Acquis et controverses

Traitement interdisciplinaire du cancer de l'endomètre

Konstantinos Nirgianakis[b], Urban Novak[a, c], Michael D. Mueller[b, c]

[a] Klinik und Poliklinik für Medizinische Onkologie, Inselspital, Bern; [b] Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Inselspital, Bern
[c] Brust- und Gynäkologisches Tumorzentrum, Inselspital, Bern

Introduction

Le cancer de l'endomètre représente la tumeur gynécologique la plus fréquente et la sixième tumeur maligne la plus fréquente à l'échelle mondiale. L'incidence annuelle en Europe de l'Ouest est de 21,6 sur 100 000. La maladie est souvent diagnostiquée dans ses stades précoces, se limitant à l'utérus, et chez les femmes ménopausées en raison de saignements vaginaux. Avant la ménopause, la maladie peut se manifester par des changements de l'intensité et de la fréquence des règles.

Le cancer de l'endomètre se subdivise en deux catégories: le cancer de l'endomètre de type I et le cancer de l'endomètre de type II. Le premier est le plus fréquent, avec 80% des cas, se développe à partir d'hyperplasies endométriales atypiques et correspond sur le plan histologique à des adénocarcinomes endométriaux. Le second type évolue de manière plus agressive et comprend des carcinomes à cellules claires et séreux, ainsi que des carcinosarcomes. Pour les cancers de type II, l'âge moyen de la pose du diagnostic était jusqu'à présent considéré comme étant plus élevé que celui du type I. Une étude prospective menée chez plus d'un million de Norvégiennes et qui incluait 992 cancers de type II n'a cependant mis en évidence aucune différence à ce niveau (âge moyen de 65 ans dans les deux groupes).

En raison de l'œstrogéno-dépendance du cancer de type I, les situations suivantes sont considérées comme des facteurs de risque: prises d'œstrogènes au long cours sans protection progestative, syndrome métabolique avec obésité, ménarche précoce, ménopause tardive, traitements par tamoxifène ainsi que taux élevés d'œstrogènes (par ex. en cas de syndrome des ovaires polykystiques). L'hypertension artérielle et le diabète sucré comptent eux aussi parmi les facteurs de risque. L'obésité, quant à elle, semble être également un facteur de risque pour le cancer de type II. Par ailleurs, le cancer de l'endomètre se manifeste chez 40 à 60% des patientes atteintes du syndrome de Lynch et chez 5 à 10% des patientes atteintes du syndrome de Cowden.

A l'inverse, la contraception hormonale fait baisser le risque de cancer de l'endomètre d'environ 50%. Le tabagisme semble également être un facteur de protection, ce qui s'explique par son effet stimulant sur le métabolisme hépatique des œstrogènes. D'autres facteurs de protection sont un âge avancé lors du dernier accouchement ainsi que la consommation de café et de thé.

Konstantinos Nirgianakis

Stadification et estimation des risques

Depuis 2009, la stadification s'effectue d'après la version actualisée de la classification FIGO des stades (tab. 1). Par rapport à l'ancienne classification de 1988, sur laquelle l'évidence thérapeutique actuelle se base très largement, la cytologie intrapéritonéale positive est mise de côté, les subdivisions du stade I ont été réduites et le stade III voit la création d'une distinction entre une atteinte des ganglions lymphatiques pelviens ou paraaortiques. Ces ajustements ont permis d'améliorer la pertinence pronostique de la nouvelle division des stades: la survie à 5 ans est d'environ 90% pour le

stade IA, 78% pour le stade IB et tombe à 57% pour le stade IIIC1 et 49% pour le stade IIIC2 (atteinte des ganglions lymphatiques para-aortiques).

Tableau 1: Subdivisions des stades du cancer de l'endomètre selon la classification FIGO 2009.

Stade I	Tumeur se limitant à l'utérus
IA	Aucune infiltration du myomètre ou infiltration inférieure à 50%
IB	Infiltration du myomètre >50%
Stade II	Atteinte du stroma du col utérin
Stade III	Propagation au-delà de l'utérus
IIIA	Couche séreuse de l'utérus et/ou annexes
IIIB	Vagin et/ou paramètres
IIIC	Ganglions pelviens et/ou para-aortiques
IIIC1	Atteinte pelvienne
IIIC2	Atteinte para-aortique avec ou sans atteinte des ganglions pelviens
Stade IV	Atteintes d'organes non génitaux et/ou métastases à distance
IVA	Infiltration de la muqueuse vésicale et/ou intestinale
IVB	Propagation à la cavité abdominale, aux ganglions inguinaux, ou métastases à distance

Tableau 2: Groupes de risque du stade I.

Faible	FIGO 1A, G1 et G2, type endométrioïde
Moyen	FIGO 1A, G3, type endométrioïde FIGO 1B, G1 et G2, type endométrioïde
Elevé	FIGO 1B, G3, type endométrioïde FIGO 1A ou 1B, type non endométrioïde

Au stade I, on définit trois groupes de risque en fonction du degré de maturation histologique (G1–3) et de l'histologie (type endométrioïde vs type non endométrioïde) (tab. 2).

Une analyse moléculaire de grande envergure publiée en 2013 et portant sur 373 cancers de l'endomètre a identifié quatre sous-types de cancer au pronostic différent. Cela pourrait à l'avenir entraîner une nouvelle classification susceptible de modifier l'approche thérapeutique dans le cadre de la prise en charge du cancer de l'endomètre.

Chirurgie

Désir d'enfant

En cas de fort désir d'enfant et de carcinome endométrioïde bien différencié de stade T1a, il est possible d'envisager un traitement de préservation de la fertilité si l'hystéroscopie a permis d'établir l'absence de carcinome résiduel *in utero*. Il est nécessaire d'exclure une infiltration du myomètre ainsi qu'une métastatisation ovarienne au moyen d'une échographie transvaginale, d'une IRM et d'une laparoscopie. Les patientes doivent être informées d'une probabilité plus élevée de récidive, de la possibilité de progression et de la nécessité d'un suivi étroit. Un traitement progestatif oral continu par acétate de médroxyprogestérone à 200 mg/jour est le traitement de choix. Un contrôle par échographie transvaginale, hystéroscopie et biopsie endométriale doit être effectué chaque trimestre. Une grossesse ne peut

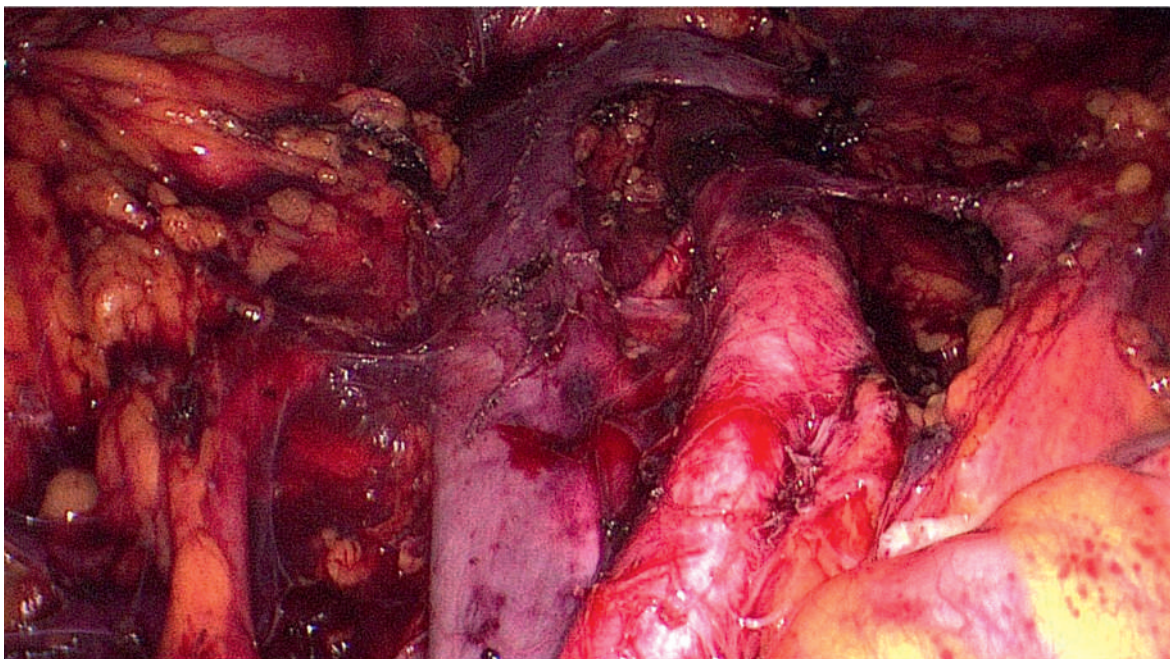

Figure 1: Structures anatomiques après lymphadénectomie pelvienne par voie laparoscopique.

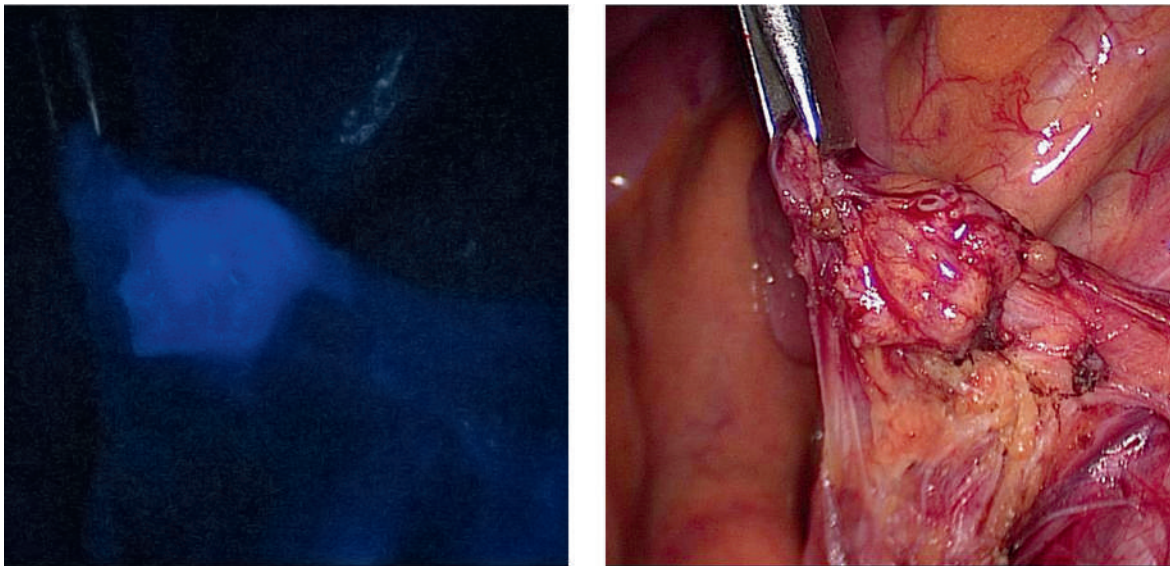

Figure 2: Ganglions sentinelles marqués au vert d'indocyanine au niveau de la fosse iliaque droite.

être envisagée qu'après une nouvelle stadification sans découverte d'anomalies, le cas échéant par procréation médicalement assistée, afin de réduire au maximum le délai avant la grossesse. Une fois le désir d'enfant devenu réalité, un traitement chirurgical adapté au stade est nécessaire en raison du risque élevé de récidive.

Laparotomie vs laparoscopie

En dehors des cas de fort désir d'enfant et de situation à haut risque associé à une opérabilité limitée, le traitement primaire est chirurgical. La stadification chirurgicale systématique se compose d'une hystérectomie, d'une annexectomie bilatérale et, en fonction du stade et/ou de l'histologie, d'une lymphadénectomie pelvienne et para-aortique. Dans de rares cas, une omentectomie est également indiquée. Pour le cancer de l'endomètre, la stadification était habituellement réalisée par laparotomie. Cependant, ces dernières années, différentes études ont comparé la stadification par laparotomie avec celle réalisée par laparoscopie. Dans la mesure où les avantages incontestables du procédé laparoscopique (moins de complications et une durée d'hospitalisation réduite), comparé à la chirurgie ouverte classique, ont été prouvés dans des études randomisées et des méta-analyses avec les mêmes taux de récidive et de survie à 5 ans, l'intervention chirurgicale standard devrait aujourd'hui s'effectuer par voie laparoscopique (fig. 1). En ce qui concerne la chirurgie robot-assistée, aucune étude susceptible de démontrer son avantage par rapport à la laparoscopie dans la prise en charge opératoire du cancer de l'endomètre n'a jusqu'à présent été publiée.

Lymphadénectomie: pour ou contre?

Une question centrale mais controversée est celle du moment propice à la réalisation d'une lymphadénectomie et de son étendue. Deux études multicentriques randomisées, qui présentent néanmoins d'importantes lacunes de conception, n'ont mis en évidence aucun avantage de survie pour la lymphadénectomie pelvienne seule. Les données relatives à la pertinence de la lymphadénectomie pelvienne et para-aortique systématique sont peu nombreuses; il n'existe aucune étude prospective randomisée. Une étude de cohorte rétrospective a montré que les patientes présentant un risque moyen ou élevé de récidive et chez qui une lymphadénectomie pelvienne et para-aortique avait été réalisée affichaient une meilleure espérance de vie que celles ayant subi une lymphadénectomie pelvienne seule. Cet avantage n'a pas été établi pour les patientes à risque faible.

Même si l'effet thérapeutique direct de la lymphadénectomie reste discuté, il est généralement admis qu'elle aide à évaluer le pronostic et à choisir le traitement adjuvant. Si les ganglions lymphatiques sont normaux, le traitement adjuvant peut être délaissé, ce qui permet d'éviter une toxicité inutile.

Etant donné qu'une lymphadénectomie augmente la morbidité aussi bien opératoire que postopératoire, celle-ci ne doit être réalisée qu'en cas de forte probabilité d'atteinte des ganglions lymphatiques. Une étude de cohorte prospective a montré que, chez les patientes présentant un risque moyen ou élevé, les ganglions lymphatiques pelviens étaient atteints dans 17% des cas et les ganglions lymphatiques para-aortiques dans 12% des cas. Chez les patientes présentant une atteinte des ganglions lymphatiques pelviens, 55% présentaient éga-

lement une atteinte para-aortique. En outre, 3% des patientes présentant des ganglions lymphatiques pelviens négatifs affichaient des ganglions para-aortiques positifs. Singulièrement, pour la plupart des patientes présentant une atteinte des ganglions lymphatiques para-aortiques, l'atteinte se situait entre les vaisseaux rénaux et l'artère mésentérique inférieure. En cas de risque moyen ou élevé de récidive (pT1b, pT1a G3 et toutes les histologies non endométrioïdes), il est ainsi généralement recommandé de réaliser une lymphadénectomie pelvienne et para-aortique. A l'inverse, en cas de faible risque de récidive (pT1a G1–2), la probabilité d'atteinte cancéreuse des ganglions lymphatiques s'avère si faible (3–5%) qu'il convient de renoncer à la réalisation d'une lymphadénectomie.

Ganglions sentinelles

Comme mentionné précédemment, une lymphadénectomie est associée à une morbidité aussi bien intra-opératoire que postopératoire. En fonction des études, le risque de lymphœdème est estimé entre 5 et 38%. Afin de l'éviter, le concept des ganglions sentinelles fait actuellement l'objet de différentes études, même dans le cadre du cancer de l'endomètre. Une méta-analyse de 26 études regroupant 1101 exérèses des ganglions sentinelles a montré une sensibilité de 93% pour la mise en évidence de métastases ganglionnaires. A l'avenir, il est possible que le recours à la lymphadénectomie sentinelle, principalement au moyen de la technique ICG (utilisation de vert d'indocyanine), s'établisse comme référence dans le contexte du cancer de l'endomètre (fig. 2). A l'heure actuelle, cette procédure ne doit cependant être réalisée que dans le cadre d'études.

Une méta-analyse de 26 études regroupant 1101 exérèses des ganglions sentinelles a montré une sensibilité de 93% pour la mise en évidence de métastases ganglionnaires

Hystérectomie radicale et situation palliative

En cas d'invasion du stroma du col utérin (FIGO II), on considère que le risque d'atteinte paramétriale est aussi élevé que pour le cancer du col utérin; toutefois, les données actuelles ne le confirment pas. Il semble que l'invasion lymphovasculaire soit un meilleur indicateur d'une propagation paramétriale que l'invasion du stroma du col utérin. Ainsi, en cas de cancer de l'endomètre de classification FIGO II, une hystérectomie radicale n'est pas obligatoirement recommandée. En cas d'extension tumorale au niveau du vagin et/ou des paramètres (FIGO IIIB), on réalise une hystérectomie radicale étendue avec résection des paramètres et, si nécessaire, colpectomie. Pour les stades incurables et avancés, il est possible d'envisager une intervention chirurgicale (hystérectomie comme prophylaxie des saignements, résection maximale des grosses masses tumorales) dans un contexte palliatif.

Traitements adjuvants

Radiothérapie

La dernière méta-analyse de Cochrane a montré qu'en cas de cancer de l'endomètre de classification FIGO stade I à faible risque, la radiothérapie postopératoire percutanée n'apporte aucun bénéfice supplémentaire. Même si, en cas de risque moyen ou élevé, la radiothérapie externe (c.-à-d. percutanée) améliore le contrôle tumoral local, ceci ne permet pas de prolonger la survie. Pour le traitement du cancer de l'endomètre de stade précoce avec un risque moyen à élevé, il convient de privilégier la brachythérapie vaginale postopératoire par rapport à la radiothérapie externe, et ce en raison de la faible toxicité pour une efficacité similaire.

Chimiothérapie adjuvante combinée à la radiothérapie percutanée

Dans la situation à haut risque que représente le cancer de l'endomètre précoce, deux études n'ont montré aucune différence de survie entre la radiothérapie postopératoire percutanée et une chimiothérapie par cisplatine, cyclophosphamide et doxorubicine. A l'inverse, pour les stades tumoraux avancés (patientes FIGO III et patientes FIGO IV ayant reçu un bon traitement opératoire), la chimiothérapie de combinaison par doxorubicine et cisplatine est nettement supérieure à une radiothérapie de l'abdomen entier et améliore la survie de 25%.

Les données poolées portant sur 540 patientes ont révélé une réduction du risque de récidive et de décès ainsi qu'une meilleure survie spécifique à la maladie lorsque les patientes à haut risque recevaient un traitement combinant radio- et chimiothérapie (radiothérapie percutanée suivie de doxorubicine/cisplatine ou paclitaxel, carboplatine avec ou sans doxorubicine), par rapport à la radiothérapie percutanée seule. L'étude PORTEC-3, qui n'arrivera à son terme que dans quelques années, évalue de manière randomisée la radiothérapie percutanée par rapport à un traitement combinant radio- et chimiothérapie (radiothérapie percutanée plus cisplatine suivie de 4 cycles de carboplatine et paclitaxel). La radio-chimiothérapie combinée, que nous proposons actuellement à nos patientes à partir du stade IB avec constellation à haut risque, n'est pas appuyée par des études, mais se base sur des extrapo-

Correspondance:
Dr Konstantinos Nirgianakis
Universitätsklinik für
Frauenheilkunde
Inselspital Bern
CH-3010 Bern
kw.nirgianakis[at]gmail.com

lations rétrospectives. Par ailleurs, il convient de tenir compte du fait que, dans les études citées ici (y compris l'étude PORTEC-3), aucune lymphadénectomie systématique n'a été réalisée, ce qui porte atteinte à la pertinence et à l'extrapolation.

Récidives et traitements palliatifs

Les rechutes surviennent le plus souvent dans les 3 ans. Le spectre est vaste et s'étend des récidives vaginales isolées à nouveau curables par traitement local aux manifestations disséminées. Les tumeurs bien différenciées, les rechutes tardives et les métastases pulmonaires peuvent mieux être traitées, alors que les rechutes suite à une chimiothérapie adjuvante ont un pronostic défavorable. Comparativement aux autres tumeurs, il n'existe que peu de données portant sur ce contexte, notamment en ce qui concerne l'utilisation du temsirolimus ou du bévacizumab. Chez les patientes non traitées auparavant, les chimiothérapies à base de platine permettent d'atteindre des taux de réponse de 50%. Contrairement à l'idée communément admise, le cancer de l'endomètre est une entité chimiosensible. Les résultats de l'étude GOG 209, déjà communiqués, montrent que la double combinaison de carboplatine et de paclitaxel, pour une efficacité similaire, finira par remplacer les régimes TAP (cisplatine, doxorubicine et paclitaxel), plus souvent utilisés mais également plus toxiques.

Chez les patientes oligosymptomatiques, les hormonothérapies palliatives représentent une alternative courante et bien tolérée en cas de tumeurs bien différenciées positives aux récepteurs hormonaux. Les taux de réponse atteignent environ 30% et sont souvent de longue durée. Sont utilisés à cet effet l'acétate de médroxyprogestérone (Farlutal®), le tamoxifène et les inhibiteurs de l'aromatase létrozole et anastozole. Le tamoxifène s'avère un peu moins efficace, mais nettement meilleur que les inhibiteurs de l'aromatase.

L'essentiel pour la pratique

- L'incidence du cancer de l'endomètre est croissante.
- Chez les femmes ménopausées, il se remarque le plus souvent précocement par des saignements vaginaux.
- Plus de 70% des patientes se trouvent en stade I (FIGO) lors de la pose du diagnostic, ce qui est associé à une survie à 5 ans d'env. 90%.
- Le traitement chirurgical comporte une hystérectomie, une annexectomie bilatérale et, selon le stade et/ou l'histologie, une lymphadénectomie pelvienne et para-aortique.
- Le traitement adjuvant s'oriente en fonction de la classification du stade et du risque de récidive.

Disclosure statement
Authors Nirgianakis, Novak, Mueller have no conflicts of interest or financial ties to disclose.

Photo de couverture
© Guniita | Dreamstime.com