

Cancer du col utérin (147a)

Philippe MAINGON, Isabelle BARILLOT, Gilles HOUVENAEGHEL
Novembre 2005 (mise à jour novembre 2005)

1. Epidémiologie

Dans la plupart des pays industrialisés, l'incidence du cancer invasif du cancer du col utérin ne cesse de diminuer depuis 30 ans. Il représente 2 % des décès annuels aux USA en 1995, 3.8% des décès par cancer chez la femme en Europe pour un taux identique de 2 % de décès annuel.

En France, son incidence en 1995 est de 3300 nouveaux cas. Son incidence est passée de 22.4 pour 100000 en 1975 à 10.3 pour 100000 en 1995. Il représente par contre la 2^e cause de mortalité par cancer chez la femme dans les pays en voie de développement. L'incidence augmente progressivement à partir de l'âge de 30 ans. Son âge moyen de découverte est de 55 ans ; il est considéré comme une maladie sexuellement transmissible avec un risque augmenté chez les prostituées, des patientes avec des partenaires sexuels multiples et/ou des premiers rapports sexuels précoces.

L'infection de la muqueuse du col utérin par le papillomavirus humain constitue un facteur de risque majeur. L'infection par HPV 16 et 18 est le plus souvent trouvé corrélé au cancer du col utérin. La fréquence d'association avec HPV est plus basse dans les dysplasies de bas grade (30% des lésions) que dans les dysplasies de haut grade où l'association est retrouvée dans 80% des cas, fréquence similaire à celle observée dans les cancers infiltrants.

Le virus HIV représente également un facteur de risque de carcinome invasif du col utérin. Les patientes HIV positives présentent un cancer plus agressif et de moins bon pronostic avec une présentation clinique plus avancée lors du diagnostic. D'autres facteurs de risque ont été évoqués tels que le tabac avec une relation dose-dépendante.

2. Histo-pathologie

Les cancers du col utérin naissent de la zone de transition entre l'épithélium cylindrique et l'épithélium malpighien. Quatre vingt pour cent sont des carcinomes épidermoïdes. Les autres variétés sont dominées par les adénocarcinomes.

3. Sémiologie clinique

L'évolution peut être longtemps loco-régionale avec une extension cervicale de proche en proche. Le franchissement de la membrane basale définit le cancer invasif avec un risque non nul d'extension vasculaire sanguine et lymphatique et d'une évolution vers l'espace paracervical et les paramètres.

Le maître symptôme est constitué par les métrorragies, provoquées par les rapports et par des leucorrhées devant des formes infectées. Devant des formes avancées, il faut rechercher des signes d'extension pelvienne, un retentissement urinaire ou plus rarement digestif et des signes de compression vasculo-nerveuse.

L'examen clinique initial doit comporter un examen général complet à la recherche d'une hépatomégalie et d'un ganglion de Troisier.

Un examen gynécologique doit être effectué dans un deuxième temps sous anesthésie générale et en concertation entre un chirurgien connaissant la chirurgie carcinologique gynécologique et un radiothérapeute. Le toucher vaginal permet d'évaluer l'extension à la muqueuse et à la paroi vaginale. Le toucher rectal permet d'apprécier les dimensions du col utérin, sa mobilité, son extension aux paramètres. L'examen doit être réalisé par un toucher bi-manuel et bi-digital.

L'examen sous anesthésie générale doit être complété par une cystoscopie.

La rectoscopie n'est effectuée que devant une symptomatologie évocatrice.

Les constatations cliniques d'examen sont consignées sur un schéma daté et signé.

4. Bilan para-clinique

Le bilan biologique doit comporter une numération formule sanguine pour apprécier le retentissement sur la crase sanguine.

L'anémie a une valeur péjorative établie. Il doit comporter un bilan métabolique et notamment rénal complet.

Les marqueurs tumoraux n'ont pas d'intérêt dans cette pathologie. Le dosage du Squamous Cell Carcinoma (SCC), lorsqu'il est élevé, permet de disposer d'un élément d'appréciation de l'efficacité du traitement et peut constituer un argument de surveillance.

5. Méthodes de diagnostic

Il est apporté par la biopsie dirigée au cours d'un examen local qui doit comporter, dans un contexte clinique particulier, la réalisation d'une colposcopie. Cette loupe éclairante permet grâce à un grossissement de 5 à 15 fois, de localiser le siège et le degré d'une transformation atypique, de localiser la zone de jonction col-exocol point de départ des transformations et des lésions les plus évolutives, de diriger les biopsies. Elle peut être effectuée à l'aide de colorant (acide acétique ou lugol) pour établir une cartographie des lésions.

6. Bilan d'extension

L'imagerie doit comporter une radiographie pulmonaire, une exploration échographique abdomino-pelvienne transpariétale à la recherche d'une localisation métastatique lombo-aortique ou d'une dilatation des cavités pyélo-calicielles faisant suspecter un envahissement paramétrial et urétéral.

Les échographies endo-cavitaires sont peu performantes. Les échographies endo-cavitaires sont plus performantes que les échographies trans-pariétales. L'échographie endo-rectale

permet une bonne visualisation du col utérin, des paramètres et de la paroi postérieure de la vessie.

Le scanner pelvien permet également des mensurations et une exploration des ganglions pelviens et lombo-aortiques. L'IRM permet d'apprécier l'invasion de la graisse péri-cervicale et le volume tumoral. Toutefois, le volume tumoral est surestimé dans 15 à 20 % des cas en raison des phénomènes d'œdème péri-tumoraux.

7. Classification

La classification la plus utilisée fait référence à la classification TNM – UICC (1992) et à la classification FIGO qui est peu différente.

Tx : tumeur primitive inclassable

T0 : pas de signe de tumeur primitive

Tis : carcinome in-situ

T1 : carcinome limité au col

- T1A : invasif pré-clinique
 - T1A1 : invasion du stroma < 3mm en profondeur et < 7 mm horizontalement,
 - T1A2 : invasion du stroma > 3 mm et < 5 mm en profondeur et < 7 mm horizontalement
- T1B : tumeur limitée au col
 - T1B1 : lésion < 4 cm
 - T1B2 : lésion > 4 cm

T2 : tumeur s'étendant au-delà de l'utérus mais sans atteindre les parois ni le tiers inférieur du vagin.

- T2A : sans envahissement du paramètre,
- T2B : avec envahissement du paramètre

T3 : tumeur s'étendant jusqu'au tiers inférieur du vagin sans extension à la paroi (T3A), s'étendant à la paroi pelvienne et/ou hydronéphrose ou rein muet (T3B)

T4 : atteinte de la muqueuse vésicale ou rectal (T4A) ou métastases à distance (T4B)

8. Diagnostic différentiel

La biopsie permet d'éliminer une ulcération traumatique ou métritique, un chancre syphilitique ou une dysplasie non transformée.

9. Traitement

9.1. Prévention-Dépistage

Il n'existe pas de mesures de prévention du cancer du col utérin ayant fait la preuve de leur efficacité. Le dépistage est par contre particulièrement efficace grâce à la pratique du frottis cervico-vaginal. Il permet le diagnostic précoce des étapes initiales de la transformation cellulaire, de la dysplasie puis vers la néoplasie in-situ avant les formes invasives et leurs risques de diffusion ganglionnaire et à distance. Il autorise un traitement efficace et sans complication à long terme des stades localisés.

9.2. Moyens thérapeutiques

9.2.1. La chirurgie

La chirurgie a été la première méthode thérapeutique appliquée aux cancers du col utérin. Cette chirurgie doit être une chirurgie radicale qui traite tout le volume concerné par la maladie et ses prolongements infra-cliniques éventuels. En fonction du stade l'exérèse sera donc plus ou moins élargie aux tissus peri-utérin.

On distingue les hystérectomies des gestes d'exérèse localisés que sont les conisations, les amputations intravaginales du col et les trachélectomies élargies. Les exérèses localisées peuvent être réalisées à visée diagnostique ou à visée thérapeutique en fonction du stade de la lésion. Toute hystérectomie devra débiter par un temps d'exploration, l'exérèse utérine par voie abdominale demeurant un standard. Les techniques d'hystérectomies particulières par voie basse ou par coeliochirurgie ne doivent être réalisées que par des équipes entraînées. Les exentérations pelviennes font également parties de l'arsenal thérapeutique des tumeurs centro-pelviennes atteignant la vessie ou le rectum.

Les lymphadénectomies sont généralement associées au geste d'exérèse. Ce sont des lymphadénectomies ilio-pelviennes qui permettent de disposer d'un élément pronostique de première importance, leur valeur thérapeutique étant, en revanche, très controversée. Certaines équipes étendent le curage aux ganglions lombo-aortiques. Le développement des techniques de coeliochirurgie a conduit à proposer de plus en plus souvent la lymphadénectomie à visée pronostique dès le bilan pré-thérapeutique afin d'orienter au mieux la stratégie thérapeutique.

9.2.2. La radiothérapie

Elle associe en général une irradiation externe première de 40 à 50 Gy traitant de façon homogène la tumeur macroscopique et ses extensions infra-cliniques, et un ou deux temps de curiethérapies endocavitaires permettant de délivrer ensuite une dose plus élevée à la tumeur centro-pelvienne. Certaines extensions para-vaginales ou paramétriales, difficilement incluses dans le volume couvert par la curiethérapie endocavitaire, requièrent parfois une curiethérapie interstitielle.

La radiothérapie externe utilise les photons de haute énergie des accélérateurs linéaires de particule. La technique à 4 champs « en boîte » avec protection plombées personnalisées (ou par collimateur multilames) des organes critiques est la technique de référence.

La curiethérapie joue un rôle important dans le traitement des cancers du col utérin. L'anatomie vaginale et utérine constitue une situation idéale puisqu'elle va permettre la mise en place in situ des sources radioactives. Les techniques de curiethérapie varient en fonction des équipes. Certaines utilisent des systèmes standardisés et d'autres des applicateurs adaptés à l'anatomie de chaque patiente. Dans tous les cas il est recommandé de maintenir l'étalement total du traitement à 8 semaines maximum. L'expérience française de curiethérapie ainsi que celle des centres américains de référence repose sur la curiethérapie bas débit de dose avec un débit moyen de 0.5 Gy/heure. Les projecteurs de sources de curiethérapie à haut débit de dose sont utilisés depuis les années 60 surtout dans les pays en voie de développement. Les années

80 ont été marquées par une extension du marché vers les USA et les pays européens. La possibilité offerte par la curiethérapie à haut débit de délivrer le traitement entièrement sur un mode ambulatoire ou au cours d'hospitalisations courtes, a contribué à modifier les attitudes thérapeutiques dans certains pays. Les développements de la curiethérapie à débit pulsé permettent de reproduire les résultats obtenus avec les traitements délivrés à bas débit de dose en autorisant une optimisation de la distribution de dose. Ses développements sont en cours.

9.2.3. Les associations radio-chirurgicales

Les associations radio-chirurgicales regroupent essentiellement les séquences curiethérapie-chirurgie, irradiation externe–curiethérapie -chirurgie et chirurgie-irradiation externe. Les deux premières sont généralement des stratégies planifiées alors que l'irradiation post-opératoire n'est délivrée qu'en cas de chirurgie marginale ou d'envahissement ganglionnaire. La séquence curiethérapie-chirurgie est de plus en plus souvent précédée d'une lymphadénectomie per coelioscopie. La coelioscopie permet également de réaliser une transposition ovarienne afin de préserver la fonction hormonale chez la femme jeune.

9.2.4. La chimiothérapie

Les stratégies de chimiothérapie néoadjuvantes et adjuvantes ayant fait la preuve de leur inefficacité et s'étant montrées plus toxiques que le traitement standard, les recherches se sont orientées vers les associations concomitantes où la chimiothérapie est surtout administrée à visée radiosensibilisante. De nombreux essais de phase II ont testé la plupart des drogues de chimiothérapie, mais ce sont la mitomycine C, le 5 FU, l'hydroxyurée ainsi que le cisplatine et ses dérivés qui ont été les plus étudiés. La toxicité inacceptable de la mitomycine C a été très vite démontrée.

10. Stratégie thérapeutique

On considère actuellement que la chirurgie première, l'association radio-chirurgicale et l'irradiation exclusive sont équivalentes pour le traitement des cancers de stades précoces de bon pronostic, alors que l'association de radiothérapie et de chimiothérapie concomitante est récemment devenue un standard pour les cancers de stades précoces de mauvais pronostic. Son impact paraît moindre pour les cancers localement avancés.

10.1. CIS

La conisation in sano constitue le traitement de référence. L'hystérectomie pourra être discutée au cas par cas en fonction de l'âge de la patiente.

10.2. Stade Ia

La chirurgie est le traitement standard des stades Ia. La conisation est toujours nécessaire pour le diagnostic et l'appréciation des facteurs histo-pronostiques (profondeur d'invasion et embolies vasculaires)

- Les stades Ia1 avec invasion inférieure à 1 mm sont traités de la même façon que les carcinomes in situ.
- Les stades Ia1 avec invasion de 1 à 3 mm relèvent d'une conisation in sano pour les patientes sans embolies vasculaires et désireuses de grossesses. L'hystérectomie simple est proposée dans les autres cas. La lymphadénectomie est recommandée en cas d'embolies vasculaires.
- Les stades Ia2 avec invasion de 3 à 5 mm doivent être traités par hystérectomie + lymphadénectomie en cas d'embolies vasculaires

10.3. Stades I et II

10.3.1. Stades Ib, IIa et IIb proximaux de bon pronostic.

Ils correspondent aux lésions sans envahissement ganglionnaire dont le volume tumoral est inférieur 4 centimètres. La chirurgie seule ou l'association radio-chirurgicale ou la radiothérapie exclusive sont des schémas de traitement équivalents.

La chirurgie première à visée exclusive consiste en une hystérectomie avec lymphadénectomie pelvienne. La lymphadénectomie lombo-aortique est possible.

Une irradiation post-opératoire est indiquée en cas de métastase ganglionnaire ou d'exérèse incomplète. La radiothérapie comporte une irradiation externe suivie de un ou deux temps de curiethérapie. La dose totale et l'étalement total de l'irradiation ne devront pas être modifié du fait de l'administration de la chimiothérapie.

Il n'existe pas de schéma ni de mode d'administration standard de la chimiothérapie. On considère que l'association à la radiothérapie externe de Cisplatine 40 mg/m² hebdomadaire ou de Cisplatine 50-75 mg/m² J1 + 5 FU 1g/m² J1-J4 toutes les 3 à 4 semaines sont possibles car elles ont été retenues dans les essais nord-américains. L'administration de la chimiothérapie pendant la curiethérapie n'a pas été évaluée de manière satisfaisante.

En cas d'association radio-chirurgicale, il est conseillé de maintenir un délai de 4 à 6 semaines entre la fin de la curiethérapie et la chirurgie.

10.3.2. Stades Ib, IIa, IIb proximaux de pronostic défavorable

Taille \geq 4 cm et/ou N+ pelvien, pas d'envahissement lombo-aortique

Le traitement standard doit comporter une association radio-chimiothérapie +/- curiethérapie.

La chirurgie ne sera envisagée qu'en cas de mauvaise réponse au traitement. Les patientes ne pouvant pas recevoir de chimiothérapie seront traitées par radiothérapie exclusive.

L'irradiation prophylactique de la barre lombo-aortique en cas d'envahissement ganglionnaire pelvien donne des résultats discordants en terme de contrôle local et de survie avec un risque de complications majoré.

10.3.3. Stades Ib, IIa, IIb proximaux avec envahissement lombo-aortique.

Le traitement local pelvien est identique que dans le cas précédent. En l'absence de métastases par ailleurs, le traitement doit comporter une irradiation lombo-aortique. L'association de la chimiothérapie à cette irradiation étendue est réalisable, mais conduit à des taux de complications digestives de l'ordre de 20%.

10.4. Stades IIb distaux, III et Iva

Chez les patientes ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire lombo-aortique, les données de la littérature montrent que l'association radio-chimiothérapie avec un sel de platine conduit à une amélioration de la survie par rapport à une radiothérapie exclusive seule.

Toutefois ce bénéfice est moins important pour les stades III et IVa et doit être confirmé par de nouveaux essais thérapeutiques. L'association de radio-chimiothérapie concomitante reste malgré tout recommandée pour ces stades avancés.

La réalisation d'une chirurgie pour les stades IIb et III n'apporte pas de bénéfice. Elle ne peut être recommandée en dehors d'un essai thérapeutique prospectif. En revanche, la chirurgie sous forme d'exentération peut contribuer à contrôler la maladie locale chez les patientes jeunes en bon état général porteuses de stades IVa sans envahissement paramétrial fixé à la paroi ni envahissement ganglionnaire lombo-aortique.

Comme pour les stades précoces, les patientes porteuses de stades IIb, III et IVa avec envahissement lombo-aortique relèvent de plus d'une irradiation étendue à ce territoire.

11. Les complications

Les complications aiguës surviennent au cours ou au décours immédiat du traitement et leur durée d'observation est inférieure à 6 mois. Les complications tardives sont observées au delà de 6 mois et constituent les véritables séquelles du traitement.

11.1. La chirurgie seule

Les complications aiguës et tardives sont essentiellement des complications thrombo-emboliques et vésicales. Les séries rapportent 2,5% de plaies vésicales et 0,8% de plaies digestives comme complications péri-opératoires les plus fréquentes. Les complications urinaires sont observées dans environ 2% des cas lors des hystérectomies, dans 14% des cas pour les hystérectomies voie basse, et les troubles de la vidange vésicale peuvent atteindre 40% pour les hystérectomies.

Les complications digestives à type de syndrome occlusif, ainsi que les troubles thrombo-emboliques et les lymphocèles sont de l'ordre de 5%. Les complications de la coeliochirurgie semblent peu fréquentes lorsque cette technique est réalisée par des équipes spécifiquement formées.

11.2. Les associations radio-chirurgicales

Les séries de curiethérapie pré-opératoire sont des séries françaises toutes basées sur l'utilisation de la curiethérapie bas débit de dose. Elles rapportent des taux de complications légères de 10 à 44%, de complications modérées de 9 à 27%, et de complications sévères ou létales de 3 à 5%. Les complications sévères sont majoritairement des complications urinaires, les complications vasculaires (lymphocèles et lymphoedèmes) de grades élevés variant de 0.5 à 2%.

La stratégie chirurgie suivie de radiothérapie est responsable d'une morbidité plus importante que celle décrite après réalisation de stratégies d'irradiation pré-opératoire. Les séries dénombrent près de 9% à 12% de complications urinaires sévères, de 4% à 15% de complications digestives sévères et des taux de lymphoedèmes et de lymphocèles post thérapeutiques supérieurs à 10%.

11.3. La radiothérapie exclusive

Le taux actuariel à 5 ans des complications sévères, tous stades confondus, varie entre 10% et 15% pour les stratégies utilisant la curiethérapie à bas débit de dose. En fonction des séries, les complications digestives sévères varient de 2% à 4% pour les stades I et II et atteignent jusqu'à 35% pour les stades localement avancés. Le taux des complications urinaires sévères (4% en moyenne) est tout à fait comparable à celui observé après chirurgie ou association radio-chirurgicale. En revanche, les complications vaginales sévères sont typiquement liées à la stratégie de radiothérapie exclusive : elles sont de l'ordre de 1% pour les stades IB et peuvent atteindre plus de 20% pour les stades localement avancés. Le taux global de complications sévères varie de 2% à 7,6% suivant les séries, avec une morbidité urinaire quasiment nulle.

11.3.1. Complications des associations radio-chimiothérapie

L'association d'une chimiothérapie au traitement radio-chirurgical des cancers du col peut majorer le risque des complications loco-régionales en raison de l'effet délétère potentiel propre à chaque agent cytotoxique utilisé. La toxicité aiguë et les effets précoces (survenant 1 à 2 ans après le traitement) des associations de la radiothérapie avec le platine, le 5 FU et l'hydroxyurée comprennent une toxicité digestive sévère survenant dans 10% à 15% des cas et toxicité urinaire de l'ordre de 4%.

12. Surveillance

Elle doit permettre de détecter précocement les complications du traitement, les rechutes de la maladie et rassurer les malades dont l'examen est normal. L'examen doit comporter une consultation avec interrogatoire et examen clinique, tous les 3 à 4 mois les 2 premières années, puis tous les 6 mois pendant 3 ans et une fois par an. L'intérêt d'examen d'imagerie ou de l'utilisation des marqueurs n'est pas démontré. L'absence de relation hormonale impliquée dans la croissance cellulaire du cancer du col utérin permet de proposer aux malades un traitement hormonal substitutif de la castration induite par le traitement.

Les tumeurs de l'endomètre (147b)

E. BUSSIERES (Institut Bergonié, Bordeaux), D. PEIFFERT (Centre Alexis Vautrin, Nancy)
Novembre 2005 (mise à jour Novembre 2005)

1. Introduction

Les tumeurs de l'endomètre associent

- les adénocarcinomes de l'endomètre, de loin les plus fréquentes des tumeurs malignes du corps de l'utérus,
- les autres cancers du corps de l'utérus,
- les hyperplasies de l'endomètre qui ont un potentiel de dégénérescence variable selon leur nature,
- les polypes de l'endomètre.

Les cancers de l'endomètre sont découverts 8 fois sur 10 devant des métrorragies péri- ou post-ménopausiques, à un stade où la tumeur reste confinée à l'utérus.

La connaissance des principaux facteurs pronostiques (envahissement ganglionnaire, pénétration dans le myomètre, et grade histologique) guide la stratégie thérapeutique, basée sur la chirurgie et la radiothérapie.

2. Epidémiologie

2.1. Le cancer de l'endomètre

Il est au 3^{ème} rang des sites tumoraux chez la femme (4,4 % des nouveaux cas) après le cancer du sein et les cancers colorectaux et devant les cancers du col utérin. Le taux d'incidence standardisé est évalué entre 14 et 20 pour 100 000, ce qui représentait en France en 1995 environ 4500 cas responsables d'environ 1200 décès (2,3 % des décès féminins par cancer).

Il survient classiquement chez la femme âgée, ménopausée, avec un pic de fréquence entre 60 et 70 ans, l'incidence augmentant avec l'âge. L'incidence est stable depuis 1975. Mais on l'observe actuellement plus fréquemment chez la femme plus jeune avant la ménopause.

2.2. Les facteurs de risque

2.2.1. L'obésité

Elle domine les facteurs généraux :

- Elle existe dans plus d'un cas sur deux,
- Le risque de survenue du cancer de l'endomètre augmente avec son importance .
- Une augmentation du taux de l'oestradiol liée à l'obésité peut être en cause.
- Sur ce même terrain, diabète, hypertension artérielle, varices des membres inférieurs, ou artérite, augmentent le risque de morbidité postopératoire.

2.2.2. Des facteurs hormonaux

Des facteurs favorisants sont incriminés :

- nulliparité,
- ménopause tardive,
- puberté précoce,
- hyperœstrogénie endogène : syndrome de Stein-Leventhal, tumeurs de l'ovaire sécrétant des œstrogènes (tumeurs de la thèque, tumeurs de la granulosa) ;
- hyperœstrogénie exogène.

Les contraceptifs séquentiels et le traitement hormonal substitutif de la ménopause par œstrogènes seuls, aujourd'hui abandonnés, s'accompagnaient d'une augmentation du risque. Les contraceptifs actuels combinés, associant œstrogènes et progestatifs entraînent une diminution du risque et le traitement hormonal substitutif actuel, associant œstrogènes et progestatifs n'entraîne pas d'augmentation du risque.

Le point commun pour ces facteurs est un déséquilibre hormonal avec hyperœstrogénie prédominante. Ainsi la réduction de la *durée totale de la période ovulatoire* (âge de la ménopause moins âge de la puberté moins nombre de mois de grossesse moins nombre de mois sous contraception orale) s'accompagne d'une diminution du risque de cancer de l'endomètre.

2.2.3. Anomalies de l'endomètre,

Certaines anomalies considérées comme *précancéreuses* apparaissent sur un même terrain

- l'hyperplasie adénomateuse avec un risque de dégénérescence de 10 à 15 %,
- l'hyperplasie atypique ou le carcinome in situ, avec un risque important de survenue de cancers infiltrants

2.2.4. Autres causes

D'autres causes ont été évoquées : la prise de *tamoxifène* augmente le risque relatif de survenue d'une hyperplasie de l'endomètre et d'un cancer de l'endomètre, et rend souhaitable de maintenir un suivi clinique rigoureux avec la nécessité d'examen complémentaires en cas de signe d'appel, saignement notamment.

3. Histologie

3.1. L'adénocarcinome endométrioïde

L'adénocarcinome endométrioïde est le plus fréquemment observé (environ 80 % des cas). La tumeur reproduit plus ou moins fidèlement l'endomètre normal.

Le grading se calcule par la somme du grade architectural et du grade nucléaire, qui donne le grade dit « FIGO » de grade I à III.

3.2. Formes histologiques particulières

Les formes histologiques particulières sont rares :

- Le cancer épidermoïde : très rare, il doit être distingué des extensions endométriales d'un cancer du col
- Le cancer mucineux
- Le carcinome à cellules claires
- Le carcinome séro-papillaire
- Le carcinome indifférencié.

4. Sémiologie clinique

4.1. Les circonstances de découverte

Toute métrorragie après la ménopause impose la recherche d'un cancer de l'endomètre.

C'est le signe de découverte 9 fois sur 10, hémorragie de sang noir ou rosé, souvent spontanée, parfois post-coïtale, peu abondante. Une ménométrorragie est moins évocatrice dans la période d'installation de la ménopause, mais une enquête diagnostique doit être entreprise.

Des leucorrhées peuvent amener au diagnostic, rarement une hydroleucorrhée rosée et fétide, tout à fait évocatrice.

Les douleurs pelviennes traduisent souvent une lésion évoluée avec surinfection et rétention utérine, voire un envahissement au-delà de l'utérus. Ces douleurs peuvent être limitées à une vague sensation de pesanteur pelvienne, s'accompagnant de quelques troubles urinaires ou rectaux.

Le diagnostic est rarement orienté par un frottis cervical de dépistage.

La recherche d'un cancer de l'endomètre peut faire partie du bilan étiologique d'une anémie chronique de déperdition.

4.2. L'examen clinique

L'interrogatoire recherche des facteurs de risque et précise les antécédents personnels et familiaux.

L'examen général est systématique, appréciant l'état général et cherchant les insuffisances viscérales associées.

L'examen gynécologique est souvent difficile chez ces patientes âgées et obèses et apporte peu de renseignements.

- au spéculum, le col est le plus souvent sain, le saignement s'il persiste provient de la cavité utérine. Il est exceptionnel de constater un envahissement tumoral du col.
- on recherche une lésion à distance vaginale antérieure basse périnéale.
- au toucher vaginal et au toucher rectal, on retrouve rarement une anomalie, parfois l'utérus apparaît comme gros et mou.

5. Sémiologie paraclinique

L'hystérogaphie n'est plus guère pratiquée, en raison de difficultés à la réaliser chez certaines patientes, de risques infectieux, et de l'émergence d'autres procédés diagnostiques.

L'échographie endovaginale recherche une formation intra-utérine, et précise l'épaisseur de l'endomètre. Avec une mesure seuil à 5 mm, la sensibilité est de 90 à 100 %, mais la spécificité n'est que de 50 % environ.

L'hystérosonographie (échographie en injectant du sérum dans la cavité utérine), plus sensible et spécifique, n'est pas encore de pratique courante.

L'IRM permet une étude de l'utérus et des organes pelviens dans tous les plans de l'espace.

La lésion se manifeste par un épaississement de l'endomètre, plus ou moins hétérogène, le plus souvent hypointense en T2, mais il n'y a pas de spécificité de nature. La lésion peut ne pas être visible en IRM.

6. Méthodes de diagnostic

Le diagnostic positif repose sur l'étude histologique d'une biopsie endométriale ou du produit de curetage.

Le frottis cervico-vaginal (examen de dépistage du cancer du col utérin) est le plus souvent négatif. Il peut être positif dans les formes étendues mais n'apporte pas de certitude diagnostique.

La cytologie endo-utérine par aspiration ou avec un endocyte n'est pas toujours réalisable. Elle n'a de valeur que positive et une confirmation histologique reste indispensable.

La biopsie d'endomètre en ambulatoire, à l'aveugle, avec une canule de Novak ou une pipelle de Cornier, n'a de valeur que positive. La précision du prélèvement est améliorée en effectuant la biopsie au cours d'une échographie.

L'hystéroscopie, en l'absence d'infection cervicovaginale, est l'examen essentiel qui permet de visualiser les lésions endométriales, de préciser leur topographie, leur extension vers l'isthme et l'endocol, de guider les biopsies réalisées. La sensibilité et la spécificité sont de plus de 95 %.

On complète ensuite par un curetage biopsique. Il faut au mieux faire un curetage étagé de l'endocol, puis de la cavité utérine.

Il existe un risque faible de perforation et de complications infectieuses, et un risque exceptionnel (moins de 1 %) d'embolie gazeuse. Il est possible de pratiquer une hystéroscopie en ambulatoire avec des appareils d'un diamètre inférieur à 4 mm, souples ou rigides.

7. Bilan

Le bilan a pour but d'apprécier l'extension tumorale et le terrain (opérabilité) dont la connaissance est nécessaire au choix du traitement initial. L'organisation de ce bilan nécessite une concertation entre le chirurgien, le radiothérapeute, le radiologue, et l'anesthésiste.

7.1. Bilan loco-régional

L'examen clinique est souvent négatif. Au mieux, il est réalisé sous anesthésie générale lors de l'hystérocopie et du curetage. Examen au spéculum, toucher vaginal et toucher rectal confirment l'aspect du col et des cul-de-sac vaginaux, le volume de l'utérus, sa mobilité, l'état des paramètres.

L'échographie endo-vaginale a un rôle pour localiser la tumeur, préciser l'épaisseur de l'endomètre, l'extension vers l'isthme et évaluer l'infiltration du myomètre.

L'hystérocopie apprécie l'extension vers l'isthme et le col.

La tomодensitométrie abdomino-pelvienne évalue le degré de pénétration dans le myomètre et recherche un envahissement ganglionnaire iliaque et lombo-aortique.

L'IRM avec injection de gadolinium apprécie la profondeur dans le myomètre, l'atteinte de l'isthme et du col, l'existence d'adénopathies pelviennes. L'IRM serait l'examen le plus performant pour préciser l'infiltration du myomètre.

Cystoscopie et rectoscopie ne sont pratiquées qu'en cas de suspicion d'envahissement par des tumeurs à extension loco-régionale très avancée.

7.2. Bilan à distance

La recherche de métastases à distance (foie, poumon, os, cerveau) n'est pas systématique. Elle n'est réalisée qu'en présence de signes de suspicion clinique.

7.3. Bilan d'opérabilité

Le bilan préopératoire est essentiel. Après la consultation d'anesthésie, il faut se concerter pour décider d'une possible voie abdominale ou à défaut d'une chirurgie par voie basse. La contre-indication absolue à la chirurgie est exceptionnelle.

8. Classifications

Au terme du bilan préthérapeutique, le cancer de l'endomètre peut être classé selon la classification FIGO ou dans la classification TNM détaillées dans le tableau 1. La classification de la FIGO de 1988 est la plus utilisée actuellement. Au terme du bilan clinique et paraclinique préopératoire, il n'est souvent possible que de distinguer les tumeurs selon une ancienne classification FIGO 1971 :

- Stade I : tumeur limitée au corps
- Stade II : tumeur étendue au col
- Stade III : tumeur étendue au delà de l'utérus mais intrapelvienne (paroi vaginale et/ou paramètres)
- Stade IV : tumeur étendue à la vessie et/ou au rectum ou au delà du pelvis.

L'importance des facteurs pronostiques issus de l'analyse anatomo-pathologique de la pièce opératoire dans la décision d'un traitement complémentaire a fait évoluer vers la nouvelle classification FIGO 1988.

Le grade histologique doit également être ajouté à la classification, selon la différenciation et les anomalies nucléaires, noté de G1 à G3.

TNM-UICC		FIGO 1988
Tis	In situ	0
T1	Limité au corps utérin	I
T1a	Tumeur limitée à l'endomètre	IA
T1b	Ne dépassant pas la moitié du myomètre	IB
T1c	Dépassant la moitié du myomètre	IC
T2	Extension au col	II
T2a	Endocol glandulaire seulement	IIA
T2b	Stroma cervical	IIB
T3 et/ou N1	Extensions locales et/ou régionales comme suivant :	III
T3a	Séreuse/annexes/cytologie péritonéale positive	IIIA
T3b	Envahissement vaginal	IIIB
N1	Atteinte des ganglions lymphatiques régionaux	IIIC
T4	Extension à la muqueuse vésicale/intestinale	IVA
M1	Métastase à distance	IVB

Tableau 1. *Classifications anatomo-cliniques des cancers du corps utérin*

9. Pronostic

9.1. Evolution spontanée – Histoire naturelle

Les cancers de l'endomètre naissent au sein de l'épithélium glandulaire qui tapisse la cavité utérine. Le myomètre utérin représente la première barrière à l'extension tumorale. L'envahissement se fait en superficie, vers l'isthme et le col, et en profondeur, infiltrant progressivement le myomètre.

Certaines présentations tumorales vont disséminer au delà du col vers les paramètres ou la muqueuse vaginale supérieure ou inférieure (péri-méatique). Les ganglions iliaques internes et primitifs et les ganglions lombo-aortiques peuvent être envahis lorsqu'il y a une infiltration du myomètre, de façon proportionnelle à celle-ci. Un essaimage tubaire peut entraîner une dissémination ovarienne et péritonéale. Les métastases à distance sont plus rares.

L'évolution générale est en règle lente, avec hémorragies, anémie, surinfection, douleurs pelviennes et signes d'envahissement de voisinage.

9.2. Facteur pronostiques

9.2.1. L'âge

L'âge est un facteur de mauvais pronostic pour l'opérabilité, l'association d'insuffisances viscérales, le retard au diagnostic amenant à la découverte de stades évolués et, avec une plus grande fréquence, de variétés indifférenciées.

9.2.2. L'opérabilité

L'opérabilité est un facteur pronostique important, mais près de 90 % des patientes sont accessibles à une chirurgie, si nécessaire par voie basse, dès lors que le statut tumoral y incite.

9.2.3. La classification anatomoclinique

La classification anatomoclinique selon la classification de la FIGO 1988 conditionne le pronostic :

- Stade I : survie à 5 ans de 80 à 90 %,
- Stade II : survie à 5 ans de 50 à 70 %,
- Stades III et IV : survie à 5 ans de 10 à 40 %.

9.2.4. Les facteurs anatomo-pathologiques

Les facteurs anatomo-pathologiques sont essentiels à la définition du pronostic et à l'indication de traitement complémentaire après chirurgie.

Ils sont étroitement inter-corrélés et conditionnent survie et récurrences. Trois éléments sont importants :

- **grade histologique** : pronostic d'autant moins bon que la tumeur est moins différenciée ;
- **degré de pénétration dans le myomètre** : de mauvais pronostic croissant sont l'absence d'infiltration, l'infiltration de la moitié interne ou de la moitié externe, l'infiltration de la séreuse ;
- **envahissement ganglionnaire** : il est corrélé au grade et à l'infiltration du myomètre ; le pronostic est d'autant plus mauvais que les ganglions pelviens, voire lombo-aortiques sont envahis.

9.2.5. Autres éléments pronostiques

D'autres éléments pronostiques sont de moindre importance :

- cytologie péritonéale : une cytologie péritonéale positive est de mauvais pronostic ;
- atteinte ovarienne
- type histologique : adénocarcinomes et adénocanthomes ont un pronostic plus favorable ;
- taux de récepteurs hormonaux : son intérêt pronostique est discuté.
- élévation du Ca 125 (sans intérêt diagnostique) semble corrélée à l'extension tumorale.

10. Traitement

10.1. Prévention et dépistage

La prévention des cancers de l'endomètre nécessite de ne pas prescrire de traitements œstrogéniques au long cours sans équilibration parallèle en progestatifs.

Les patientes sous tamoxifène doivent être suivies attentivement. Il n'y a pas d'accord sur les modalités de cette surveillance qui repose sur l'interrogatoire et la recherche de symptômes déclenchant une démarche diagnostique. Le dépistage des anomalies par échographie systématique n'est pas nécessaire. Par contre, en cas de métrorragies sous tamoxifène, le bilan diagnostique comporte une échographie et une hystérocopie avec des prélèvements et / ou un curetage biopsique. Si le prélèvement montre une hyperplasie glandulo-kystique, le Tamoxifène doit être interrompu ou, si son maintien paraît bénéfique, une résection endométriale ou une hystérectomie doivent être envisagées.

10.2. Traitement des hyperplasies et des polypes

Le traitement des hyperplasies exerce un effet préventif sur la survenue de cancers de l'endomètre et permet également le diagnostic précoce.

Les polypes de l'endomètre visualisés en échographie ou en hystérocopie diagnostique nécessitent une résection par hystérocopie opératoire. Il reste classique de pratiquer l'exérèse des polypes en voie d'accouchement par le col.

L'hyperplasie glandulo-kystique nécessite biopsie, hystérocopie ± résection endométriale, associée à la correction de l'hyperœstrogénie.

L'hyperplasie atypique, si elle récidive, doit amener à l'hystérectomie simple.

10.3. Traitement des cancers de l'endomètre

Dans 80 % des cas, le cancer de l'endomètre est reconnu à un stade où la tumeur reste confinée à l'utérus (stades I et II). Si la patiente est opérable, le geste principal initial est l'hystérectomie. On peut ainsi collecter les principaux facteurs pronostiques qui vont indiquer la mise en œuvre d'un traitement complémentaire par curiethérapie et/ou irradiation externe.

10.3.1. Méthodes

10.3.1.1. La chirurgie est la base du traitement

Le but du traitement chirurgical est :

- exploration complète de la cavité péritonéale avec cytologie péritonéale
- ablation de l'utérus, ensuite des annexes, des paramètres, d'une collerette de vagin,
- enfin de lymphadénectomie pelvienne retirant les ganglions iliopelviens, parfois étendue à des prélèvements lomboaortiques.

Différents types d'opérations peuvent être pratiquées, en fonction de l'extension de la tumeur et de l'état de la patiente :

- une hystérectomie totale extra-fasciale avec annexectomie bilatérale par voie abdominale et prélèvement ganglionnaire sous-veineux iliaque ; c'est l'intervention de base ;
- une colpo-hystérectomie élargie aux paramètres (type II de Piver) avec éventuellement une lymphadénectomie pelvienne;
- une hystérectomie vaginale associée à une annexectomie si possible, menée par voie basse, chez les patientes obèses ou dont l'opérabilité n'autorise pas raisonnablement une chirurgie par voie abdominale ;
- une hystérectomie en coelioscopie, avec une éventuelle lymphadénectomie pelvienne .

La chirurgie sur ces terrains a une mortalité qui n'est pas nulle (complications respiratoires et thrombo-emboliques) et une morbidité essentiellement urinaire et lymphatique.

10.3.1.2. La radiothérapie

La radiothérapie intervient souvent en complément de la chirurgie. Elle est parfois exclusive, soit chez les patientes inopérables, soit pour des tumeurs de stades avancés. Elle a pour objectif d'éviter l'apparition d'une récurrence tumorale, et est adaptée aux facteurs pronostiques.

10.3.1.2.1. La curiethérapie

La curiethérapie est la plus utilisée.

Son but est d'éviter les récurrences dans la cicatrice vaginale et le 1/3 supérieur du vagin. Il s'agit alors d'une curiethérapie endocavitaire vaginale, réalisée préférentiellement en ambulatoire avec 2 à 4 fractions de quelques minutes (5 à 7 Gy par fraction), délivrées à 1 semaine d'intervalle, évitant l'hospitalisation et l'alitement chez ces patientes à risque général.

En cas de tumeur avec envahissement cervical (stade II) ou paramétrial (stade III) diagnostiqués lors du bilan initial, la curiethérapie utéro-vaginale est délivrée en préopératoire (comme dans les cancers épidermoïdes du col utérin).

Chez les patientes inopérables, elle est également utéro-vaginale, après un premier temps de radiothérapie externe

10.3.1.2.2. La radiothérapie externe

La radiothérapie externe pelvienne est plus rarement indiquée.

Son but est d'éviter les récurrences pelviennes profondes en cas d'envahissement pariétal ou ganglionnaire. Elle délivre en postopératoire 40 à 50 Gy (en 20 à 25 fractions) en association avec la curiethérapie vaginale. Chez les patientes inopérables, elle est suivie d'une curiethérapie utéro-vaginale.

Les complications de la radiothérapie sont essentiellement digestives (rectite) et urinaires (cystite). Elles sont rares en postopératoire, mais fréquentes après radiothérapie exclusive, et dans ce cas présente un risque de grêle radique.

10.3.1.3. Autres traitements

Il n'y a pas d'indication d'hormonothérapie ni de chimiothérapie adjuvante.

À titre palliatif, on peut avoir recours aux progestatifs (acétate de médroxyprogestérone per os ou 1g IM/semaine) avec un risque thrombo-embolique, au tamoxifène, et aux inhibiteurs de l'aromatase. Des protocoles de chimiothérapie sont proposés, associant diversement fluorouracile, doxorubicine, cyclophosphamide, cisplatine avec un taux de réponse d'environ 20%.

10.3.1.4. Indications

On peut schématiser les indications. Elles doivent être discutées en concertation pluridisciplinaire, et proposées à la patiente en prenant en compte l'âge et l'état général après avis des anesthésistes-réanimateurs.

10.3.1.5. Stades I et II opérables

Hystérectomie totale extra-fasciale par voie abdominale avec prélèvement ganglionnaire en cas de stade I, même chose ou colpo-hystérectomie élargie en cas de stade II. En cas de

patiente opérable mais à haut risque, on peut proposer une hystérectomie par voie basse pour les stades I.

Le traitement postopératoire est adapté aux facteurs pronostiques :

- curiethérapie de la cicatrice vaginale et du 1/3 supérieur du vagin s'il existe un envahissement de l'isthme, pour atteinte du col ou un cancer diffus de la cavité utérine, voire de principe surtout quand la chirurgie n'a pas emporté une collerette vaginale. Pour certains, la curiethérapie peut précéder la chirurgie pour les stades II, avec une approche voisine de celle adoptée dans les cancers du col.
- radiothérapie externe pelvienne s'il existe un envahissement ganglionnaire clinique ou histologique, ou en l'absence de curage ganglionnaire, si des facteurs de mauvais pronostic sont présents : grade histologique 3, ou infiltration de plus de la moitié du myomètre.

10.3.1.6. Stades III non fixés à la paroi, stades IV A

Ils relèvent de plus en plus souvent d'une prise en charge chirurgicale première, suivie d'une irradiation pelvienne, pelvienne et lomboaortique, ou abdominopelvienne, éventuellement d'une curiethérapie, en fonction des constatations et des résultats de la chirurgie et du niveau de l'atteinte ganglionnaire.

10.3.1.7. Patientes inopérables, stades III fixés à la paroi, stades IV B

Par nécessité, on envisage une radiothérapie exclusive associant diversement irradiation externe et curiethérapie endo-utérine et vaginale.

10.3.1.8. Récidives loco-régionales et évolutions métastatiques

Une récurrence vaginale isolée peut être traitée, soit par colpectomie, soit par curiethérapie s'il n'y en avait pas eu. En cas de récurrence centro-pelvienne, il faut discuter d'une pelvectomie de rattrapage, en tenant compte des facteurs pronostiques, du délai écoulé, des traitements antérieurement pratiqués. De façon plus générale, chez ces patientes âgées déjà traitées, récurrences et métastases relèvent d'un traitement palliatif.

11. Surveillance

La surveillance adaptée à l'état général de ces patientes souvent âgées, est avant tout clinique, tous les 6 mois pendant 3 ans, puis tous les ans. Son objectif est de mettre en évidence des récurrences tumorales locales (vaginales), ou des séquelles, curables.

Les examens complémentaires ne seront envisagés qu'en cas de signes cliniques d'appel. Du fait de la fréquence de l'association sein-endomètre, et surtout de l'âge des patientes, un dépistage clinique et mammographique s'impose.

Il faut aussi rechercher et, éventuellement corriger, les séquelles du traitement (urinaires, digestifs, post-phlébitiques, dyspareunie, incontinence urinaire, éventration).