

CANCER DE L'ENDOMETRE

SIGNES, DIAGNOSTIC, TRAITEMENT

OBJECTIFS

1. Définir le cancer de l'endomètre
2. Décrire les métrorragies dans la forme type du cancer de l'endomètre
3. Décrire la technique et les résultats de l'échographie dans la forme type
4. Énoncer la classification de la FIGO dans le cancer de l'endomètre
5. Citer 4 pathologies à ne pas confondre avec un cancer de l'endomètre
6. Énumérer 5 facteurs de risque du cancer de l'endomètre
7. Énoncer les indications thérapeutiques au stade I de la FIGO

PLAN

I. GENERALITES

1. Définition
2. Intérêt
3. Histoire Naturelle

II. SIGNES

1. Type de description : adénocarcinome endométrioïde non compliquée de la femme ménopausée
2. Formes Cliniques

III. DIAGNOSTIC

1. Positif
2. Différentiel
3. Étiologique

IV. TRAITEMENT

1. Curatif
2. Préventif

CONCLUSION

I. GENERALITES

1. Définition

Le cancer de l'endomètre est défini comme une néoformation primitive maligne développée aux dépens de la muqueuse du corps utérin.

2. Intérêt

- Cancer **hormono-dépendant (rôle initiateur des œstrogènes, rôle protecteur de la progestérone)**.
- **Épidémiologie**
Fréquence de plus en plus élevée du fait de l'augmentation de l'espérance de vie et des facteurs de risque (obésité, diabète, HTA...)
 - France : 9/100000 femmes avec 6500 nvx cas / an
 - DOLO (MALI) : 3,4% et MEYE (GABON) : 5,3%
 - Sénégal : 1,3 / 100 000 – Curie : âge moyen 59 ans
- **Diagnostic**
Facilement évoqué car « **toute métrorragie chez une femme ménopausée est un cancer de l'endomètre jusqu'à preuve du contraire** ». Apport de l'échographie et de l'hystérocopie.
- **Pronostic**
Meilleur si Diagnostic et prise en charge précoces (Évolution lente)
- **Thérapeutique**
Chirurgie est la base du traitement. Radiothérapie, Multidisciplinarité.

3. Histoire naturelle

Le cancer de l'endomètre est un cancer hormono-dépendant (œstrogène = inducteur, progestérone = protecteur)

La séquence pathologique du cancer de l'endomètre passerait par les étapes suivantes : primum movens = hyperplasie simple (glandulo-kystique, polypoïde, adénomateuse légère), puis atypie précancéreuse (adénomateuse modérée, adénomateuse sévère), puis cancer de l'endomètre.

L'extension est d'abord locale (très lente) passant de carcinome in situ à carcinome invasif en surface (cavité, isthme, col) puis en profondeur pénétrant le myomètre. L'extension régionale se fait vers le vagin (10 -15%), les annexes (10%), le péritoine pelvien, la vessie et le recto sigmoïde.

L'atteinte lymphatique est tardive et est plus fréquente dans les formes isthmiques ou en cas d'invasion myométriale (3 voies de Le veuf et Godard).

Extension générale : rares (5%) touche en particulier : foie, péritoine, os, cerveau, poumons.

II. SIGNES

1. **Type de description : Adénocarcinome endométrioïde non compliqué de la femme ménopausée.**

1.1. CDD

- Fortuite (échographie, frottis de dépistage sur terrain à risque, histologie de la pièce opératoire)
- Signes évocateurs (métrorragies, hydorrhée)
- Complications (métastase révélatrice) : cystite, hématurie

1.2. Signes cliniques

• Signes fonctionnels

- **Métrorragies post ménopausiques** qui constituent un signe d'alarme : peu abondantes, faites de sang rouge ou noirâtre, indolores, irrégulières, répétées, spontanées ou provoquées par rapports sexuels
- Hydorrhée : écoulement séreux parfois rosé, fétide, tachant le linge
- Pyorrhée : leucorrhées purulentes nauséabondes en cas d'infection associée.
- Douleurs pelviennes à type de pesanteur : signe tardif

L'interrogatoire précisera :

- Âge,
- Durée ménopause,
- Antécédents,
- Prise médicamenteuse,
- Antécédents familiaux

• Signes généraux

- Obésité,
- HTA,
- Pâleur muqueuse,
- Bandelettes urinaire (glucosurie),
- Altération état général

• Signes physiques : souvent pauvres

- Spéculum adapté va permettre de savoir l'origine saignement, l'aspect du col utérin, l'existence d'un polype sentinelle.
- Toucher vaginal, on peut retrouver un utérus gros et mou (utérus qui n'a pas subi d'involution).

Paradoxalement on note la présence de signe d'imprégnation oestrogénique suspects sur ce terrain.

- On terminera l'examen par l'examen de tous les appareils et systèmes (TR, spléno-ganglionnaire, cardio-vasculaire...).

1.3. Signes Paracliniques

• Échographie

Technique : utilise des US. Voie abdominale ou mieux par voie endovaginale

Résultats :

- Épaisseur endomètre > 5 mm (4 mm pour d'autres auteurs) et > 8 mm si THM, irrégulier, parfois,
- Image tissulaire hyperéchogène, aux limites irrégulières dilatant la cavité utérine qui contient parfois un peu de liquide
- Apprécie l'interface endomètre – myomètre qui est irrégulière et apprécie l'extension myométriale
- Peut être complété par hystérosonographie
- Doppler : néovascularisation anarchique, baisse des résistances des artères utérines avec disparition du Notch.

L'échographie a supplanté l'hystérogographie qui n'a plus sa place dans cette indication.

- **Hystéroscopie**

- Exploration de la cavité utérine à l'aide d'un endoscope le plus souvent en ambulatoire.
- Elle visualise directement la lésion, précise son aspect, son siège, son extension en surface. Peut s'agir soit :
 - Lésion bourgeonnante, cérébriforme, ulcérée, nécrotique.
 - Hypertrophie endométriale saignant au contact
 - Lésions polypoïdes saignant au contact.
- Elle permet une biopsie sous contrôle de la vue.

- **Cytologie** : frottis endocavitaire à l'endocyte de Joël Cohen. N'a de valeur que positive.

- **Histologie**

- Technique de prélèvement d'un spécimen de tissu endométrial
 - Biopsie à la canule fenêtrée de Novak ou à la Pipelle de Cornier
 - Curetage biopsique sous AG après dilatation prudente du col (risque perforation). Le curetage est étagé fond-faces-isthme
 - AMIU : surtout en Afrique
 - Biopsie per hystéroscopique sous AL ou AG (plus précise)
- Résultats
 - Affirme le diagnostic en montrant le type histologique qui est dans cette forme un adénocarcinome endométrioïde ou épithélioma ganglionnaire (90% cas).
 - Détermine le grade histo-pronostique :
 - ✓ Grade I : bien différencié
 - ✓ Grade II : moyen différencié
 - ✓ Grade III : peu différencié ou indifférencié.
 - Permet de réaliser l'immunohistochimie et précise présence ou non de récepteurs hormonaux
 - Classification moléculaire
 - Basée sur la recherche de mutations des éléments suivants :
 - ✓ Gène POLE
 - ✓ Protéines MMR et
 - ✓ P53

Quatre sous-types moléculaires :

Groupe 1: ultramutées POLE ;

Groupe 2: hypermutées avec instabilité microsatellitaire (MSI) ;

Groupe 3: bas nombre de copies

Groupe 4: haut nombre de copies

1.4. Bilan d'extension

- **De la maladie**

- Examen Clinique complet recherchera une extension au vagin et aux paramètres. Cet examen s'intéressera par ailleurs aux seins à l'abdomen à la recherche d'une hépatomégalie.

- Paraclinique

- o Locorégional

- En première intention***

- IRM lombo-pelvienne

- Précise le pourcentage d'infiltration du myomètre

- L'appréciation du volume tumoral

- La présence d'adénopathies iliaques et lombo-aortiques

- L'atteinte du col et des annexes

- La taille de l'utérus (stroma et/ou de la séreuse)

- L'atteinte des organes du voisinage.

- Scanner thoraco-abdomino-pelvien**

- En cas de stade avancé (maladie lombo-aortique...) et pour toutes les tumeurs de haut grade (carcinome indifférencié, carcinosarcome, carcinome endométrioïde de grade 3, carcinome séreux).

- En seconde intention***

- FCV, colposcopie : recherchent une extension cervicale ou vaginale de la maladie

- UIV-cystoscopie : recherche d'envahissement de la vessie

- Recto-sigmoïdoscopie

- TEP (tomographie avec émission de positons qui est une technique d'imagerie fonctionnelle moléculaire)

- o Général associe les examens suivants

- Radiographie des poumons : métastases pulmonaires en lâcher de ballons

- Échographie hépatique : métastases hépatiques

- Scintigraphie osseuse : surtout des métastases de la ceinture pelvienne et du rachis dorso-lombaire

- Scanner cérébral : lésions cérébraux-méningées

- CA 125 qui fait suspecter une extension extra-utérine (péritonéale) si taux > 35 UI/ml, surtout dans les cancers séreux.

- **Bilan du terrain et d'opérabilité**

État général avec la prise de constantes, bilan biologique (Hémogramme, bilan rénal, protidémie...)

A la suite de ce bilan d'extension, la classification permet de situer le stade évolutif de la maladie.

1.5. Classification (FIGO 2018)

La cytologie péritonéale n'est plus prise en compte dans la classification de la FIGO. Il s'agit d'une classification anatomo-chirurgicale

Stade I : tumeur limitée au corps utérin

- IA : Tumeur limitée à l'endomètre ou envahissant moins de la moitié du myomètre
- IB : Tumeur envahissant la moitié ou plus du myomètre

Stade II : tumeur envahissant le stroma cervical sans dépasser les limites de l'utérus

Stade III : extension locale ou loco-régionale selon les modalités suivantes

- IIIA : Envahissement tumoral de la séreuse du corps utérin ou des annexes (extension directe ou métastatique)
- IIIB : Envahissement vaginal ou des paramètres (extension directe ou métastatique)
- IIIC : Atteinte des ganglions lymphatiques pelviens ou para-aortiques
 - o IIIC1 : Atteinte des ganglions lymphatiques pelviens
 - o IIIC2 : Atteintes des ganglions lymphatiques para-aortiques avec ou sans atteinte des ganglions pelviens

Stade IV : extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale et/ou métastases à distance

- IVA : Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale
- IVB : Métastases à distance incluant les métastases intra-abdominales et/ou ganglions inguinaux excluant les métastases vaginales, annexielles ou séreuses pelviennes

1.6. Évolution – Pronostic

- Les éléments de surveillance sont cliniques et paracliniques
 - Cliniques : (métrorragies, anémie, état du col et du vagin, examen des autres appareils)
 - Paracliniques : (IRM pelvienne, TDM-TEP scanner)

- Modalités évolutives
 - Sous traitement, l'évolution se fait vers une guérison totale ou partielle.
 - En l'absence de traitement, l'évolution se fait vers l'apparition de complications à type d'hémorragie, de compression, ou vers l'extension l'apparition de métastases ou la survenue du décès de la patiente
- Le pronostic dépend :
 - de l'âge supérieur à 60 ans
 - du terrain
 - du type histologique : ici de meilleur pronostic que les autres formes histologiques que nous décrirons dans les formes cliniques.
 - du grade histo-pronostique
 - Stade de la FIGO (métastases).
 - du type moléculaire et de l'état des récepteurs hormonaux

2. FORMES CLINIQUES

2.1. Formes histologiques

- Carcinome à cellules claires (2%) : de mauvais pronostic
- Carcinome séreux ou séro-papillaire : même pronostic que cancer ovaire
- Carcinome adéno-squameux
- Adénocanthome
- Carcinosarcome (avec composante conjonctive sarcomateuse)

2.2. Forme selon le terrain

- **Femme jeune** : Surtout syndrome HNPCC (hereditary non polyposis colorectal cancer) ou syndrome de LYNCH.
- **Périménopause** : métrorragies peuvent prêter à confusion avec les troubles du cycle. Nécessité exploration échographique avant de retenir diagnostic hémorragies fonctionnelles.

2.3. Formes topographiques

- **Isthme** : lymphophile, propagation plus fréquente au col et extension lymphatique
- **Fond** : longtemps localisé, s'étend au péritoine et donne des métastases latéro-aortiques, traitement surtout chirurgical.
- **Endocol** : peut être confondue avec un authentique cancer du col

2.4. Formes associées

On peut noter l'association possible avec :

- Fibrome utérin ;
- Prolapsus
- Polype muqueux ou cervical

- Hyperplasie endométriale ;
- Thécome ovarien, tous témoins d'un état hormonal prédisposant à ce cancer ;
- Infection (pyométrie, voire pyosalpinx) en cas de sténose de l'isthme
- Cancer col
- Cancer colo-rectal ou sein

III. DIAGNOSTIC

1. Diagnostic positif

- **Clinique**

Ce sont les éléments de l'interrogatoire, notamment les métrorragies post ménopausiques ; les éléments de l'examen physique (signes retrouvés au spéculum et au toucher vaginal) ;

- **Paraclinique**

Échographie qui suspecte

L'histologie affirme le diagnostic

2. Diagnostic différentiel

Penser au cancer de l'endomètre devant toute métrorragie post ménopausique.

Il faudra éliminer devant :

- **Des métrorragies**

- Une atrophie de l'endomètre
- Une endométrite,
- métrorragies fonctionnelles sous THS

- **Une masse endocavitaire**

- Un polype de l'endomètre,
- Une hyperplasie simple ou complexe,
- Un fibrome endocavitaire,
- Un choriocarcinome,
- Une môle hydatiforme,
- Une rétention ancienne de débris ovulaires

3. Diagnostic étiologique (FDR)

- **Facteurs génétiques** : Antécédents familiaux de cancer du colon, de l'endomètre, du sein, de l'estomac. Syndrome de Lynch. Mutation p53, Ki ras, erb B2
- **Facteurs hormonaux** : climat d'hyper oestrogénie
 - **Endogènes**
 - Puberté précoce

- Ménopause tardive (R x 2,5 si ménopause avant 53 ans)
 - Tm ovariennes oestrogène-sécrétantes (thécomes)
 - Insuffisance lutéale avant 40 ans
 - Ovaires polykystiques
 - Syndrome prémenstruel
 - Hyperplasie de l'endomètre
 - Nulliparité
 - Infertilité & fausses couches à répétition
- **Exogènes**
- Pilule séquentielle
 - Traitement par le tamoxifène
 - THM avec oestrogénothérapie isolée non compensée par des progestatifs
- **Facteurs pathologiques** : Diabète-HTA-Obésité, Antécédents d'irradiation pelvienne

Ces différents facteurs de risque peuvent être regroupés en fonction de l'âge de la patiente dans le tableau ci-après

Age	Facteurs à haut risque de cancer de l'endomètre
Avant 40 ans	Ovaires micropolykystiques Dysgénésies gonadiques Antécédents d'hyperplasie et de polype de l'endomètre Syndrome de Lynch ou HNPCC
Après 40 ans et avant la ménopause	Les FDR précédents Antécédents familiaux de cancer de l'endomètre Antécédents d'irradiation du pelvis Obésité et/ou de grande taille surtout si diabète et HTA (RRx9) Nulligestité (RRx2) Fausses couches à répétition Syndrome prémenstruel Dysménorrhée Irrégularité du cycle menstruel
Après la ménopause	Peuvent associer les FDR précédents Ménopause tardive Sécrétion persistante d'oestrogène Traitement par oestrogènes seuls Traitement par Tamoxifène (RRx2,2)

IV. TRAITEMENT

1. Curatif

1.1. Buts

- Extirper la tumeur
- Contrôler la prolifération tumorale
- Éviter et traiter les complications et les récives
- Améliorer la survie et la qualité de vie.

1.2. Moyens et méthodes

❖ Chirurgicaux

- Voies d'abord
 - Laparotomie
 - Coelioscopie
 - Vaginale
- Gestes
 - Cytologie péritonéale
 - HTR totale simple ou avec annexectomie bilatérale.
 - Colpohystérectomie élargie (aux paramètres) avec lymphadénectomie pelvienne (iliaques externes, iliaques communs, obturateurs de Leveuf et Godard) et lombo-aortiques
 - Exentération pelvienne
 - Gestes associés : Omentectomie, appendicectomie
- Complications
 - Complications non spécifiques : Thromboemboliques - hémorragie- infection (lâchages +++ sur terrain diabète)
 - Complication spécifique : Fistules urinaires, sténoses urétérales récidivantes- rétention ou incontinence vésicale- compressions veineuses des membres inférieurs.

La chirurgie est contre-indiquée en cas de tares majeures ou de métastases.

❖ Radiothérapie

- Types
 - Curiethérapie utéro-vaginale ou vaginale simple à haut débit. Prévient les métastases vaginales.
 - Faite sous ATB avec du Césium 137, du radium ou de l'iridium après mise en place d'un « colpostat », d'un applicateur ou de moulage.
 - Radiothérapie externe avec cobalt : 45 grays en 5 semaines (pelvienne transcutanée)
- Complications précoces : diarrhées, cystite

- Complications tardives : Rectite, iléite et lésions osseuses. Cancer post-radique.

❖ **Hormonothérapie**

- Progestatifs (acétate de médroxyprogestérone) per os ou en intramusculaire fortement dosés si contre-indication à la chirurgie ou récurrence avec tumeur bien différenciée (150 mg X 3 / semaine).

❖ **Chimiothérapie**

- Drogues : Doxorubicine (60mg/m²), cisplatine (50mg/m²), carboplatine (500 mg/m²) et taxanes (175 mg/m²).
- Protocoles : Cisplatine-Doxorubicine-Cyclophosphamide (CAP) ou Cisplatine – Paclitaxel (CP), carboplatine-taxol
- Complications : hématologiques, digestive, alopecie

- ❖ **Traitements adjuvants** : antibiotiques, antiémétiques, antalgiques, antianémiques, transfusion sanguine, psychothérapie de soutien.

1.3. Indications

Fonction éléments pronostiques et terrain

Stades I

- Hystérectomie totale + annexectomie vaginale ou cœlioscopie (morcellement proscrit)
- ± Curiethérapie post-opératoire.
- Irradiation externe post-opératoire
- Voir si envahissement ganglionnaire ; ou pénétration myométriale supérieure ½

Stades II

- Colpo-hystérectomie / PIVER II
- Radiothérapie pelvienne et/ou curiethérapie vaginale

Stade III

- Chirurgie de réduction tumorale avant ou après irradiation externe.
- Si inopérable (chirurgie impossible), irradiation transcutanée du pelvis puis curiethérapie utéro vaginale (2-3 semaines après l'irradiation externe).
- Hormonothérapie si récepteurs hormonaux positifs

Stade IV

- Radio-chimiothérapie ± curiethérapie
- Hormonothérapie
- Exentération pelvienne

Cas particuliers :

- Femme jeune désirant une grossesse : si grade I, hormonothérapie puis hystérectomie après accomplissement du projet parental.
- Sarcomes : chirurgie large ± radio-chimiothérapie
- Carcinomes papillaires et à cellules claires : idem que chirurgie régionale ovaire avec omentectomie et curage lombo-aortique
- Prolapsus : HRT voie basse
- Récidives
 - Fond vaginal : curiethérapie
 - Pelvienne : pelvectomie ou radiothérapie si n'avait pas été réalisée.

1.4. Surveillance post thérapeutique (de la maladie et du traitement)

- Rythme : tous les 6 mois les 3 premières années, puis une fois tous les ans.
- Contenu
 - Examen clinique : poids, EG, seins, creux sus-claviculaires, hépatique, gynécologique (vulve, zone sous-urétrale, dôme vaginal, souplesse vagin.), TR
 - Paraclinique en fonction des signes cliniques : FCV, échographie abdomino-pelvienne, IRM, CA 125 si séreux papillaire

1.5. Résultats

- Stade I : 88 à 95%
- Stade II : 69 à 86 %
- Stade III : 6 à 68%
- Stade IV : 5 à 17%

2. Préventif

2.1. Primaire

- Identification situations d'hyperoestrogénie
- Rééquilibrer la balance oestrogénique
- Traitement systématique par les progestatifs en cas de :
 - Hyperplasie endométriale
 - Polype de l'endomètre
 - Traitement hormonal substitutif (post ménopause)
- Traitement des dysovulations, de la pré-ménopause, des ovaires poly kystiques
- Abandon des pilules séquentielles
- Traitement de l'HTA –Diabète – Obésité.
- Endoméctomie en cas hyperplasies simples et complexes atypiques.

2.2. Secondaire

- Absence de test de détection précoce

- Échographie endovaginale : seuil $\geq 5\text{mm}$, sensibilité 96% et Spécificité de 61%
- Hystérosonographie
- Hystéroscopie en cas de doute

CONCLUSION

Cancer de l'endomètre constitue une pathologie redoutable de plus en plus fréquente du fait de l'augmentation de l'espérance de vie et des maladies métaboliques. Le cancer de l'endomètre est un cancer hormonodépendant.

La règle est d'y penser devant des métrorragies post-ménopausiques.

Le traitement est essentiellement chirurgical.

Il n'existe pas de moyen de prévention systématique.

POINTS FORTS

Le cancer de l'endomètre est un cancer de la femme ménopausée.

Il fait partie du groupe des cancers dits hormonodépendants.

L'association métrorragies post-ménopausiques, hypertrophie endocavitaire et le prélèvement biopsique de l'endomètre conduit au diagnostic.

On en distingue classiquement deux groupes :

- ceux de bon pronostic : carcinome endométriöide de bas grade
- ceux de mauvais pronostic : carcinome endométriöide de haut grade et les autres types histologiques

Une classification moléculaire récente a permis de mieux affiner l'évaluation pronostique

L'extension de ce cancer se fait vers le myomètre et par voie lymphatique, accessoirement par voie sanguine.

La prise en charge est dominée par la chirurgie encadrée par la radiothérapie.