

CANCERS DE L'ENDOMETRE

PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE

VERSION 2022

**Tout dossier doit être présenté en RCP
avant tout acte thérapeutique**

**Conformément à la stratégie décennale,
toute patiente doit pouvoir bénéficier
d'une information sur les essais thérapeutiques
disponibles et d'une proposition le cas échéant**
L'ensemble des essais cliniques disponibles en
Normandie est accessible sur le site
<https://archimaid.fr/>

**Toute patiente ≥ 75 ans doit se voir proposer
en cas d'échelle de screening G8 <14
une consultation d'oncogériatrie afin d'aider à la
prise de décision thérapeutique et proposer un
plan personnalisé de soins adapté.**

**Proposition de soins de support tout au long de la
prise en charge**

La mise à jour a été effectuée à partir des référentiels nationaux et internationaux et de publications importantes ayant un impact sur la prise en charge des patients depuis 2017.

PREAMBULE

Ce référentiel a été initialement réalisé en 2005 et mis à jour en 2008, 2011, 2017 dans le cadre des missions du Réseau Régional de Cancérologie de Normandie.

Il a été rédigé par l'Unité de Concertation pluridisciplinaire en « Oncologie Gynécologique » du Centre François Baclesse.

La Mise à jour 2022 a été réalisée par les Unités de Concertation pluridisciplinaire en « Oncologie Gynécologique » des plateaux universitaires de Caen et de Rouen, en se basant sur les référentiels nationaux et internationaux adaptés au contexte local (Référentiels St Paul de Vence, ESGO, ESTRO, ESMO). Les textes ont été diffusés par OncoNormandie à l'ensemble des équipes de gynécologie de la Région Normandie, pour corrections et annotations et une validation en réunion plénière a été organisée par OncoNormandie le 17/03/2022.

GROUPE DE TRAVAIL DE MISE A JOUR

Nom	Prénom	Spécialité	Lieu d'exercice
BARJOT	Philippe	Gynécologie	Clinique du Parc, Caen
BERTHET	Pascaline	Oncogénétique	CLCC François Baclesse, Caen
CARRILHO	Julien	Chirurgie, gynécologie	CLCC Henri Becquerel, Rouen
COQUAN	Elodie	Oncologie médicale	CLCC François Baclesse, Caen
CROUZET	Agathe	Chirurgie, gynécologie	CLCC Henri Becquerel, Rouen
DE GOURNAY	Emmanuel	Chirurgie, gynécologie	CLCC Henri Becquerel, Rouen
DENOUAL ZIAD	Christine	Gynécologie	CHU, Caen
DEON DE BEAUMONT	Grégory	Gynécologie	Clinique du parc, Caen
DOLIVET-AUDIGIE	Enora	Chirurgie, gynécologie	CLCC François Baclesse, Caen
FAUVET	Raffaële	Chirurgie, gynécologie, oncologie	CHU, Caen
GUILLEMET	Cécile	Oncologie médicale	CLCC Henri Becquerel, Rouen
JAMARD	Estelle	Gynécologie	CHU, Caen
JEANNE	Corinne	Anatomo-pathologie	CLCC François Baclesse, Caen
JOLY	Florence	Oncologie médicale	CLCC François Baclesse, Caen
LE BRUN	Jean-François	Chirurgie, gynécologie	CLCC François Baclesse, Caen
LEHEURTEUR	Marianne	Oncologie médicale	CLCC Henri Becquerel, Rouen
MARTIN FRANÇOISE	Sandrine	Chirurgie, gynécologie	CLCC Henri Becquerel, Rouen
MERIAUX	Emeline	Oncologie médicale	CLCC François Baclesse, Caen
NEVIERE	Marie-Zoé	Oncogénétique	CLCC François Baclesse, Caen
POTEAU	Albane	Chirurgie, gynécologie	CLCC Henri Becquerel, Rouen
PURNICHESCU	Vlad	Gynécologie	CHP de Cotentin, Cherbourg
SILVA	Marion	Radiothérapie	CLCC François Baclesse, Caen

REUNION PLENIERE DE VALIDATION

Nom	Prénom	Spécialité	Lieu d'exercice
ANDRE	Michel	Gynécologie	CH de Flers
BARJOT	Philippe	Gynécologie	Polyclinique du Parc, Caen
BARON	Marc	Chirurgie, gynécologie	Clinique Mathilde, Rouen
BELLOY	Frédérique	Radiologie	CHU de Caen
BIN JAMEIL	Wasem	Oncologie médicale	CH de Flers
BRECHOT	Noémie	Gynécologie	CLCC Henri Becquerel, Rouen
BRIKI	Raja	Gynécologie	CH de Flers
CARRILHO	Julien	Chirurgie, gynécologie	CLCC Henri Becquerel, Rouen
COQUAN	Elodie	Oncologie médicale	CLCC François Baclesse, Caen
CROUZET	Agathe	Chirurgie, gynécologie	CLCC Henri Becquerel, Rouen
DOLIVET	Enora	Chirurgie, gynécologie	CLCC François Baclesse, Caen
DOUYSET	Xavier	Gynécologie	CHI Eure-Seine
FAUVET	Raffaele	Chirurgie, gynécologie, oncologie	CHU de CAEN
GAICHIES	Léopold	Chirurgie, gynécologie	CLCC François Baclesse, Caen
HENNTIER	Clotilde	Chirurgie, gynécologie	CHU de ROUEN
JALALI	Khadija	Radiothérapie, oncologie	Centre Maurice Tubiana, Caen
JOUTEL	Nicolas	Chirurgie, gynécologie	Clinique de l'Europe, Rouen
KOKORIAN	Romain	Oncologie médicale	Clinique Mathilde, Rouen
LE BRUN	Jean-François	Chirurgie, gynécologie	CLCC François Baclesse, Caen
LE DIGABEL	Jean-François	Chirurgie, gynécologie	Hôpital Privé de l'Estuaire, Le Havre
LEFEBURE	Anne	Chirurgie, gynécologie, oncologie	CHI Elbeuf-Louviers-Val de Reuil
LEHEURTEUR	Marianne	Oncologie médicale	CLCC Henri Becquerel, Rouen
MERIAUX	Emeline	Oncologie médicale	CLCC François Baclesse, Caen
MEZZANI	Sandrine	Radiothérapie, oncologie	Centre Frédéric Joliot, Rouen
MOATASSIM-DRISSA	Salwa	Gynécologie	CHI Elbeuf-Louviers-Val de Reuil
MUSZYNSKI	Hélène	Chirurgie, gynécologie	CHI Eure-Seine
OLYMPIOS	Nathalie	Oncologie médicale	CLCC Henri Becquerel, Rouen
OTTAVIANI	Marie	Chirurgie, gynécologie	CLCC Henri Becquerel, Rouen
PAVLOVITCH	Jean-Marc	Oncologie médicale	Hôpital Privé de l'Estuaire, Le Havre
PERRIN	Morgane	Chirurgie, gynécologie	CHU de ROUEN
PETRAU	Camille	Oncologie médicale	CLCC Henri Becquerel, Rouen
POTEAU	Albane	Chirurgie, gynécologie	CLCC Henri Becquerel, Rouen
PURNICHESCU	Vlad	Gynécologie	CHP du Cotentin, Cherbourg
SANGUIN	Sophie	Chirurgie, gynécologie	Clinique Mathilde, Rouen
SEVIN	Emmanuel	Oncologie médicale	Centre Maurice Tubiana, Caen
TYRAN	Gildas	Gynécologie	CHP du Cotentin, Cherbourg

CANCERS DE L'ENDOMETRE SOMMAIRE

- 1 - DOMAINE	5
- 2 - CLASSIFICATIONS	5
- 2.1 - Classification clinique	5
- 2.2 - Classification histologique	6
- 2.3 - Classification pronostique	7
- 3 - MODALITES DU DIAGNOSTIC	8
- 4 - BILAN PRÉTHERAPEUTIQUE	8
- 4.1 - Bilan clinique	8
- 4.2 - Bilan d'extension	9
- 4.3 - Bilan d'opérabilité	10
- 4.4 - Réhabilitation améliorée en chirurgie (RAC)	10
- 5 - MODALITÉS THÉRAPEUTIQUES	10
- 5.1 - Chirurgie	10
- 5.2 - Examen anatomopathologique	12
- 5.3 - Radiothérapie	12
- 5.4 - Chimiothérapie	13
- 5.5 - Hormonothérapie	13
- 5.6 - Immunothérapie	14
- 6 - THÉRAPEUTIQUES	14
- 6.1 - Stades localisés (I, II, III IVA sans résidu)	14
- 6.2 - Stades avancés (III et IVA avec résidu tumoral), stade IVB ou récidivants	19
- 7 - SURVEILLANCE ET PRISE EN CHARGE POST THERAPEUTIQUE	21
- 7.1 - Buts de la surveillance	21
- 7.2 - Rythme de la surveillance	22
- 7.3 - Moyens de la surveillance	22
- 7.4 - Traitement hormonal substitutif	23
- 8 - ANNEXES	24
ANNEXE 1 : Classification OMS 2020	24
ANNEXE 2 : Arbre décisionnel pour le bas risque	25
ANNEXE 3 : Arbre décisionnel pour le risque intermédiaire bas	26
ANNEXE 4 : Arbre décisionnel pour le risque intermédiaire élevé	27
ANNEXE 5 : Arbre décisionnel pour le risque élevé	28
ANNEXE 6 : Préservation utérine	29
ANNEXE 7 : Protocoles de chimiothérapie	30

- 1 - DOMAINE

Ce protocole concerne les tumeurs malignes glandulaires développées aux dépens de l'endomètre de type I et II.

- 2 - CLASSIFICATIONS

Les classifications retenues sont la classification clinique de la FIGO dans sa version 2009 et la classification histologique de l'OMS 2020 (5^{ème} édition).

- 2.1 - Classification clinique

Standard :

Classification en stades chirurgicaux FIGO (2009), tenant compte des résultats des examens d'imagerie préopératoires, des constatations opératoires, des résultats anatomopathologiques.

Classification histopathologique basée sur l'analyse de l'ensemble de la tumeur.

Option :

Classification en stades cliniques FIGO, pour les malades non opérées.

Classification histopathologique basée sur un produit de biopsie ou de curetage.

Cancers de l'endomètre : Classification FIGO (2009)*

Stade 1 = Tumeur limitée au corps utérin

- Stade 1A : tumeur limitée à l'endomètre ou ne dépassant pas la moitié du myomètre
- Stade 1B : tumeur envahissant la moitié ou plus de la moitié interne du myomètre

Stade 2 = Tumeur envahissant le col mais ne dépassant pas l'utérus

- Stade 2 : atteinte du stroma cervical

Stade 3 = Tumeur ayant dépassé l'utérus, limitée au pelvis

- Stade 3A : séreuse envahie, et/ou annexes envahies **
- Stade 3B : envahissement vaginal et/ou paramétrial
- Stade 3C : métastase ganglionnaire
- Stade 3C1 : métastase ganglionnaire pelvienne
- Stade 3C2 : métastase ganglionnaire lombo-aortique ± pelvienne

Stade 4 = Extension aux organes de voisinage ou Métastase à distance

- Stade 4A : atteinte de la muqueuse de la vessie et/ou du rectum.
- Stade 4B : métastase à distance incluant les atteintes péritonéales, les ganglions extra-abdominaux y compris les ganglions inguinaux.

* Cette classification clinique est indépendante du grade histologique Bas grade (grade 1 ou 2) / Haut grade (grade 3).

** les résultats de la cytologie péritonéale doivent être rapportés séparément et ne modifient pas le stade.

- 2.2 - Classification histologique

La classification histologique retenue est celle de l'OMS 2020.

Type 1 : tumeurs endométrioides divisées en 2 grades bas / haut (le grade histopronostique est réalisé en fonction de l'architecture glandulaire ou solide de la prolifération épithéliale maligne en excluant les morules malpighiennes. Lorsque les atypies cytonucléaires sont marquées, le grade architectural est augmenté de 1) :

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

Type 2 : carcinomes à cellules claires, carcinomes papillaires séreux et carcinosarcomes.

- 2.3 - Classification pronostique

La classification pronostique des tumeurs limitées au corps utérin est celles de l'ESGO-ESTRO (Concin et al Int J Gyn Cancer 2021).

A ce jour, la classification pronostique inclut les caractéristiques moléculaires avec au minimum la recherche en IHC de P53 et le statut MMR.

La recherche de mutation de POLE est vivement recommandée pour les stades I et II de haut grade, p53 muté.

Classification pronostique avec profil moléculaire (ESGO-ESTRO 2021)

	ENDOMETRIOIDE						NON ENDOMETRIOIDE MMRd ou sans profil moléculaire spécifique		
	<u>POLE</u> _{mut}		<u>MMRd</u> ou sans profil					<u>p53</u> _{mut}	
	BG	HG	BG		HG			BG	HG
			LVSI-	LVSI+	LVSI-	LVSI+			
Stade IA	Bas	Bas	I-H	Int	I-H	MYO - : Int	MYO - : <u>Interm</u>		
						MYO+ : <u>Ht</u>	MYO + : Haut*		
Stade IB	Bas	Int	I-H	I-H		Haut	Haut*		
Stade II	Bas	I-H				Haut	Haut*		
Stade III-IVA	**	Haut				Haut	Haut*		
Stade III-IVA avec maladie résiduelle	Avancé	Avancé				Avancé	Avancé		
Stade IVB	Avancé	Avancé				Avancé	Avancé		

*Données insuffisantes pour les carcinomes à cellules claires **Données insuffisantes

LVSI + : envahissement de plus de 5 espaces lymphovasculaires, multifocal ou diffus, LVSI- : négatif ou 1 à proximité de la tumeur

I-H : Intermédiaire haut, Int : Intermédiaire, Ht : Haut, MYO : Myomètre

Classification pronostique sans profil moléculaire (ESGO-ESTRO 2021)

	ENDOMETRIOIDE				NON ENDOMETRIOIDE
	Bas Grade		Haut Grade		
	LVSI-	LVSI+	LVSI-	LVSI+	
Stade IA	Bas	I-Haut	Interm	I-Haut	MYO - : Interm
					MYO + : Haut
Stade IB	Interm	I-Haut	I-Haut		Haut
Stade II	I-Haut		I-Haut		Haut
Stade III-IVA	Haut		Haut		Haut
Stade III-IVA avec maladie résiduelle	Avancé		Avancé		Avancé
Stade IVB	Avancé		Avancé		Avancé

Non endométrioïde : carcinome séreux, à cellules claires, carcinome indifférencié, carcinosarcome, ou carcinome mixte.

LVSI + : envahissement de plus de 5 espaces lymphovasculaires, multifocal ou diffus, LVSI- : négatif ou 1 à proximité de la tumeur

MYO : Myomètre, I-Haut : Intermédiaire Haut, Interm : Intermédiaire

- 3 - MODALITES DU DIAGNOSTIC

Standard :

Une preuve histologique de malignité est indispensable avant toute prise en charge thérapeutique. Elle peut être obtenue par curetage biopsique, biopsie ou résection sous hystéroscopie.

Standard : prise en charge

Lorsque le diagnostic de cancer de l'endomètre est porté sur les résultats histologiques, la patiente doit être adressée à une équipe spécialisée multidisciplinaire ayant l'autorisation pour la prise en charge des cancers gynécologiques.

- 4 - BILAN PRÉTHERAPEUTIQUE

- 4.1 - Bilan clinique

Antécédents personnels et familiaux.

Recherche de facteurs de risque du cancer de l'endomètre : l'exposition à un climat oestrogénique prolongé (premières règles précoces, ménopause tardive, infertilité, nulliparité, obésité, traitement par tamoxifène), le diabète et le syndrome des ovaires polykystiques.

Recherche de facteurs de comorbidités obésités majeures ou morbides, associées ou non à l'hypertension artérielle et au diabète.

Examen abdominopelvien et ganglionnaire.

Recherche du syndrome de Lynch ou d'une prédisposition liée au gène POLD1/E (5 % des cancers de l'endomètre) avec recherche des mutations constitutionnelles des gènes MMR et des gènes POLD1/E chez les patientes après consultation d'oncogénétique si :

- Instabilité des microsatellites retrouvée sur la tumeur de l'endomètre ou mutation Pole/E ;
- Cancer de l'endomètre avant 46 ans même en l'absence d'instabilité des microsatellites ;
- Cancer de l'endomètre quel que soit l'âge, sans instabilité des microsatellites avec un antécédent de cancer du spectre HNPCC au 1^e ou 2^e degré ou polypose colique ;
- Contexte de Leiomyomatose personnelle et/ou familiales précoce et marquée.

En cas de syndrome HNPCC/Lynch avéré, des recommandations sur les indications de surveillance et de chirurgie prophylactique sont disponibles dans les recommandations INCa "Chirurgie prophylactique dans les cancers avec prédisposition génétique", août 2009.

- 4.2 - Bilan d'extension

Standard :

Le bilan d'extension doit être limité, en routine, à :

- IRM pelvienne remontant jusqu'à la veine rénale gauche, permettant l'estimation de l'infiltration du myomètre, l'extension locale et l'exploration des ganglions pelviens et lombo-aortiques ;
- Scanner TAP dès le stade II.

Options :

Dosage de CA125, en cas de suspicion d'extension régionale ou à distance.

Scanner thoraco-abdomino-pelvien en cas de contre-indication à l'IRM ou en cas de suspicion d'extension à distance pour les stades I.

TEP-Scan à la recherche d'extension ganglionnaire et de métastases à distance si extension régionale (à partir du risque intermédiaire élevé).

- 4.3 - Bilan d'opérabilité

Consultation d'anesthésie et bilan biologique, paraclinique et cardiologique, en fonction des comorbidités.

Toute patiente âgée de 75 ans et plus devrait bénéficier d'un score G8 +/- d'une évaluation oncogériatrique, avant la présentation de son dossier en RCP, afin de proposer le traitement le plus adapté.

- 4.4 - Réhabilitation améliorée en chirurgie (RAC)

Toute patiente ayant une indication de chirurgie pelvienne pour un cancer de l'endomètre doit pouvoir bénéficier d'un protocole de RAC qui comprend une prise en charge pré-, per et post-opératoire multidisciplinaire pour permettre une reprise de l'autonomie la plus rapide.

- 5 - MODALITÉS THÉRAPEUTIQUES

- 5.1 - Chirurgie

La chirurgie est le traitement de référence d'un cancer de l'endomètre tant que le stade et l'état de la patiente le permettent. Il s'agit d'une hystérectomie totale avec salpingo-ovariectomie bilatérale. La réalisation de gestes supplémentaires (lymphadénectomie, omentectomie) dépend du stade clinique, du type histologique et du grade. La balance bénéfique/risques (âge, comorbidités, obésité morbide) de ces gestes supplémentaires immédiats ou différés peut y faire renoncer.

- 5.1.1 - Voie d'abord

La voie coelioscopique ou coeliovaginale doit être privilégiée pour les stades précoces (stades I). Elle sera simple ou robot-assistée. L'utilisation du manipulateur utérin est contre-indiquée pour les stades I et II.

La voie vaginale exclusive est réservée aux patientes à très haut risque chirurgical et/ou/ anesthésique pour lesquelles la coelioscopie et la laparotomie sont impossibles.

La laparotomie peut être indiquée en cas de gros volume tumoral ou de conditions techniques particulières (échec ou contre-indication de coelioscopie, adhérence massive, etc.).

- 5.1.2 - Etude du ganglion sentinelle :

a) Indication

La technique du ganglion sentinelle pourra être réalisée dans les cancers de l'endomètre de « bas risque », cependant sans lymphadénectomie complémentaire en cas d'échec de détection puisqu'il s'agit d'une indication limite.

Pour les cancers de l'endomètre à risque intermédiaire, la procédure du ganglion sentinelle est privilégiée.

Pour les cancers de l'endomètre de stade I et II de risque intermédiaire haut et haut risque, le ganglion sentinelle est une alternative acceptable à la lymphadénectomie en cas de comorbidités majeures (âge, obésité, comorbidités cardiovasculaires...).

En l'absence d'invasion myométriale, la recherche du ganglion sentinelle peut ne pas être réalisée.

b) Technique

Elle pourra être réalisée par méthode combinée isotopique et colorimétrique ou par fluorescence au vert d'indocyanine. L'injection cervicale sera réalisée sur les rayons de 3h et 9h. On prélèvera tous les ganglions des premiers relais associés au ganglion macroscopiquement ou radiologiquement suspect avec réalisation possible d'une analyse extemporanée. L'analyse des ganglions sera réalisée par des coupes sériées avec immunohistochimie.

En cas d'envahissement du GS, il est recommandé d'avoir une stadification ganglionnaire chirurgicale par lymphadénectomie lomboaortique (ou radiologique par pet scanner si lymphadénectomie lomboaortique non réalisable).

- 5.1.3 - Lymphadénectomie complète

La lymphadénectomie complète (lomboaortique et pelvienne) est recommandée dans les cancers de risque intermédiaire haut et haut risque.

En cas de lymphadénectomie, une exérèse pelvienne et lombo-aortique jusqu'à la veine rénale gauche doit être réalisée. La voie coelioscopique doit être privilégiée que ce soit dans le même temps opératoire ou dans le cas d'une restadification.

- 5.1.4 - Omentectomie

L'omentectomie est recommandée pour les carcinomes séreux carcinosarcome et carcinome indifférencié. Pour les stades précoces, seule une omentectomie infracolique est indiquée.

- 5.1.5 - Conservation ovarienne

La conservation ovarienne peut-être envisagée selon les recommandations ESGO2020 chez les femmes non ménopausées de moins de 45 ans présentant un carcinome endométrial de bas grade de stade IA et sans risque de forme génétique. Si la conservation ovarienne est retenue, réaliser une salpingectomie.

- 5.2 - Examen anatomopathologique

L'examen anatomopathologique des pièces opératoires doit permettre :

- D'évaluer l'infiltration du myomètre, la présence d'embolies, l'extension au col de l'utérus, aux annexes et le cas échéant aux ganglions, ainsi que le stade ;
- De confirmer le type histologique et le grade pour l'indication du traitement adjuvant.

La recherche des récepteurs hormonaux est systématique et est réalisée sur le matériel biopsique plutôt que sur la pièce d'exérèse pour une meilleure fixation formolée .

Rechercher systématiquement d'emblée sur le matériel biopsique, par méthode immunohistochimique, le statut des protéines du système MMR (pMMR / dMMR) et le statut P53 (wild type / muté).

Recherche mutation POLE en biologie moléculaire (NGS) à discuter selon critères : âge, EC de haut grade, expression sous-clonale de P53 et/ou protéines MMR. A proposer au minimum pour les adénocarcinomes de haut grade stades I et II car la présence d'une mutation de Pole fait changer les indications de traitements adjuvants.

Les éléments minimaux devant figurer dans un compte rendu anatomopathologique d'un cancer de l'endomètre sont détaillés en annexe 3. Le compte rendu anatomopathologique utilise :

- la classification anatomopathologique des tumeurs de l'endomètre de l'Organisation mondiale de la santé (OMS 2020) ;
- la classification anatomo-chirurgicale FIGO 2009 ;
- la classification TNM 8^{ème} édition 2017 .

Ces classifications sont présentées *en annexe 1*.

- 5.3 - Radiothérapie

Une irradiation peut être réalisée par radiothérapie externe et/ou curiethérapie.

- 5.3.1 - Radiothérapie externe

Le volume d'irradiation dépend de l'extension tumorale. La radiothérapie est réalisée au niveau du pelvis, et éventuellement au niveau de la région lombo-aortique en cas d'atteinte ganglionnaire lombo-aortique. La dose totale est de 45 à 50 Gy, avec 5 fractions hebdomadaires de 1,8 à 2 Gy pendant au minimum 5 semaines.

- 5.3.2 - Curiethérapie

La curiethérapie vaginale postopératoire est effectuée préférentiellement à haut débit de dose.

Cette technique permet d'éviter une hospitalisation et les complications de décubitus. Un applicateur intra-vaginal est mis en place. L'irradiation dure quelques minutes et 2 à 4 séances (une par semaine) sont nécessaires. Cette irradiation est effectuée à l'aide d'un projecteur de source, il ne persiste pas de radioactivité résiduelle après la séance.

- 5.3.3 - Cas particulier des patientes inopérables

Certaines patientes ne sont pas opérables. Il leur est alors proposé un traitement par radiothérapie exclusive : irradiation externe suivant les modalités déjà indiquées complétée par une curiethérapie qui nécessite une hospitalisation de quelques jours.

- 5.4 - Chimiothérapie

En dehors des essais thérapeutiques, les protocoles couramment utilisés sont :

- L'association de carboplatine et de paclitaxel, toutes les 3 semaines, pour 4 à 6 cycles ;
- Cisplatine hebdomadaire concomitant à la radiothérapie ;
- Carboplatine hebdomadaire concomitant à la radiothérapie en cas d'insuffisance rénale ;
- Doxorubicine, paclitaxel hebdomadaire et gemcitabine.

- 5.5 - Hormonothérapie

En situation métastatique, une hormonothérapie peut être indiquée en cas de récepteurs hormonaux positifs :

- Lorsque la chimiothérapie n'est pas applicable,
- Ou en cas de maladie lentement évolutive.

Le traitement repose en 1ère ligne et en l'absence de contre-indication aux progestatifs (acetate de megestrol). En cas de contre-indication, les anti-estrogènes ou les anti-aromatases peuvent être utilisés.

- 5.6 - Immunothérapie

L'accès à l'immunothérapie dépend des remboursements par les instances et est amené à évoluer.

En situation adjuvante et en situation métastatique en première ligne : aucune indication en janvier 2022 en dehors d'essais cliniques.

En situation métastatique post platine :

- Bien qu'il y ait des résultats d'études montrant le bénéfice de la mono-immunothérapie (Dostarlimab, Pembrolizumab) principalement chez les patientes MMRd/MSI il n'y a aucun remboursement en France.
- La combinaison du pembrolizumab avec le lenvatinib a montré une efficacité supérieur à la chimiothérapie de 2 ligne quel que soit le statut MMR/MSI. L'association a obtenu une AMM dans cette indication (sans selection sur le statut MSI) et le traitement est en attente de remboursement en France.

- 6 - THÉRAPEUTIQUES

Les indications de traitements sont basées sur la classification FIGO 2009 et sur la classification pronostique de l'ESGO-ESTRO 2021.

- 6.1 - Stades localisés (I, II, III IVA sans résidu)

- 6.1.1 - Bas risque

Stade I et II : pole muté quel que soit le grade.

Stade IA : adénocarcinome endométroïde de bas grade sans invasion lymphovasculaire.

Standard :

Hystérectomie totale plus salpingo-ovariectomie bilatérale sans lymphadénectomie.

Option :

Ganglion sentinelle si atteinte myométriale.

Préservation ovarienne avec salpingectomie pour les patientes de < 45 ans, présentant un cancer type 1, stade IA, Bas Grade, si absence de mutation BRCA ou de syndrome de Lynch.

- 6.1.2 - Risque intermédiaire (intermédiaire bas)

Stade IA : endométrioïde* de haut grade sans invasion lympho-vasculaire.

Stade IA : endométrioïde P53 muté ou non endométrioïde sans atteinte du myomètre.

Stade IB : endométrioïde* de bas grade sans atteinte lymphovasculaire.

* sans mutation de Pole

Standard :

Hystérectomie totale plus salpingo- ovariectomie bilatérale.

Ganglion sentinelle avec détection bilatérale.

- 6.1.3 - Risque intermédiaire-élevé

Stade I A et IB : endométrioïde* de haut grade ou invasion lympho-vasculaire.

Stade II : endométrioïde* quel que soit le grade.

* sans mutation de Pole

Standard

Hystérectomie totale plus annexectomie bilatérale.

Lymphadenectomie pelvienne et lomboaortique.

Option

Ganglion sentinelle avec détection bilatérale à la place de la lymphadénectomie selon comorbidités

- 6.1.4 - Risque élevé

Stade IA : endométrioïde P53 muté ou non endométrioïde avec atteinte du myomètre

Stade IB et II : endométrioïde P53 muté ou non endométrioïde

Stade III et IVA quel que soit le type histologique et les caractéristiques moléculaires (pas assez de données pour Pole E muté)

Standard :

Hystérectomie totale plus annexectomie bilatérale

Lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique.

Omentectomie infra-colique (infra-gastrique réservée aux stades III) en cas de carcinome séreux, carcinosarcome et carcinome indifférencié.

Restadification :

En cas de découverte d'un carcinome à haut risque en post opératoire :

- Discussion en RCP spécialisée
- Evaluation du risque d'atteinte ganglionnaire avec la réalisation d'un PET scanner dans un délai minimum de 4 à 6 semaines en post-opératoire (en raison du risque de faux positifs) ou à défaut d'un scanner TAP si non réalisé en pré opératoire
- Evaluation du risque chirurgical avec consultation oncogériatrique si patiente > 75 ans

En cas d'atteinte ganglionnaire sur le PET scanner : absence de reprise chirurgicale pour restadification.

En cas de bilan négatif et en l'absence de contre-indication chirurgical / anesthésique : indication à la réalisation d'un curage pelvien bilatéral et lomboaortique associé à une omentectomie et des biopsies péritonéales en cas de carcinome séreux, carcinosarcome et carcinome indifférencié.

- 6.1.5 - Cas particulier de la préservation utérine

Concerne les patientes atteintes d'hyperplasie atypique, néoplasie intraépithéliale ou carcinome type 1 grade 1 de stade IA sans envahissement myométrial, en l'absence de risque génétique, quel que soit le statut des récepteurs hormonaux.

Il faudra éliminer un envahissement myométrial et une atteinte annexielle par une IRM et éliminer une atteinte ganglionnaire par un PET scanner

Un curetage biopsique devra être réalisé pour le diagnostic histologique. Une relecture dans un centre spécialisé sera réalisée.

Les patientes seront informées qu'il ne s'agit pas d'une prise en charge standard et qu'elles devront par la suite bénéficier d'une hystérectomie.

Une déclaration des cas sera faite auprès du registre national Preferel

Les patientes seront adressées en consultation dans un centre de préservation de la fertilité

Prise en charge thérapeutique :

- Chirurgie : résection hystéroscopique qui doit être macroscopiquement complète en cas de lésion polypoïde et qui peut être incomplète en cas d'atteinte diffuse de la cavité.
- Traitement complémentaire : progestatif oral (400-600mg/j d'acétate de medroxyprogesterone ou 160-320mg/j d'acétate de megestrol) ou DIU au levonogestrel avec ou sans agoniste de la GnRH.

Surveillance : contrôle hystéroscopique avec réalisation de biopsies à 3 mois puis 6 mois

Grossesse : autorisée et encouragée à partir de 6 mois de traitement en cas de rémission complète des lésions. Une stimulation ovarienne n'est pas contre indiquée.

Une hystérectomie et salpingectomie +/- ovariectomie bilatérale (cf préservation ovarienne) sera réalisée en cas de progression ou de non rémission à 1 an ou après accomplissement ou abandon du projet de grossesse.

- 6.1.6 - Traitements complémentaires en fonction de la stadification :

Recommandations ESGO- ESTRO 2021

	TRAITEMENT ADJUVANT	
	STANDARD	A DISCUTER/OPTIONS
BAS RISQUE	Aucun	
RISQUE INTERMEDIAIRE	Curiethérapie vaginale	- Aucun, notamment <60 ans) - RTE ou CT si p53mut ou type 2
INTERMEDIAIRE HAUT	pNO Curiethérapie vaginale	- RTE si LVSI+ et stade II - CT notamment si HG et/ou LVSI+ - Aucun
	pNx RTE	- CT notamment si HG et/ou LVSI+ - Curiethérapie seule si HG avec LVSI-, stade II grade 1
HAUT RISQUE	RTE + chimiothérapie Concomitante ou séquentielle	Chimiothérapie seule

a) Bas Risque

Stade I et II : Pole muté quel que soit le grade .

Stade IA : Adénocarcinome endométroïde de bas grade sans invasion lymphovasculaire.

Standard : surveillance.

b) Risque intermédiaire (intermédiaire bas)

Stade IA : endométroïde* de haut grade sans invasion lympho-vasculaire.

Stade IA : endométroïde P53 muté ou non endométroïde sans atteinte du myomètre.

Stade IB : endométroïde* de bas grade sans atteinte lymphovasculaire.

* sans mutation de Pole

Standard : curiethérapie.

Option : pas de curiethérapie si patiente <60 ans.

Chimiothérapie ou radiothérapie externe si p53 muté ou non endométroïde (option non privilégiée, bénéfice incertain).

c) Risque intermédiaire haut

Stade I A et IB : endométroïde* de haut grade ou invasion lympho-vasculaire.

Stade II : endométroïde* quel que soit le grade.

* sans mutation de Pole

Standard :

Si lymphadénectomie négative : curiethérapie.

Si lymphadénectomie positive : radiothérapie + curiethérapie + chimiothérapie (cf Haut Risque).

Si lymphadénectomie non réalisée :

- si embolies + : radiothérapie + curiethérapie,
- si embolies - : curiethérapie.

Option : la chimiothérapie peut être discutée au cas par cas si haut grade et présence de nombreux embolies lymphovasculaires.

d) Haut risque

Stade IA : endométroïde P53 muté ou non endométroïde avec atteinte du myomètre.

Stade IB et II : endométroïde P53 muté ou non endométroïde.

Stade III et IVA quel que soit le type histologique et les caractéristiques moléculaires (données insuffisantes concernant Pole E muté pour changer les pratiques).

Standard :

Radiothérapie et chimiothérapie en alternance et/ou en concomitance.

NB : Radio-CT concomitante selon le schéma de l'essai Portec 3 à envisager pour les stades III sévères : Chimiothérapie concomitante à la radiothérapie et séquentielle (suite résultats

essai PORTEC-3 : cisplatine 50 mg/m² semaines 1 et 4 de la radiothérapie puis 4 cycles de carboplatine AUC 5 taxol 175 mg/m² toutes les 3 semaines).

Cas particulier du carcinome endométrioïde bas grade synchrone de l'endomètre et de l'ovaire :

En cas de carcinome endométrioïde de bas grade de l'endomètre envahissant superficiellement le myomètre, LVSI- associé de façon synchrone à un carcinome endométrioïde de bas grade de l'ovaire pT1a et sans autre métastase, on peut proposer une surveillance.

- 6.2 - Stades avancés (III et IVA avec résidu tumoral), stade IVB ou récidivants

La prise en charge doit être discutée en RCP.

- 6.2.1 - Les grands principes

a) Chirurgie

Chirurgie de réduction tumorale : peut être envisagée uniquement si l'absence de maladie résiduelle macroscopique est un objectif atteignable.

L'exentération pelvienne est à discuter en cas de stade IIIA ou de récurrence locale après irradiation, si elle peut être réalisée en marges saines.

Une chirurgie palliative peut être proposée au cas par cas à visée symptomatique (saignement, occlusion...).

Le type histologique n'est pas un critère de décision pour la chirurgie.

En cas de risque chirurgical élevé ou de chirurgie complexe il pourra être discuté un traitement par chimiothérapie / radiothérapie avec une chirurgie secondaire en cas de réponse rendant la lésion accessible à une chirurgie complète.

b) Radiothérapie

Rechute vaginale isolée après cancer de l'endomètre traité par chirurgie seule : une radiothérapie de rattrapage à visée curative est indiquée.

Rechute vaginale ou ganglionnaire pelvienne.

Rechutes locorégionales plus étendues : la chimiothérapie ou la chirurgie peuvent être discutées avant la radiothérapie de rattrapage.

Chez les patientes déjà irradiées, la ré-irradiation doit être discutée au cas par cas.

En cas de saignements ou de récurrence ganglionnaire douloureuse, la radiothérapie palliative à visée symptomatique est indiquée.

En cas de contre-indication chirurgicale ou de tumeur non résécable, la radiothérapie est indiquée (radiothérapie externe +/- curiethérapie).

c) Traitements systémiques

L'hormonothérapie est indiquée dans les cancers de l'endomètre, de type endométrioïde, avancés ou récidivants excepté pour les stades III avec chirurgie complète.

L'hormonothérapie peut être proposée en cas d'expression en immunohistochimie des récepteurs à l'œstrogène et/ou à la progestérone.

Une biopsie au moment de la récurrence peut être discutée pour rechercher une expression des récepteurs hormonaux.

L'hormonothérapie doit être privilégiée en cas de tumeur de lente évolutivité.

L'hormonothérapie de première intention l'acétate de megestrol (MEGACE) par voie orale à la dose de 160 mg/j ; en deuxième intention : inhibiteur de l'aromatase, anti-oestrogène

- 6.2.2 - Stades IVA

Standard :

Radiothérapie externe pelvienne (45 Gy) puis curiethérapie utéro-vaginale si techniquement réalisable.

Option :

Chimiothérapie concomitante (cisplatine 40 mg/m² hebdomadaire) plus Chimiothérapie adjuvante selon le schéma Portec 3.

Exentération pelvienne en cas d'échec de l'irradiation si elle peut être réalisée en marges saines.

- 6.2.3 - Stades métastatiques (stades IVB) :

a) Chirurgie

Si une chirurgie sans résidu tumoral est possible.

Pour les patientes oligométastatiques ou en récurrence ganglionnaire rétropéritonéale isolée, la résection chirurgicale est une option.

En cas d'atteinte inguinale isolée, une adénectomie complémentaire adaptée à l'extension locorégionale est recommandée.

b) Radiothérapie

La radiothérapie externe pelvienne (45 Gy ou symptomatique) peut être proposée.

c) Traitements systémiques

La chimiothérapie :

La chimiothérapie de première ligne recommandée est l'association du PACLITAXEL 175 mg/m² au CARBOPLATINE AUC 5 pour 6 cycles (J1J21).

Il n'y a pas de standard de chimiothérapie en 2^{ème} ligne et plus (Doxorubicine, Doxorubicine liposomale, paclitaxel hebdomadaire, gemcitabine).

L'immunothérapie :

L'accès à l'immunothérapie dépend des remboursements par les instances et est amené à changer.

En situation métastatique en première ligne : aucune indication en janvier 2022 en dehors d'essais cliniques.

En situation métastatique post platine :

- Bien qu'il y ait des résultats d'études montrant le bénéfice de la mono-immunothérapie (Dostarlimab, Pembrolizumab) principalement chez les patientes MMRd/MSI il n'y a aucun remboursement en France.
- La combinaison du pembrolizumab avec le lenvatinib a montré une efficacité supérieure à la chimiothérapie de 2^{ème} ligne quel que soit le statut MMR/MSI. L'association a une AMM dans cette indication qlq soit le profil MSI et la combinaison est en attente de remboursement en France.

Les essais cliniques doivent être privilégiés.

L'hormonothérapie est une option, en cas de tumeur de type endométrioidé de grade I ou II, d'évolutivité lente, et en cas d'expression des récepteurs à l'œstrogène ou à la progestérone

- 7 - SURVEILLANCE ET PRISE EN CHARGE POST THERAPEUTIQUE

Selon les référentiels ESMO 2021/2022

- 7.1 - Buts de la surveillance

Prise en charge globale de la patiente assurer le soutien psychologique des malades traitées.

Evaluer les complications du traitement.

Prendre en charge l'effet et les complications de la maladie et des traitements afin d'améliorer la qualité de vie, promouvoir l'hygiène de vie.

Dépister les rechutes de la maladie.

- 7.2 - Rythme de la surveillance

Un examen tous les 6 mois pendant 2 ans puis annuel jusqu'à 5 ans pour les tumeurs de faible risque et risque intermédiaire.

Un examen tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans pour les tumeurs de risque intermédiaire haut et de haut risque.

- 7.3 - Moyens de la surveillance

Standard :

Surveillance clinique par un examen général et gynécologique (examen au spéculum et touchers pelviens).

Aucun examen complémentaire systématique n'est recommandé, en l'absence de symptomatologie clinique ou en dehors d'une surveillance spécifique (essai thérapeutique).

En particulier, l'utilisation des marqueurs biologiques doit être évitée lors de la surveillance.

L'examen initial, 4 à 6 mois après la fin du traitement, sera réalisé par le praticien ayant la responsabilité du traitement.

Les examens suivants seront assurés selon le choix de la patiente.

Une prise en charge « de proximité » doit, toutefois, être privilégiée et rapidement proposée, par une surveillance alternée, par exemple.

Options :

Dans le groupe de haut risque particulièrement en cas d'atteinte ganglionnaire : possibilité d'inclure des examens paracliniques (scanner ou petscanner) dans la surveillance.

Devant des signes d'appels spécifiques : examens para cliniques adaptés à la recherche d'une éventuelle rechute.

Dans tous les cas, une communication régulière réciproque des informations doit être instituée entre le praticien ayant pris en charge le traitement et le ou les praticiens assurant la surveillance. (Standard)

- 7.4 - Traitement hormonal substitutif

THS systémique : Il n'y a pas de contre-indication à l'utilisation d'un traitement substitutif par œstrogène seul chez les femmes de moins de 50 ans au titre de traitement de la ménopause secondaire à l'ovariectomie bilatérale. Après 50 ans, les indications, contre-indications et précautions d'utilisation sont les mêmes que celle de la population générale.

Nb : précaution en cas de cancer endométroïde de bas grade (adénocarcinome et sarcome)

Traitement oestrogénique local : "Pour ce qui concerne l'utilisation locale du promestriène ou diéthoxyde d'œstradiol (Colpotrophine®), il n'a pas été observé d'effet hormonal systémique sur les organes oestrogéno-sensibles situés à distance du vagin. En revanche, l'œstriol en crème ou ovules (Physiogine®, Trophicrème®) administré localement est très bien absorbé. Les œstrogènes prescrits par voie vaginale ont les mêmes effets que par voie orale ou transcutanée."

- 8 - ANNEXES

ANNEXE 1 : Classification OMS 2020

WHO classification of tumours of the uterine corpus

Endometrial epithelial tumours and precursors

- Endometrial hyperplasia without atypia
- 8380/2 Atypical hyperplasia of the endometrium
- 8380/3 Endometrioid adenocarcinoma NOS
 - POLE-ultramutated endometrioid carcinoma
 - Mismatch repair-deficient endometrioid carcinoma
 - p53-mutant endometrioid carcinoma
 - No specific molecular profile (NSMP) endometrioid carcinoma
- 8441/3 Serous carcinoma NOS
- 8310/3 Clear cell adenocarcinoma NOS
- 8020/3 Carcinoma, undifferentiated, NOS
- 8323/3 Mixed cell adenocarcinoma
- 9110/3 Mesonephric adenocarcinoma
- 8070/3 Squamous cell carcinoma NOS
- 8144/3 Mucinous carcinoma, intestinal type
- 9111/3* Mesonephric-like adenocarcinoma
- 8980/3 Carcinosarcoma NOS

Tumour-like lesions

- Endometrial polyp
- Endometrial metaplasia
- Arias-Stella reaction

Mesenchymal tumours specific to the uterus

- 8890/0 Leiomyoma NOS
- 8890/0 Lipoleiomyoma
- 8890/0 Leiomyoma, apoplectic
- 8890/0 Leiomyoma, hydropic
- 8890/0 Dissecting leiomyoma
- 8892/0 Cellular leiomyoma
- 8896/0 Myxoid leiomyoma
- 8891/0 Epithelioid leiomyoma
- 8893/0 Symplastic leiomyoma
- 8890/1 Leiomyomatosis NOS
- 8890/1 Intravenous leiomyomatosis

- 8897/1 Smooth muscle tumour of uncertain malignant potential
- 8891/1* Epithelioid smooth muscle tumour of uncertain malignant potential
- 8896/1* Myxoid smooth muscle tumour of uncertain malignant potential
- Spindle smooth muscle tumour of uncertain malignant potential
- 8898/1 Metastasizing leiomyoma
- 8890/3 Leiomyosarcoma NOS
 - Spindle leiomyosarcoma
 - Epithelioid leiomyosarcoma
 - Myxoid leiomyosarcoma
- 8930/0 Endometrial stromal nodule
- 8931/3 Endometrial stromal sarcoma, low grade
- 8930/3 Endometrial stromal sarcoma, high grade
- 8805/3 Undifferentiated sarcoma
- 8590/1 Uterine tumour resembling ovarian sex cord tumour
- 8714/0 Perivascular epithelioid tumour, benign
- 8714/3 Perivascular epithelioid tumour, malignant
- 8825/1 Inflammatory myofibroblastic tumour
 - Epithelioid myofibroblastic sarcoma

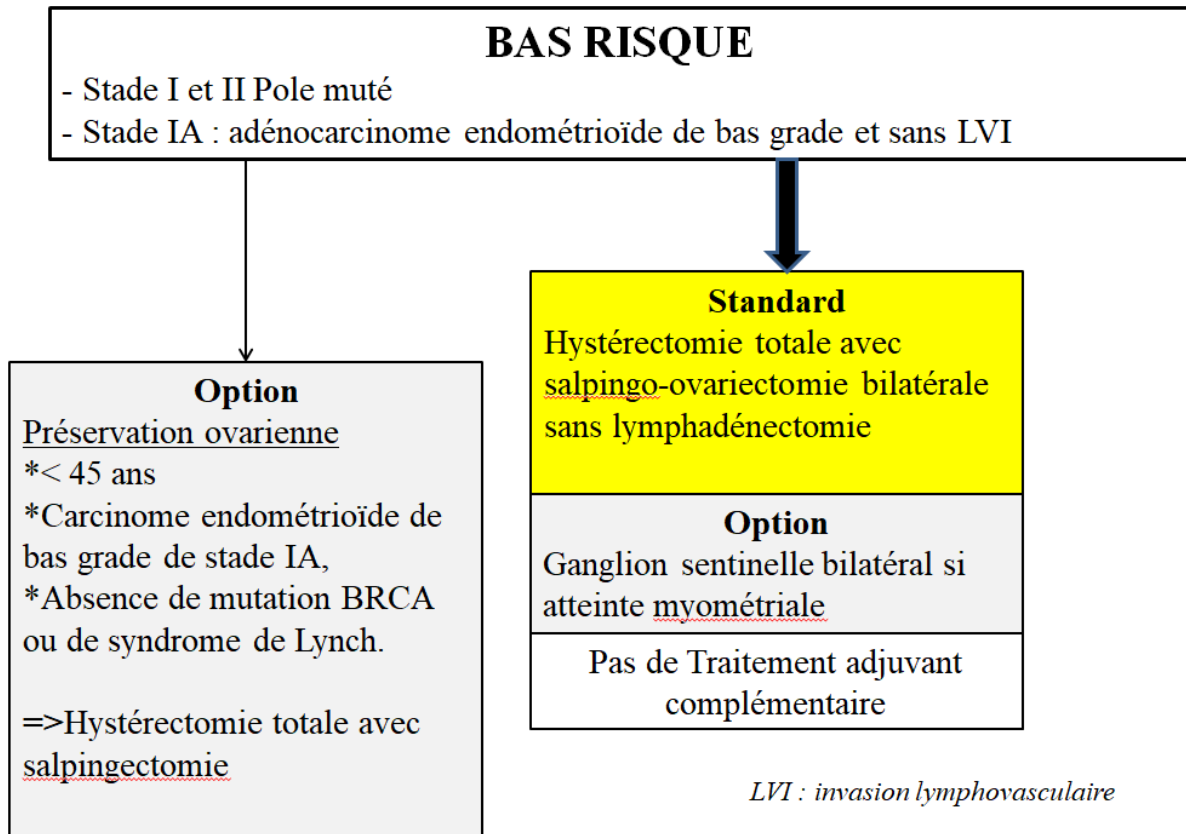
Mixed epithelial and mesenchymal tumours

- 8932/0 Adenomyoma NOS
- 8932/0 Atypical polypoid adenomyoma
- 8933/3 Adenosarcoma

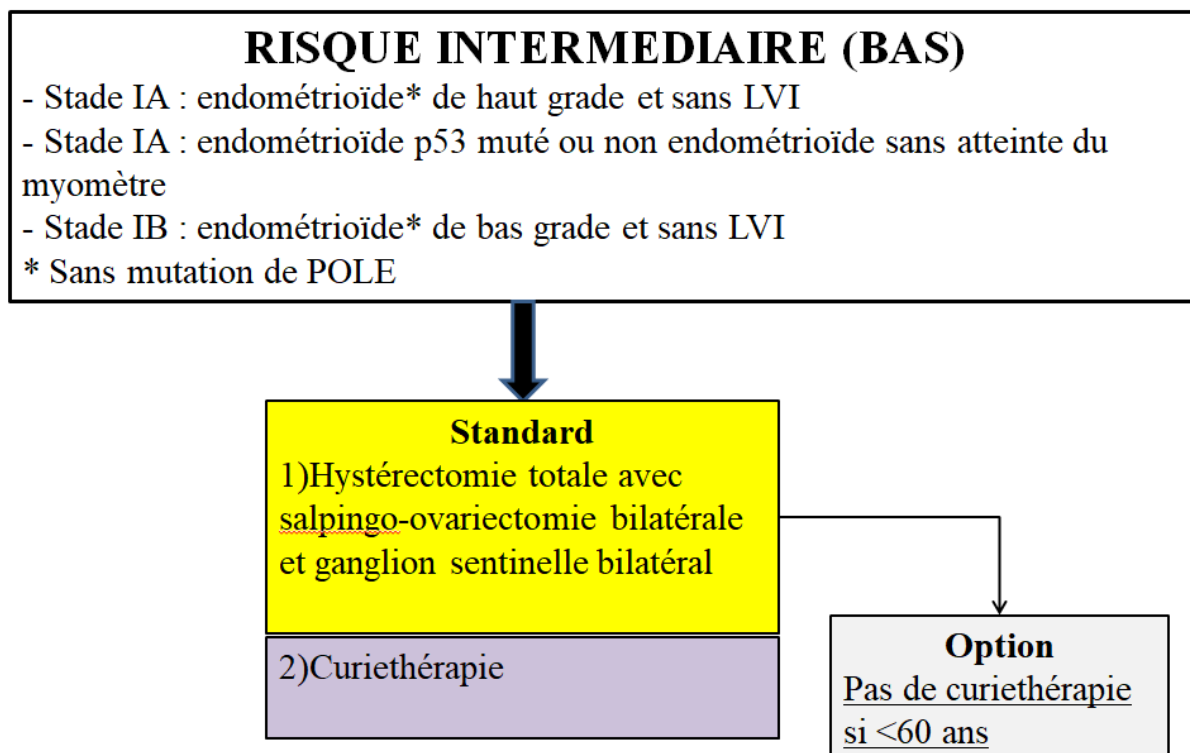
Miscellaneous tumours

- 9473/3 Primitive neuroectodermal tumour NOS
- 9064/3 Germ cell tumour NOS
- 9071/3 Yolk sac tumour NOS
- 9080/0 Mature teratoma NOS
- 9080/3 Immature teratoma NOS

ANNEXE 2 : Arbre décisionnel pour le bas risque

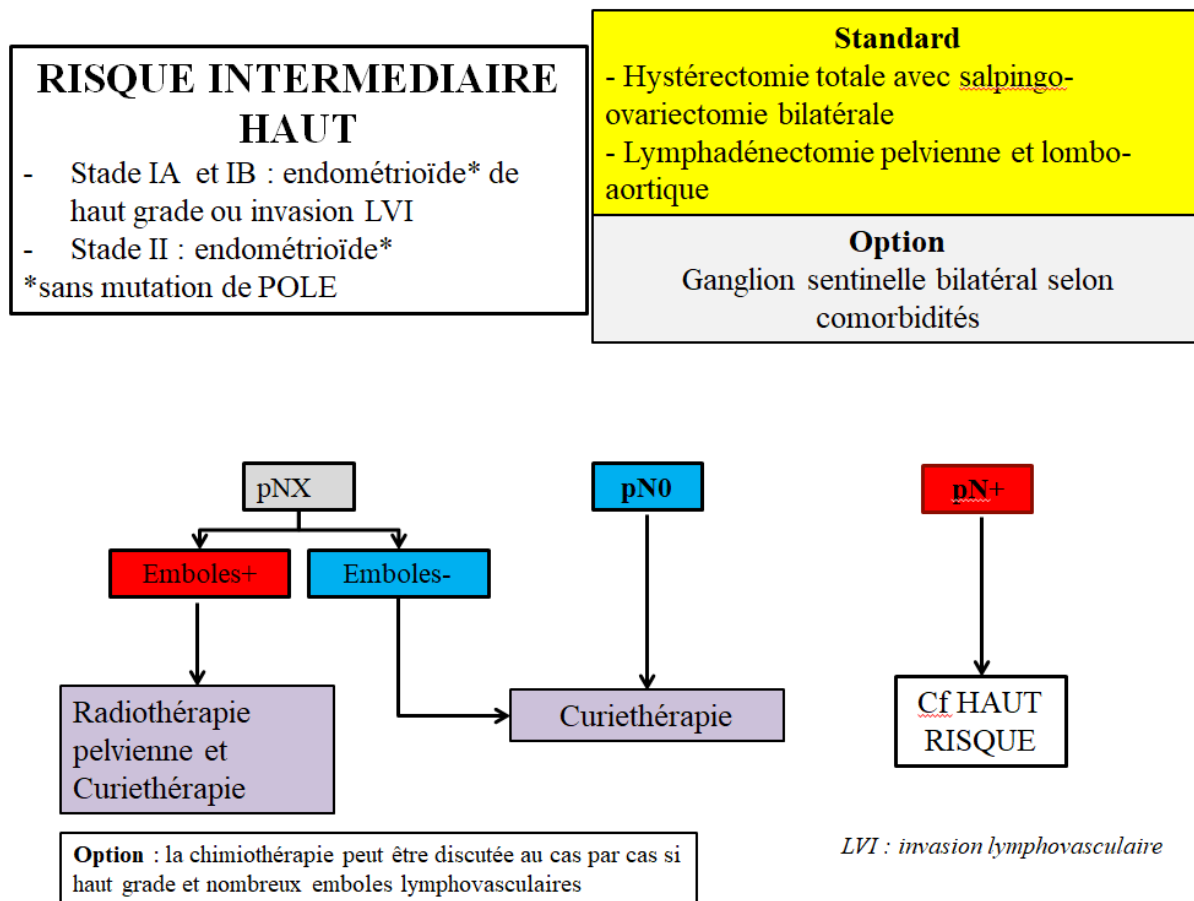


ANNEXE 3 : Arbre décisionnel pour le risque intermédiaire bas

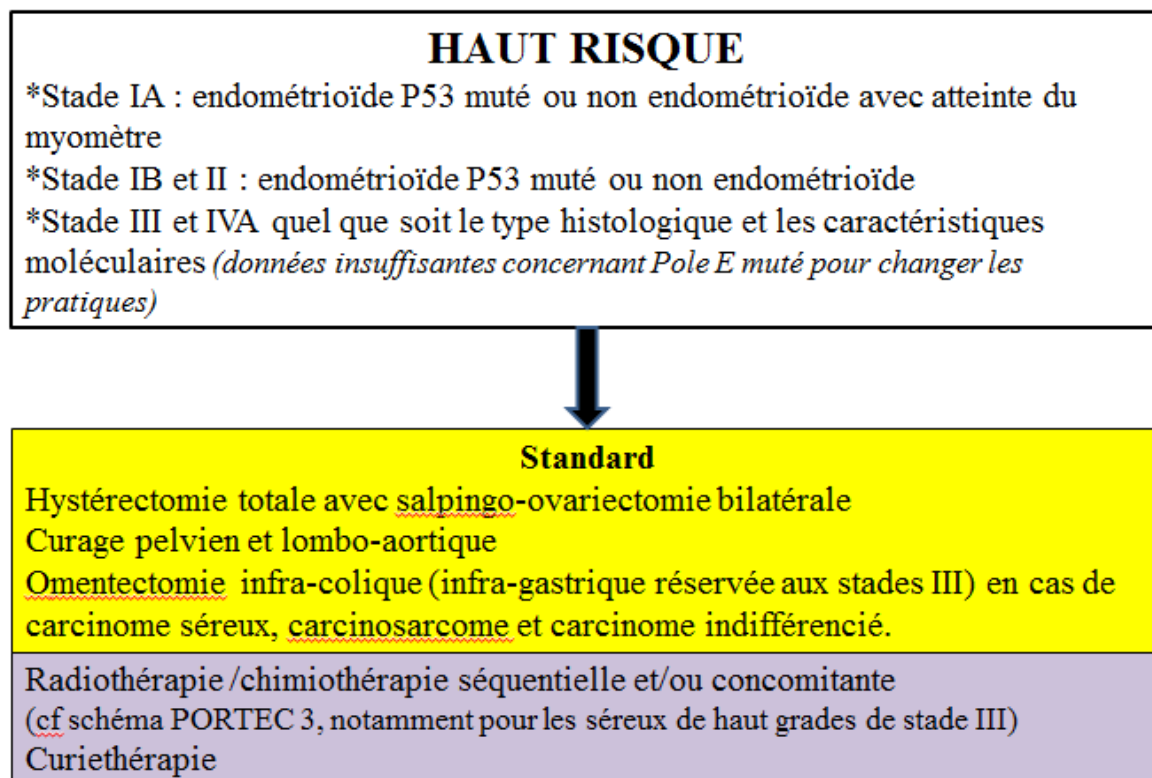


LVI : invasion lymphovasculaire

ANNEXE 4 : Arbre décisionnel pour le risque intermédiaire élevé



ANNEXE 5 : Arbre décisionnel pour le risque élevé



ANNEXE 6 : Préservation utérine

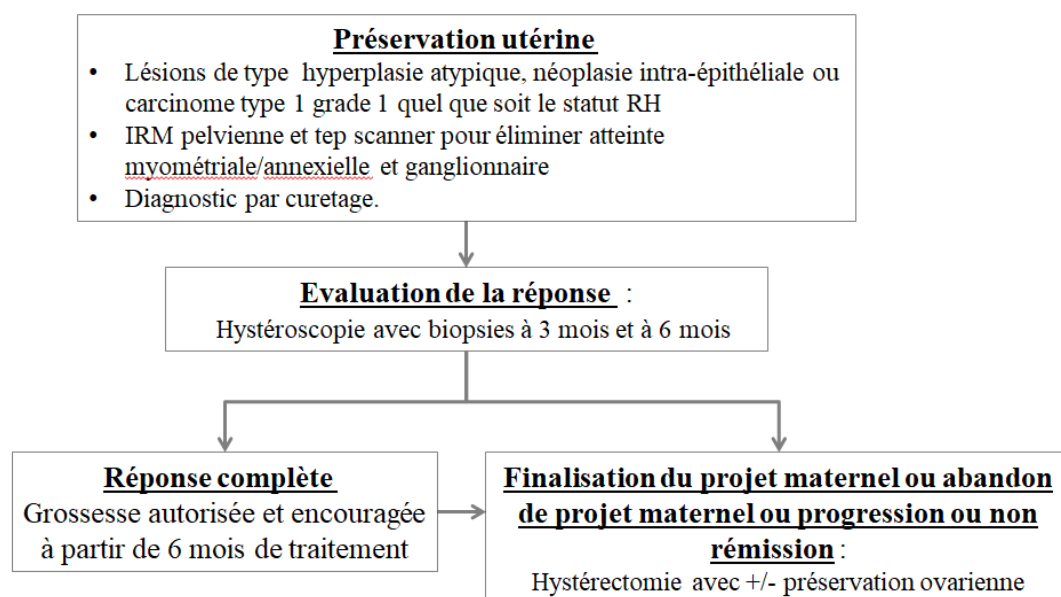
Doit être discuté en RCP de recours, et la prise en charge se fera exclusivement en centre ayant une expérience de cette attitude thérapeutique.

Les patientes doivent être informées qu'il ne s'agit pas d'une prise en charge standard, et qu'elles devront par la suite bénéficier d'une hystérectomie. Une déclaration des cas sera faite auprès du registre national Preferel.

Les patientes seront adressées en consultation dans un centre de préservation de la fertilité

Prise en charge thérapeutique :

- Chirurgie : résection hystéroscopique qui doit être macroscopiquement complète en cas de lésion polypoïde et qui peut être incomplète en cas d'atteinte diffuse de la cavité.
- Traitement complémentaire : progestatif oral (400-600mg/j d'acétate de medroxyprogesterone ou 160-320mg/j d'acétate de megestrol) ou DIU au levonogestrel avec ou sans agoniste de la GnRH



ANNEXE 7 : Protocoles de chimiothérapie

Carboplatine AUC 5 Paclitaxel 175 mg/m² , J1=J22

Doxorubicine 60 mg/m², J1=J22

Doxorubicine liposomale 40 mg/m², J1=J29

Paclitaxel 80 mg/m², J1, J8, J15, J1=J29

Gemcitabine 1000 mg/m² , J1, J8, J15, J1=J29

Schéma PORTEC-3 : cisplatine 50 mg/m² semaines 1 et 4 de la radiothérapie puis 4 cycles de carboplatine AUC 5 taxol 175 mg/m² toutes les 3 semaines