



Les traitements adjuvants des stades précoces du cancer de l'endomètre

Adjuvant treatment of early endometrial carcinomas

العلاجات المصاحبة في المراحل الأولى لسرطان بطانة الرحم

K. Andaloussi-Saghir, T. Kebdani, K. Hassouni, K. Hadadi, H. Mansouri, N. Benjaafar, B.K. El Gueddari.

المخلص : يعتبر سرطان بطانة الرحم من الأمراض النسائية السرطانية الأكثر شيوعا في البلدان الصناعية. يتم تشخيص الورم في مرحلة مبكرة (المرحلة الأولى أو الثانية) بنسبة 80%. تمثل الجراحة علاجا أوليا أساسيا حيث تمكن من إبراز عوامل تكهنية مساعدة في إقرار العلاج المصاحب المناسب. يلعب العلاج بالأشعة دورا رئيسيا في الإستراتيجية العلاجية، إلا أن العلاج بالأشعة الخارجية أو بالأشعة الموضعية يبقى موضع خلاف.

أظهرت دراسات عدة أن العلاج بالأشعة الخارجية للحوض يقلل من خطر الانتكاسات الموضعية، ولكن انعدام الفائدة على الحياة العامة وارتفاع معدل المضاعفات المتأخرة للأشعة جعل هذا الأسلوب من العلاج يقتصر على المريضات اللواتي يعانين من السرطان ذي النسبة العالية لمخاطر الانتكاس. أما بالنسبة للمصابات بالنوع السرطاني ذي النسبة المتوسطة لمخاطر الانتكاس، فالعلاج الحصري بالأشعة الموضعية في قبو المهبل هو ضمان لسيطرة موضعية ممتازة على المرض مع نسبة مضاعفات أقل. ينبغي مناقشة الحاجة للعلاج الكيماوي المصاحب عند المريضات اللاتي يعانين من سرطان الرحم في مرحلته المبكرة مع نسبة إنتكاس عالية. بينما لا ينصح باستخدام العلاج الهرموني المصاحب في هذه المراحل المبكرة.

الكلمات الأساسية : المراحل الأولى، سرطان بطانة الرحم.

Résumé : C'est le cancer gynécologique le plus fréquent dans les pays industrialisés. Dans 80% des cas, le cancer de l'endomètre est diagnostiqué à un stade précoce (tumeur limitée à l'utérus de stade I ou II). La chirurgie de première intention est de règle et permet d'individualiser les facteurs pronostiques décisionnels du traitement adjuvant. La radiothérapie joue un rôle majeur dans la stratégie thérapeutique postopératoire mais la place respective de la radiothérapie externe et de la curiethérapie ne sont pas formellement établies. Plusieurs études randomisées ont montré que la radiothérapie externe pelvienne diminue le risque de récidives locorégionales, mais l'absence de bénéfice en survie globale et le taux plus important (par rapport à celui de la curiethérapie) de complications tardives post radique font que cette technique de radiothérapie externe soit réservée aux patientes atteintes de cancer à haut risque de récurrence. Pour celles atteintes de cancer à risque intermédiaire, la curiethérapie exclusive du fond vaginal assure un excellent contrôle local avec une faible toxicité. L'indication de la chimiothérapie adjuvante doit être discutée chez le groupe de patientes atteintes de cancer de l'endomètre de stade précoce à haut risque de récurrence. Alors que l'utilisation d'une hormonothérapie en situation adjuvante n'est pas recommandée pour ces stades précoces.

Mots clés : Carcinomes de l'endomètre ; stades précoces.

Abstract . Endometrial carcinoma is the most common gynaecological malignant disease in developed countries. About 80% of patients present with early stage disease can be diagnosed (limited uterine tumour stage I or II). The surgery of first intention allows to individualise decisional prognosis factors of adjuvant therapy. Postoperative radiation therapy plays a major role in the management of stage I and II endometrial carcinoma, but the respective place of external beam radiotherapy and vaginal brachytherapy remains controversial. Several randomized studies have shown that adjuvant external beam radiotherapy reduces locoregional recurrences, but carries a risk of toxicity without overall survival benefits. This technique is restricted to patients with high risk endometrial cancer. For those with intermediate risk, exclusive vaginal brachytherapy ensure an excellent local control with less toxicity. The indication for adjuvant chemotherapy should be discussed in the group of patients with high risk endometrial cancer. But adjuvant hormone therapy is not recommended for early stage disease.

Key Words : Endometrial carcinoma, early stages.

Tiré à part : K. Andaloussi . Service de radiothérapie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V CHU de Rabat - Salé, Maroc.

Introduction

Le carcinome de l'endomètre est le cancer gynécologique le plus fréquent dans les pays industrialisés. En Europe, 52 600 nouveaux cas ont été diagnostiqués en 2004, correspondant à une incidence standardisée de 15 cas pour 100 000 femmes, ce qui en fait le quatrième cancer chez la femme (après les cancers du sein, colorectal et du poumon) [1]. En France, 1444 décès ont été attribués au cancer de l'endomètre en 2003 [2]. Au Maroc, selon le registre des cancers de Rabat de 2005, ce cancer représente 3.4% des cancers de la femme, son incidence standardisée est de 4 cas pour 100 000 femmes, il occupe ainsi la cinquième place après les cancers du sein, du col, de la thyroïde et de l'ovaire. Plus de 75% des patientes sont ménopausées au moment du diagnostic et seulement 3% ont moins de 40 ans. Parmi les facteurs de risque de ce cancer, on distingue l'obésité, le diabète et le traitement par tamoxifène. Le carcinome de l'endomètre est le cancer gynécologique le plus habituellement révélé par des métrorragies post ménopausique et Dans 75 à 80% des cas, la tumeur est diagnostiquée à un stade précoce (stade I ou II). Le diagnostic positif repose sur l'hystéroscopie avec biopsie. Le type histologique le plus fréquent est le carcinome endométrioïde. Les autres formes histologiques (carcinomes papillaires séreux, à cellules claires, mucineux, indifférenciés et épidermoïdes) représentent moins de 20% des cancers de l'endomètre. La chirurgie de première intention reste le traitement de choix et permet d'individualiser les facteurs pronostiques nécessaires pour décider de la stratégie thérapeutique postopératoire [4]. L'hystérectomie extrafasciale associée à une annexectomie bilatérale, un lavage péritonéal et avec ou sans lymphadénectomie pelvienne est la chirurgie de référence pour l'adénocarcinome endométrioïde. Pour le type non-endométrioïde, une chirurgie maximaliste comprenant outre une hystérectomie avec annexectomie bilatérale, une lymphadénectomie pelvienne et lomboaortique, voire une omentectomie est recommandée [5,6]. Le pronostic des patientes atteintes d'un cancer de stade I est excellent, Le taux de survie à cinq ans est de l'ordre de 90% [3].

Classification et facteurs pronostiques

Les indications du traitement adjuvant reposent sur l'analyse des facteurs pronostiques qui, pour la plus part,

ne peuvent être déterminés de façon fiable que sur la pièce opératoire. Il s'agit du stade selon la classification de la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique FIGO (profondeur d'envahissement du myomètre, atteinte du col, atteinte extrautérine ganglionnaire ou ovarienne), du grade histopronostique (G1 à G3 selon les anomalies nucléaires et la différenciation), du type histologique (endométrioïde contre cellules claires ou papillaire séreux), de la positivité de la cytologie péritonéale et de la présence d'embolies vasculaires. L'âge supérieur à 60 ans ou 70 ans, en fonction des séries, est également décrit comme facteur de pronostic défavorable, cependant, l'indication d'un traitement adjuvant ne peut reposer sur ce seul facteur [7].

La classification FIGO, a été révisée récemment en 2009[8] (tableau I), l'ancienne classification sera utilisée dans cette mise au point car la plus part des études faites se sont basées sur la classification FIGO 1988.

Tableau I : comparaison entre l'ancienne et la nouvelle classification FIGO

	FIGO 1988	FIGO 2009
Stade	Le grade tumoral doit être précisé pour tous les stades	Le grade tumoral doit être précisé pour tous les stades
Stade 0	Tumeur in situ	Tumeur in situ
Stade I	Tumeur limitée au corps utérin	Tumeur limitée au corps utérin
IA	tumeur limitée à l'endomètre	tumeur limitée à l'endomètre ou invasion du myomètre ≤ 50%
IB	invasion du myomètre ≤ 50%	invasion du myomètre > 50%
IC	invasion du myomètre > 50%	
Stade II	Tumeur envahissant le col sans extension au-delà de l'utérus	Tumeur envahissant le stroma cervical sans extension au-delà de l'utérus.
IIA	invasion endo cervicale sans atteinte du stroma.	
IIB	invasion du stroma cervical.	
Stade III	Tumeur étendue hors de l'utérus, limitée au pelvis.	Extension tumorale locale et/ou régionale.
IIIA	invasion de la séreuse ou des annexes ou cytologie péritonéale positive	envahissement séreux du corps utérin et/ou des annexes
IIIB	métastases vaginales	envahissement vaginal et/ou paramétrial
IIIC	atteinte ganglionnaire pelvienne et/ou lomboaortique.	atteinte ganglionnaire pelvienne et/ou lomboaortique :
IIIC1		atteinte ganglionnaire pelvienne
IIIC2		atteinte ganglionnaire lomboaortiques +/- pelvienne.
Stade IV	Envahissement vésical et/ou muqueuse digestive et/ou métastases à distance.	Envahissement vésical et/ou muqueuse digestive et/ou métastases à distance
IVA	envahissement vésical et/ou muqueuse digestive	envahissement vésical et/ou muqueuse digestive
IVB	métastases à distance, incluant métastases intra abdominales et/ou inguinales.	métastases à distance, incluant métastases intra abdominales et/ou inguinales.

Ces facteurs pronostiques permettent de différencier trois groupes :

Bas risque, Risque intermédiaire.

Haut risque de récurrence (tableau II).

Tableau II : les groupes pronostiques en fonction du stade, du grade et du type histologique

Bas risque	Risque intermédiaire	Haut risque
Adénocarcinome endométrioïde de stade IA/IB, G1-G2	Adénocarcinome endométrioïde de stade IC G1-G2, stade IA/IB G3 ou IIA G1-G2 sans envahissement myométrial	Adénocarcinome endométrioïde de stade IC G3, stade IIA G3, IIA avec envahissement myométrial ou stade IIB, III et IV Carcinome à cellules claires, papillaire séreux ou indifférencié quel que soit le stade

Les traitements adjuvants

Pour le groupe à faible risque, stade IA grades 1 et 2 et stade IB grades 1 et 2, le risque de récurrence vaginale étant faible, estimé à moins de 5%, une simple surveillance est justifiée [9].

Radiothérapie externe

La radiothérapie reste un traitement incontournable pour améliorer le taux de contrôle locorégional des cancers de l'endomètre, la question essentielle qui se pose est la place respective de la curiethérapie du fond vaginal et de la radiothérapie externe pelvienne.

Dans le groupe à risque intermédiaire, Plusieurs essais randomisés (l'étude du groupe PostOperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma (PORTEC) [7], celle de l'essai du Gynecology Oncology Group (GOG 99) [10] et celle du Medical Research Council/National Cancer Institute of Canada (MRC/NCIC) [11,12]) ont prouvé que la radiothérapie externe diminuait de manière statistiquement significative le risque de récurrence vaginale et pelvienne. En effet après hystérectomie, annexectomie bilatérale avec ou sans lymphadénectomie, les patientes étaient randomisées entre une radiothérapie externe et une surveillance. Dans ces trois essais, le taux de risque

de récurrence locorégionale était inférieur à 4% dans le bras radiothérapie et variait de 7 à 14% dans le bras chirurgie seule (tableau III). Cependant, ce gain en contrôle locorégional a été obtenu au prix d'une toxicité significativement plus importante et sans bénéfice en survie globale. C'est pourquoi, les auteurs recommandent une radiothérapie externe postopératoire pour le groupe de patientes atteintes de cancer considéré à haut risque de récurrence locorégionale (taux supérieur à 15%).

Curiothérapie

La majorité des récurrences siégeaient dans la partie supérieure du vagin. Il avait été suggéré à la suite d'études de phase II que des résultats similaires pourraient être obtenus avec une simple curiethérapie entraînant une morbidité moindre. L'essai randomisé multicentrique PORTEC 2 [13] (tableau III) est le premier à comparer une radiothérapie

Tableau III : Résultats de quatre essais randomisés pour les patientes atteintes de cancer de pronostic intermédiaire

	PORTEC 1 [7]		GOG 99[10]		MRC ASTEC/ NCIC CTG EN.5 [11]		PORTEC 2[13]	
Stades	IB G2-3, IC G1-2		IB-IC		IA G3, IB G3, IC/IIA G1-3 IB G3		IIA G1-2 et G3 avec invasion myométriale < 50%	
Nombre de patientes	715		392		905		427	
Bras thérapeutique	Chir	Chir + RTE	Chir	Chir + RTE	Chir	Chir + RTE	Chir + RTE	Chir + Curie
Suivi médian (mois)	52		69		51		45	
Récurrence locale Vaginale Pelvienne (%)	13,7	4,2	8,9	1,6	7	4	2,1	5,1
	10,2	2,3	6,9	1,6			1,6	1,8
	3,4	2	2,5	0,5			0,5	3,8
	P<0,001	P<0,01						
Récurrence à distance	7	7,9	6,4	5,3			5,7	8,3
Survie globale à 5 ans (%)	85	81	86 (à 4 ans)	92 (à 4 ans)	84	84	79,6	84,8
Toxicité gastro-intestinale tardive (%)	Grande 1 à 4				Grande 3 ou 4			
	4	26(3% grade 3 ou 4)			3	7	54	12
	P<0,0001							

Chir : chirurgie ;

RTE : radiothérapie externe ;

Curie : curiethérapie.

externe et une curiethérapie vaginale. Le traitement a été randomisé après la chirurgie entre une radiothérapie externe pelvienne de 46 Gy en 23 fractions et une curiethérapie (de haut débit de dose de 21 Gy en trois fractions ou de bas débit de dose de 30 Gy). Les critères d'inclusion étaient : un âge de moins de 60 ans et un adénocarcinome endométrioïde de stade IC de grade 1 ou 2 ou de stade IB et de grade 3; tout âge et adénocarcinome de stade IIA de grade 1 ou 2 ou de grade 3 avec une infiltration du myomètre de moins de 50 %. La stratification intéressait le stade, l'institution, le débit de dose et l'âge. Le principal "end point" était le taux de récurrence vaginale. Au total, 427 patientes ont été randomisées et la durée médiane de suivi était de quarante cinq mois. À cinq ans, les taux de récurrence locorégionale et de survie globale sont sans différence significative, ils sont respectivement de 5,1% et 84,8% dans le bras curiethérapie et 2,1% et 79,6 % dans le bras radiothérapie externe avec une toxicité gastro-intestinale moindre dans le bras curiethérapie 12% contre 54%.

Chimiothérapie

L'indication de chimiothérapie adjuvante doit être discutée chez le groupe de patientes atteintes de cancer de l'endomètre de stade précoce à haut risque de récurrence. L'essai de phase III de l'EORTC 55991 a randomisé 372 patientes (atteintes de carcinomes de stades IC, II, IIIA, IIIC pelvien, carcinome papillaire séreux ou à cellules claires) entre une radiothérapie externe postopératoire et une chimioradiothérapie séquentielle [14]. À cinq ans, la chimioradiothérapie a significativement permis d'obtenir des meilleurs taux de survie sans progression (79 contre 72 %, $p = 0,03$) et de la survie globale (82 contre 74 %, $p = 0,08$). L'essai de phase II du RTOG 9708, ayant montré qu'une radiochimiothérapie concomitante (45 Gy en 25 fractions et cisplatine 50 mg/m², j1-j28) suivie d'une chimiothérapie adjuvante (quatre cures de cisplatine et paclitaxel), était faisable avec un excellent taux de contrôle locorégional [15]. L'essai du GOG 34 a étudié l'intérêt de la doxorubicine en phase adjuvante. Après traitement chirurgical et irradiation, un tirage au sort a été fait entre surveillance ou poursuite du traitement avec 6 cures de doxorubicine. Avec un recul de 5 ans, il n'existait pas de différence significative entre les 2 bras [16]. Le groupe

PORTEC a mis en place un essai de phase III (PORTEC 3) comparant après chirurgie une radiothérapie externe et une radiochimiothérapie concomitante suivie d'une chimiothérapie adjuvante pour des cancers considérés à haut risque (carcinomes de stade IB et grade 3 avec embolies lymphatiques, stades IC-IIA et grade 3, IIB-III A-III C, carcinomes papillaires séreux ou à cellules claires stades IB-III) [17].

Hormonothérapie

Le cancer de l'endomètre est une maladie œstrogène-dépendante et devraient théoriquement répondre aux progestatifs qui sont des agents anti-œstrogènes [18]. Cependant, les données de la littérature n'ont pas mis en évidence de bénéfice de survie globale : cinq essais randomisés négatifs, deux essais randomisés positifs [19-23]. Une méta analyse de six essais randomisés n'a pas mis en évidence de bénéfice en faveur de l'hormonothérapie adjuvante [23]. L'hormonothérapie n'est donc pas recommandée dans les stades précoces du cancer de l'endomètre.

Indications et recommandations

Le groupe de travail d'European Society of Medical Oncology (ESMO) préconise selon ses dernières recommandations de 2010 ce qui suit [24] :

Pour le Stade I :

- Stade IA G1-2, IB G1-2 : Une simple Surveillance est suffisante.

- Stade IA G3, IB G3: curiethérapie vaginale.

Pour les patientes avec stade IB G3, la radiothérapie externe pelvienne est envisagée lors de l'existence d'embolies vasculaires et d'un curage ganglionnaire positif ou non fait.

- Stade IC, G1-2: Surveillance ou curiethérapie. Radiothérapie externe pelvienne comme citer ci-dessus pour le stade IB G3.

- Stade IC G3 : curiethérapie ou radiothérapie externe pelvienne pour les cas avec embolies vasculaires ou curage ganglionnaire positif ou non fait. La chimiothérapie doit être discutée pour ces patientes ayant une tumeur de haut grade.

Pour le Stade II :

- stade IIA sans autre facteur de risque sont traités comme le stade I.
- stade IIB à haut risque sont traités par l'association radiothérapie externe pelvienne et curiethérapie.
- pour les stades IIB G1 sans embolies et/ou ganglions non envahis après curage, une curiethérapie est proposée. Il a été également suggéré que la chimiothérapie adjuvante peut réduire le taux de récurrences à distance chez ces patientes. Par conséquent, il est raisonnable de proposer une chimiothérapie adjuvante pour les tumeurs de haut grade (grade 3) avec invasion stromale du col utérin.

Conclusion

Le traitement adjuvant du cancer de l'endomètre dépend du stade et des autres facteurs pronostiques recueillis sur la pièce opératoire. La controverse et le manque de preuves claires caractérisent cette maladie cancéreuse hétérogène. Il est donc recommandé que la décision du traitement adjuvant soit prise dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

Références

1. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005; 16:481–488.
2. Hill C, Doyon F. The frequency of cancer in France: all ages and under age 15, mortality in 2003 and trends since 1968. *Bull Cancer* 2007; 94:7–13.
3. Kucera H, Vavra N, Weghaupt K. Benefit of external irradiation in pathological stage I endometrial carcinoma: a prospective clinical trial of 605 patients who received postoperative vaginal irradiation and additional pelvic irradiation in the presence of unfavourable prognostic factors. *Gynecol Oncol* 1990; 38:99–104.
4. K. Peignaux et al. Cancer de l'endomètre de stade I. *Cancer/Radiothérapie* 12 (2008) 625–629.
5. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van LE, Vergote I. Treatment modalities in endometrial cancer. *Curr Opin Oncol* 2007; 19: 479–485.
6. Holland CM. The role of radical surgery in carcinoma of the endometrium. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008; 20:6:448–456.
7. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-I endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. *Lancet* 2000; 355:1404–1411.
8. FIGO Comité on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 105 2009; 103–104.
9. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Haddock MG, Calori G, Podratz KC. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:1506–1519.
10. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004; 92:744–751.
11. The writing committee on behalf of the ASTEC study group. *Lancet* 2009; 373: 125–136.
12. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis The ASTEC/EN.5 writing committee on behalf of the ASTEC/EN.5 Study Group. *Lancet* 2009; 373: 137–146.
13. R A Nout, V T H B M Smit, H Putter, I M Jürgenliemk-Schulz J van Putten, C L Creutzberg, for the PORTEC Study Group Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial *Lancet* 2010; 375: 816–823.
14. Hogberg T, Rosenberg P, Kristensen C, de Oliveira CF, de Pont Christensen R, Sorbe B, et al. A randomized phase-III study on adjuvant treatment with radiation (RT) ± chemotherapy (CT) in early-stage high-risk endometrial cancer (NSGO-EC-9501/EORTC 55991) (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25:274s.
15. Greven K, Winter K, Underhill K, Fontenesci J, Cooper J, Burke T. Final analysis of RTOG 9708: adjuvant postoperative irradiation combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy following surgery for patients with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 103 :155–159.
16. Morrow CP et al. Doxorubicin as an adjuvant following surgery and radiation therapy in patients with high-risk endometrial carcinoma, stage I and occult stage II: a GOG study *Gynecol Oncol* 1990, 36,166.
17. Kong A, Powell M, Blake P. The Role of Postoperative Radiotherapy in Carcinoma of the Endometrium. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008; 20;6:457–462.
18. Siriwan Tangjitgamol, Benjamin O Anderson, Hui Ti See, Chawalit Lertbutsayanukul, Nakarin Sirisabya, Tarinee Manchana and col. Management of endometrial cancer in Asia: consensus statement from the Asian Oncology Summit 2009 *Lancet Oncol* 2009; 10: 1119–1127.
19. Lewis GC, Slack NH, Mortel R, Bross I. Adjuvant progestagen therapy in the definitive treatment of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1974; 2: 368–376.
20. Mac Donald RR, Thorogood J, Mason MK. A randomised trial of progestagens in the primary treatment of

endometrial carcinoma. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 166–174.

21. Vergote I, Kjaerstad K, Abeler V, Kolstad P. A randomized trial of adjuvant progestagen in early endometrial cancer. *Cancer* 1989; 64: 1011–1016.

22. COSA-NZ-UK Endometrial Cancer Study Group. Adjuvant medroxyprogesterone acetate in high-risk endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1998; 8: 387–391.

23. Martin-Hirsch PL, Jarvis G, Kitchener H, Lilford R. Progestagens for endometrial cancer. *Cochrane Database System Rev* 1999; 4: CD001040.

24. G. Plataniotis and M. Castiglione: Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010, 21 (Supplement 5) : v41–v45.