H, van Putten WLJ, Creutzberg CL. Prognostic significance and interobserver variability of histologic grading systems for endometrial carcinoma. *Cancer*. 15 févr 2004;100(4):764- 72.

95. Creasman WT, Kohler MF. Is lymph vascular space involvement an independent prognostic factor in early cervical cancer? *Gynecol Oncol*. févr 2004;92(2):525- 9.

96. Vaizoglu F, Yuce K, Salman MC, Basaran D, Calis P, Ozgul N, et al. Lymphovascular space involvement is the sole independent predictor of lymph node metastasis in clinical early stage endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet*. déc 2013;288(6):1391- 7.

97. Weinberg LE, Kunos CA, Zanotti KM. Lymphovascular space invasion (LVSI) is an isolated poor prognostic factor for recurrence and survival among women with intermediate- to high-risk early-stage endometrioid endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. oct 2013;23(8):1438- 45.

98. Guntupalli SR, Zigelboim I, Kizer NT, Zhang Q, Powell MA, Thaker PH, et al. Lymphovascular space invasion is an independent risk factor for nodal disease and poor outcomes in endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. janv 2012;124(1):31- 5.

99. Gadducci A, Cavazzana A, Cosio S, DI Cristofano C, Tana R, Fanucchi A, et al. Lymphovascular space involvement and outer one-third myometrial invasion are strong predictors of distant haematogeneous failures in patients with stage I-II endometrioid-type endometrial cancer. *Anticancer Res*. mai 2009;29(5):1715- 20.

100. O'Brien DJ, Flannelly G, Mooney EE, Foley M. Lymphovascular space involvement in early stage well-differentiated endometrial cancer is associated with increased mortality. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. juin 2009;116(7):991- 4.

101. Cohn DE, Horowitz NS, Mutch DG, Kim SM, Manolitsas T, Fowler JM. Should the presence of lymphovascular space involvement be used to assign patients to adjuvant therapy following hysterectomy for unstaged endometrial cancer? *Gynecol Oncol*. déc 2002;87(3):243- 6.

102. Bosse T, Peters EEM, Creutzberg CL, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Mens JWM, 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 Oxf Engl* 1990. sept 2015;51(13):1742- 50.

103. Ouldamer L, Bendifallah S, Body G, Touboul C, Graesslin O, Raimond E, et al. Predicting poor prognosis recurrence in women with endometrial cancer: a nomogram developed by the FRANCOGYN study group. *Br J Cancer*. 22 nov 2016;115(11):1296- 303.

104. Larson DM, Connor GP, Broste SK, Krawisz BR, Johnson KK. Prognostic significance of gross myometrial invasion with endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. sept 1996;88(3):394- 8.

105. Secord AA, Hasselblad V, Von Gruenigen VE, Gehrig PA, Modesitt SC, Bae-Jump V, et al. Body mass index and mortality in endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. janv 2016;140(1):184- 90.

106. Lavoue V, Zeng X, Lau S, Press JZ, Abitbol J, Gotlieb R, et al. Impact of robotics on the outcome of elderly patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. juin 2014;133(3):556- 62.

ANNEXES

ANNEXE 1 : CLASSIFICATION FIGO 2009

Stade I*	Tumeur limitée au corps utérin
IA	Limitée à l'endomètre ou infiltration <50 % de l'épaisseur du myomètre
IB	Infiltration ≥ 50 % de l'épaisseur du myomètre
Stade II*	Envahissement du stroma cervical sans extension au-delà de l'utérus
Stade III*	Extension locale et/ou régionale
IIIA	Atteinte séreuse et/ou annexes
IIIB	Envahissement vaginal et/ou paramétrial
IIIC	Métastases ganglionnaires pelviennes ou para-aortiques
IIIC1	Ganglions pelviens
IIIC2	Ganglions lombo-aortiques +/- ganglions pelviens
Stade IV*	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 les ganglions inguinaux

* grade 1, 2, ou 3

Grade 1 : ≤ 5 % de contingent indifférencié,

Grade 2 : 6-50 % de contingent indifférencié,

Grade 3 : > 50 % de contingent indifférencié

**ANNEXE 2 : GROUPES DE RISQUE D'APRÈS LES RECOMMANDATIONS ESMO 2009
ET MODIFICATIONS PAR L'INCa EN 2010**

Groupe de risque	Description
Bas	Stade I endométriöide, grade 1-2, invasion myométriale <50 %
Intermédiaire	Stade I endométriöide, grade 3, invasion myométriale <50 % Stade I endométriöide, grade 1-2, invasion myométriale ≥ 50 %
Haut	Stade I endométriöide, grade 3, invasion myométriale ≥ 50 % Stade I non endométriöide (séreux ou cellules claires ou carcinome indifférencié ou carcinosarcome) <i>Stade I présentant des emboles lymphatiques (LVSI)*</i>

* ajout par l'INCa aux recommandations de l'ESMO

Stades selon FIGO 2009, LVSI : lymphovascular space invasion

**ANNEXE 3 : NOUVEAUX GROUPES DE RISQUE D'APRÈS LES RECOMMANDATIONS
ESMO/ESGO/ESTRO 2016**

Groupe de risque	Description
Bas	Stade I endométriöide, grade 1-2, invasion myométriale < 50 %, LYSI négatif
Intermédiaire	Stade I endométriöide, grade 1-2, invasion myométriale ≥ 50 %, LYSI négatif
Intermédiaire haut	Stade I endométriöide, grade 3, invasion myométriale < 50 %, quel que soit le statut LYSI Stade I endométriöide, grade 1-2, LYSI positif, quel que soit le degré d'invasion
Haut	Stade I endométriöide, grade 3, invasion myométriale ≥ 50 %, quel que soit le statut LYSI Stade II Stade III endométriöide, sans maladie résiduelle Non endométriöide (séreux ou cellules claires ou carcinome indifférencié ou carcinosarcome)
Avancé	Stade III avec maladie résiduelle Stade IVA
Métastatique	Stade IVB

Stades selon FIGO 2009, LYSI : lymphovascular space invasion

**ANNEXE 4 : GROUPES DE RISQUE UTILISÉS POUR LES ESSAIS PORTEC-1
ET GOG-99**

Classification PORTEC-1

Groupe de risque	Description
Bas	Stade I, grade 1, invasion myométriale <50%
Intermédiaire bas	Stade I, grade 1, invasion myométriale ≥ 50% Stade I, grade 2 Stade I, grade 3, invasion myométriale <50%
Intermédiaire haut	Age > 60 ans, grade 1 ou 2, invasion myométriale ≥ 50% Age > 60 ans, grade 3, invasion myométriale 50%
Haut	Stade III-IV Carcinome séreux ou à cellules claires, quelque que soit le stade

PORTEC : Post-Operative Radiation Therapy in Endometrial Cancer

Classification GOG-99

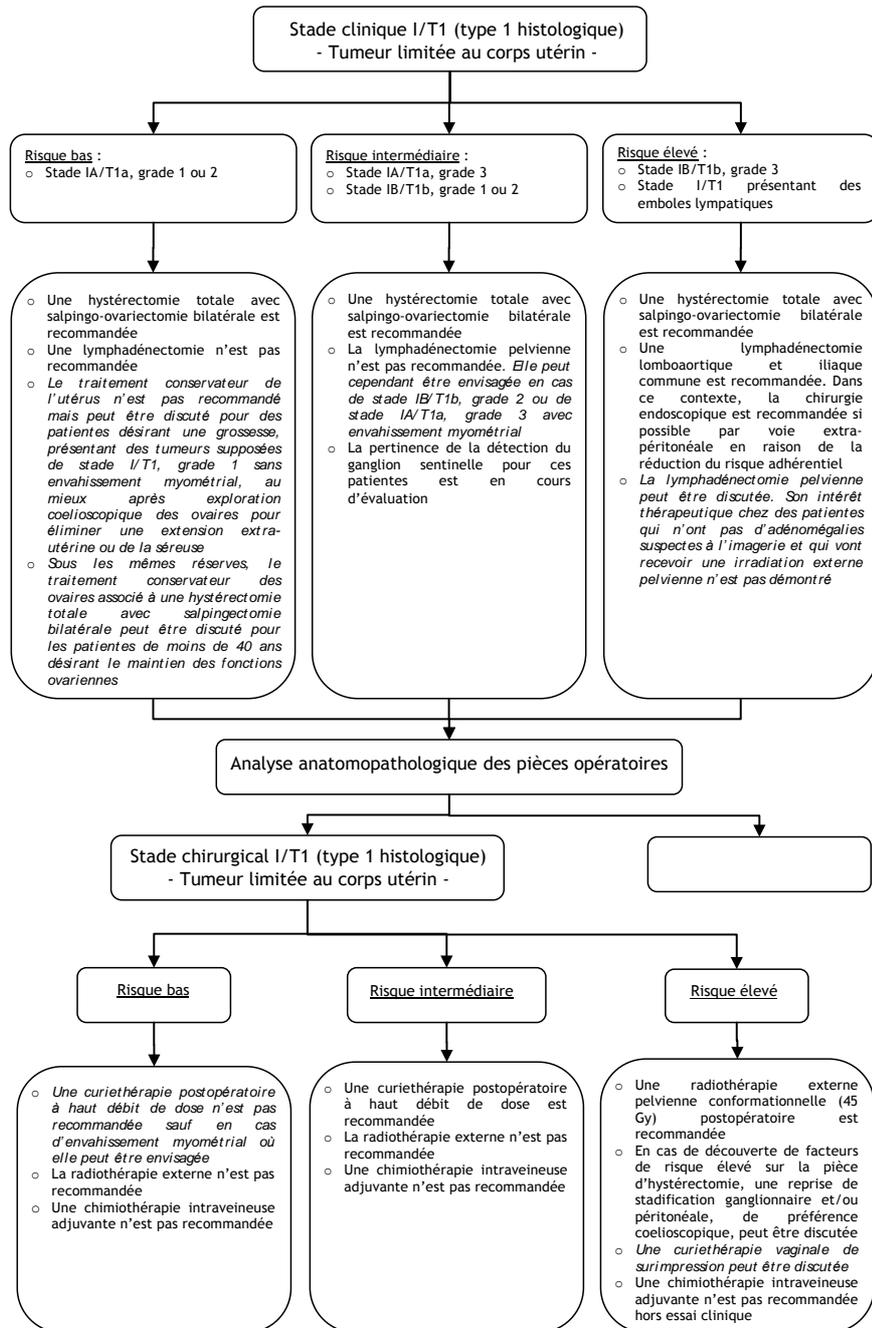
Groupe de risque	Description
Bas	Stade IA, grade 1-2, endométrioïde
Intermédiaire bas	Age ≤ 50 ans et ≤ 2 facteurs de risque pathologiques * Age 50-69 ans et ≤ 1 facteur de risque pathologique Age ≥ 70 ans et pas de facteur de risque pathologique
Intermédiaire haut	Quel que soit l'âge et 3 facteurs de risque pathologiques Age 50-69 ans et ≥ 2 facteurs de risque pathologiques Age ≥ 70 ans et ≥ 1 facteur de risque pathologique
Haut	Stades III-IV quels que soient le grade et l'histologie Carcinome séreux ou à cellules claires, quelque que soit le stade

GOG : Gynecologic Oncology Group

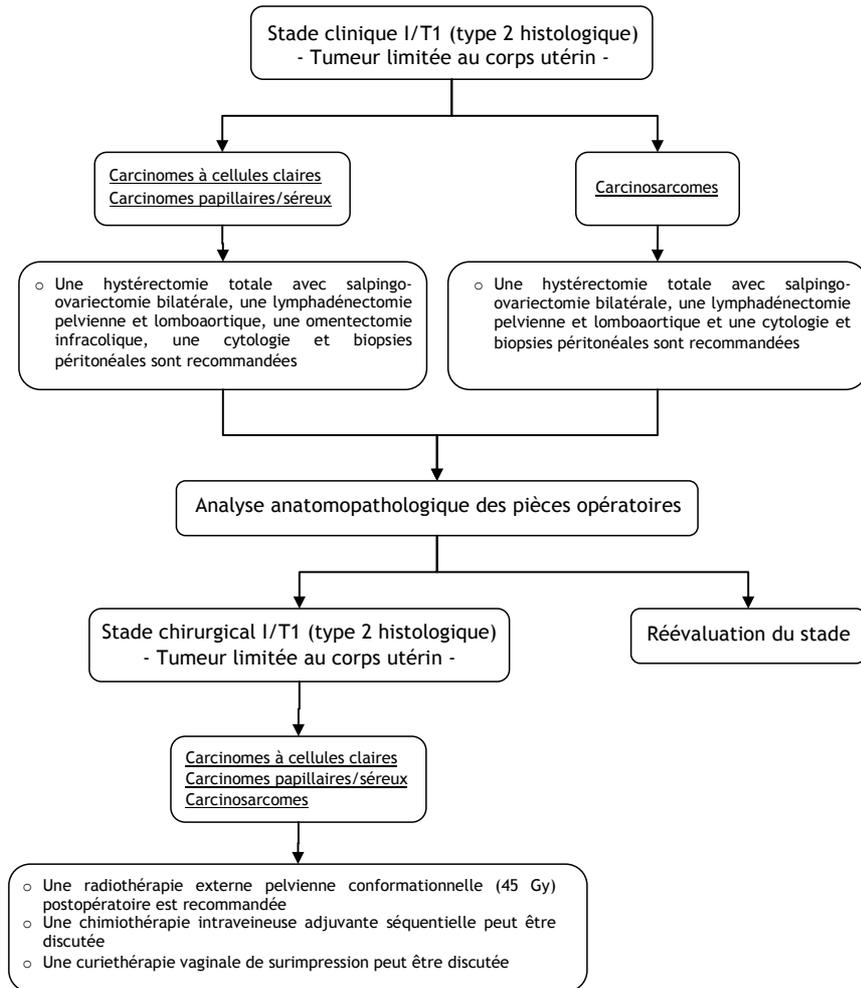
* grade histologique 2 ou 3 ; LVSI positif ; invasion myométriale ≥ 1/3 externe

ANNEXE 5 : PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DES CANCERS DE L'ENDOMÈTRE D'APRÈS LES RECOMMANDATIONS DE L'INCa 2010

Prise en charge thérapeutique des stades cliniques I/T1 (type 1 histologique) : arbre de décision



Prise en charge thérapeutique des stades cliniques I/T1 (type 2 histologique) : arbre de décision



TUMEUR ENVAHISSANT LE STROMA CERVICAL MAIS NE S'ÉTENDANT PAS AU-DELÀ DE L'UTÉRUS - STADE II/T2

- Une hystérectomie avec salpingo-ovariectomie bilatérale est recommandée. L'hystérectomie sera simple ou élargie, avec ou sans colpectomie, en fonction des caractéristiques de la tumeur avec objectif d'obtenir des marges saines.
- Une lymphadénectomie pelvienne est recommandée.
- *Une lymphadénectomie lomboaortique d'emblée ou à la suite d'une lymphadénectomie pelvienne en cas de ganglions pelviens positifs peut être discutée en cas de type 1 histologique.*
- En cas de type 2 histologique, une omentectomie infracolique, une lymphadénectomie pelvienne et lomboaortique, une cytologie et biopsies péritonéales doivent être réalisées.
- Une radiothérapie externe pelvienne conformationnelle (45 Gy) postopératoire associée à une curiethérapie vaginale postopératoire à haut débit de dose est recommandée.
- *En cas de type 2 histologique, une chimiothérapie intraveineuse adjuvante séquentielle peut être discutée en complément de la radiothérapie.*
- *En cas d'atteinte de gros volume du col de l'utérus, une radiothérapie préopératoire externe pelvienne conformationnelle (45 Gy) avec ou sans curiethérapie préopératoire (15 Gy) peuvent être discutées.*

Extensions locales et/ou régionales (tous types histologiques)
- Stades III/T3 et/ou N1 (FIGO 2009¹⁵/TNM 2009¹⁶)

SÉREUSE ET/OU ANNEXES - STADE IIIA/T3A

- Une hystérectomie totale avec salpingo-ovariectomie bilatérale, une omentectomie infragastrique, une lymphadénectomie pelvienne et lomboaortique et une cytologie péritonéale sont recommandées.
- En cas d'atteinte isolée de la séreuse, une radiothérapie externe pelvienne conformationnelle (45 Gy) postopératoire associée à une curiethérapie postopératoire à haut débit de dose sont recommandées.
- En cas d'atteinte cervicale, une curiethérapie postopératoire à haut débit de dose est recommandée.
- En cas d'atteinte annexielle, une chimiothérapie intraveineuse adjuvante séquentielle est recommandée.

ENVAHISSEMENT VAGINAL ET/OU PARAMÉTRIAL - STADE IIIB/T3B

- Le traitement par radiothérapie exclusive est privilégié.
- *Une stadification ganglionnaire lomboaortique préthérapeutique peut être discutée.*
- Une radiothérapie externe pelvienne conformationnelle (45 Gy) suivie d'une curiethérapie utéro-vaginale (15 Gy) est recommandée.
- *Une chimiothérapie intraveineuse concomitante peut être discutée par analogie au cancer du col de l'utérus.*
- *Une chirurgie de la tumeur primaire peut être discutée en cas de réponse incomplète.*

ATTEINTE DES GANGLIONS LYMPHATIQUES RÉGIONAUX DIAGNOSTIQUÉE LORS DE L'ANALYSE ANATOMOPATHOLOGIQUE - STADE IIIC/N1

- Si le stade IIIC (N1 TNM) est défini sur la base d'une lymphadénectomie pelvienne, une lymphadénectomie lomboaortique immédiate ou différée est recommandée.
- Si découverte histopathologique après stadification complète (pelvienne et lomboaortique), une radiothérapie externe conformationnelle (45 Gy), postopératoire (pelvienne au stade IIIC1 (N1 TNM), pelvienne et lomboaortique au stade IIIC2 (N1 TNM)), suivie d'une curiethérapie à haut débit de dose, sont recommandées.
- *Une chimiothérapie intraveineuse adjuvante séquentielle doit être discutée.*

ATTEINTE DES GANGLIONS PELVIENS DIAGNOSTIQUÉE À L'IMAGERIE - STADE IIIC1/N1

- Un traitement chirurgical premier comportant une hystérectomie totale avec salpingo-ovariectomie bilatérale, une exérèse ganglionnaire pelvienne et un curage lomboaortique à visée thérapeutique est recommandé.
- Une radiothérapie externe pelvienne conformationnelle (45 Gy) suivie d'une curiethérapie vaginale sont recommandées.
- *Une chimiothérapie intraveineuse adjuvante séquentielle peut être discutée.*

ATTEINTE DES GANGLIONS LOMBOAORTIQUES +/- GANGLIONS PELVIENS DIAGNOSTIQUÉE À L'IMAGERIE - STADE IIIC2/N1

- Une radiothérapie externe pelvienne et lomboaortique conformationnelle (45 Gy) suivie d'une surimpression ganglionnaire et d'une curiethérapie utéro-vaginale sont recommandées.
- Si les conditions sont favorables pour une chirurgie, un traitement chirurgical premier, comportant une hystérectomie totale avec salpingo-ovariectomie bilatérale et une lymphadénectomie pelvienne et lomboaortique à visée thérapeutique, est recommandé. Une radiothérapie externe pelvienne et lomboaortique conformationnelle (45 Gy) et une curiethérapie vaginale postopératoires sont recommandées.
- Une chimiothérapie intraveineuse séquentielle doit être discutée.

Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale et/ou métastases à distance (tous types histologiques) - Stades IV/T4 et/ou M1 (FIGO 2009¹⁷/TNM 2009¹⁸)

EXTENSION À LA MUQUEUSE VÉSICALE ET/OU INTESTINALE - STADE IVA/T4

- Une radiothérapie externe pelvienne conformationnelle (45 Gy) suivie d'une curiethérapie sont recommandées.
- *Une chimiothérapie intraveineuse concomitante peut être discutée par analogie au cancer du col de l'utérus.*
- *Une exentération pelvienne à visée curative peut être discutée en cas d'échec de l'irradiation.*

MÉTASTASES À DISTANCE INCLUANT LES MÉTASTASES INTRA-ABDOMINALES ET/OU GANGLIONS INGUINAUX - STADE IVB/M1

- Une chirurgie de cytoréduction complète à visée curative identique à celle réalisée dans le cancer de l'ovaire est recommandée uniquement en cas de carcinose péritonéale résécable sans métastase à distance.
- Une chimiothérapie intraveineuse est recommandée.
- Une hormonothérapie est recommandée en cas de récepteurs hormonaux positifs ou de maladie lentement évolutive.
- Une radiothérapie externe conformationnelle sur la tumeur primitive est recommandée selon la localisation des lésions.
- En cas de stade IVB (M1 TNM) défini par une atteinte inguinale isolée, une adénectomie complémentaire du traitement adaptée à l'extension locorégionale est recommandée.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

RÉSUMÉ

ÉVALUATION PRONOSTIQUE DE LA NOUVELLE CLASSIFICATION DES GROUPES DE RISQUE DANS LE CANCER DE L'ENDOMÈTRE :

Etude rétrospective monocentrique portant sur 378 patientes

Introduction : Le cancer de l'endomètre représente une pathologie d'une grande complexité, tant au niveau des patientes que des tumeurs. Pour prendre en compte cette hétérogénéité, et donc optimiser les traitements adjuvants, des classifications en groupes de risque ont été établies, prenant en compte les facteurs pronostiques, cliniques et histologiques. L'intérêt des facteurs moléculaires est grandissant, en particulier depuis les derniers travaux du Cancer Genome Atlas.

L'objectif de cette étude était d'évaluer la pertinence pronostique de ces nouveaux groupes de risque issus de la conférence de consensus ESMO/ESGO/ESTRO de 2016.

Patientes et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique réalisée sur 378 patientes dont le dossier a été discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire à l'Institut Bergonié à Bordeaux et qui ont présenté un cancer de l'endomètre entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2016.

Résultats : En analyse univariée, le grade 3, la présence d'emboles lymphovasculaires, l'atteinte ganglionnaire, le stade FIGO, le groupe de risque haut selon l'ancienne classification ESMO et la nouvelle, et l'absence de traitement adapté aux recommandations, étaient des facteurs de risque de récurrence ($p < 0,001$). En analyse multivariée, ces facteurs de risque étaient le grade 3 ($p = 0,007$), le stade FIGO III ($p < 0,001$), et l'absence de traitement adjuvant adapté ($p < 0,001$). La survie sans récurrence à 4 ans était meilleure dans le groupe de risque intermédiaire haut (71,6 %) que dans le groupe de risque intermédiaire. Un grand nombre de patientes ont reçu une chirurgie adaptée (83,6 %) et un traitement adjuvant adapté à leur groupe de risque (86,2 %).

Conclusion : Les traitements (lymphadénectomies, traitements adjuvants) semblent diminuer l'impact pronostique des groupes de risque. Une évaluation des effets secondaires des traitements et de la qualité de vie est nécessaire. Même combinés, les facteurs pronostiques semblent actuellement limités et insuffisants pour rendre compte de l'hétérogénéité évolutive et pronostique de cette pathologie. L'intérêt des facteurs moléculaires est grandissant, en particulier depuis les derniers travaux du Cancer Genome Atlas. La future classification se devra d'intégrer une composante biologique.

Mots clés : cancer de l'endomètre, hétérogénéité, groupes de risque

**PROGNOSTIC EVALUATION OF THE NEW RISK GROUP CLASSIFICATION IN
ENDOMETRIAL CANCER :
Retrospective monocentric study of 378 patients**

Introduction: Endometrial cancer is a pathology of great complexity, both in patients and in tumors. In order to take into account this heterogeneity, and thus to optimize the adjuvant treatments, classifications in risk groups have been established, according to the prognostic and clinical and histological factors. The interest of molecular factors is growing, especially since the recent work of the Cancer Genome Atlas. The objective of our study was to assess the prognostic relevance of new risk groups delineated by the 2016 ESMO / ESGO / ESTRO consensus conference.

Patients and methods: This is a retrospective monocentric study carried out on 378 patients whose cases were discussed in a multidisciplinary consultation meeting at the Institut Bergonié in Bordeaux and who presented endometrial cancer between January 1 2010 and December 31, 2016.

Results: Univariate analysis showed that grade 3, presence of lymphovascular embolus, lymph node involvement, FIGO stage, the high risk group according to the old ESMO classification and the new one, and the absence of treatment adapted to the recommendations, were risk factors for recurrence ($p < 0.001$). Risk factors in multivariate analysis, these were grade 3 ($p = 0.007$), FIGO III ($p < 0.001$), and lack of adjuvant therapy ($p < 0.001$). Recurrence-free survival at 4 years was better in the upper intermediate risk group (71.6 %) than in the intermediate risk group. Many patients received adjusted surgery (83.6 %) and adjuvant therapy adapted to their risk group (86.2%).

Conclusion: Treatments (lymphadenectomy, adjuvant treatments) appear to decrease the prognostic impact of risk groups. An assessment of the side effects of treatments and quality of life is needed. Even combined, the prognostic factors seem currently limited and insufficient to account for the evolutionary and prognostic heterogeneity of this pathology. The interest of molecular factors is growing, especially since the recent work of Cancer Genome Atlas. Future classification will have to integrate a biological component.

Key words: endometrial cancer, heterogeneity, risk groups

ÉVALUATION PRONOSTIQUE DE LA NOUVELLE CLASSIFICATION DES GROUPES DE RISQUE DANS LE CANCER DE L'ENDOMÈTRE :

Étude rétrospective monocentrique portant sur 378 patientes

Introduction : Le cancer de l'endomètre représente une pathologie d'une grande complexité, tant au niveau des patientes que des tumeurs. Pour prendre en compte cette hétérogénéité, et donc optimiser les traitements adjuvants, des classifications en groupes de risque ont été établies, prenant en compte les facteurs pronostiques, cliniques et histologiques. L'intérêt des facteurs moléculaires est grandissant, en particulier depuis les derniers travaux du Cancer Genome Atlas.

L'objectif de cette étude était d'évaluer la pertinence pronostique de ces nouveaux groupes de risque issus de la conférence de consensus ESMO/ESGO/ESTRO de 2016.

Patientes et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique réalisée sur 378 patientes dont le dossier a été discuté en réunion de concertation pluridisciplinaire à l'Institut Bergonié à Bordeaux et qui ont présenté un cancer de l'endomètre entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2016.

Résultats : En analyse univariée, le grade 3, la présence d'embolies lymphovasculaires, l'atteinte ganglionnaire, le stade FIGO, le groupe de risque haut selon l'ancienne classification ESMO et la nouvelle, et l'absence de traitement adapté aux recommandations, étaient des facteurs de risque de récurrence ($p < 0,001$). En analyse multivariée, ces facteurs de risque étaient le grade 3 ($p = 0,007$), le stade FIGO III ($p < 0,001$), et l'absence de traitement adjuvant adapté ($p < 0,001$). La survie sans récurrence à 4 ans était meilleure dans le groupe de risque intermédiaire haut (71,6 %) que dans le groupe de risque intermédiaire. Un grand nombre de patientes ont reçu une chirurgie adaptée (83,6 %) et un traitement adjuvant adapté à leur groupe de risque (86,2 %).

Conclusion : Les traitements (lymphadénectomies, traitements adjuvants) semblent diminuer l'impact pronostique des groupes de risque. Une évaluation des effets secondaires des traitements et de la qualité de vie est nécessaire. Même combinés, les facteurs pronostiques semblent actuellement limités et insuffisants pour rendre compte de l'hétérogénéité évolutive et pronostique de cette pathologie. L'intérêt des facteurs moléculaires est grandissant, en particulier depuis les derniers travaux du Cancer Genome Atlas. La future classification se devra d'intégrer une composante biologique.

Mots clés : cancer de l'endomètre, hétérogénéité, groupes de risque

PROGNOSTIC EVALUATION OF THE NEW RISK GROUP CLASSIFICATION IN ENDOMETRIAL CANCER :

Retrospective monocentric study of 378 patients

Introduction: Endometrial cancer is a pathology of great complexity, both in patients and in tumors. In order to take into account this heterogeneity, and thus to optimize the adjuvant treatments, classifications in risk groups have been established, according to the prognostic and clinical and histological factors. The interest of molecular factors is growing, especially since the recent work of the Cancer Genome Atlas. The objective of our study was to assess the prognostic relevance of new risk groups delineated by the 2016 ESMO / ESGO / ESTRO consensus conference.

Patients and methods: This is a retrospective monocentric study carried out on 378 patients whose cases were discussed in a multidisciplinary consultation meeting at the Institut Bergonié in Bordeaux and who presented endometrial cancer between January 1 2010 and December 31, 2016.

Results: Univariate analysis showed that grade 3, presence of lymphovascular embolus, lymph node involvement, FIGO stage, the high risk group according to the old ESMO classification and the new one, and the absence of treatment adapted to the recommendations, were risk factors for recurrence ($p < 0.001$). Risk factors in multivariate analysis, these were grade 3 ($p = 0.007$), FIGO III ($p < 0.001$), and lack of adjuvant therapy ($p < 0.001$). Recurrence-free survival at 4 years was better in the upper intermediate risk group (71.6 %) than in the intermediate risk group. Many patients received adjusted surgery (83.6 %) and adjuvant therapy adapted to their risk group (86.2%).

Conclusion: Treatments (lymphadenectomy, adjuvant treatments) appear to decrease the prognostic impact of risk groups. An assessment of the side effects of treatments and quality of life is needed. Even combined, the prognostic factors seem currently limited and insufficient to account for the evolutionary and prognostic heterogeneity of this pathology. The interest of molecular factors is growing, especially since the recent work of Cancer Genome Atlas. Future classification will have to integrate a biological component.

Key words: endometrial cancer, heterogeneity, risk groups

Discipline : Médecine, Gynécologie-Obstétrique

Université de Bordeaux, Collège Sciences de la Santé, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex