



RÉFÉRENTIELS DE L'AP-HP

Référentiel Cancers de l'endomètre

Établi à partir du consensus SFOG-CNGOF

OCTOBRE 2018

SOMMAIRE

Préambule	3
I. La classification FIGO 2009	4
II. Les nouveaux groupes pronostiques	5
II.1 Groupes de risque de récurrence basés sur le bilan pré-opératoire	5
II.2 Groupes de risque de récurrence basés sur les données post-opératoires	5
III. Le bilan d'extension initial et RPC pré-opératoire	6
IV. La chirurgie stades I	7
V. Les tests somatiques recherchant une déficience du système MMR (syndrome de Lynch)	8
VI. La RCP post-opératoire	9
VII. Le traitement adjuvant	10
1 - Les modalités	10
2 - Les indications en fonction des stades	11
VIII. Stades IV	12
IX. Surveillance	13
Remerciements	14

Préambule

Ce référentiel constitue le résultat de réflexions menées au sein du groupe de travail Sein Gynécologie de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP) auquel a participé l'ensemble des services et des centres experts impliqués dans la prise en charge des cancers gynécologiques. Les propositions thérapeutiques qui découlent de cette réflexion servent de supports aux avis émis en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Avertissements

Si vous n'êtes pas un professionnel de santé : les référentiels sont mis à votre disposition à titre d'information. Ils servent de guide à l'équipe médicale. L'information qui y apparaît ne peut en aucun cas se substituer au diagnostic ou à la proposition de traitement fait par un médecin. Tous les cas sont uniques et votre situation ne correspond pas obligatoirement à une des situations présentées dans ces référentiels.

Si vous êtes un professionnel de santé : l'utilisation des référentiels mis à votre disposition s'effectue sous votre responsabilité sur le fondement des principes déontologiques de l'exercice de la médecine. Ils vous sont communiqués au titre d'informations qu'il vous appartient d'utiliser dans le cadre d'un dialogue avec le patient et en fonction de son état pathologique.

I. La classification FIGO 2009

Stade	Extension tumorale
Stade I	Limitée à l'endomètre
IA	Invasion < 50% du myomètre
IB	Invasion ≥ 50% du myomètre
Stade II	Envahissant le col (atteinte du stroma et non uniquement glandulaire)
Stade III	Tumeur étendue hors de l'utérus, limitée au pelvis
IIIA (séreuse)	Atteinte de la séreuse et/ou atteinte des annexes
IIIB (vagin)	Envahissement vaginal et/ou paramétrial
IIIC	Métastases ganglionnaires pelviennes et/ou lombo-aortiques
IIIC1 (N. pelviens)	Métastases ganglionnaires pelviennes
IIIC2 (LA)	Métastases lombo-aortiques
Stade IV	Extension à distance
IVA (vessie/ rectum)	Atteinte de la vessie et/ou du rectum
IVB (autres)	Métastases à distance incluant des atteintes intra – abdominales et/ou adénopathies inguinales

II. Les nouveaux groupes pronostiques

II.1 Groupes de risque de récurrence basés sur le bilan pré-opératoire

Groupe	Description
Bas	endométriome de stade IA G1-2
Intermédiaire	endométriome stade IA G3, IB G1-2
Elevé	Endometriome stade IB, G-3 Stades > ou = II Non endometriome Carcinome indifférencié

II.2 Groupes de risque de récurrence basés sur les données post-opératoires

Groupe	Description
Faible	Stade I endometriome, grade 1-2, stade IA, sans embolies
Intermédiaire	Stade IB endometriome, grade 1-2, sans embolies
Intermédiaire	Endometriome stade IA-B grade 1-2 embolies positifs
Intermédiaire fort	Endometriome stade IA grade 3 avec ou sans embolies
Elevé	Endometriome, stade IB, grade 3, avec ou sans embolies
	Stade > II (tous grades)
	Tumeurs non endometriomes (séreux, carcino-sarcome ou cellules claires ou carcinomes indifférenciés ou carcinosarcomes)
Avancé	Stade III avec maladie résiduelle ou stade IVA
Métastique	Stade IVB

III. Le bilan d'extension initial et RPC pré-opératoire

Si suspicion d'un carcinome endométrial => Le plus souvent métrorragies

- Examen gynécologique, prélèvement endo-utérin (pipelle) ou curetage
- Echographie pelvienne
- Hystéroscopie et prélèvements à visée histologiques
- IRM pelvienne et lombo-aortique, de manière à analyser les aires ganglionnaires rétropéritonéales jusqu'aux veines rénales
- Scanner TAP*
- Le TEP-scan n'est indiqué qu'en cas de tumeur de stade avancé ou de suspicion de lésions à distance

L'étendue de la chirurgie sera adaptée à l'état général et aux morbidités de la patiente.

Pour les patientes au-dessus de 70 ans, réaliser un score G8.

Consultation onco-gériatrique si besoin (G8 <14).

En cas d'agrégation familiale de cancers, entrant notamment dans le spectre tumoral d'un syndrome de Lynch ou en cas de diagnostic précoce (avant 50 ans), une consultation d'oncogénétique est conseillée.

* en cas de contre-indication ou impossibilité à réaliser une IRM; pour les types non endométrioïdes ; pour les stades III probables, d'après l'examen clinique ou l'imagerie.

IV. La chirurgie stades I

- La chirurgie est systématique pour les patientes opérables.

1) **Hystérectomie totale** avec annexectomie bilatérale, est la technique de base : une hystérectomie élargie peut être envisagée pour des raisons techniques (stades II et IIIB).

- . La voie coelioscopique doit être privilégiée.
- . La conservation ovarienne peut être envisagée chez les patientes de moins de 45 ans avec un adénocarcinome endométroïde de grade 1 de stade IA et en dehors d'un syndrome de Lynch.

L'hystérectomie par voie vaginale doit être réservée aux patientes ne pouvant être opérées par voie haute.

La cytologie péritonéale n'est plus obligatoire.

2) L'exploration ganglionnaire

Elle doit être réalisée selon la classification pré-opératoire et après RCP. La lymphadénectomie comprend l'exérèse des ganglions pelviens et lombo aortiques jusqu'aux veines rénales.

La lymphadénectomie :

- n'est pas utile pour les patientes de risque faible,
- est optionnelle pour les patientes de risque intermédiaire,
- est recommandée pour les autres groupes à risque.

L'omentectomie infra-colique doit être systématiquement réalisée en cas de carcinome séreux

Ganglion sentinelle est une option pour les équipes entraînées à la technique :

- Technique : prélèvement des ganglions sentinelles par une technique comportant au moins soit un isotope + Bleu Patenté soit par Vert d'indocyanine (Fluorescence)
- Indications pour les patientes appartenant aux groupes de risque faible avec taille tumorale >35 mm et groupe intermédiaire :
 - . Une analyse extemporanée est recommandée. La technique OSNA est en cours de validation .
 - . En cas de négativité de l'analyse du GS, pas de curage
 - . En cas de positivité, un curage lomboartique est recommandé mais pas le curage pelvien
 - . En cas d'échec de la technique du GS, un curage ganglionnaire n'est pas recommandé

V. Les tests somatiques recherchant une déficience du système MMR (syndrome de Lynch)

Chez les personnes avec un cancer de l'endomètre, soit diagnostiqué à un âge inférieur à 50 ans (recherche pouvant se discuter entre 50 ans et 60 ans) soit présentant, quel que soit son âge, des antécédents personnels ou familiaux (au premier degré) de cancer colorectal ou de cancer(s) du spectre du syndrome de Lynch, la prescription des tests somatiques recherchant un défi du système MMR doit être systématique.

Pour les cancers de l'endomètre, il s'agit de la pratique systématiquement couplée (et non séquentielle) de :

- 1• l'étude de l'expression des protéines MMR en immunohistochimie sur la tumeur primitive
- 2• et l'examen des marqueurs microsatellites sur ADN tumoral en biologie moléculaire

Une consultation d'oncogénétique est indiquée dans l'éventualité d'une tumeur avec :

- 1• instabilité microsatellitaire
- 2• et perte d'expression :
 - a- soit des protéines MSH2 et MSH6
 - b- soit isolée de la protéine MSH6
 - c- soit isolée de la protéine PMS2

Dans l'éventualité d'une perte d'expression couplée des protéines MLH1 et PMS2 en immunohistochimie associée à une instabilité micro satellitaire se pose la question du diagnostic différentiel entre un syndrome de Lynch et une tumeur sporadique présentant une hyper méthylation acquise du promoteur du gène MLH1, modification épigénétique liée à la sénescence ; des examens complémentaires sont alors préconisés avec recherche d'une hyper méthylation du promoteur du gène MLH1. Une consultation d'oncogénétique est indiquée en l'absence d'hyper méthylation du gène MLH1.

VI. La RCP post-opératoire

Après analyse histologique de la pièce opératoire une nouvelle présentation du dossier en RCP est nécessaire.

Une discussion de la restadification post-opératoire ganglionnaire est réalisée :

- Si la patiente n'a pas eu de curage et à un stade intermédiaire fort ou élevé
ou
- Si la patiente a un GS positif
 - ➡ PET-TDM recommandé
 - Si le PET-TDM est négatif : indication à un curage ganglionnaire lomboaortique +/- pelvien.
 - Si le PET-TDM est positif en pelvien, il est recommandé de faire un curage en lomboaortique.
 - Si le PET-TDM est positif en lomboaortique ou à métastases à distance, pas de curage.
- Dans tous les cas, le curage ganglionnaire sera réalisé uniquement si l'état de la patiente le permet et s'il y a un bénéfice thérapeutique.

VII. Le traitement adjuvant

1 - Les modalités

Radiothérapie

Elle doit être réalisée dans les 9 semaines post-opératoires :

- Irradiation pelvienne :

Dose et fractionnement : 45 à 50 Gy par fraction de 1.8 à 2 Gy

Volumes-cibles :

- En cas de pNx ou pN1 : irradiation du pelvis et des aires ganglionnaires ilio-obturatrices bilatérales et présacrées
- En cas de pN0 : irradiation centro-pelvienne seule, sur un volume réduit

Technique d'irradiation : l'irradiation en modulation d'intensité (RCMI) est conseillée en post-opératoire.

En cas d'atteinte ganglionnaire lombo-aortique l'irradiation lomboaortique est réalisée en même temps que l'irradiation pelvienne. Il n'y a pas d'indication à une irradiation prophylactique.

- Curiethérapie :

Elle est préférentiellement réalisée à haut débit de dose.

Exclusive : par un applicateur vaginal : 4 x 6 Gy prescrit à 5 mm de profondeur muqueuse (en PDR : 50 Gy).

Après RTE : 2x 5 Gy à 5 mm de profondeur muqueuse (en PDR : 15-20 Gy).

Chimiothérapie :

4 à 6 cycles de carboplatine AUC 5, et paclitaxel 175 mg/m² toutes les 3 semaines.

2 - Les indications en fonction des stades

Stades I et II : Traitement adjuvant

Les stades II sont traités en fonction des emboles et du grade.

Groupe à risque	Traitement adjuvant
Faible	Aucun
Intermédiaire	Curiethérapie vaginale - Option : pas de traitement adjuvant en dessous de 60 ans
Intermédiaire fort	<ul style="list-style-type: none">• Si N-: Curiethérapie vaginale - Option : pas de traitement adjuvant adjuvant en dessous de 60 ans - RTE si emboles positifs• Si Nx (pas de lymphadénectomie) : - Si emboles positif : RTE ± curiethérapie - Si emboles négatifs : curiethérapie seule
Élevé	<ul style="list-style-type: none">• Si N-: RTE avec des champs limités centro-pelviens - Option : curiethérapie vaginale seule• Si Nx (pas de lymphadenectomie) : RTE• chimiothérapie adjuvante si histologie séreuse ou carcinosarcome

Stades III : Quel que soit le type histologique

- Chimiothérapie adjuvante post-opératoire
- Puis radiothérapie :
 - A) Stades IIIA, IIIB et III C1 : RTE pelvienne
 - B) Stade IIIC2 : RTE pelvienne et lomboaortique
- Puis curiethérapie de fond vaginal

Tumeurs non endométrioides, avec :

- Stade IA ; pas d'emboles : curiethérapie
- Stade > IB : RTE + chimiothérapie (en particulier si atteinte ganglionnaire)
- Carcinosarcomes : chimiothérapie + RTE

VIII. Stades IV

Si stade IV dans le bilan pré-opératoire :

- Chimiothérapie par carboplatine-paclitaxel.
- Dans les formes indolentes pauci-symptomatiques et exprimant les récepteurs hormonaux, hormonothérapie possible par progestatifs, Inhibiteurs de l'Aromatase, ou tamoxifène pour les carcinomes endométrioides de grade 1-2.
- Réévaluation après chimiothérapie pour rediscussion du traitement local, notamment dans les stades IVA.
- Chirurgie si possibilité de R0.
- Suivre de RTE si carcinose exclusivement pelvienne ou indication symptomatique.

Si stade IV dans le bilan post-opératoire :

SI R0 : même traitement que les stades III C.

SI R1, R2 : à discuter en RCP au cas par cas.

En cas de recherche de MSI positive, possibilité d'inclusion dans un essai thérapeutique par immunothérapie.

IX. Surveillance

Rythme :

2 ans : tous les 4 à 6 mois.

3 ans : tous les 6 mois.

Après 5 ans : tous les ans.

Examens :

Examen clinique.

Pour les stades I ou II élevé, III IV.

Options : TDM TAP tous les 6 mois pendant 2 ans puis tous les ans pendant 3 ans, compte tenu des nouvelles modalités thérapeutiques des formes avec oligométastases.

CA 125 si initialement élevé pour les carcinomes séreux.

Pas de contre-indication au THS.

Remerciements

aux professionnels ayant participé à la rédaction de ce référentiel :

Coordonnateur : HENNEQUIN Christophe

ALEXANDRE Jérôme,
ANTOINE Martine,
BATS Anne-Sophie,
BELKACEMI Yazid,
BENBARA Amélie,
BERGE-LEFRANC Mélanie,
BORGHESE Bruno,
CAHEN-DOIDY Laurence,
CANLORBE Geoffroy,
CHABBERT-BUFFET Nathalie,
CHIS Carmen,
COHEN-HAGUENAUER Odile,
DARAI Emile,
De CREMOUX Patricia,
DURDUX Catherine,
ESPIE Marc,
FERNANDEZ Hervé,
FOURNIER Laure,
GLIGOROV Joseph,
LECURU Fabrice,
MARCHAND Éva,
MEDIONI Jacques,
MEZZADRI Matthieu,
MORERE Jean-François,
NGO Charlotte,
SOUBRIER Florent,
SPANO Jean-Philippe,
TEIXEIRA Luis,
THOMASSIN-NAGGARA Isabelle,
TOURNIGAND Christophe,
UZAN Catherine,
ZELEK Laurent,
Service cancer de la DOMU – AP-HP

