

Séminaire de chirurgie gynécologique

Niveau 2

Oncologie mammaire et pelvienne

Brazzaville – 12 au 16 décembre 2011

CANCER DE L'ENDOMETRE 2011

**Ph. DESCAMPS*, L.CATALA*, C.LACOEUILLE*,
M.MEDZADDRI*, P.CELLIER****

**Service de Gynécologie Obstétrique, CHU, Angers*

***Service Radiothérapie, CPP, Angers*



COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES
ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS





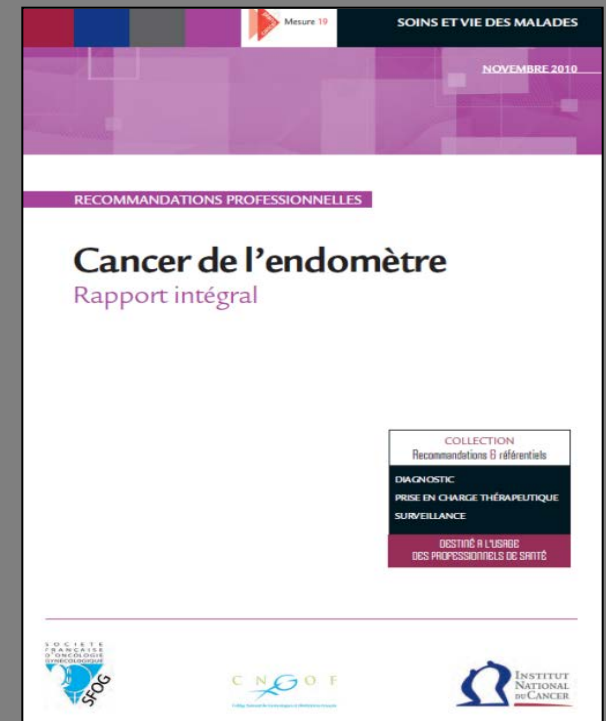
Recommandations nationales Cancer de l'endomètre

Querleu Denis, Darai Emile, Dorangeon Pierre-Hervé,
Genestie Catherine, Haie-Meder Christine, Joly Florence,
Marret Henri, Morice Philippe, Narducci Fabrice,
Quénel-Tueux Nathalie, Taïeb Sophie, Thomas Laurence,
Planchamp François (INCa), Mazeau-Woynar Valérie (INCa)

Recommandations disponibles depuis le 22 novembre 2010 sur le site de l'INCa

- Sous format intégral
- Sous forme de synthèse
- Sous forme de plaquettes

Possibilité de commander des exemplaires



POSITION DU PROBLEME :

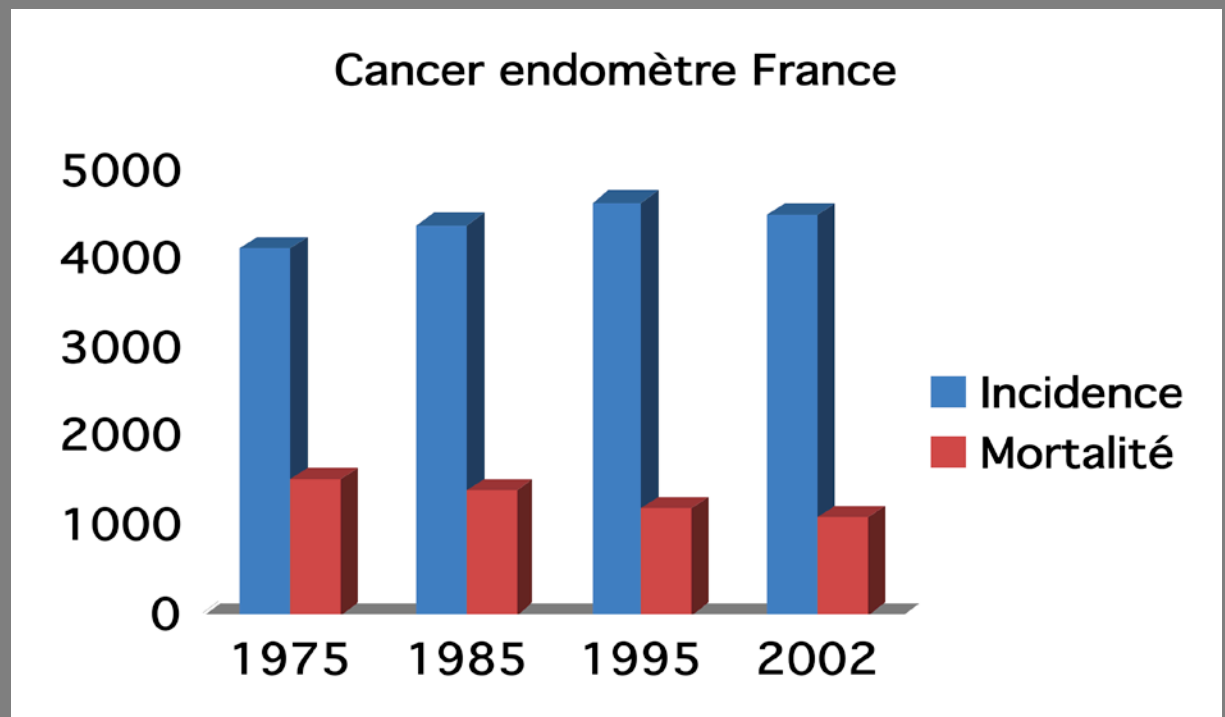
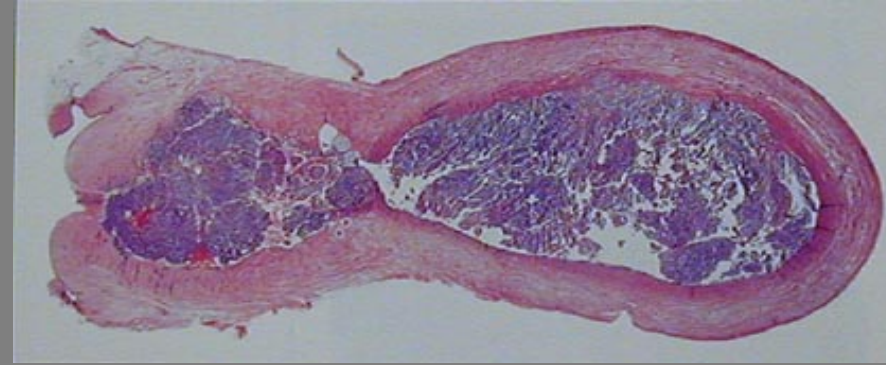
- **Cancer gynécologique le plus fréquent**
(13,6/100.000 femmes)
- **3^{ème} cause de décès par cancer**

(1.200 morts/an en France, après K sein et K colorectal)

- **Cancer de «bon» pronostic**
 - . **75 % stades I**
 - . **85 % de survie à 5 ans**
- **L'hystérectomie constitue la base du traitement.**

Epidémiologie

- Incidence 20/1000 femmes
- Age moyen 65 ans
- 15% avant la ménopause, 5 % <40 ans



Le cancer de l'endomètre en France

ESTIMATIONS EN 2005

	Taux brut	Taux standardisés Europe	Taux standardisés Monde	Nombre de cas
Incidence	18.4	14.2	10.0	5774
Mortalité	5.8	3.5	2.3	1800

- 4ème rang des cancers les plus fréquents chez la femme

ESTIMATIONS EN 2010

Classe d'âge	Incidence	Mortalité
[15;49]	338	25
[50;64]	2396	336
[65;74]	1782	431
[75;84]	1519	647
[85; ++]	528	461
Total	6563	1900

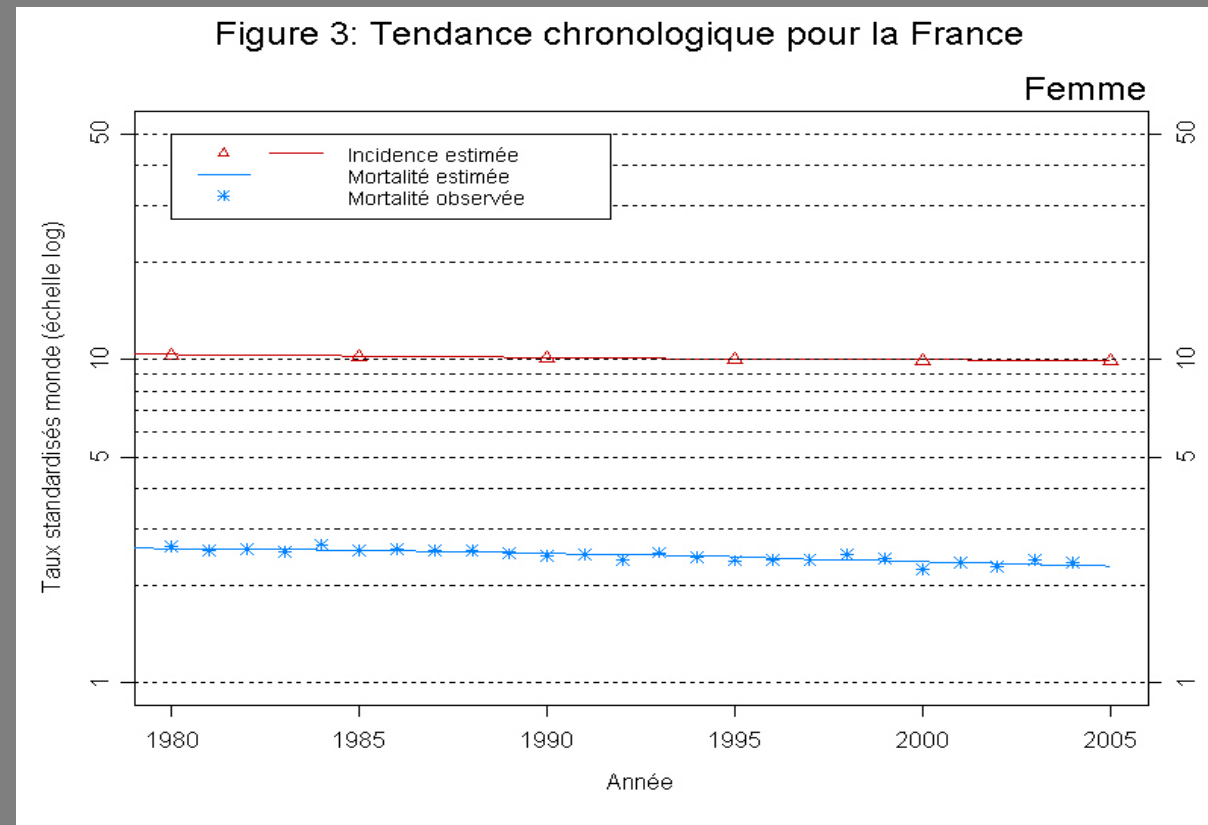
→ *stabilité*

→ *tendance à la baisse*

Le cancer de l'endomètre en France

* **Incidence stable** : taux d'incidence ne diminue que de 0,2% par an entre 1980 et 2005 et de -0,1 % par an entre 2000 et 2005.

* **Mortalité en légère baisse** avec une diminution du taux de 0,5% par an entre 1980 et 2005 et de - 0,6% entre 2000 et 2005



CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

- **Métrorragies post-ménopausiques +++++**
- **Autres**
 - Leucorrhées
 - Pyométrie
 - Douleurs pelviennes
 - Troubles urinaires
 - Frottis de dépisage (*si extension au col*)
 - Métastase révélatrice (*rare*)

FACTEURS DE RISQUE

A – GÉNÉRAUX

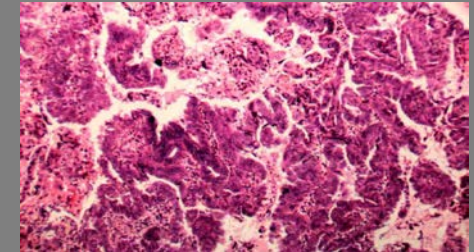
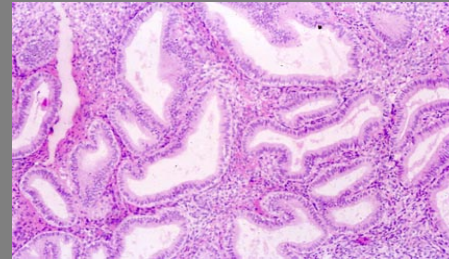
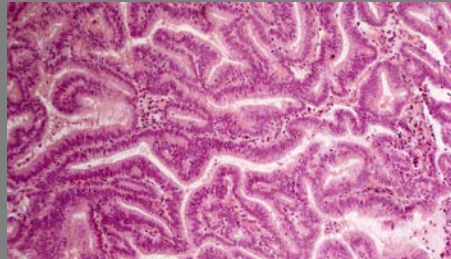
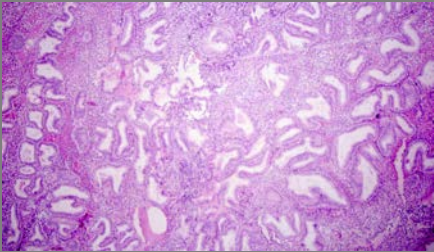
- Age : le + souvent en post-ménopause (60-70 ans)
10 % avant 50 ans
- Hérité : directe : non
Association sein-colon-endomètre (Lynch II : 5 à 10 %)
- Obésité : 50-80 % des cas (↗ taux d'œstrogènes)
- Diabète & HTA : liés à l'âge et au poids

B – FACTEURS UTERINS

- **Lésions « pré-cancéreuses »**
 - Hyperplasie adénomateuse
 - Hyperplasie atypique
- **Irradiation pelvienne**

Histoire naturelle

- Cancer hormono dépendant



Endomètre
Normal

Hyperplasie

Hyperplasie
glandulo Kystique

Cancer

- Rôle initiateur des estrogènes
- Rôle protecteur de la progestérone

C – FACTEURS HORMONAUX

- Puberté précoce
- Nulliparité
- Hyper-œstrogénie endogène (*OPK, tumeurs de la thèque ou de la granulosa*)
- Hyper-œstrogénie exogène : *traitements œstrogéniques seuls (THM)*
- Pilules séquentielles
- Tamoxifène

Qui fera un cancer de l'endomètre?

- Femme âgée > 64 ans
- Obèse
- Hyper oestrogénie
- THM sans progestérone
- Tamoxifène :RR=2,4
- OP et THM protègent contre cancer
 - OP combinés RR=0,5 persiste 10ans
 - THM RR=0



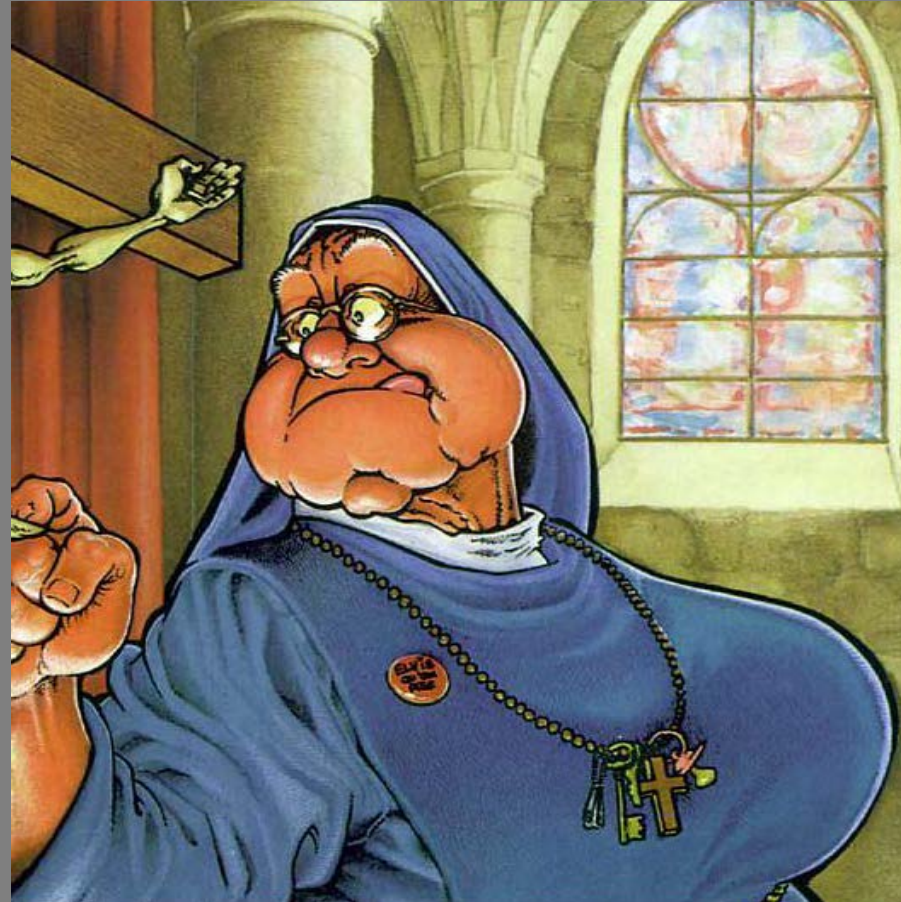
Facteurs de risque d'hyperoestrogénie endogène

nulliparité

RR= 2 à 5

alcool

tabac : protecteur



obésité

RR= 6,25
si BMI>40

DNID

RR= 2,7

HTA

KE : Facteurs de risque

Age 6% < 50 ans 30% > 75 ans

Exposition aux estrogènes +++

Endogène

- obésité RR = 3 - 10
- puberté précoce RR = 2
- ménopause tardive RR = 2
- nulliparité RR = 2 - 5
- cancer du sein RR = 2 (*période de 5 ans*)

Exogène

- estrogènes seuls RR = 4 - 8 (latence 4-8 ans)
- CO combinés RR = 0,5 -

SERM RR = 2 - 3 (durée = 5 ans)

Autres facteurs

- diabète - HTA RR = 2 - 3
- tabac RR = 0.7
- alcool ?

Hérédité (Lynch- HNPCC) RR = 20

EXAMEN CLINIQUE

Le plus souvent très pauvre +++ car :

- Obésité
- Lésions intra-utérines (75 % de stades I)

Examen

- Seins ++
- Abdomen
- Speculum : normal sauf si extension cervicale
- TV : le + souvent normal

Sinon :

- utérus ↗ volume
- Masse latéro-utérine

Clinique

- Métrorragies post ménopausiques
- Leucorrhées roussâtres
- Col sain
- TV: Utérus un peu gros



EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

Essentiels pour faire le diagnostic

Métrorragies post-ménopausiques



Examen clinique: *le + souvent peu informatif*



Examens complémentaires ++

FCV systématique

- Echographie pelvienne +++

(abdominale + endovaginale)

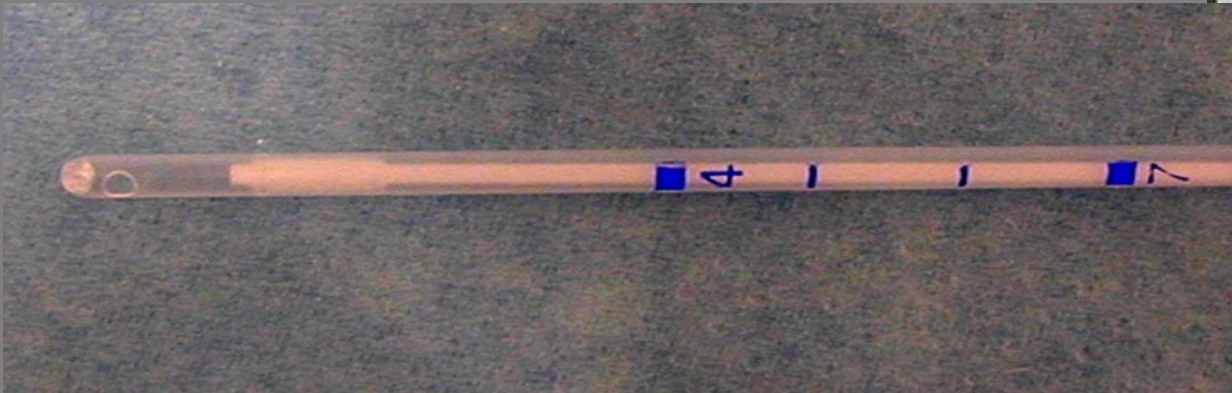
HSG

*Inutile et
douloureuse*

- Hystérocopie curetage +++

Examens complémentaires

- Frottis
- Echographie endo vaginale



- Biopsie pipelle de Cormier: non systématique

Diagnostic

- ◆ **Biopsie** endométriale quel que soit le moyen
- ◆ **Analyse anatomopathologique** de la biopsie permettant de confirmer la malignité, d'évaluer le **grade et d'identifier le type histologique** :
 - Type 1 : tumeurs endométrioïdes
 - Type 2 : carcinomes à cellules claires, carcinomes papillaires/séreux et carcinosarcomes

Le diagnostic anatomopathologique de malignité du cancer de l'endomètre doit **précéder** le bilan d'extension et la prise en charge thérapeutique.



ECHOGRAPHIE (abdo + EV) +/- Hystérosonographie

- Muqueuse épaisse (> 4 mm)
- Infiltration du myomètre
- Eventuelle atteinte ovarienne

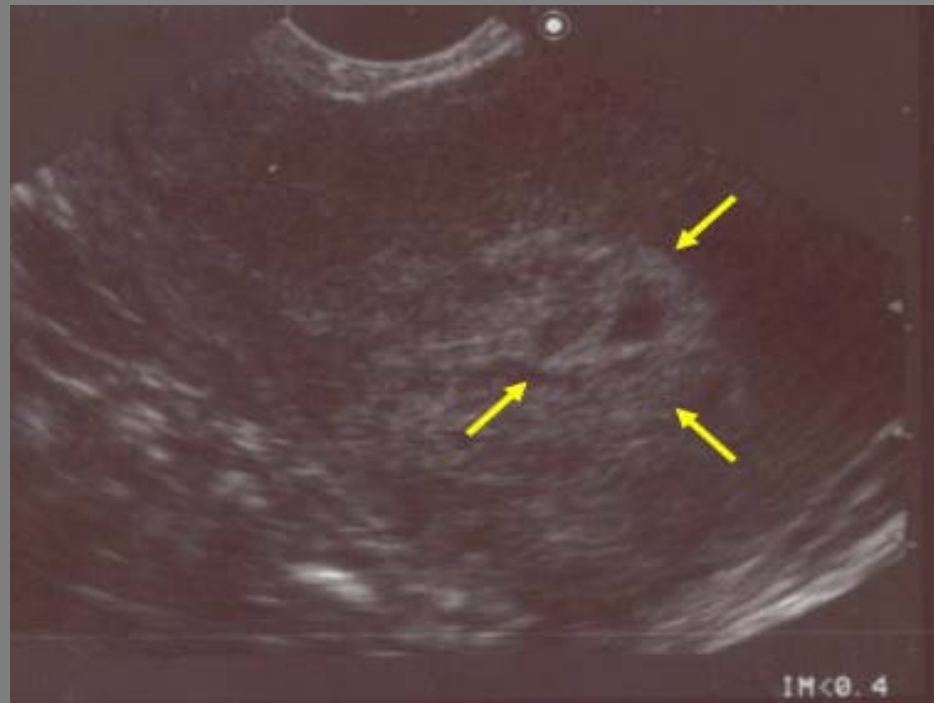


Circonstances diagnostiques

Le diagnostic de cancer de l'endomètre est suspecté devant des métrorragies souvent post ménopausiques, après exclusion d'une pathologie du col par un examen gynécologique.

La démarche diagnostique initiale comprend :

- ♦ **Échographie** pelvienne, sus-pubienne et endovaginale pour rechercher une hypertrophie endométriale

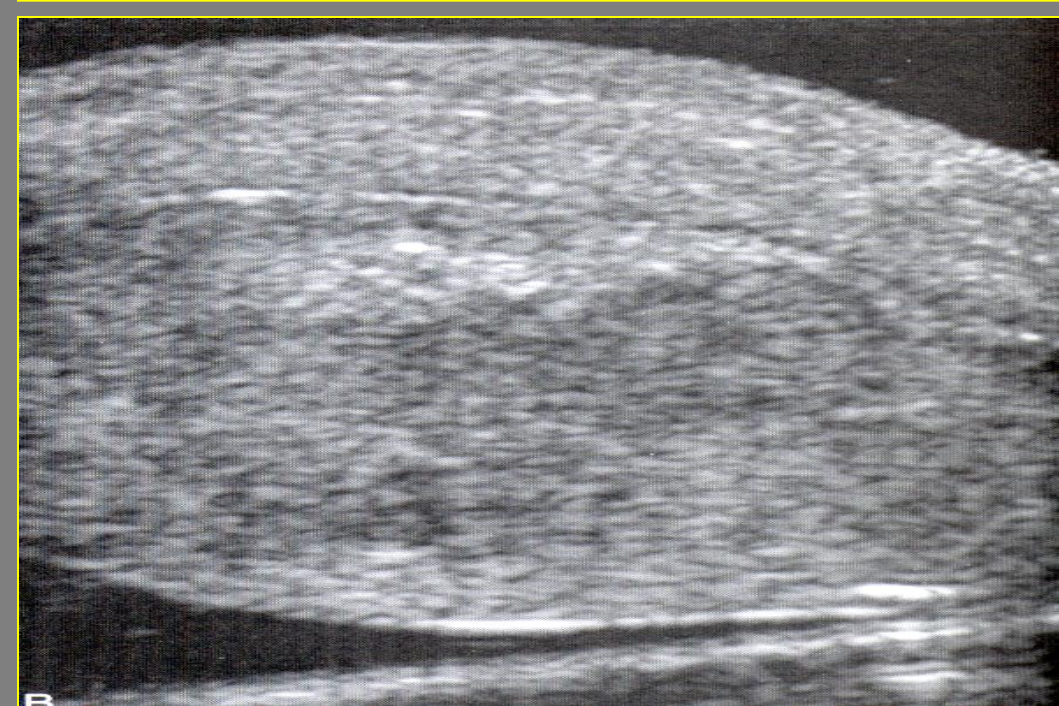
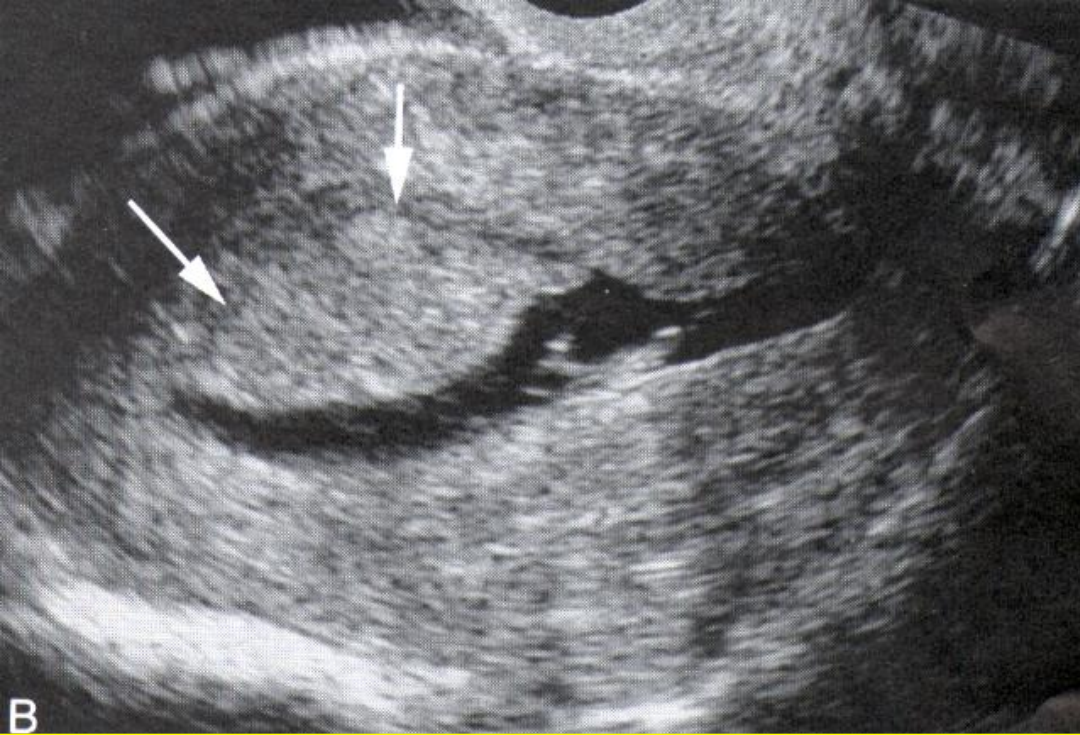


39/51
22Hz



ROB G57 C4 A2

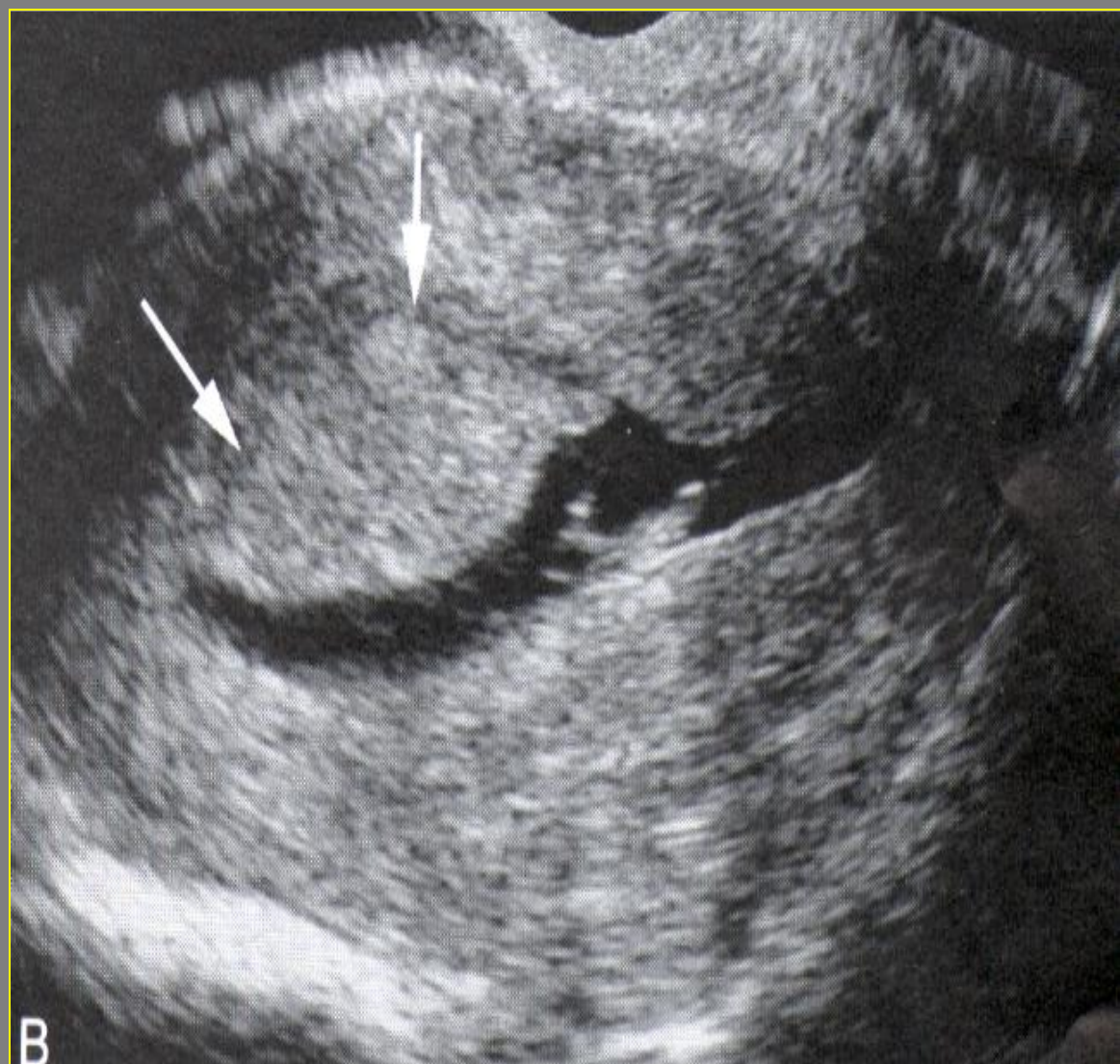
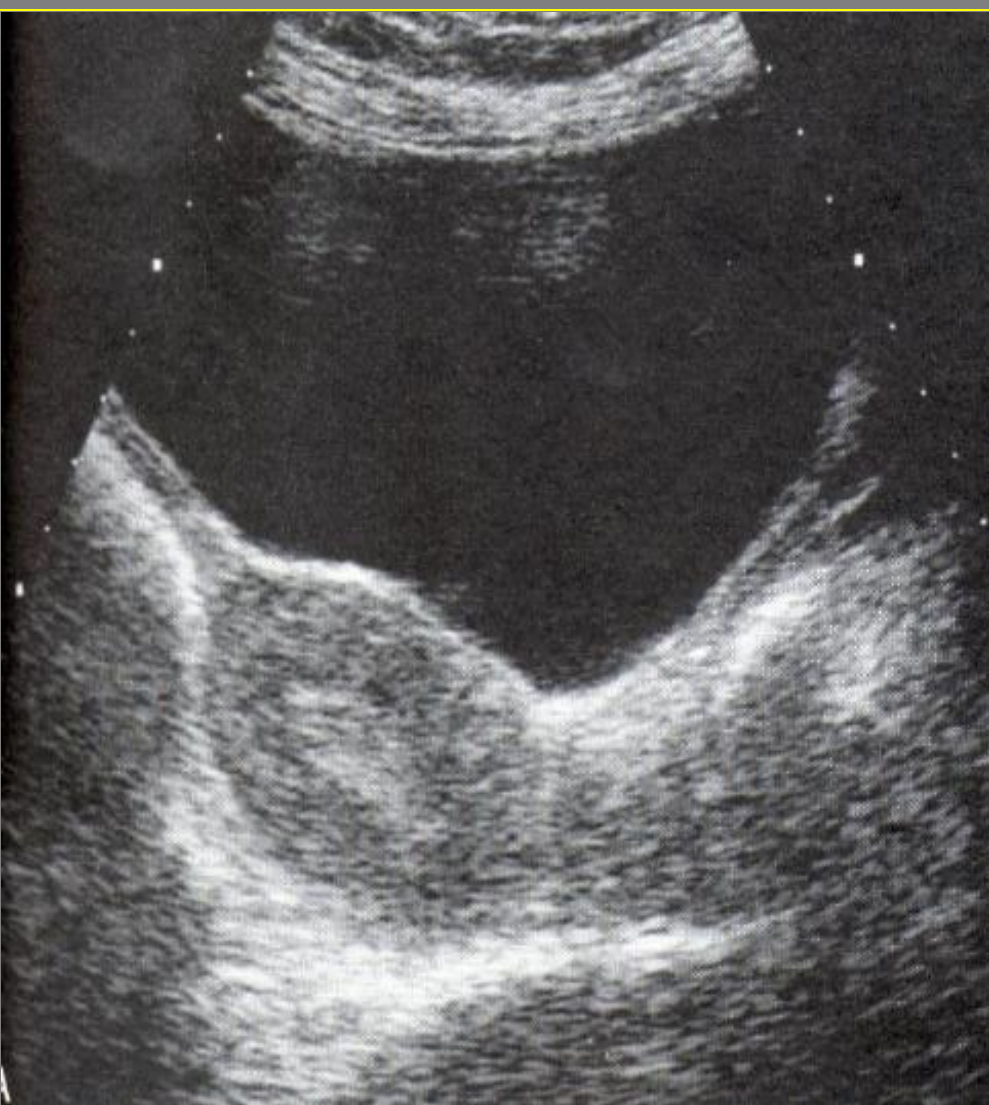
+DIST. 22.1m
xDIST. 25.2m

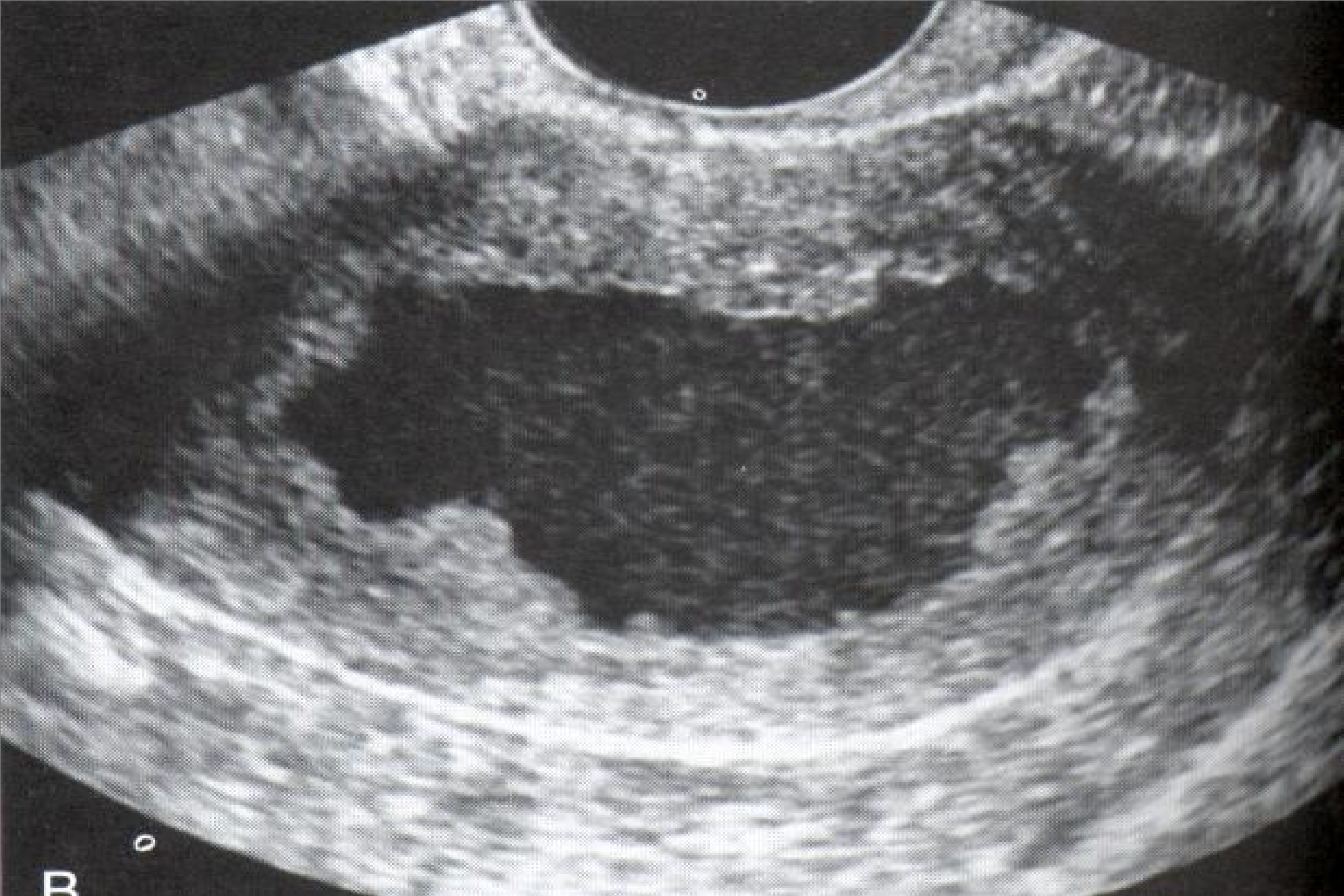


HYSTEROSONOGRAPHIE

- **Surtout utilisée pour surveillance des patientes sous Tamoxifène.**
- **En cas de carcinome endométrial***
 - Visualisation tumeur
 - Infiltration myométriale
 - Extension cervicale

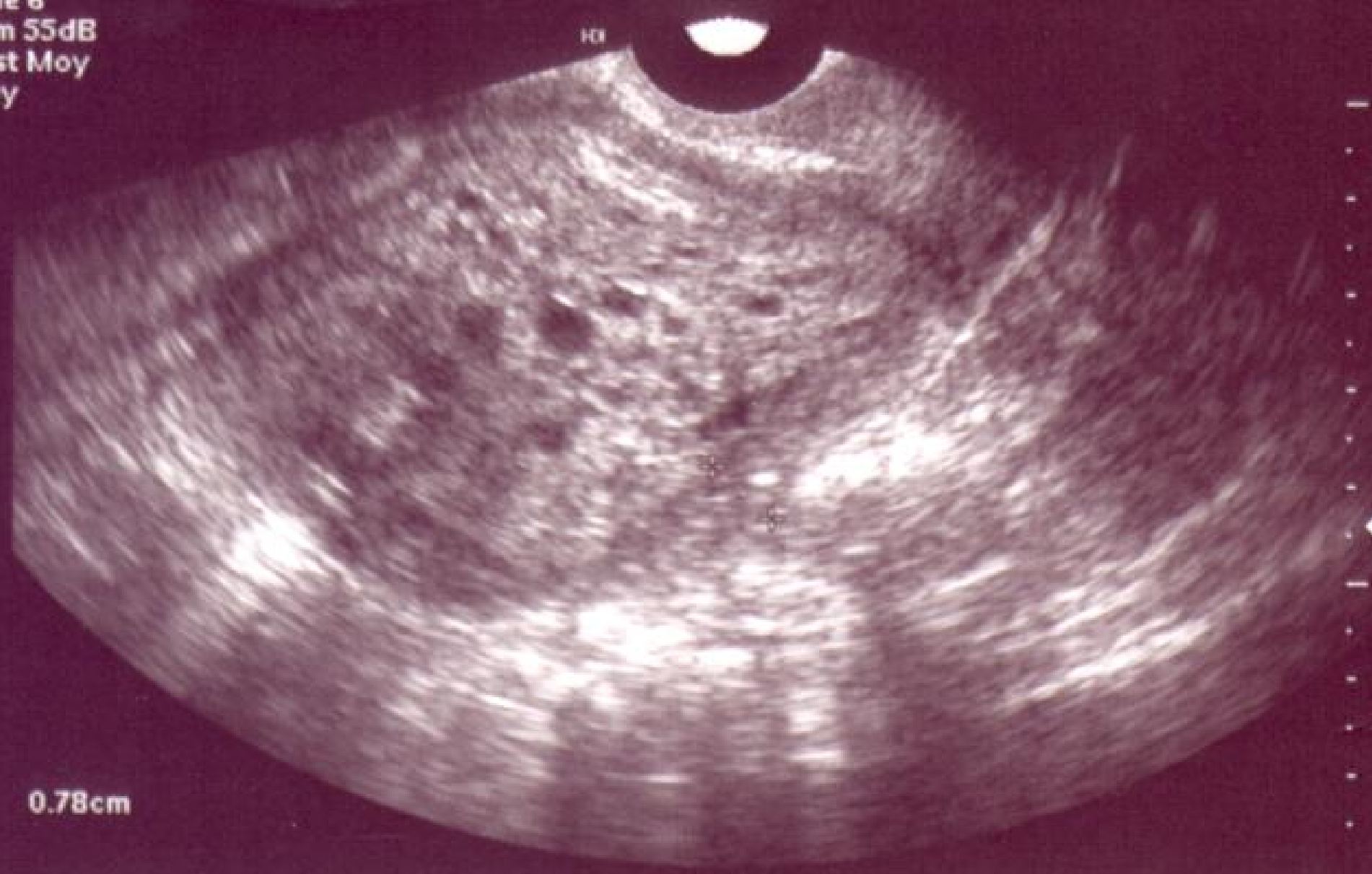
**Lerner PH & al, Obstet Gynecol Surv 1996, 51(12) : 718-25*





Echelle 6
Dynam 55dB
Persist Moy
CI Moy

H0



0.78cm

LORUT
MATERNITE CHU ANGERS

13/11/02 15:44:32
P80 NP E721

GE



CN0
7cm
DY60
G 64



x 12.7mm

IM<0.4

BESNIER
MATERNITE CHU ANGERS

27/11/02 15:20:06
P80 NP E721

GE



CN0
7cm
DY60
G 64



x 5.4mm

INC0.4

LORUT
MATERNITE CHU ANGERS

13/11/02 15:45:40
P80 NP E721

GE



CN0
7cm
DY60
G 64



IM<0.4

Risque de dissémination tumorale

■ 14 STADES 1

- Hystérosonographie pendant le geste chirurgical
- Cytologie péritonéale avant et après HSG
- Liquide de l'HSG réaspiré dans le pelvis

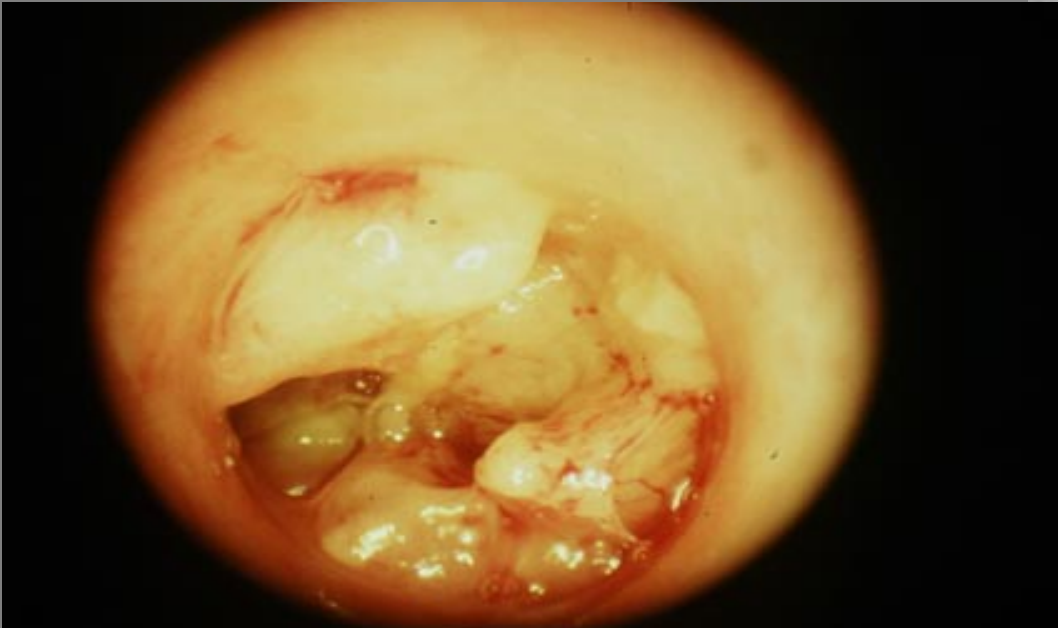
■ Résultats

- Pas de passage tubaire 9 cas/14
- Cytologie + : 7,1 % (1 cas/14)

⇒ Le risque est faible mais existe

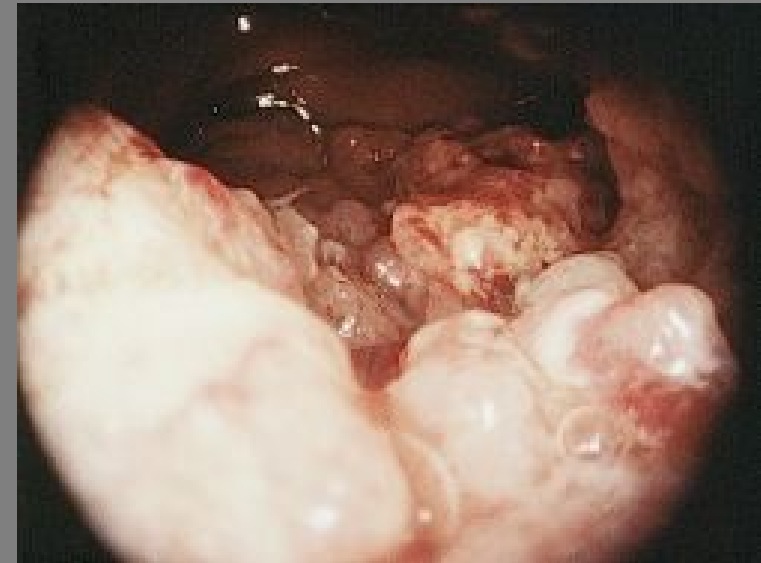
Autres Investigations

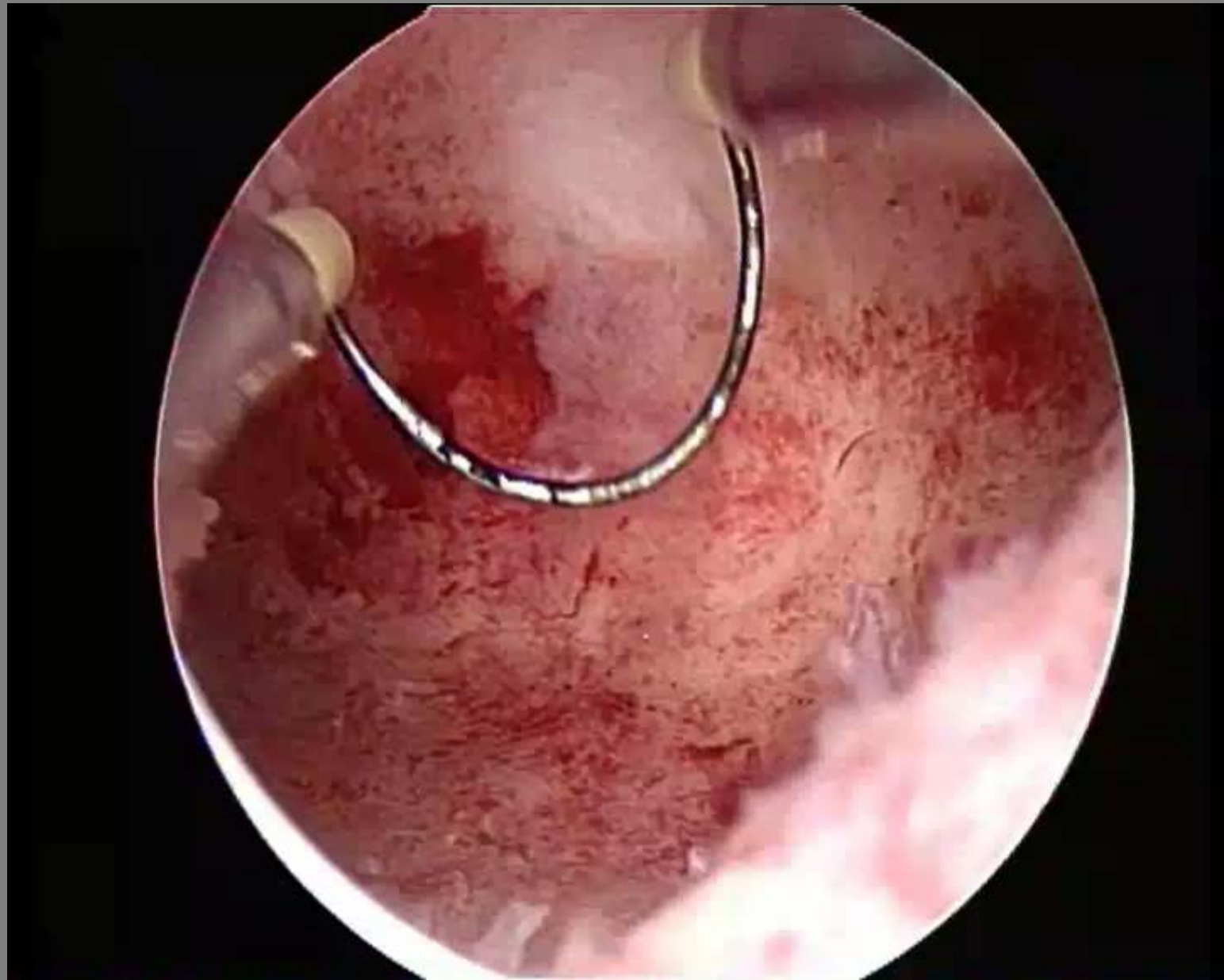
- Hystéroggraphie : Non
- **Hystéroscopie : Oui**



HYSTEROSCOPIE-CURETAGE

- Visualisation des lésions
- Prélèvements histologiques (curetage)
- ↪ *diagnostic de certitude.*
- *Le plus souvent adénocarcinome*

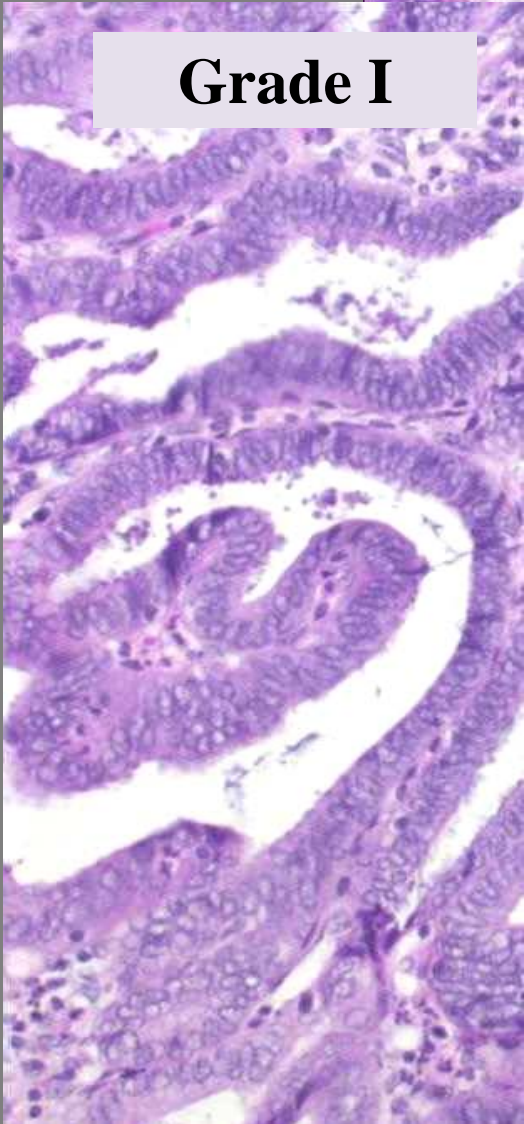




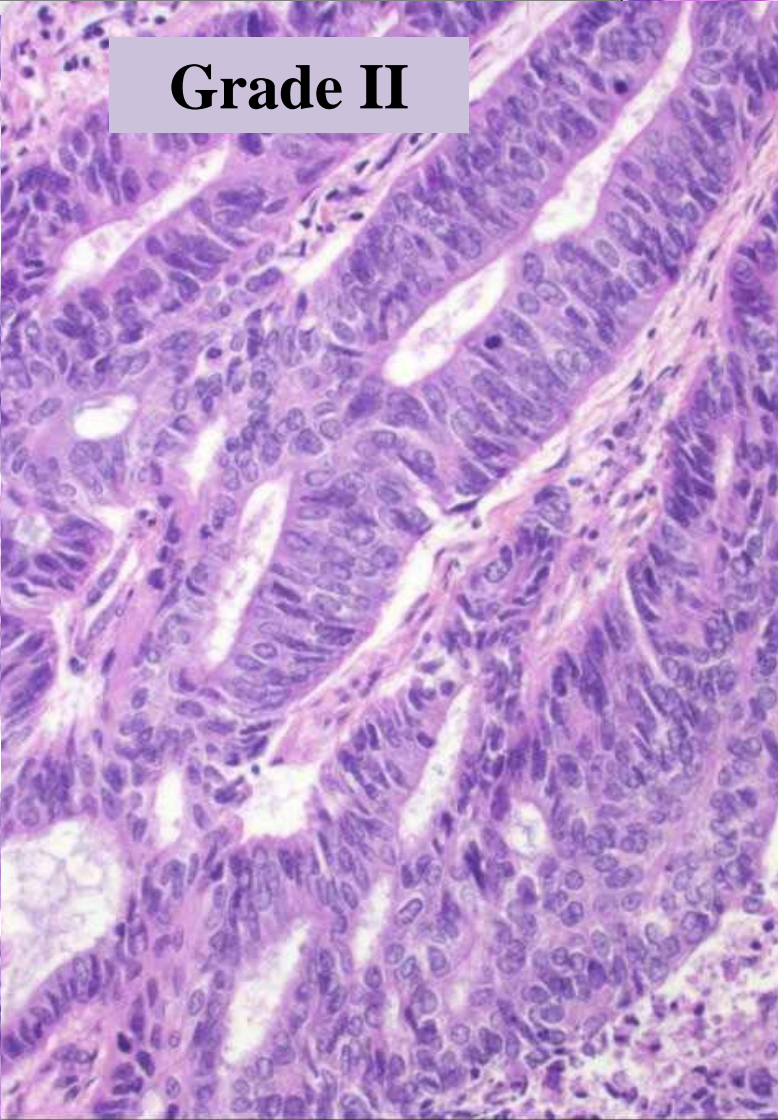


GRADE HISTOLOGIQUE des cancers de l'endomètre

Grade I



Grade II



Grade III

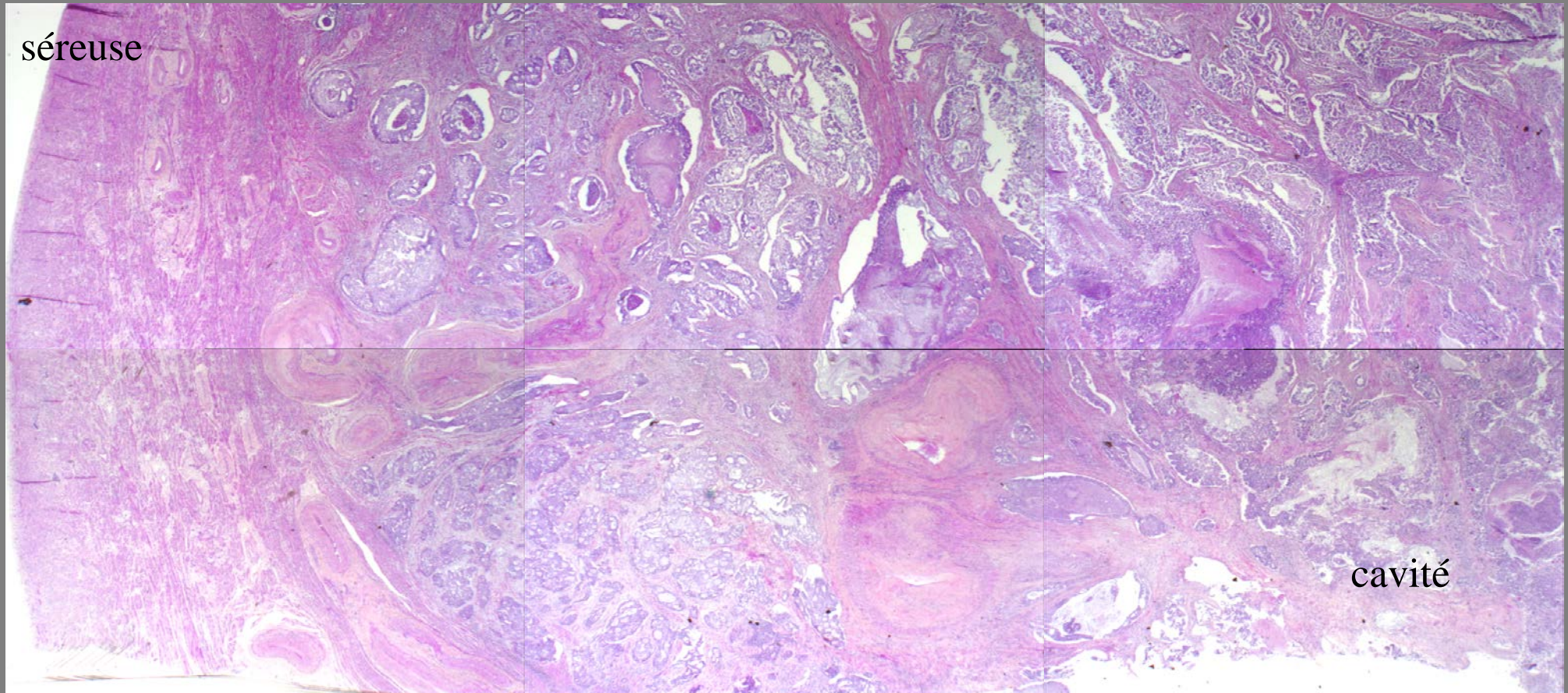


GRADE HISTOLOGIQUE

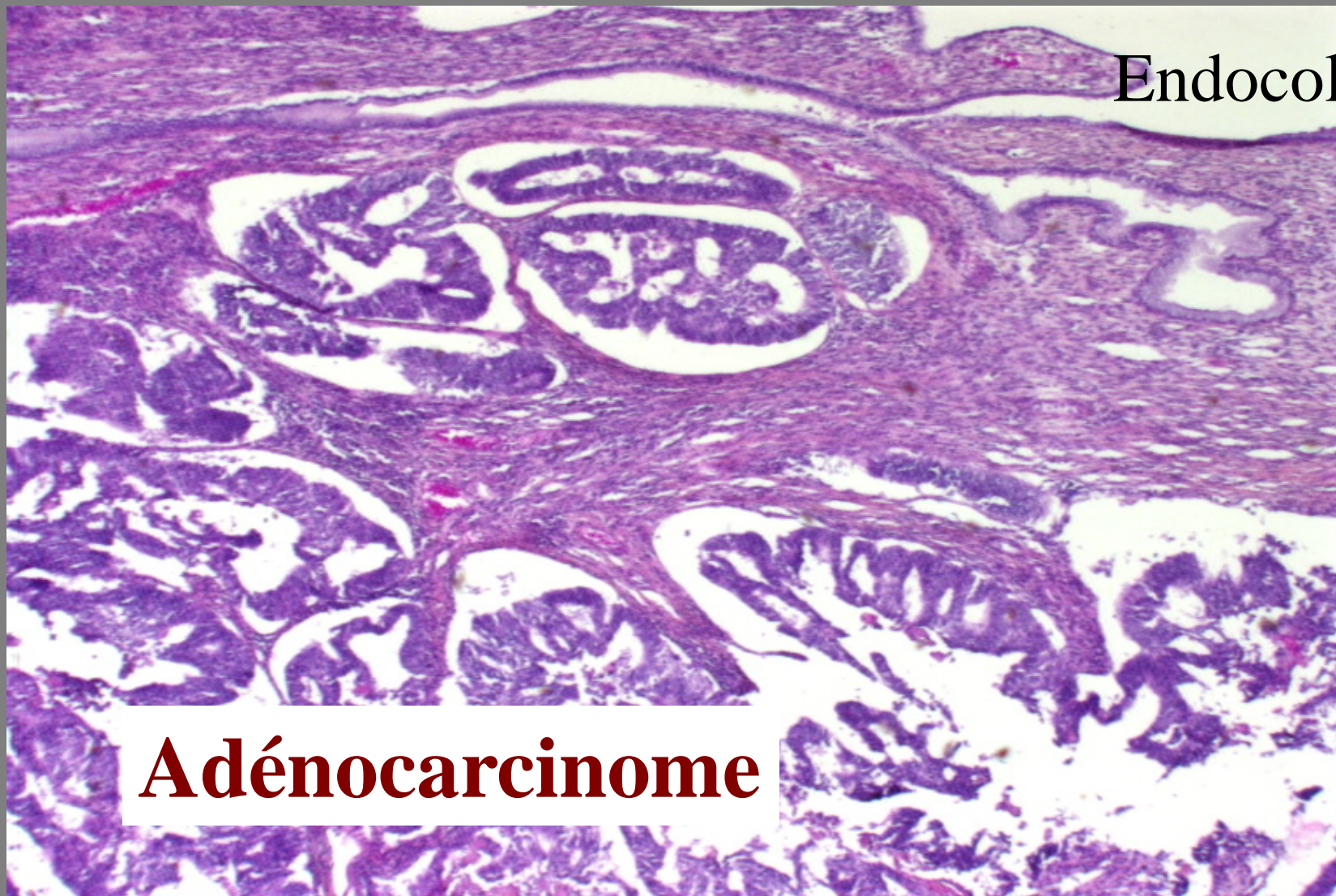
des Cancers de l'Endomètre

- Grade 1 : ≤ 5 % de contingent indifférencié
- Grade 2 : 6-50 % de contingent indifférencié
- Grade 3 : > 50 % de contingent indifférencié.

INVASION DU MYOMETRE



INVASION ENDOCERVICALE

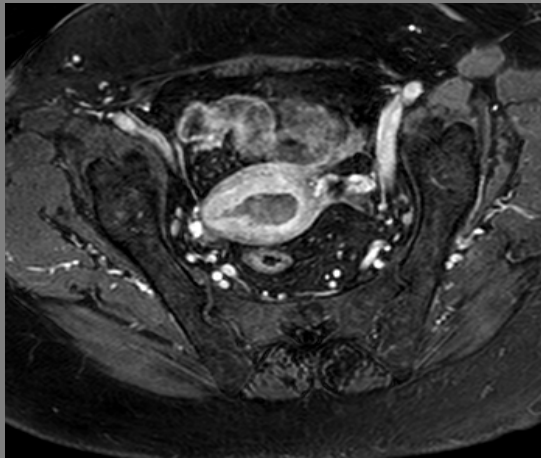
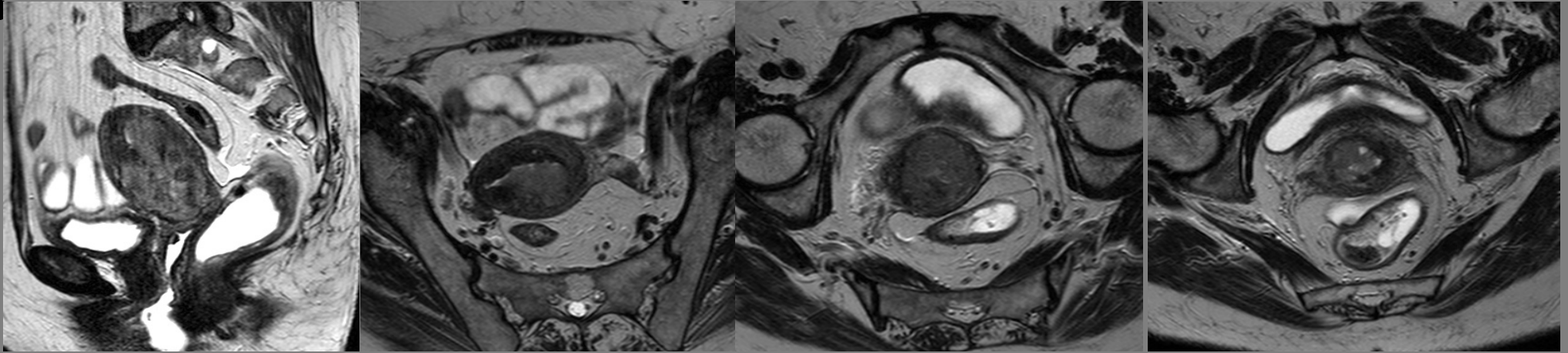


BILAN D'EXTENSION

- **Terrain / opérabilité** : Karnovsky, Score ASA
- **Extension locorégionale** (pendant l'hystérocopie)
 - Touchers pelviens
 - Hystérocopie : *atteinte ou non du col*
 - Cystoscopie : *recherche envahissement vésical*
 - Rectoscopie : *oui si stades III ou IV (10-15 % cas)*
 - Echographie abdominale et endo vaginale
 - **IRM +++**
 - TDM
- **Extension générale**
recherche métastases
 - Hépatiques : échographie foie
 - Pulmonaires : RP
 - Cérébrales : TDM si s. cliniques +



IRM et cancer de l'endomètre



Images fortement évocatrices de cancer de l'endomètre



IRM et cancer de l'endomètre

- L'IRM s'est progressivement imposée comme une technique pré-thérapeutique sûre pour établir le degré d'extension locorégionale avec une fiabilité supérieure aux données de l'examen clinique, de l'échographie ou du scanner (*Yamashita 1993*)
 - La sensibilité de l'IRM varie entre 83 et 91% pour l'envahissement du myomètre
 - Les performances globales de l'IRM pour l'atteinte cervicale sont satisfaisantes avec une sensibilité de 72 % et une spécificité de 93,2 %
- ➔ Meilleure se et spe que l'EEV, l'Hystéroscopie ou la TDM

IRM et cancer de l'endomètre

— Le choix des séquences

- 3 séquences pondérées en T2 (sagittale, transversale perpendiculaire à l'endomètre et axiale stricte)
- Une séquence pondérée en T2 sur les aires ganglionnaires lombo-aortiques et pelviennes (généralement coronale) et les reins
- Une séquence de diffusion (B0, B450 et B 850) avec cartographie ADC (mesure de l'ADC de la tumeur)
- Séquence pondérée en T1 avec suppression de graisse (FAT SAT ou SPIRde reconstruction dans les autres plans si acquisition 3D)

IRM et cancer de l'endomètre

- Antenne de surface (Phase array)
- Vessie en semi-réplétion si possible
- Balisage vaginal et rectal par du gel d'échographie
- Injection d'un antipéristaltique IV en début d'examen (Ex : une ampoule de Scoburen[®])

Cancer de l'endomètre et IRM

- Bilan d'extension ganglionnaire : **TDM ou IRM ?**
 - La revue de la littérature montre que les performances de l'IRM sont **identiques** à celles du scanner
 - La limite des 2 examens étant liée au critère de positivité basé sur la taille des ganglions (petit axe > 9 mm)
 - Augmentation de volume des ganglions : origine inflammatoire ou hyperplasique
 - Ganglions morphologiquement normaux peuvent contenir des micro-métastases
 - Si on ajoute à ce critère de taille des critères morphologiques (bords spiculés, prise de contraste hétérogène)
 - On n'augmente ni la sensibilité (34 %) ni la VPP (57 %) de l'IRM (Choi 2006)

Cancer de l'endomètre et IRM

- Bilan d'extension ganglionnaire : **TDM ou IRM ?**
 - Les études préliminaires concernant les *ultrasmall particle iron oxide* (USPIO) sont prometteuses
 - > efficacité IRM + USPIO >TEP, notamment pour la détection de micrométastases < 5mm (les ganglions bénins sont en hyposignal, les malins en hypersignal)
 - Les séquences de diffusion en IRM semblent également concurrencer le TEP pour :
 - la détection ganglionnaire
 - la détection de carcinose lors du suivi post-thérapeutique

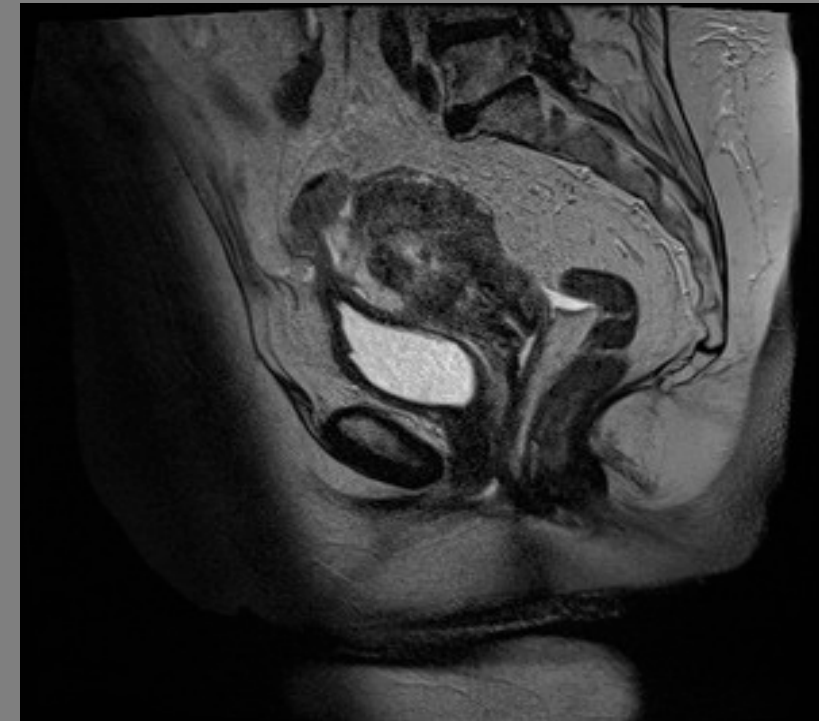
Bilan préthérapeutique

Examen clinique :

- ◆ Antécédents personnels et familiaux
- ◆ Examen abdomino pelvien et ganglionnaire
- ◆ Recherche du syndrome HNPCC/Lynch

Examen d'imagerie :

- ◆ **IRM pelvienne avec exploration
IRM des aires ganglionnaires lombo
aortiques**
- ◆ TDM abdomino pelvienne associée à une échographie pelvienne si IRM CI
- ◆ *TEP-FDG/TDM peut être discutée en cas de suspicion d'extension régionale (stades III/T3 et/ou N1 ou IV/T4 et/ou M1)*



CLASSIFICATION FIGO 1988

- Ia** Tumeur limitée à l'endomètre
- Ib** Envahissant moins de la moitié du myomètre
- Ic** Envahissant plus de la moitié du myomètre
- IIa** Envahissement endocervical glandulaire
- IIb** Invasion du stroma cervical
- IIIa** Cytologie péritonéale positive et/ou atteinte de la séreuse et/ou des annexes.
- IIIb** Métastases vaginales
- IIIc** Atteinte ganglionnaire pelvienne et/ou lombo-aortique.
- IVa** Atteinte de la muqueuse vésicale et/ou digestive
- IVb** Métastases à distance et/ou atteinte des ganglions inguinaux

Classification 2009



Recommandations formulées selon la **nouvelle classification de la Fédération Internationale de gynécologie obstétrique (FIGO)** publiée en mai 2009

Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Int J Gynaecol Obstet 2009;105(2):103-4

FIGO (2009) ²⁰	TNM (2009) ²²	DESCRIPTION	FIGO (1989)
Stades I*	T1	Tumeur limitée au corps utérin	Stades I
IA	T1a	Tumeur limitée à l'endomètre ou ne dépassant pas la moitié du myomètre	IA-B
IB	T1b	Tumeur envahissant la moitié du myomètre ou plus de la moitié du myomètre	IC
Stades II*	T2	Tumeur envahissant le stroma cervical mais ne s'étendant pas au delà de l'utérus	Stades IIA-B
Stades III*	T3 et/ou N1	Extensions locales et/ou régionales comme suit :	Stades III
IIIA	T3a	Séreuse et/ou annexes**	IIIA
IIIB	T3b	Envahissement vaginal et/ou paramétrial**	IIIB
IIIC	N1	Atteinte des ganglions lymphatiques régionaux**	IIIC
IIIC1		Ganglions pelviens	
IIIC2		Ganglions lombosacrés +/- ganglions pelviens	
Stades IV*	T4 et/ou M1	Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale et/ou métastases à distance	Stades IV
IVA	T4	Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale	IVA
IVB	M1	Métastases à distance incluant les métastases intra-abdominales et/ou ganglions inguinaux	IVB

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

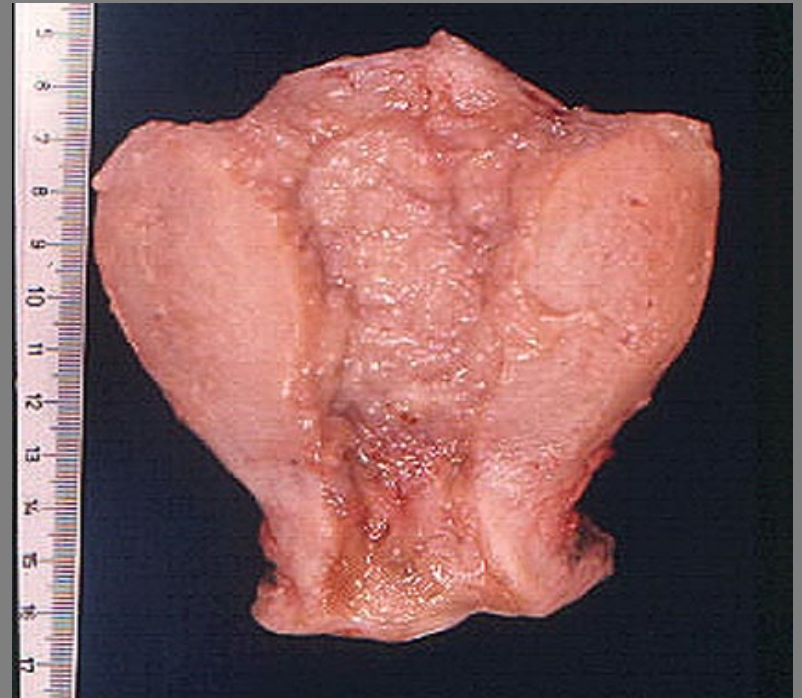
Traitement des cancers de l'endomètre

Quelles chances de survie ?

- **Taux de survie global à 5 ans**
 - Stade I = 90%
 - Stade II = 75%
 - Stade III = 31%
 - Stade IV = 9,1%

Méthodes de traitement

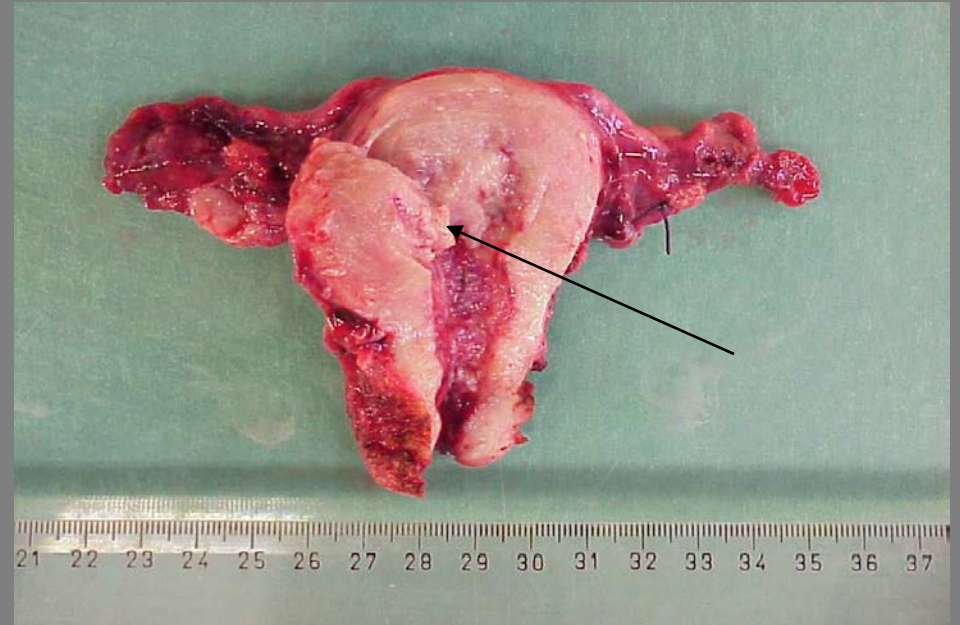
- Chirurgie : HT ou CHL
- Radiothérapie Pelvienne
- Curiethérapie vaginale
- Chimiothérapie
- Hormonothérapie Farlutal prodasone



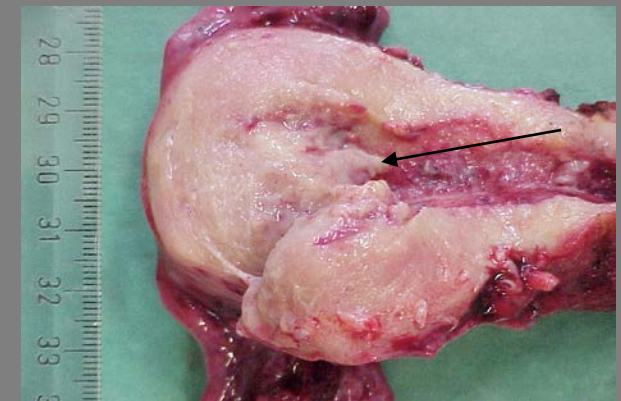
TRAITEMENT RADIO-
CHIRURGICAL
DES STADES I et II
(Jusqu'en 2010)

CANCER DE L'ENDOMETRE

- Type histologique
 - adénocarcinomes
 - endométrioides :
 - les plus fréquents



- autres types plus rares
 - deux types histologiques de pronostic péjoratif
 - » adénocarcinome papillaire séreux
 - » adénocarcinome à cellules claires



Indications

- In situ : hystérectomie
- Stade I : hystérectomie sans conservation annexielle
+ prélèvements ganglionnaires sous-veineux

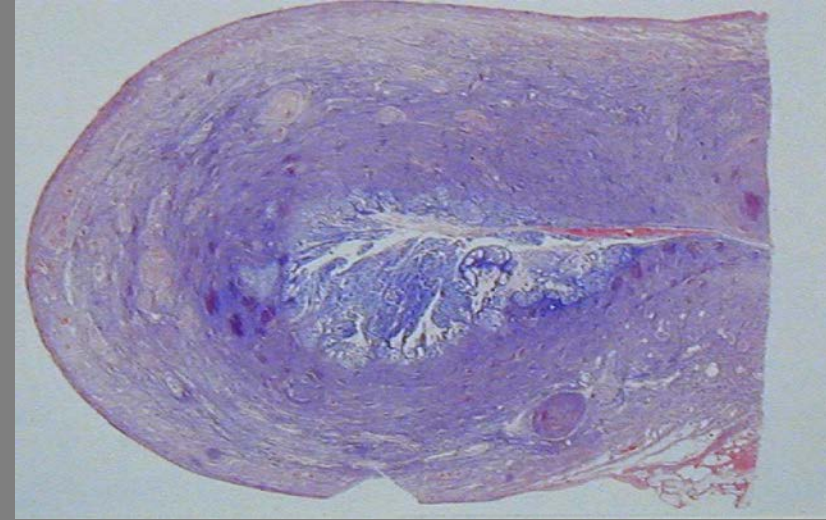
Si envahissement du myomètre < 50%

Grade I ou II

Ganglions Négatifs



Rien ou Curiethérapie vaginale



Indications

- Stade I:

Envahissement du myomètre > 50%

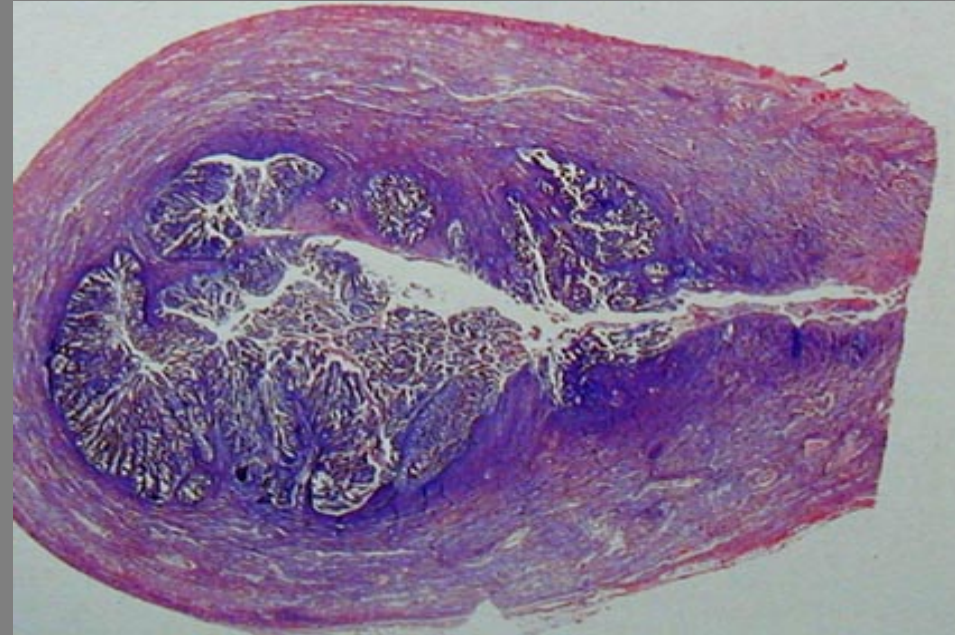
Grade III

Ganglions envahis

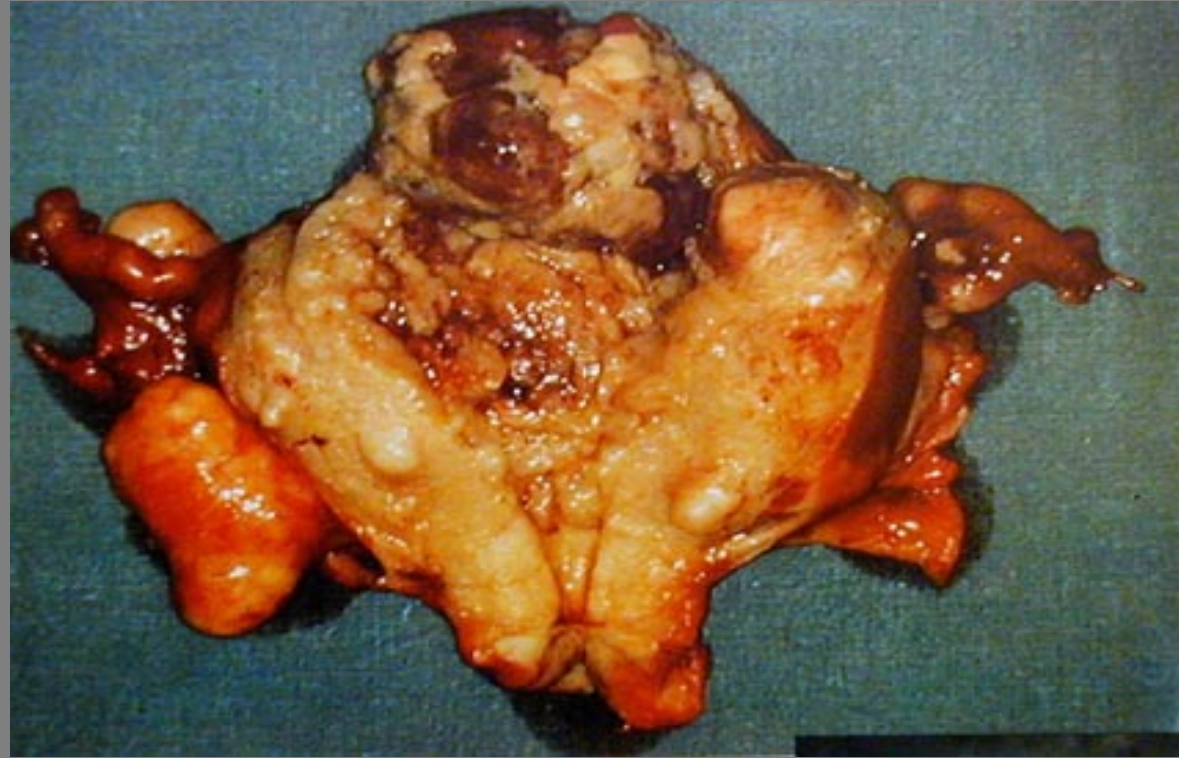


Radiothérapie pelvienne

+ Curiethérapie ou Curie seule



Indications thérapeutiques



- **Stade II :**

- CHL sans conservation annexielle

- Si N+  Radiothérapie

- Si N -  Curiethérapie

Indications

- **Stade III :**
 - Chirurgie si possible
 - Radiothérapie

- **Stade IV :**
 - Chirurgie si possible
 - Radiothérapie
 - Hormonothérapie

PROCEDURE CHIRURGICALE (1)

- 1. Inspection et palpation du péritoine**
(diffusion séreuse → stade III_a ou IV_b)
- 2. Cytologie péritonéale systématique : Non !**
- 3. Biopsies que sur des sites anormaux**
(Méta < 1 %, si site macroscopiquement normal - Marino)*

* Marino BD et al, *Gynecol Oncol*, 1995 ; 56 : 34-8.

PROCEDURE CHIRURGICALE (2)

4. Type d'hystérectomie

Hystérectomie totale

- Découverte fortuite histologique d'une atteinte cervicale → Stade II
- Bilan pré-opératoire méconnaît cette atteinte dans 5 à 19 % des cas.

{Bonnier (92), Walson (92), Lin (95), Marino (95)}

PROCEDURE CHIRURGICALE (3)

Hystérectomie extra-fasciale

- Justifiée par la présence de fibres musculaires myométriales dans le fascia utérin.
- Pas d'études randomisées comparatives intra-extra F

Hystérectomie + annexectomie

- Si atteinte ovarienne → stade IIIa
- Evidente vu :
 - . L'âge des patientes
 - . Le taux de sous-estimations pré-opératoires (4,5 à 7 %)

STRATEGIE CHIRURGICALE

- Très peu d'études prospectives randomisées
- Traitements le plus souvent combinés, avec traitements adjuvants différents.

Questions en suspens :

1. Elargissement aux paramètres ?
2. Intérêt de la colpectomie ?
3. Intérêt de la lymphadénectomie pelvienne ?
4. Intérêt de la lymphadénectomie lombo-aortique ?
5. Voie d'abord ?

1. ELARGISSEMENT DE LA CHIRURGIE AUX PARAMETRES

Peu d'arguments en faveur d'une chirurgie élargie :

- Terrain (*femmes âgées, obèses*), ↗ de la morbidité⁽¹⁾
- Non prise en compte par classification FIGO 1988
- Etude de Yura⁽²⁾ : 91 paramétrectomies

0 % envahis. Param. St I
11,5 % envahis. Param. St II
52,9 % envahis. Param. St III

**Risque corrélé
à la pénétration
myométriale**

- Tamussino⁽¹⁾ : 16 stades IIb
2 paramètres +

(1) Taussimo KF & al. *Int J Gynecol Cancer* ; 2000 Jul, 1014 : 313-7

(2) Yura Y et al, *Gynecol Oncol* 1996 ; 63 : 114-9

2. COLPECTOMIE

Rôle non établi avec certitude (sauf lésion évidente)

2 études « historiques » contradictoires :

- **La Vecchia⁽¹⁾**

262 stades I - 168 colpectomies (1/3 sup vagin)
taux inf récurrences pelviennes (5,4 % vs 17 %, $p=0.004$)

- **Price⁽²⁾** : Pas de différence significative

163 stades I - 7,6 % vs 6,9 %

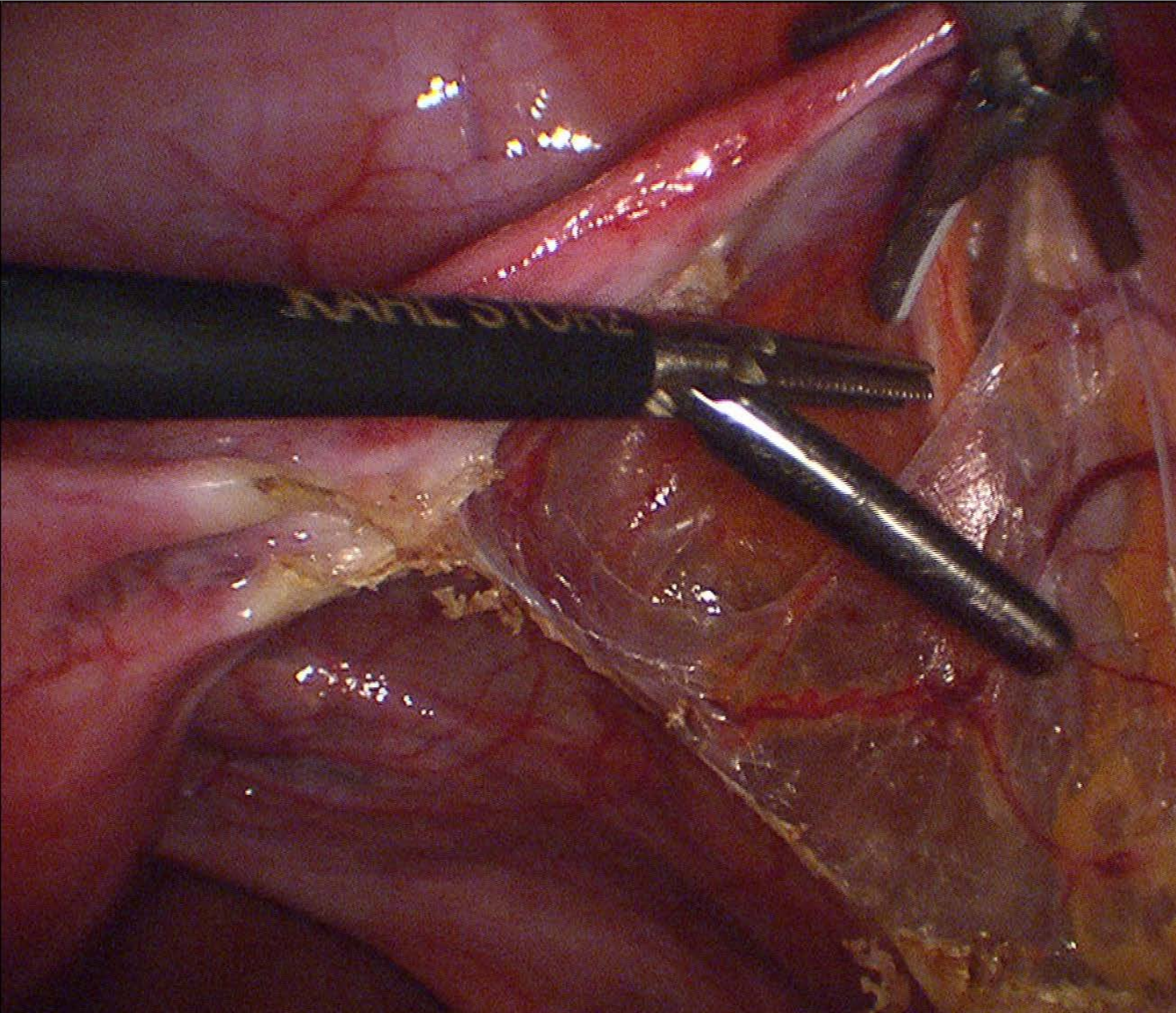
- **Toussimo⁽³⁾** : 24 CHL – Aucune atteinte vaginale occulte

(1) La Vecchia C et al, Br J Obstet Gynecol, 1983 ; 90 : 654-61

(2) Price JJ et al, Am J Obstet Gynecol, 1965 ; 91 : 1060-5.

(3) Taussimo KF & al. Int J Gynecol Cancer ; 2000 Jul, 1014 : 313-7

3. INTERET DE LA LYMPHADENECTOMIE PELVIENNE ?



3. INTERET DE LA LYMPHADENECTOMIE PELVIENNE ?

POUR :

- Facteur pronostique le plus fiable.
- Dans de nombreux cas, les autres facteurs ne permettent pas de trancher (*ex* : grade II, infiltration myométriale 30-50 %).
- Bilan pré-opératoire (écho/IRM), voire même per-opératoire souvent décevant.
- Staging précis (GOG/FIGO 88) : N+ pelvien
 ⊠ stade IIIc

Endometrial carcinoma stage I and II prognostic value of significant recurrence factors in a multivariate analysis

Factor	RHR	(95% CL)	P value
Age			
55-65 ans	4,02	(0,96-32,35)	0,04
> 65 ans	4,68	(1,15-34,26)	0,03
Stage II	1,30	(0,86-4,41)	0,11
Grade 2	2,39	(0,64-3,75)	0,33
Grade 3	2,01	(1,2-12,87)	0,02
Depth of myometrial invasion > 1/3	2,64	(1,89-12,96)	0,01
Peritoneal cytology	2,12	(1,72-11,34)	0,02
Lymph nodes involved	5,91	(1,62-21,52)	0,007

CONTRE

- Forte corrélation entre les facteurs histopronostiques
- RTE de principe :
 - . Stades II
 - . Stades I G3, myomètre > 50 %
(*Lanciano 95, Calais 97*)
- N+ pelvien ⇒ RTE, qui augmente le contrôle local, mais pas la survie (*Podczaski 92, Ackerman 96*)

Donc, seul intérêt «théorique»

**→ Stades I, Gr 1 & 2, infiltration myomètre < 50 %
Mais dans ce groupe N+ < 10 %
(Carey 95⁽¹⁾, Takeshima 96⁽²⁾)**

**Pour ces patientes, le bénéfice d'une irradiation en
terme de survie n'a jamais été démontré (Carey⁽¹⁾ 95)**

(1) Carey MS et al, *Gynecol Oncol* 1995 ; 57 : 138-44

(2) Takeshima N et al, *Gynecol Oncol* 1996 ; 88 : 280-82

Fréquence des N+ pelviens

- **Stade I** \approx 10 % (4,7 % - 13 %)
- **Stade II** \approx 35 % (18,8 % - 44,8 %)

Complications des lymphadénectomies

- **Mortalité** $<$ 1 % (embolie pulmonaire)
- **Morbidité** \approx 8-9 % (Larson 92, Descamps 95)
 - Per-opératoire : hémorragies, vessie, uretère
 - Post-opératoire : fistules, etc...

PLACE DE LA LYMPHADENECTOMIE PELVIENNE DANS LES STADES I ET II (SOR de la FNCLCC) (1)

Standard :

- Pas de standard

Options :

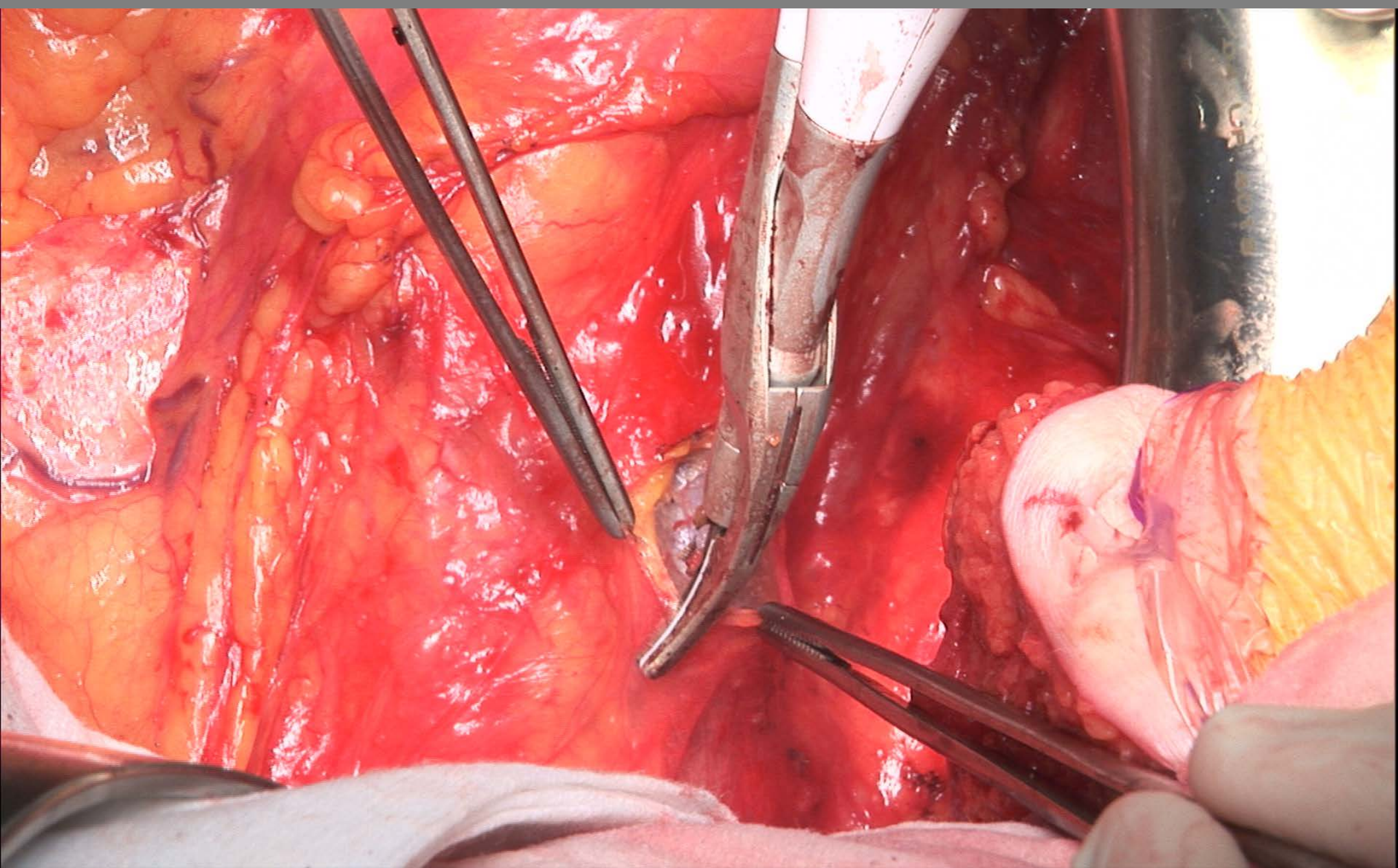
- **Lymphadénectomies pelviennes** : réalisées par laparotomie ou par voie **coelioscopique**
- **Pas de lymphadénectomie pelvienne en présence de facteurs de mauvais pronostic** (grade 3, infiltration du myomètre > 50 %, stade II) **si ces facteurs indiquent la réalisation d'une radiothérapie postopératoire.**

PLACE DE LA LYMPHADENECTOMIE PELVIENNE DANS LES STADES I ET II (SOR de la FNCLCC) (2)

Recommandations :

- Lymphadénectomie pelvienne si bon état général et geste chirurgical aisé
- Pas de lymphadénectomie si mauvais état général (accord d'experts) (*l'incertitude quant à l'amélioration du taux de survie ne justifie pas le risque opératoire*)
- Lymphadénectomie pelvienne recommandée par la FIGO pour l'obtention d'un « staging » précis.

4. LYMPHADENECTOMIE LOMBO-AORTIQUE



4. INTERET DE LA LYMPHADENECTOMIE LOMBO-AORTIQUE ?

- **Très controversé**
- **Malgré les recommandations du G.O.G. (stadification), la plupart des auteurs ne la réalisent pas de façon systématique car :**
 - **Geste chirurgical supplémentaire, mal adapté au terrain des cancers de l'endomètre (*âge, obésité, tares*).**
 - **Rareté de l'envahissement lombo-aortique isolé (sans envahissement iliaque) (*1 à 2 %*).**
 - **Inefficacité des traitements adjuvants en cas de N+ lombo-aortique (médianes de survie (*5,5 à 21 mois*)).**

FREQUENCE DE L'ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE LOMBO-AORTIQUE



STADES I



6 - 15 %



STADES II



30 %

PLACE DE LA LYMPHADENECTOMIE LAo DANS LES STADES I et II (SOR de la FNCLCC)

Standard :

- Lymphadénectomie LAo ne constitue pas le standard thérapeutique dans les cancers de l'endomètre

Options :

- Exérèse d'une adénomégalie
- Lymphadénectomie LAo : laparo. ou percoelioscopique

Recommandations :

- Adénectomie sélective (« picking » ganglionnaire) : sur toute adénomégalie LAo (accord d'experts)
- Pas curage LAo systématique (accord d'experts)

LA RADIOTHERAPIE

LA RADIOTHERAPIE

- Pas de consensus
- Beaucoup d'options, peu de standards
- Modalités et indications reposent sur :
 - . Anatomopathologie de la pièce opératoire
 - . Etendue de l'acte chirurgical (curage)
 - . Etat physiologique
 - . Habitudes des équipes

LA RADIOTHERAPIE

- Le plus souvent en complément à la chirurgie.
- Parfois peut être exclusive soit chez les patientes inopérables, soit pour des tumeurs de stades avancés.

LA CURIETHERAPIE

- Elle est vaginale en post opératoire, le plus souvent en haut débit de dose:
 - Source miniature Ir 192 de haute activité de 10Ci.
 - **Traitement en ambulatoire: 1 séance par semaine.**
 - Si curie post opératoire: 4 séances de 6 Gy à 5mm de la surface de l'applicateur.
 - Si curie après RTE: 2 séances de 5 Gy à 5mm de la surface de l'applicateur.

CURIETHERAPIE POST-OPERATOIRE

- Haut débit ++
- Prévient les récurrences vaginales
- N'améliore pas la survie

Creutzberg CL & al

→ *Portec Study Group*

Lancet 2000, Apr 22 ; 355 (9213) : 1404-11.

→ *Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001, Déc 1 : 51.*

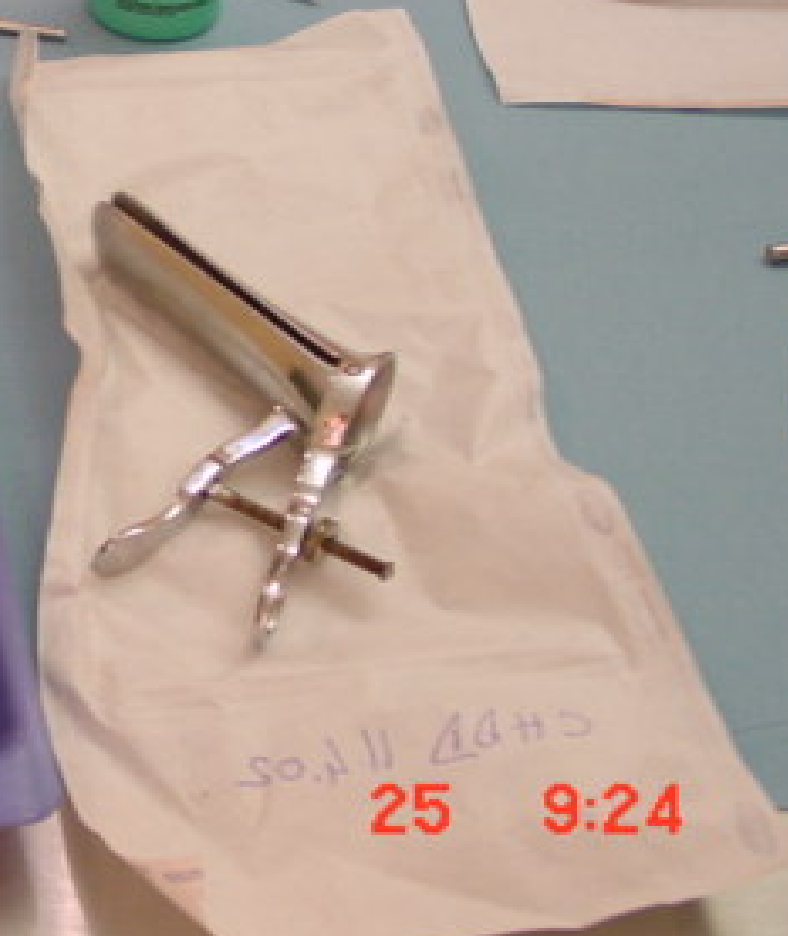


18 16:06



18 16:07

Digitil S
Digitil S
9
Digitil S

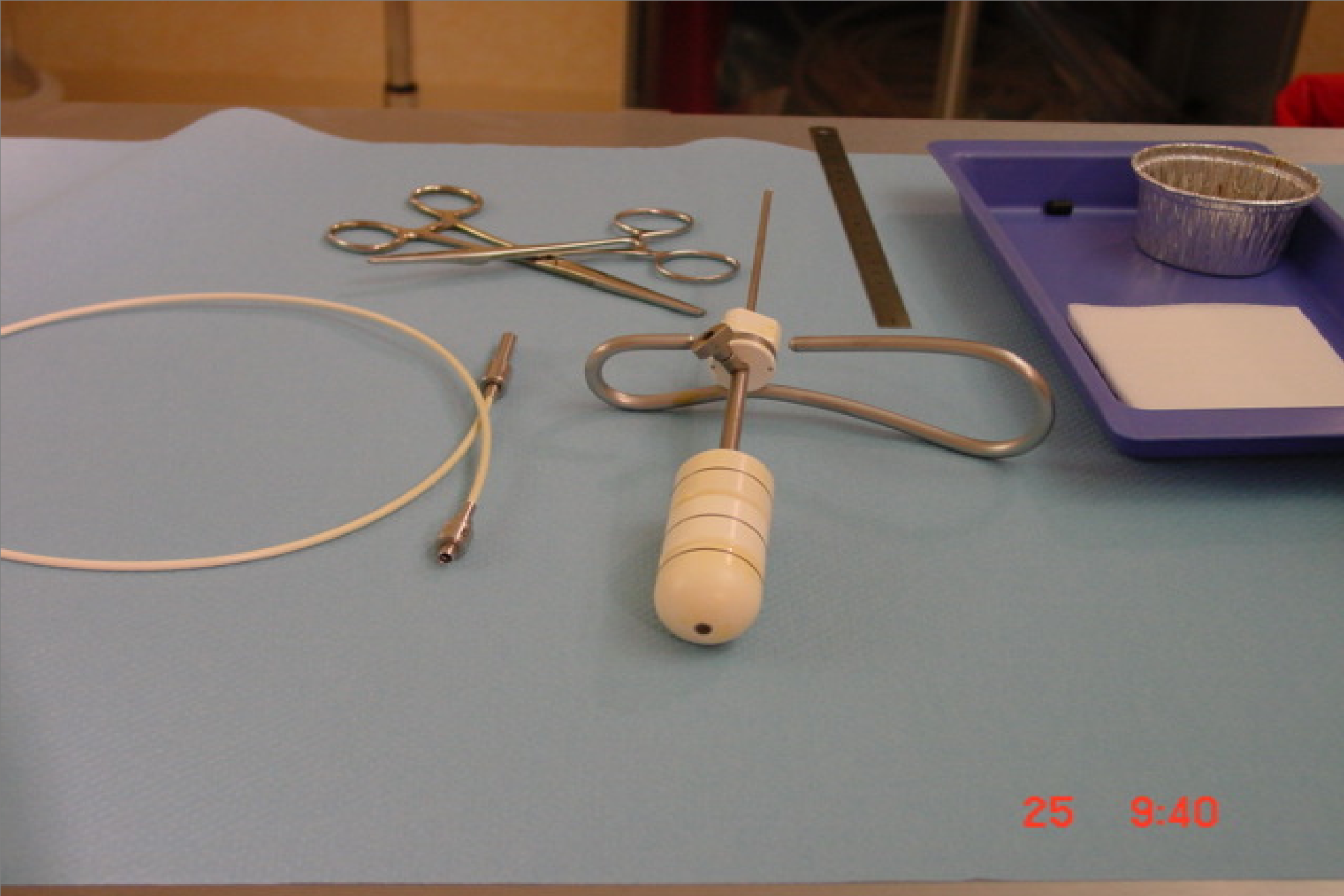


CHD 11 P.05

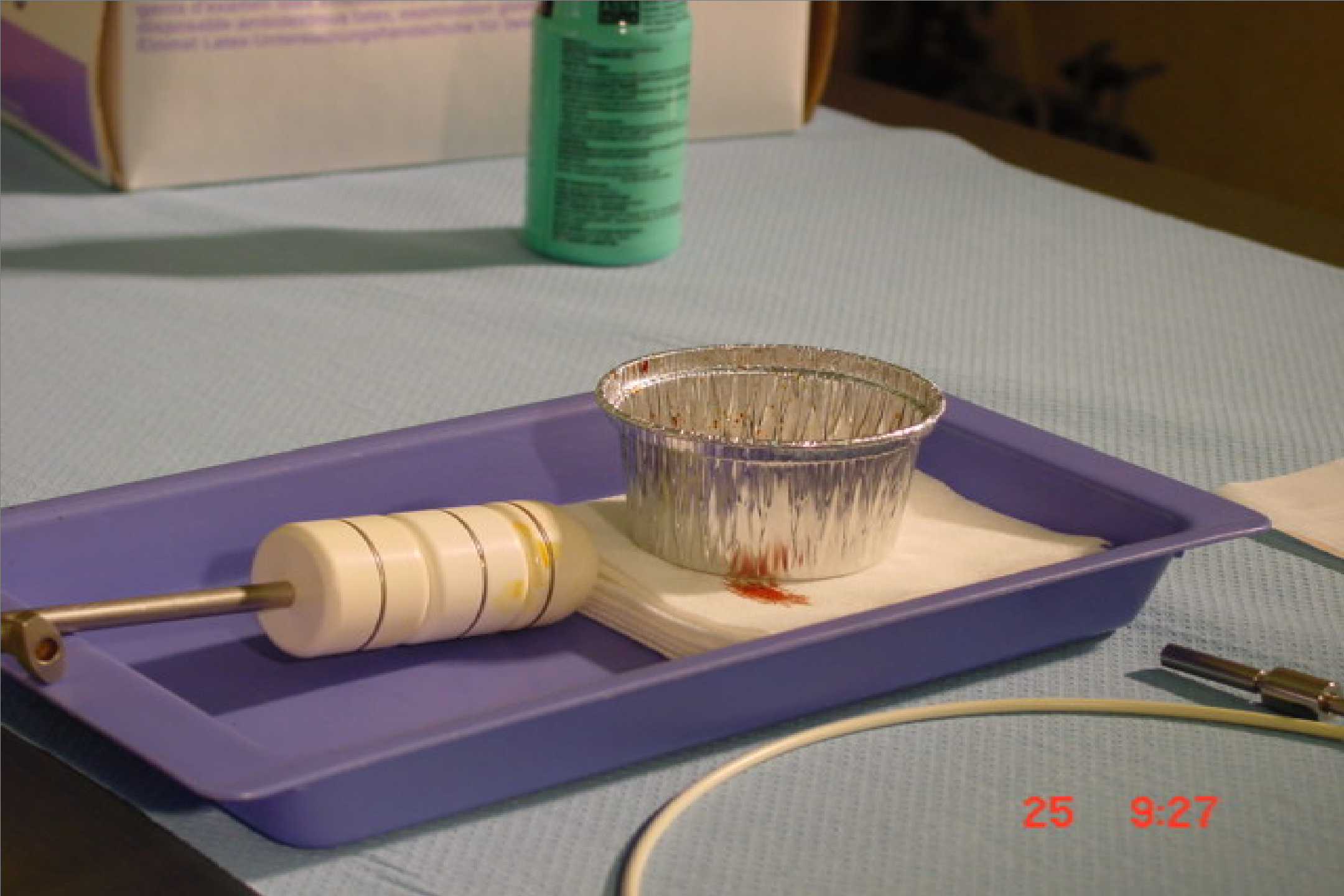
25 9:24



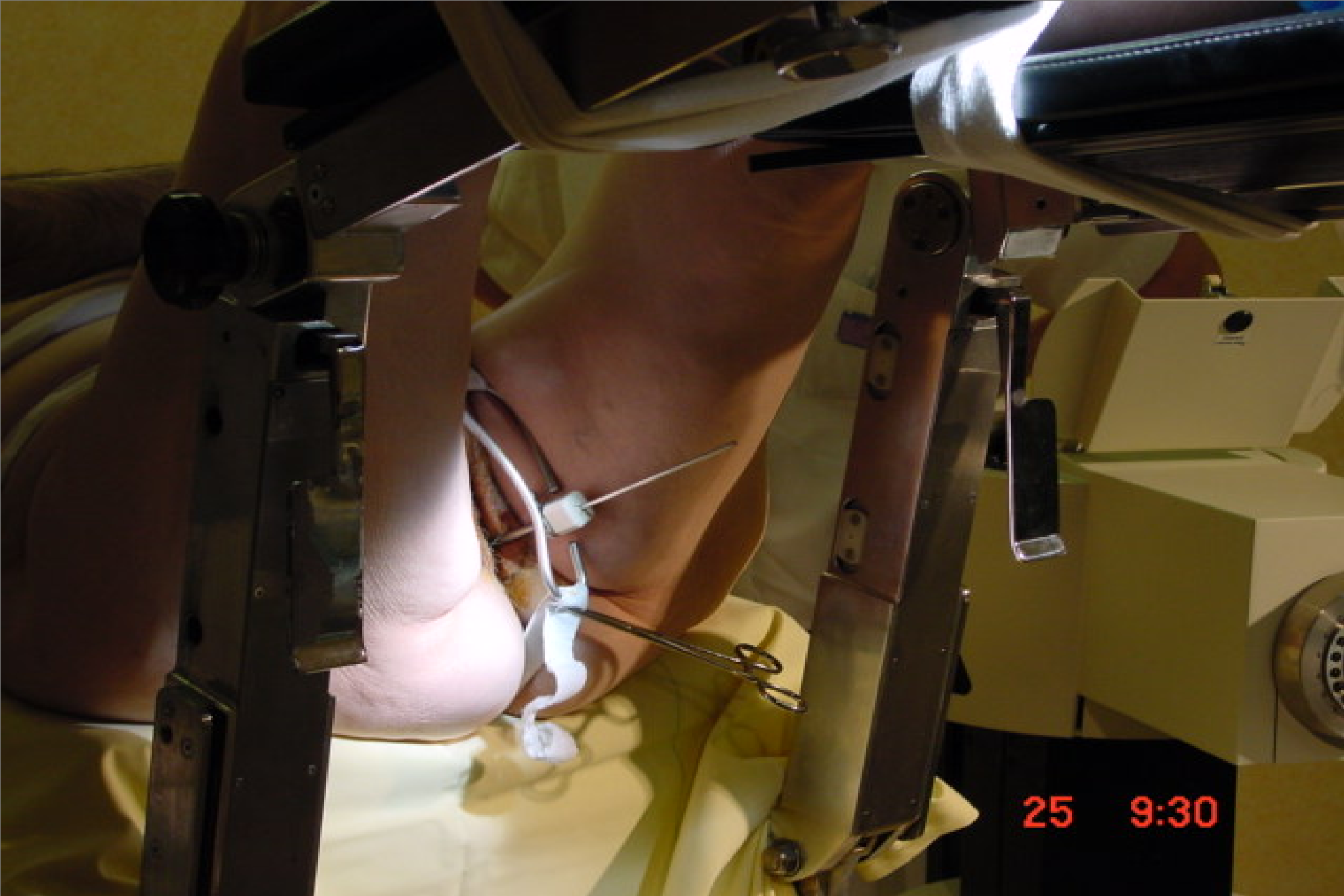
25 9:23



25 9:40



25 9:27



25 9:30





25 9:31

White paper with text, possibly a manual or report, pinned to the wall on the left side.

Green poster with text, likely a safety or procedural notice, pinned to the wall.

Pink poster with text, likely a safety or procedural notice, pinned to the wall.

Pink poster with text, likely a safety or procedural notice, pinned to the wall.

White poster with diagrams and text, likely a technical manual or safety guide, pinned to the wall.

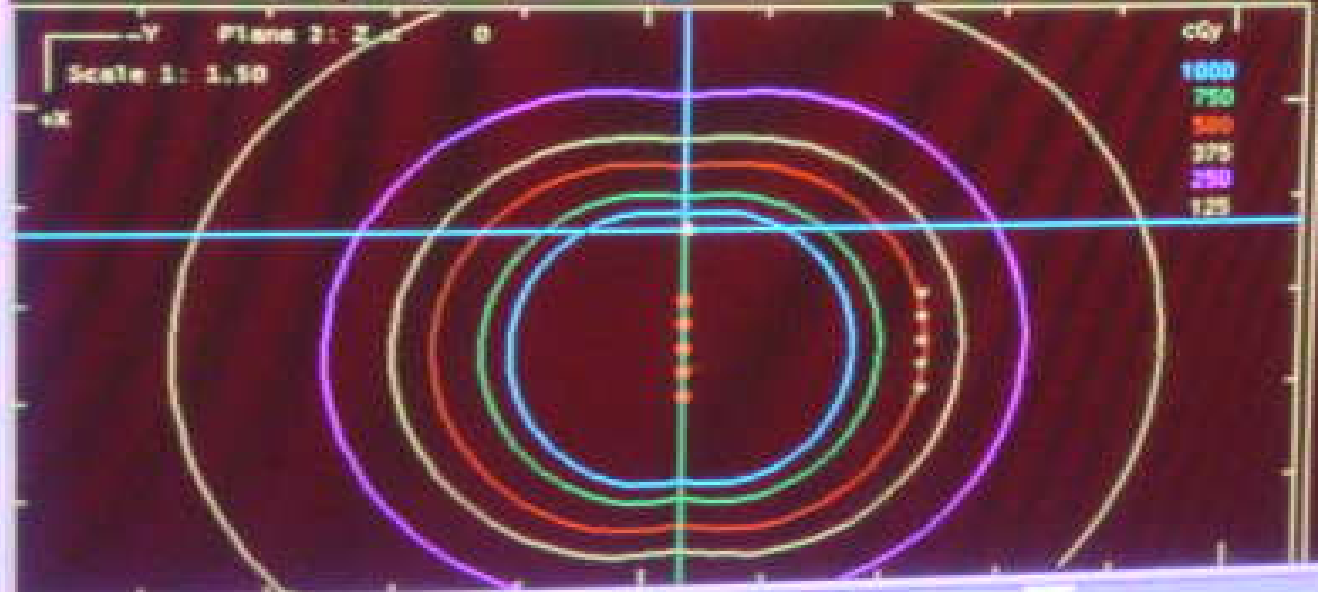
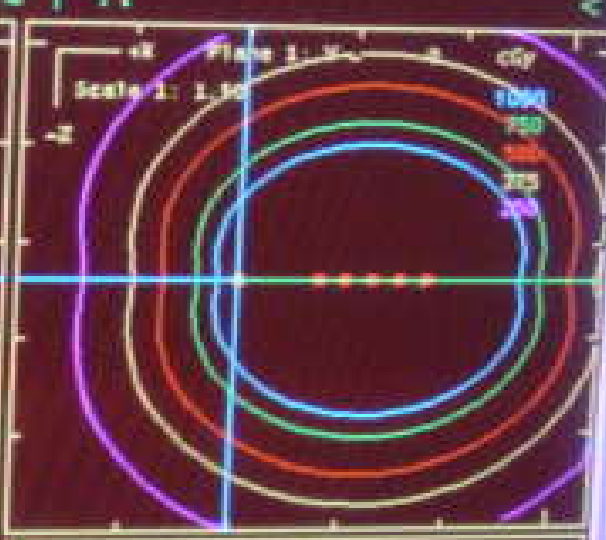
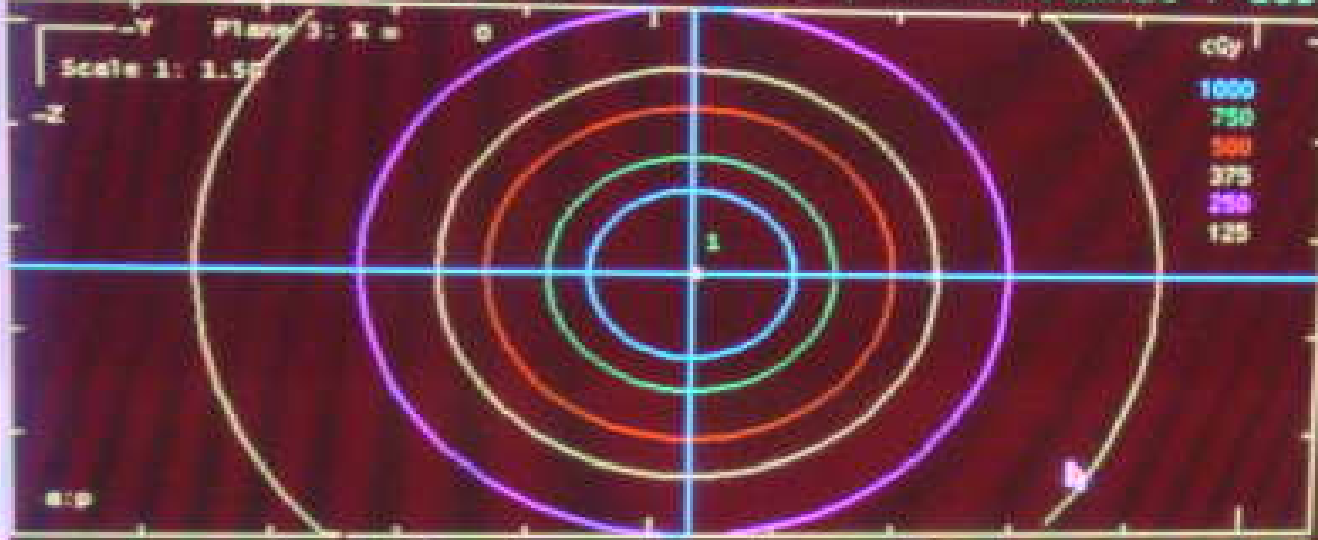


25 9:35



25 9:35

/ = Proc | 1 = Add iso lines by % interval | 2 = Add iso lines by value |
| 3 = Add iso line by position | 4 = Redisplay
| 5 = Delete iso line | 6 = Distance + dose | ?:



Pat.: LIGNEJ
Date: 25 Apr 2003
Institute: Papin
Unit: MICROELECTRONIC HDR
Set-up ID: 2003-04-25/02:38:43
Cust. ID: 2003-03-27/13:23:33
Coord. system: Dose area
In-192: Act. = 6.837 Ci
Dose calc: Anisotropic
Opt. on dose rate / distance
BPS version: 11.43

25 9:42

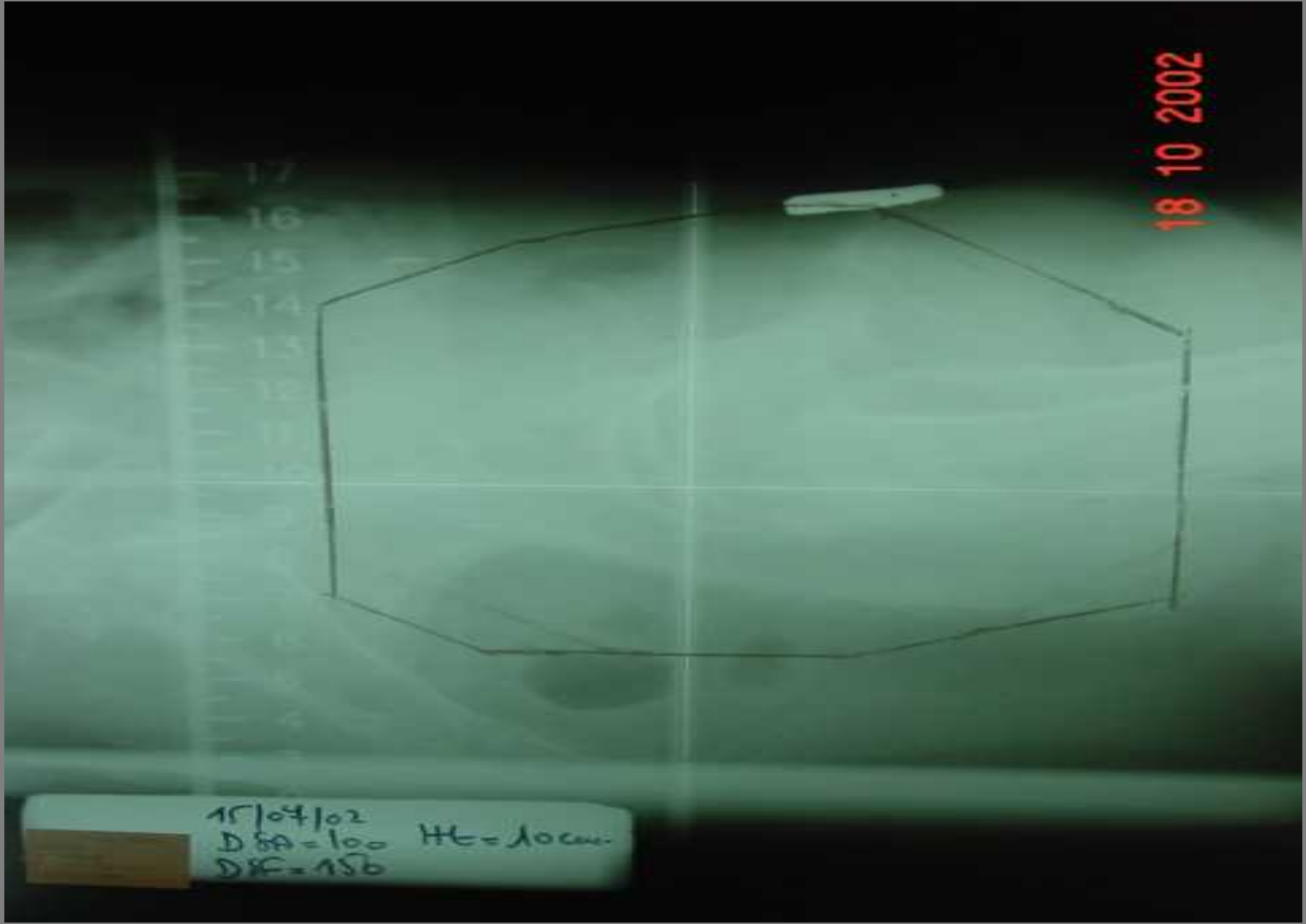
LA RADIOTHERAPIE EXTERNE

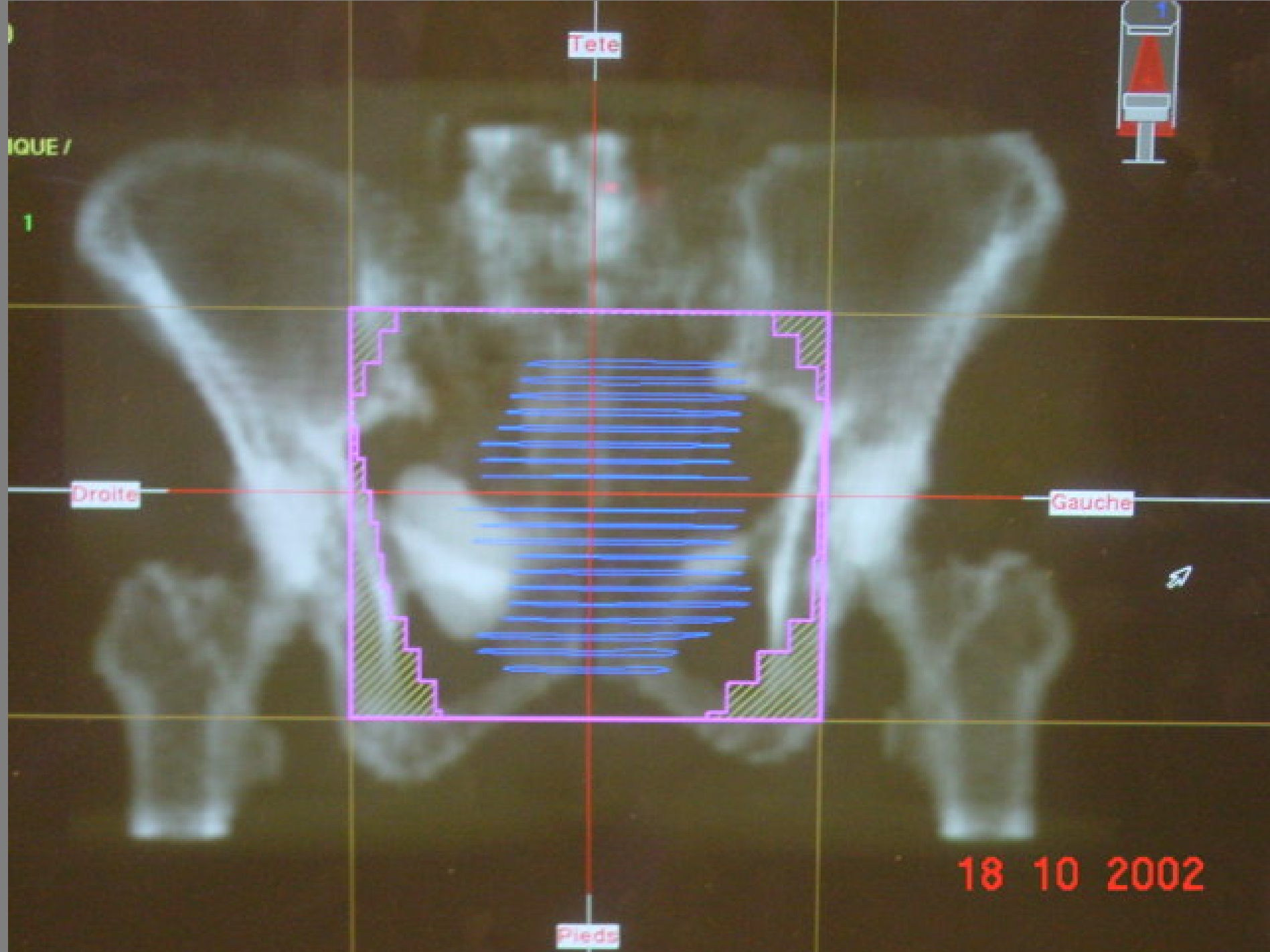
- AL de 10 à 25 MV.
- Le plus souvent en post opératoire: fraction de 1.8 Gy, 5 fractions par semaine, 45 Gy en 5 semaines.
- Si RTE exclusive (CI opératoire) : dose de 70 Gy en association avec la curiethérapie UV à bas débit de dose comme dans le cancer du col.



18 10 2002

15/04/02
D_{SA} = 100 H_t = 10 cm.
D_{IF} = 156





Tete

IQUE /

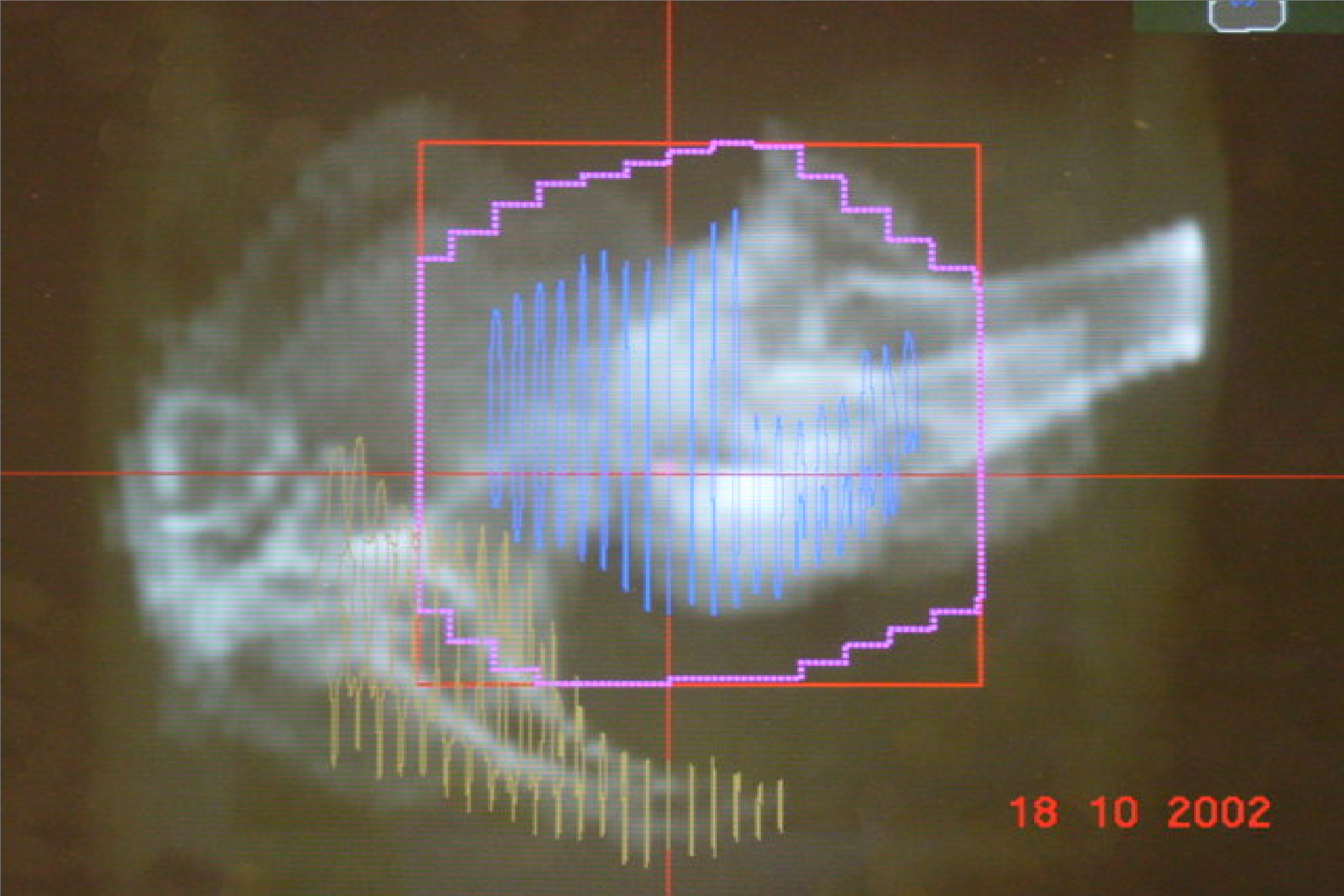
1

Droite

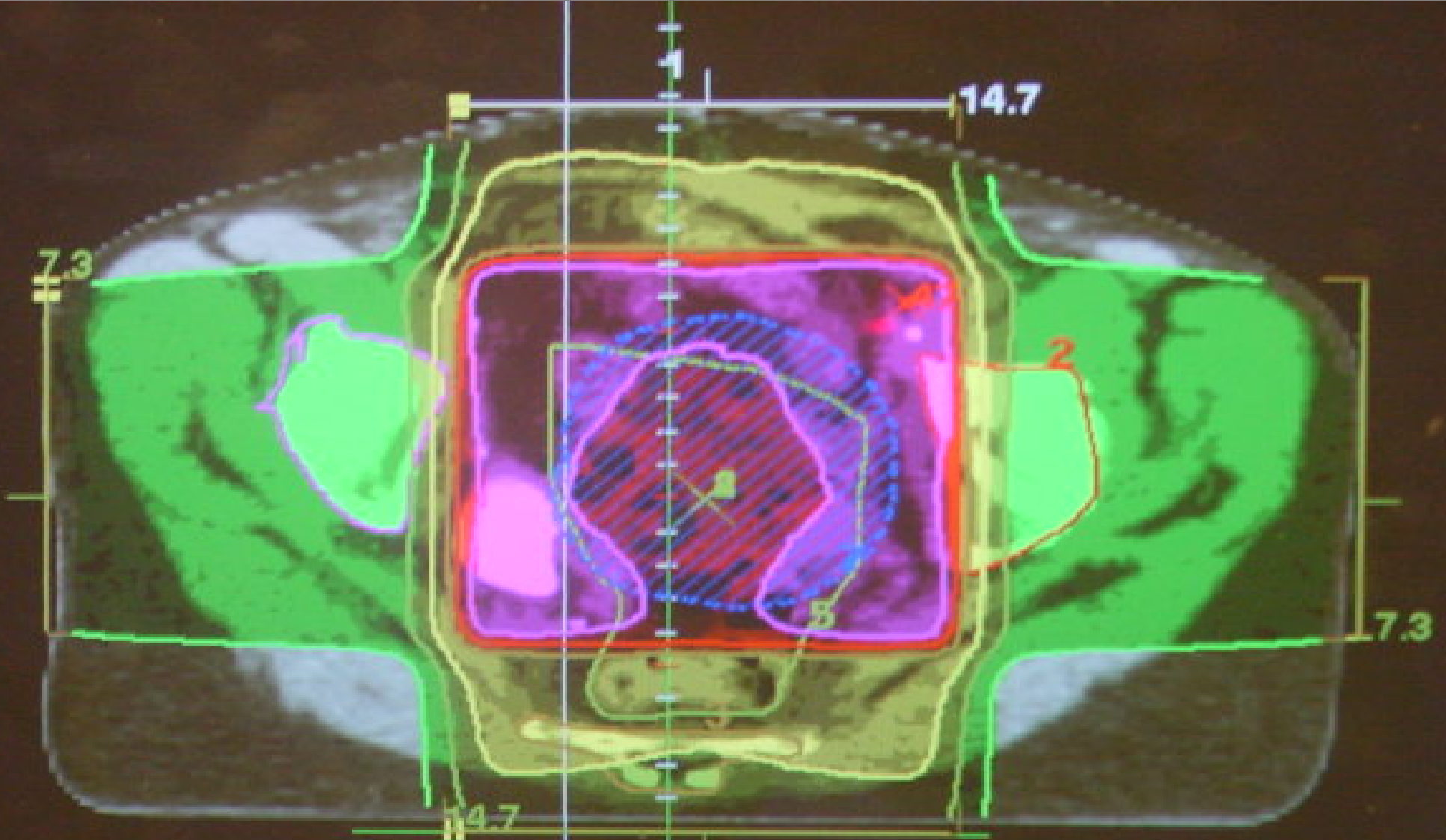
Gauche

Pieds

18 10 2002



18 10 2002



18 10 2002

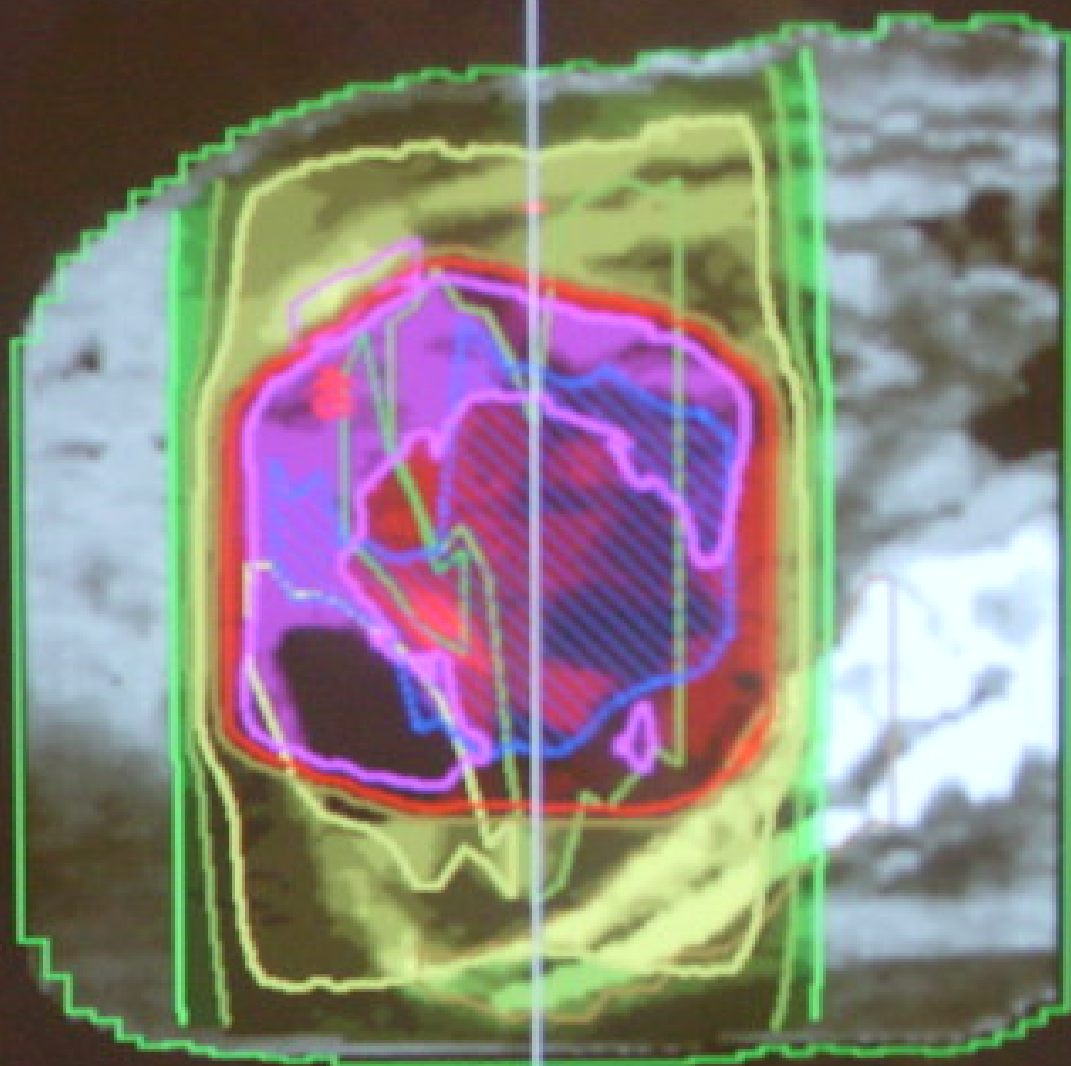
- H
- T
- R
- D

49.0

39.0

39.0

39.0



Toto

18 10 2002

TRAITEMENT RADIO-
CHIRURGICAL
(depuis 2010)

Les changements

Bilan préthérapeutique :

- ♦ **Réalisation systématique d'une IRM pelvienne** associée à une exploration IRM des aires ganglionnaires lomboaortiques

Traitement chirurgical :

- ♦ Utilisation privilégiée de la **voie coelioscopique pour les tumeurs limitées au corps utérin** (stades I/T1) par rapport à la laparotomie
- ♦ **Restriction des indications de lymphadénectomie pelvienne pour les tumeurs limitées au corps utérin** (stades I/T1) de bas risque et de risque intermédiaire
- ♦ **Augmentation des indications du curage lombo aortique.**
- ♦ Le compte rendu opératoire doit comporter la topographie exacte de la lymphadénectomie réalisée

Bilan d'opérabilité :

La balance bénéfiques/risques (âge, comorbidités, obésité morbide) de ces gestes supplémentaires immédiats ou différés peut y faire renoncer.

TYPE 1

- Tumeurs Endométrioïdes
- 3 grades
- Le grade histopronostique est réalisé en fonction de l'architecture de la prolifération épithéliale maligne en excluant le contingent épidermoïde ou les morules.
- Lorsque les atypies cytonucléaires sont marquées, le grade est augmenté de 1

TYPE 2

- Carcinomes à cellules claires,
- Carcinomes papillaires/séreux
- Carcinosarcomes

Tumeur limitée au corps utérin (Stades I/T1)



T1 = Type 1 histologique :

Stades IA/T1a grade 1 ou 2 = Risque bas de récurrence

- ◆ Hystérectomie totale avec salpingo-ovariectomie bilatérale
- ◆ *Curiethérapie postopératoire peut être discutée uniquement en cas d'envahissement myométrial*

Stades IA/T1a grade 3 ou IB/T1b grade 1 ou 2 = Risque intermédiaire de récurrence

- ◆ Hystérectomie totale avec salpingo-ovariectomie bilatérale
- ◆ Lymphadénectomie pelvienne peut être discutée uniquement en cas de :
 - *Stade IB/T1b grade 2 avec envahissement myométrial de plus de 50 %*
 - *Stade IA/T1a grade 3 avec envahissement myométrial de moins de 50 %*
 - *Possibilité de recherche de ganglion sentinelle*
- ◆ Curiethérapie post opératoire

Les nouvelles recommandations : RTE-



Curiethérapie

Traitements post opératoires :

- ◆ **Restriction des indications de la radiothérapie externe pour les tumeurs limitées au corps utérin** (stades I/T1) de bas risque et de risque intermédiaire
- ◆ Curiethérapie : **utilisation préférentielle du haut débit de dose** par rapport au bas débit de dose
- ◆ Chimiothérapie : augmentation de l'inclusion des patientes dans les **essais cliniques**

Surveillance :

- ◆ Absence d'indication pour des examens d'imagerie, de biologie ou des frottis vaginaux systématiques. **La surveillance repose sur l'examen clinique.**

Tumeur limitée au corps utérin (stades I/T1)



Stades IB/T1b grade 3 ou IB/T1 avec embolies lymphatiques = Risque élevé de récurrence

- ◆ Hystérectomie totale avec salpingo-ovariectomie bilatérale
- ◆ Lymphadénectomie lomboaortique et iliaque commune (par voie endoscopique extrapéritonéale si possible) qui permet de définir le niveau de la radiothérapie externe
- ◆ *Lymphadénectomie pelvienne peut être discutée*
- ◆ Reprise de stadification ganglionnaire et/ou péritonéale en cas de découverte de facteurs de risques élevés sur la pièce d'hystérectomie (par voie coelioscopique si possible)
- ◆ *Radiothérapie externe pelvienne post-opératoire*
- ◆ *Curiethérapie vaginale de surimpression peut être discutée*

Tumeurs limitées au corps utérin



Type 2 histologique : *A traiter comme un cancer de l'ovaire*

- ◆ Hystérectomie totale avec salpingo-ovariectomie bilatérale
- ◆ Lymphadénectomie pelvienne et lomboaortique
- ◆ Omentectomie infracolique (sauf carcinosarcomes), cytologie et biopsies péritonéales

- ◆ *Radiothérapie externe postopératoire*
- ◆ *Curiethérapie vaginale de surimpression peut être discutée*
- ◆ *Chimiothérapie adjuvante séquentielle peut être discutée*

Carcinosarcomes

- Hystérectomie totale avec salpingo-ovariectomie bilatérale
- Lymphadénectomie pelvienne et lomboaortique
- Cytologie et biopsies péritonéale

- Radiothérapie externe pelvienne conformationnelle (45 Gy) postopératoire
- Chimiothérapie intraveineuse adjuvante séquentielle peut être discutée.
- Curiethérapie vaginale de surimpression peut être discutée.

TYPE 2

Carcinome à cellules claires (CCC)

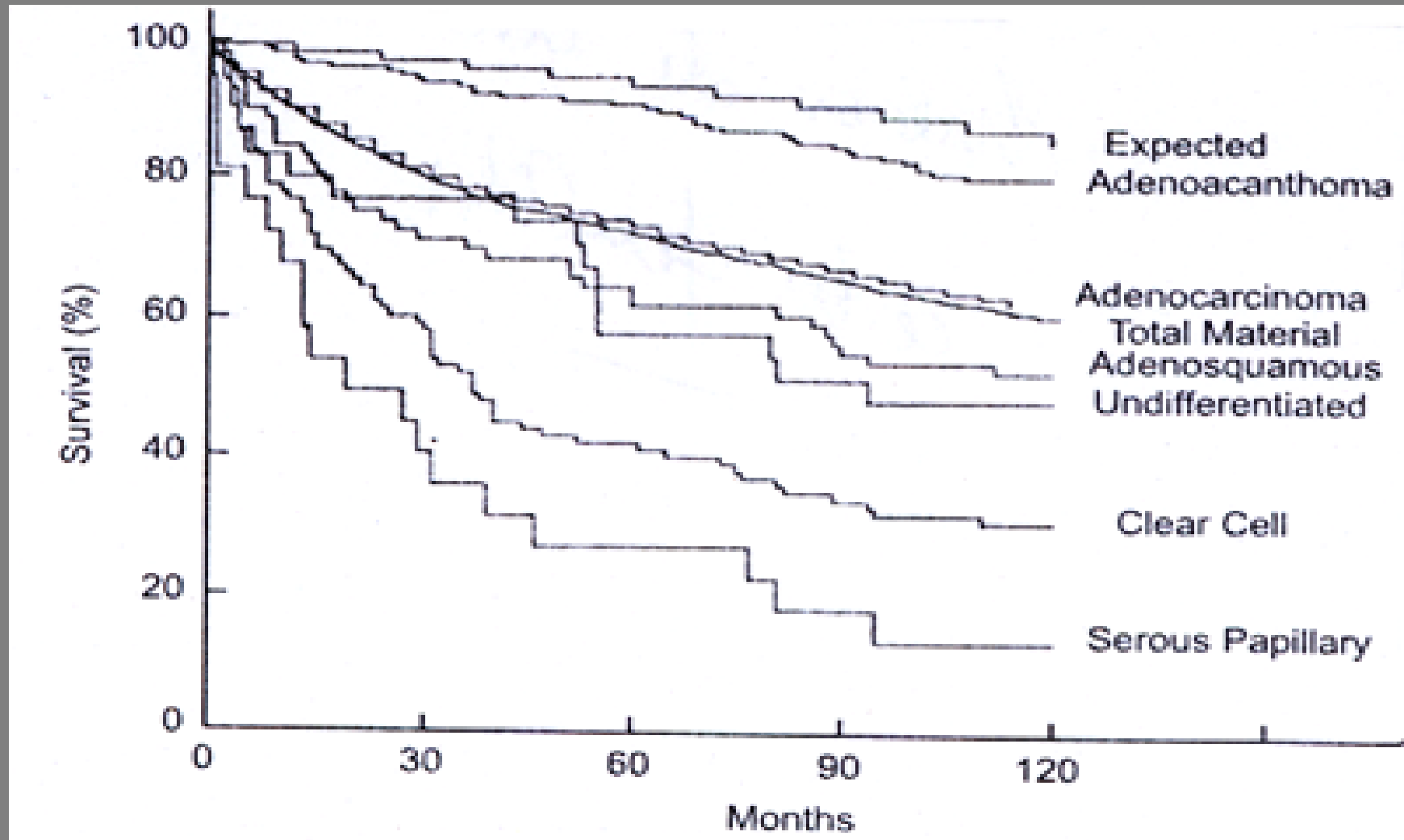
survie à 5 ans : 43 % (tous stades confondus)

survie à 10 ans : 36 %

Adénocarcinome papillaire séreux (APS)

survie à 5 ans : 30 %

Souvent associé CCC



SURVIE A 10 ANS SELON LE TYPE HISTOLOGIQUE

(Tropé C & al. Best Pr & Res Clin Obst Gynecol 2001 ; 15(3) : 433-46.

Tumeur envahissant le stroma cervical mais ne s'étendant pas au-delà de l'utérus (stades II/T2)



Tous types histologiques :

- ◆ Hystérectomie élargie avec salpingo-ovariectomie bilatérale (hystérectomie simple ou élargie, avec ou sans colpectomie, en fonction des caractéristiques de la tumeur)
- ◆ Lymphadénectomie pelvienne
- ◆ Radiothérapie externe pelvienne avec curiethérapie vaginale *post opératoires*
- ◆ Radiothérapie *pré opératoire* externe pelvienne avec ou sans curiethérapie préopératoire peut être discutée en cas d'atteinte de gros volume du col de l'utérus

Tumeur envahissant le stroma cervical mais ne s'étendant pas au-delà de l'utérus (stades II/T2)



Particularités du type 1 histologique :

- ◆ *Lymphadénectomie lomboaortique peut être discutée d'emblée ou à la suite d'une lymphadénectomie pelvienne en cas de ganglions pelviens positifs*
- ◆ *Intérêt potentiel du sentinelle pour repérer le ganglion sur lequel faire l'extemporanée*

Particularités du type 2 histologique :

- ◆ Lymphadénectomie lomboaortique
- ◆ Omentectomie infracolique, cytologie et biopsies péritonéales
- ◆ *Chimiothérapie adjuvante séquentielle peut être discutée en complément de la radiothérapie*

Extensions locales et/ou régionales (stades III/T3 et/ou N1)



Envahissement de la séreuse et/ou des annexes - tous types histologiques

Stades IIIA/T3a :

- ◆ Hystérectomie totale avec salpingo-ovariectomie bilatérale
- ◆ Lymphadénectomie pelvienne et lomboaortique
- ◆ Omentectomie infragastrique, cytologie péritonéale

- ◆ Radiothérapie externe pelvienne avec curiethérapie postopératoires en cas d'atteinte isolée de la séreuse
- ◆ Curiothérapie postopératoire en cas d'atteinte cervicale
- ◆ Chimiothérapie adjuvante séquentielle en cas d'atteinte annexielle

Envahissement vaginal et/ou paramétrial - tous types histologiques

Stades IIIB/T3b :

- ◆ Le traitement par **radiothérapie exclusive** est privilégié :
 - Radiothérapie externe pelvienne puis curiethérapie utéro-vaginale
- ◆ *Stadification ganglionnaire lomboaortique préthérapeutique peut être discutée*
- ◆ *Chimiothérapie concomitante peut être discutée par analogie au cancer du col de l'utérus*
- ◆ *Chirurgie de la tumeur peut être discutée en cas de réponse incomplète*

Extensions locales et/ou régionales (stades III/T3 et/ou N1) (suite)



Atteinte des ganglions lymphatiques diagnostiquée lors de l'analyse anatomopathologique /Tous types histologiques Stades IIIC/N1 :

- ◆ Lymphadénectomie lomboaortique immédiate ou différée si le stade IIIC/N1 est défini sur la base d'une lymphadénectomie pelvienne
- ◆ Radiothérapie externe postopératoire (pelvienne au stade IIIC/N1, pelvienne et lomboaortique au stade IIIC2/N1) puis curiethérapie si découverte histopathologique après stadification complète (pelvienne et lomboaortique)
- ◆ *Chimiothérapie adjuvante séquentielle peut être discutée*

Atteinte des ganglions pelviens diagnostiquée à l'imagerie /Tous types Histologiques (Stades IIIC1/N1) :

- ◆ Traitement chirurgical premier à visée thérapeutique comportant :
 - Hystérectomie totale avec salpingo-ovariectomie bilatérale
 - Exérèse ganglionnaire pelvienne et curage lomboaortique
- ◆ Radiothérapie externe pelvienne puis curiethérapie vaginale
- ◆ *Chimiothérapie adjuvante séquentielle peut être discutée*

Extensions locales et/ou régionales (stades III/T3 et/ou N1) (fin)



Atteinte des ganglions lomboaortiques +/- ganglions pelviens

diagnostiquée à l'imagerie - tous types histologiques

Stades IIIC2/N1 :

- ◆ Radiothérapie externe pelvienne et lomboaortique puis surimpression ganglionnaire puis curiethérapie utéro-vaginale
- ◆ **Si les conditions sont favorables pour une chirurgie :**
 - Hystérectomie totale avec salpingo-ovariectomie bilatérale, lymphadénectomie pelvienne et lomboaortique à visée thérapeutique
 - Radiothérapie externe pelvienne et lomboaortique et curiethérapie vaginale postopératoires
- ◆ Chimiothérapie séquentielle doit être discutée

Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale et/ou métastases à distance (stades IV/T4 et/ou M1)



Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale / Tous types histologiques (Stades IVA/T4) :

- ◆ Radiothérapie externe pelvienne puis curiethérapie
- ◆ *Chimiothérapie concomitante peut être discutée par analogie au cancer du col de l'utérus*
- ◆ *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 les ganglions inguinaux / Tous types histologiques (Stades IVB/M1) :

- ◆ Chirurgie de cytoréduction à visée curative si carcinose péritonéale résécable sans métastases à distance
- ◆ Chimiothérapie
- ◆ Hormonothérapie en cas de récepteurs hormonaux positifs ou de maladie lentement évolutive
- ◆ Radiothérapie externe sur la tumeur primitive selon la localisation des lésions
- ◆ Adénectomie complémentaire adaptée à l'extension locorégionale en cas de stade IVB/M1 défini par une atteinte inguinale isolée

Conclusions : Les nouvelles



recommandations : RTE-Curiethérapie

Traitements post opératoires :

- ◆ Restriction des indications de la radiothérapie externe pour les tumeurs limitées au corps utérin (stades I/T1) de bas risque et de risque intermédiaire
- ◆ Curiethérapie : **utilisation préférentielle du haut débit de dose** par rapport au bas débit de dose
- ◆ Chimiothérapie : augmentation de l'inclusion des patientes dans les **essais cliniques**

Chimiothérapie

Associations

- Cisplatine (50 mg/m²)- Doxorubicine (60 mg/m²)
- La plus étudiée mais toxicité hématologique
- Carboplatine - Paclitaxel (175 mg/m²)
- Toutes les 3 semaines pour 4 à 6 cycles notamment pour les patientes fragiles

En cas de carcinosarcomes

- Ifosfamide (5000 mg/m²)
- Doxorubicine (50 à 70 mg/m²) Toutes les 3 semaines

- Cisplatine (20 mg/m² J1àJ4)
- Ifosfamide(1500 mg/m² J1àJ4)

- Cisplatine (75 mg/m²)
- Doxorubicine (60 mg/m²)
toutes les 3 semaines.

- Cisplatine (75 mg/m²) J1
- Ifosfamide (3000 mg/m²)J1-J2

- Doxorubicine (50 mg/m²)
J1 toutes les 3 semaines peut être discutée.

- Si une chimiothérapie adjuvante est proposée, elle doit être administrée avant ou après la radiothérapie de façon séquentielle.
- Si la patiente n'est pas en mesure de supporter le traitement séquentiel, la radiothérapie seule sera préférée.

Surveillance



Objectifs de la surveillance :

- ◆ Recherche d'une récurrence et des effets secondaires tardifs des traitements
- ◆ Prévention ou dépistage d'un 2^d cancer
- ◆ Accompagnement social et à la réinsertion professionnelle lorsque cela est pertinent

Actes et examens réalisés :

- ◆ **Examen clinique** comprenant un examen gynécologique avec exploration de la totalité du vagin, les touchers pelviens et la palpation des aires ganglionnaires
- ◆ **Pas d'indication pour des examens d'imagerie, de biologie ou des frottis vaginaux systématiques**

Périodicité :

- ◆ Tous les 4 à **6 mois durant les 3 premières années** puis annuellement (stades I/T1 et II/T2)
- ◆ Tous les 4 à 6 mois durant les 5 premières années puis annuellement (stades III/T3 et/ou N1 et IV/T4 et/ou M1)

Organisation :

- ◆ **Surveillance peut être réalisée en ville par le médecin généraliste ou le gynécologue**
- ◆ Surveillance alternée avec l'équipe référente du traitement les premières années

Surveillance



Signes évocateurs de récurrence :

- ◆ Informer la patiente sur la nécessité de consulter en cas de **métrorragies** ou de douleurs
- ◆ Réadresser la patiente à l'équipe référente du traitement en cas de suspicion de récurrence ou de complications

Prévention et dépistage de 2^d cancer :

- ◆ Encourager la participation aux **programmes nationaux de dépistage organisé du cancer du côlon et du cancer du sein** pour les femmes âgées de 50 à 74 ans
- ◆ Rechercher un syndrome HNPCC/Lynch si cela n'a pas été réalisé lors du diagnostic

Place des traitements substitutifs de la ménopause :

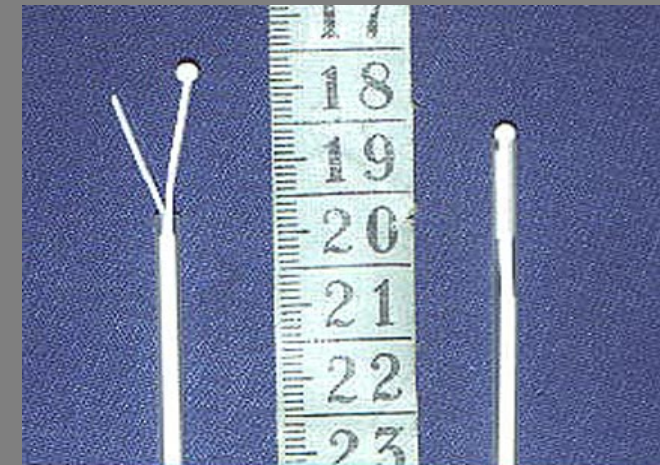
- ◆ Chez les femmes de moins de 50 ans : pas de contre-indication à un traitement hormonal substitutif uniquement oestrogénique (traitement de la ménopause secondaire à l'ovariectomie bilatérale)
- ◆ Chez les femmes de plus de 50 ans : mêmes indications et contre-indications que la population générale

Prise en charge globale de la patiente :

- ◆ Le suivi du cancer s'intègre dans une **prise en charge médicale globale, notamment cardiovasculaire**, l'obésité et le diabète étant des facteurs de risque de ce cancer

Le dépistage est il possible ??

- Frottis endométrial = non
- Biopsie=non
- Echovaginale : trop de faux positifs
pas amélioré par le Doppler
- Femmes sous Tamoxifène : explorer les métrorragies



Pas de dépistage recommandé actuellement

Conclusion



Mesure 19 : Renforcer la qualité des prises en charge pour tous les malades atteints de cancer

Pour plus d'informations

www.e-cancer.fr

Toutes les informations sur le Plan cancer 2009-2013

www.plan-cancer.gouv.fr

- Désescalade pour les petits stades
- Escalade pour les plus avancés
- Balances bénéfiques/risques

Institut National du Cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tél. : 01 41 10 50 00

Fax. : 01 41 10 50 20

diffusion@institutcancer.fr

CANCER DE L'ENDOMETRE : PERSPECTIVES D'AVENIR

GENETIQUE

GANGLION SENTINELLE

ROBOT

FEMME JEUNE

CANCER DE L'ENDOMETRE : PERSPECTIVES D'AVENIR

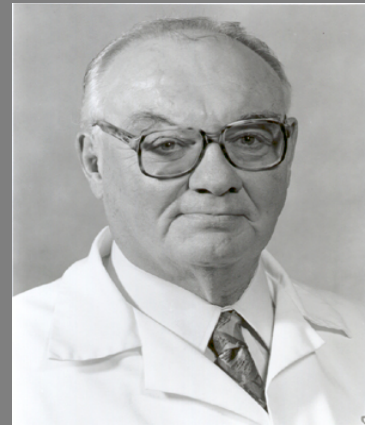
GENETIQUE

GANGLION SENTINELLE

ROBOT

FEMME JEUNE

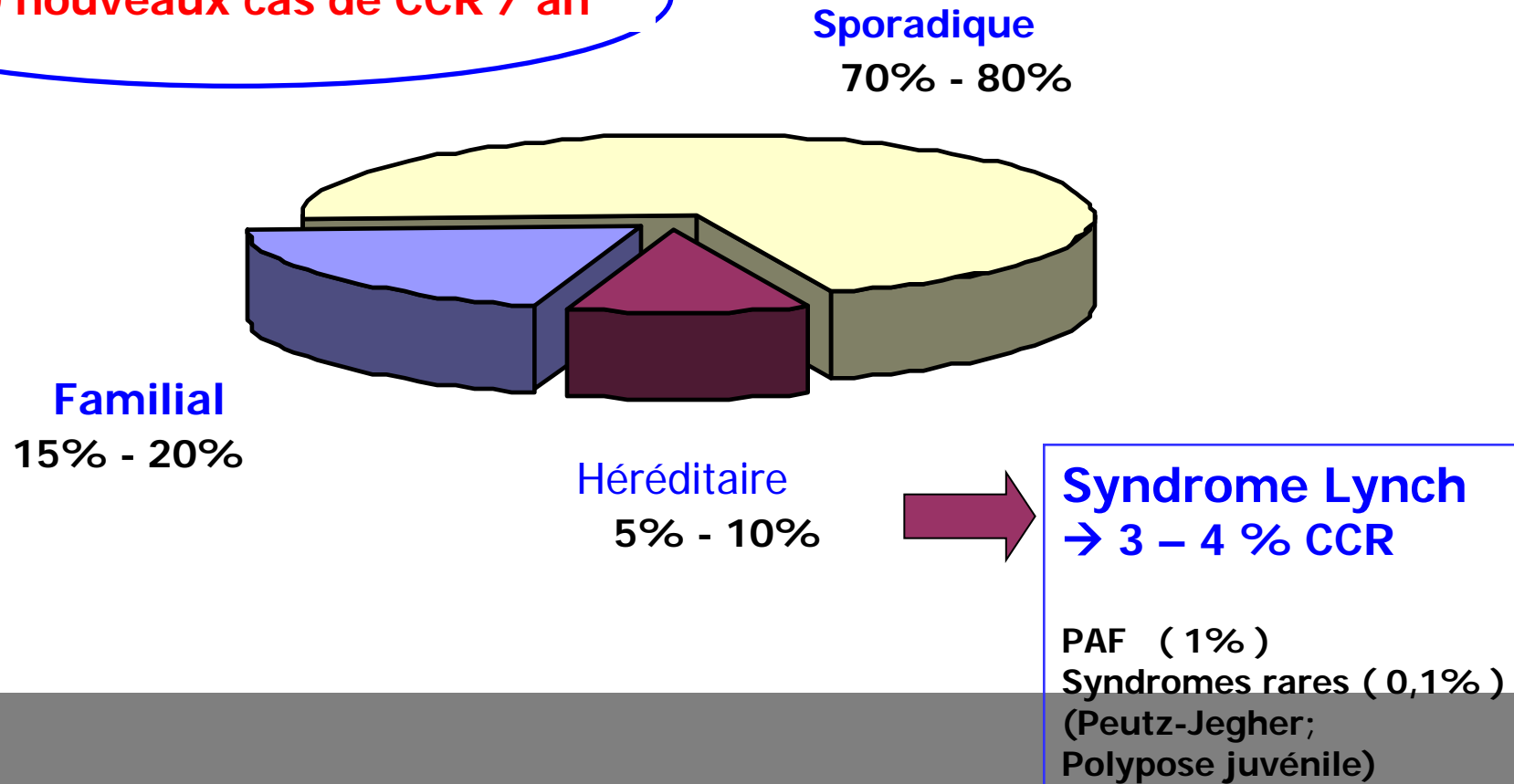
Le syndrome de Lynch



- Syndrome de prédisposition tumorale
- Initialement décrit dans des familles avec multiples cancers digestifs > « HNPCC » (hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer)
- Mauvaise dénomination car ne tient pas compte du spectre tumoral et **notamment du risque de cancer de l'endomètre**
- Autosomique dominant
- Mutation d'un des gènes de réparation de l'ADN (*MLH1*, *MSH2* ou *MSH6*)

Le syndrome de Lynch / HNPCC

36 500 nouveaux cas de CCR / an



Risques tumoraux dans le syndrome de Lynch

	Risque cumulé	Risque relatif
Colon		
Homme	~ 70%	
femme	~ 40 %	
Endomètre	40%	
Voies excrétrices urinaires	10%	> 20
Intestin grêle	4%	> 20
Ovaire	10%	5 - 8
Estomac	15%	5 - 8
Voies biliaires	2%	5 - 8

Cancer de l'endomètre et syndrome de Lynch

- Risque élevé (40 %)
- Âge de survenue plus précoce (50 ans environ)
- Pronostic identique
- ++ Formes endométrioïdes

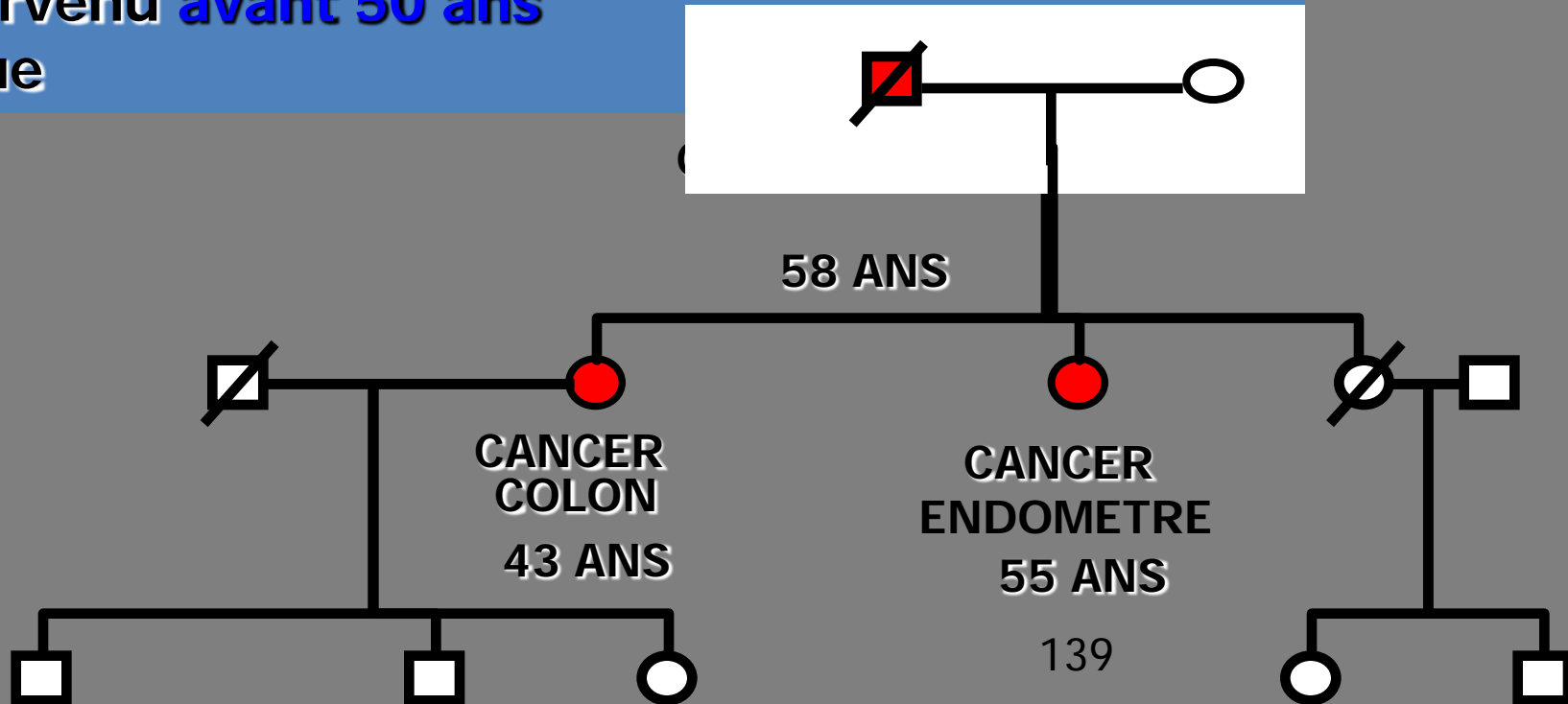
Quand évoquer un syndrome de Lynch?

- Devant tout cancer de l'endomètre survenu avant l'âge de 60 ans
- Si antécédents familiaux : 1 apparenté(e) au 1er degré ayant eu un cancer du colon, ou de l'endomètre (ou du spectre tumoral), quel que soit l'âge

Le syndrome de Lynch

CRITERES D'AMSTERDAM TYPE II (1999)

- au moins **3 cas de cancers colorectal ou endomètre, ou voies urinaires ou intestin grêle**
- chez des apparentés **au 1er degré** entre eux
- sur **deux générations**
- un cas survenu **avant 50 ans**
- PAF exclue



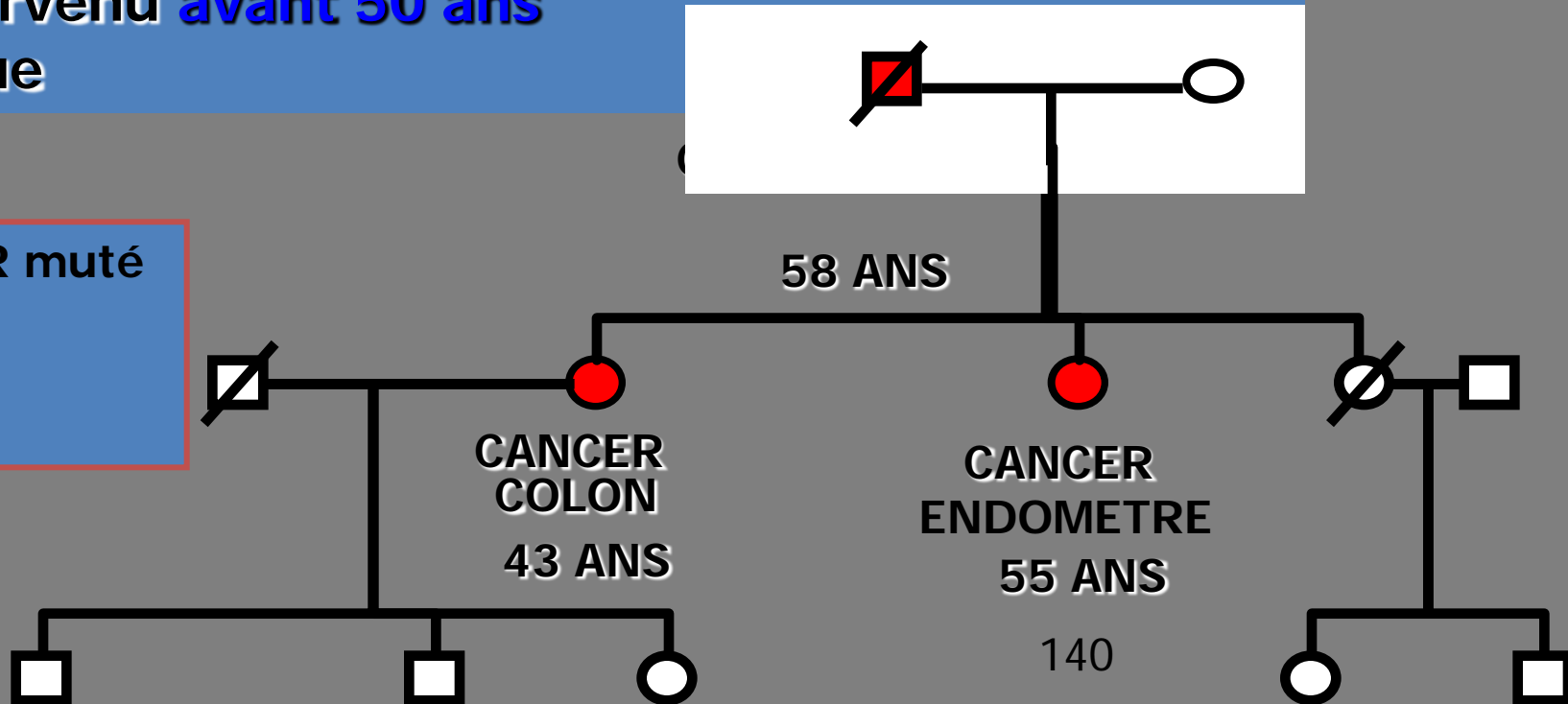
Le syndrome de Lynch « complet »

CRITERES D'AMSTERDAM TYPE II (1999)

- au moins **3 cas de cancers colorectal ou endomètre, ou voies urinaires ou intestin grêle**
- chez des apparentés **au 1er degré** entre eux
- sur **deux générations**
- un cas survenu **avant 50 ans**
- PAF exclue

70% : gène MMR muté

- 35% MSH2
- 25% MLH1
- 2% MSH6



Comment faire le diagnostic?

1. Étude de la tumeur et définition du phénotype tumoral

Chirurgien, gynécologue, oncologue, oncogénéticien

Étude du phénotype

RER = MSI (Instabilité des séquences microsatellites) :

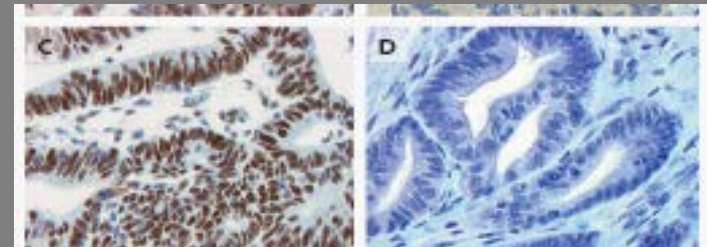
Étude de la réparation de l'ADN dans la tumeur

Analyse de biologie moléculaire

Immunohistochimie

Étude de l'expression en IHC des protéines MLH1, MSH2 et MSH6

Analyse réalisée par les Anat-path, plusieurs laboratoires dans la région



1 K de l'endomètre < 60 ans
Ou 2 K (colon et/ou endomètre) qq soit l'âge



Prscripteurs : chirurgien, anat-path, gynécologue, oncologue, oncogénéticien

Phénotype tumoral

phénotype RER +/- IHC : anapath



normal



Syndrome de Lynch écarté



anormal

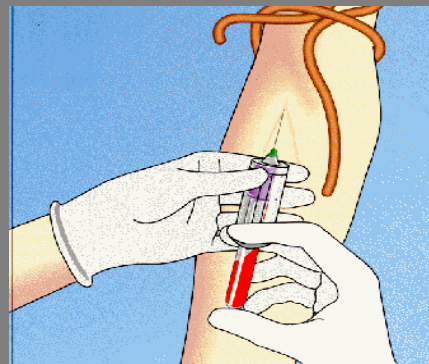


syndrome de Lynch confirmé



Étude en biologie moléculaire des gènes MMR

- consultation de génétique
- Prescripteur : oncogénéticien
- prise de sang



2. Si le phénotype tumoral est évocateur, poursuite du bilan génétique

Consultation d'oncogénétique

- **Étude des gènes *MLH1*, *MSH2* ou *MSH6***
- But : identifier l'anomalie génétique (mutation) responsable des cancers observés dans la famille
- Analyse de biologie moléculaire (1 laboratoire dans la région, Dr MP Buisine, CHRU Lille)
- à partir d'ADN constitutionnel (prélèvement sanguin)
- Durée de l'étude : ~ 6 mois
- Étude longue et fastidieuse
- Gratuite pour le patient
- Identification d'une mutation dans environ 50% des cas

Pourquoi faire le diagnostic?

1. Conséquences pour la patiente

1. Préciser les autres risques tumoraux

	Risque cumulé	Risque relatif
Colon		
Homme	~ 70%	
femme	~ 40 %	
Endomètre	40%	
Voies excrétrices urinaires	10%	> 20
Intestin grêle	4%	> 20
Ovaire	10%	5 - 8
Estomac	15%	5 - 8
Voies biliaires	2%	5 - 8

Principales recommandations
de prise en charge des patients
porteurs d'une mutation
d'un gène *MMR*
dans le syndrome de Lynch

1. Prise en charge du risque de cancer colorectal

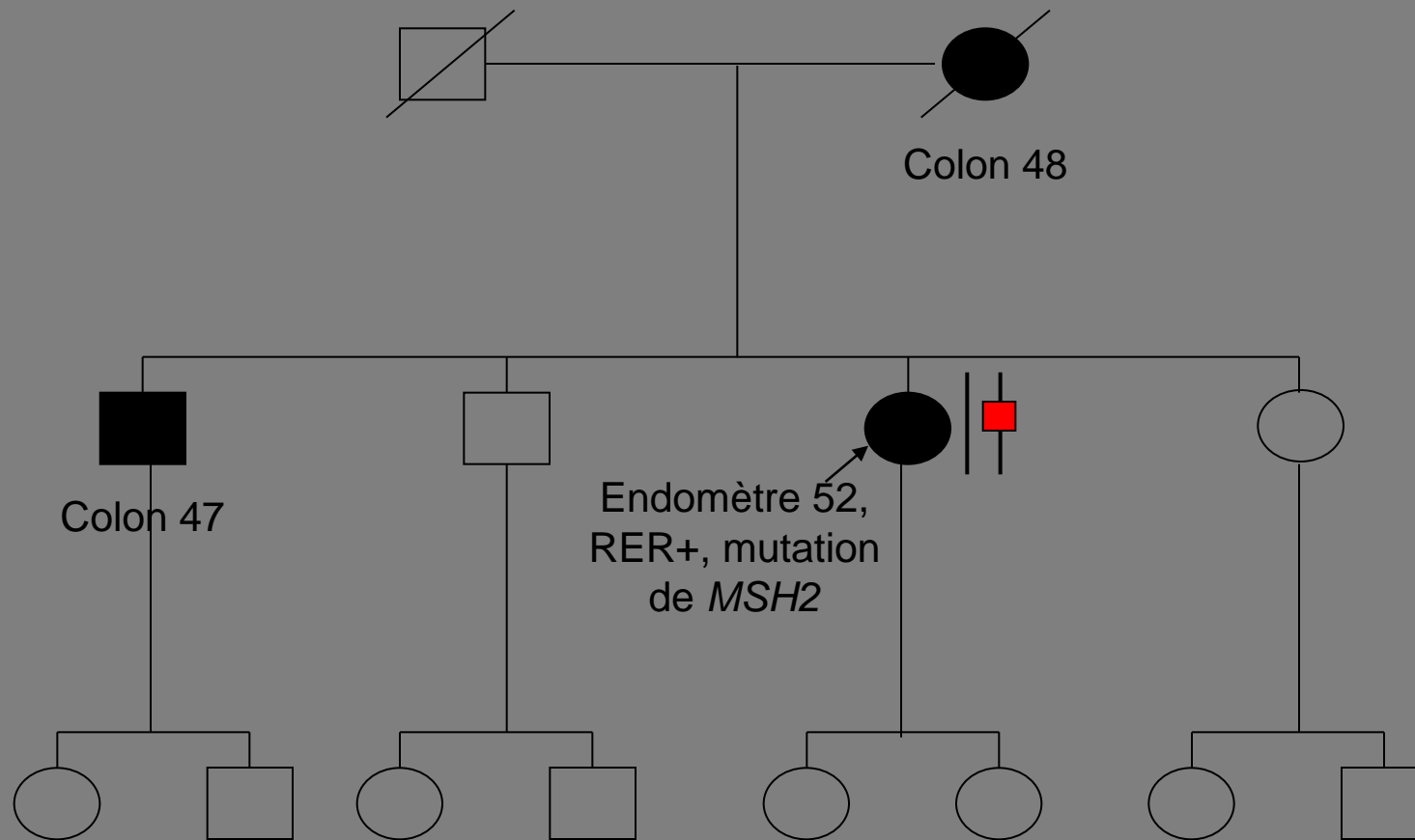
- Début de la surveillance digestive à 20 ans
- Endoscopie complète avec coloration à l'indigo-carmin tous les 2 ans

2. Pour les autres risques tumoraux, les risques sont plus faibles et **il n'y a pas de modalités consensuelles de dépistage :**

- Estomac : éradication H Pylori
- Surveillance des voies urinaires, surtout si ATCD dans la famille

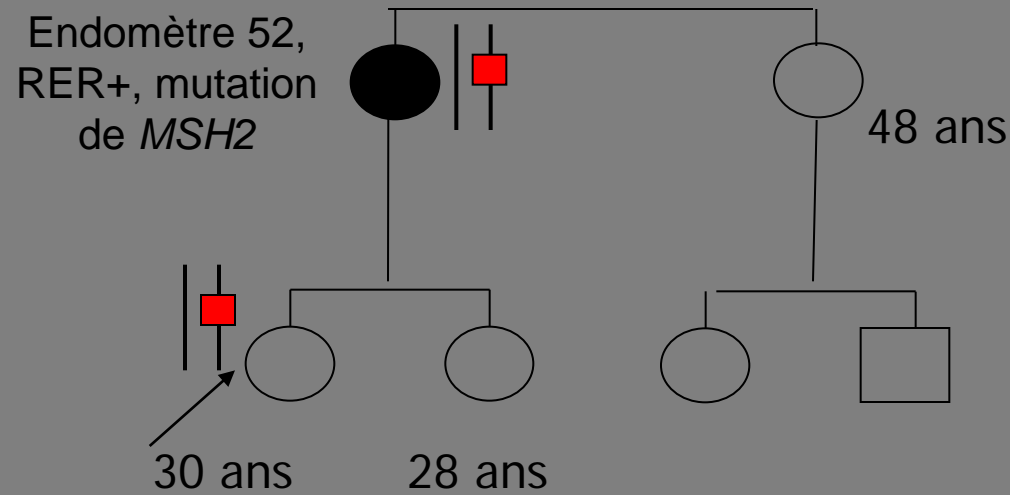
Pourquoi faire le diagnostic?

2. Conséquences pour la famille



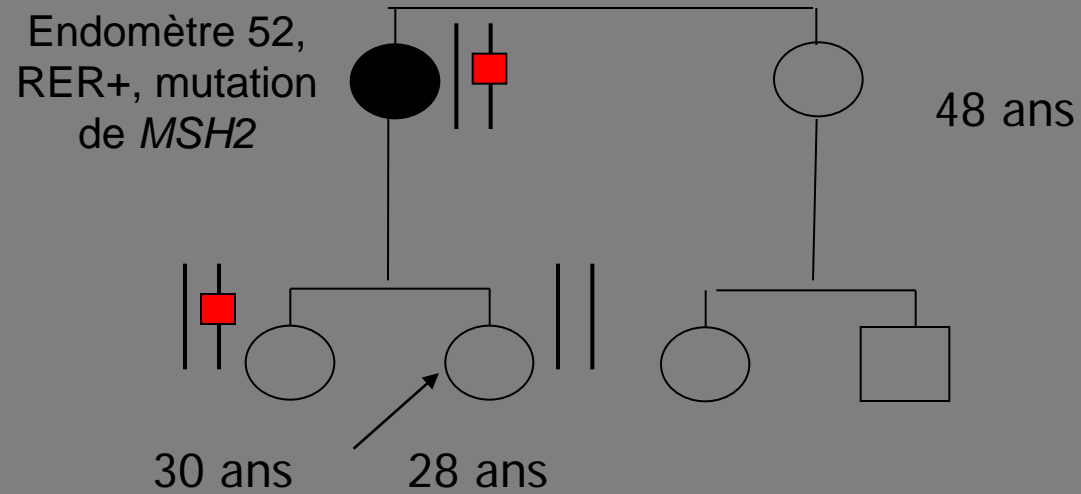
1. « doit » informer ses proches de la possibilité d'un test génétique
2. Risque de $\frac{1}{2}$ pour les apparentés d'avoir hérité de la mutation
3. Surveillance spécifique si l'on est porteur de la mutation. Pas de surveillance spécifique, si l'on en n'est pas porteur

Prise en charge du risque de cancer de l'endomètre



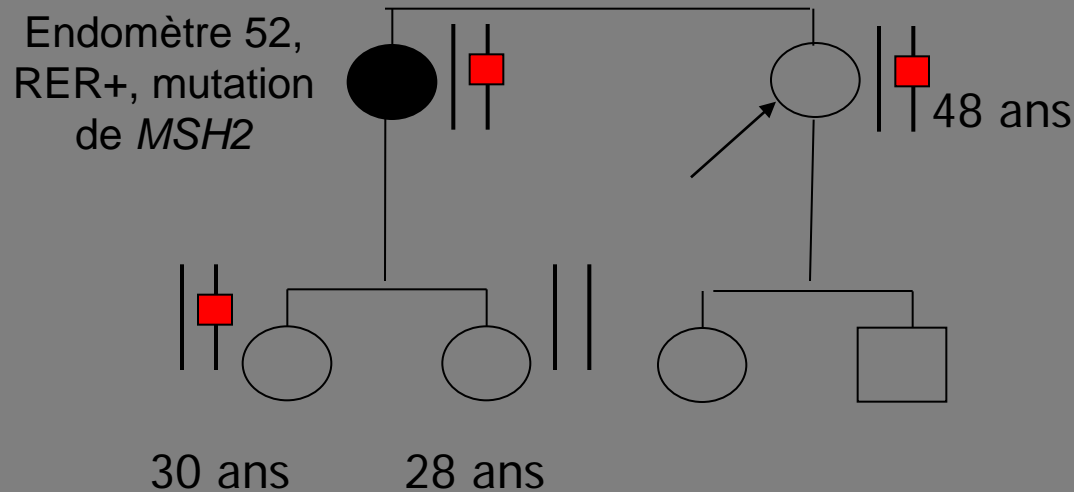
- Examen clinique annuel + **échographie endovaginale annuelle** à partir de 30 ans (sensibilité ?)
- **biopsie endométriale** annuelle (acceptation?)
- pas de chirurgie préventive

Prise en charge du risque de cancer de l'endomètre



- Pas de surveillance spécifique

Prise en charge du risque de cancer de l'endomètre



- dépistage annuel (échographie ou biopsie)
- **Place de la chirurgie préventive (INCA août 2009):**
 - L'hystérectomie est recommandée à la place du traitement conservateur en cas d'indication de chirurgie utérine (fibrome)
 - L'indication d'une hystérectomie/annexectomie doit être systématiquement discutée après accomplissement du projet parental
 - lorsque l'indication d'une annexectomie est retenue, il est recommandé d'y associer une hystérectomie prophylactique
 - l'hystérectomie/annexectomie doit être envisagée en cas de chirurgie pour cancer colique localisé chez une femme ménopausée

Le syndrome de Lynch

Recommandations – INCA 2009

- **Prise en charge du risque de cancer colorectal**

- **Dépistage par COLOSCOPIE**

- à partir de 20 / 25 ans
 - tous les 2 ans
 - totale, avec coloration à l'indigo carmin (chromo-endoscopie)

- **Prise en charge du risque de cancer de endomètre**

- **Détecter les signes d'alerte (saignements + + +)**

- **Dépistage ECHOGRAPHIE ENDOVAGINALE**

- à partir de 30 ans

- tous les 2ans

- avec prélèvement endométrial préconisé

- de préférence par Pipette de Cormier

- Efficacité restant à démontrer (/ surveillance clinique)
 - Discutée + + +
 - Alternative : hystérocopie +/- biopsies

L'hystérectomie avec ovariectomie prophylactique peut être

envisagée après accomplissement du projet parental

Patiente accompagnée dans la formulation de sa demande et sa décision

finale – délai de réflexion

Le syndrome de Lynch

Quels risques de cancer ? Quelle prise en charge

L'étude ERISCAM

(Estimation des RISques de Cancer chez les porteurs de mutations des gènes MMR)

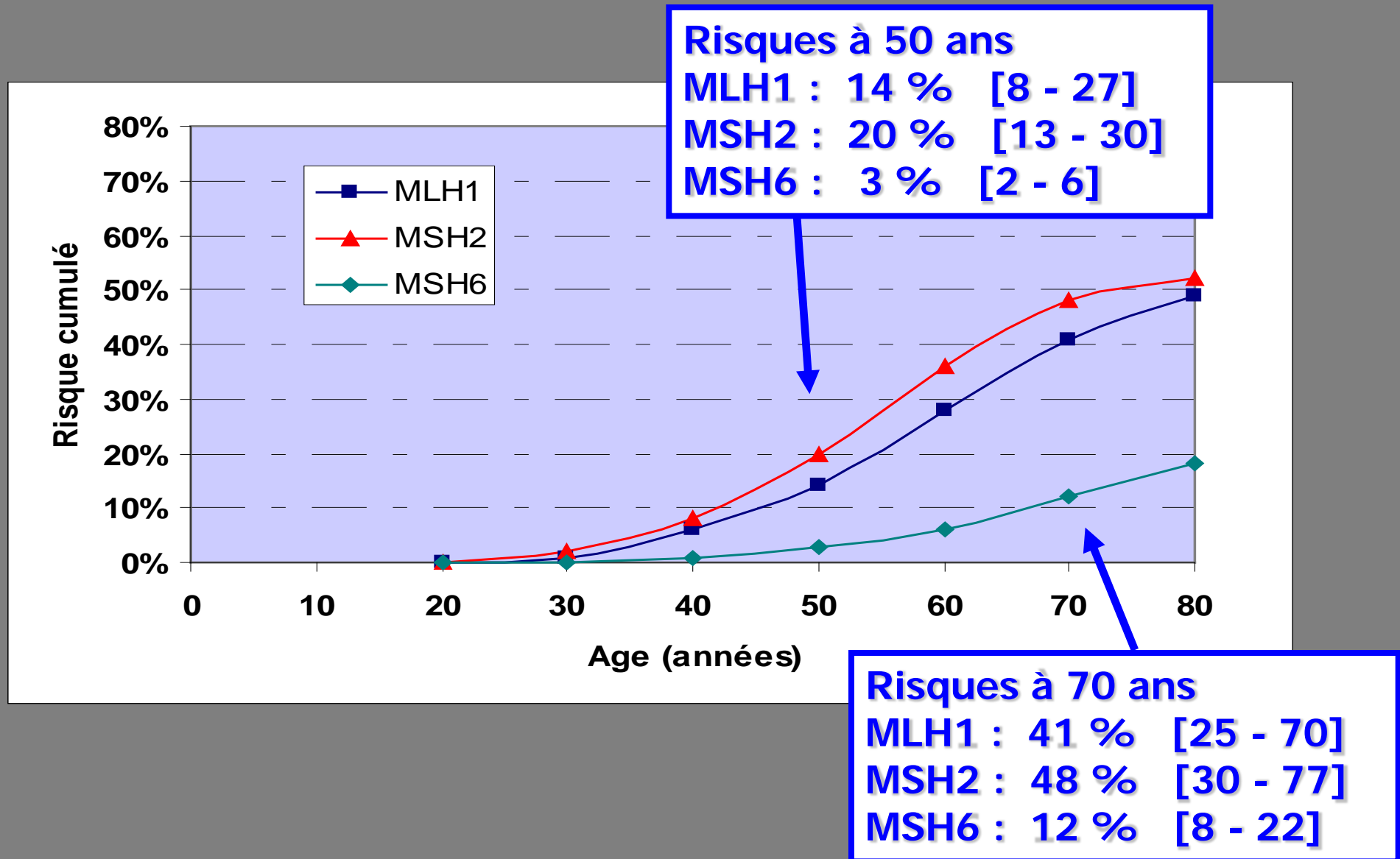
- **Étude nationale multicentrique** réalisée sous l'égide du **Groupe Génétique et Cancer (FNCLCC)**
- **Responsables** : Catherine Bonaïti (INSERM U535, Villejuif) et Christine Lasset (UMR CNRS 5558, Lyon)
- **Objectif** : **estimer de façon fiable et précise les risques des différentes localisations tumorales chez les sujets porteurs d'une mutation d'un gène MMR** en utilisant une approche qui permet de s'affranchir des biais liés aux critères de sélection des familles

Résultats

Risques cumulés à 10 ans en fonction du gène muté

	Risque cumulé sur 10 ans (%) selon la décennie					
	20-29 ans	30-39 ans	40-49 ans	50-59 ans	60-69 ans	70-79 ans
Cancer Endomètre						
<i>MLH1</i>	0%	1%	7%	25%	33%	5%
<i>MSH2</i>	0%	1%	6%	11%	3%	0%
<i>MSH6</i>	0%	1%	3%	6%	7%	2%
Cancer Ovaire						
<i>MLH1</i>	0%	0%	3%	12%	6%	0%
<i>MSH2</i>	0%	1%	3%	8%	14%	19%
<i>MSH6</i>	0%	0%	0%	1%	0%	0%

Risques de cancer colorectal en fonction du gène muté



En résumé

- Sd de Lynch = prédisposition au cancer du côlon **et de l'endomètre**
- A évoquer devant tout K endomètre survenu avant 60 ans ou si 1 ATCD au 1er de K du colon ou de l'endomètre
- Importance du phénotype tumoral pour le diagnostic
- Importance de la consultation d'oncogénétique pour la patiente et ses proches

CANCER DE L'ENDOMETRE : PERSPECTIVES D'AVENIR

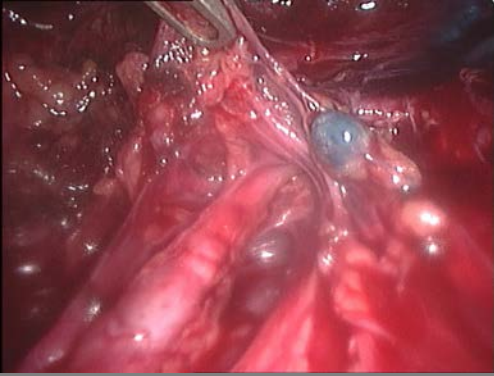
GENETIQUE

GANGLION SENTINELLE

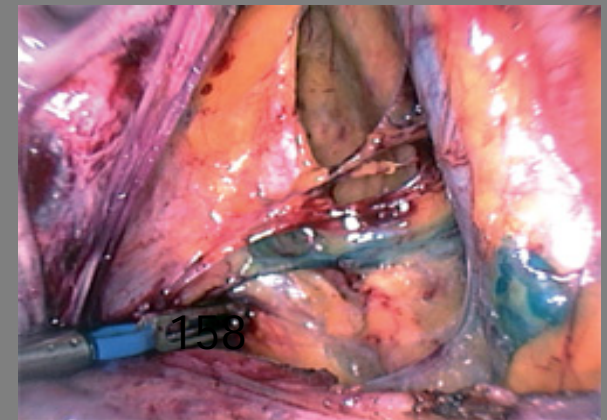
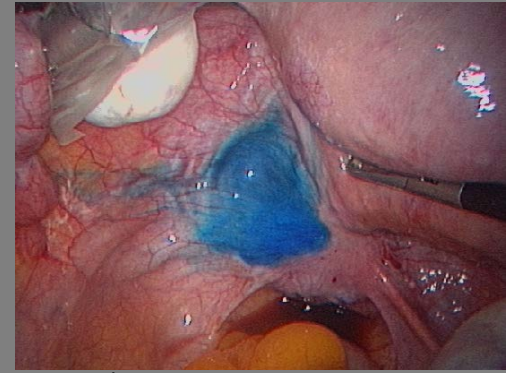
ROBOT

FEMME JEUNE

Ganglion sentinelle et KE



- Importance de l'évaluation ganglionnaire +++
- Evaluation pré-opératoire difficile (clinique, US, CT scan, IRM)
- Voies de drainage complexes: pelvienne, paraaortique, inguinale
- Micrometastases et risque de recurrence → IHC
- REDUCTION MORBIDITE



MISE AU POINT

Est-il **intéressant** d'appliquer la technique du ganglion sentinelle au cancer de l'endomètre?

OUI

70% de diagnostic au stade I

Caractère pronostique de l'atteinte ganglionnaire

80% de curages N- pour les stades I

Morbidité potentielle des curages pelviens

MISE AU POINT

Est-il **possible** d'appliquer la technique du ganglion sentinelle au cancer de l'endomètre?

OUI

83.6% d'identification en moyenne

2.4 GS/patiente en moyenne

Pas de morbidité surajoutée du geste

MISE AU POINT

Quelle **technique** semble la plus adaptées?

le traceur : colorant + isotope

OUI

le site d'injection : pericervicale et/ou myomètre

???

L'absence d'information sur les ganglions de la chaîne lombo-aortique pénalise-elle la voie péri-cervicale?

Quelle type d' injection ?

Site d' injection	Taux de Détection	Ganglions
Intracervical	70-80%	Pelvien (100%)
Intra-Myometrial (Voie Hysteroscopique)	82-100%,	Para-aortic (57%)
Myometrial Sous-séreux	45-77%	Para-aortic (31-34%)

Taux de Détection

Technique	Auteurs	Taux de Détection
Combiné	Ballester 2010, Bats 2008, Robovah 2009, Ballester 2008, pelosi e 2003, barranger e 2004 maccauro m 2005, raspagliesi f 2004, bats 2005, frumovitz 2007	45 à 100%
Blue dye	altgassen 2007, lopes 2007, ballester 2008, burke 1996, echt, 1999, holub 2004, gien 2005	0 à 92%
Isotopique	Niikura 2004, fersis 2004, frumovitz 2007	0 à 82%

Detection bilatérale et technique combinée : 46-87%

Ballester 2010, Pelosi 2003, Barranger 2004, Bats 2008, Frumovitz 2007

Valeur Diagnostique

Author	N	Injection site	stage	Route of surgery	Detection rate	Sensitivity	NPV	FN rate
Burke 1996	15	serous	HR	A	67	67	-	33
Niikura 2004	28	HSC	I-III	A	82	100	100	0
Frumovitz 2007	18	serous	HR	A	45	100	100	0
Lopes 2007	40	serous	I-II	A	77	83	96	17
Delanoye 2007	60	HSC	I-III	A/L	82	89	98	11

Ultrastaging

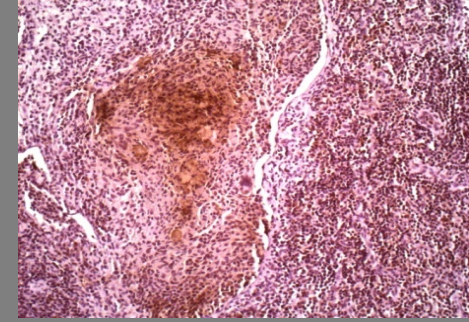


Table 4 Ultrastaging of sentinel lymph node using H&E, serial sectioning and IHC in patients with endometrial cancer

Study	Year	Method of analysis	Nb of patients	FIGO stage	Macrometastatic SLN (%)	Micrometastatic SLN (%)
Maccauro	2005	H&E+SS+IHC	26	I-III	4 (15)	0
Delpech	2007	H&E+SS+IHC	23	I-II	5 (21)	3 (13)
Delaloye	2007	H&E+SS+IHC	60	I-II-III	8 (13)	0
Lopes	2007	H&E+SS+IHC	40	I-II	5 (12)	2 (5)
Ballester	2008	H&E+SS+IHC	46	I-II-III	3 (6)	7 (15)
Bats	2008	H&E+SS+IHC	43	I-II-III	8 (18)	2 (4)

H&E: hematein eosin staining; SS: serial sectioning; IHC: immunohistochemistry; SLN: sentinel lymph node; na: not available

En conclusion

GS et KE

- Faisabilité
- Taux de Detection
- Perspectives d'avenir
 - Interêt de la lymphadenectomie dans les KE débutants?
 - Interêt du GS dans les KE à haut risque?

CANCER DE L'ENDOMETRE : PERSPECTIVES D'AVENIR

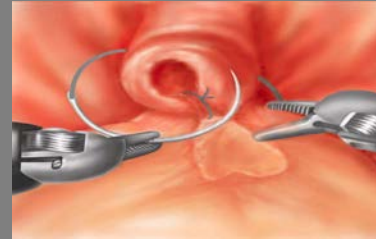
GENETIQUE

GANGLION SENTINELLE

ROBOT

FEMME JEUNE

PRINCIPE DU ROBOT



✓ Le système Da Vinci est un système robotisé au service de la chirurgie coeloscopique.

✓ La vision 3D, la mobilité extrême des instruments permettent de mener les interventions sous coelioscopie avec beaucoup plus de finesse et de facilité.

✓ Par rapport à la laparoscopie conventionnelle, le système Da Vinci permet de franchir un cap technique supplémentaire et d'envisager de manière mini-invasive des interventions techniquement complexes.

da Vinci[®] Surgical System



La Console



Les commandes





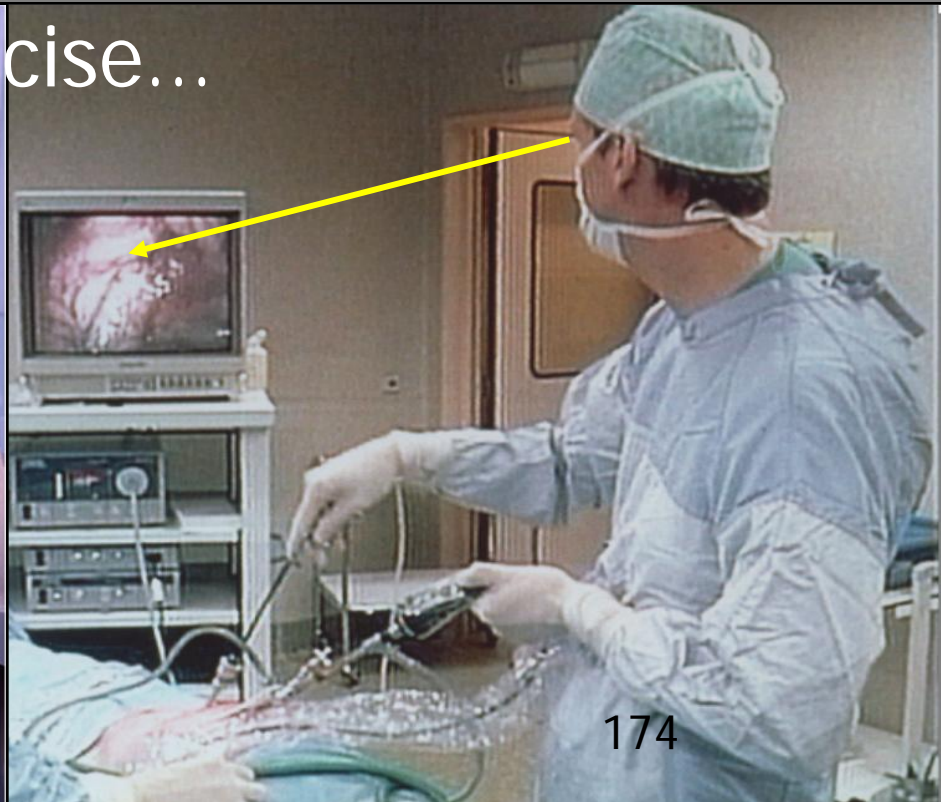
Quatre bras télécommandés



Les Plus du Robot vs la coelioscopie traditionnelle

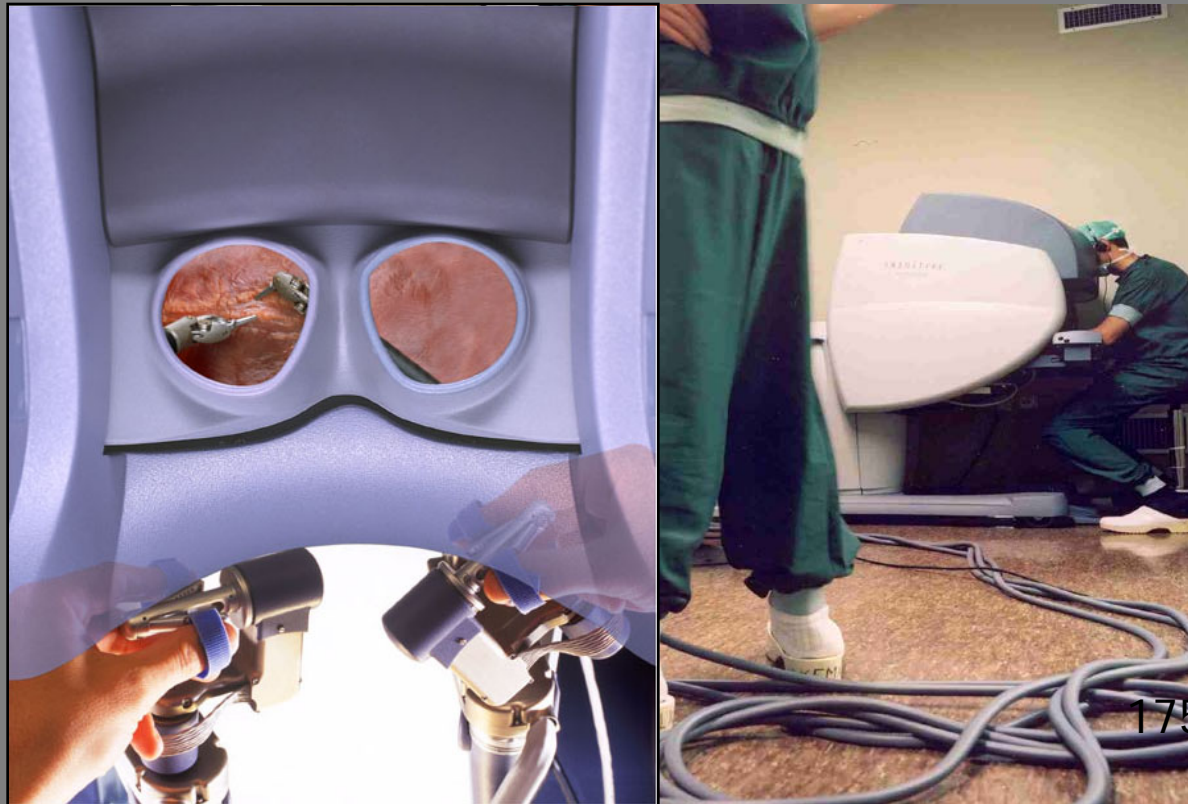
– Vision 3D HD versus 2D :

- Meilleure Visibilité
- Dissection plus précise...



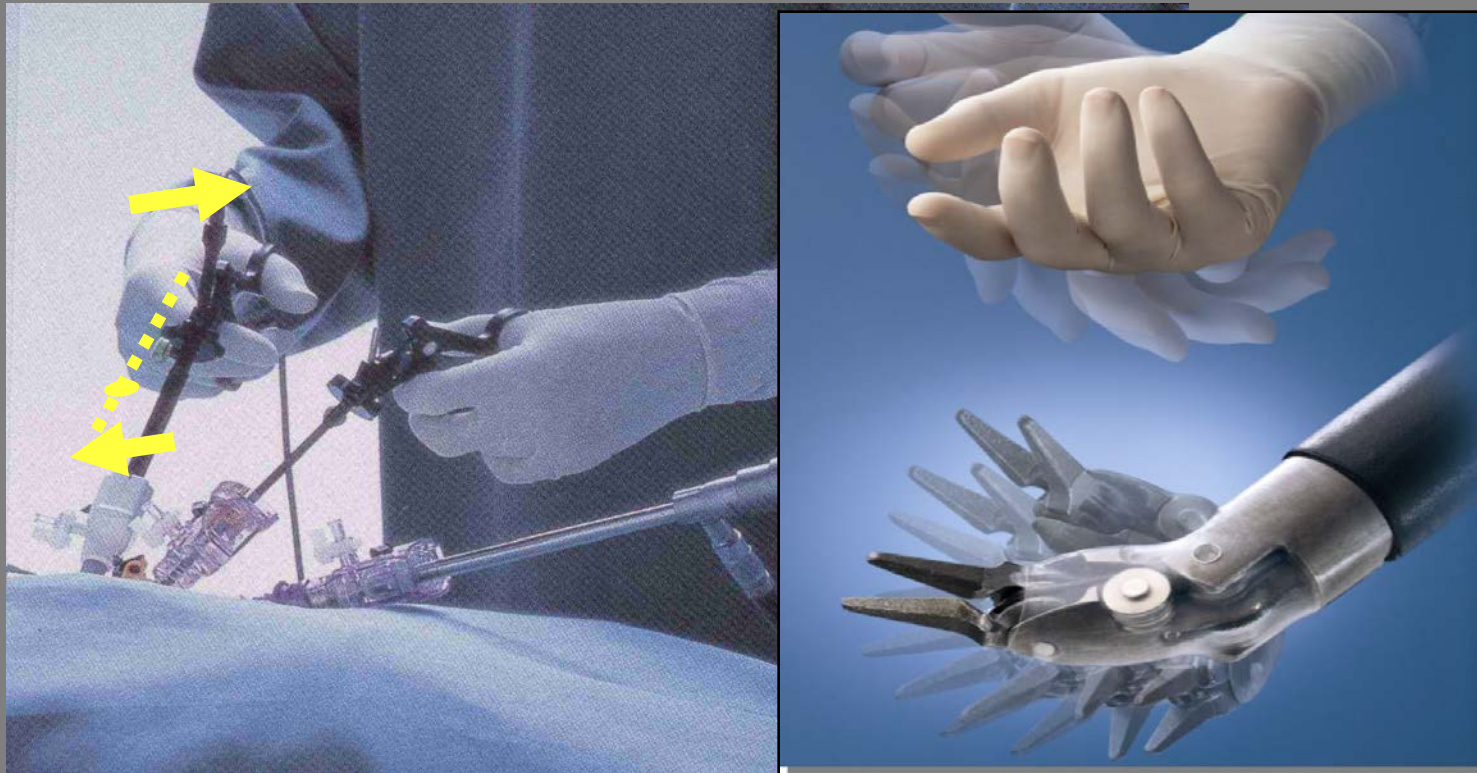
Les Plus du Robot vs la coelioscopie traditionnelle

- Ergonomie :
 - Confort pour le Chirurgien

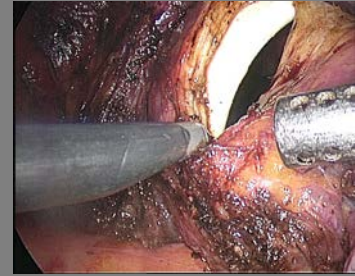


Les Plus du Robot vs la coelioscopie traditionnelle

- Mouvement Intuitifs
- Endowrist Instruments



Hysterectomie Robotique et cancer de l' Endomètre



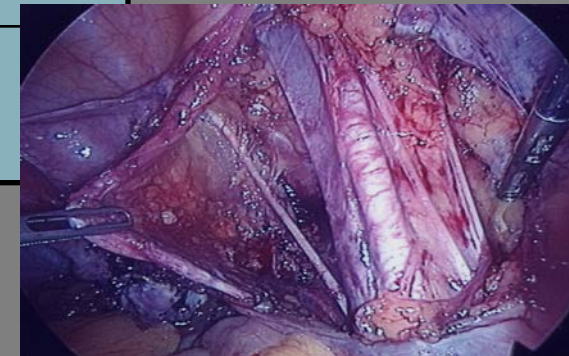
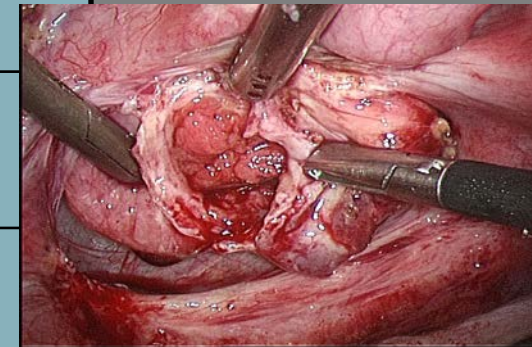
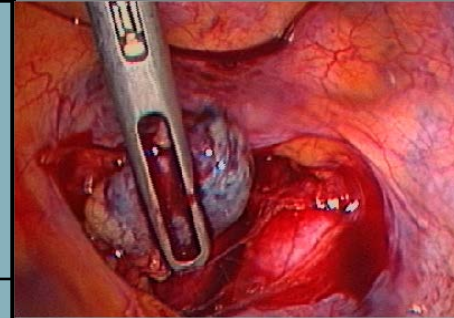
- Retrospective Review of Staging Endometrial Cancer

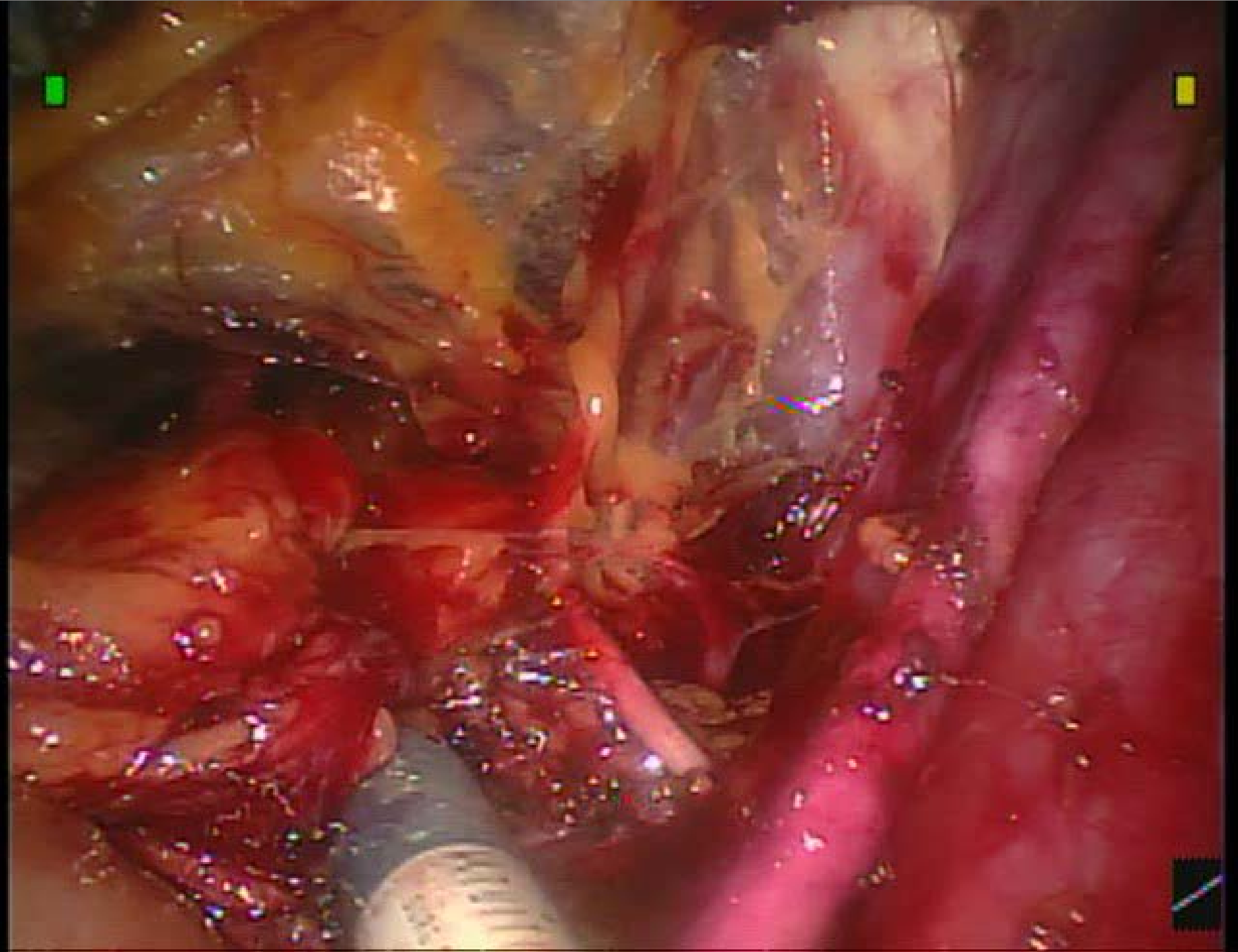
John Boggess , SGO ,March 2007.

	Lap (n=101)	Robotic (n=43)
Age (years)	61	61
Quetlet index (BMI)	29.2	32.2
Estimated blood loss (ml)	142	63
OR time (min)	213	163
Lymph nodes (pelvic & right para-aortic)	23.2	29.8
Left para-aortic lymph nodes	0	7
Hospital stay (days)	1.2	1.0
% complications	12.8%	4.6%
% conversion to laparotomy	3%	0%

Evolution de la chirurgie gynécologique aux USA

Procedure	Progression en 2008
dV Hystérectomie	193%
dV Myomectomie	98%
dV Sacrocolpopexie	193%
Total dV GYN	175%





CANCER DE L'ENDOMETRE : PERSPECTIVES D'AVENIR

GENETIQUE

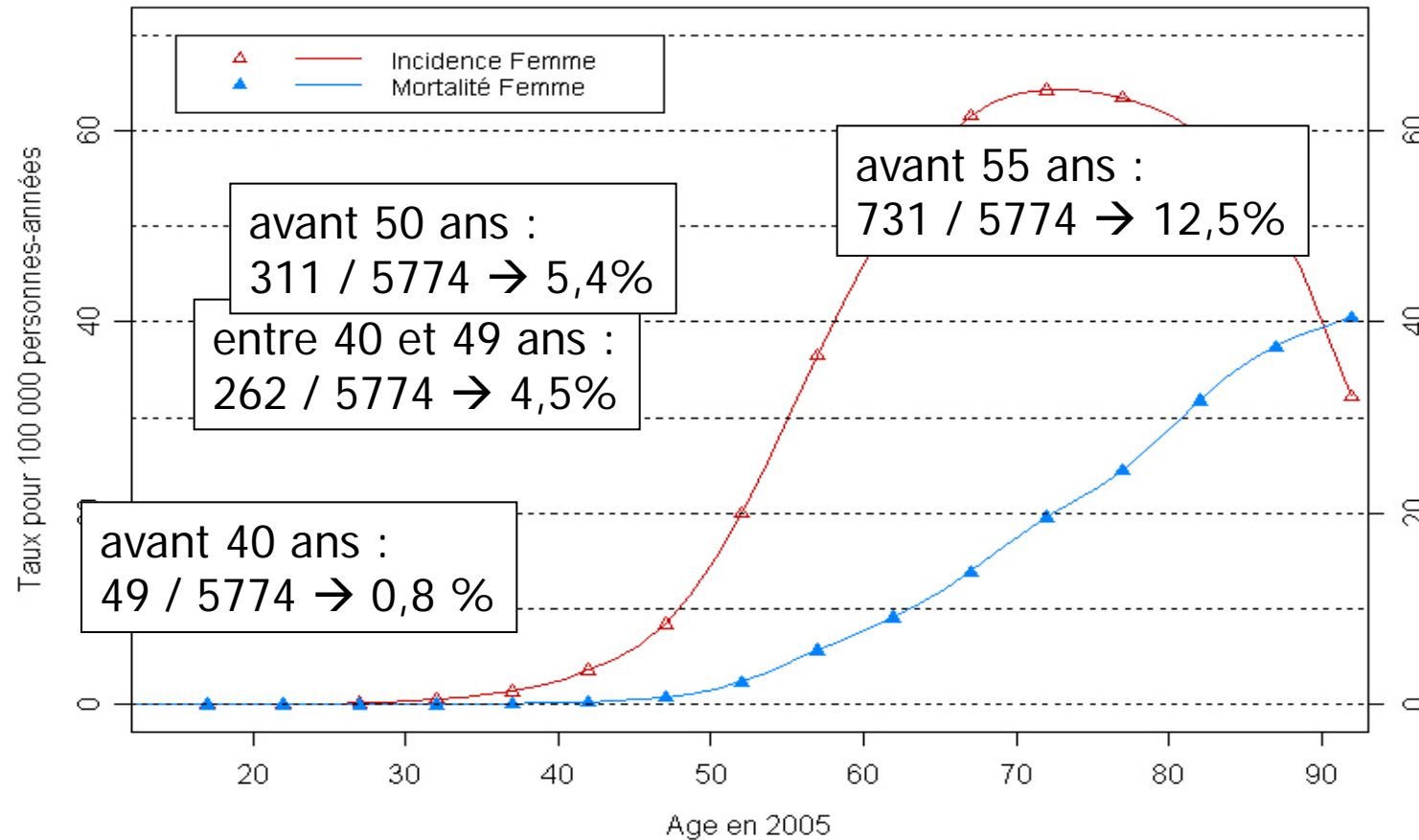
GANGLION SENTINELLE

ROBOT

FEMME JEUNE

Le cancer de l'endomètre en France

Incidence et Mortalité par âge en 2005



Age	[00;14]	[15;19]	[20;24]	[25;29]	[30;34]	[35;39]	[40;44]	[45;49]	[50;54]	[55;59]	[60;64]	[65;69]	[70;74]	[75;79]	[80;84]	[85;89]	[90;94]	[95;+]
Incidence	0	1	1	4	12	31	80	182	420	762	726	829	890	819	646	255	98	18

Taux incidence		0,1	0,1	0,2	0,6	1,4	3,6	8,4	20,0	36,5	51,8	61,6	64,2	63,4	59,7	40,4		
----------------	--	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	------	------	------	------	------	------	------	------	--	--

K.E ... de la femme jeune

- Rare = 5% ont moins de 40 ans
- De meilleur pronostic (?)
- Souvent nullipares et infertiles
- Traitement chirurgical

⇒ Dilemme Thérapeutique

TTT CONSERVATEUR ?

- **Indications de ttt conservateur:**
 - ADK endométrioïde stade la grade 1
 - Hyperplasie atypique
 - + Désir de grossesse
- **Bilan préthérapeutique**
 - Coelio (cyto, visualisation ovaires, drilling si OPK obturation temporaire trompes ?, lympho ?,)
 - hystéroscopie + curetage
 - IRM + écho
 - CA125
 - Bilan FIV

TTT CONSERVATEUR ?

- Traitement

MPA 5-10 mg/j pendant 6 mois

- Contrôle de l'efficacité du ttt

- A 3 et 6 mois : hystéroscopie curetage

- Si cancer = Hysterectomie

- Si HA persistante = Hystérectomie (+++) ou 2ème ttt?

(Notion de risque consenti. 30 % selon la littérature)

- Sinon, grossesse autorisée

TTT CONSERVATEUR ?

- Surveillance
 - Tous les 6 mois
 - Hystérocopie curetage
 - Si ADK = Hystérectomie
 - Si HA = 2ème ttt (+++) ou HT
- Hystérectomie
 - Systématique de clôture
 - 6 mois après la naissance

**MERCI POUR VOTRE
ATTENTION !**



FACTEURS PRONOSTIQUES (1)

L'évaluation des facteurs pronostiques est indispensable pour proposer un traitement optimal :

- Ne pas “**sous-traiter**” des patientes dont le **pronostic est mauvais**.
- Ne pas “**sur-traiter**” des formes de **bon pronostic**.

FACTEURS PRONOSTIQUES (2)

1. Age

2. Opérabilité

3. Stade

4. Facteurs anatomopathologiques

- Volume tumoral
- Infiltration du myomètre
- Atteinte des annexes et du col
- Envahissement ganglionnaire (*pelvien & lombo- aortique*)
- Type histologique

FACTEURS PRONOSTIQUES (3)

5. Cytologie péritonéale

6. Récepteurs hormonaux

7. Autres facteurs

- **Index de DNA et degré de ploïdie**
- **Marqueurs**
- **HER - 2 / NEU**

FACTEURS PRONOSTIQUES (4)

1. AGE

- **✎ taux de décès et de récurrences avec l'âge**
- **Augmentation du risque chirurgical**
- **Augmentation des formes indifférenciées**

Degré de différenciation selon l'âge*

Age	Degré de différenciation %		
	G.1	G.2	G.3
< 55 ans	71	14	15
55-64 ans	63	19	18
> 65 ans	50	23	27

*D'après Chéon HK & al, *Obstet Gynecol*, 1969, 34 : 680-4

2. OPERABILITE

- **Survie à 5 ans stades I & II***
 - 76 % patientes opérées
 - 20,8 % patientes non opérées
- **Progrès de l'anesthésie** × 85 % des patientes de + de 70 ans peuvent être opérées.

* *Descamps Ph & al, J Gynecol Obstet Biol Reprod, 1991 ; 120 : 223-9.*

3. STADE

Survie à 5 ans (17.000 cas)*

Stade I : 76,4 %

Stade II : 49,8 %

Stade III : 30,1 %

Stade IV : 9,2 %

** Berman & al : Am J Obstet Gynecol ; 1980 ; 136 : 679-88.*

4. FACTEURS ANATOMOPATHOLOGIQUES

4.1. VOLUME TUMORAL*

T ≤ 2 cm	5,7 %	N+
T > 2 cm	21,7 %	N+
Envahissant toute la cavité	40 %	N+

De plus, l'importance du volume tumoral est un facteur de risque supplémentaire d'extension au col.

* Shink J & al, *Obstet Gynecol* 1987 ; 70 : 216-21.

4.2. L'EXTENSION

- **En profondeur**

(< 50 % = Ib, > 50 % = Ic), **en 1/3 (1/3,2/3) ou par la mesure en mm (ep.moy=10 mm)**

- **Importance majeure :**

- **2.502 patientes / 11 séries ⁽¹⁾**

**Survie à 5 ans : 85 % Inf. superficielle
60 % Inf. profonde**

- **Brown⁽²⁾ : 4 % de récurrences Inf. superficielle
8 % de récurrences Inf. profonde**

(1) *Jones HVW, Obstet Gynecol Surg, 1975 ; 30 : 147-69.*

(2) *Brown JM & al, Am J Obstet Gynecol, 1968 ; 100 : 544-60*

4.3. ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE

1. Ganglions pelviens

- N+ pelvien : stade IIIc
- Fréquence N+
 - Stades I : 4,7 - 13 %
 - Stades II : 18,8 - 44,8 %
- Rôle pronostique majeur
 - N+ : survie à 5 ans : 40 - 50 % stades I
20 - 30 % stades II
- Etroitement corrélé aux autres facteurs histopronostiques.

Fréquence de l'envahissement ganglionnaire pelvien

Auteurs, années	Stade I		Stade II	
	<i>Nbre de patientes</i>	<i>% N+</i>	<i>Nbre de patientes</i>	<i>% N+</i>
Creasman (1976)	40	11,4	-	-
Masubuchi (1978)	105	6,7	-	-
Berman (1980)	92	8,2	37	29,4
Morrow (1980)	106	11	28	36
Figge (1983)	95	13	22	33
Boronow (1984)	222	10,6	-	-
Wallin (1984)	-	-	52	44,8
Piana (1986)	160	7	17	37
Creasman (1987)	621	9	-	-
Descamps (1991)	190	4,7	79	18,8
Yokoyama (1997)	40	10	15	40

Survie à 5 ans en cas d'envahissement ganglionnaire

Auteurs	Stade I		Stade II	
	<i>Nbre de patientes</i>	<i>% N+</i>	<i>Nbre de patientes</i>	<i>% N+</i>
Patricio	127	0	109	25
Berman 22,2	92	41,2	37	
Bolla	93	50	-	-
Descamps	190	26	78	33,3

Fréquence de l'atteinte ganglionnaire selon les autres facteurs pronostiques

Facteurs pronostiques	Effectifs		Fréquence de N+ N %
Stade			
I	107	5	4,7
II	48	9	19
Grade histologique			
G1	74	5	6,8
G2	59	5	8,5
G3	22	4	18,2
Profondeur infiltration			
< 1/3 interne	97	6	6,2
> 1/3 et < 2/3 interne	43	4	9,3
> 2/3 interne	15	4	26,6

**Descamps Ph & al, J Gynecol Obstet Biol Reprod, 1991 ; 120 : 223-9*

4.4. GRADE

- **G1 : 5 % au moins de non-squameux ou non-morulaire solide.**
- **G2 : 6 - 50 % de non-squameux ou non-morulaire solide.**
- **G3 : > 50 % de non-squameux ou non-morulaire solide.**

Facteur pronostique fondamental.

Etroitement lié aux autres facteurs pronostiques.

4.5. TYPE HISTOLOGIQUE

4.6. CYTOLOGIE PERITONEALE

4.7. RECEPTEURS HORMONAUX

4.8. AUTRES FACTEURS

- **A la suite de l'hystéroscopie et du bilan d'extension, il s'agit probablement d'un stade I.**

Quelle attitude thérapeutique proposez-vous ?

LES DOGMES

- 1 – La chirurgie est la base du traitement, elle sera toujours réalisée en première intention.**
- 2 – Le geste « minimal » consistera en une hystérectomie totale extrafasciale avec annexectomie.**
- 3 – Le terrain (femmes âgées, obèses, diabétiques, hypertendues) est peu propice aux grandes exérèses chirurgicales (*lymphadénectomie lombo-aortiques, pelvectomies*).**
- 4 – La curiethérapie et l'irradiation externe diminuent les récurrences mais n'améliorent pas la survie.**
- 5 – Il n'y a pas de place pour la chimiothérapie et l'hormonothérapie en situation adjuvante en dehors de protocoles thérapeutiques.**