



HAL
open science

Cytologie péritonéale dans les cancers de l'endomètre: état des connaissances et des pratiques

François Gallon

► **To cite this version:**

François Gallon. Cytologie péritonéale dans les cancers de l'endomètre: état des connaissances et des pratiques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2004. hal-01732238

HAL Id: hal-01732238

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732238v1>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY I
2004

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N° 104



THESE

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de médecine spécialisée

Par

GALLON François

Le 15 Octobre 2004

Cytologie péritonéale dans les cancers de l'endomètre.
Etat des connaissances et des pratiques. Revue de 477 dossiers
du Centre Alexis Vautrin de 1996 à 2000.
Proposition d'un protocole thérapeutique prospectif.

Examineurs de la thèse

M. GUILLEMIN François	Professeur	Président
M. BOUTROY Jean Louis	Professeur	Juge
M. PEIFFERT Didier	Professeur	Juge
Mme WEBER Béatrice	Docteur en médecine	Juge
Mme ABEL-DECOLLOGNE Fabienne	Docteur en médecine	Juge

18 NOV. 2004



THESE

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de médecine spécialisée

Par

GALLON François

Le 15 Octobre 2004

Cytologie péritonéale dans les cancers de l'endomètre.
Etat des connaissances et des pratiques. Revue de 477 dossiers
du Centre Alexis Vautrin de 1996 à 2000.
Proposition d'un protocole thérapeutique prospectif.

Examineurs de la thèse

M. GUILLEMIN François	Professeur	Président
M. BOUTROY Jean Louis	Professeur	Juge
M. PEIFFERT Didier	Professeur	Juge
Mme WEBER Béatrice	Docteur en médecine	Juge
Mme ABEL-DECOLLOGNE Fabienne	Docteur en médecine	Juge

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Assesseurs

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Mr le Professeur Hervé VESPIGNANI

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Jacques ROLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Marcel RIBON

Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT

Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT

Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET

Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES

Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER

Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY

Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

Philippe CANTON – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU – Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT

Michel WEBER – Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUIÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (Biologie cellulaire)

Professeur Claude BURLET

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIEWSKI

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET - Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL –

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Francis PENIN – Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouhab BELLOU

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Professeur Hubert GERARD

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====
PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====
MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Gérard ETHIEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur François ALLA

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (type biologique))

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

32^{ème} section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire L'ANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteur Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT
Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Paul VERT – Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT
Professeur Philippe CANTON – Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur Daniel SCHMITT

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972) <i>Université de Stanford, Californie (U.S.A)</i>	Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989) <i>Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)</i>
Professeur Paul MICHIELSEN (1979) <i>Université Catholique, Louvain (Belgique)</i>	Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) <i>Université de Pennsylvanie (U.S.A)</i>
Professeur Charles A. BERRY (1982) <i>Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)</i>	Professeur Mashaki KASHIWARA (1996) <i>Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)</i>
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982) <i>Brown University, Providence (U.S.A)</i>	Professeur Ralph GRÄSBECK (1996) <i>Université d'Helsinki (FINLANDE)</i>
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982) <i>Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)</i>	Professeur James STEICHEN (1997) <i>Université d'Indianapolis (U.S.A)</i>
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982) <i>Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)</i>	Professeur Duong Quang TRUNG (1997) <i>Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)</i>
Harry J. BUNCKE (1989) <i>Université de Californie, San Francisco (U.S.A)</i>	

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur François Guillemin
Professeur de cancérologie (option clinique)

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ce travail et nous vous en remercions.

Nous avons apprécié pendant ces différents semestres votre technique chirurgicale, votre savoir et votre expérience, votre disponibilité. Votre esprit critique et synthétique restera gravé dans nos mémoires.

Que ce travail soit le reflet de notre profond respect et de notre gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur BOUTROY Jean Louis
Professeur de Gynécologie-Obstétrique

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous restons sensibles à votre esprit ouvert et à l'écoute des internes. Nous vous remercions du poste de chef de clinique proposé pour l'avenir.

Veillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Didier Peiffert
Professeur de cancérologie-Radiothérapie

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail

Nous avons apprécié votre pédagogie, vos qualités humaines au cours des trois mois passés en radiothérapie.

Veillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Madame le Docteur Béatrice WEBER
Docteur en médecine

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Vous nous avez expliqué les ténombes de la recherche bibliographique.

Nous avons apprécié votre culture, vos connaissances en gynécologie oncologique, votre gentillesse.

« Un seul mot, usé, mais qui brille comme une vieille pièce de monnaie : merci ! » (Pablo Neruda)
non référencé dans Medline.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Madame le Docteur Fabienne Abel-Decollogne
Docteur en médecine

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail.

Vous nous avez guidé dans nos premiers pas dans la discipline. Nous avons pu apprécier votre patience , votre compagnonnage, votre sérieux dans la bonne humeur et le rire.

Nous exprimons à cet égard toute notre gratitude.

Nous vous prions de nous pardonner pour les coups de bistouri malencontreux...

A NOS MAITRES D'INTERNAT

Madame le Professeur P. BARBARINO-MONNIER

Monsieur le Professeur P. BOISSEL

Monsieur le Professeur P. BRESLER

Monsieur le Professeur J.L. BOUTROY

Monsieur le Professeur T. CONROY

Monsieur le Docteur P. DROULLE

Monsieur le Professeur P. JUDLIN

Monsieur le Docteur P. MANINI

Monsieur le Docteur J.P. RAGAGE

Monsieur le Professeur M SCHWEITZER

A NOS AINES, qui ont contribué à notre formation

Monsieur le Docteur C. AJROUD
Monsieur le Docteur A. AYAV
Madame le Docteur P. BACH
Monsieur le Docteur P. BASSNAGEL
Madame le Docteur V. BECKENDORF
Monsieur le Docteur JM BOUSBACHER
Madame le Docteur C. BRUNAUD
Monsieur le Docteur G. BURLET
Monsieur le Docteur T. CASSIER
Madame le Docteur N. DANDACHI
Monsieur le Docteur T. DARNAUD
Madame le Docteur MO DELAPORTE
Madame le Docteur K. DELEPLANQUE
Madame le docteur E. DENIS
Monsieur le Docteur G. DOLIVET
Madame le Docteur B. FONTAINE
Monsieur le Docteur L. GEOFFROIS
Monsieur le Docteur P. GUNTHER
Madame le Docteur F. GUILLET-MAY
Madame le Docteur M. HELLRINGER
Madame la Docteur S. HOFFSTETTER
Madame le Docteur MC KAMINSKI
Monsieur le Docteur A. KOEBELE
Monsieur le Docteur M. LAPEYRE
Monsieur le Docteur C MARCHAL
Monsieur le Docteur F. MARCHAL
Monsieur le Docteur A. MARDIRROSSIAN
Monsieur le Docteur A. MITON
Monsieur le Docteur S. MONTAGNE
Madame la Docteur L. PILLOT
Monsieur le Docteur P. RAUCH
Monsieur le Docteur N. REIBEL
Monsieur le Docteur M. RETTEL
Madame le Docteur AM. RIBON
Monsieur le Docteur R. RIEGER
Madame le Docteur M. RIOS
Monsieur le Docteur T. ROUTIOT
Monsieur le Docteur D. SPAETH
Madame le Docteur S. TOUSSAINT
Monsieur le Docteur JL. VERHAEGUE
Madame le Docteur B. WEBER
Madame le Docteur A. ZACCABRI

Un grand Merci au docteur E. DESANDES pour ses statistiques et ses précieux conseils.

Un grand Merci à tous les médecins qui m'ont consacré un peu de temps en répondant au questionnaire.

Un grand merci aux docteurs BRUNAUD, WEBER, RAUCH et VERHAEGUE pour leurs conseils et aides.

A toutes les sages femmes, toutes les infirmières, toutes les aides soignantes , puéricultrices, secrétaires et personnel de la maternité Pinard, du centre Alexis Vautrin et de la Maternité Sainte Croix, en témoignage de ma sympathie.

A mes collègues internes rencontrés au gré des jours et des gardes de ces 5 ans d'internat

A Enzo mon fils

Que j'aime de tout mon cœur
Malgré la thèse, les gardes, les difficultés et les kilomètres.
Que notre lien se renforce

A mes parents

Vous m'avez toujours soutenu, donné le goût du travail ainsi que tout
votre amour. Je vous aime.

A ma sœur Claire

Complice et soutien de toujours et que j'aime très fort.

A ma mémé Elo

Pour ton amour, ta présence, tes gateaux qui m'ont soutenus tout le
temps de ces longues études. Avec tout mon amour

A ma mémé Marguerite

Même si on se voit peu, je t'aime très fort

A mes grands pères Louis et André

Qui nous ont quittés depuis plus ou moins longtemps, mais qui restent
là présents à mes cotés, dans mon cœur comme dans mes souvenirs.

A mes oncles, tantes, cousins, cousines**Aux « Listo »**

Qui par leur aide, leur sympathie et gentillesse font presque partie de la
famille

A Magalie et sa famille

« mouty » et Alex, Stéphanie et Fabien
Malgré les tensions et les kilomètres

A Marie Laure, Peter et Paul

Qui m'ont accompagné avec chaleur et simplicité durant tout mon internat

A Céline, Stéphanie, Jean Baptiste, Sylvia, Anis, Samy

Merci pour votre amitié et votre présence

A Lolotte, Bruno, Colin et Faustine

Toujours présents et attentifs

Aux montpelliérains exilés (Nico, Marion et le petit Quentin, Seb et Pascaline, Saint pierre et son sanglier lozérien). Que le ski reprenne et le Rugby

Aux sérignanais avec qui l'amitié dure depuis l'enfance

(Laurence, Fred, Franck, Sandra, Laure, Marie flor, Christelle, Marc , Benoit, Christophe, Sylvain...)

Et à tous les autres que j'aurais oubliés....

Et « soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes fleurissent »

(Marcel Proust)

S'ERMEN(T

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".



1	INTRODUCTION.....	27
2	GENERALITES.....	29
2.1	Anatomie du pelvis et de la loge génitale féminine.....	29
2.1.1	Le pelvis	29
2.1.2	L'utérus.....	30
2.1.3	L'artère utérine	33
2.1.4	Les vaisseaux lymphatiques	35
2.1.4.1	Lymphonoeuds iliaques externes.....	35
2.1.4.2	Lymphonoeuds obturateurs	36
2.1.4.3	Lymphonoeuds interiliaques	36
2.1.4.4	Lymphonoeuds iliaques internes.....	36
2.1.4.5	Lymphonoeuds communs	37
2.2	La cavité et le liquide péritonéal.....	37
2.2.1	Description de la cavité péritonéale	37
2.2.2	Composition du liquide péritonéal	38
2.2.3	Physiologie de la cavité péritonéale.....	39
2.2.3.1	Production, Résorption du liquide péritonéal.....	39
2.2.3.2	Diffusion, circulation du liquide péritonéal.....	41
2.2.3.3	Immunité antitumorale.....	44
2.2.3.4	Conséquences pratiques.....	44
2.3	Le cancer de l'endomètre	45
2.3.1	Biologie moléculaire du cancer de l'endomètre	45
2.3.2	Cancérogénèse.....	47
2.3.2.1	Naissance du cancer.....	48
2.3.2.2	La diffusion.....	48
2.3.3	Épidémiologie.....	51
2.3.3.1	Incidence, Mortalité.....	51
2.3.3.2	Facteurs de risque	52
2.3.3.2.1	L'age.....	52
2.3.3.2.2	Facteurs raciaux et régionaux.....	52
2.3.3.2.3	L'obésité.....	52
2.3.3.2.4	Le diabète et l'hypertension.....	53
2.3.3.2.5	L'hyperoestrogénie relative.....	53
2.3.3.2.6	Histoire familiale	54
2.3.3.2.7	Antécédent d'irradiation pelvienne	54
2.3.3.2.8	Hyperplasie adénomateuse	54
2.3.3.2.9	Tabac.....	54
2.3.3.2.10	Tamoxifène et cancer de l'endomètre.....	54
2.3.4	Diagnostic clinique et para clinique.....	56
2.3.4.1	Symptômes	56
2.3.4.2	Examen clinique.....	57
2.3.4.3	Echographie pelvienne et endovaginale	57
2.3.4.4	Biopsie d'endomètre.....	58
2.3.4.5	Curetage.....	59
2.3.4.6	Hystéroscopie.....	59
2.3.4.7	Hystérosonographie	63

2.3.4.8	Scanner	64
2.3.4.9	IRM.....	64
2.3.4.10	TEP SCAN	66
2.3.4.11	Hystérogaphie (HSG).....	67
2.3.5	Anatomo-pathologie et classification	67
2.3.5.1	L'endomètre normal.....	67
2.3.5.2	Hyperplasie endométriale.....	69
2.3.5.2.1	Classification standard	69
2.3.5.2.2	Classification de Hendrickson et coll ¹³⁶	70
2.3.5.2.2.1	Hyperplasie sans atypies.....	70
2.3.5.2.2.2	Hyperplasie endométriale avec atypies.....	70
2.3.5.3	Cancer de l'endomètre.....	72
2.3.5.3.1	L'adénocarcinome	72
2.3.5.3.2	Les autres formes histologiques particulières.....	73
2.3.5.3.2.1	Le cancer épidermoïde ou squameux	73
2.3.5.3.2.2	Le carcinome mucineux	73
2.3.5.3.2.3	Le carcinome à cellules claires mésonéphroïdes	73
2.3.5.3.2.4	Le carcinome séro-papillaire	73
2.3.5.3.2.5	Le carcinome à différenciation choriocarcinomateuse.....	74
2.3.5.3.2.6	Le carcinome indifférencié.....	74
2.3.5.3.2.7	Le sarcome utérin	74
2.3.5.3.2.8	Autres.....	76
2.3.6	Traitement.....	76
2.3.6.1	Moyens thérapeutiques.....	76
2.3.6.1.1	La chirurgie.....	76
2.3.6.1.1.1	Chirurgie classique:	76
2.3.6.1.1.2	l'hystérectomie cœlio-préparée	79
2.3.6.1.1.3	Curages ganglionnaires	80
2.3.6.1.1.3.1	Le Curage iliaque externe	80
2.3.6.1.1.3.2	Curage sous veineux	80
2.3.6.1.1.3.3	Indications du curage iliaque	81
2.3.6.1.1.3.4	Le curage lombo-aortique bas.....	81
2.3.6.1.1.4	Téléchirurgie	82
2.3.6.1.2	Radiothérapie.....	83
2.3.6.1.2.1	La curiethérapie.....	83
2.3.6.1.2.1.1	Généralités.....	83
2.3.6.1.2.1.2	Curiethérapie post opératoire	83
2.3.6.1.2.1.3	Curiethérapie pré opératoire.....	86
2.3.6.1.2.1.4	Curiethérapie exclusive	87
2.3.6.1.2.1.5	Curiethérapie interstitielle.....	87
2.3.6.1.2.1.6	Curiethérapie et cytologie péritonéale.....	87
2.3.6.1.2.2	Radiothérapie externe.....	87
2.3.6.1.2.2.1	Techniques	87
2.3.6.1.2.2.2	Les indications.....	88
2.3.6.1.2.2.3	Radiothérapie et cytologie péritonéale.....	90
2.3.6.1.2.3	Traitement intra péritonéal au P32 radioactif.....	91
2.3.6.1.3	La chimiothérapie	92
2.3.6.1.4	L'hormonothérapie	95
2.3.6.1.4.1	Hormonothérapie en situation métastatique ou en récive	

2.3.6.1.4.2	Hormonothérapie chez la femme jeune	97
2.3.6.1.4.3	Hormonothérapie adjuvante	98
2.3.6.1.4.4	Effets secondaires des progestatifs	99
2.3.6.1.4.4.1	Progestatifs: risques cardiovasculaires, cancer du sein	99
2.3.6.1.4.4.2	Mégestrol et acétate de médroxyprogestérone	100
2.3.6.1.4.5	Autres moyens hormonaux.....	100
2.3.6.1.4.5.1	Tamoxifène et progestérone	100
2.3.6.1.4.5.2	GnRH analogue	101
2.3.6.1.4.5.3	Avenir.....	101
2.3.6.1.5	chimiothérapie hormonothérapie adjuvante.....	101
2.3.6.2	Indications thérapeutiques.....	103
2.3.6.2.1	Stades I.....	103
2.3.6.2.2	Stades II.....	104
2.3.6.2.3	Stades III	104
2.3.6.2.4	Stade IV	105
2.3.6.2.4.1	Stade IVA	105
2.3.6.2.4.2	Stade IVB :.....	105
2.3.6.2.5	Stade III avec évolution tumorale ou stade IVB et chirurgie partielle	105
2.3.7	Classification.....	106
2.3.7.1	CLASSIFICATION FIGO ANATOMO CHIRURGICALE 1988 ¹	106
2.3.8	Pronostic.....	107
2.3.8.1	Stade clinique	107
2.3.8.2	Grade	109
2.3.8.3	Cytométrie de flux.....	109
2.3.8.4	Type histologique de la tumeur.....	110
2.3.8.5	Invasion du myomètre.....	110
2.3.8.6	Atteinte du col ou du segment inférieur de l'utérus	110
2.3.8.7	Caractéristiques des patientes	110
2.3.8.7.1	Age.....	110
2.3.8.7.2	Ménopause.....	110
2.3.8.8	Facteurs pronostiques cliniques et chirurgicaux.....	111
2.3.8.8.1	Atteinte ganglionnaire	111
2.3.8.8.2	Cytologie péritonéale	111
2.3.8.8.3	Atteinte vasculaire	111
2.3.8.8.4	Atteinte des ovaires.....	111
2.3.8.8.5	Atteinte du pelvis ou des annexes.....	111
2.3.8.8.6	Présence de symptômes extra-génitaux	111
2.3.8.8.7	Diamètre de la tumeur	111
2.3.8.8.8	Envahissement des marges de résection	112
2.3.8.8.9	Chirurgie	112
2.4	La cytologie péritonéale	112
2.4.1	Techniques d'analyse.....	112
2.4.1.1	Prélèvement.....	112
2.4.1.1.1	Cytologie par culdocentèse	112
2.4.1.1.2	Cytologie par coéloscopie.....	112
2.4.1.1.3	Cytologie per opératoire	112

2.4.1.2	Transport et conservation.....	113
2.4.1.3	Extraction des cellules.....	113
2.4.1.4	Centrifugation et ultra centrifugation.....	113
2.4.1.5	Etalement sur lame.....	113
2.4.1.6	Bloc d'inclusion.....	113
2.4.1.7	Fixation.....	114
2.4.1.7.1	Coloration.....	114
2.4.1.8	Immunomarquage.....	114
2.4.1.9	Coût.....	115
2.4.2	Composition normale.....	115
2.4.3	Intérêt clinique.....	116
2.4.3.1	Dans les pathologies malignes.....	116
2.4.3.1.1	Cancer de l'ovaire.....	116
2.4.3.1.2	Cancer du col de l'utérus.....	118
2.4.3.1.3	Cancers digestifs.....	118
2.4.3.1.3.1	Cancer gastrique.....	118
2.4.3.1.3.2	Cancer colorectaux.....	119
2.4.3.1.3.3	Cancer du pancréas.....	119
2.4.3.2	Origines de la cytologie péritonéale positive dans les cancers de l'endomètre.....	119
2.4.4	Interprétation.....	120
2.4.4.1	Intégration dans la classification FIGO.....	120
2.4.4.2	Faux positifs.....	120
2.4.4.3	Faux négatifs.....	120
2.4.4.4	Cytologie tubaire.....	120
3	REVUE DE LA LITTERATURE.....	121
3.1	Historique.....	121
3.2	Les principaux articles.....	122
3.3	Hétérogénéité des conclusions et des pratiques.....	126
3.4	Aspects particuliers retrouvés dans la littérature.....	127
3.4.1	Selon l'histologie.....	127
3.4.2	Pronostic et concentration en cellules malignes.....	128
3.4.3	Pronostic et aspects des cellules malignes.....	128
3.4.4	Persistance d'une cytologie péritonéale positive.....	128
4	ENQUETE REGIONALE AUPRES DE PRATICIENS.....	128
4.1	Matériels et Méthodes.....	128
4.1.1	Le questionnaire et ses déclinaisons.....	128
4.1.2	Mailing et lettre de relance: les difficultés de cibler les médecins ..	129
4.2	Résultats.....	131
4.2.1	Interprétation du volet commun.....	133
4.2.2	Questionnaire pour les chirurgiens et les gynécologues.....	136
4.2.3	Questionnaire pour les radiothérapeutes.....	142
4.2.4	Questionnaire des oncologues médicaux.....	142
4.2.5	Questionnaire des anatomopathologistes.....	143
5	SERIE RETROSPECTIVES DU CAV de 1996 à2000.....	144



5.1	Matériels et Méthodes	144
5.2	Description	145
5.2.1	La population	145
5.2.2	Données épidémiologiques	145
5.2.3	Représentativité sur la région lorraine	151
5.2.4	Geste chirurgical	151
5.2.5	Données anatomo-pathologiques	153
5.2.6	Données thérapeutiques et suivi des patientes	158
5.3	Résultats	160
5.4	Conclusion	170
6	PROPOSITION D'UN PROTOCOLE MULTICENTRIQUE	171
6.1	Pourquoi un protocole ?	171
6.2	Etape 1 : Faire une cytologie, l'analyser et suivre les patientes	172
6.2.1	Titre	172
6.2.2	Objectifs	172
6.2.3	Modalités pratiques	173
6.2.3.1	En préopératoire	173
6.2.3.2	En per opératoire	174
6.2.3.3	Analyse anatomo-pathologique	175
6.2.3.3.1	Pièce opératoire : selon protocole proposé dans les SOR...	175
6.2.3.3.2	Analyse Cytologie péritonéale	175
6.2.4	Interprétation de l'étude	176
6.2.5	Surveillance de patientes	177
6.2.6	Calendrier de l'étape 1	177
6.3	Esquisse des autres étapes	177
7	CONCLUSION	178
8	ANNEXES	179
9	BIBLIOGRAPHIE	206

Tableau 1 : processus bio moléculaire de transformation cancéreuse d'une cellules.....	45
Tableau 2 : Nombre de clones cellulaires dans le tissu normal, précancéreux et cancéreux d'après Inoue ⁴⁴	48
Tableau 3 : Comparaison des différentes incidences des cancers gynécologiques. D'après Remonet	52
Tableau 4 : Résumé des principales études sur les risques relatifs du tamoxifène et des cancers de l'endomètre.....	55
Tableau 5: Sensibilité et spécificité pour le diagnostic du cancer de l'endomètre selon différentes épaisseurs d'endomètre d'après Smith-Bindman et al (1998 ⁸²).....	57
Tableau 6 : Résumé des deux principales études historiques sur l'intérêt d'une curiethérapie D'après SOR cancer de l'endomètre	84
Tableau 7 : Protocole du centre Alexis Vautrin(CAV).....	85
Tableau 8 : comparaison effets secondaires FARLUTAL® et MEGACE®.....	100
Tableau 9: combinaison chimiothérapie-Hormonothérapie	102
Tableau 10 : Protocole CAV.....	103
Tableau 11 : Taux des survies selon le stade d'après Bernard P ²⁷⁴	108
Tableau 12 : Classification des tumeurs de l'ovaire UICC 1992 ³⁰⁶	117
Tableau 13 : Compilation des principales études retrouvées sur la valeur de la cytologie péritonéale dans les cancers de l'endomètre	122
Tableau 14 : réponses des chirurgiens sur les pratiques chirurgicales.....	138
Tableau 15: Attitude des oncologues en fonction de la cytologie péritonéale.....	143
Tableau 16 : données épidémiologiques	147
Tableau 17 : Signes cliniques et paracliniques	150
Tableau 18: Type de chirurgie	153
Tableau 19 : Données anatomopathologiques de nos 390 patientes	157
Tableau 20 : traitement et suivi des patients.....	159
Tableau 21 : Survie spécifique en fonction de la cytologie péritonéale.....	168
Tableau 22 : Analyse multivariée comparant la cytologie péritonéale à d'autres facteurs pronostics.....	168
Tableau 23 : Suivi des 37 cytologies positives	170

Figure I: Vue supérieure du pelvis.....	29
Figure II: vue latérale du pelvis.....	30
Figure III :Vascularisation artérielle du pelvis	31
Figure IV: vue latérale du pelvis: topographie des ligaments utérins.....	32
Figure V:Terminaison et trajet de l'artère utérine.....	33
Figure VI: aspect scanner(après traitement) de la vascularisation du pelvis	34
Figure VII: Noeuds lymphatiques du pelvis.....	36
Figure VIII : variation du volume du liquide péritonéal en fonction du cycle(d'après Donnez ⁶).....	38
Figure IX : Flux intra péritonéaux.....	40
Figure X: Voies de drainage de la cavité abdominale vers les fosses et récessus du petit bassin.....	42
Figure XI : Cul de sac recto-utérin, collecteur principal de la cavité abdomino-pelvienne	42
Figure XII:Concept de carcinogènèse endométriale .D'après Inoue M.....	47
Figure XIII : Vue supéro postérieure des voies de drainage de l'utérus	49
Figure XIV: le reflux utéro tubaire.....	51
Figure XV : aspect glandulo kystique d'une muqueuse utérine sous tamoxifène	56
Figure XVI : Aspect échographique du cancer de l'endomètre. Envahissement du myomètre. Diminution de l'épaisseur du myomètre en regard de la lésion par rapport au myomètre à distance	58
Figure XVII : Aspect polypoïde framboisé typique d' adénocarcinome de l'endomètre	59
Figure XVIII : Coupe sagittale pelvis normal en IRM mode T1	65
Figure XIX: Cancer endomètre stade I.....	65
Figure XX: Aspects typiques de cancer de l'endomètre en hystérogaphie.....	67
Figure XXI:l'endomètre à différents aspects du cyle menstruel.....	68
Figure XXII: Aspect hystéroscopique d'une hyperplasie muqueuse.....	69
Figure XXIII : Aspect microscopique d'une hyperplasie simple (A) et complexe (B.....	71
Figure XXIV: Aspect macroscopique d'un cancer de l'endomètre.....	72
Figure XXV: Aspect IRM et histologique d'un sarcome stromal.....	75
Figure XXVI :Description des cinq classes de l'hystérectomie radicale par Piver et Rutledge ¹⁴⁵	78
Figure XXVII:Réprésentation de la structure et des fonctions du récepteurs à la progestérone.....	95
Figure XXVIII:Classification FIGO et correspondance anatomique	107
Figure XXIX : Courbe de survie fonction du stade FIGO d'après Bernard P ²⁷⁴	109
Figure XXX: Stades où intervient la cytologie péritonéale dans les cancers de l'ovaire .	117
Figure XXXI:Taux de réponse au questionnaire.....	130
Figure XXXII: Réponses par spécialité.....	132
Figure XXXIII: origine géographique des réponses	132
Figure XXXIV : Type d'activité.....	133
Figure XXXV: Classe d'age	133
Figure XXXVI : Cytologie péritonéale , un facteur pronostique majeur ? Réponses	134
Figure XXXVII: Valeur identique de la cytologie péritonéale face à d'autres facteurs pronostiques.....	134
Figure XXXVIII : A t elle la même valeur dans les différents Sous type histologique d'adénocarcinome	134
Figure XXXIX : A t elle la même valeur dans les sarcomes ?.....	135
Figure XL : Nombre de Wertheim réalisé par an pour cancer de l'endomètre.....	137

<i>Figure XLI : Voies d'abord du pelvis</i>	139
<i>Figure XLII : Où est versé le sérum physiologique pour un lavage péritonéal ?</i>	140
<i>Figure XLIII: Valeur donnée à une cytologie péritonéale dite suspecte ou douteuse</i>	141
<i>Figure XLIV : Comparaison du nombre d'enfants par femme dans la population française³⁶² et dans notre population</i>	146
<i>Figure XLV : Pyramide des ages de ages de notre population</i>	148
<i>Figure XLVI : Principaux antécédents médicaux en pourcentage</i>	148
<i>Figure XLVII : Lieu de la chirurgie</i>	151
<i>Figure XLVIII:Type d'hystérectomie réalisée</i>	152
<i>Figure XLIX:Part de « lymphadénectomie iliaque externe »</i>	152
<i>Figure L : Répartition des stades FIGO des 477 patientes vues au CAV de 1996 à 2000</i>	154
<i>Figure LI: répartition par type histologique</i>	155
<i>Figure LII : réalisation de la cytologie péritonéale et part de cytologie positive</i>	155
<i>Figure LIII :comparaison du taux de cytologie réalisée entre centre spécialisé et centres généralistes</i>	156
<i>Figure LIV : Evolution du taux de cytologie réalisé de 1996 à 2000</i>	156
<i>Figure LV : formes des récidives des cancers de l'endomètre</i>	158
<i>Figure LVI : Lien entre envahissement tubaire et cytologie péritonéale(199 patientes)</i> ..	161
<i>Figure LVII : relation entre antécédents tubaires et cytologie péritonéales(198 patientes)</i>	161
<i>Figure LVIII : Relation age cytologie péritonéale</i>	162
<i>Figure LIX : Relation hystérogaphie cytologie péritonéale (168 patientes)</i>	162
<i>Figure LX: Lien hystéroscopie , biopsie et cytologie péritonéale (193 patientes)</i>	163
<i>Figure LXI : Relation entre tamoxifène et cytologie péritonéale (202 patientes)</i>	163
<i>Figure LXII : Liens types histologiques et cytologies péritonéales (202 patientes)</i>	164
<i>Figure LXIII : Relation cytologie péritonéale et invasion du myomètre (197 patientes)</i> ..	165
<i>Figure LXIV : Relation nombre de décès et cytologie péritonéale</i>	165
<i>Figure LXV :Analyse univariée des facteurs de risque de mortalité spécifique</i>	166
<i>Figure LXVI :Survie spécifique en fonction de différents facteurs de risque</i>	167
<i>Figure LXVII : Mode de récidence des cytologies péritonéales positives</i>	169
<i>Figure LXVIII : Comparaison cytologie douteuse et cytologie positive vraie</i>	169
<i>Figure LXIX : le compte rendu anatomopathologique d'un cancer de l'endomètre.</i>	175



1 INTRODUCTION

Le cancer de l'endomètre est le troisième cancer en nombre chez la femme et le dixième en mortalité.

Cette discordance s'explique d'une part par le bon pronostic des stades précoces et d'autre part par le diagnostic souvent précoce de ce cancer du fait de métrorragies et de l'avènement de l'échographie (surtout endovaginale).

En pratique, la question dans le cancer de l'endomètre, comme dans le reste de la cancérologie, est l'adéquation entre le traitement et le pronostic de la lésion: il faut éviter tout autant de sous traiter que de sur traiter.

Le cancer de l'endomètre regroupe une diversité de stades et de formes .

Certains sont de petite taille, bien différenciés, intramuqueux, de très bon pronostic. Après un traitement chirurgical adéquat, tout traitement supplémentaire serait délétère.

D'autres, tels les carcinomes indifférenciés, avec envahissement profond du myomètre sont nettement plus agressifs, nécessitant un traitement plus complet et plus lourd.

Le choix des traitements complémentaires se fera sur les données anatomo-pathologiques obtenues sur la pièce opératoire.

Depuis 1988, la fédération internationale de gynécologie obstétrique(FIGO) a adopté une classification anatomo-chirurgicale ¹.

Le pronostic est alors fonction du statut ganglionnaire, de l'envahissement du myomètre, de l'atteinte cervicale abdominale.... Parmi ces facteurs, en cas de présence de cellules carcinomateuses dans le liquide péritonéal, on classe en stade IIIA.

Cependant, depuis de nouveaux facteurs pronostiques sont apparus (grade tumoral, type histologique, p53, embols lymphatiques..)

Parallèlement, du fait de certaines techniques diagnostiques (hystérogographie, hystéroscopie, hystérosonographie), des cellules endométriales cancéreuses peuvent se retrouver artificiellement dans la cavité abdominale.

En plus, les moyens de recueillir ces cellules, de les traiter et de les analyser au microscope diffèrent selon les études. Ainsi, le rôle et la signification d'une cytologie peuvent être ambigus et leur valeur pronostique mérite d'être reprecisée.

C'est ce que nous nous proposons de réaliser dans ce travail.

Dans un premier temps, on décrira le cancer de l'endomètre, de sa clinique jusqu'à son traitement. On insistera sur les moyens de réaliser une cytologie péritonéale.

Ensuite, on recherchera dans la littérature la place de cette cytologie.

Puis, on étudiera les pratiques régionales à travers :

- une enquête auprès des praticiens lorrains sur la manière de réaliser une cytologie péritonéale et de l'interpréter.
- une étude rétrospective de 477 patientes vues au centre Alexis Vautrin de Nancy de 1996 à 2000 pour cancer de l'endomètre .

Au terme de ce bilan, on essaiera de proposer une étude prospective pour arriver à mieux cerner l'importance ou non de la cytologie péritonéale dans le bilan du cancer de l'endomètre, en vue d'un éventuel traitement thérapeutique adjuvant.

2 GENERALITES

2.1 Anatomie du pelvis et de la loge génitale féminine

2.1.1 Le pelvis

La cavité péritonéale pelvienne représente la partie déclive de la grande cavité péritonéale dont elle est inséparable du point de vue topographique, fonctionnel, pathologique et chirurgical. Elle est centrée sur l'utérus et communique avec la cavité utérine par l'intermédiaire de l'ostium abdominal de la trompe.

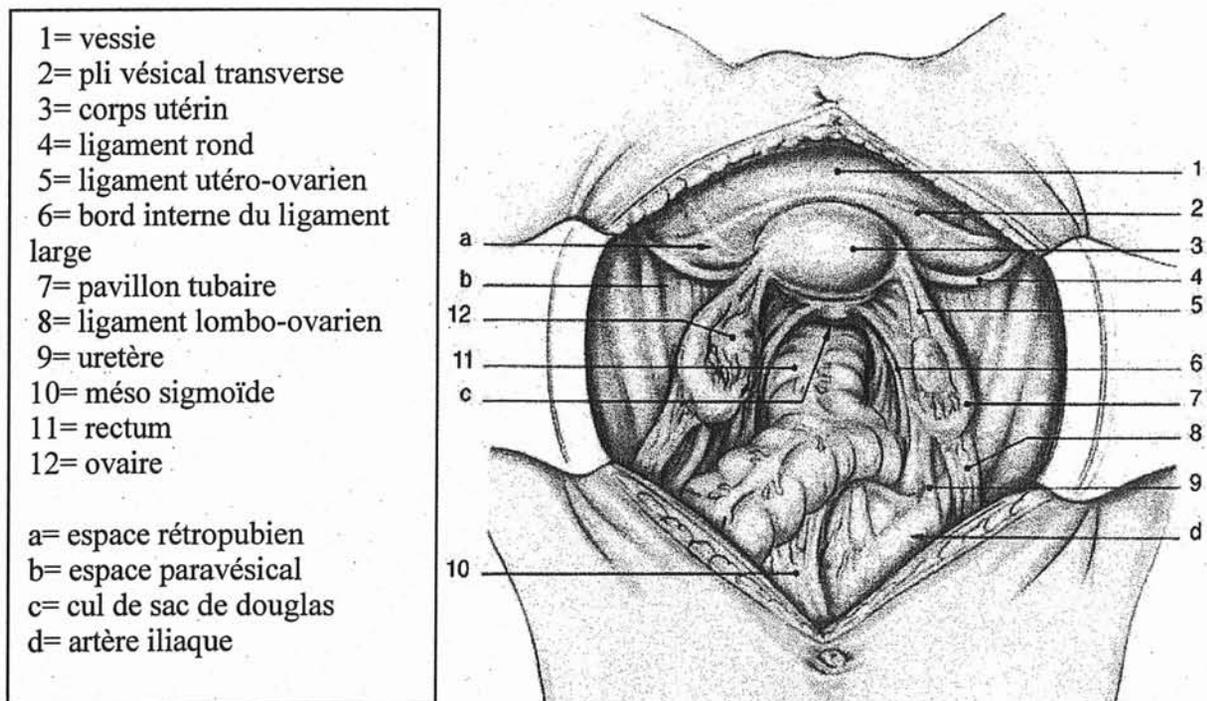
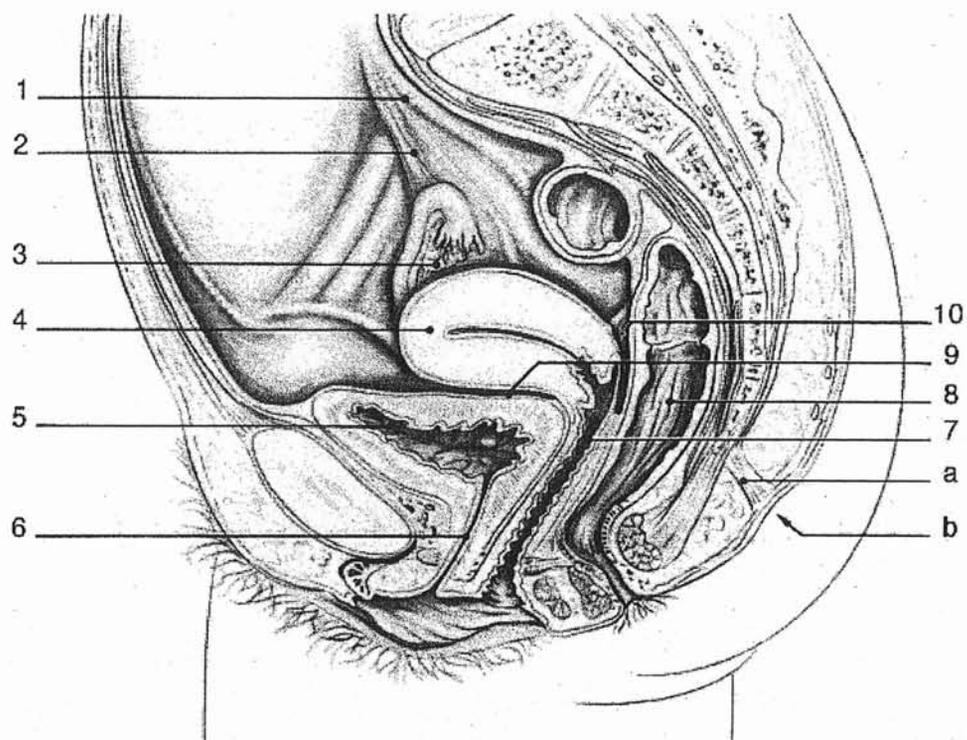


Figure I: Vue supérieure du pelvis

Occupant la partie moyenne de la loge viscérale sous péritonéale, la loge génitale féminine est située en avant de la loge rectale et en arrière de la loge vésicale, reposant en bas sur le plancher pelvien échancré par le passage du vagin et de l'urètre.



- | | |
|---|------------------------|
| 1 | Uretère |
| 2 | Ligament lombo-ovarien |
| 3 | Ovaire |
| 4 | Utérus |
| 5 | Vessie |
| 6 | Urètre |

- | | |
|----|--------------------------|
| 7 | Vagin |
| 8 | Rectum |
| 9 | Cul de sac vésico-utérin |
| 10 | Cul de sac de Douglas |
| a | Retinaculum caudal |
| b | Fossette coccygienne |

Figure II: vue latérale du pelvis

Ses bords latéraux sont constitués par les lames sacro-génito-recto-pubiennes qui se fixent sur la face postérieure du sommet du vagin et du col de l'utérus pour former les ligaments utéro-sacrés.

Sa paroi antérieure est constituée par le fascia vésico-vaginal en bas, et plus haut, par le péritoine qui recouvre l'utérus.

Sa paroi postérieure correspond, en bas, à la cloison recto vaginale ,plus haut, au péritoine du cul de sac de Douglas.

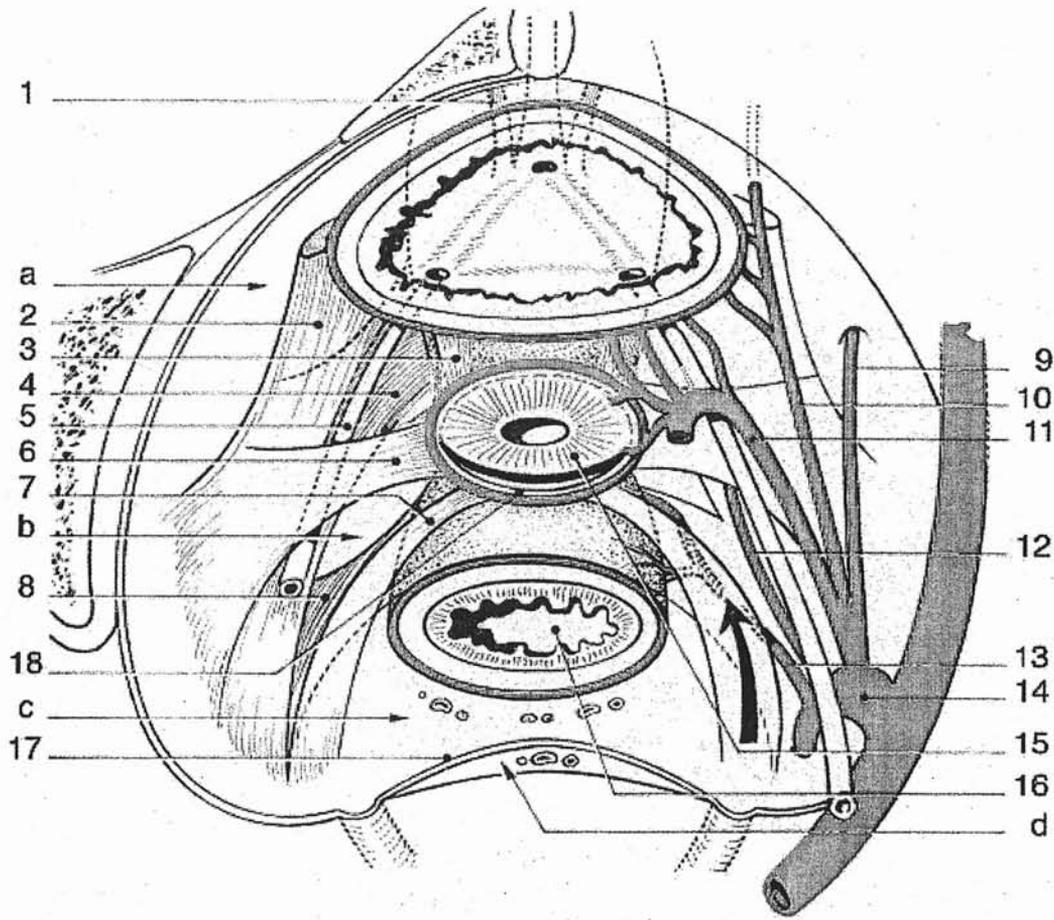
2.1.2 L'utérus

L'utérus est un organe musculaire creux de forme piriforme marqué d'un léger étranglement, l'isthme utérin qui sépare le corps du col.

Chez la nullipare, il mesure environ 6.5cm (4cm pour le corps et 2.5cm pour le col). Chez la multipare, il faut ajouter 1 à 2 cm à ces valeurs.

Campé au milieu du pelvis, il est en rapport intime en avant avec la vessie .

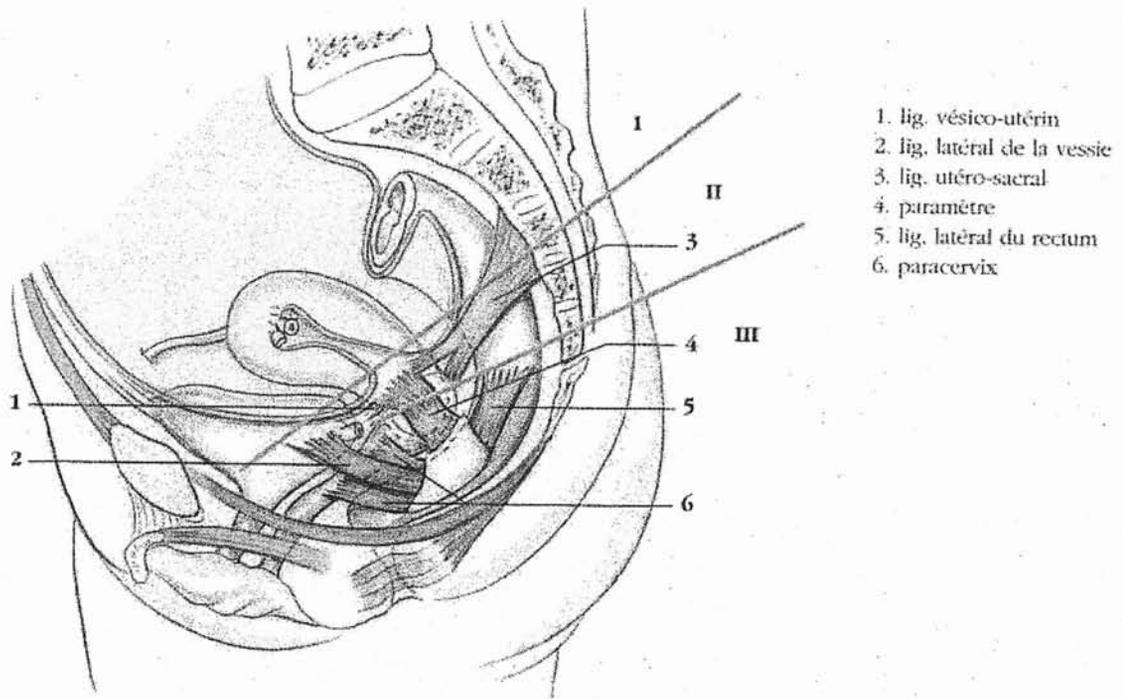
Figure III : Vascularisation artérielle du pelvis



- 1 Espace rétro-pubien
- 2 Ligament vésical latéral
- 3 Ligament vésico-utérin
- 4 Paracervix
- 5 Uretère
- 6 Paramètre
- 7 Ligament utéro-sacré
- 8 Ligament latéral du rectum
- 18 Cul de sac de Douglas

- 9 Artère obturatrice
 - 10 Artère ombilicale
 - 11 Artère utérine
 - 12 Artère vaginale
 - 13 Artère rectale moyenne
 - 14 Artère iliaque interne
 - 15 Utérus
 - 16 Rectum
 - 17 Fascia pré sacral
- a espace para-vésical
 b espace para-rectal
 c espace rétro-rectal
 d espace pré-sacral

Figure IV: vue latérale du pelvis: topographie des ligaments utérins



Il est maintenu par six ligaments pairs et symétriques répartis en trois groupes (de haut en bas)²

-niveau 1 :

1. Ligament rond : il naît de la partie antéro latérale de la corne utérine et se termine dans une grande lèvre et sur le mont du pubis en traversant le canal inguinal. Il mesure 10 à 15 cm de long sur 2 à 6 mm de diamètre. Parallèlement, le canal péritonéo-vaginal ou canal de Nüch suit un trajet identique. Le ligament rond permet surtout l'orientation de l'utérus.
2. Mésomètre= prolongement du péritoine sur les faces de l'utérus

-niveau 2 :

1. Ligament vésico-utérin : il est tendu du col à la base vésicale, au dessus de l'uretère rétro vésical. Il prolonge en avant le paramètre.
2. Ligament utéro-sacral : il débute sur le col et le fond vaginal postérieur pour se terminer en regard de la deuxième à la quatrième vertèbre sacrée.

3. Le paramètre : il est situé au dessus de l'uretère et contient l'artère utérine. Il s'agit plus d'un épaissement, une densification du tissu conjonctif avec fibres élastiques et fibres musculaires lisses que d'une vraie structure anatomique individualisée.

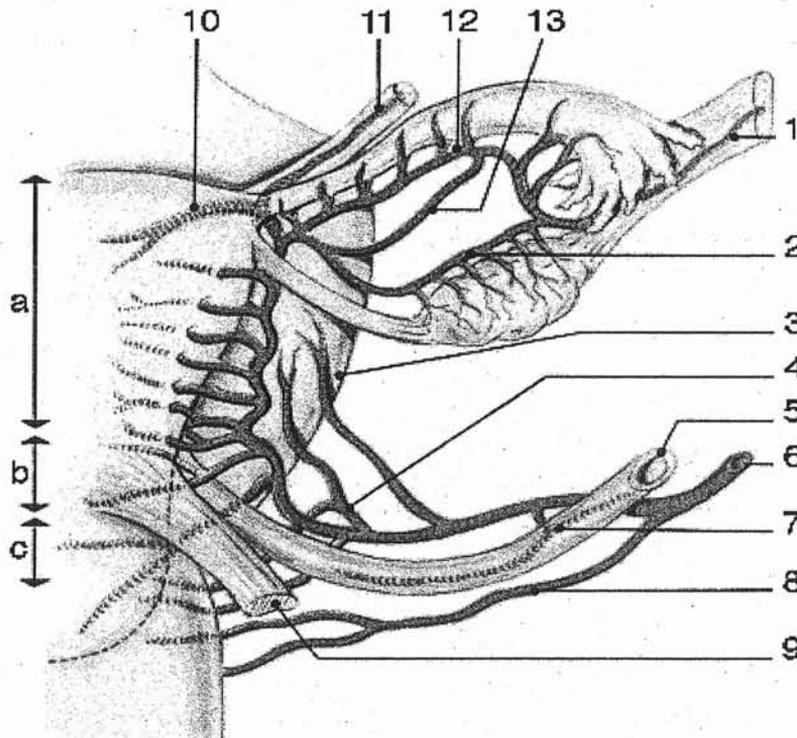
-niveau 3

Le paracervix : il est en continuité avec le paramètre, plus développé que le précédent et situé au dessous de l'uretère. Il contient en particulier les artères vaginales.

2.1.3 L'artère utérine

C'est la principale artère responsable de la vascularisation de l'utérus³. A un degré moindre, l'artère du ligament rond et l'artère ovarique participent à sa vascularisation. Ces trois artères sont largement anastomosées.

Figure V: Terminaison et trajet de l'artère utérine



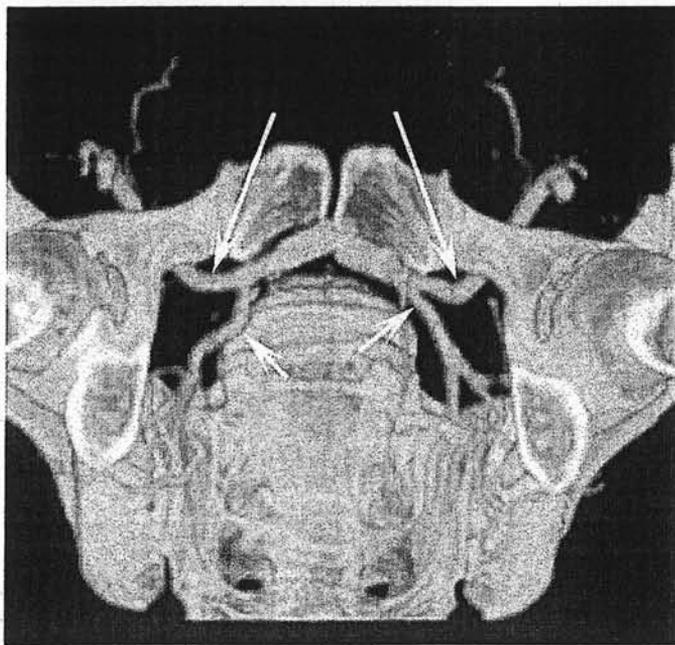
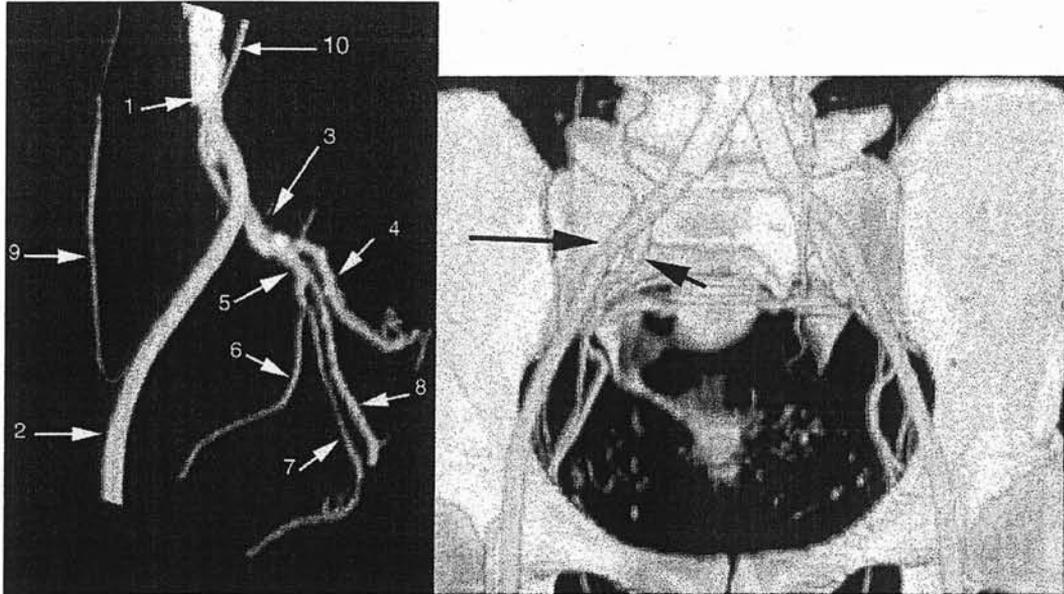
1 Artère ovarique
 2 Arcade artérielle infra ovarique
 3 Corps utérin
 4 Artère cervico-vaginale
 5 Uretère
 6 Artère utérine
 7 Artère en T urétérale
 8 Artère vésico-vaginale
 9 Ligament vésical antérieur

10 Artère du fond utérin
 11 Artère du ligament rond
 12 Arcade artérielle infratubaire
 13 Artère tubaire moyenne

a portion rétro-ligamentaire
 b portion sous ligamentaire
 c portion juxta-utérine

Il est important de décrire son trajet pour comprendre la chirurgie. En effet selon le lieu de la ligature de cette artère, on parlera d'hystérectomie simple ou élargie. C'est en fonction de la description chirurgicale relue dans le compte rendu opératoire, que l'on saura distinguer ces variantes dans notre étude.

Figure VI: aspect scanner(après traitement) de la vascularisation du pelvis



- | | |
|----|---|
| 1 | Aorte |
| 2 | Artère iliaque externe |
| 3 | Artère iliaque interne |
| 4 | Artère glutéale supérieure |
| 5 | Tronc antérieur de l'artère iliaque interne |
| 6 | Artère ombilicale |
| 7 | Artère pudendale interne |
| 8 | Artère utérine |
| 9 | artère ascendante de l'artère circonflexe |
| 10 | Artère ovarique |

→ Artère iliaque externe

→ Artère iliaque interne ou hypogatrique

L'artère utérine est longue de 15 cm et mesure 3 mm de diamètre. Elle a un trajet tortueux, depuis son origine au niveau de l'artère iliaque interne (56% des cas) ou de l'artère ombilicale (40%). Elle peut naître de l'artère honteuse interne (2%) ou d'un tronc commun avec une artère vaginale(2%)⁴.

C'est une des branches formant le tronc antérieur de l'artère hypogastrique (= artère iliaque interne).

Dans les formes les plus fréquentes, elle se dirige ventralement, caudalement et médialement sur la paroi latérale du bassin, jusqu'en regard de l'épine sciatique (portion rétro ligamentaire), puis elle devient transversale vers l'isthme utérin (portion sous ligamentaire), décrit une crosse (boucle de l'artère utérine) et remonte, ascendante et flexueuse, le long du bord latéral du corps utérin (portion juxta utérine).

Les rapports de l'artère utérine sont nombreux (veines, lymphatiques) mais le plus important sur le plan clinique est l'uretère.

Dans sa portion rétro ligamentaire, l'artère utérine est plaquée contre la paroi pelvienne par la gaine de l'iliaque interne. L'uretère est médial

Dans sa portion sous ligamentaire, l'artère chemine dans les éléments conjonctifs. L'uretère oblique ventralement et médialement est en contact avec l'artère dont il croise la face dorsale. Classiquement, ce croisement s'effectue 15mm au dessus du cul de sac latéral, à 15 mm du bord latéral de l'isthme. Cette disposition est cependant variable.

2.1.4 Les vaisseaux lymphatiques

Les lymphatiques pelviens sont drainés par des conduits efférents vers des lymphonœuds inconstants, à proximité des viscères.

Des différentes tuniques de l'utérus (muqueuse, musculuse, séreuse), les canaux lymphatiques se réunissent sur les faces latérales de l'utérus. Il est classique de distinguer les collecteurs du col utérin de ceux du corps.

2.1.4.1 *Lymphonœuds iliaques externes*

8 à 10 ganglions sont groupés le long des vaisseaux iliaques externes. On peut distinguer trois groupes :

-iliaques externes latéraux: supra artériels au nombre de 1 à 4. Ils représentent des nœuds interrupteurs placés entre les nœuds inguinaux et les nœuds iliaques communs. Ainsi leur exérèse est inutile dans les lymphadénectomies pour cancers pelviens.

- | | |
|----|---|
| 1 | Nœuds sub aortiques |
| 2 | Nœuds du promontoire |
| 3 | Nœuds sacraux |
| 4 | Nœuds glutéaux supérieurs |
| 5 | Nœuds glutéaux inférieurs |
| 6 | Nœuds iliaques communs intermédiaires dans la fosse ilio-lombaire |
| 7 | Nœuds inter-iliaques |
| 8 | Nœuds iliaques externes latéraux |
| 9 | Nœuds iliaques externes intermédiaires |
| 10 | Nœuds iliaques externes médiaux |
| 11 | Nœuds rétrolacunaires |
| 12 | Nœuds obturateurs |

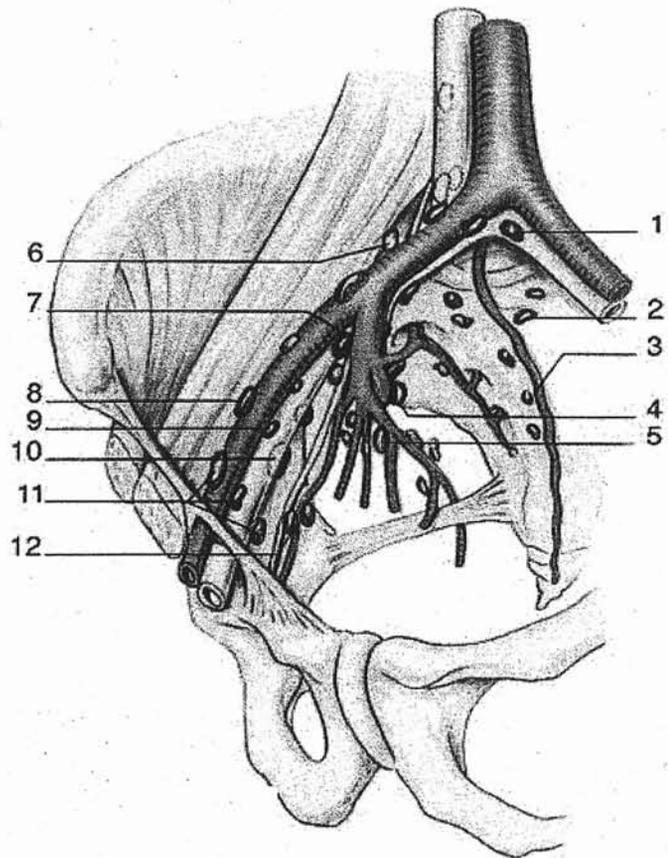


Figure VII: Noeuds lymphatiques du pelvis

2.1.4.2 Lymphonoeuds obturateurs

Ils sont entre le pédicule obturateur, le muscle obturateur interne. Ils reçoivent les collecteurs principaux de la vessie, de l'uretère, de l'utérus et du vagin. Leur exérèse est nécessaire en cas de cancer pelvien

2.1.4.3 Lymphonoeuds interiliaques

Ils sont situés au niveau de la bifurcation des vaisseaux iliaques externe et interne. Ils drainent les nœuds obturateurs et iliaques externes ainsi que la vessie, l'utérus et le vagin.

2.1.4.4 Lymphonoeuds iliaques internes

Disposés entre les interstices des branches de l'artère iliaque interne, on les divise en :

-nœuds glutéaux supérieurs et inférieurs

-nœuds sacraux : situés le long de l'artère sacrale près du plexus sacré.

2.1.4.5 *Lymphonœuds communs*

Placés contre les vaisseaux iliaques communs, ils drainent les nœuds iliaques externes, internes et intermédiaires. Ils forment cinq groupes :

-nœuds iliaques communs latéraux dans la fosse ilio-lombaire

-nœuds iliaques communs intermédiaires

-nœuds iliaques communs médiaux

-nœuds iliaques communs du promontoire

-nœuds iliaques communs sub-aortiques.

2.2 La cavité et le liquide péritonéal

2.2.1 Description de la cavité péritonéale

Le péritoine est la séreuse la plus étendue de l'organisme. Chez la femme, il délimite une cavité, la cavité péritonéale qui contrairement à l'homme est ouverte : elle communique via les trompes avec la cavité utérine.

Cette surface est estimée aux alentours du mètre carré⁵.

Cette cavité est formée de compartiments suite à des accolements lors de l'embryogenèse :

-l'espace sous diaphragmatique droit

-l'espace sous diaphragmatique gauche

-l'espace sous hépatique droit

-l'arrière cavité des épiploons

-l'espace sous méso colique

-les gouttières pariéto coliques droites et gauche.

A l'état normal, la cavité péritonéale contient très peu de liquide. Celui ci permet aux surfaces des séreuses de glisser entre elles. Le volume exact est difficile à mesurer dans des conditions physiologiques parce qu'il est rare d'aborder le péritoine dans ces circonstances, et parce que nous ne savons pas aspirer tout le liquide présent.

Il existe une relation entre phase du cycle menstruel, activité ovarienne et quantité de liquide péritonéal. (de 5ml jusqu'à 40ml)^{6,7}

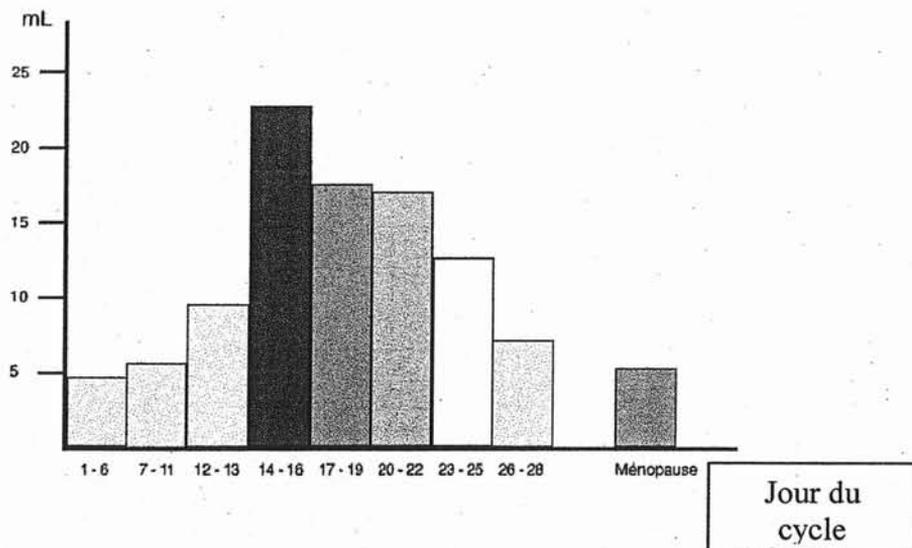


Figure I : variation du volume du liquide péritonéal en fonction du cycle (d'après Donnez⁶).

1.1.1 Composition du liquide péritonéal

Le liquide péritonéal contient de très nombreuses protéines :

- les cytokines et chémokines (interleukine [IL]1, *tumour necrosis factor* [TNF], IL6, IL8, IL10, IL13, *monocyte chemotactic protein* [MCP-1], *macrophage colony-stimulating factor* (MCSF), interféron γ).
- protéines angiogéniques du liquide péritonéal : présence de *transforming growth factor* (TGF β) et de *vascular endothelium growth factor* (VEGF).
- facteurs de croissance (*platelet derived growth factor* [PDGF], *insulin-like growth factor* [IGF]...),
- protéines de la matrice extracellulaire et des phospholipides.

Ce liquide contient également des éléments cellulaires, cellules mésothéliales, macrophages et autres cellules immunocompétentes.

Chez la femme, on trouve aussi des érythrocytes, et des cellules endométriales qui proviennent du reflux menstruel, phénomène quasi physiologique qui existerait chez 90 % des femmes^{8,9}

Les constatations étayent l'hypothèse du reflux tubaire comme vecteur principal de transport de cellules endométriales dans la cavité péritonéale. Initialement étudié pour des cellules saines dans l'endométriose, cela a été décrit par la suite dans le cancer de l'endomètre.

Vecek trouve, de la sorte, un taux de cytologie péritonéale positive supérieur chez les femmes non ménopausées par rapport aux femmes ménopausées, toutes porteuses d'un adénocarcinome utérin¹⁰

2.2.3 Physiologie de la cavité péritonéale

2.2.3.1 Production, Résorption du liquide péritonéal

Le volume du liquide péritonéal reste faible car la cavité péritonéale possède de grandes capacités de résorption. Si on laisse du sérum physiologique ou du Ringer lactate® dans la cavité péritonéale, il est absorbé au rythme de 35 mL/heure¹¹. Il peut absorber un volume d'un demi litre en moins de 24 heures. Ces données ont été confirmées par des études utilisant le déclampage d'un drainage postopératoire. Si 1 L est laissé en place, à la 29^{ème} heure postopératoire, le liquide laissé en place n'est plus détectable lorsque l'on déclampe le drain¹²

De la même manière, des études échographiques postopératoires montrent qu'après l'instillation de 250 mL, le liquide résiduel est estimé à 12 mL après 24 heures¹³.

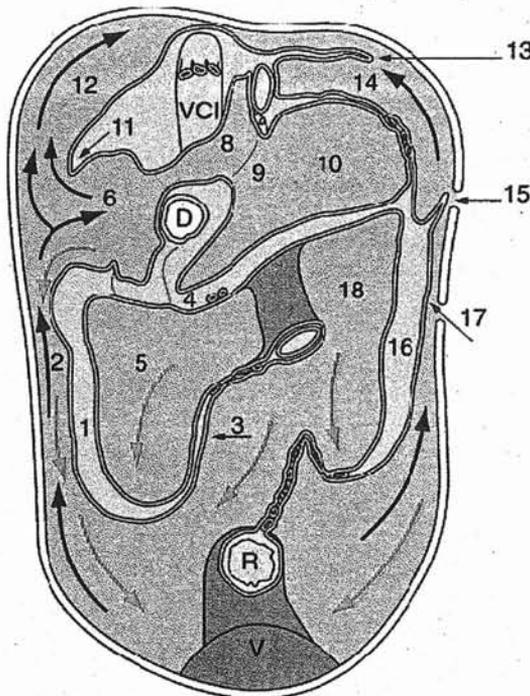
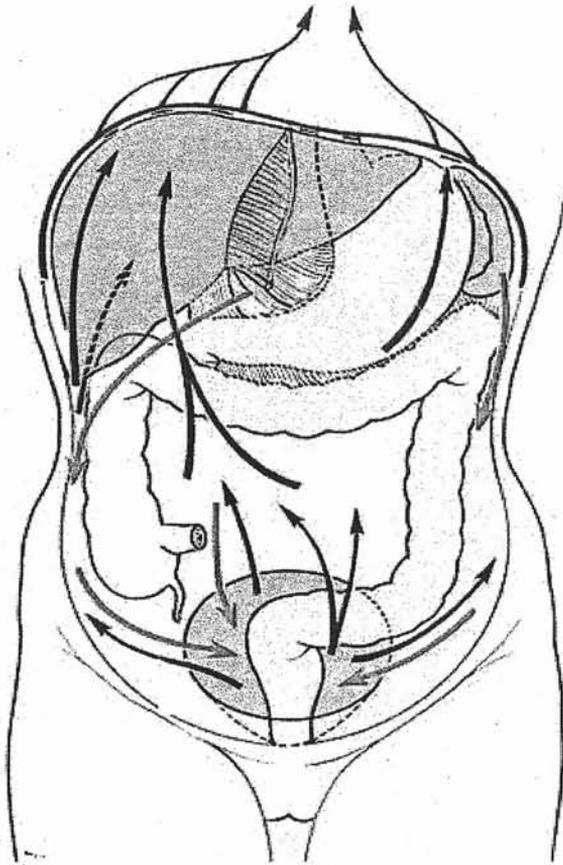
L'absorption est importante au niveau du grand omentum, accessoire au niveau du péritoine pariétal et presque nul au niveau du cul de sac recto-utérin. Elle diminue par l'arrêt du péristaltisme intestinal, par l'anesthésie générale.

Grâce à des modèles expérimentaux, on a pu avoir une idée précise des différents flux existants dans la cavité péritonéale. Ce sont les techniques de péritonéographie^{14,15} (cf figure IX)

Figure IX : Flux intra péritonéaux

Rouge=voies descendantes

Noir=voies ascendantes



- 1 : accollement côlon droit
- 2 : gouttière pariétocolique droite
- 3 : racine du mésentère
- 4 : mégacôlon transverse
- 5 : espace sous-colique droit
- 6 : espace sous-hépatique et de la poche de Morisson
- 7 : foramen de Winslow
- 8 : vestibule
- 9 : arc artériel, artères coronaire stomachique et hépatique
- 10 : arrière-cavité des épiploons
- 11 : ligament triangulaire droit du foie
- 12 : espace sous-phrénique droit
- 13 : ligament triangulaire gauche du foie
- 14 : espace sous-diaphragmatique gauche
- 15 : ligament phrénicocolique gauche ; 16 accollement côlon gauche
- 17 : gouttière pariétocolique gauche
- 18 : espace sous-mésocolique gauche
- VCI : veine cave inférieure
- D : duodénum
- R : rectum
- V : vessie

Ces études confirment qu'il existe des compartiments péritonéaux, et que le mésocôlon transverse et le mésentère sont des barrières relatives dans la circulation du liquide péritonéal

2.2.3.2 Diffusion, circulation du liquide péritonéal

Dans des conditions physiologiques, le liquide péritonéal circule vers le haut en direction du diaphragme. Ceci a été surnommé « la pompe phrénohépatique ». La présence des stomas, qui mettent en communication la cavité péritonéale et les lymphatiques diaphragmatiques, explique en partie ce flux du liquide vers la coupole diaphragmatique droite.

En fait, en modifiant la pression dans la région sous-diaphragmatique, la mobilité des parois du thorax pendant la respiration est le moteur essentiel de ce flux du liquide péritonéal.

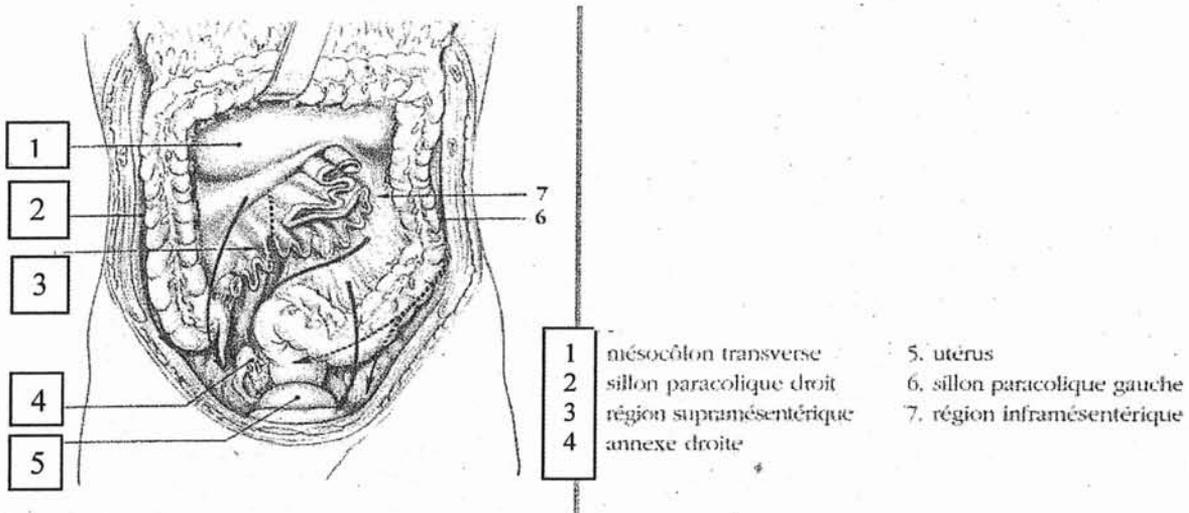
En situation physiologique, la pression baisse pendant l'inspiration et augmente pendant l'expiration. Cette notion, surprenante si on ne prend en compte que la mobilité du diaphragme, est expliquée par la dépression liée à la mobilité du grill costal, qui induit des modifications supérieures à la surpression due à l'abaissement du diaphragme ¹⁶.

En position debout, la pression est trois fois plus élevée dans la partie basse de l'abdomen que dans la région sous-hépatique. Cette différence permet, même en position verticale, l'ascension de liquide des portions déclives de l'abdomen vers la région sous-hépatique et sous-phrénique.

L'effet de la gravité tend à accumuler le liquide dans les zones les plus déclives de l'abdomen. Par exemple, du liquide injecté dans l'espace sous-mésocolique se collecte pratiquement immédiatement vers le bas. À partir de l'espace sous-mésocolique gauche, le liquide s'écoule vers le bas en direction de la face latérale du rectum. Le liquide stagne temporairement au niveau de la partie supérieure du mésosigmoïde avant de s'écouler dans le pelvis.

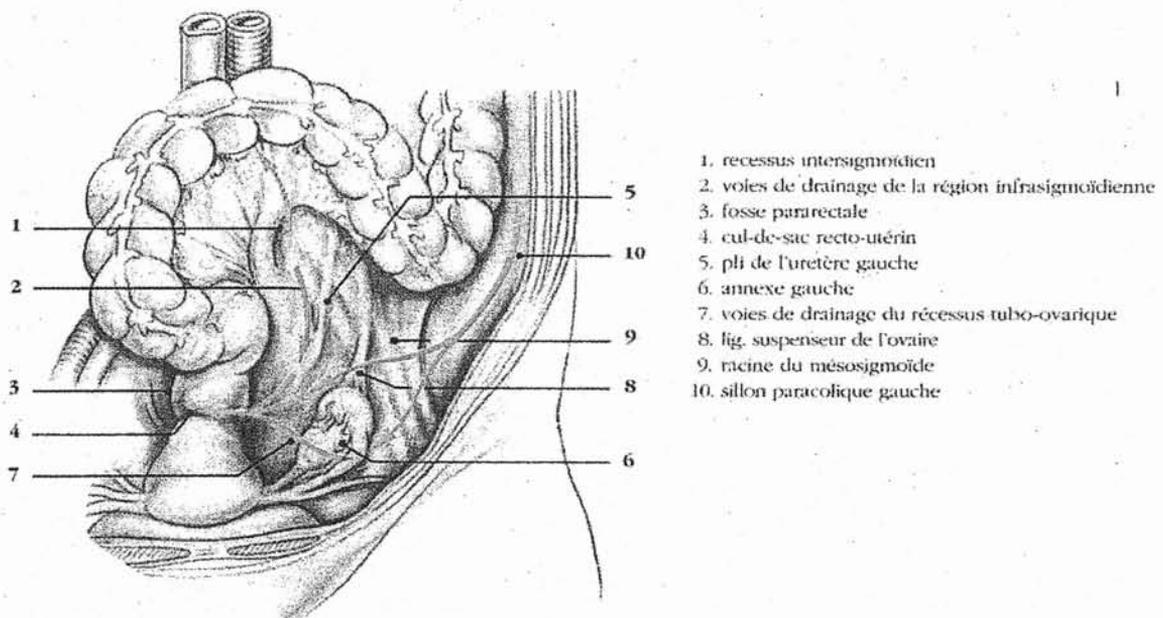
Du côté droit, l'écoulement se fait dans une série de « mini-cascades » le long du mésentère. Puis le liquide se collecte dans un réservoir en regard de la région iléocaecale. Quand ce réservoir est plein, le liquide s'écoule vers le cul-de-sac de Douglas ¹⁷

Figure X: Voies de drainage de la cavité abdominale vers les fosses et récessus du petit bassin



À partir du cul-de-sac de Douglas, le liquide remplit rapidement les récessus paravésicaux, puis il remonte dans les gouttières pariétocoliques. Le passage est beaucoup moins important dans la gouttière gauche, en raison de la moindre absorption du liquide dans la partie gauche du diaphragme et de l'existence du ligament phrénicocolique gauche. Cependant, le liquide rejoint tout de même l'espace sous-diaphragmatique gauche. À partir de la gouttière pariétocolique droite, le liquide rejoint l'espace sous-hépatique et, en particulier, sa partie la plus postérieure, l'espace de Morisson, dont le remplissage débute par la partie la plus médiane.

Figure XI: Cul de sac recto-utérin, collecteur principal de la cavité abdomino-pelvienne



Quand l'espace de Morisson est rempli, le liquide s'écoule dans l'espace sous-phrénique autour du bord droit du foie. Le ligament falciforme limite alors le passage vers l'espace sous phrénique gauche.

Si on injecte du liquide dans l'espace sus-mésocolique, le drainage est similaire. Ce liquide se collecte préférentiellement dans la poche de Morisson puis vers l'espace sous-phrénique et vers le pelvis par la gouttière pariéocolique droite. On n'observe pas de flux direct de la région sus-mésocolique vers la région sous-mésocolique au-dessus ou en avant du côlon transverse. On observe épisodiquement un léger passage vers le côté gauche et les espaces sous-phréniques gauches et péricoliques¹⁴

À partir de l'espace sus-mésocolique gauche, le liquide se dirige préférentiellement vers le haut en direction des espaces sous-phréniques gauches. Le passage vers le bas paraît limité par le ligament phrénicocolique gauche. Un passage antérieur vers le côté droit est occasionnellement observé.

Ces notions sur la circulation des fluides intrapéritonéaux ont des implications cliniques :

- la première notion concerne la fréquence des abcès sous-phréniques plus élevée à droite qu'à gauche (trois fois plus), et la fréquence des localisations sous-diaphragmatiques droites des infections gynécologiques (chlamydioses et syndrome de Fitz-Hugh-Curtis...) .
- la seconde notion concerne les voies de dissémination de la carcinose péritonéale¹⁷

Quatre sites peuvent être considérés comme des lieux de stagnation du liquide dans la cavité péritonéale :

- la cavité pelvienne, en particulier le cul-de-sac de Douglas
- le quadrant inférieur de l'espace sous-mésocolique droit en regard de la terminaison de l'iléon
- la face supérieure du mésocôlon sigmoïde
- la gouttière pariéocolique droite.

Ces sites semblent être les sites les plus fréquents de localisations péritonéales métastatiques dans les carcinomatoses péritonéales, quelle que soit l'origine de ces carcinomatoses

- une dernière notion concerne la disposition raisonnée des drains abdominaux en post opératoire en particulier en cas de péritonite.

La circulation dans la cavité péritonéale est modifiée dans des circonstances pathologiques, adhérences, infections ou tumeurs, ou lorsque les conditions de pression intrapéritonéale sont modifiées, par exemple par un drainage.

La notion clé reste le rôle de la dépression de la région sous-diaphragmatique droite, qui explique que le flux de liquide se fasse dans cette direction, même en position debout.

À partir de la région sous-diaphragmatique, le drainage dans les stomas du diaphragme se fait également en fonction de la respiration. Lors de l'expiration, la surface du diaphragme est maximale, l'étirement passif du diaphragme « ouvre » les stomas et permet le flux de liquide vers les lacunes lymphatiques et ce d'autant que la pression de la région sous-diaphragmatique est élevée. Pendant l'inspiration, la contraction du diaphragme ferme les stomas et favorise le drainage des lymphatiques du diaphragme vers les lymphatiques thoraciques, phénomène augmenté par la dépression induite dans le thorax par l'inspiration.

2.2.3.3 Immunité antitumorale

Le système immunitaire du péritoine est complexe et original, en raison du rôle des cellules mésothéliales, de populations cellulaires spécifiques, et de mécanismes non immunologiques comme la circulation du liquide péritonéal.

Il semble que les macrophages péritonéaux ne partagent pas avec les autres éléments du système immunitaire les avantages du moindre traumatisme de la chirurgie endoscopique. In vitro, les macrophages exposés in vivo au CO₂ ont une moindre capacité de sécrétion d'IL1 et de TNF^{18, 19}

De même, les macrophages exposés au CO₂ auraient une activité cytotoxique moindre vis-à-vis de cellules de cancer colique, que des macrophages exposés à l'air ou à l'hélium^{18, 19}.

Ces résultats méritent d'être confirmés dans des études cliniques, mais ils soulignent l'importance des notions sur l'immunité péritonéale antitumorale dans le cadre de la chirurgie endoscopique

2.2.3.4 Conséquences pratiques

La physiologie est capitale pour les chirurgiens, en particulier la circulation du liquide péritonéal ou la formation des adhérences postopératoires.

Ces notions sont essentielles en chirurgie oncologique. Les spécificités immunologiques du péritoine des patientes porteuses de tumeurs intra- ou rétropéritonéales restent encore mal connues. Nous avons évoqué l'impact a priori délétère du CO₂ sur la physiologie des macrophages péritonéaux. Mais Watson et al avaient montré que la phagocytose des macrophages péritonéaux était mieux préservée après endoscopie qu'après laparotomie²⁰.

De nouvelles études sont indispensables. Quand on sait que plus le traumatisme opératoire est important, plus l'adhérence seront nombreuses permettant le développement des cellules néoplasiques²¹. Les améliorations proposées dans le cadre de la prévention des adhérences postopératoires ou dans des techniques mini invasives peuvent aussi être intéressantes dans le

cadre de la chirurgie oncologique. C'est ce que H. Manhès pionnier de la coelioscopie gynécologique nomme chirurgie biologique.

2.3 Le cancer de l'endomètre

2.3.1 Biologie moléculaire du cancer de l'endomètre

Les connaissances en matière de cancérogenèse endométriale ont récemment progressé. Elle vont entraîner la genèse du cancer de l'endomètre. On peut les résumer sous forme d'un tableau

Tableau 1 : processus bio moléculaire de transformation cancéreuse d'une cellule.

Action	Gènes	Fréquence	Conséquences	Spécificité	Divers
Activation d'oncogènes	K ras ²²	10 à 37% des adénocarcinomes	Production d'un signal induisant une prolifération cellulaire ²³	Surtout présent dans les formes bien différenciées ²⁴	Non activé dans les hyperplasies simples
	HER-2/neu ²⁵	10 à 15% des adénocarcinomes			Facteur pronostic péjoratif indépendant
	Myb, Fos, Myc ^{26, 27}		Stimule une cascade de réaction aboutissant à une prolifération cellulaire	Surtout dans les stades avancés	Facteur Pronostique péjoratif
Instabilité des microsatellites	MSH2 MLH1 ²⁸ PMS1 PMS2 GTBP	90% des formes héréditaires (syndrome de Lynch ²⁹)	Défaillance des réparateurs de l'ADN (MMR : mismatch repair genes) et des protéines régulatrices de la mitose après hyperméthylation de MLH1		Si présent, risque de cancer de l'endomètre à 70 ans estimé de 22 à 46% ³⁰
Inactivation des gènes supresseurs de tumeur	Altération de P53 ³¹	20% des adénocarcinomes ; arrive plutôt à un stade tardif	Disparition de l'inhibition de la prolifération cellulaire .	Surtout forme différenciée et séro-papillaire (80%) ³²	Augmente les anomalies extra utérines, l'invasion du myomètre ou stade avancé ³³
	PTEN ³⁴	32% des adénocarcinomes ³⁵	Disparition de la fonction répressive sur les intégrines (protéines d'adhésion cellulaire) et de la régulation de l'apoptose.	Formes à cellules claires ou séro papillaire	Evènement probablement précoce
	DCC, RB, FHIT, p16 et p15		Rôle moins clair et impact cliniquement certain.		

Ces anomalies biochimiques primitives à l'échelle cellulaire vont se

poursuivre à plus grande échelle.

Les étapes de la cancérogénèse à l'échelle tissulaire vont déboucher sur la progression de la maladie, l'invasion locale puis à distance (métastases) .

Elles sont au nombre de 5 :

- prolifération par dégradation de la matrice extra cellulaire³⁶
- protéolyse :des métalloprotéases (en particulier MMP2et MMP9), des activateurs du plasminogène. Ceci contribue à la dégradation de la matrice extra cellulaire mais aussi des membranes basales^{37,38}.
- adhésion: avec mutation des betacaténines et à un degré moindre des intégrines et cadhérines^{39, 40}.
- angiogénèse: elle est nécessaire depuis le début jusqu'à la fin de la cascade qu'est la carcinogénèse. Certains facteurs angiogéniques sont produits par la tumeur,d'autres par l'inflammation locale⁴¹. Parmi ces facteurs, on retient le VEGF (vascular endothelial growth factor) et le PD-EGF (platelet dependent endothelial cell growth factor)⁴². La densité des micro-vaisseaux est aussi un indicateur de lésions de haut grade, d'invasion et de mauvais pronostic.
- migration cellulaire sous la dépendance de l'altération de certains gènes.

L'importance et la chronologie de ces différents évènements biomoléculaires méritent d'autres explorations, en particulier dans la description de l'enchaînement des mutations.

Dans les formes familiales (HNPCC), les gènes, protéines et séquences événementielles sont mieux connus.

Dans les formes sporadiques de cancer de l'endomètre, des études sont encore nécessaires. Mais, il semble logique que cette piste pourrait répondre à la variété de formes et d'évolutions de cancer de l'endomètre.

En effet, il existe certaines nuances entre les différents adénocarcinomes de l'endomètre, avec des formes plus ou moins agressives .Selon leurs origines, les cellules auront plus ou moins tendance à migrer avec des capacités à s'implanter et à se développer différentes.

Ceci pourrait avoir un retentissement en terme de cytologie péritonéale avec des cellules pouvant plus facilement quitter la cavité utérine pour aller se fixer sur le péritoine.

Les différences retrouvées dans l'interprétation de la valeur de la cytologie péritonéale pourraient trouver ici une part de leurs explications .

La variabilité à l'échelle cellulaire de la cellule endométriale cancéreuse, de son agressivité pourrait avoir un retentissement différent sur la cytologie

péritonéale. Ceci ne reste toutefois qu'une hypothèse.

2.3.2 Cancérogénèse

L'adénocarcinome de l'endomètre se développe depuis une série de précurseurs, de l'hyperplasie simple, complexe, puis atypique⁴³.

Cette hypothèse sous-entend que l'endomètre a été soumis à un climat oestrogénique prolongé et sans opposition progestative.

Ce type d'adenocarcinome est de grade 1 ou 2. Il survient en péri-ménopause et est souvent diagnostiqué à un stade précoce de bon pronostic.

A l'opposé, il existe des adénocarcinomes oestrogéno indépendants très souvent peu différenciés de grade III. Survenant en péri-ménopause, ces lésions sont plus agressives avec un envahissement du myomètre précoce.

Inoue M⁴⁴ propose un schéma de cancérogénèse.

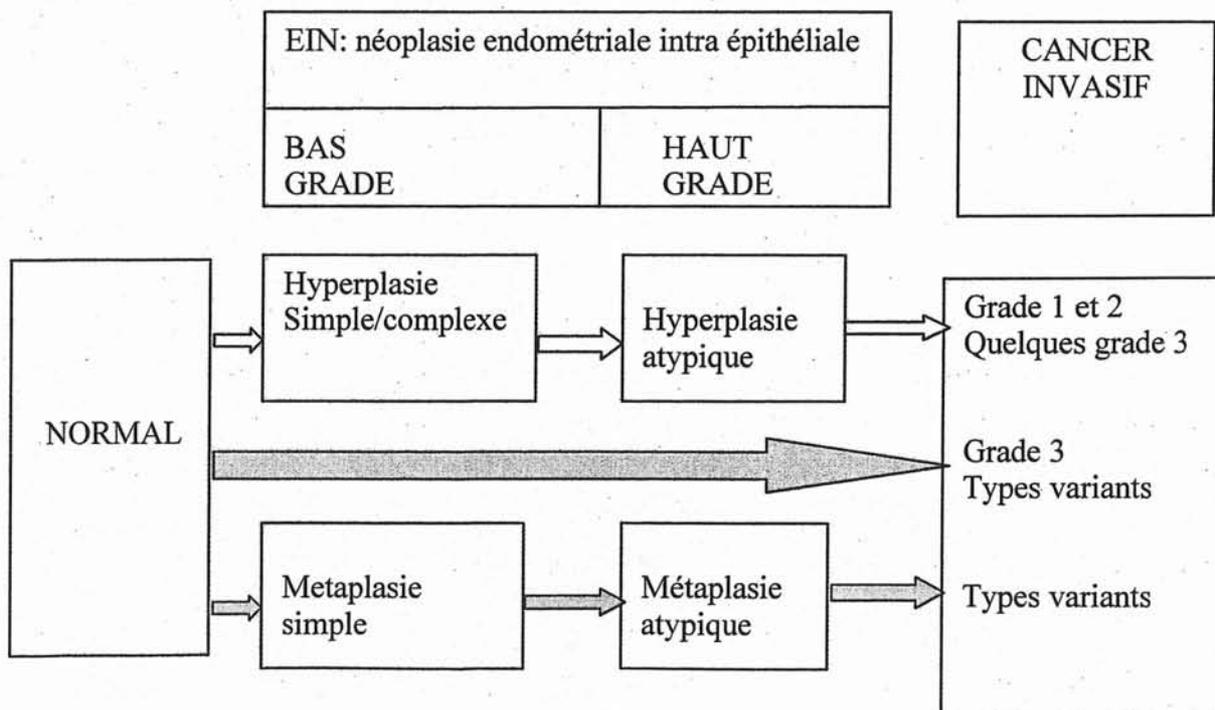
A partir d'un épithélium normal, trois voies différentes sont possibles:

- la voie de l'hyperplasie simple puis complexe puis atypique donnant des carcinomes endométrioïdes de grade 1 et 2. Cette voie par paliers est oestrogénodépendante et de bon pronostic.

- la voie de la métaplasie simple puis atypique. Elle conduit au cancer non endométrioïde, surtout séro-papillaire, invasif. La mutation P53 y serait précoce.

- la voie directe de novo menant d'emblée de l'épithélium normal ou atrophique au carcinome de grade 3 très agressif. Cette forme est oestrogéno-indépendante, touche des femmes plus âgées. Son pronostic est plus sombre.

Figure XII: Concept de carcinogénèse endométriale .D'après Inoue M



Dans le cancer, une lignée cellulaire cancéreuse monoclonale va se développer⁴⁵. Elle va acquérir un caractère immortel par activation d'une protéine: la télomérase. Dans l'endomètre normal son activité est cyclique⁴⁶: très active en première partie de cycle menstruel pour assurer le développement de l'endomètre, très peu active en deuxième partie. Elle est régulée par le couple œstrogène/progestérone. Dans le tissu cancéreux, cette protéine perd son activité cyclique. Les cellules ne vont cesser de se reproduire⁴⁷

Tableau 2 : Nombre de clones cellulaires dans le tissu normal, précancéreux et cancéreux d'après Inoue⁴⁴

Histologie	Nombre de cas	Homozygote	Hétérozygote	
			Monoclonal	Polyclonal
Tissu normal	8	1	0	7
Hyperplasie simple	22	1	8 (38%)	13
Hyperplasie complexe	15	1	6 (43%)	8
Hyperplasie atypique	24	3	19 (90%)	2
Adénocarcinome	84	3	80 (99%)	1

2.3.2.1 Naissance du cancer

Les cellules cancéreuses sont originaires de la composante glandulaire de la muqueuse utérine. Elles forment une masse polypoïde très friable avec une composante superficielle nécrotique. Ceci explique la prédominance (90%) des métrorragies comme symptôme révélateur⁴⁸.

La plupart des cancers ont pour point de départ la face postérieure de l'utérus. Avec son développement le cancer va s'étendre sur une surface plus importante de l'endomètre, puis vers le segment inférieur de l'utérus, puis vers le col. L'invasion du myomètre est simultanée.

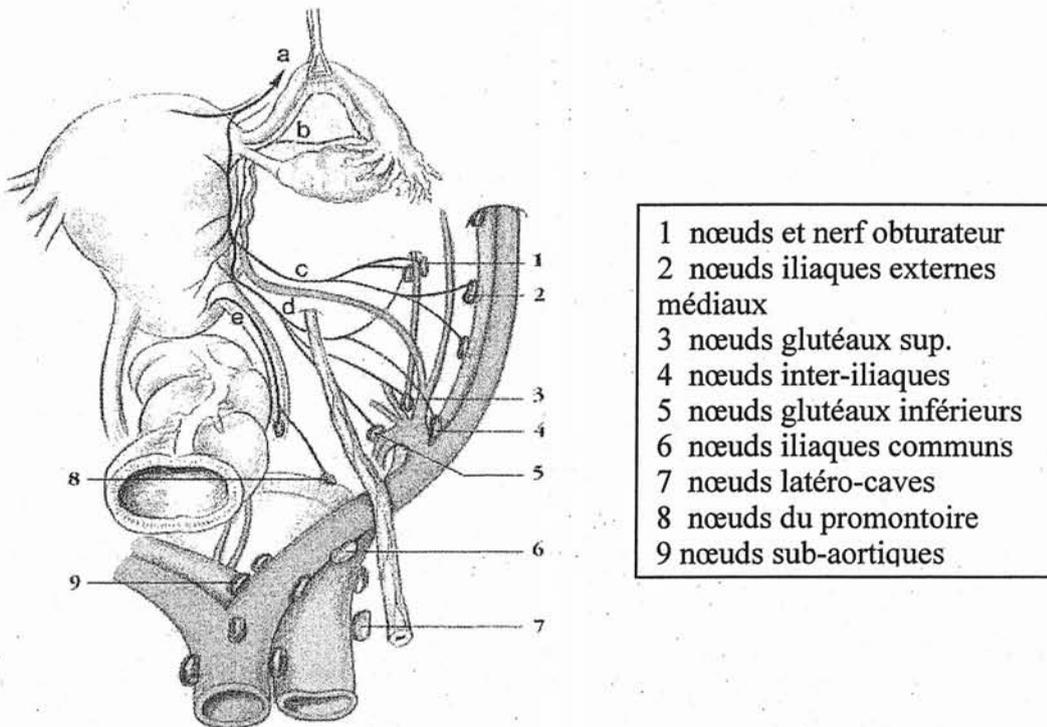
2.3.2.2 La diffusion

L'extension lymphatique de l'adénocarcinome dépend de sa situation dans l'utérus. Les canaux lymphatiques drainant la partie supérieure du fond utérin cheminent parallèlement aux vaisseaux ovariens et se vident dans les ganglions para aortiques du haut abdomen.

Les lymphatiques du milieu et du bas du corps de l'utérus traversent le ligament large jusqu'aux ganglions pelviens. Quelques uns courent à travers le ligament rond jusqu'aux relais ganglionnaires inguinaux.

Quant à la partie isthmique et cervicale de l'utérus, son drainage est assuré par les canaux collecteurs caudaux. Ceux ci se réunissent dans un amas lymphatique juxta cervical du paramètre. Un envahissement important de ce nœud peut entraîner une compression urétérale.

Figure XIII : Vue supéro postérieure des voies de drainage de l'utérus



Depuis ce nœud, trois voies sont possibles:

- voie ventrale: depuis l'aire iliaque externe jusqu'aux ganglions pre et sous veineux en avant du nerf obturateur
- voie iliaque interne: c'est un courant rétro urétéral vers les nœuds iliaques internes et primitifs.
- voie dorsale: depuis les ligaments utéro-sacrés à la face ventrale du sacrum puis aux noeuds lymphatiques du promontoire.

Récemment, Mariani⁴⁹ a montré que les ganglions iliaques externes étaient le plus souvent envahis en cas d'atteinte limitée au corps utérin. Cependant si le col était envahi, les ganglions iliaques communs étaient plus fréquemment envahis.

L'atteinte para-aortique se fait via ces ganglions iliaques communs en cas d'invasion cervicale et via le groupe iliaque externe et obturateur si la lésion est corporeale.

Le risque de saut ganglionnaire est très faible. En cas d'atteinte para aortique, on retrouve 98% d'atteinte pelvienne⁵⁰

Néanmoins, deux études sur le ganglion sentinelle dans l'endomètre retrouvent un marquage concomitant des ganglions pelviens et para aortiques⁵¹. Cependant l'injection du bleu se faisait en sous séreux paradoxalement comme pour une atteinte de stade IC, faisant perdre beaucoup de sa valeur à cette étude.

Une autre voie de dissémination se fait à travers la séreuse quand la tumeur a transfixié le myomètre. Les cellules cancéreuses arrivant sur la séreuse vont envahir les tissus adjacents (vessie, colon, annexe) et exfolier et essaimer dans l'ensemble du péritoine.

La dissémination hématogène des cancers de l'endomètre est plutôt rare et se fait préférentiellement vers le poumon, le foie les os et le cerveau. On peut quelquefois retrouver des localisations atypiques: thyroïde, bronche, sein....Elle est plus fréquente dans les tumeurs peu différenciées et dans les stades évolués.

La dernière voie de diffusion nous intéresse plus spécifiquement; de petites tumeurs peuvent accéder à la cavité abdominale en se propageant via les trompes: c'est le reflux utéro-tubaire. Il a été identifié grâce à la coelioscopie. Des épisodes de vomiques tubaires plus ou moins sanglants sont observés en période menstruelle. Des ondes antipéristaltiques gagnent la trompe depuis son insertion jusqu'au pavillon au moment des hémorragies utérines.

Tous les facteurs pouvant entraîner une hyperpression intrautérine favorisent ce mécanisme: sténose cervicale, malformations utérines, synéchies utérines..

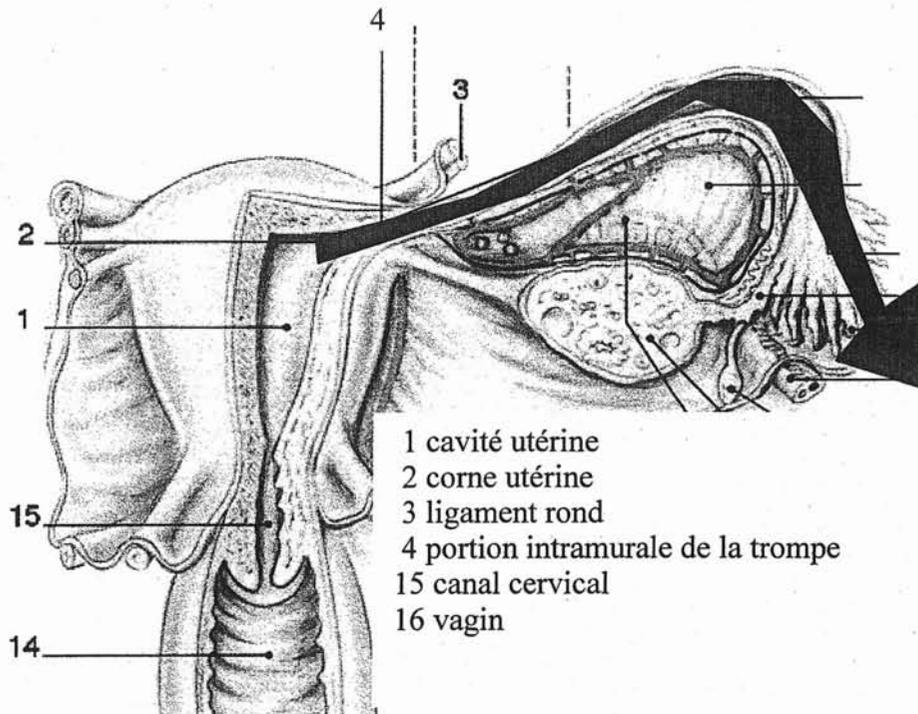


Figure XIV: le reflux utéro tubaire

2.3.3 Épidémiologie

2.3.3.1 Incidence, Mortalité

Son incidence est d'environ 10 pour 100000⁵² (Deux fois plus élevée que celle des cancers du col).

En France, c'est le second cancer gynécologique après le cancer du sein, le troisième cancer chez la femme. Son incidence augmente avec l'âge et l'obésité. Entre 65 ans et 69 ans, ce taux est maximal soit une incidence de 90 pour 100000.

Par ailleurs dans la classe d'âge née après 1930, ce taux décroît laissant suggérer une évolution similaire pour le futur. La disparition des traitements substitutifs de la ménopause par oestrogènes seuls explique une partie de ces résultats. Cependant le taux d'hystérectomie croissant (8% en France, 16% aux USA) peut biaiser cette hypothèse.

Ainsi en France on diagnostique en 2000, 5000 nouveaux cas par an (intervalle de confiance de 4222-5906)

Taux d'incidence	1980	1985	1990	1995	2000
Corps utérus	9,8	10,1	10,0	9,7	9,2
Col utérin	14,2	11,9	10,1	8,8	8,0
Sein	55,5	63,2	71,5	80,1	88,9
Cancer	173,0	183,8	196,3	210,3	226,3

Tableau 3 : Comparaison des différentes incidences des cancers gynécologiques. D'après Remontet

Le taux de mortalité est de 4/100000 par an.

Aux USA, le cancer de l'endomètre est le quatrième en terme d'incidence chez la femme et le huitième en mortalité avec age ajusté⁵³. En 1999, on comptait 37400 nouveau cancers pour 6400 décès. Ce taux de mortalité a chuté d'environ 60% depuis les années 50⁵⁴.

2.3.3.2 Facteurs de risque

2.3.3.2.1 L'age

C'est le facteur le plus important. 90% des cancers surviennent après 50 ans.

15% des femmes sont en péri-ménopause et 75% sont ménopausées.

2.3.3.2.2 Facteurs raciaux et régionaux

Le taux d'incidence est supérieur dans la population blanche par rapport aux populations noires ou asiatiques. Cependant le taux de mortalité chez la population noire est supérieure aux deux autres.

On distingue ainsi des régions à forte incidence (environ 8 à 10% des cancers de la femme) telles les USA, le Canada, l'Australie, la Nouvelle Zélande et l'Europe de l'ouest, et des zones à faible incidence (2 à 4% des cancers de la femme) telles l'Afrique, l'Amérique centrale, l'Amérique du sud et l'Asie⁵⁵.

2.3.3.2.3 L'obésité

Elle est présente dans 50 à 80% des cas. Le risque est proportionnel au degré de l'obésité et à l'index de masse corporelle⁵⁶ mais aussi à la répartition des graisses (obésité androïde=risque accru)⁵⁷.

L'obésité agit par le biais d'une élévation de la fraction libre de 17 bêta oestradiol en préménopause. Ceci s'accompagne de la production d'estrone par aromatisation de l'androstènedione dans le tissu adipeux et d'une baisse de la testostérone binding protéine.

2.3.3.2.4 Le diabète et l'hypertension

On retrouve trois fois plus de diabète que dans la population générale⁵⁸.

Entre diabète insulino dépendant et non insulino dépendant, aucune différence n'a été retrouvée⁵⁹.

L'hypertension est un terrain classique⁶⁰. Il est du à l'âge et aussi à l'obésité⁶¹.

2.3.3.2.5 L'hyperoestrogénie relative

Elle augmente le risque de cancer de l'endomètre.

La ménopause au-delà de 53 ans double le risque⁶².

Une puberté précoce majore ce risque. Avant 11 à 12 ans, ce risque est augmenté d'un facteur de 1,5 à 4^{63, 64}.

Si on combine puberté précoce et ménopause tardive, ce risque relatif grimpe à 4,2 pour 39 ans de menstruations par rapport à 25 ans⁶⁵. Une association avec des cycles longs et irréguliers a aussi été rapportée⁶⁶.

La nulliparité surtout si elle s'associe à un contexte d'infertilité est un facteur de risque reconnu⁶⁴. Cette situation est similaire en partie à la précédente (cycles longs et irréguliers) et trouve une explication dans l'hyperoestrogénie relative.

Une imprégnation oestrogénique prolongée peu ou mal équilibrée par la progestérone forme le terrain du cancer de l'endomètre:

-dysoovulations avec cycles anovulatoires

-anovulation prolongée avec syndrome de Stein-Leventhal⁶⁷

-tumeurs sécrétantes de la granulosa⁶⁸

-oestrogénothérapie post ménopausique utilisée seule en cas de traitement substitutif. Ce risque varie de 2 à 12 selon la dose journalière d'oestrogène selon le type d'oestrogène et la durée d'exposition. Si la durée de traitement par progestérone est inférieure à 10 jours par mois, le risque relatif est de 2,4.

A l'inverse une contraception orale de type combiné a un effet protecteur vis à vis du cancer de l'endomètre. Entre un et cinq ans d'utilisation d'une pilule adaptée, le risque relatif tombe à 0,4. Cet effet persiste quelques années après l'arrêt de la prise des oestro-progestatifs⁵².

2.3.3.2.6 Histoire familiale

Peu d'étude concernent le sujet. Un risque relatif de 1,5 fois a été estimé en cas d'histoire familiale de cancer de l'endomètre⁶⁹.

Certaines femmes jeunes avec un passé de cancer colorectaux ont un risque supérieur de développer un cancer endométrial. Ceci rentre dans le cadre de syndrome de LYNCH (HNPCC)⁷⁰.

2.3.3.2.7 Antécédent d'irradiation pelvienne

Le risque relatif est multiplié par 10.

2.3.3.2.8 Hyperplasie adénomateuse

Dans cet état précancéreux, le risque de dégénérescence atteint 12 à 15%.

2.3.3.2.9 Tabac

Plusieurs études ont trouvé une diminution du risque de cancer de l'endomètre chez les patientes fumeuses⁷¹.

On expliquerait ce phénomène par l'effet anti-oestrogénique du tabac⁷² et par des index de masse corporelle différents.

2.3.3.2.10 Tamoxifène et cancer de l'endomètre.

Prescrit dans le traitement adjuvant des cancers du sein en présence de récepteurs hormonaux, son utilité est prouvée depuis la méta-analyse du groupe de Oxford⁷³. Il augmente la survie globale, la survie sans maladie, diminue le taux de rechute et le taux de second cancer controlatéral.

Le tamoxifène du fait de sa structure proche du diethylstilbestrol et du clomifène a des actions différentes sur les tissus cibles. Il est anti-oestrogénique au niveau du sein mais reste oestrogénique au niveau des os, du tissu vaginal et de l'endomètre.

En 1985, Killackey⁷⁴ décrivait 3 cas de cancer de l'endomètre sous tamoxifène.

Selon les diverses méta analyses le risque relatif varie de 0,6 à 15,2. Les principales études en terme de puissance statistique et de méthodologie sont regroupées dans le tableau suivant.

	Dose tamoxifène	Effectif	RR	Ic 95 %
Stockholm⁷⁵	30 à 40 mg	1 846	6,4	?
Méta analyse Suédoise⁷⁶	40mg	4 914	4,1	1,8 – 8,9
NSABP B14⁷⁷	20 mg 5 ans	2 843	7,5	1,7 – 32,7
Etude de cohorte SEERC⁷⁸	?	87 323	1,23	1,11 – 1,36

Tableau 4 : Résumé des principales études sur les risques relatifs du tamoxifène et des cancers de l'endomètre

Ainsi, un consensus général s'est développé pour estimer que le risque relatif de développement chez les femmes ménopausées traitées d'un cancer par tamoxifène du sein est 2 à 3.

Par an, ce risque relatif est de 1,6/1 000.

On estime l'apparition de l'adénocarcinome de l'endomètre après un délai médian de 3.5 à 4 ans de Tamoxifène^{79, 80}.

Le risque dépend de la durée d'exposition. Bernstein^{79, 80} dans une étude cas-témoins estime ce risque à 1,52 pour une prise de tamoxifène inférieure à 5 ans et à 4,06 pour une prise supérieure à 5 ans.

Ceci explique en partie la dose actuelle recommandée de 20 mg par jour pendant cinq ans.

Dans 75% des cas, le diagnostic de ces cancers de l'endomètre se fait au stade IA⁸¹.

Toute la problématique du tamoxifène se trouve dans la surveillance et le dépistage de cette population à risque.

Les prélèvements histologiques endo-utérins faits à l'aveugle comportent trop de faux négatifs (SOR). De plus ils sont de réalisation souvent difficile, inconfortable voire douloureuse.

L'échographie va rechercher un épaissement de l'endomètre. En dessous de 5 mm, le risque de cancer de l'endomètre est faible (valeur prédictive négative)⁸².

Cependant cet épaississement n'est pas spécifique de cancer. En effet, un des autres effets du tamoxifène sur la muqueuse utérine est la constitution d'une atrophie glandulo-kystique. Ces micro kystes sous endométriaux ont une traduction échographique hyperéchogène non différentiable de l'endomètre.

En conclusion, le taux échographique de faux positifs déboucherait sur un nombre d'examen invasif trop important pour organiser un dépistage de masse échographique.

L'apport de l'hystérosonographie et du doppler ne permet pas d'être plus discriminatif.

Le dosage du CA125 n'a pas de place⁸³.

Actuellement aucun protocole de surveillance de patientes sous tamoxifène ne fait l'objet d'un consensus. Il est recommandé de prévenir les patientes du risque de saignement ou de leucorrhées et de la nécessité de consulter rapidement dans de telles circonstances.

Il n'y a pas de hausse de mortalité chez les patientes sous tamoxifène du fait du cancer de l'endomètre. Ceci n'est pas le cas des complications thromboemboliques (Etude IBIS 1)⁸⁴.

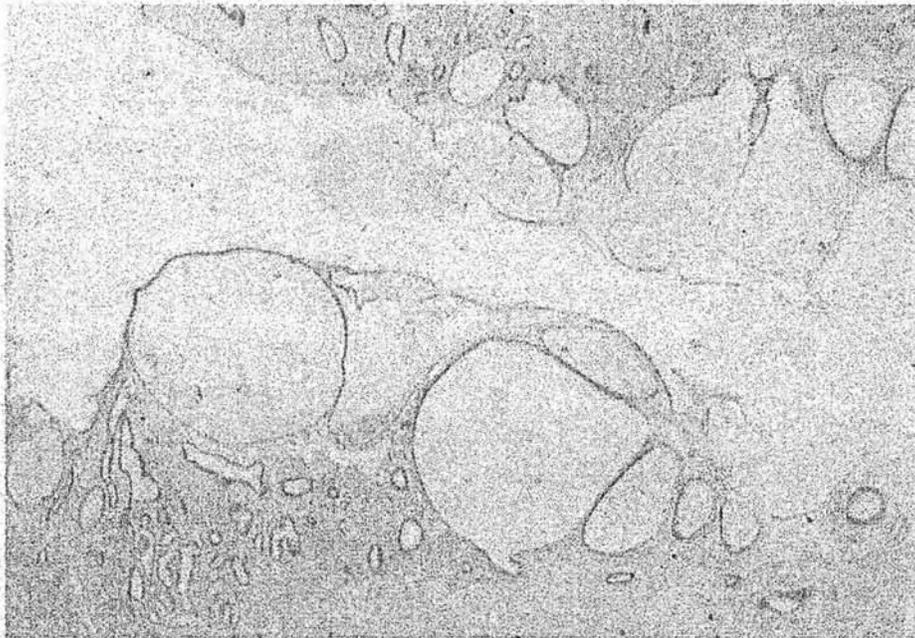


Figure XV : aspect glandulo kystique d'une muqueuse utérine sous tamoxifène

2.3.4 Diagnostic clinique et para clinique

2.3.4.1 Symptômes

La métrorragie post ménopausique est le symptôme cardinal. Il est retrouvé dans plus de 95% des cas. Elle est indolore, spontanée, souvent peu abondante

et irrégulière, sous la forme de spotting.

On peut retrouver dans 5% des leucorrhées ou des pyométries

Accessoirement la douleur, les troubles urinaires et rectaux, une phlébite peuvent être révélateurs. Parfois le cancer asymptomatique peut être dépisté lors d'un frottis ou d'un suivi de THS.

Il faut retenir que toute métrorragie post ménopausique doit être considérée comme un cancer de l'endomètre jusqu'à preuve du contraire.

2.3.4.2 Examen clinique

Il est souvent difficile voir ininterprétable du fait de l'obésité de la patiente.

L'examen au spéculum confirme parfois l'origine endométriale du saignement, l'absence de lésion vaginale. Il permet de réaliser les frottis cervicaux et les prélèvements endométriaux. Il apprécie la trophicité tissulaire et ainsi l'imprégnation hormonale.

Le toucher vaginal retrouve un utérus soit peu modifié petit, soit mou globuleux sans involution ménopausique.

Il sera complété par l'examen général afin d'estimer le risque opératoire et l'extension de la maladie.

2.3.4.3 Echographie pelvienne et endovaginale

Elle étudie la structure de l'endomètre, son épaisseur et ses rapports avec le myomètre. Elle met en évidence, parfois des formations intra cavitaires suspectes. Chez la femme obèse, l'échographie permet souvent d'apprécier le volume utérin, une rétention intra-utérine ou une estimation de l'épaisseur du myomètre

Afin d'améliorer la sensibilité de l'échographie, plusieurs auteurs ont pris en compte la mesure de l'épaisseur de l'endomètre. Ils ont étudié le seuil en dessous duquel le diagnostic de cancer de l'endomètre ne peut être évoqué : 5 mm⁸⁵. Au-dessus de cette limite, un curetage est indispensable.

On peut plus difficilement apprécier l'atteinte cervicale.

Tableau 5: Sensibilité et spécificité pour le diagnostic du cancer de l'endomètre selon différentes épaisseurs d'endomètre d'après Smith-Bindman et al (1998⁸²)

Epaisseur endomètre en mm	Sensibilité Avec IC 95%	Spécificité Avec IC 95%
< ou égal à 2	100 (89-100)	38 (32-45)
< ou égal à 3	96 (93-98)	53 (51-55)
< ou égal à 4	96 (94-98)	61 (59-63)
< ou égal à 5	95 (92-97)	55 (53-57)
< ou égal à 6	95 (89-98)	64 (59-64)
< ou égal à 7	97 (92-99)	60 (56-64)
< ou égal à 9	90 (79-97)	79 (75-82)

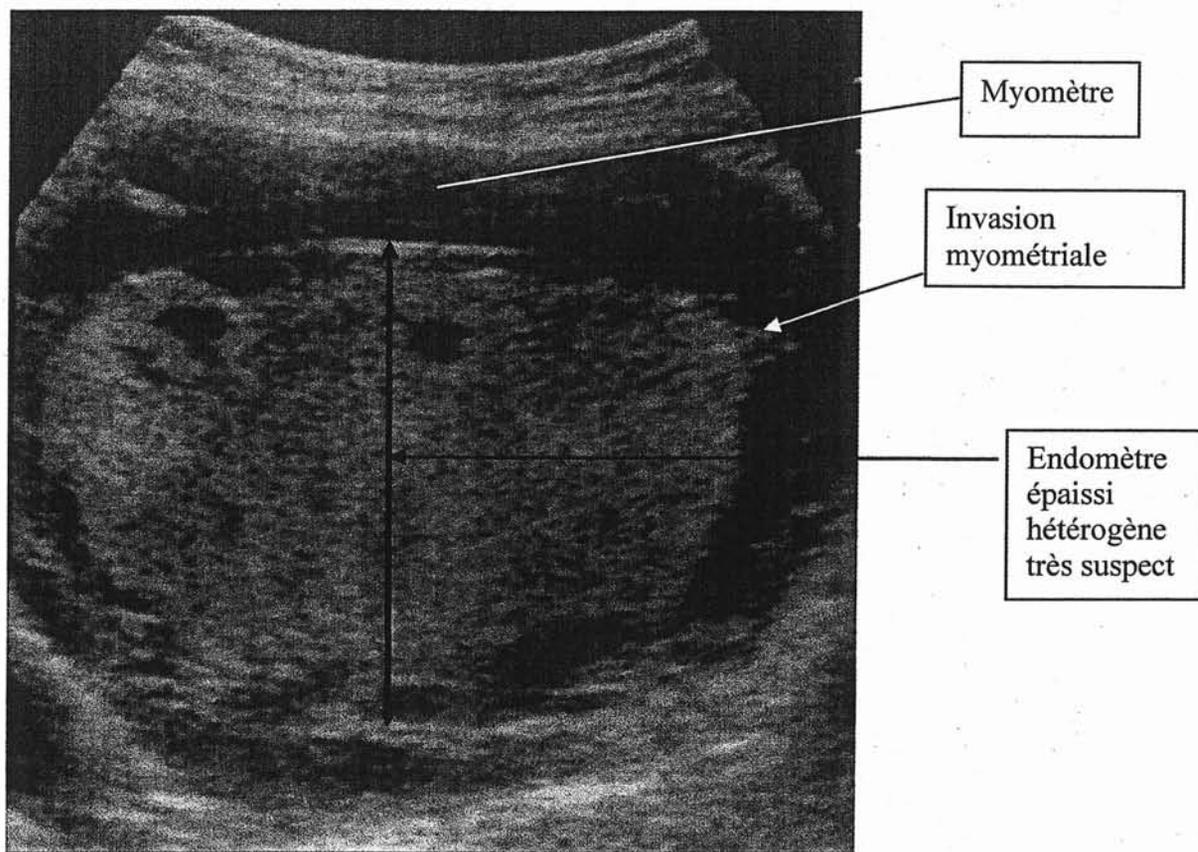


Figure XVI : Aspect échographique du cancer de l'endomètre. Envahissement du myomètre. Diminution de l'épaisseur du myomètre en regard de la lésion par rapport au myomètre à distance

2.3.4.4 Biopsie d'endomètre

Ainsi, des techniques de biopsie de l'endomètre (pipelle de Cornier, canule de Novack) ont été développées. Actuellement en France, la pipelle de Cornier est la plus employée; elle permet d'effectuer un prélèvement de qualité, en ambulatoire, dans des conditions acceptables. Ferry⁸⁶ a réalisé des biopsies de l'endomètre chez 37 femmes ayant un cancer de l'endomètre connu. La sensibilité était de 67%. Les formes petites, bien différenciées, peu invasives sont celles le plus souvent "oubliées".

Couplée à l'échographie, Da Silva lui trouve une sensibilité de 87%⁸⁷.

Certains se sont essayés à réaliser des cytologies endométriales. Comparée à la biopsie, la cytologie endométriale chez les patientes symptomatiques (métrorragies) est inférieure en terme de sensibilité⁸⁸. Elle n'a de valeur que si positive.(SOR)

En conclusion, on peut dire que la biopsie peut permettre de diagnostiquer un cancer de l'endomètre mais en cas de négativité et s'il existe une symptomatologie un curetage associé à une hystérocopie est nécessaire.

2.3.4.5 Curetage

La première description d'un curetage de l'endomètre avec une curette métallique a d'abord été décrit par Recamier en 1850⁸⁹.

Le taux de faux négatif varie selon les études de 5%⁹⁰ à 20%⁹¹.

Cependant cet examen nécessite une anesthésie (générale ou loco-régionale) avec dilatation du col et complications potentielles (anesthésique, infection, perforation..) chez une population fragile. Il peut être réalisé à visée hémostatique et permet de récupérer en même temps un prélèvement histologique. Il est souvent précédé d'une hystérocopie.

2.3.4.6 Hystérocopie

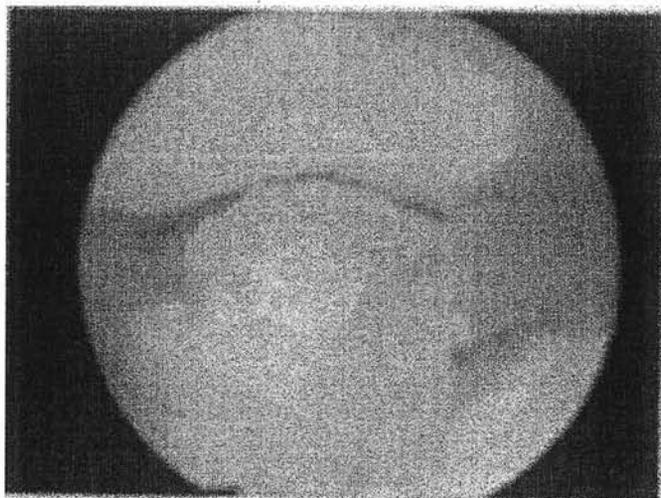
L'hystérocopie suit et complète l'échographie dans le bilan de cancer de l'endomètre. Elle permet théoriquement les prélèvements guidés en cas de lésions suspectes.

Sa sensibilité est importante : 100% pour Torrejon⁹² quand elle est couplée à l'examen histologique.

Autre intérêt capital, elle permet de rechercher une atteinte cervicale (14% d'erreur⁹³)

La sémiologie histologique est très variable allant de la forme exophytique polypoïde à la forme nodulaire, ou à la forme endophytique plane. Ces lésions sont friables se détachant facilement en surface saignant facilement au contact de l'hystéroscope⁹⁴.

Figure XVII : Aspect polypoïde framboisé typique d'adénocarcinome de l'endomètre



En dehors des complications classiques de l'hystérocopie (complications infectieuses, complications vasculaires, embolie gazeuse, hémomodulation...), on rencontre deux problèmes spécifiques au cancer de l'endomètre :

- la présence de cellules néoplasiques dans la circulation après une hystérocopie curetage^{95, 96}.
- la dissémination péritonéale que nous allons détailler.

L'hystérocopie comme moyen diagnostique augmente la pression intra-utérine. Ceci peut entraîner une dissémination des cellules endométriales malignes vers la cavité abdominale⁹⁷.

Le phénomène de reflux tubaire a d'abord été constaté en hystérocopie, avec le passage de produit de contraste dans la cavité péritonéale et son brassage. Il a été retrouvé, en hystérocopie lors du traitement de pathologie de la stérilité⁹⁸.

Souvent dans le même temps opératoire dans le cadre du bilan de stérilité, l'opérateur réalise une hystérocopie puis une coélicopie. Il est classique de constater lors de la coélicopie la présence de liquide dans le douglas dans des proportions supérieures à la normale ; il s'agit du sérum physiologique utilisé lors de l'hystérocopie⁹⁹.

Cette possibilité de dissémination rétrograde de cellules malignes plaide en faveur du reflux tubaire comme principale voie d'apport de cellules en cas de cytologie péritonéale positive.

A fortiori ce risque est proportionnel à la pression intra-utérine. En dessous de 70mm de Hg de pression, il existe très rarement un reflux. Au dessus de 100 mm de Hg, ce reflux est quasiment constant¹⁰⁰.

Toujours étudié dans le cadre du bilan de la stérilité, ce reflux se passe aussi bien avec du sérum salé que du gaz carbonique. Il est estimé réel dans environ une hystérocopie sur quatre¹⁰¹.

Une étude similaire a été réalisée dans le cadre du cancer de l'endomètre avec des résultats différents.

Lo¹⁰² a inclus de façon rétrospective 162 patientes. 42 ont été exclues secondairement en raison d'une maladie péritonéale macroscopique ou autres raisons.

70 ont eu une hystérocopie au CO₂ ; on a retrouvé une seule cytologie positive.

50 ont eu une hystérocopie au sérum salé ; on a diagnostiqué 7 cytologie positive (p=0,007)

Cependant il existe un gros biais dans cette étude: le délai post opératoire après une hystérocopie au CO₂ est 13 jours plus long que pour celles avec du sérum salé. Aucune des patientes n'a eu de récurrence après un suivi de seulement 34 mois.

Ces réserves à cette étude font ressurgir un nouveau problème :

Est ce que les cellules néoplasiques endométriales issus de l'hystérocopie et arrivant dans la cavité péritonéale sont viables ?

Ont elles la capacité de s'implanter sur le péritoine ?

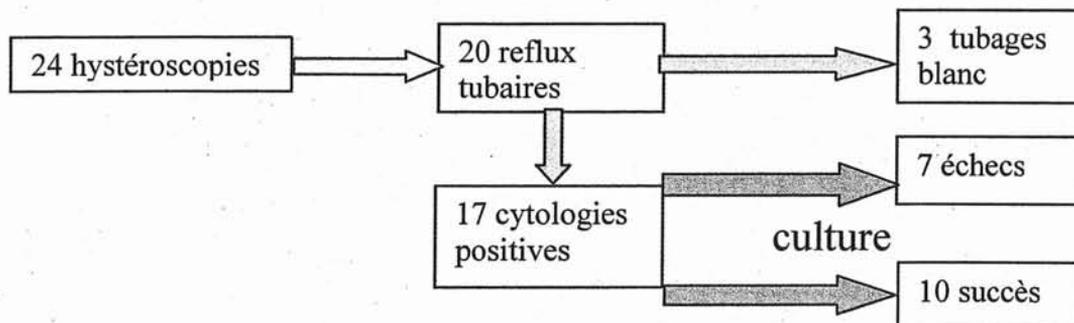
La valeur d'une cytologie péritonéale après hystérocopie est elle la

même que sans hystérocopie préalable.

Dans un modèle expérimental, une équipe autrichienne^{103, 104} a pratiqué in vitro 24 hystérocopies sur des pièces opératoires : des utérus tous porteurs d'un adénocarcinome de l'endomètre de stade I FIGO.

Avec une pression maximale intra utérine de 100mm de Hg, un tubage des trompes est réalisé. Les cellules recueillies sont ensuite mises en culture.

Les résultats sont les suivants :



Dans plus de la moitié des cytologies positives (10/17), les cellules ont eu la capacité de se développer.

Mais dans ce cas de laboratoire, les défenses immunitaires péritonéales étaient absentes. En situation physiologique dans l'atmosphère péritonéale est ce que ces cellules auraient pu d'abord se fixer puis se développer ?

Van der Linden¹⁰⁴ a étudié l'adhésion de cellules endométriales saines et cancéreuses sur du tissu vivant (membranes amniotiques) in vitro. Les cellules n'ont pas pu s'implanter sur cette membrane.

Une équipe française¹⁰⁵ a analysé rétrospectivement 17 stades I de cancer de l'endomètre de bon pronostic diagnostiqués par une hystérocopie. 7 cytologies étaient positives. Mais dans le suivi, aucune patiente n'a présenté d'évolution péritonéale.

On dispose de peu d'éléments et d'études pour conclure dans un sens ou dans l'autre, mais le doute existe sur la viabilité de ces cellules issues de l'hystérocopie.

D'autre part l'hystérocopie n'est pas seule à être mise en cause.

L'hystérocopie peut être opératoire ou s'accompagne quasiment toujours en cas de suspicion de malignité d'un curetage biopsique. Dans les deux cas, se détachent des copeaux de muqueuse avec mise en suspension de cellules endométriales bénignes et aussi malignes dans la cavité utérine. L'hyperpression de l'hystérocopie ouvrirait les trompes au passage de ces cellules.

Kuzel¹⁰⁶ qui soutient cette hypothèse. Son équipe a placé chez 11 patientes une aiguille dans le cul de sac de Douglas afin de réaliser une culdocentèse. Ils

ont recueillis le liquide péritonéal avant l'hystérocopie, entre l'hystérocopie et le curetage, puis après le curetage.

Le nombre de cytologie péritonéale positive était respectivement de 2 puis 3 puis 9 dont 2 douteuses. L'auteur conclue que la combinaison hystérocopie curetage potentialise ce risque de passage trans tubaire.

Zerbe¹⁰⁷ rapporte une série de 222 patientes avec un cancer de l'endomètre. 64 avaient eu une hystérocopie, 164 non. Ajustée à d'autres facteurs de mauvais pronostic, l'hystérocopie a été retrouvée comme facteur de risque de cytologie péritonéale positive (odd ratio=2.6 avec IC 95%=1.02-6.63). Ce risque est encore plus important dans les grades et stades élevés.

Une équipe autrichienne¹⁰⁸, à travers une analyse de cohorte rétrospective multicentrique (111 cytologies positives stade IA ou IB), trouve que le diagnostic par hystérocopie est un facteur de risque (p=0.04) de cytologie positive. Sagawa¹⁰⁹ trouve le même lien.

A l'inverse, d'autres équipes rejettent ce lien^{110, 111}.

Récemment, a été publiée une étude prospective randomisée sur ce thème¹¹². Entre 1996 et 2001, 62 patientes avec une biopsie d'endomètre positive pour un adénocarcinome ont été recrutées. Seules les stades FIGO I à IIIA par cytologie péritonéale positive ont été conservés. Aucune n'avait eu une ligature tubaire. Par randomisation 3/2, 30 ont eu une hystérocopie et 20 non. Au total, on retrouve 2 stades IA, 23 IB, 19 IC, 2 IIB et 4 IIIA. En cas d'hystérocopie, on retrouvait 3 cytologies sur 30, contre 1 pour les 20 sans hystérocopie. Le manque de puissance de ce test, inférieur à 20% ne lui donne pas une valeur significative (p=0.64). Pour espérer atteindre une puissance de 80%, il aurait fallu 588 patientes dans chaque bras. Après un suivi court de 34 mois, aucune différence en survie sans récidence n'est retrouvée.

Ainsi, les conclusions sont souvent divergentes, souvent du au manque d'effectif de ces études.

En résumé:

- l'hystérocopie peut entrainer un reflux tubaire avec passage de cellules néoplasiques dans la cavité péritonéale.
- ce risque dépend de la perméabilité tubaire et des adhérences péritonéales¹¹³, du grade de la tumeur.
- la capacité de ces cellules à se greffer et à se développer reste encore à démontrer.
- la valeur d'une cytologie péritonéale positive avec ou sans hystérocopie peut être différente. Dans une revue récente de la littérature, Revel¹¹⁴ conclut que ce risque existe mais que sa signification est imprécise.

2.3.4.7 Hystérosonographie

L'hystérosonographie est une échographie endovaginale avec accentuation de contraste par injection dans la cavité utérine de sérum physiologique.

Ce contraste ainsi créé permet d'observer le relief de la cavité utérine et l'aspect de la muqueuse, la sonde restant en intravaginal. Il permet de distinguer les cavités normales des cavités pathologiques, l'atrophie des anomalies muqueuses, les polypes des fibromes. Elle est, en revanche, insuffisante pour le diagnostic précis des pathologies endométriales et impose alors le recours à une biopsie d'endomètre.

La cancer de l'endomètre pose plus de problèmes, surtout dans ses formes précoces (situation de dépistage chez des femmes asymptomatiques). Si la sensibilité reste bonne (89 %), en revanche la spécificité est moyenne : 46 % pour Dubinski¹¹⁵, 40 % pour Bernard¹¹⁶. Cependant la biopsie endométriale systématique et le traitement chirurgical imposé par les anomalies endocavitaires focales redressent le diagnostic.

Une méta-analyse récente¹¹⁷ trouve qu'elle est réalisable en consultation dans 93% des cas (86% en post ménopause.) La sensibilité poolée est de 0.95 (95% CI 0.93 to 0.97) et la spécificité poolée de 0.88 (95% CI 0.85 to 0.92). Les auteurs concluent que l'hystérosonographie pourrait devenir la procédure diagnostique standard pour les métrorragies si elle est associée quand nécessaire avec une biopsie ou aspiration.

L'hystérosonographie peut aussi être proposée dans le bilan d'extension du cancer. En particulier, l'échographie toujours associée à l'hystérosonographie permet d'évaluer la profondeur d'invasion. Valenzano¹¹⁸ a rapporté une sensibilité de 85,7 %.

Cet examen est mal connu et nécessite encore une évaluation complémentaire.

Le risque de dissémination de cellules néoplasiques a été évoqué. Alcazar¹¹⁹ a montré que des cellules cancéreuses intrapéritonéales pouvaient être mises en évidence chez 4 % des patientes si l'hystérosonographie était effectuée immédiatement avant l'intervention. Cependant, dans ce travail, aucune donnée n'est disponible sur la cytologie avant hystérosonographie, ni la viabilité des cellules, ni leur nombre.

Dans l'EMC, il est écrit : « La présence d'un carcinome cervical ou endométrial constitue plus une précaution qu'une contre-indication réelle. De la même façon, la sténose cervicale est plus une limite de la technique qu'une contre-indication. »

En réalité, l'hystérosonographie utilise un faible volume de liquide, injecté sous pression réduite. Les risques devraient être inférieurs à ceux de l'hystérosalpingographie ou de l'hystéroscopie. Bernard¹²⁰ n'a jamais observé de cytologie péritonéale positive après hystérosonographie. Néanmoins le cancer de l'endomètre constitue une des limites de l'examen et nécessite encore des explorations.

2.3.4.8 Scanner

Le scanner ne constitue pas une excellente méthode d'évaluation du myomètre. L'injection du produit de contraste ou l'angioscanner ne modifie pas ce constat.

Dans le cadre du diagnostic, l'image typique est un aspect hypodense de l'endomètre et hyperdense du myomètre après injection par rapport au stroma cervical.

La sensibilité serait de 43%¹²¹ et sa spécificité de 89%. L'échographie lui est ainsi supérieure dans la visualisation de l'image utérine.^{122, 123}

Ses résultats restent médiocres dans le bilan de l'extension pelvienne.¹²⁴

Par contre, il garde tout son intérêt dans l'extension lymphatique du cancer de l'endomètre. Car ni la clinique, ni l'échographie n'apportent d'éléments suffisants pour apprécier l'envahissement ganglionnaire.

Le scanner est peu invasif et reproductible. Il est sensible pour la détection de ganglions augmentés de volume mais n'en apprécie pas le contenu.

Les ganglions de diamètre supérieurs à 1 cm sont considérés comme pathologique¹²⁵

Au niveau pelvien, il est plus difficile d'identifier en scannographie les ganglions par rapport à une localisation lombo-aortique. IRM et TDM semblent similaires.¹²⁶

2.3.4.9 IRM

Quand il est couplé avec l'injection de gadolinium, c'est l'examen le plus performant pour établir la stadification la plus probable du cancer de l'endomètre. Il va permettre l'étude des organes pelviens, des chaînes ganglionnaires iliaques et lombo-aortiques¹²⁵

Cette technique permet de réaliser des coupes multiplans, et donc une étude en coupe sagittale est réalisée complétée par des coupes transversales orthogonales à l'axe du corps et du col¹²⁷. Elle permet de différencier le col du corps utérin et de visualiser une anatomie zonale au niveau du corps utérin.

La lésion va se manifester par un épaissement endométrial localisé ou diffus, plus ou moins hétérogène et trop important pour l'âge. Elle apparaît en hyper signal en T2 mais le signal est hypointense par rapport à l'endomètre¹²⁵ Elle est souvent invisible en pondération T1 ou spontanément hyper intense¹²⁸.

L'injection en gadolinium en T1 permet de différencier tumeur viable et tumeur nécrotique ou débris endocavitaires.

Le degré d'infiltration du myomètre sera apprécié par l'aspect de la zone jonctionnelle (intacte, elle signifie l'absence d'invasion du myomètre) ou de l'aspect de l'interface myomètre – endomètre en cas de non visibilité de la zone jonctionnelle et de l'épaisseur du myomètre en regard de la tumeur.

L'IRM surestime les formes superficielles en cas de non visibilité de la zone jonctionnelle, sous estime en cas d'invasion microscopique¹²⁹.

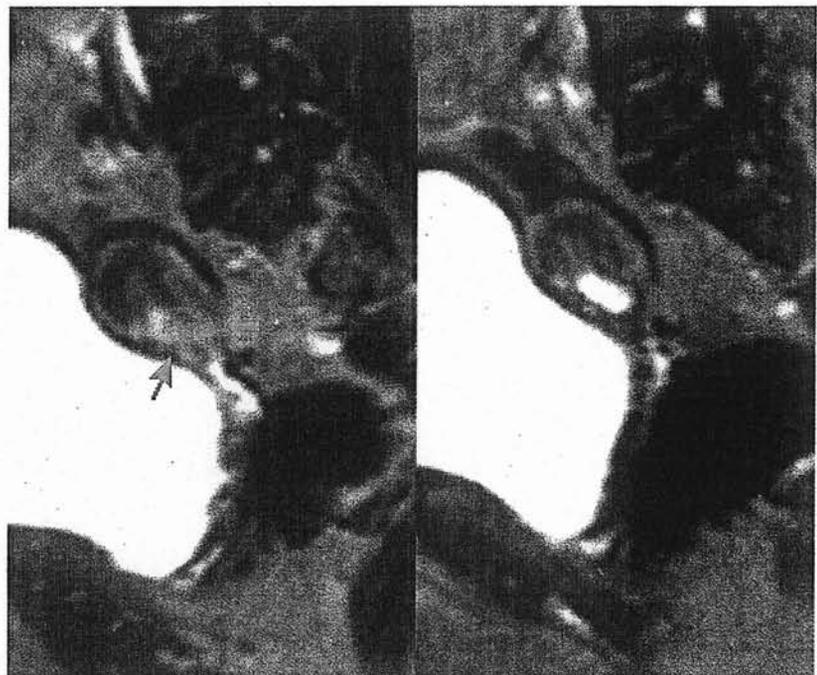
Figure XVIII : Coupe sagittale pelvis normal en IRM mode T1



- | | |
|---|------------|
| 1 | Vessie |
| 2 | Utérus |
| 3 | Canal anal |
| 4 | Rectum |
| 5 | Vagin |
| 6 | Pubis |

Figure XIX: Cancer endomètre stade I

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ● La néoformation a un signal intense (←) ● Son extension dans toute l'épaisseur du myomètre(↗) est nettement visible avec interruption de la bande jonctionnelle |
|--|



L'IRM présente de meilleures performances pour les atteintes profondes.

L'IRM est une technique spécifique mais peu sensible pour apprécier l'envahissement cervical.

C'est aussi un examen dont l'interprétation reste difficile et très dépendante de l'expérience du lecteur.

2.3.4.10 TEP SCAN

L'émergence de nouvelles techniques d'imagerie fait évoluer l'approche du diagnostic et du bilan de certains cancers.

Le tep Scan combine des techniques de médecine nucléaire avec le 18 FDG (deoxy-glucose marqué avec le fluor 18) et d'imagerie scanner afin d'obtenir une image physiologique de l'activité énergétique des tissus.

Les premiers cas relatent la découverte de cancer de l'endomètre au décours du bilan d'autres pathologies¹³⁰

En 2001, Lentz¹³¹ compile plusieurs « case reports » et constate ainsi la possibilité de découvrir une pathologie utérine occulte. L'auteur insiste sur la nécessité de vigilance devant des points chauds péri vésicaux plus ou moins masqués par la vessie.

Dans le cadre du bilan d'envahissement loco régional, Koyama¹³² décrit 8 cas de cancers de l'endomètre parmi 41 cancers gynécologiques, examinés par PET scan. Tous ont eu un lavage vésical pour éviter les artéfacts et pour apprécier le degré d'envahissement du mur vésico-utérin. Au total, il découvre, toute pathologie confondue, un envahissement vésical et six urétéraux. Il conclut à la faisabilité de cet examen dans le cadre du bilan.

Torizuka¹³³, en 2003, trouve un cas de faux négatif avec le FDG chez une patiente diabétique. Aucun des deux traceurs utilisés (18 FDG et 11 C Choline) n'a été capable de détecter un envahissement vésical ou une atteinte péritonéale retrouvée lors de la chirurgie (16 tumeurs gynécologique confondues).

Enfin, l'utilisation du TEP scan peut se justifier dans la surveillance post thérapeutiques^{134, 135}.

Dans le suivi de 21 patients, le PET Scan retrouve quatre lésions inconnues (sensibilité(se) 100%, spécificité(sp) 88.2%) par rapport à l'IRM/TDM (Se=84.6% Sp=85.7%) ou les marqueurs (Se=100% ;Sp=70%).

Chez 34 patients, on retrouve 12% de récurrences asymptomatiques. Il est bien évident que l'effectif est faible; l'auteur propose un protocole de recherche pour évaluer l'intérêt du PET scan sur une plus grande série avec un suivi plus long. Cependant il n'est nullement fait mention du coût financier et de l'accessibilité aux appareils.

En conclusion, l'intérêt du TEP scan dans le cancer de l'endomètre reste encore cantonné au domaine de la recherche. Sa place sera à préciser :

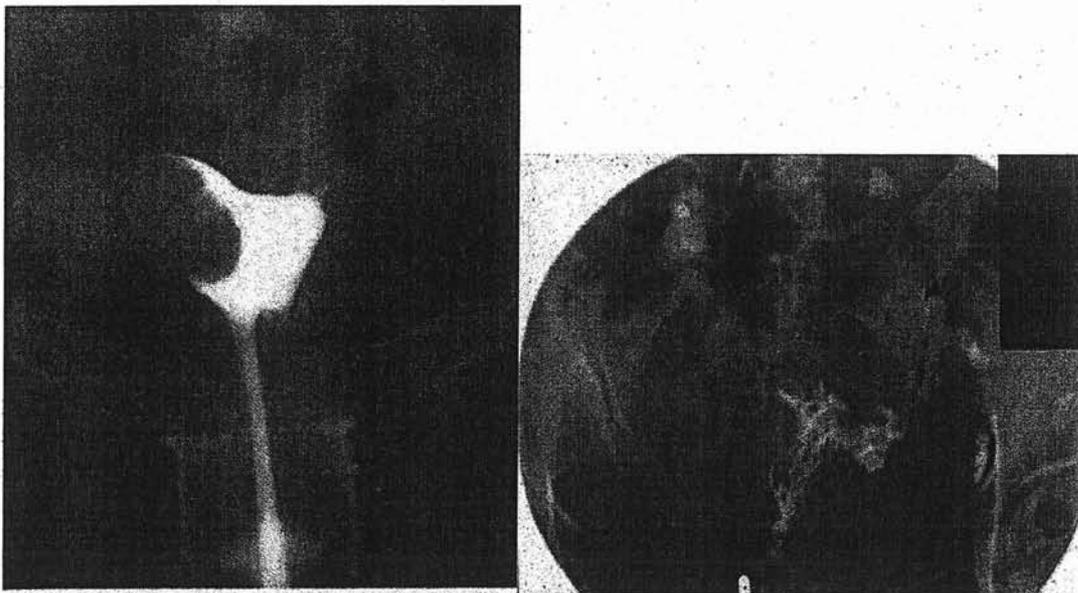
-Est ce que le TEP scan apporte des informations nouvelles dans le bilan ou simplifie t il ce bilan ?.

-Est ce que ces informations modifient la thérapeutique et procurent un gain de survie ou de qualité de vie au patient ?

2.3.4.11 Hystérographie (HSG)

L'HSG est la radiographie des cavités utérines et tubaires rendues opaques par l'injection à l'intérieur de l'utérus de produit de contraste. Cette exploration a perdu de son intérêt au profit de l'échographie endovaginale, et surtout de l'hystérocopie.

Figure XX: Aspects typiques de cancer de l'endomètre en hystérographie



2.3.5 Anatomopathologie et classification

2.3.5.1 L'endomètre normal

Embryologiquement, l'endomètre et le myomètre ont une origine commune: le mésoderme par fusion vers 8 semaines et demi de grossesse des canaux mullériens.

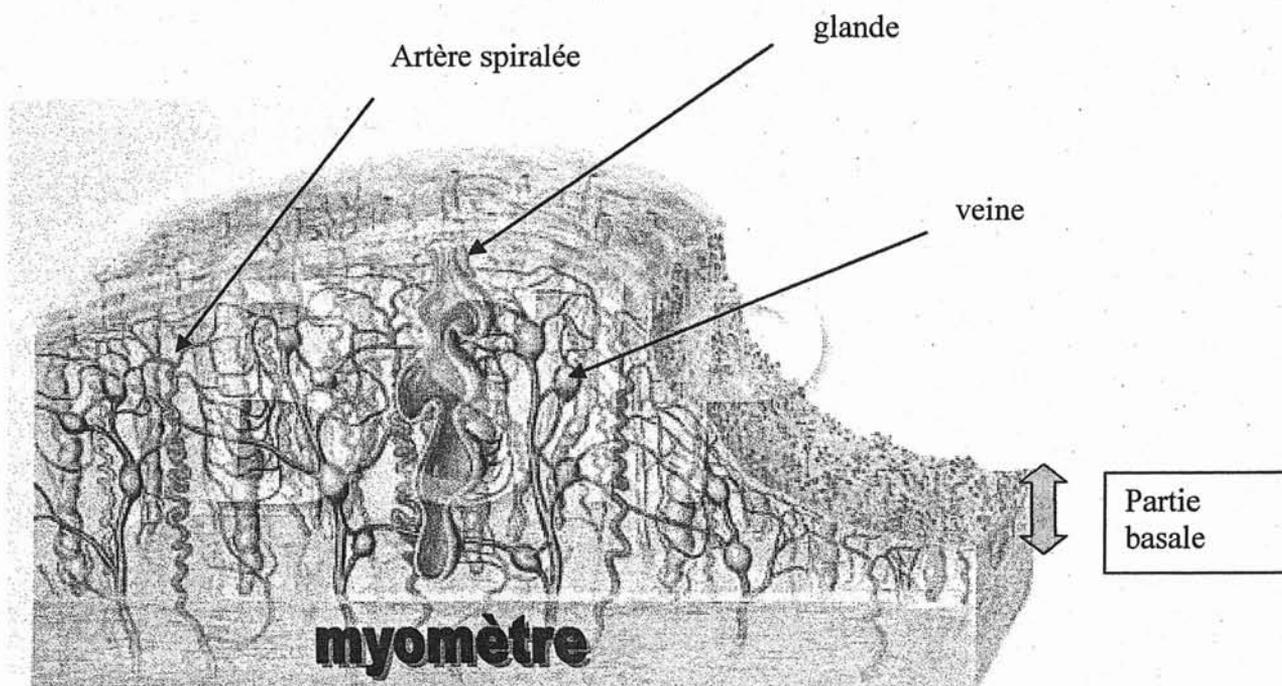
Pendant la période de reproduction avant la ménopause, l'endomètre va subir des transformations sous l'influence hormonale avec quatre phases successives: croissance, différenciation sécrétoire puis menstruation et régénération en l'absence de fécondation.

Au moment de la ménopause, sans oestrogènes (naturel ou artificiel), on assiste à une atrophie de cet endomètre. Il garde une certaine épaisseur environ identique à celle de la phase proliférative mais reste inactif. Les glandes qui le composent restent parallèles et n'ont plus de mitose. La synthèse de l'ADN persiste ainsi que celle des récepteurs aux œstrogènes. Ainsi, un traitement hormonal substitutif peut régénérer ce tissu, il va produire des récepteurs à la progestérone qui une fois, la progestérone apportée, induiront une transformation sécrétoire.

Un traitement hormonal substitutif sans progestérone entraîne une hyperplasie.

L'épaisseur de la muqueuse est faible et correspond à la moitié de l'épaisseur de la partie basale. La partie basale est la partie qui subit très peu de modification durant le cycle.

Figure XXI: l'endomètre à différents aspects du cycle menstruel



2.3.5.2 Hyperplasie endométriale

2.3.5.2.1 Classification standard

Par souci de clarification, on a proposé au cours des dix dernières années une classification des hyperplasies de l'endomètre calquée sur la classification des proliférations intraépithéliales cervicales (CIN ou « cervical intraepithelial neoplasia ») gradées en 1, 2 et 3.

Ceci a conduit successivement aux termes de néoplasie intraépithéliale glandulaire (GIN) ou néoplasie intraépithéliale endométriale (EIN) gradée de 1 à 3.

Le grade 1 correspond à l'hyperplasie kystique et à l'hyperplasie glandulaire avec atypie cellulaire légère.

Le grade 2 correspond à l'hyperplasie glandulaire modérée et à l'hyperplasie glandulaire atypique modérée.

Le grade 3 correspond à l'hyperplasie glandulaire sévère et à l'hyperplasie glandulaire atypique sévère ou au carcinome in situ.

Cette classification est trop simpliste et ne correspond pas à la réalité. Elle ne tient pas compte de la différence fondamentale de structure entre la muqueuse cervicale et la muqueuse endométriale.

En effet, l'association complexe des glandes et du stroma endométrial, sans limite nette constituée par la membrane basale entre l'endomètre lui-même et le myomètre, ne permet pas en pratique d'utiliser les mêmes critères que dans la muqueuse épidermoïde du col utérin.

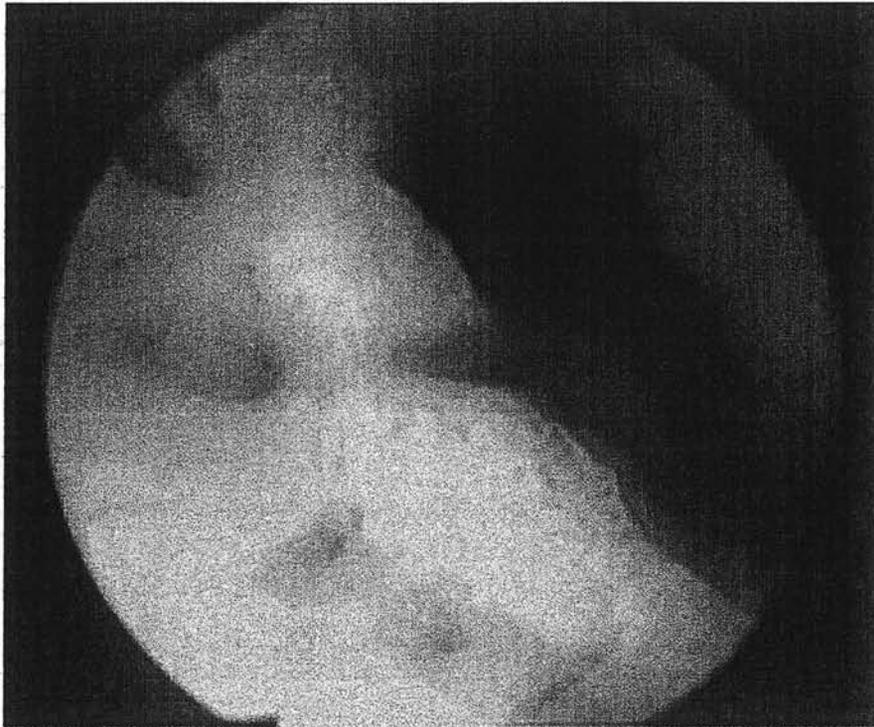


Figure XXIII: Aspect hystéroscopique d'une hyperplasie muqueuse

2.3.5.2.2 Classification de Hendrickson et coll¹³⁶

Elle fait état de critères beaucoup plus proches de la réalité. Ces auteurs définissent les hyperplasies endométriales sur des critères histologiques et cytologiques. Selon cette classification, l'hyperplasie endométriale comprend deux groupes : l'hyperplasie sans atypies et les hyperplasies avec atypies.

2.3.5.2.2.1 Hyperplasie sans atypies

Elle se caractérise par :

- des critères architecturaux : glandes tubulaires ou kystisées avec discrets bourgeonnements ; un rapport glandes/stroma comparable à l'endomètre prolifératif de première phase du cycle ;
- des critères cytologiques : absence d'atypie, pseudostratification nucléaire et morphologie cellulaire comparable à celle de l'endomètre normal prolifératif.

2.3.5.2.2.2 Hyperplasie endométriale avec atypies

Elle se divise en trois sous-groupes : hyperplasie avec atypie légère, hyperplasie avec atypie modérée et hyperplasie avec atypie sévère. Ces trois sous-groupes se différencient par des caractères architecturaux et cytologiques différents.

Hyperplasie avec atypies légères

Elle comporte :

- sur le plan architectural : des structures glandulaires, bourgeonnantes avec branchements et invagination intrakystique discrets ; une légère augmentation du rapport glandes/stroma ;
- sur le plan cytologique : une pseudostratification nucléaire augmentée et des atypies cytonucléaires légères.

Hyperplasie avec atypies modérées

Elle comporte :

- sur le plan architectural : des structures glandulaires bourgeonnantes avec branchements et invagination intraglandulaire modérés ; une augmentation nette mais modérée du rapport glandes/stroma ;
- sur le plan cytologique : des anomalies cellulaires modérées comportant une augmentation de la taille cellulaire et du noyau, une clarification de la chromatine et un nucléole proéminent.

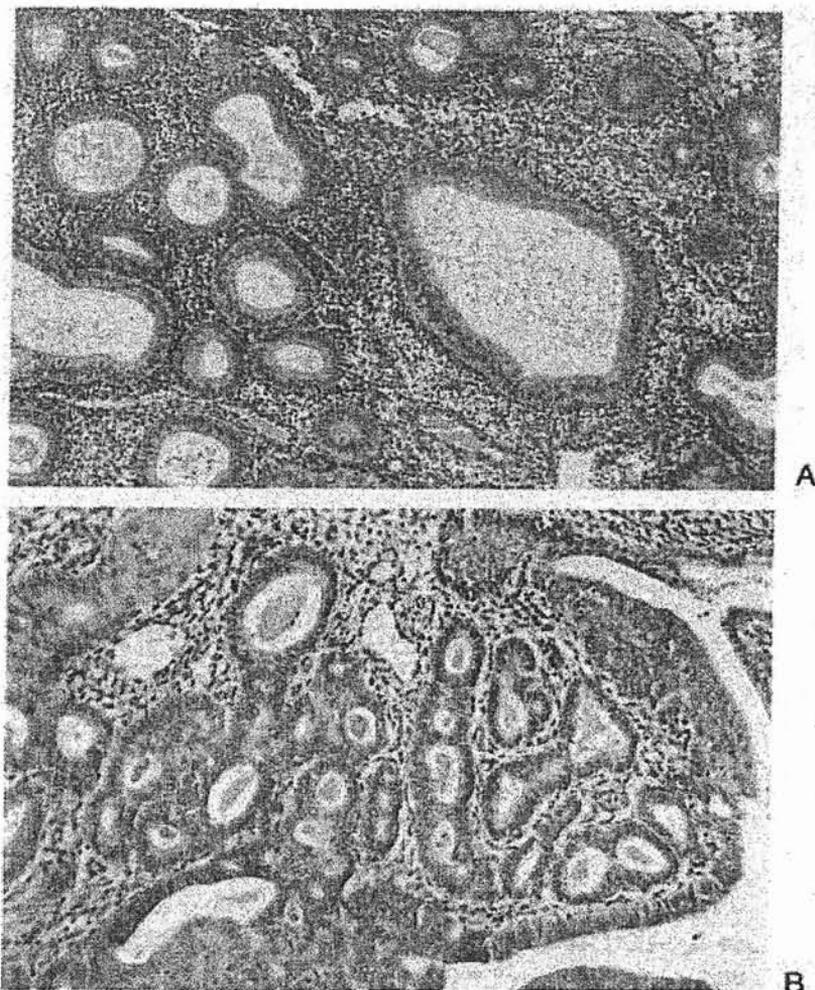
Hyperplasie avec atypies sévères

Elle se caractérise :

- sur le plan architectural : structures glandulaires bourgeonnantes avec branchements et invagination papillaire intraglandulaire très marqués ; une augmentation nette et sévère du rapport glandes/stroma avec quasi-disparition de la composante stromale ;

- sur le plan cytologique : une stratification nucléaire majeure associée à des atypies cellulaires sévères.

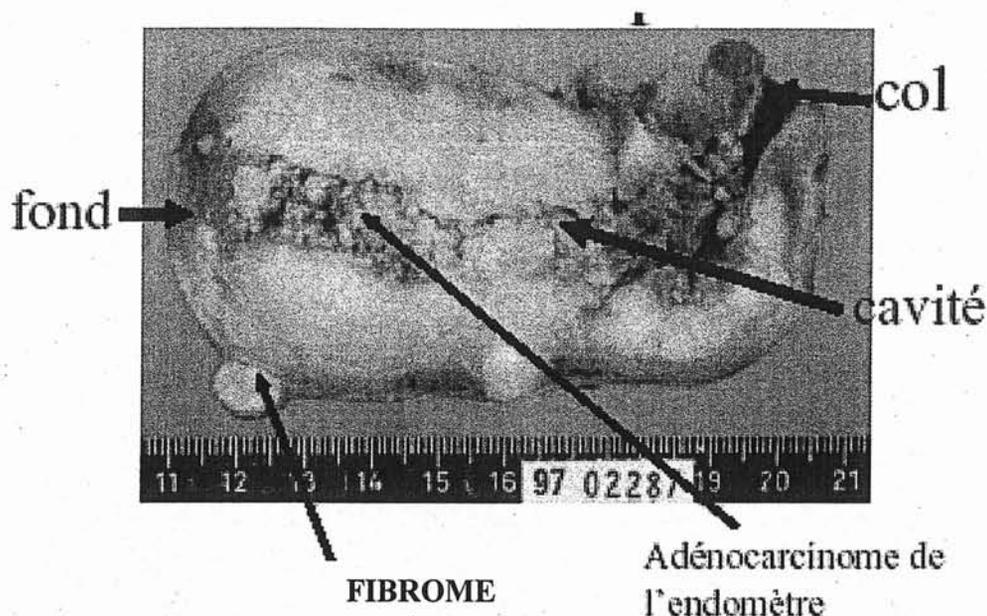
Figure XXIV : Aspect microscopique d'une hyperplasie simple (A) et complexe (B)



Cette classification, satisfaisante à la fois sur le plan nosologique et pratique, pose quand même quelques problèmes de reproductibilité. La distinction en effet entre atypie légère et modérée d'une part et atypie modérée et sévère d'autre part est souvent difficile et pas toujours reproductible d'un observateur à l'autre. C'est pourquoi cette classification a été récemment remodifiée selon un consensus international formulé récemment par la Société internationale des gynécopathologistes (ISGP) sous les auspices de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) .

2.3.5.3 Cancer de l'endomètre

Figure XXV: Aspect macroscopique d'un cancer de l'endomètre



2.3.5.3.1 L'adénocarcinome

L'adénocarcinome est le plus fréquemment retrouvé (environ 80% des cas). Ses glandes endométriales normales ressemblent fortement au tissu normal. En fonction de sa ressemblance avec l'endomètre normal, de sa composante solide, des atypies cellulaires, il est plus ou moins différencié.

On distingue comme dans les autres formes, 3 grades :

- G1 : moins de 5% de non squameux ou non morulaire solide
- G2 : de 6 à 50% au moins non squameux ou non morulaire solide
- G3 : plus de 50% de non morulaire solide.

Les variantes du carcinome endométrioïde sont :

les formes sécrétoires rappelant l'endomètre sécrétoire(1%)

les formes villoglandulaires(2%)

les formes avec zone de différenciation squameuse (20%)

Ces formes ne présentent pas de facteurs pronostiques particuliers.

2.3.5.3.2 Les autres formes histologiques particulières

2.3.5.3.2.1 **Le cancer épidermoïde ou squameux**

Très rare, il doit être distingué d'une part des extension endométriale d'un cancer du col et d'autre part des adénocarcinomes avec métaplasie malpighienne, beaucoup plus fréquents¹³⁷

Il touche préférentiellement la femme âgée et il est souvent de grade 3

2.3.5.3.2.2 **Le carcinome mucineux**

Il est rare (1 à 5%)

C'est une tumeur bien différenciée, constituée de cellules mucineuses ressemblant aux cellules de l'endocol, à noyau basal.

Plus de la moitié de la tumeur est composé de cellules contenant de la mucine intra-cytoplasmique¹²⁷.

La plupart sont de stade I et de grade 1 et sont généralement de bon pronostic¹³⁸
Il est souvent difficile de préciser l'origine endométriale ou endocervicale

2.3.5.3.2.3 **Le carcinome à cellules claires mésonéphroïdes**

Il survient souvent chez des personnes âgées (moyenne d'âge= 67 ans). Il représente 1.8 à 5 % des cancers de l'endomètre.

Il est constitué en majorité de cellules claires hautement atypiques avec un cytoplasme abondant, clair ou éosinophile. Ces cellules en clou de soulier sont disposées selon une architecture solide, tubulo-kystique ou papillaire, les trois types histologiques pouvant être combinés.

La composante papillaire est souvent dominante. Ce carcinome a une tendance agressive avec envahissement du myomètre et des vaisseaux dans plus de 25% des cas

Son pronostic est plus mauvais que le cancer endométrioïde et légèrement meilleur que celui du séro papillaire.

2.3.5.3.2.4 **Le carcinome séro-papillaire**

Il correspond à 4-5% des carcinomes de l'endomètre. Ces tumeurs ressemblent au carcinome papillaire séreux de l'ovaire. Ce carcinome est agressif, est considéré comme une lésion de haut grade. Il est souvent associé avec une invasion vasculaire, une invasion myométriale profonde, une colonisation lymphatique fréquente, une extension à la séreuse, à l'épiploon et une atteinte à distance parfois généralisée d'emblée¹³⁹. On peut se demander alors s'il ne s'agit pas d'une origine ovarienne propagée à l'utérus par voie tubaire.

Il se caractérise par une architecture complexe de papilles courtes et épaisses avec bourgeonnement cellulaire. Il existe fréquemment des corps psammeux, des cellules en clou de soulier et des cellules géantes. Les papilles présentent des axes conjonctifs bordés par des cellules généralement peu différenciées, irrégulièrement stratifiées qui forment des papilles secondaires ou des bourgeonnements cellulaires. Les noyaux sont généralement très atypiques. Les territoires de nécrose sont fréquents^{125, 140}.

2.3.5.3.2.5 Le carcinome à différenciation choriocarcinomateuse

Rare, identique à d'autres localisations, (urinaire, vésicale, par exemple), il peut poser un problème de diagnostic différentiel avec les tumeurs trophoblastiques mais l'âge de la patiente et le contexte permettent le plus souvent de trancher.

2.3.5.3.2.6 Le carcinome indifférencié

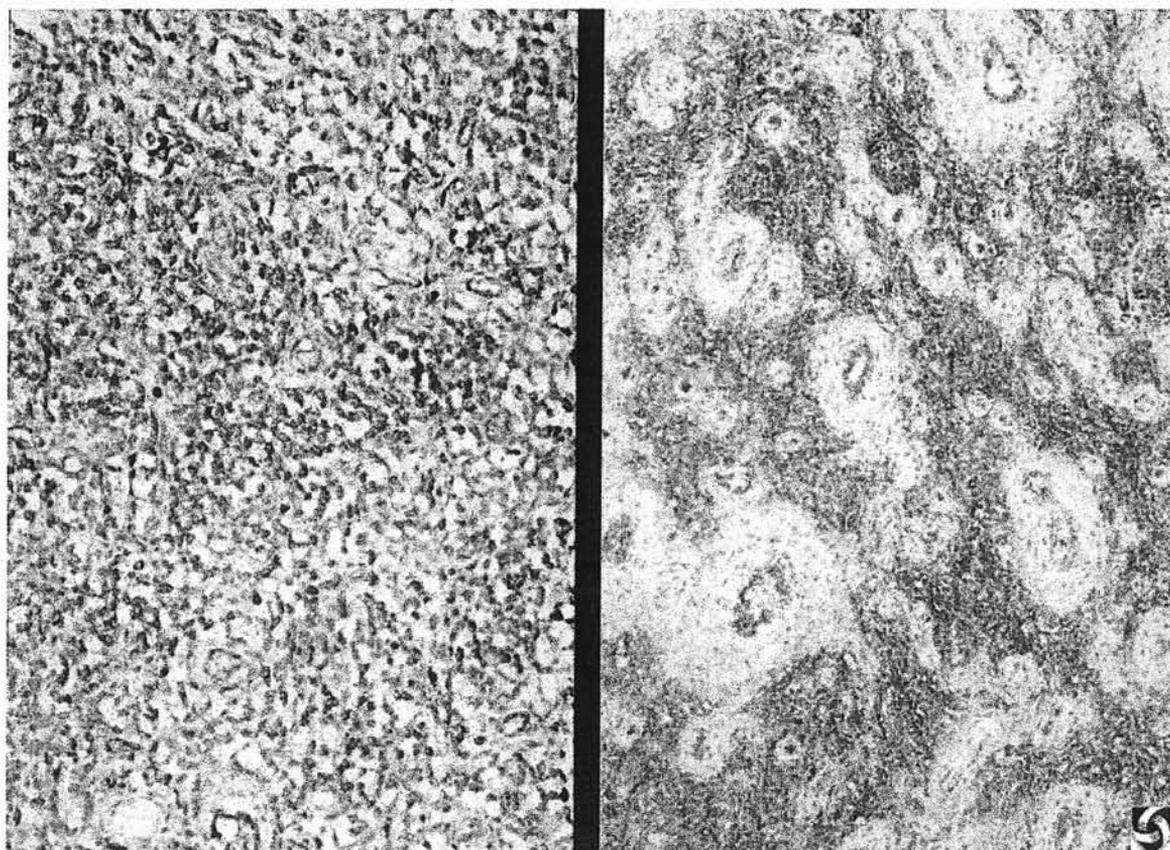
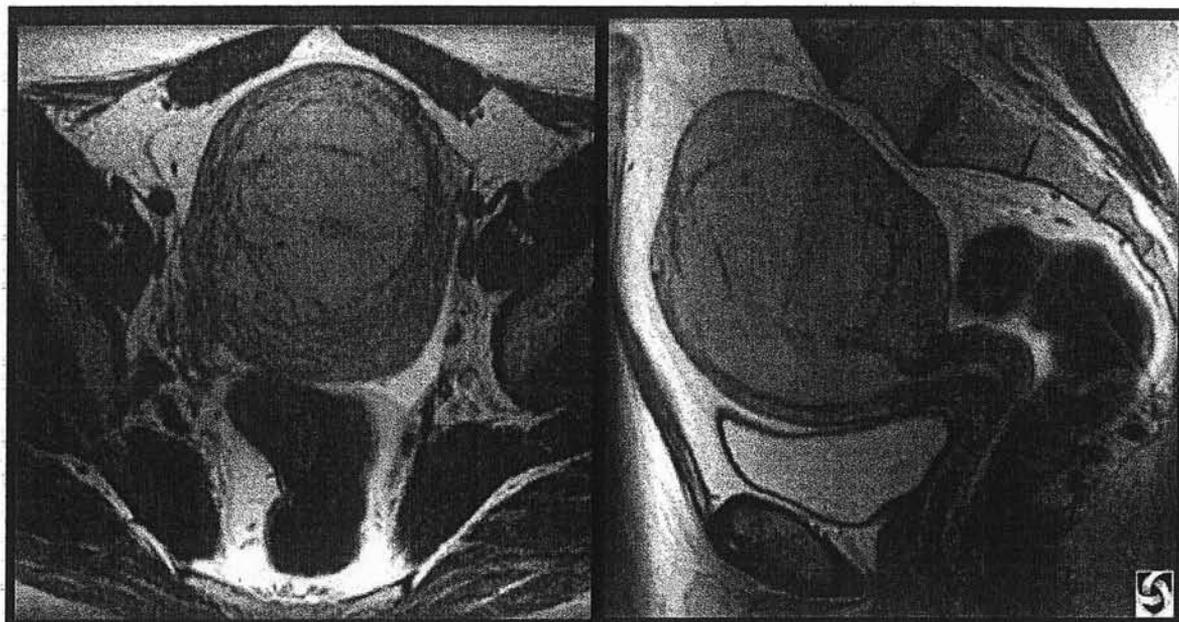
Il n'a ni différenciation malpighienne ou glandulaire. Le plus fréquent est le carcinome indifférencié à cellules monomorphes intermédiaires, de très mauvais pronostic. Les cellules sont fusiformes souvent sarcomatoïdes. Les deux autres types histologiques sont le carcinome indifférencié à grandes cellules et le carcinome indifférencié à petites cellules. Il est difficile alors de le différencier du sarcome stromal.

2.3.5.3.2.7 Le sarcome utérin

Les sarcomes utérins sont des tumeurs rares, pouvant être regroupées en deux grandes catégories :

- les léiomyosarcomes et les sarcomes du stroma endométrial ou du chorion cytogène.
- Les adénosarcomes ou carcinosarcomes mullériens ou tumeur mixte mullérienne. Ils sont 20 fois moins fréquent que les adénocarcinomes¹⁴¹. Leur pronostic est plus péjoratif avec une survie globale à 5 ans de 18% contre 55% ($p < 0.001$), même si les stades I et II répondent au traitement et ont un taux de survie globale à 5 ans de 35%)

Figure XXVI: Aspect IRM et histologique d'un sarcome stromal



2.3.5.3.2.8 Autres

Il s'agit plus de formes anecdotiques :

- métastases(ovaire, sein, estomac, col, sigmoïde)
- tumeur rhabdoïde
- localisation de lymphome...

2.3.6 Traitement

2.3.6.1 Moyens thérapeutiques

2.3.6.1.1 La chirurgie

2.3.6.1.1.1 Chirurgie classique:

La chirurgie est le traitement de référence des adénocarcinomes de l'endomètre¹⁴².

Le but est d'assurer un contrôle locorégional et de permettre le recueil d'informations pronostiques.

L'intervention type est l'hystérectomie totale extra-fasciale avec annexectomie bilatérale. (Niveau de preuve B selon les SOR).

Le geste est plus ou moins élargi au vagin et aux paramètres selon l'étendue de la lésion¹²⁵.

L'intérêt thérapeutique des lymphadénectomies (pelviennes ou lombo-aortiques) n'est pas confirmé¹⁴³. Par contre, son intérêt pronostique est majeur.

Le geste sera complété d'une exploration abdominale et débuté par la réalisation d'une cytologie péritonéale.

L'omentectomie ne sera réalisé qu'en cas de forme papillaire séreuses

Afin de prévenir une dissémination péritonéale, certaines équipes clampent les trompes avant de débiter la chirurgie¹⁴⁴. Aucune étude n'a prouvé l'intérêt d'un tel geste.

La technique principalement employée est la suivante :

La technique opératoire par laparotomie dite par abus de langage Wertheim (= wertheim II):

L'incision est médiane sous et latéro-ombilicale dépassant l'ombilic de 2 à 3 cm vers le haut.

Les temps opératoires vont successivement être :

- Exploration complète de la cavité abdominale à la recherche d'éventuelles métastases péritonéales, viscérales ou hépatiques.
- Lavage péritonéale pour étude cytologique.
- Ouverture du feuillet postérieur du ligament large et découverte de l'uretère qui est maintenu accolé au feuillet péritonéal.
- Ligature-section des ligaments lombo-ovariens au ras du côlon droit et du méso-sigmoïde.
- Ouverture du péritoine jusqu'au niveau du ligament rond.
- Ligature-section des deux ligaments ronds à mi-distance entre la corne utérine et la paroi pelvienne, ce qui ouvre l'accès à la fosse paravésicale.
- Incision du péritoine au niveau du cul de sac vésico-utérin et ouverture de l'espace vésico-utérin puis vésico-vaginal, la face antérieure du vagin est dégagée largement.
- Ablation des paramètres en commençant par la droite avec section du paramètre entre la ligature du ligament rond et la ligature du ligament lombo-ovarien.
- Dissection de l'uretère dans sa portion pré, intra et rétro-ligamentaire en liant l'artère utérine au croisement avec l'uretère droit et en liant le pilier interne de la vessie. La même dissection sera réalisée de l'autre côté.
- Ouverture de la fosse pararectale. Les ligaments utéro-sacrés sont liés après ouverture du péritoine sous le torus. Ligature-section du para-cervix le plus distalement possible puis section vaginale 1 cm sous le col.
- Fermeture de la tranche vaginale.

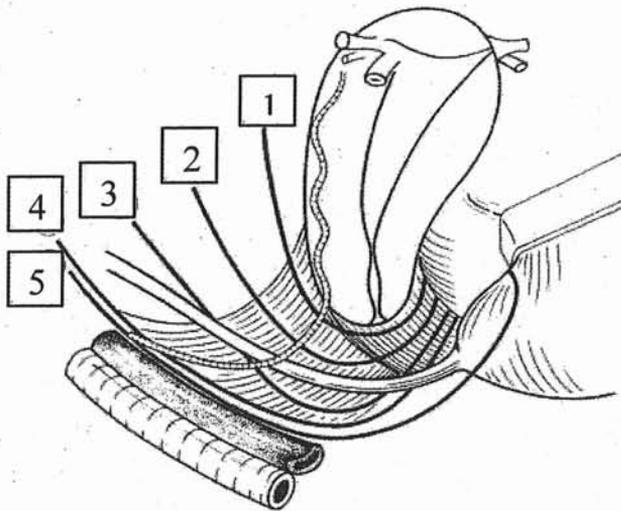


Figure XXVI : Description des cinq classes de l'hystérectomie radicale par Piver et Rutledge¹⁴⁵ :

1 Wertheim de type I ou intervention de Te Linde ; c'est une hystérectomie extrafasciale au cours de laquelle le dôme vaginal est dégagé pour que la section du vagin soit faite en dessous de son insertion sur le col mais les ligaments sont coupés au ras du tube génital et l'uretère n'est pas décroisé.

2 Wertheim de type II ou Wertheim classique (hystérectomie radicale modérément étendue) : Le but de cette intervention est d'enlever plus de tissu paracervical que précédemment tout en préservant la circulation sanguine de l'uretère distal et de la vessie. L'artère utérine est liée à l'aplomb de l'uretère qui est dégagé jusqu'à la vessie pour permettre de libérer le dôme vaginal. Les uretères sont libres de la position paracervicale mais ne sont pas disséqués au niveau du ligament pubo-vésical. L'ablation uniquement de la moitié médiale du ligament cardinal est réalisée. Le tiers supérieur du vagin est enlevé. La lymphadenectomie pelvienne est élective.

3 Wertheim de type III ou opération de Meigs : Le but de cette intervention est une excision large et radicale du paramètre et des tissus du paravagin. L'artère utérine est liée à son origine au niveau de l'artère iliaque interne. La dissection entre l'uretère et le ligament pubo-vésical est complète jusqu'à la vessie excepté une petite portion latérale du ligament pubo-vésical au niveau de l'extrémité terminale de l'uretère permettant la préservation de l'artère supérieure vésicale qui maintient l'apport sanguin à la partie distale de l'uretère. La section du ligament cardinal est réalisée en dehors de l'uretère, au niveau de la paroi pelvienne. La moitié du vagin est enlevée.

4 Wertheim de type IV : Le but est l'ablation complète du tissu péri-urétéral, la réalisation d'une excision plus extensive du tissu périvaginal, et lorsque cela est indiqué une résection des vaisseaux, issus de l'artère iliaque interne, se trouvant au niveau de la paroi pelvienne. Cette intervention se distingue de la précédente par trois aspects : l'uretère est complètement disséqué du ligament pubo-vésical ; l'artère vésicale supérieure est sacrifiée ; les trois quarts du vagin sont excisés ;

5 Wertheim de type V : C'est une colpohystérectomie élargie avec ablation de la portion distale de l'uretère et ou cystectomie.

2.3.6.1.1.2 l'hystérectomie cœlio-préparée

L'hystérectomie cœlio-préparée consiste à débiter par la cœlioscopie et à finir par la voie vaginale.

Quatre trocarts sont mis en place : un trocart ombilical de 10 mm permettant l'introduction de l'optique, un trocart sus-pubien de 10 mm servant en général à réaliser l'hémostase des pédicules vasculaires, deux trocarts latéraux de 5 mm situés en dehors des vaisseaux épigastriques et au même niveau que les épines iliaques antéro-supérieures. Les ciseaux coelioscopiques sont introduits dans le trocart situé du côté des éléments qui vont être coagulés puis sectionnés. Le trocart opposé permettant d'introduire une « pince-grip » qui contribue avec le tuteur à bien exposer les éléments à disséquer.

La cœlioscopie permet de préciser la faisabilité de l'hystérectomie vaginale, de libérer quelques adhérences ou de traiter une pathologie génitale associée. La cœlio-préparation consiste à débiter l'hystérectomie en libérant au fur et à mesure les attaches de l'utérus jusqu'au moment où l'on estimera que la voie vaginale sera plus efficace que la cœliochirurgie. Les attaches pouvant être sectionnées sont :

- section des ligaments lombo-ovariens
- section des ligaments ronds
- section des ligaments utéro-sacrés
- ouverture du cul de sac péritonéal antérieur ou postérieur et décollement de la vessie
- ligature du pédicule utérin (exceptionnel)

La cœlioscopie permet aussi l'exploration de la cavité abdominale et la réalisation de la cytologie péritonéale, du curage pelvien et ou lombo-aortique.

La voie vaginale est le deuxième temps opératoire :

La voie vaginale débute par la colpotomie antérieure et le décollement vésico-utérin puis se poursuit par la colpotomie postérieure et l'ouverture du cul de sac de douglas. Ensuite les incisions vaginales latérales sont réalisées permettant la ligature des ligaments utéro-sacrés et des artères utérines droite et gauche. L'extraction de l'utérus est réalisée, les autres attaches de l'utérus étant déjà sectionnées. Le godronnage de la tranche vaginale postérieure, la péritonisation et le godronnage de la tranche vaginale antérieure achèvent l'intervention. Une lymphadénectomie pelvienne peut être réalisée par voie coelioscopique. Elle peut être réalisée par voie trans péritonéale ou retroperitonéale .

Une seule étude¹⁴⁶ randomisée compare la laparotomie à la coelioscopie-voie vaginale. Dans des adénocarcinomes de l'endomètre de stade I (85%) à III. L'association cœlioscopie –voie basse permet des pertes sanguines moindres (230ml contre 600), moins de transfusion, une reprise du transit plus rapide (2 jours contre 2.4), une hospitalisation plus courte.

Avec un recul très court (16.5mois), aucune différence en terme de survie sans récurrence et de survie globale n'a été statistiquement démontrée.

Des études rétrospectives avec aussi des délais courts trouvent des résultats similaires^{147, 148}. Il faut néanmoins constater que les poids des patientes et les stades de la maladie sont moindres en cas de coelioscopie.

Eltabbakh¹⁴⁹ a comparé la laparotomie à l'association coelioscopie-voie basse chez des patientes avec un index de masse corporelle supérieur à 28. Le taux de conversion est de 7.5%, le temps opératoire plus long. Cependant le nombre de ganglion, la variation de l'hématocrite, la douleur, la durée de l'hospitalisation penche en faveur du groupe coelioscopie. Mais les complications sont plus fréquentes¹⁵⁰

Il semble exister un lien entre cytologie péritonéale et coelioscopie. Sonoda¹⁵¹ dans des formes de petit stade et de bas grade retrouve dans le groupe coelioscopie (131 patientes) un taux de cytologie positive de 10.3% contre 2.8% dans le groupe laparotomie (246 patientes). Les manipulations utérines pourraient favoriser un transport rétrograde. On ne dispose pas de données sur la survie .

2.3.6.1.1.3 Curages ganglionnaires

2.3.6.1.1.3.1 Le Curage iliaque externe

On pratique l'ouverture de la gaine vasculaire artérielle puis veineuse en regard de la bifurcation iliaque primitive.

Les groupes ganglionnaires, externe et moyen, de la chaîne iliaque externe sont enlevés progressivement en restant au contact de la paroi veineuse à partir de la bifurcation iliaque primitive.

Les groupes externe et moyen sont complètement réséqués en respectant le nerf génito-fémoral qui longe le bord externe de l'artère iliaque externe.

2.3.6.1.1.3.2 Curage sous veineux

Le bord inférieur de la veine iliaque externe est libéré du tissu celluloganglionnaire sous-jacent qui est ensuite décollé du plan musculaire obturateur en dehors.

Les vaisseaux iliaques externes sont réclinés en dehors.

Les limites de la résection en décubitus sont :

- en avant l'anneau crural
- en arrière le confluent veineux iliaque primitif
- en dedans l'artère ombilicale
- en bas le plexus hypogastrique et le nerf obturateur
- en dehors le bord inférieur de la veine iliaque externe

2.3.6.1.1.3.3 Indications du curage iliaque

Comme nous l'avons vu, le curage est réalisé dans un but pronostique afin de sélectionner les patientes à risque nécessitant une radiothérapie externe. Employée systématiquement, la radiothérapie a un coût et des effets secondaires¹⁵² qu'il faut prendre en compte par rapport aux bénéfices attendus.

Quand les conditions techniques sont compatibles avec une absence d'augmentation de la morbidité, elle est recommandée¹⁵³.

Une seule étude regroupant 649 patientes lui trouve une valeur thérapeutique¹⁵⁴: la survie passe de 72% à 88% dans le groupe avec lymphadénectomie. Cependant les traitements adjuvants dans les deux groupes sont différents.

Certaines formes agressives (séro-papillaires, cellules claires) relèveraient d'une lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique¹⁵⁵.

« L'analyse de la littérature ne permet pas de trancher entre la lymphadénectomie pelvienne de principe afin de réunir le maximum de facteurs histopronostiques et la lymphadénectomie discriminante en fonction des autres facteurs histopronostiques disponibles.

Seules des études randomisées avec traitements comparables dans chaque sous-groupe permettront de répondre à cette question. La lymphadénectomie pelvienne n'est réalisée que si la patiente est en bon état général et si le geste chirurgical est techniquement aisé.

Chez une femme en mauvais état général, la lymphadénectomie peut ne pas être réalisée, car il n'est pas certain que ce geste améliore le taux de survie ce qui justifie que l'on ne prenne pas le risque opératoire (accord d'experts).

La lymphadénectomie pelvienne est recommandée par la Fédération internationale de gynécologie obstétrique pour obtenir un staging précis (accord d'experts). » SOR cancer de l'endomètre 2000

2.3.6.1.1.3.4 Le curage lombo-aortique bas

Technique

Le péritoine pariétal postérieur est incisé long de l'artère iliaque commune.

Puis on pratique au:

- Repérage latéral de l'uretère
- Décollement du péritoine le long du bord droit de l'aorte, prolongé vers le méso colon descendant
- Dissection de l'espace rétro-péritonéal, latéro-cave jusqu'à la racine de l'artère mésentérique inférieure.

Quelquefois, il peut se poursuivre après décollement du méso-duodénum par une dissection péri-aortique jusqu'au niveau de la veine rénale gauche

Indications

La réalisation ou non d'un curage lombo aortique est sujet à controverse.

Le taux de curage positif varie de 6 à 30% selon les études mais les stades FIGO, les techniques chirurgicales employées sont différents dans ces articles.

Toutefois il semble exister un lien entre envahissement iliaque externe et lombo-aortique.

Paradoxalement la morbidité pour un geste plus lourd et difficile techniquement est plus faible que dans les curages pelviens¹⁵⁶

Il n'existe pas à l'évidence dans la littérature de démonstration du rôle « curateur » de la lymphadénectomie lombo-aortique. Seule l'étude rétrospective de Corn¹⁵⁷ rapporte une amélioration du contrôle local chez les patientes ayant pu faire l'objet d'une exérèse de l'adénopathie lombo-aortique métastatique (13 % *versus* 39 %).

D'autres auteurs^{158, 159} soulignent dans la réalisation de la lymphadénectomie lombo-aortique l'intérêt de sélectionner par ce geste des malades présentant un envahissement ganglionnaire micrométastatique, seules susceptibles de bénéficier, en termes de survie, d'une radiothérapie externe postopératoire étendue.

La lymphadénectomie lombo-aortique ne constitue pas un standard thérapeutique dans les cancers de l'endomètre ; une adénectomie sélective est recommandée pour une adénomégalie lombo-aortique.

2.3.6.1.1.4 Téléchirurgie

L'évolution des techniques de cœlioscopie combinée aux progrès informatiques et automatiques permet la réalisation d'hystérectomie avec curage de manière précise confortable et sûre.

Grâce au confort d'utilisation de la console ,au degré de liberté supplémentaires acquis, à la vision magnifiée par la 3D tous les gestes réalisés en chirurgie ouverte peuvent être reproduits, bien mieux qu'en cœlioscopie classique.

Son utilisation dans le cancer de l'endomètre de stade IA est possible¹⁶⁰.

2.3.6.1.2 Radiothérapie

2.3.6.1.2.1 La curiethérapie

2.3.6.1.2.1.1 Généralités

La curiethérapie tient après la chirurgie une place capitale dans le traitement des cancers de l'endomètre.

En pratique, on distingue :

- la curiethérapie post opératoire ou plésiocuriethérapie post opératoire du fond vaginal
- Curiethérapie pré opératoire
- Irradiation exclusive des patientes non opérables
- Curiethérapie interstitielle des atteintes vaginales (récidive)

Traditionnellement, la chirurgie succédait à la curiethérapie. Mais l'importance de la chirurgie pour le bilan d'extension et les facteurs pronostiques ont entraîné des modifications de la procédure et des temps de traitement¹⁶¹.

En conséquence, sauf en cas d'invasion cervicale diagnostiquée par l'examen clinique, l'imagerie ou l'hystérocopie, la curiethérapie se fera après la chirurgie.

2.3.6.1.2.1.2 Curiethérapie post opératoire

Le but de la curiethérapie postopératoire est de réduire le taux de récurrence locale.

Le volume cible

Un applicateur vaginal (standardisé ou moulé) va délivrer un champ d'irradiation sur le tiers supérieur du vagin, cicatrice vaginale inclus. En effet, cette zone dite volume cible est le siège de 75% des récurrences¹⁶².

Méthodes

Il existe deux principales méthodes pour réaliser une curiethérapie :

-la curiethérapie à bas débit de dose.

Le radioélément utilisé est le césium 137.

La dose habituellement prescrite est ou plutôt était de 50 Gy sur la surface de la muqueuse correspondant à 40 Gy à 5 mm de profondeur (d'après le rapport 38 de l'ICRU)

Le traitement dure de 3 à 7 jours en fonction de l'activité de la source et de

la dosimétrie. Grâce à des appareils à chargement différé, la radioprotection est optimale.

Les complications immédiates durent de 10 à 15 jours. Il s'agit principalement d'inflammation des muqueuses, de cystite à urines claires (boissons abondantes), de rectites (prescription de régime sans résidus et pansements intestinaux), de mucite du vagin.

En raison de la lourdeur du traitement nécessitant une hospitalisation avec alitement (et les complications du décubitus), cette technique tend à être délaissée au profit de la curiethérapie à haut débit de dose.

-la curiethérapie à haut débit de dose.

Actuellement, la principale méthode utilisée en curiethérapie post opératoire est la technique à haut débit de dose.

En 2000, 54% (1205/2243) des patientes après hystérectomie étaient traitées de la sorte¹⁶³.

L'applicateur est un cylindre standard percé de deux canaux parallèles où va circuler la source radioactive: l'iridium 192,

L'activité élevée de cette source permet de délivrer une dose importante en peu de temps dans un volume précis.

Les avantages sont alors :

-un temps d'application court (de 5 à 10 mn) pour des doses de 5 à 10 grays en 3 à 4 séances.

-un geste réalisable en ambulatoire sans hospitalisation

-une diminution des complications de décubitus en particulier thrombo-emboliques

-une radioprotection optimale de l'équipe soignante

-une optimisation du traitement avec diminution des risques de déplacement intempestif du moule.

Résultats

Deux essais randomisés des années 1970 ont validé l'intérêt de cette technique^{164, 165} avec du radium, délaissé aujourd'hui pour des raisons de radioprotection.

Tableau 6 : Résumé des deux principales études historiques sur l'intérêt d'une curiethérapie D'après SOR cancer de l'endomètre

Références		Nombre de cas	Rechutes vaginales %	Survie à 5 ans %
GRAHAM 1971	Chirurgie seule	49	12	64 Survie sans récidive
	Curie pré op	82	3	
	Curie post op	51	0	
PIVER 1979	Chirurgie seule	53	7,5	92,2 Survie globale
	Curie pré op	87	4,6	
	Curie post op	49	0	

Le taux de rechute diminue mais en terme de survie globale, il n'est pas retrouvé de différence significative.

Après curiethérapie post opératoire à bas débit de dose le taux de récurrence est faible de 0 à 5%¹⁶⁶. Cette différence peut s'expliquer par une meilleure stadification de la maladie, la curiethérapie post opératoire exclusive s'adressant à des patientes de très bon pronostic.

Les complications sont rares et de faible grade¹⁶⁷ (rectite ou cystite radique de grade 1 ou 2 de la classification de Chassagne), sécheresse vaginale, symphyse vaginale...)

Indications

De la chirurgie et de l'examen anatomo pathologique, on va extraire des éléments pronostiques en particulier le stade et le grade (exemple: protocole CAV)

Tableau 7 : Protocole du centre Alexis Vautrin(CAV)

STADE 1	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3
IA	RIEN &	RIEN&	Curie
IB	Curie	Curie	Curie
IC	Curie	Curie	Curie

& curiethérapie si tumeur étendue à toute la cavité ou arrivant à proximité du col.

Curie=curiethérapie à haut débit de dose

 Curiethérapie précédé de RTE en l'absence de curage

Afin d'estimer le besoin d'une curiethérapie post opératoire, certains auteurs ont proposé des scores de risques de récurrence pelvienne.

Ils ont inspiré les protocoles actuels et nous citerons le score de Kucera¹⁶⁸.

SCORE DE KUCERA

- Grade histologique=1-2-3
- Invasion du myomètre=1-2-3
- Invasion col=0 ou 5
- Invasion Vaisseaux=0 ou 4

- Invasion extrautérine :
 - IIIA=7
 - IIIB=8
 - IVA=9

- Sous groupes histologiques défavorables (indifférencié, sero papillaire, adénosquameux) 0 ou 4.

- **Score de 0 à 2 =risque de récurrence faible**
- **Score de 3 à 4 = " " " moyen**
- **Score > ou = à 5 = " " " élevé.**

2.3.6.1.2.1.3 Curiethérapie pré opératoire

C'est l'invasion cervicale diagnostiquée par l'examen clinique, l'imagerie ou l'hystérocopie qui posera l'indication de curiethérapie pré-opératoire : une atteinte isthmique peut suffire à poser cette indication.

Le traitement se passe en hospitalisation par technique de bas débit de dose (continu ou à débit pulsé)

L'applicateur contient une source centrale utérine et deux sources latérales placées dans les culs de sac vaginaux.

Le volume cible est le tiers supérieur du vagin, le paramètre, le col utérin +/- la cavité utérine.

La curiethérapie préopératoire associée à la chirurgie semble être le traitement de choix dans les stades II en traitant un envahissement paramétrial infra clinique. Le taux de contrôle local est proche de 90%^{169, 170}

Pour S. Hoffstetter¹⁷¹, la curiethérapie gommerait l'effet péjoratif de l'envahissement cervical au point de le faire disparaître en analyse multifactorielle.

En compilant plusieurs études¹⁷² plus récentes, on trouve, après chirurgie seule, un taux de récurrences loco-régionales de 4 à 20%.

Cette diminution des rechutes se constatent jusqu'à au moins dix ans¹⁷¹. Le taux de survie global est alors de 74% avec un taux de survie sans récurrence de 83%.

2.3.6.1.2.1.4 Curiethérapie exclusive

Elle concerne les patientes inopérables sur le plan médical pour des stades limités (stade I et II). Elle peut alors être associée à la radiothérapie externe.

Une dose supérieure à 60 grays est délivrée sur la totalité de la surface et de l'épaisseur utérine, le col utérin et les paramètres.

Des techniques par sonde courbe en Y ou dites en parapluie de Mme Pernot¹⁷³ sont disponibles. Le taux de contrôle local est d'environ 60%^{174, 175}.

Le taux de complications augmente avec la dose utilisée. Cette dose est aussi proportionnelle au taux de réussite. Il est plus important qu'avec la curiethérapie pré ou post opératoire, en particulier les complications digestives.

2.3.6.1.2.1.5 Curiethérapie interstitielle

La curiethérapie peut être utilisée comme traitement de rattrapage pour une récurrence vaginale¹⁷⁶.

Le type de traitement (association ou non à une radiothérapie externe, dose délivrée) dépendra des traitements antérieurs et de la dosimétrie précédente.

Il existe des techniques par boucles ou par aiguilles creuses maintenues parallèles par différents systèmes de contention. Le nombre d'aiguilles est fonction du volume et la dosimétrie s'effectue grâce à l'aide de logiciel spécialisé, actuellement avec contrôle scanographique.

Le taux de survie spécifique à 5 ans est compris entre 41% et 65% dans une revue de la littérature réalisée par les radiothérapeutes nancéiens¹⁷². Cependant ce succès se paie au prix d'un taux de complications sévères atteignant jusqu'à 17%¹⁷⁷.

2.3.6.1.2.1.6 Curiethérapie et cytologie péritonéale

La curiethérapie permet un contrôle pelvien et vaginal de la maladie. La cytologie péritonéale serait plutôt un marqueur de récurrence abdominale ou à distance. La curiethérapie verra ses indications non modifiées par les résultats de la cytologie péritonéale.

2.3.6.1.2.2 Radiothérapie externe

2.3.6.1.2.2.1 Techniques

La radiothérapie du cancer de l'endomètre va être surtout post opératoire. Elle peut être aussi préopératoire ou exclusive chez les patientes inopérables.

Le volume cible comprendra le site opératoire de l'hystérectomie, la moitié supérieure du vagin et les aires ganglionnaires iliaques externes jusqu'au promontoire.

1.8 à 2 grays sont délivrés par séance, 5 jours par semaine au moyen de quatre champs orthogonaux. La dose totale atteindra 40 à 50 grays en cas de maladie macroscopique et de 65 à 70 grays en cas de maladie macroscopique¹²⁵.

2.3.6.1.2.2.2 Les indications

Elle va s'adresser à une population sélectionnée ayant un risque de récurrence supérieur à 10%. Son but va être de diminuer ce taux de récurrence local en minimisant les complications. Elle est indiquée dans au moins 46% des cancers de l'endomètre¹⁷⁸

Parmi ces facteurs de mauvais pronostic, on retient comme principaux :

- type histologique^{179, 180}
- grade^{181, 182}
- infiltration du myomètre¹⁸³
- stade FIGO

D'autres facteurs ont été cités dans la littérature :

- Age¹⁸⁴
- Envahissement de la séreuse¹⁸⁵
- Extension tumorale annexielle¹⁸⁶
- Atteinte cervicale¹⁸⁷
- cytologie péritonéale (cf QS)
- facteurs biologiques : degré de ploïdie contenu en l'ADN, surexpression de l'Epidermal Growth Factor

En pratique, on distingue :

La lymphadénectomie n' a pas été faite.

- Il n'existe pas de facteurs péjoratifs (stade IA et IB, grade 1-2, col sain...)

La radiothérapie n'a pas d'indications.

En effet, chez des stades Ic sans lymphadénectomie, Creutzberg¹⁸⁸ trouve des taux de récurrences importants malgré la radiothérapie de l'ordre de 14%. Il compare ces résultats avec ceux d'une étude prospective randomisée précédente¹⁸⁹ concernant tous les stades I confondus. Dans ce cas de figure il concluait que la radiothérapie diminue le taux de récurrence sans augmenter la survie globale, avec une certaine morbidité. Il la déconseille pour des grades II et stade IA et un âge inférieur à 60 ans.

- Il existe des facteurs péjoratifs (Grade 3 ; Stade IC ...)
La radiothérapie est alors indiquée de manière très consensuelle.

La lymphadénectomie a été réalisée

→ Il n'y a pas d'atteinte ganglionnaire

L'indication de radiothérapie est discutée même pour des stades Ic de grade 3¹⁹⁰

Le but pour les stades I va d'être d'obtenir le meilleur résultat avec le traitement minimum.

→ Il y a une atteinte ganglionnaire

4 études^{187, 191-193} avec un effectif restreint (moins de 100 patientes au total), ont considéré la radiothérapie externe en cas de ganglions pelviens envahis. Il semblerait exister un intérêt à cette pratique.

Si l'atteinte ganglionnaire s'accompagne d'embols vasculaires ou lymphatiques ou de cytologie positive, Nelson pose la question d'une irradiation abdominale totale ou d'un traitement adjuvant associé.

En cas de stade IIIC, Touboul¹⁷⁹ trouve un pronostic défavorable à cette population malgré un traitement faisant office de standard.

En cas de ganglions pelviens ou lombo aortiques envahis, Greven¹⁹⁴ et Schorge¹⁹⁵ constatent une amélioration de la survie sans récurrence dans le groupe radiothérapie post opératoire (et curiethérapie). En terme de survie globale, les résultats sont à la limite de la significativité.

La toxicité intestinale est de 4 à 27% selon les séries^{157, 158}. Pour minimiser ce risque on évitera de dépasser une dose totale de 44 grays en lombo aortique (SOR).

Une seule étude a été retrouvée sur le délai chirurgie radiothérapie. Elle¹⁹⁶ conclut qu'un délai supérieur à six semaines est péjoratif en terme de survie spécifique.

L'efficacité de la radiothérapie est proportionnelle aussi au taux d'hémoglobine¹⁹⁷

On peut conclure sur la radiothérapie post opératoire :

- Son but est de détruire d'éventuels microfoyers tumoraux pelviens.
- Elle réduit le risque de récurrence vaginale et pelvienne mais n'augmente pas la survie.
- La stadification chirurgicale précise permet de sélectionner une population à risque de récurrence.

2.3.6.1.2.2.3 Radiothérapie et cytologie péritonéale

Une radiothérapie exclusivement pelvienne aura peu d'impact sur la prévention des récurrences abdominales. Certains auteurs ont proposé une irradiation abdominale totale en cas d'atteinte microscopique ou macroscopique du péritoine.

En cas d'atteinte péritonéale (stade IV) avec résidu post opératoire inférieur à 1 mm, Lee¹⁹⁸ rapporte une série de 11 patientes traitées entre 1988 et 1999, par radiothérapie abdominale totale seule en post opératoire.

Le protocole délivrait 30 grays sur l'ensemble de la cavité par fraction de 1 à 1.5 grays avec des caches hépatiques et rénaux. Un complément pelvien et para aortique permettait d'atteindre une dose de 46 à 54 grays .

Les résultats étaient les suivants :

- 4 récurrences dans un délai inférieur à 13 mois
- 1 décès par hépatite radique
- 1 décès de cause inconnue à 79 mois
- 5 vivants sans récurrence à 55, 129, 131, 134, 178 mois

Potish¹⁹⁹ utilisa de 1973 à 1983 la radiothérapie abdominale comme traitement chez 27 patientes avec atteinte péritonéale. Il distingue :

- les cytologies positives ou atteinte annexielle avec 90% de survie à 5 ans
- des atteintes macroscopiques péritonéales avec 0% de survie à 5 ans.

Le taux de complication n'est pas rapporté.

En 1989, Martinez²⁰⁰ publie une série de 47 patientes traitées entre 1981 et 1986 par irradiation abdominale totale. 34 (79%) avaient une cytologie positive. Pour les stades III, la survie sans maladie à 5 ans est de 78%. Les effets secondaires sont considérés modestes et semblent corrélés au poids des patientes. Le manque d'information sur les modalités thérapeutiques et l'absence de randomisation ne permettent pas de conclure.

Plus récemment parue, l'étude de Mariani²⁰¹ distingue les stades III A à cytologie péritonéale positive isolée (nommés IIIA1) des autres cytologies péritonéales positives quand elles s'associent à d'autres facteurs défavorables (envahissement de la séreuse, annexe, envahissement lymphatique, type et grade histologique). Le taux de rechute chez les non-irradiées n'est pas précisé.

Les auteurs préconisent une irradiation abdominale seulement pour les IIIA avec d'autres facteurs pronostiques péjoratifs.

La dernière étude d'ampleur sur le sujet a été publiée en Octobre 2002²⁰². Elle regroupe 119 patientes traitées entre 1981 et 2000 pour un cancer de l'endomètre par radiothérapie post opératoire adjuvante abdominale totale en

raison de facteurs de risque : cytologie péritonéale positive (40%) , envahissement myométrial profond (54%), lésions de haut grade (58%), atteinte ganglionnaire (18%), formes séro papillaires ou à cellules claires (37%).

Le suivi médian est de 5.8 ans et le taux de survie sans maladie est de 58% à 5 ans et de 48% à 10 ans.

Après analyse multivariée, seules l'âge et le stade chirurgical avaient une valeur pronostique indépendante.

On compte 12% de complications gastro intestinales grade 3-4 et 2% de complications rénales grade 3. Ce taux est estimé faible par les auteurs qui préconisent l'irradiation abdominale totale en cas de plusieurs facteurs de risque associés.

L'ensemble de ces études ne plaident pas en faveur de ce type de traitement surtout en cas de cytologie positive isolée. La valeur pronostique douteuse de ce marqueur ne permet pas de risquer un traitement lourd avec un tel taux de complications immédiates ou à distance .

2.3.6.1.2.3 Traitement intra péritonéal au P32 radioactif

Quelques auteurs²⁰³ ont proposé aux alentours de 1980 des traitements en injectant du P32 en suspension en intra péritonéal.

La série la plus importante est celle de Soper²⁰⁴. De 1977 à 1983, 65 patientes opérées pour cancer de l'endomètre avec cytologie péritonéale positive ont eu un tel traitement entre le septième et le quatorzième jour post opératoire.

Les tumeurs étaient classées (stade clinique pré chirurgical à l'époque) 36 fois stade IA, 17 fois stade IB, 9 fois stade II et 3 fois stade III. Dans 43 cas, une lymphadénectomie a été réalisée soit en pelvien et/ou paraaortique. 5 ont eu un curiethérapie intravaginale et 17 une radiothérapie externe pré ou post opératoire.

La suspension radioactive était introduite dans la cavité péritonéale par un cathéter de dialyse péritonéale placé sous anesthésie locale (56 fois) ou en per-opératoire (9 fois).

Après instillation de technétium 99m dilué dans 500cc de sérum salé, on vérifiait par gamma caméra la bonne distribution de la radioactivité. Alors 15mCi de P32 était instillé.

Le suivi médian a été de 25 mois.

Les taux de survie sans récurrence à 2 ans (seulement) sont :

-stade I=89%

-stade II=25%

-stade III=33%

Il y a eu au total 11 récurrences(1 carcinomatose péritonéale seule, 3 associées avec une récurrence pelvienne)

Les complications aiguës précoces ont été: inconfort après l'injection, une

congestion cardiaque, un épisode fébrile et un arrêt d'injection pour douleur et perforation digestive.

Plus tardivement, il est apparu un rectum radique, cinq grêles radiques avec 2 décès post opératoires précoces par perforation. Toutes ses complications ont eu lieu dans le groupe ayant eu une radiothérapie ($p < 0,001$).

L'auteur conclut à un faible taux de récurrence péritonéale ($4/65=6\%$) contrairement à ce qu'il était retrouvé dans la littérature à l'époque (Taux de récurrence d'environ 40% ²⁰⁵)

Le taux de complications et en particulier la mortalité était par contre inquiétant.

On peut reprocher à cette étude son faible recul (2 ans), l'absence de randomisation et de comparaison avec un groupe sans traitement. D'autre part si le pronostic est bon dans les 53 stades I, on peut sous entendre que la cytologie péritonéale positive ne doit pas être interprétée comme péjorative s'il n'y a pas d'autres facteurs de mauvais pronostic.

C'est cependant un des rares protocoles retrouvés en cas de cytologie péritonéale positive. Mais il n'existe pas de littérature récente et en pratique, la technique est abandonnée.

2.3.6.1.3 La chimiothérapie

Elle est surtout utilisée en situation métastatique ou en cas de récurrence. Elle est rarement proposée en situation adjuvante.

En phase métastatique, il n'existe pas de standard¹²⁵ mais un consensus.

Parmi les produits testés, quelques uns ont montré une efficacité en monothérapie en première ligne (taux de réponse supérieur à 20%) :

Par ordre chronologique, on peut citer

Doxorubicine (anthracyclines) : taux de réponse de 25% à la dose de 50 à 60mg/m² dans une étude de phase II/III regroupant 196 patientes²⁰⁶

Epirubicine : taux de réponse de 25% dans une étude de phase II plus restreinte²⁰⁷

Cisplatine : taux de réponse de 20 à 42% selon les études chez des patientes chimionaves²⁰⁸⁻²¹⁰

Ifosfamide (Alkylant) : taux de réponse de 24.3%²¹¹

Carboplatine : taux de réponse de 28%²¹²

Paclitaxel²¹³: taux de réponse de 35.7%²¹⁴ à la dose de 250mg par m²

Une place à part peut être faite à l'étoposide: ses faibles effets secondaires et sa possibilité de voie orale contrebalance un taux de réponse de 14%²¹⁵

Ces taux de réponse modestes ont conduit à proposer des associations de drogues. Ces associations ont été testées par rapport à une monothérapie, en règle générale une anthracycline.

Parmi les nombreuses associations proposées, on peut retenir :

- Doxorubicine-cyclophosphamide : taux de réponse de 30%²¹³ (144 patientes). Ce taux n'est pas supérieur à l'utilisation de la doxorubicine seul.
- Doxorubicine-cisplatine²¹⁶: taux de réponse de 57% avec un gain de survie²¹⁷. Cependant la leucopénie est sévère (43% < 1000) ainsi que l'anémie (63% < 9.5gr Hb/dl) malgré un mode d'administration circadien²¹⁸
- Cisplatine-Vinorelbine :taux de réponse de 57% sur 35 patientes dans une étude de phase II²¹⁹.
- Paclitaxel-cisplatine : taux de réponse de 67%(30% de réponse totale) chez 24 patientes, avec 24% de neurotoxicité de grade III²²⁰
- Paclitaxel-Cisplatine-Epirubicine : 49 patientes traitées²²¹ avec un taux de réponse de 73% au prix de 46% de neuropathie (aucune cependant de grade IV). Pour diminuer la neurotoxicité, il est proposé de décaler le cisplatine de 24 heures par rapport au paclitaxel ou de le remplacer par du carboplatine
- Carboplatine-paclitaxel : Après suivi de 20 patientes, le taux de réponse est de 63% avec 75% de toxicité hématologique de grade III ou IV mais aucune aplasie fébrile²²². Nakamura chez 11 patientes arrive à 72% de taux de réponse²²³. Dans un résumé, Onishi²²⁴ en 2003 détaille 48 patientes traitées ainsi (5 stade I, 20 stade II, 22 stade III et 11 stades IV). 34 étaient après 21 mois de suivi moyen considérées comme guéries, 4 avaient rechuté et 10 étaient décédées de leur maladie. Dans une étude française²²⁵ randomisée de phase II sur 63 patientes, les résultats pour cette association semblent supérieurs à l'association Doxorubicine-Cisplatine en terme de médiane de survie globale et de médiane de non progression de la maladie.
- Paclitaxel-Doxorubicine + G-CSF (essai randomisé prospectif le comparant à cisplatine-doxorubicine incluant 328 patientes) Taux de réponse de respectivement 44%/40% (p non significatif)²²⁶

- Paclitaxel-Doxorubicine-cis platine + G-CSF comparé à l'association doxorubicine-cis platine. Etude de 263 patientes avec un taux de réponse de 57%/34% en faveur de l'association avec taxanes ($p < 0.01$)²²⁷. Les effets secondaires sont néanmoins supérieurs (neurotoxicité : 12% grade III et 27% de grade II)

En synthèse, on peut dire que l'association doxorubicine-cisplatine a été la référence pour les essais randomisés. Le paclitaxel tend de plus en plus à être utilisé²²⁸. Dans les nouveaux essais, l'association Carboplatine-Taxol est fréquemment retrouvée.

Les résultats proviennent de récidives, de formes évoluées ou métastatiques de cancer de l'endomètre car la chimiothérapie n'a pas trouvé de place en situation adjuvante.

La place de la chimiothérapie adjuvante dans des stades plus limités est floue et incertaine. Elle pourrait se justifier dans les formes à haut risque de récurrence mais tout le problème est de sélectionner ces patientes.

D'autre part le faible taux de récurrence du cancer de l'endomètre et une espérance de vie proche de 75% à 5 ans tous stades confondus imposent de recruter 2000 patientes pour espérer mettre en évidence une différence de survie de 5 points²²⁹. Certains chimiothérapeutes²³⁰ qualifient même le cancer de l'endomètre de maladie orpheline vu la pauvreté des études d'oncologie le concernant en le comparant à d'autres pathologies moins fréquentes (Maladie de Hodgkin).

Le GOG (gynecologic oncologic group) a comparé chez 181 femmes à haut risque de récurrence après chirurgie et radiothérapie une chimiothérapie avec doxorubicine à l'absence de traitement²³¹. Il n'y avait pas de différence significative retrouvée en survie globale ou sans récurrence (63%/72% avec doxorubicine). On est loin des 2000 patientes nécessaires.

L'étude 122 du GOG²³² initié en 1995 voulait comparer radiothérapie totale abdominale à l'association doxorubicine-cisplatine dans les stades III et IV. La chimiothérapie est supérieure à la radiothérapie pour la durée de l'intervalle libre sans récurrence et la survie globale (hazard ratio=0.71 ; $p < 0.05$).

La place de la chimiothérapie adjuvante doit pour l'instant se limiter à des essais thérapeutiques et ne fait pas partie des standards (SOR)

Les formes séro papillaires sont toutefois à part. Leur similitude avec les néoplasies ovariennes et leur fort risque de récurrence a fait proposer par certains auteurs une chimiothérapie^{233, 234}.

Le sarcome utérin forme une famille histologique à part dans le cancer de l'endomètre. De part sa rareté les études sont encore plus rares. Un case report²³⁵ conte un cas de sarcome stromal avec guérison radiologique à sous Carboplatine-paclitaxel. Mais la patiente est décédée à 16 mois de récurrence péritonéale. Dans l'étude la plus grande (21 patientes), un traitement ifosfamide avait un taux de

réponse partiel de 33.3%²³⁶

On peut distinguer le traitement des sarcomes du stroma endométrial des léyomyosarcomes et des carcinosarcomes.

2.3.6.1.4 L'hormonothérapie

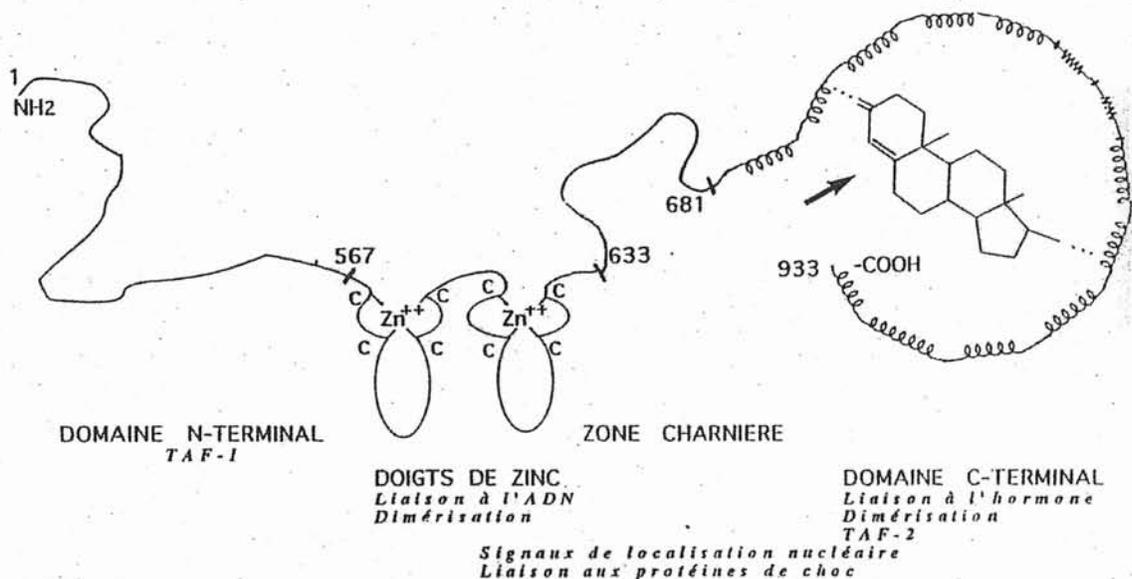
L'épidémiologie du cancer de l'endomètre prouve une certaine hormonodépendance de cette pathologie.

A l'image de l'hormonothérapie dans le traitement des cancers du sein et de la prostate, ce type de traitement a été proposé dans le cancer de l'endomètre, tissu préférentiellement hormono-sensible.

Dès 1959, Kistner²³⁷ a démontré qu'une progestérone synthétique peut induire l'atrophie et la décidualisation d'hyperplasie endométriale ou de carcinome in situ.

Ce phénomène est expliqué par l'existence des récepteurs spécifiques à la progestérone intracellulaire situés au niveau nucléaire. Ces récepteurs forment une famille avec d'autres récepteurs ; ils ont une structure commune avec les récepteurs aux hormones thyroïdiennes, androgènes, stéroïdes, adrénaline, vitamine D3, acide rétinoïque²³⁸.

Figure XXVII: Représentation de la structure et des fonctions du récepteurs à la progestérone.



Ces récepteurs peuvent ainsi accueillir un grand nombre de ligands avec des actions plus ou moins différentes (en temps, en durée, en terme d'agoniste/antagoniste). Le mécanisme d'action des récepteurs à la progestérone est similaire à celui des oestrogènes (cf figure XXIX) . Il est peu expliqué dans la

littérature et son utilisation en cancérologie a pour but de créer une privation d'oestrogènes du tissu endométrial.

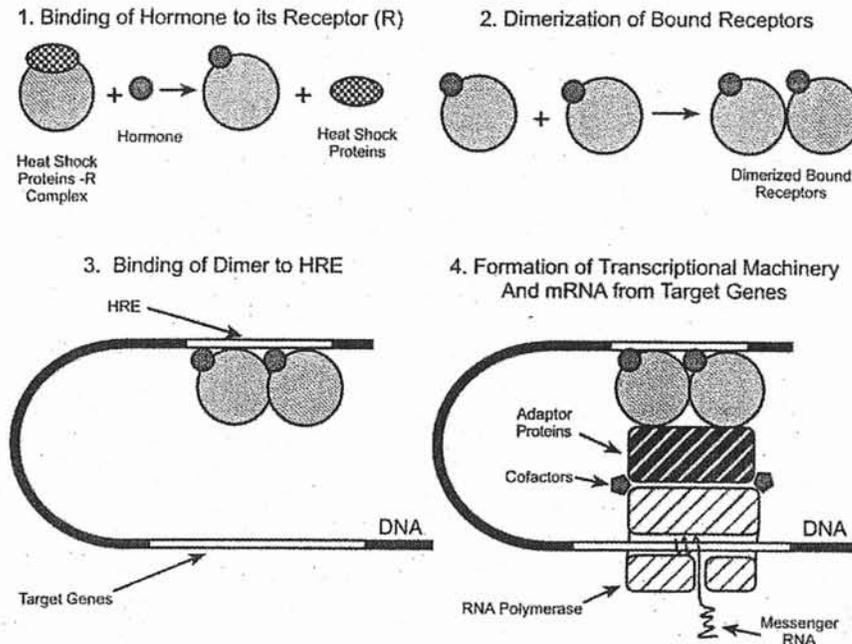


Figure 3. Classical model of oestrogen receptor action. Binding of hormone to the receptor results in displacement of heat shock proteins (1), receptor dimerization (2) and eventual DNA binding at the oestrogen-responsive element (3). Assembly of the transcriptional machinery results in the formation of mRNA transcribing target genes located downstream of the hormone-responsive element (4).

Figure XXIX : Mécanisme d'action des récepteurs hormonaux (ici œstrogènes)

L'indication de la progestérone peut se situer à plusieurs niveaux :

- traitement des récurrences ou des formes avancées (métastatiques)
- traitement primaire chez la femme jeune avec désir de préserver la fertilité
- traitement adjuvant des cancers de stade précoce.

2.3.6.1.4.1 Hormonothérapie en situation métastatique ou en récidive

La première utilisation possible des progestatifs s'effectue en situation de récidive ou dans les formes avancées de la maladie. Les progestatifs peuvent être utilisés seuls et/ou associé à une chimiothérapie.

Une revue de la littérature effectuée en 2002 par Eliit²³⁹ trouve un taux de réponse oscillant entre 10 et 20% pour un traitement par progestérone avec une survie inférieure à un an. Il retrouve une meilleure efficacité dans les formes bien

différenciées ou dans les formes récidivantes après un intervalle libre long.

Podczaski²⁴⁰ ne retrouve pas de modifications en fonction du mode d'administration, de la dose employée et de la nature du progestatif.

Ainsi certains auteurs vont rechercher ces facteurs prédictifs de réponses.

Les cancers bien différenciés contiennent une forte concentration de récepteurs, à l'inverse des formes indifférenciées ou agressives (à cellules claires)²⁴¹

Benraad²⁴² a suivi de façon prospective 150 patientes avec un cancer de l'endomètre. 13 ont eu une récurrence et ont été traitées par progestatifs (médroxyprogestérone acétate). 5 n'avaient ni récepteurs à la progestérone ni récepteurs aux oestrogènes. Toutes ont été réfractaires au traitement. Quand on combine plusieurs études, le taux de réponse dans le groupe récepteurs progestérone positif est supérieur.

Cependant il est difficile d'évaluer le taux de réponse espéré à travers le dosage des récepteurs hormonaux. Il existe un risque de contamination des prélèvements par du tissu adjacent sain et par l'hétérogénéité au sein d'une même tumeur : plusieurs contingents cellulaires de grades différents peuvent coexister.

En conséquence, la présence de récepteurs influence la réponse. La seule indication de demander des récepteurs hormonaux dans le cancer de l'endomètre est la suivante : maladie avancée ou récurrence dans le but de prescrire un éventuel traitement progestatif.

On contrebalancera cette indication avec les effets cardiovasculaires adverses des progestatifs.

2.3.6.1.4.2 Hormonothérapie chez la femme jeune

Pour préserver la fertilité de patientes jeunes en âge de procréer, la progestérone a été utilisée²⁴³⁻²⁴⁵.

Si on regroupe les cas publiés dans la littérature, on arrive à 43 patientes traitées de la sorte pour 25 réponses partielles ou totales. Par la suite 7 femmes ont eu 13 enfants.

On peut en rapprocher deux cas de patientes traitées par progestatifs avec des adénocarcinomes stade IA de grade 1 et 2 de moins de 35 ans avec après FIV grossesse menée à terme^{246, 247}.

Ces traitements révèlent plus de l'anecdote et ne sont pas sans risque.

KIM²⁴⁴ retrouve dans sa série 3 récurrences dont une avec métastases.

Nous les avons cités pour étoffer nos arguments sur une certaine efficacité des traitements par voie générale, ceci dans le but éventuel de proposer un protocole dans la dernière partie de notre travail.

2.3.6.1.4.3 Hormonothérapie adjuvante

Les progestatifs ont été proposés en situation adjuvante dans le traitement des cancers de l'endomètre de stade précoce.

Au moins sept essais randomisés se sont penchés sur la question regroupant plus de 4000 patientes²⁴⁸⁻²⁵⁴.

Ces essais comparent l'absence de traitement adjuvant à une hormonothérapie seule.

Cinq essais (les cinq premiers cités) n'ont pas montré de bénéfice de l'hormonothérapie.

Les deux essais qui retrouvent un bénéfice comportent des biais méthodologiques: les groupes de patientes sont différents et hétérogènes.

Dans une méta analyse de la bibliothèque Cochrane, Martin-Hirsch²⁵⁵ incluant certains de ces essais conclut qu'il n'y a pas de preuves pour utiliser les progestatifs en traitement adjuvant. Cependant, certaines études comparent des stades 1 tandis que d'autres regroupent plusieurs stades. L'auteur souligne la réduction de décès dus au cancer et des rechutes à la limite de la significativité (OR=0,88 IC 95%(0,71-1,1) ;OR=0,81 IC 95% (0,65-1,01) . Par contre les décès non dus au cancer semblent augmenter (OR=1,33 IC 95%(1,02-1,73)

Dans les SOR¹²⁵, il est écrit : « les données de la littérature n'ont pas mis en évidence de bénéfice de survie globale pour l'hormonothérapie adjuvante »
Le standard dicte de s'abstenir d'un traitement par progestatif de façon adjuvante en dehors d'un essai thérapeutique(niveau de preuve A)

Podczaski²⁴⁰ pense que le taux de réponse serait fonction du caractère bien différencié de la tumeur et de la présence de récepteurs hormonaux. Ceci reste à démontrer dans une étude objective.

Nous finirons cette rubrique en citant la seule étude retrouvée concernant hormonothérapie et cytologie péritonéale positive.

Entre 1982 et 1991, Piver²⁵⁶ traite 45 patientes ayant une maladie confinée à l'utérus associée à une cytologie péritonéale positive par une année de progestatifs. 36 d'entre elles ont eu une coelioscopie de second look 1 an après (les 9 autres l'ont refusé ou avaient une contre indication). 34 sur 36 n'avaient aucune évidence de la maladie. La cytologie réalisée de nouveau était négative.

Deux présentaient encore une cytologie positive. Elles ont eu une année supplémentaire d'hormonothérapie avec une nouvelle coelioscopie clôturant ce traitement. La cytologie était négative à ce troisième look.

Sur les 45, aucune n'a présenté de récurrence à 5 ans. La survie sans récurrence et la survie globale étaient de 88,6%

Ces résultats sont très critiquables. L'étude est rétrospective. On dispose de peu de renseignements sur les grades et types histologiques, sur les éventuels

effets secondaires, sur les antécédents de cette population en particulier cardiovasculaires et thrombo emboliques. La période d'inclusion est longue (9 ans) et l'effectif relativement faible. Les résultats semblent excellents mais ayant un faible niveau de preuve.

Néanmoins, l'approche paraît intéressante et l'analyse mériterait d'être poursuivie et approfondie.

2.3.6.1.4.4 Effets secondaires des progestatifs

Les progestatifs sont des hormones très utilisées en gynécologie, leur impact est mal évalué tant sur le plan du risque cardiovasculaire que du risque mammaire. La WHI nous a éclairé, dans ces deux domaines, pour le THS :

-augmentation rapide et significative du risque cardiovasculaire sous traitement combiné

-augmentation du risque carcinologique mammaire des traitements combinés avec un impact plus prononcé pour le traitement continu

Le progestatif semble donc incriminé dans l'augmentation des risques cardiovasculaires et mammaires, cependant les mécanismes par lesquels le progestatif peut être impliqué ne sont pas élucidés.

Les études épidémiologiques n'ont inclus dans leur traitement qu'un seul progestatif : le medroxyprogestérone acétate MPA. (= DEPOPROVERA®, FARLUTAL®). Autre progestatif utilisé dans le cancer de l'endomètre, le megestrol acetate (MEGACE®) a une structure biochimique proche (acétate de 17-hydroxy-6-méthylprégn-4,6-diène-3,20-dione)

Ce qui semble être constaté avec le MPA peut-il s'appliquer aux autres progestatifs ?

Les différents progestatifs ont des propriétés pharmacologiques différentes et n'induisent pas les mêmes effets indésirables.

2.3.6.1.4.4.1 Progestatifs: risques cardiovasculaires, cancer du sein

Les progestatifs sont incriminés dans différents processus : augmentation du risque cardiovasculaire (action pro coagulante, hypertensive, modification du métabolisme de l'insuline...) et augmentation du risque de cancer du sein (favorisation de la néovascularisation, production de dérivés actifs dans le sein sur la production d'oestrogènes...).

Les données épidémiologiques ne sont pas toujours validées par les résultats expérimentaux.

Il ne semble pas qu'on puisse généraliser les effets observés à l'ensemble des progestatifs.

Chaque molécule progestative possède, en dehors de son action progestative, des effets propres soit sur d'autres récepteurs stéroïdiens (ER, AR, Glucocorticoïde, minéralocorticoïde) soit vers d'autres voies métaboliques et cellulaires, qui semblent être impliquées dans les risques cardiovasculaires et les

risques de cancer du sein.

Il est donc nécessaire de bien connaître chaque molécule progestative avant leur prescription afin de limiter les risques collatéraux induits.

2.3.6.1.4.4.2 Mégestrol et acétate de médroxyprogestérone

Pour le FARLUTAL® (acétate de médroxyprogestérone), Robustelli²⁵⁷ a compilé les effets secondaires chez 343 patientes sous 400 à 1000mg/jour .

Pour le MEGACE®, la revue concernant 775 patients²⁵⁸ permet de faire un tableau comparatif. Ces études ont été réalisées dans le cadre du cancer du sein.

Tableau 8 : comparaison effets secondaires FARLUTAL® et MEGACE®

EFFETS SECONDAIRES	FARLUTAL	REMARQUES	MEGACE	REmARques
Prise de poids	26.5%	<5kg 3 /4	23%	
Crampes	8.7			
Rétention hydrique	6.4		1	
Tremblements	4.3			
Spotting	5.8		2	
Nausées	8.4		1	
Douleurs gastrique	2.3			
Intolérance glucose	3.7			
HTA	6.4		1	
Faciès lunaire	11.3			
Augmentation appétit	20			
Thrombophlébites	0.5		1	
Sueurs	2.9		1	
Prix par jour de traitement en euros	2.77€		2.77€	

MEGACE donne significativement moins d'effets secondaires que le FARLUTAL. (p<0.05). De plus Mégace protège la lignée hématopoïétique surtout les plaquettes. (source laboratoire Bristol Myers Squibb).

2.3.6.1.4.5 Autres moyens hormonaux

2.3.6.1.4.5.1 Tamoxifène et progestérone

Bien qu'impliqué comme facteur de risque du cancer de l'endomètre, le

tamoxifène est proposé par certains auteurs comme agent thérapeutique après la chirurgie.

Il augmente la concentration en récepteurs à la progestérone. Ainsi, une induction de traitement avec du tamoxifène peut potentialiser le pourcentage de réponse²⁵⁹.

Chez 25 patientes, le taux initial de récepteurs à la progestérone était de 52% , grim pant à 84% après traitement par tamoxifène.

Dans une étude de phase 2, le Gynecologic oncology grog (GOG)²⁶⁰ a évalué 56 patientes avec un cancer de l'endomètre avancé ou en réc idive avec du tamoxifène .Il retrouve 15 réponses (27%), dont le taux dépend du grade: grade 1=38% , grade 2=24% , grade 3=22%. Les auteurs évaluent la médiane du gain de survie à 2.7 mois. Les effets secondaires majeurs ont concerné 5 patientes dont 2 pathologies thrombo-emboliques.

Ils concluent que l'alternative Mégestrol -tamoxifène peut être utilisée dans certains cas.

2.3.6.1.4.5.2 GnRH analogue

Emons²⁶¹ suggère que l'antagoniste GnRH SB 75 inhibe directement la prolifération du cancer de l'endomètre in vitro.

In vivo, les études sont limitées et controversées. Le leuprolide semble toutefois peu efficace²⁴⁰.

2.3.6.1.4.5.3 Avenir

Des recherches sont en cours essayant de nouvelles thérapies hormonales (LY353381; Letrozole).

D'autres études essaient de moduler l'expression en récepteurs hormonaux surtout dans les formes indifférenciées afin d'obtenir une perspective thérapeutique similaire au cancer du sein (en particulier au niveau génique)²⁶².

2.3.6.1.5 chimiothérapie hormonothérapie adjuvante

Grâce à une certaine efficacité de la progestérone dans les cancers avancés ou récurrents de l'endomètre associée à une faible toxicité, le concept de complémentarité du mégestrol ou d'acétate de médroxyprogestérone semble une étape logique²¹¹.

Environ une douzaine d'étude se sont penchées sur la question. Elles sont résumées dans le tableau suivant. Le taux de réponse varie de 16 à 86%.

Tableau 9: combinaison chimiothérapie-Hormonothérapie

Etude année	Nombre de patientes	Chimiothérapie	Hormonothérapie	Nombre Réponse complète/ réponse partielle	Taux de réponse	Divers
Hoffman ²⁶³ 1989	15	Doxorubicine Cisplatine Cyclophosphamide	Mégestrol	4/1	33%	Médiane de survie =38 semaines Faible effectif de récurrences et métastases
Lovecchio ²⁶⁴ 1984	15	Doxorubicine 5FU Cyclophosphamide	Mégestrol	5/4	60%	Faible effectif de récurrences ou stades avancés
Deppe ²⁶⁵ 1981	29	Doxorubicine Cisplatine Cyclophosphamide	Mégestrol	8/5	45%	
Horton ²⁶⁶ 1982	12	Melphalan 5FU	Mégestrol	1/1	17%	Effectif faible chimio ancienne
Cornelison ²⁶⁷ 1995	50 de 1987 à 1993	Cisplatine Adriamycine Etoposide	Mégestrol	16/11	54%	différence significative en médiane de survie et taux de survie à 2 et 5 ans
Cornelison 1995	50 de 1978 à 1985	Melphalan 5FU	Acétate de médroxy progestérone	?	?	
Bruckner ²⁶⁸ 1977	7	Doxorubicine Cyclophosphamide 5FU	Acétate de médroxy Progestérone	0/6	86%	Effectif minime.
Piver ²⁶⁹ 1986	50	Melphalan 5FU	Acétate de médroxy Progestérone	10/14	46%	
Bafaloukos ²⁷⁰ 1999	23	Carboplatine Méthotrexate 5FU	Acétate de médroxy Progestérone	12/15	74%	10 traitée par radio-thérapie 2 thrombophlébite
Ayoub ²⁷¹ 1988	20	Doxorubicine Cyclophosphamide 5FU	Acétate de médroxy Progestérone	1 /2	15%	Cancer métasta-tique P=0.05 Pas de différence entere de médiane de survie
	23	Doxorubicine cyclophosphamide	Megestrol Tamoxifène	6/4	43%	
Cohen ²⁷² 1984	77	Melphalan oral 5FU Cyclophosphamide	Mégestrol	12/17	38%	Pas de différence retrouvée
	78	Doxorubicine 5FU	mégestrol	16/15	36%	

Cette association semble logique dans les formes avancées ou en récurrence; ceci reste à démontrer par une étude randomisée prospective. Quant à cette combinaison en situation adjuvante, nous ne disposons pas d'arguments suffisants pour dégager une ligne directrice.

2.3.6.2 Indications thérapeutiques

2.3.6.2.1 Stades I

Hystérectomie extrafaciale simple avec annexectomie bilatérale + curage iliaque ou colpohystérectomie élargie avec annexectomie et curage ganglionnaire pelvien avec cytologie péritonéale . Omentectomie en cas de forme séro-papillaire. Il n'est pas démontré qu'une extension de l'exérèse aux paramètres apporte un bénéfice sur la survie

La place de la lymphadénectomie externe se discute notamment en fonction du terrain.

En cas de facteurs de risque de rechute loco-régionale : curiethérapie 15 Gy +/-radiothérapie externe 45 Gy +

exemple : protocole centre Alexis Vautrin (CAV)

Tableau 10 : Protocole CAV

STADE 1	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3
IA	RIEN &	RIEN&	Curie
IB	Curie	Curie	Curie
IC	Curie	Curie	Curie

& curiethérapie si tumeur étendue à toute la cavité ou arrivant à proximité du col.

Curie=curiethérapie à haut débit de dose

 Curiethérapie précédé de RTE en l'absence de curage

Pour les stades I inopérables :

Radiothérapie pelvienne 30 Gy

Curithérapie endo-utérine et du tiers supérieur du vagin

2.3.6.2.2 Stades II

On distingue 2 situations :

- Cas n° 1 : le bilan d'extension préopératoire a clairement indiqué que la tumeur était de stade II.
Une curiethérapie préopératoire utérovaginale peut être réalisée.
La technique chirurgicale est une colpo-hystérectomie élargie (Piver 2 associant un curage ganglionnaire pelvien) .
Une radiothérapie externe pelvienne est réalisée si la lymphadénectomie est non faite ou positive.
- Cas n° 2 : lorsque le bilan d'extension préopératoire n'a pas montré d'envahissement macroscopique du col, les données de la littérature ne permettent pas d'affirmer le bénéfice de la colpo-hystérectomie élargie par rapport à l'hystérectomie extrafasciale¹²⁵
Au terme de l'évaluation pronostique les patientes qui présentent un ou plusieurs facteurs de mauvais pronostic pourront recevoir une radiothérapie postopératoire selon les mêmes modalités que dans le stade I

Pour les formes inopérables avec un stade II clinique

Radiothérapie pelvienne : environ 30 Gy
Curiethérapie endo-utérine et du tiers supérieur du vagin

2.3.6.2.3 Stades III

Evaluation de l'opérabilité au cours de la laparotomie.

Quand la chirurgie radicale est possible : colpo-hystérectomie totale avec annexectomie et lymphadénectomie pelvienne (curage ilaque externe sous veineux découvrant le nerf obturateur). Lorsqu'il existe une atteinte ovarienne, l'omentectomie est optionnelle. Le curage lombo-aortique est aussi réalisé de façon facultative.

Les indications de traitements adjuvants dépendent de l'extension de la tumeur. Si le curage lombo-aortique réalisé est négatif, il n'est nécessaire d'irradier que le pelvis.

Stade IIIA :

chimiothérapie possible en cas d'atteinte ovarienne selon l'âge physiologique de la patiente + radiothérapie pelvienne + curiethérapie vaginale

Stade IIIB :

Radiothérapie externe puis curiethérapie endocavitaire voire interstitielle en cas d'atteinte du bas vagin

Stade IIIC

Radiothérapie pelvienne environ 50 grays +/- radiothérapie lombo-aortique en fonction de l'âge + curiethérapie endovaginale.

Formes médicalement inopérables

Radiothérapie pelvienne puis curiethérapie +/- fonction de l'âge radiothérapie lombo-aortique. Si la radiothérapie est impossible, une hormonothérapie ou chimiothérapie peut être utilisée.

2.3.6.2.4 Stade IV

2.3.6.2.4.1 *Stade IVA*

En l'absence de carcinomatose péritonéale la chirurgie garde sa place au stade IVA : En standard pelvectomie antérieure ou postérieure en fonction de la localisation. Un curage pelvien est systématiquement associé. De façon optionnelle, le curage lombo-aortique permettra d'évaluer l'atteinte ganglionnaire. Les traitements postopératoires sont tous optionnels : curiethérapie ou association radiothérapie et curiethérapie. L'hormonothérapie et la chimiothérapie n'est envisageable que dans le cadre d'essais.

2.3.6.2.4.2 *Stade IVB :*

Chimiothérapie ou hormonothérapie.

2.3.6.2.5 Stade III avec évolution tumorale ou stade IVB et chirurgie partielle

Lorsqu'une chirurgie radicale n'est pas réalisable (pour des raisons liées à la tumeur), le traitement chirurgical devra être adapté à chaque situation particulière. Dans ces conditions, le chirurgien s'efforcera d'obtenir une réduction tumorale en utilisant les techniques appropriées : hystérectomie totale avec annexectomie dans la plupart des cas, résections digestives à la demande peuvent être associées ainsi que d'éventuelles résections vésicales partielles ou totales. La réalisation d'une colpo-hystérectomie et un curage lombo-aortique n'est envisageable que si ces techniques permettent d'obtenir une meilleure réduction du volume tumoral résiduel

Une irradiation complémentaire est nécessaire. Le choix de la technique est fonction des équipes : radiothérapie externe, curiethérapie vaginale ou association des deux méthodes

2.3.7 Classification

2.3.7.1 CLASSIFICATION FIGO ANATOMO CHIRURGICALE 1988¹

En 1988, la classification clinique est basée sur le bilan chirurgical et histologique.

La cytologie péritonéale a été considérée comme facteur pronostique majeur, puisqu'elle convertit en stade IIIA toute tumeur de stade inférieur.

STADE I=cancer limité au corps

IA: limité à l'endomètre

IB: envahissement inférieur à 50% de l'épaisseur du myomètre

IC: envahissement supérieur ou égal à 50% de l'épaisseur du myomètre

STADE II=envahissement du corps et du col

IIA: endocervical glandulaire

IIB: Stroma du col

STADE III=cancer étendu au delà de l'utérus

IIIA: envahissement de la séreuse et/ou des annexes et/ou cytologie péritonéale positive

IIIB: métastases vaginales

IIIC: métastases ganglions pelviens et/ou ganglions paraaortiques

STADE IV=envahissement de la vessie ou intestin ou à distance

IVA: vessie et/ou muqueuse intestinale

IVB: Métastase à distance incluant les ganglions intra abdominaux et/ou inguinaux

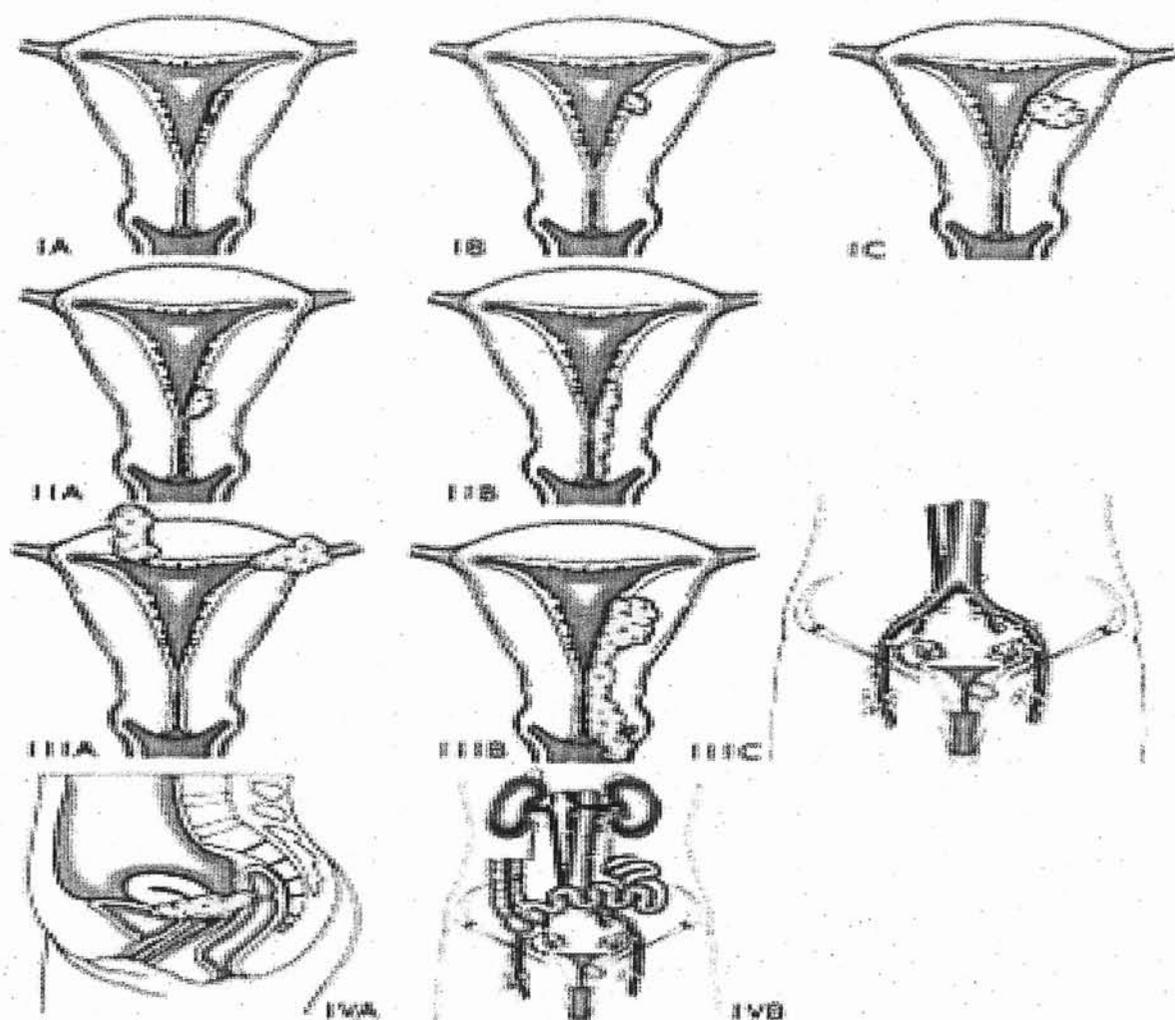


Figure XXVIII: Classification FIGO et correspondance anatomique

2.3.8 Pronostic

2.3.8.1 Stade clinique

Ce cancer est le plus souvent limité à l'utérus, dans 10 % des cas il envahit les ganglions iliaques et lomboaortiques et dans 10 % des cas il existe des métastases à distance²⁷³.

Le taux de survie à 5 ans est excellent. On l'estime à 85 % en prenant tous les stades confondus et à 93 % si on se limite à l'analyse des stades I .

En dehors du stade clinique, la moindre différenciation histologique et l'envahissement du myomètre sont des éléments de mauvais pronostic. Les cancers limités à l'utérus sont le plus souvent bien différenciés et n'envahissent le myomètre qu'au niveau du tiers superficiel.

On divise les cancers de l'endomètre en deux entités :

- Le premier type est dit le cancer de la femme « jeune », c'est-à-dire survenant autour de la ménopause ou après quelques années de ménopause. Il survient sur un terrain d'hyperoestrogénie. Il est le plus souvent bien différencié, n'envahit pas le myomètre profondément et contient de nombreux récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone. Le rôle des oestrogènes n'est pas clairement défini mais semble être celui d'un facteur de croissance qui favorise la multiplication d'une population de cellules néoplasiques préexistantes.
- Le deuxième type de cancer est dit le cancer de la femme « âgée ». Il survient chez des femmes de plus de 70 ans qui n'ont jamais pris d'oestrogènes. Il est de mauvais pronostic car il est peu différencié histologiquement et pénètre dans le myomètre. C'est un cancer le plus souvent non hormonodépendant.

Tableau 11 : Taux des survies selon le stade d'après Bernard P²⁷⁴

STADE	Nb patients	Moyenne d'âge	Tx survie à 1an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	Odds ratio (95% IC)
IA	975	60.1	98.1	95.3	92.4	90.6	88.9	reference
IB	2035	61.7	98.1	96	93.5	91.2	90.0	0.9 (0.7-1.2)
IC	986	64.7	95.9	91	88	84.4	80.7	1.5 (1.2-2.0)
IIA	342	61.3	94.8	89	83.1	80.9	79.9	1.9 (1.4-2.7)
IIB	367	62.2	95.4	87.5	81.1	76.2	72.3	2.7 (2.0-3.7)
IIIA	457	61.8	88.4	77	71	65.5	63.4	4.6 (3.5-5.9)
IIIB	101	66.8	76.8	61.7	48.0	42.0	38.8	6.3 (4.5-8.7)
IIIC	200	60.7	86.5	70.4	63.4	56.3	51.1	6.1 (4.6-8.2)
IVA	57	63.7	50.5	39.5	27.9	19.9	19.9	16.8 (11.6-24.4)
IVB	174	65.3	48.0	32	21.8	18.2	17.2	16.5 (12.6-21.7)

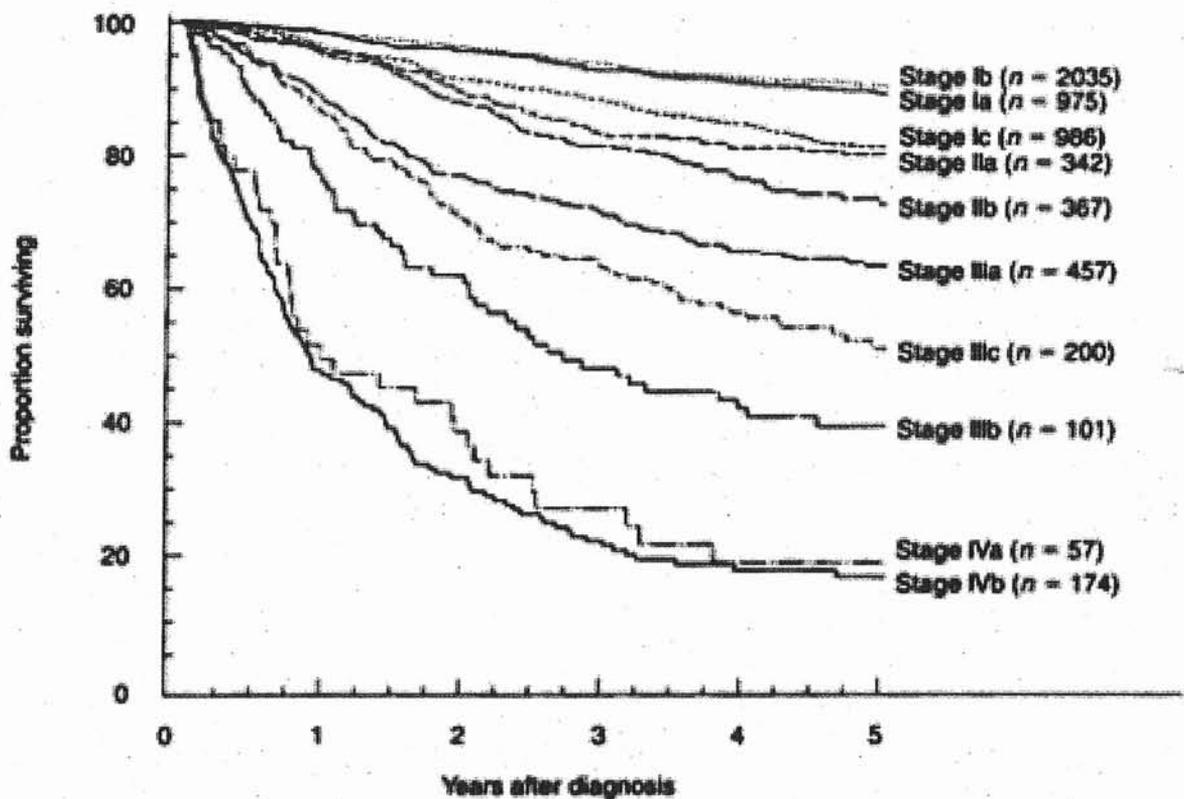


Figure XXIX : Courbe de survie fonction du stade FIGO d'après Bernard P²⁷⁴

2.3.8.2 Grade

La plus part des études retrouvent un pronostic défavorable lorsque la tumeur est de grade 3²⁷⁵⁻²⁷⁹

Dans l'étude multivariée de Nishiya, le grade est un facteur pronostic important²⁸⁰. C'est l'un des facteurs pronostics majeurs, prédictif de la survie, des récurrences et des métastases. Lurain¹⁹³ constate 5 fois plus de récurrences ou de métastases pour les grades 3 que pour les grade 1 ou 2. Les patientes présentant un grade 1, 2, ou 3 ont respectivement un taux de survie sans récurrence à 5 ans de 87%, 75% et 58%²⁸¹

Une tumeur bien différenciée est de pronostic plus favorable qu'une tumeur peu ou pas différenciée²⁸².

2.3.8.3 Cytométrie de flux

L'étude de l'ADN et du degré de ploïdie est importante dans l'évaluation pronostique lorsque les autres facteurs sont peu informatifs (grade 2, pénétration myométriale mal définie)¹²⁵. En pratique, ce test reste peu employé.

2.3.8.4 Type histologique de la tumeur

Le type de la tumeur peut être rapproché du grade de la tumeur et le pronostic est retrouvé différent en fonction des types histologiques. Mais ce facteur n'est pas identifié comme indépendant dans aucune étude multivariée¹²⁵. En revanche plusieurs types histologiques sont considérés comme de mauvais pronostic.

A stade identique, l'adénocarcinome est de meilleur pronostic que les autres types histologiques : le taux de survie à 5 ans est de 80 à 88%. Il est de 44% pour l'adénocarcinome à cellules claires, 68% pour le carcinome papillaire séreux

Pour Irvin²⁷⁸ et Carriero²⁷⁵ l'adénocarcinome séro-papillaire et l'adénocarcinome à cellules claires sont tous deux de mauvais pronostics.

2.3.8.5 Invasion du myomètre

La majorité des études multivariées retrouvent ce facteur, avec un pronostic défavorable lorsque l'atteinte est qualifiée de profonde¹²⁵

Le degré d'infiltration myométrial est un facteur pronostic pour la survie et le risque de récurrence. Wolfson²⁸³ rapporte un taux de survie de 95 % chez des patientes présentant un stade IB et un taux de 75 % chez des patientes de stade IC. Disaia²⁸⁴ rapporte que 5% des patientes décèdent de leur cancer en l'absence d'infiltration myométriale par rapport à 36% des patientes avec infiltration myométriale. Dans l'étude multivariée de Nishiya²⁸⁰, l'invasion du myomètre est un facteur pronostic important.

2.3.8.6 Atteinte du col ou du segment inférieur de l'utérus

Pour Dargent et Morrow^{187, 276}, l'atteinte du col a une influence statistiquement négative sur les chances de survie à 5 ans. Dans l'étude multivariée de Nishiya²⁸⁰, l'atteinte du col est un facteur pronostic péjoratif.

2.3.8.7 Caractéristiques des patientes

2.3.8.7.1 Age

Plusieurs études retrouvent la dégradation du pronostic vital en fonction de l'âge²⁸⁵

2.3.8.7.2 Ménopause

La survenue de l'atteinte cancéreuse après la ménopause est de pronostic plus défavorable²⁸⁶.

2.3.8.8 Facteurs pronostiques cliniques et chirurgicaux

2.3.8.8.1 Atteinte ganglionnaire

Pour Dargent et Morrow elle grève statistiquement les chances de survie. Pour Irvin²⁷⁸ l'atteinte ganglionnaire est un facteur pronostique défavorable. Dans l'étude multivariée de Nishiya, l'atteinte ganglionnaire est un facteur pronostic péjoratif.

2.3.8.8.2 Cytologie péritonéale

Nous reviendrons sur ce point avec la revue de la littérature.

2.3.8.8.3 Atteinte vasculaire

Pour Irvin et Nishiya l'atteinte vasculaire est un facteur de mauvais pronostic. Kodama²⁸⁷ dans une étude multivariée retrouve des résultats similaires

2.3.8.8.4 Atteinte des ovaires

Dans l'étude multivariée de Nishiya, l'atteinte des ovaires est un facteur pronostic péjoratif.

2.3.8.8.5 Atteinte du pelvis ou des annexes

L'étude de Boente montre que l'envahissement des annexes ou du pelvis sont deux facteurs indépendants liés au pronostic chez les patientes atteintes d'un cancer de stade II²⁸⁸.

2.3.8.8.6 Présence de symptômes extra-génitaux

Une seule étude multivariée, d'origine islandaise, trouve un lien indépendant entre pronostic et présence de symptômes extra-génitaux²⁸⁹.

2.3.8.8.7 Diamètre de la tumeur

L'importance du volume tumoral est un facteur de risque supplémentaire d'extension au col. Le pronostic est meilleur si le volume tumoral est inférieur ou égal à 2 cm de diamètre dans les sarcomes²⁸⁶.

2.3.8.8.8 Envahissement des marges de résection

Une seule étude multivariée retrouve l'envahissement des marges de résection comme indépendamment lié au pronostic, avec un pronostic plus péjoratif si ces marges sont envahies par le processus tumoral²⁸⁸

2.3.8.8.9 Chirurgie

Un traitement non chirurgical ou une hystérectomie simple semble être un facteur de mauvais pronostic pour la seule analyse multivariée retrouvée²⁹⁰.

2.4 La cytologie péritonéale

2.4.1 Techniques d'analyse

2.4.1.1 Prélèvement

2.4.1.1.1 Cytologie par culdocentèse

Le taux d'échec est important: 35% sur 3014 ponctions²⁹¹. Elle n'est pas recommandée.

2.4.1.1.2 Cytologie par cœlioscopie

Le recueil du liquide se fait aisément dans le cul de sac de Douglas avec une longue aiguille ou une aspiration. En l'absence de liquide dans le Douglas, un lavage au sérum physiologique peut être réalisé, en évitant l'injection sous pression qui desquame les cellules péritonéales et complique l'interprétation.

2.4.1.1.3 Cytologie per opératoire

On distingue le prélèvement de liquide déjà présent du lavage péritonéal.

Dans les deux cas, il sera effectué après une hémostase soignée de la paroi abdominale et avant toute manipulation de l'utérus.

En cas de lavage, en règle générale on choisira du sérum physiologique déversé sans pression depuis une cupule. Ceci a pour but de décoller le minimum de cellules mesothéliales pour faciliter la lecture des lames.

2.4.1.2 *Transport et conservation*

Le liquide doit être recueilli dans un flacon stérile, transmis au laboratoire le plus rapidement possible. La ponction doit être le moins traumatique possible afin d'éviter les hématies²⁹²

Un volume de 200cc est estimé largement suffisant²⁹³

Les anticoagulants (Héparine, citrate de sodium) altèrent la qualité des colorations²⁹⁴.

Bien évidemment le flacon de transport doit être étiqueté avec le nom du patient, la nature du prélèvement et accompagné d'un bon précisément rempli. En cas d'acheminement immédiat impossible, on conseille de rajouter 2 à 3 gouttes de formol à 10% et de le conserver au réfrigérateur²⁹².

2.4.1.3 *Extraction des cellules*

En cas de prélèvement hémorragique afin d'améliorer la lecture des lames, un traitement de séparation des hématies doit être réalisé.

2.4.1.4 *Centrifugation et ultra centrifugation*

Selon la quantité de liquide prélevé, celui ci est divisé et déposé dans un tube à fond conique, transparent de 15 à 50 ml. La durée et la vitesse de centrifugation varient selon les équipes. Il a été démontré que la meilleure sédimentation apparaît à la vitesse de 600G pendant 10mn²⁹²

Une fois la centrifugation finie, le surnageant est éliminé en prenant garde de ne pas remettre le culot en suspension.

En cas de liquide peu abondant ou peu cellulaire, une technique de cyto-centrifugation sera préférentiellement utilisée²⁹⁵. Après 15mn à 600 tours par minute, les cellules en suspension dans un liquide biologique seront directement projetées sur une lame porte objet. Le liquide sera absorbé par un papier buvard. On va obtenir ainsi un frottis de quelques millimètres de diamètre.

2.4.1.5 *Étalement sur lame*

On pratique l'étalement sur 2 à 3 lames.

Les frottis seront de type hématologiques afin d'obtenir une belle queue de frottis où seront préférentiellement observés les amas cellulaires²⁹².

2.4.1.6 *Bloc d'inclusion*

En cas de cellularité abondante ou de présence de fragments tissulaires, les culots après fixation formolée peuvent être inclus dans la paraffine.

2.4.1.7 Fixation

Les lames obtenues peuvent être fixées de 3 façons:

- par vaporisation d'une laque en vue d'une coloration de papanicolaou
- par séchage à l'air pour une coloration May-Grünwald-Giemsa (MGG) ou autre
- par acétone (10 mn) puis séchées et stockées à -20°C pour un immunomarquage.

2.4.1.7.1 Coloration

On réalise couramment:

- une coloration MGG. Elle va mettre en évidence le caractère acide ou basique des cytoplasmes.
- une coloration de Papanicolaou. Elle permet une étude plus fine des cellules épithéliales .

En fonction des cas, d'autres colorations sont disponibles:

- acide périodique-Schiff: pour mettre en évidence les mucopolysaccharides.
- coloration de Perls: mise en évidence des pigments ferriques
- Bleu alcian pour dépister une origine épithéliale et colorer le mucus
- Fontana: souligne les granulations argentaffines d'un mélanome.

2.4.1.8 Immunomarquage

Les difficultés d'interprétation pour déterminer l'origine des cellules présentes peuvent être en partie compensées par l'immunomarquage²⁹⁶.

Ces techniques peuvent être réalisées sur étalement ou sur coupe du culot.

La technique la plus souvent employée est la méthode ABC décrite en 1981²⁹⁷. Le chromogène couramment utilisé est la 3-3 diaminobenzidine combiné à différents "anticorps-marqueurs" parmi lesquels MOC-31 (différence entre cellules mésothéliales et adénocarcinomes), cytokératine 5/6 (en faveur des cellules mésothéliales mais positif dans 20% des adénocarcinomes de l'endomètre), antigènes de différenciation des carcinomes: ACE, Ber-EP4, récepteurs hormonaux oestrogènes et progestérone...

Le diagnostic différentiel entre processus néoplasique et processus réactionnel est la principale difficulté de l'immunomarquage²⁹⁸

2.4.1.9 Coût

Un auteur américain²⁹⁹ estime son coût à 76\$ par patiente.

Pour la sécurité sociale, elle est cotée P100³⁰⁰ (Diagnostic cytopathologique sur liquides, épanchements, écoulements, lavages, expectorations, aspirations, brossages, appositions, grattages) auxquelles peuvent se rajouter une cote P 200 (Examen immunohistochimique sur coupes en paraffine, quel que soit le nombre d'anticorps employés), voir même P 300 (Examen immunohistochimique sur coupes à congélation, quel que soit le nombre d'anticorps employés) . En septembre 2004, la valeur de P est de 0.28€ .

2.4.2 Composition normale

Durant la vie génitale, on retrouve quasiment toujours à l'état naturel du liquide dans le cul de sac de douglas aussi dénommé puits de la fertilité. Ce volume est maximal en phase post ovulatoire immédiate.

Il comporte des cellules mésothéliales. De taille de 5 à 7 μm de diamètre, elles ont une forme arrondie à bords nets. Le cytoplasme finement granuleux contient un noyau unique rond central volumineux.

En phase préovulatoire, on retrouve des cellules hyperplasiques mésothéliales du fait semble-t-il de l'imprégnation hormonale. Ces cellules de grande taille sont regroupées en placard et baignent dans un fond albumineux.

En phase post ovulatoire, le liquide devient de couleur plus rosée avec une densité cellulaire élevée: hématies, lymphocytes polynucléaires et volumineuses cellules épithéliales rondes et isolées.

En période menstruelle, le liquide a un fond sero fibrineux avec de nombreux noyaux nus souvent gonflé du fait de l'oédème péritonéal.

En synthèse, dans le liquide péritonéal, on retrouve :

- des cellules autochtones :

Les cellules mésothéliales de 5 à 7 μm de diamètre, de forme ronde et à bords nets. Leur noyau est unique, rond, central et volumineux.

En cas d'inflammation, elles changent d'aspect peuvent atteindre 60 μm avec un noyau parfois double, avec une chromatine plus colorée, répartie en mottes avec des nucléoles bien visibles et multiples. Elles peuvent même prendre un aspect en bague à chaton.

-des cellules importées banales :

Cellules inflammatoires : ce sont les lymphocytes les polynucléaires, les histiocytes et les macrophages.

Cellules endométriales : elles sont de petites tailles par rapport aux cellules mésothéliales irritatives. De forme étroite ou allongée, elles sont

quasiment occupées par un noyau rond ou ovalaire, hypernucléolé aux grains de chromatine proéminents. Elles desquament souvent en placards denses avec un aspect dit « placards en bois de cerf ».

-des cellules importées pathologiques :

Cellules cancéreuses : elles sont souvent difficilement distinguées des cellules mésothéliales irritées; parmi les éléments distinctifs, on retient l'anisocaryose, la déformation des noyaux, les contours anguleux, la répartition de la chromatine en grosse motte et les mitoses. Elles desquament plus sous forme de placards pluridimensionnels. L'immunohistochimie essaiera de lever les doutes et de préciser éventuellement leur origine : ovarienne, endométriale, estomac, colon, autres...

Cellules trophoblastiques : très rares mais bien reconnaissables s'il s'agit de syncytiotrophoblastes.

2.4.3 Intérêt clinique

2.4.3.1 Dans les pathologies malignes

2.4.3.1.1 Cancer de l'ovaire

Il s'agit de l'utilisation la plus connue de la cytologie péritonéale.

Dans sa forme typique (cystadénocarcinome ovarien), le liquide est trouble hétérogène avec un aspect « jus de feuilles morte ».

Au microscopique, on aperçoit des groupements cellulaires en rosette ou en papilles. Les cellules peuvent être monstrueuses boursouflées par une énorme vacuole, tandis que le noyau est bourgeonnant et polylobé.

Elle participe à la stadification du cancer de l'ovaire. Elle est incorporée dans la classification de l'ovaire à plusieurs niveaux, depuis 1971 pour les stades I et depuis 1976 pour les stades II. Sa valeur pronostique est bien établie^{301, 302}.

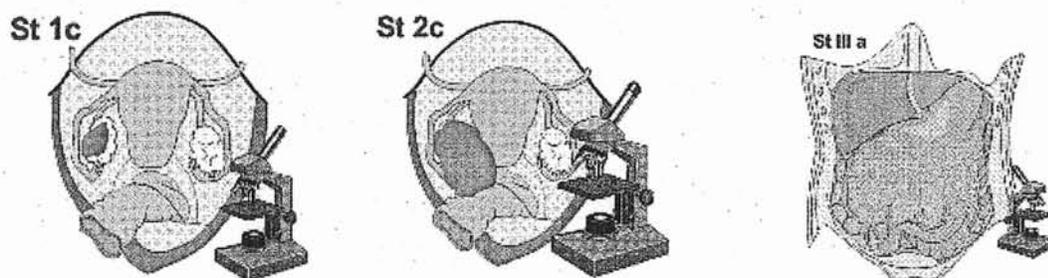
Le taux de survie à 5 ans pour le stade IA passe de 83.5% à 73% pour un stade IC³⁰³. Elle peut du seul de sa seule présence modifier la thérapeutique (accord d'expert dans les SOR³⁰⁴).

Lund³⁰⁵ a établi un index pronostique basé sur cinq facteurs considérés indépendants à partir de 268 patientes : état général, stade FIGO, taille de la plus grosse masse résiduelle, grade histologique et présence ou non d'ascite (ou lavage positif).

Tableau 12 : Classification des tumeurs de l'ovaire UICC 1992³⁰⁶

Stade FIGO	Stade TNM	Etendue	Survie à 5 ans
Stade I Stade Ia Stade Ib Stade Ic	T1 T1A T1B T1C	Tumeurs limitées aux ovaires Tumeur limitée à un ovaire, intrakystique Tumeur des deux ovaires, intrakystiques Tumeur d'1 ou 2 ovaires avec végétations extrakystiques et/ou ascite ou lavage positif	83,5% 79,3% 73,1%
Stade II Stade IIa Stade IIb Stade IIc	T2 T2A T2B T2C	Tumeurs étendues au pelvis Tumeur étendue à l'utérus ou aux trompes Tumeur étendue à un autre organe pelvien Tumeur avec végétations extrakystique, rupture de kyste ou ascite ou lavage positif	64,6% 54,2% 61,3%
Stade III Stade IIIa Stade IIIb Stade IIIc	T3 ou N1 T3A T3B T3C N1	Tumeurs étendues à l'abdomen ou aux ganglions Carcinomatose péritonéale microscopique, sans atteinte ganglionnaire Carcinomatose péritonéale nodule < à 2 cm, sans atteinte ganglionnaire Carcinomatose péritonéale nodules > 2 cm ou atteinte ganglionnaire	51,7% 29,2% 17,7%
Stade IV	M1	Métastases viscérales ou épanchement pleural néoplasique	14,3%

Figure XXX: Stades où intervient la cytologie péritonéale dans les cancers de l'ovaire



2.4.3.1.2 Cancer du col de l'utérus

Le cancer du col continue à être classé, stadifié sur des critères essentiellement cliniques. La classification FIGO 1995 n'inclut pas de facteurs tel que la dissémination péritonéale. La cytologie péritonéale n'est pas reconnue comme une technique de classification à l'instar du cancer de l'ovaire ou du cancer de l'endomètre .

L'incidence de la cytologie péritonéale positive varie de 1.5 à 21% selon la littérature. Cette série regroupe des cas avancés au minimum IIb (³⁰⁷)

Pour des stades inférieurs, la littérature retrouve des taux allant de 0 à 7 %. Morris³⁰⁸ dans sa série de stade I avec une invasion au plus de 3 mm datant de 1991 trouve 1.5% de cytologie positive. Aucune corrélation n'a pu être mise en évidence entre la cytologie, la taille tumorale, le type histologique ou l'envahissement ganglionnaire.

En 1971, Creasman³⁰⁹ rapporte un taux de 7% de positif chez 200 patientes et suggère une valeur pronostique en accord avec le taux de récurrence. L'incidence des cytologies péritonéales positives augmente avec les stades avancés, la forme histologique adénocarcinome, les métastases annexielles et l'envahissement ganglionnaires.

Des auteurs comme Estape³¹⁰ ou Kashimura³¹¹ trouve dans deux études (une prospective, une rétrospective) sur plus de 700 patientes une différence de survie entre cytologie péritonéale positive et négative.

Cependant sa valeur pronostique est dépendante d'autres facteurs si bien que son utilisation en routine n'apporte rien

2.4.3.1.3 Cancers digestifs

2.4.3.1.3.1 Cancer gastrique

Les cancers gastriques ont une extension essentiellement locorégionale et ganglionnaire. L'extension locale se fait vers la profondeur de la paroi gastrique pour se propager par contiguïté aux organes de voisinages :

- le pancréas dans sa portion isthmo-corporéale,
- le côlon transverse et/ou son méso,
- le lobe gauche du foie,
- la rate,
- la surrénale gauche.

L'envahissement ganglionnaire est précoce et présent dans plus de 60% à 80% des cas au moment du diagnostic.

La diffusion péritonéale est fréquente. L'atteinte ovarienne (tumeur de Krukenberg) peut être précoce et correspond à une infiltration tumorale constituée le plus souvent de cellules indépendantes en bague à chaton. Elle se fait par voie péritonéale et est assimilée à une carcinose péritonéale motivant la réalisation de chimiothérapie intrapéritonéale pour certains auteurs³¹².

2.4.3.1.3.2 Cancer colorectaux

Le lien entre valeur cytologie et cytologie semble ténu. Peu d'articles l'évoquent. Ceux qui l'évoquent ne lui accordent pas de valeur pronostique^{313, 314}. Elle n'est pas utilisée car on ne dispose pas de solution thérapeutique.

2.4.3.1.3.3 Cancer du pancréas

En cas de positivité³¹⁵ elle semble de très mauvais pronostic. Elle n'est pas utilisée car on ne dispose d'armes thérapeutiques efficaces.

2.4.3.2 Origines de la cytologie péritonéale positive dans les cancers de l'endomètre

Pour le cancer de l'endomètre, la présence de cellules endométriales malignes en l'absence de maladie extra utérine peut s'expliquer par au moins une raison principale et trois accessoires:

► le reflux utéro tubaire avec transport de cellules cancéreuses de la cavité utérine vers la cavité abdominale. Cette voie est la plus classique, la plus fréquente et la plus évidente .

Ceci peut être favorisé par des facteurs intrinsèques (sténose cervicale avec hématométrie, utérus rétionnel, augmentation de la pression intra utérine avec "écoulement de cellules malignes") ou des manoeuvres extrinsèques (hystérocopie simple ou opératoire, hystérographie, hystérosonographie, tuteur intra utérin utilisé en coelioscopie...)

Dans le cadre de bilan de stérilité, Bartosik³¹⁶ a retrouvé par hystérocopie diagnostique classique des cellules endométriales dans le liquide péritonéal dans 57 à 68% des cas.

Sonada et al¹⁵¹ ont réalisé une étude rétrospective de 1993 à 1999 comparant 131 patientes opérées par hystérectomie vaginale coelioassistée et atteintes de cancer de l'endomètre de faible risque (histologie: adénocarcinome endométrioïde de grade 1 2 ou 3 avec invasion de moins de la moitié de l'endomètre soit stade au plus IB, annexes non envahis, N -) avec 246 patientes traitées par hystérectomie abdominale classique.

Il retrouve 10.3% de cytologie péritonéale positive dans le groupe coelioscopie contre 2.8% dans le groupe contrôle . Il explique cette différence par

la manipulation utérine qui va entraîner un décollement des cellules néoplasiques endométriales et une dissémination rétrograde vers la cavité péritonéale.

Les voies accessoires sont :

- ▶ dissémination par voie lymphatique
- ▶ dissémination par voie hématogène
- ▶ dissémination par voie trans myométriale

Ces trois dernières hypothèses sont étayées par le fait que l'on a retrouvé des cellules néoplasiques d'origine endométriale dans des cytologies péritonéales après salpingectomie bilatérale ou après ligature tubaire³¹⁷.

Certains auteurs³¹⁸ ont évoqué l'hypothèse d'une maladie multifocale de l'endomètre et du péritoine.

2.4.4 Interprétation

2.4.4.1 *Intégration dans la classification FIGO*

C'est depuis 1988 qu'elle est incorporée dans la classification FIGO. Une cytologie péritonéale positive seule surclasse tous les stades inférieurs en IIIA.

2.4.4.2 *Faux positifs*

Le taux de faux positif a été estimé par Milosevic³¹⁹ aux environs de 5%. Il explique ainsi une part des discordances sur la valeur d'une cytologie positive isolée dans les stades I où le taux de cytologie positive est relativement faible.

Parmi les facteurs de confusion possible, Markuly³²⁰ cite les antécédents d'endométriose.

2.4.4.3 *Faux négatifs*

Une seule étude³²¹ a estimé le taux de faux négatifs à 23%. Cette valeur semble très élevée. L'étude a porté sur les 47 patientes avec des biopsies péritonéales positives. 11 fois sur 47 la cytologie était négative. Les auteurs concluent ainsi rapidement sur le taux de faux négatifs.

2.4.4.4 *Cytologie tubaire*

150 patientes étaient incluses dans l'étude australienne de Mulvany³²². Les auteurs ont comparé la cytologie péritonéale obtenue dès l'ouverture de la cavité péritonéale, à la cytologie « tubaire » ainsi qu'à d'autres facteurs histologiques de mauvais pronostic. Pour réaliser cette cytologie tubaire, la pièce d'hystérectomie non fixée était traitée dans les vingt minutes post opératoires. Un cathéter était introduit au niveau du pavillon, puis perfusé d'au moins 4cc de sérum salé. Ce

liquide était ensuite récolté au niveau de l'isthme tubaire et fixé par technique de papanicolaou et diff quik.

Dans 28% des cas, il existait une discordance entre cytologie tubaire et cytologie péritonéale :

-37 fois la cytologie tubaire était positive avec une cytologie péritonéale négative

-5 fois la cytologie tubaire était négative avec une cytologie péritonéale positive.

Au total, on comptabilisé 41% de cytologie tubaire positive.

99 patientes ont été revues avec une médiane de suivi de 54 mois³²³. 18 récidives ont été diagnostiquées. Aucun des différents facteurs histopronostiques étudiés (cytologie tubaire et péritonéale, grade, envahissement du myomètre, envahissement cervical, envahissement lymphatique...) n'avait de valeur pronostique indépendante.

Cette technique est difficilement réalisable en pratique, avec de nombreuses manipulations et un caractère artificielle. Aucune autre équipe n'a publié sur la cytologie tubaire.

3 REVUE DE LA LITTÉRATURE

3.1 Historique

C'est en 1962 que Marcus³²⁴ a décrit les premiers cas de cytologie péritonéale positive. Il constatait que deux de ses trois patientes avec cytologie péritonéale positive sans métastases péritonéales visibles pendant la chirurgie sont décédées peu de temps après de récidive péritonéale.

3.2

Les principaux articlesTableau 13 : Compilation des principales études retrouvées sur la valeur de la cytologie péritonéale dans les cancers de l'endomètre

 Valeur prédictive mineure/interet faible d'ne cytologie péritonéale

 Valeur prédictive majeure, indépendante

 Pas de conclusion

P+= présence de cellules cancéreuses dans le liquide péritonéal

P-= absence de cellules cancéreuses dans le liquide péritonéal

SG= survie globale

SSR= survie sans récive

Auteur principal (pays)	Année de publication (années de l'étude)	Nombre patientes (Stade)	Pourcentage de cytologie péritonéale positive (nombre)	Délai de suivi (Médian ou moyen)	Survie	Divers
KEETEL ²⁹¹ USA	1954	? Stade 1	12,8%			Role historique
CREASMAN ³⁰⁹ (USA)	1971 (61 à 68)	194 Stade I dont sarcome	11,5% (22)		SG à 5 ans P- meilleur pronostic que P+	Stade et histologie mélangé.
CREASMAN ²⁰³ USA	1981	167 IA IB	15,5% (26)			Radiothérapie parfois
SZPAK ²⁰⁵ USA	1981	54	22% (12)			Faible effectif Radiothérapie quelquefois Relation concentration cellule dans cyto P
YAZIGI ³²⁵ (USA)	1983	93 Stade I	11% (10)	10 ans	SSR 5 ans P+=88% P-=94% p NS SSR à 10ans P+=87,5% P-=92,5%	Radiothérapie pour certain Faible effectif 30% de perdu de vu
IDE ³²⁶ (Pays Bas)	1984	94	14% (13)		SSR 5 ans P+=88% P-=54%	Radiothérapie pré op

GESZLER ³²⁷ (USA)	1986	36 Tumeur mixte mullerienne	44,5% (13)			
KENNEDY ³²⁸ (USA)	1987	163 Stade I et II	5,5% (9)	31 mois	Facteur pronostic dépendant des autres valeurs	Faible incidence donc faible effectif
KONSKI ³²⁹ (USA)	1988 77 à 85	134	14% (19)		Stade I Taux de recidive P+=10% P-=5%	Radiothérapie chez certain cyto P pelvienne ou abdominale totale
IMACHI ³³⁰ (japon)	1988	61	23% (14)		SSR à 2 ans P+=57% P-=86%	Faible effectif Faible recul Forte incidence
HEATH ³³¹	1988	190	13% (25)		SSR 3 ans P+=56% P-=91%	Délai court
HAROUNY ³³² (USA)	1988 71 à 86	340	21,3% (72)	27,3 mois M	SSR 5 ans P+/P-=51,8/94% Stade 1 :p+68/ 97% p-	
MAZURKA ³³³ (Canada)	1988	288	6% (17)		P+=25% de récidive P-=5% de récidive	
LURAIN ¹⁹³ (USA)	1989 79 à 86	186 stade I	19% (30)		Recurrence P+=17% P-=9% p=0,33	
HIRAI ³³⁴ (japon)	1989 71 à 85	173	15% (26)		SSR 10ans P+=90% P+=90%	
MAC LELLAN ³³⁵ Revue littérature	1989	3091 stade I	11,4% (352)			Cyto P+= haut risque de récidive
BREWINGTON ³³⁶ USA	1989	335 Stade I à IV	6% (20)	Suivi 2 ans		Traitement auparavant par radiothérapie Petit suivi
TURNER ³³⁷ (USA)	1989	567 Stade I	4,9% (28)		SSR à 5 ans P+=84% P-=96% P=0,0001	Radiothérapie préopératoire Incidence faible mais stade I
SUTTON ³³⁸ (USA)	1990	276	17% (17)		SSR 5 ans P+=71% P-=97%	Certains traitement par radiothérapie
GRIMSHAW ³³⁹ (Canada)	1990	381 Stade I=322	6,3% (17)		SSR à 5 ans stade I P+=80% P-=86% p ns	Radiothérapie préopératoire. Fai ble incidence Facteur pronostic dépendant
GAL ³⁴⁰	1991	93	19% (18)		SSR 5 ans P+=55% P-=97%	
LURAIN ¹⁹³ (USA)	1991 79 à 88	264 stade I	15% (40)	51 Mois M	Taux de récurrence	

					P- 9.4% P+ 26.3% p = .004	
MORROW ¹⁸⁷ (USA)	1991 77à 83	885 stade I	10,5% (93)		SSR 5 ans P+=56% P-=92%	Certains RTE et /ou curiethérapie
GRIGSBY ³⁴¹ (USA)	1992 60 à 86	858 Stade I	11% (94)		SSR 5 ans P- = 92% P+ = 56% p < 0.0001	Curie pré-op +/- RTE post Op Gros effectif mais sur 26 ans
ITO ³⁴² Japon	1992	83 48 T1 18 T2 8 T3 7 T4	11% (9)		P- meilleur pronostic que P+ Facteur indépendant	Effectif faible "peu de T1"
KADAR ³⁴³ (USA)	1992	269 stade I et II	12,6% (34)	5 ans	Survie à 5 ans dépend des autres facteurs pronostiques	Pas de notion de l'envahissement cervical
VECEK ¹⁰ ex-yougoslavie	1993	169 tous stade	11,6% (23)	5 ans	Pas de différence en fréquence de récursive et survie globale	
KENNEDY ³⁴⁴ (USA)	1993	270 stade I	5,2% (14)		SG 5 ans P+=0,67 P+ et P-=0,85 Dépend des autres facteurs pronostiques	Résultats exposés atypiquement Incidence faible
MARINO ³⁴⁵ (USA)	1995 (85 à 93)	241 Stade I clinique	14,5% 35+	39 mois M	12 carcinomatoses 7/35 cyto P+ 5/206 cyto P-	
KATO ³⁴⁶ (japon)	1995 91 à 93	115	13% (15)		Pas de récursive entre 1 et 3 ans chez cyto P+	Lavage post opératoire Effectif peu abondant Recul faible
ZUNA ³²¹ (USA)	1996 80 à 89	135 stade ?	12,6% (17)	58 mois	P+=83,3% de décès lié au cancer P-=13%	Mélange ovaire col endomètre Pas de notion de stade Présentation atypique des résultats
KASHIMURA ³¹¹ (japon)	1997 (78 à 94)	303 199 stade 1	15% (44)	59 mois M	A 5 ans stade I P+=80% P-=92% P<0,05	
EBINA ³⁴⁷ (japon)	1997	114 tous stade	35,1% (40)	5 ans	SG pas de différence	Incidence élevée
KAMASAKI (japon)	1998 90	280	17% (48)	62 mois	SG 5ans P+/P-=91/95% SSR 3 ans	

					P+/P-=90/94% P non significatif	
BENEVOLO ³⁴⁸ (Italie)	2000	182	14,8% (27)		Différence significative à 5 ans de SSR	Facteur indépendant
GU ³⁴⁹ (USA)	2000 (95 à 98)	298 tous types	10,7% (32)			Pas d'étude de survie
SAYGILI ³⁵⁰ (Turquie)	2001 (92 à 99)	97 stade 1	11,3% (11)			
LUO ³⁵¹ (japon)	2001 89à 98	115 FIGO 60 stade I 11 II 32 III 12 IV	9,6% (11)		SSR 5 ans P+/p-=45/85% SG 5 ans P+/p-=68/97%	Toute ATCD d'hysteroscopie
OBERMAIR ³⁵² (Autriche et Australie)	2001 (95 à 98)	369 Stade I Endometriode	3,5% (13)	29 mois Médian 36 mois m	SSR P+=67% P-=96% P<0,001	Taux faible de cytologie Qq curiethérapie et RTE
SONODA ¹⁵¹ (USA)	2001 (93 à 98)	367 HTA=246 HTV coelio=131	5,7% (21) HTA=7/246 HTV=14/131 P=0,003	23 mois	1 recidive/21 cyto P+ 13/246 cyto p- pas de ≠	
TAKESHIMA ³⁵³ (Japon)	2001 80 à 97	534	22,3% (119)		Groupe 1 SSR 5 ans P+/p-=98,1/100% P ns Groupe 2 SSR 5 ans P+/p- =77,3%/91,3% P=0,021 Groupe 3 P+/p-=42,9/72% P=0,01	Groupe 1 =grade 1 et stade IA ou IB Groupe 2 = grade 2 ou 3 ou stade>IB Groupe3= Maladie extrautérine Forte incidence
PREYER ³⁵⁴ (Australie)	2002 83 à 01	136 stade IIIA 15% de sarcome	27% (37)	55 mois suivi médian	OR cytologie isolé =1.3 (IC 95%= 0.7/2.7) en univarié Et 0.5 (0.1-1.2) en multivarié	Limité au stade III Pas de notion de l'envahissement cervical
KASAMATSU ³⁵⁵ (japon)	2003 90 à 98	280 tous stades	17% (48)	62 mois M	SSR 5 ans P+=90% P-=94% SG à 5 ans P+=91% p-=95%	Pas d'hysteroscopie avant. Pas de notion de l'envahissement cervical
SANTALA ³⁵⁶ (finlande)	2003	44 stade II à IV		54 mois M		Role pronostique indépendant

						Effectif faible
TEBEU ³⁵⁷ suisse	2004 (80 à 96)	331 278 stade I 53 stade III	16% (53)	Suivi sur registre	SSR 5 ans Stade I=92.3% Stade IIIA cyto seule =90.9% Stade IIIA et auteurs facteurs = 49.5%	Traitement adjuvant variable Pas de différence avec et sans RTE

Au total

Nombre d'études compilées	Nombre total patientes	Nombre total cytologie positive	Taux positive cytologie
40	10520	1277	12.1%

Cette compilation mérite quelques réserves:

- Certaines études sont issues des mêmes équipes. Certaines séries reprennent sans doute les mêmes patientes. On doit donc avoir des doublons.
- On a associé des stades différents, des sous types histologiques différents et des sarcomes dans la même étude
- On est sur une durée de presque 50 ans (1954 à 2004) avec des techniques chirurgicales, des méthodes anatomopathologiques différentes.
- On a peu de notion sur le moment de réalisation de la cytologie péritonéale pendant la chirurgie et sur les techniques anatomo-pathologiques.
- Les origines géographiques sont différentes avec des zones à faible prévalence du cancer de l'endomètre (Japon) et d'autre à forte prévalence (USA, Europe de l'ouest). La valeur et même le pourcentage de cytologie péritonéale peuvent varier.

3.3 Hétérogénéité des conclusions et des pratiques

Si on comptabilise les 44 études accordant ou n'accordant pas une valeur pronostique à la cytologie péritonéale on retrouve

Etudes favorables cytologie péritonéale	Etudes défavorables cytologies péritonéales	Neutre
24	18	2

Obermair³⁵² constatait en 2001 une inversion de la valeur pronostique de la cytologie péritonéale:

- avant 1988 et l'incorporation dans le score FIGO, le taux moyen retrouvé était de 15 à 35%.
- après 88 le taux moyen était redescendu entre 5 et 15%
- avant 1990 une grande majorité d'étude considérait la cytologie péritonéale comme facteur pronostique indépendant
- la décennie suivante a minimisé sa valeur pronostique.

Pour expliquer une partie de ces différences, on constate que les méthodes de recueil des cellules péritonéales ainsi que l'analyse cytologique sont différentes (centrifugation, coloration, usage de l'immunomarquage pour certains). Sous le terme de cytologie positive, certaines études, environ la moitié, associent les cytologies suspectes aux cytologies franchement positives ; les autres études ne dénombrent que les cytologies positives strictes.

Actuellement une tendance semble se dégager des dernières études (les plus rigoureuses, les plus gros effectifs) : une cytologie péritonéale positive en l'absence d'autres facteurs n'a pas de valeur péjorative significative (Takeshima³⁵³; Preyer³⁵⁴)

Tebeu³⁵⁷ remet même en cause sa valeur dans la classification FIGO . Certaines études trouvaient à la cytologie une valeur indépendante. Ils n'ont pas pris en compte l'envahissement cervical. Dans les stades IIIA, se trouvent des stades I ou II mais plus aucune distinction n'est faite. Ils auraient comparé ainsi des stades I et des stades II avec en plus une cytologie péritonéale.

3.4 Aspects particuliers retrouvés dans la littérature

3.4.1 Selon l'histologie

En cas de sarcome, il semble que le taux de cytologie péritonéale positive soit supérieur et sa valeur pronostique apparaît défavorable³²⁷. Mais le faible nombre de sarcomes associé au faible chiffre de cytologie impose une réserve sur cette conclusion bien qu'elle soit assez logique.

3.4.2 Pronostic et concentration en cellules malignes

Une seule étude ancienne a été retrouvée comparant le taux de ces cellules malignes avec une valeur pronostique²⁰⁵. Sur seulement 12 cytologies positives, Szpak constate que les 4 plus concentrées décèdent dans les deux ans.

Sur les 8 plus basses(moins de 1000 cellules pour 100ml), 6 n'ont eu aucune récurrence.

Cette étude est trop petite pour être crédible mais elle ouvre une voie de réflexion.

3.4.3 Pronostic et aspects des cellules malignes

En 2001, une équipe de Tokyo³⁵⁸ distingue dans 55 cytologies positives d'adénocarcinome de l'endomètre deux groupes cytologiquement distincts :

-groupe A= groupes de cellules ou cellules à bords bien définis ,bien nets

-groupe B= groupes de cellules ou cellules à bords crantés, irréguliers souvent associés à des cellules isolées.

Dans le groupe A (40 patientes), une seule a eu une récurrence à cinq ans.

Dans le groupe B (14), 7 ont eu une récurrence (p<0.001).

3.4.4 Persistance d'une cytologie péritonéale positive

Une équipe japonaise³⁵⁹ a étudié combien de temps perdurait une cytologie péritonéale positive après la chirurgie. Ils ont disposé un système d'irrigation de la cavité péritonéale chez 50 patientes avec une cytologie péritonéale. Un lavage de la cavité abdominale était réalisé avec du sérum salé. A J7 , 2 cytologies étaient encore positives set à J 14 5 étaient positives. Au total, 90% des cytologies étaient redevenues négatives. 4 sur ces 5 encore positives se trouvaient chez des patientes avec des métastases annexielles. Les auteurs ont du mal à expliquer ce lien et évoquent des métastases péritonéales occultes plus fréquentes en cas d'atteinte annexielle.

4 ENQUETE REGIONALE AUPRES DE PRATICIENS

4.1 Matériels et Méthodes

4.1.1 Le questionnaire et ses déclinaisons

Afin d'avoir un aperçu des pratiques régionales, un questionnaire a été adressé à différents praticiens de la région lorraine et du Luxembourg.

Le but était de faire un état des lieux sur la manière de recueillir, d'analyser puis d'interpréter ces cytologies péritonéales. On voulait voir s'il y avait une certaine homogénéité dans les pratiques et si le résultat d'une cytologie péritonéale modifiait la thérapeutique ultérieure.

Ce questionnaire comprenait un volet commun (cf annexe).

Dans cette partie, on insistait sur le rôle pronostique de la cytologie péritonéale et sur les propositions thérapeutiques dans trois circonstances particulières. Il ne s'agissait nullement de juger les réponses mais de voir leur évolution en fonction des résultats de la cytologie.

Ensuite, une partie était dédiée à chacune des spécialités:

-gynécologues, chirurgiens. Les questions portaient, d'abord sur la réalisation en pratique d'une cytologie péritonéale et étaient plutôt techniques.

Dans la deuxième partie, le rapport entre hystérocopie et cytologie péritonéale était évoqué. Enfin comme dans chacune des autres catégories on a demandé quelle était la conduite à tenir en cas de cytologie étiquetée du terme de « suspecte » ou « douteuse ».

-radiothérapeutes. Le questionnaire s'intéressait aux modalités de radiothérapie et de curiethérapie dans certains cas cliniques, puis sur la cytologie douteuse et une question sur la relation hystérocopie-cytologie péritonéale.

-oncologues. Il leur était demandé les différents protocoles de chimiothérapie devant certaines situations. Une dernière interrogation portait sur l'intérêt des progestatifs.

-anatomopathologistes. Ils avaient à répondre sur leur façon de traiter le liquide, sur les termes utilisés en conclusion et sur des subtilités d'interprétation.

4.1.2 Mailing et lettre de relance: les difficultés de cibler les médecins

133 courriers ont été adressés.

La liste des médecins destinataire a été établie par le biais de l'annuaire de l'ordre des médecins (version internet). On a ciblé les termes suivant sur le moteur de recherche :gynécologie-obstétrique, chirurgie générale ,chirurgie digestive avec option chirurgie néoplasique, radiothérapie, oncologie médicale et anatomopathologie.

Les départements concernés étaient la Meurthe et Moselle (54),la Meuse (55), la Moselle (57) et les Vosges (88).

Cette liste a été complétée par les noms des praticiens retrouvés lors de l'exploitation des dossiers des patientes du Centre Alexis Vautrin de 1996 à 2000.

Ce travail, décrit un peu plus tard, a permis d'ajouter environ 25 noms avec en particulier quelques praticiens luxembourgeois.

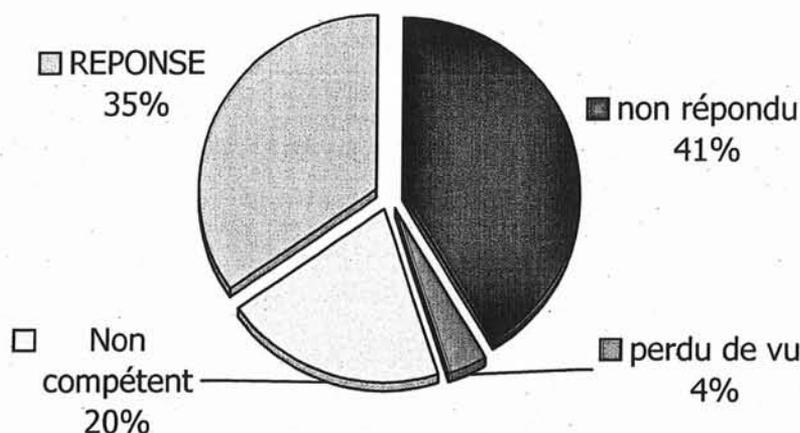
Un premier courrier a été adressé en Novembre 2003. Il comprenait une lettre d'information, le volet commun et le volet propre ainsi qu'une enveloppe timbrée pour la réponse.

Cette première étape a ainsi eu 46 réponses (positive ou négative).

Fin mai 2004, un nouveau mailing de relance a été envoyé permettant de récupérer 33 autres réponses, à la date de clôture du 14 juillet 2004.

Globalement, on a obtenu une réponse sur deux questionnaires envoyés avec un questionnaire exploitable une fois sur trois (44 sur 133).

Figure XXXI: Taux de réponse au questionnaire



27 réponses ont été retournées mais n'ont pas été comptabilisées pour absence de compétence dans ce domaine.

5 sont revenues pour mutation, déménagement, retraite du praticien. On les a qualifiées de perdu de vue.

En effet, on constate qu'il est très difficile de cibler, en particulier chez les gynécologues, ceux qui pratiquent des interventions de wertheim ou autres pour cancer de l'endomètre. Certains services entiers n'en font pas du tout. Pour les chirurgiens généralistes ou viscéralistes, le nombre de cas rencontré est souvent faible.

A titre anecdotique, un chirurgien généraliste à orientation maxillo-faciale opérait encore récemment cette pathologie. Ceci traduit toute la difficulté à établir une liste fiable et exhaustive des médecins intervenant dans le cancer de l'endomètre.

Cette difficulté peut en partie s'expliquer par l'hétérogénéité du cancer de l'endomètre et l'hétérogénéité des opérateurs concernés.

Kitchener³⁶⁰, dans un article au titre explicite: "chirurgie des cancers de l'endomètre : quel type et par qui?" insiste sur ce point. Il rappelle que traditionnellement la cancer de l'endomètre a été considéré par les gynécologues comme un cancer facile à traiter et du fait il est resté en grande partie dans la sphère gynécologique.

Pour combattre cette idée reçue, il cite tout simplement deux cas extrêmement dissemblables de cancers de l'endomètre:

-forme bien différenciée de bas grade sans infiltration du myomètre chez une femme mince en bonne santé

-tumeur adénosquameuse de haut grade infiltrant l'ensemble du myomètre chez une femme obèse âgée aux antécédents d'infarctus du myocarde.

On comprend que les situations chirurgicales et anesthésiques seront différentes pour prendre en charge ces patientes. En conséquence, certains

services vont renoncer totalement ou partiellement au traitement du cancer de l'endomètre.

Le choix des patientes pouvant être opérées dépend beaucoup de la stadification préopératoire. Reprenant 182 cas de cancer de l'endomètre, Jacques³⁶¹ constate que 8% des cancers sont diagnostiqués en post opératoires et que 15% sont sous estimés (grade, stade..)

4.2 Résultats

Caractéristiques des médecins ayant répondu au questionnaire.(cf schéma)

Le meilleur taux de réponse par spécialité revient aux radiothérapeutes avec trois quarts de réponses. Ceci peut s'expliquer par un ciblage plus précis de leur champ de compétence par organes.

La réponse des anatomo pathologiste est très faible avec seulement 4 réponses sur 26 questionnaires. Probablement, il a été beaucoup plus difficile de cibler les gens concernés par cette pathologie. De plus sur le volet commun, un seul a répondu , témoignant ainsi du caractère bien spécifique de cette spécialité qui est de poser un diagnostic cancérologique.

La démographie de ces médecins couvre l'ensemble de la région Lorraine ainsi que le Luxembourg même si certains secteurs ou Hopitaux ont peu répondu.

Figure XXXII: Réponses par spécialité

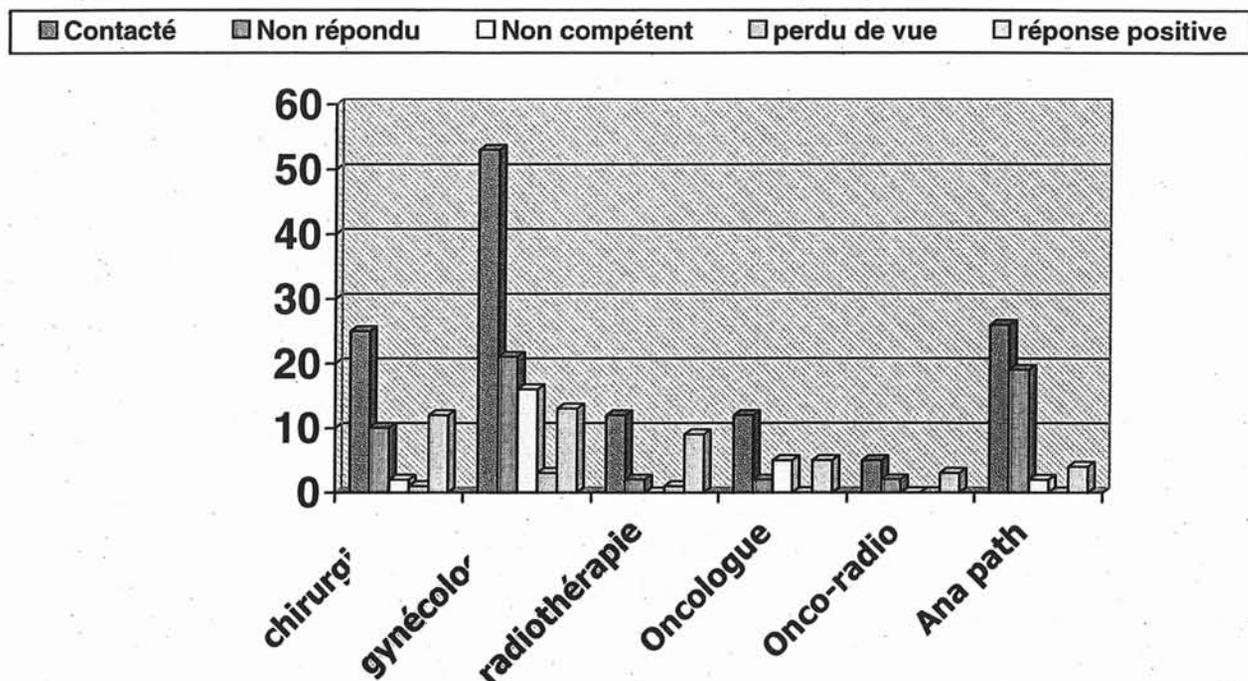
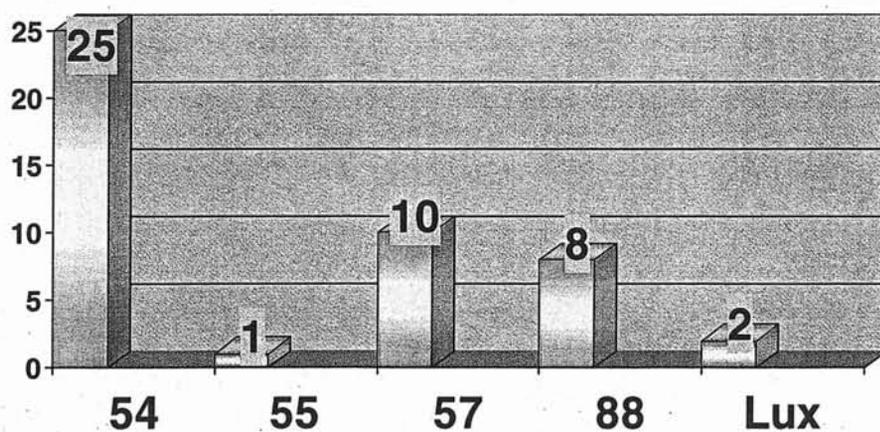


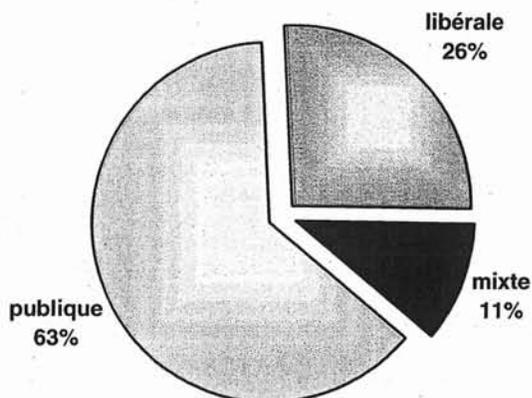
Figure XXXIII: origine géographique des réponses

Origine géographique



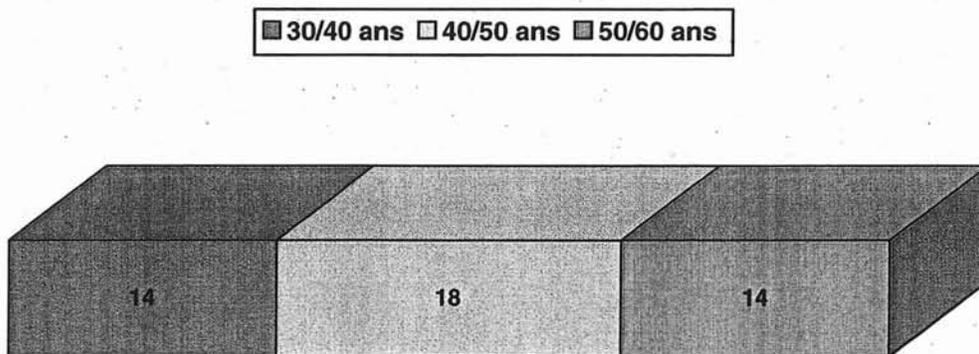
Le type d'exercice de ces médecins ayant répondu est pour les deux tiers de type public exclusif, pour un quart libéral pur. Le reste concerne une activité mixte libérale et publique.

Figure XXXIV : Type d'activité



La pyramide des ages des médecins est assez homogène, avec 14 personnes de 30 à 40 ans, 18 de 40 à 50 ans et 14 de 50 à 60 ans

Figure XXXV : Classe d'age

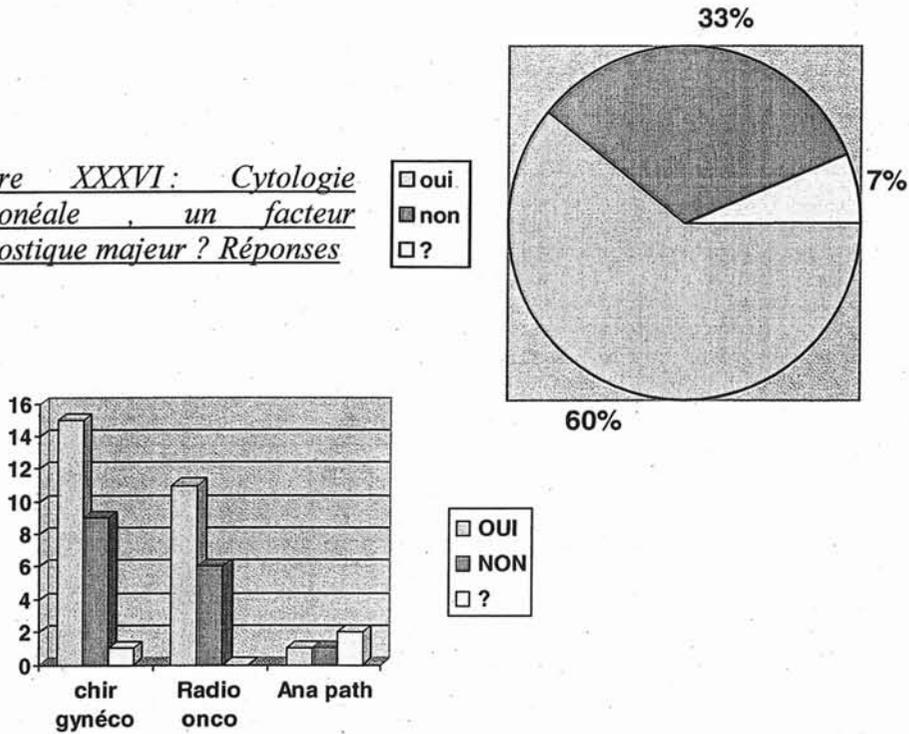


4.2.1 Interprétation du volet commun

60% des médecins considèrent que la cytologie péritonéale est un facteur pronostique majeur. Les anatomopathologistes ne se prononcent pas sur ce sujet.

Entre chirurgiens (gynécologue et chirurgien) et médecins (oncologue et radiothérapeute), les opinions sont assez proches.

Figure XXXVI: Cytologie péritonéale, un facteur pronostique majeur ? Réponses



Quand la question porte sur la valeur pronostique de la cytologie péritonéale en fonction d'autres variables (facteurs pronostiques ; sous type ou type histologique, sarcome), les résultats sont moins tranchés

La valeur de la cytologie péritonéale est-elle similaire si elle est associée à d'autres facteurs pronostiques ou si elle est isolée si associée à d'autres facteurs pronostics ou isolée ?

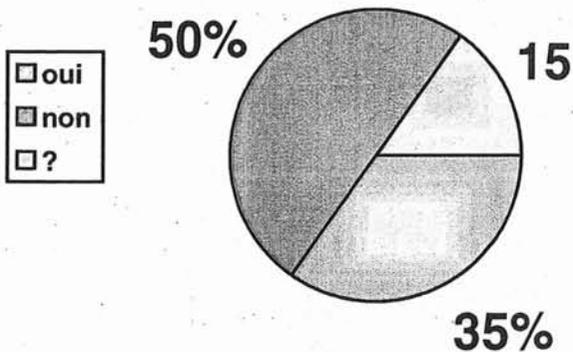


Figure XXXVII: Valeur identique de la cytologie péritonéale face à d'autres facteurs pronostiques

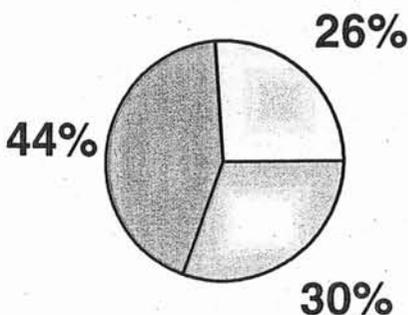


Figure XXXVIII: A t elle la même valeur dans les différents Sous type histologique d'adénocarcinome

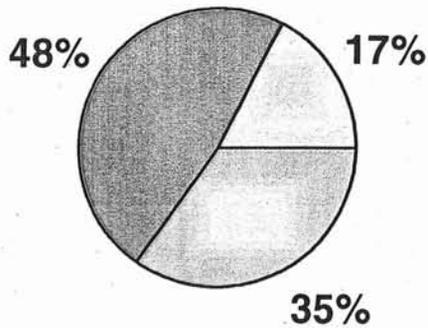


Figure XXXIX : A t elle la même valeur dans les sarcomes ?

Si on résume ces avis d'ordre général sur la cytologie péritonéale on individualise trois catégories:

-les convaincus: Comme elle est intégrée dans la classification FIGO et comme dans une partie de la littérature, le rôle et l'intérêt pronostique de la cytologie péritonéale est fort et indépendant et dépend peu des autres facteurs pronostiques.

-les septiques: Ils doutent de son intérêt pronostique comparé aux autres facteurs disponibles. Leur point de vue se rapproche d'une partie de la littérature.

Ces deux premiers avis sont numériquement équivalent (40% environ)

-les sans opinion. 1 médecin sur 5 ne sait pas trop que penser de la cytologie péritonéale.

Entre les différentes catégories de médecins nous n'avons pu mettre en évidence aucune différence en terme d'options thérapeutiques. Il n'y avait pas de spécificités de spécialités.

Face à des situations cliniques les opinions vont être très différents.

Sur réponses	46	Cytologie péritonéale positive Seule sans autres facteurs de Mauvais pronostic Stade IIIA	Cytologie péritonéale positive Associée d'autres facteurs de Mauvais pronostic Stade IIIA	à Cytologie péritonéale positive et stade Supérieur à IIIA	CAT Similaires dans les trois cas
Nb D'attitudes Thérapeutiques Différentes	22	20	18	17	6 NSPP

NSPP= Ne se prononce pas

On est surpris de voir l'abondance et la variété de solutions proposées par rapport aux référentiels existants (SOR-ONCOLOR...)

Pour 42,5% des médecins (17 sur 40 réponses), l'option thérapeutique est strictement la même dans les trois cas de figure. Ceci va permettre de situer la place de notre travail.

Le nombre de réponses différentes reflètent les hésitations et les doutes sur la valeur de la cytologie péritonéale peut être aussi une méconnaissance .

On peut penser que la tournure de la question a pu dérouter les praticiens et faire proposer des attitudes différentes.

On peut reprocher le caractère ouvert et quelque peu ambigu des trois propositions de conduite à tenir face à certaines situations trop simplistes.

De plus, on peut regretter à posteriori le fait de ne pas avoir posé une question identique sur la conduite à tenir en cas de cytologie négative.

Nous ne l'avons pas fait pour éviter d'alourdir le questionnaire car on aurait dû détailler les autres facteurs pronostics associés pour espérer une réponse sensée.

A l'inverse, on aurait pu proposer des questions plus précises de type cas cliniques. Mais pour avoir un aperçu plus large et général des pratiques, on aurait dû proposer un large éventail de cas clinique.

Enfin, la conduite à tenir spécifique en cas de cytologie péritonéale négative a été demandée dans les questionnaires spécifiques des radiothérapeutes et des oncologues.

La cytologie péritonéale mérite-t-elle d'être réalisée dans le bilan d'extension du cancer de l'endomètre?

En cas de positivité, la conduite thérapeutique ultérieure va-t-elle être modifiée ?

Par ce travail, nous essayons de faire le point sur les pratiques, puis, l'analyse d'une série de 477 patientes essaiera d'apporter des éléments de réponses.

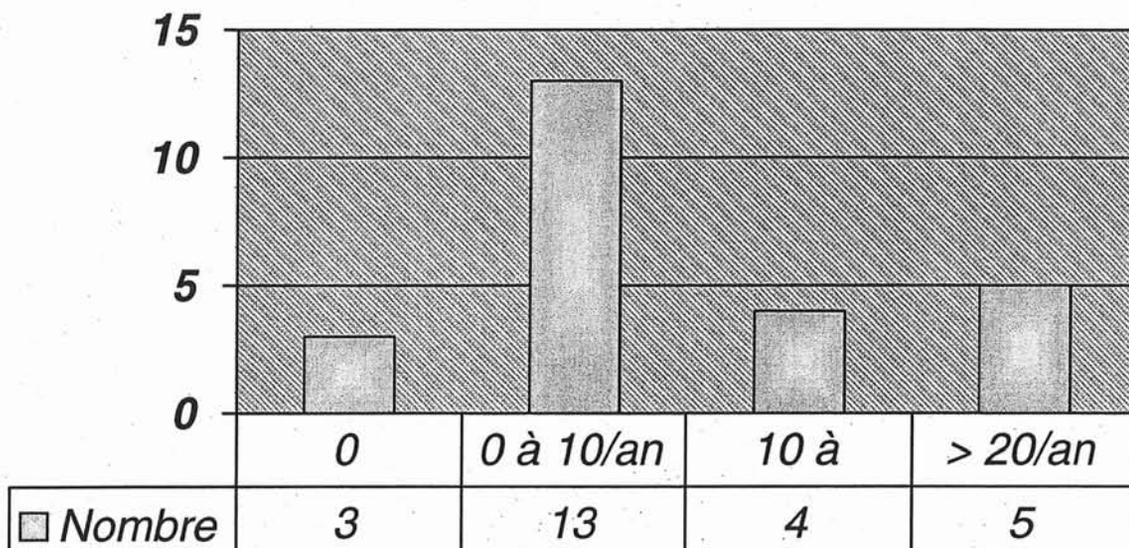
4.2.2 Questionnaire pour les chirurgiens et les gynécologues

Les opérateurs interrogés ont une expérience avouée très diverse des opérations de Wertheim. On est un peu surpris des chiffres qui paraissent surestimés. En France, sur 60 millions d'habitants, on retrouve environ 5000 cancers de l'endomètre. 90% sont opérés. Si on estime la Lorraine et ses environs à 2.5 millions d'habitants, on peut estimer à 120 Wertheim réalisées en Lorraine par an. Comme tous les praticiens n'ont pas répondu, les chiffres retrouvés sont très vraisemblablement exagérés.

Cette discordance réponses/réalité du terrain est particulièrement frappante pour le taux de réalisation de cytologie péritonéale.

Si on estime l'incidence d'unr cytologie péritonéale positive à environ 15%, cela fait tout praticien confondu entre 0 et 3 cytologies positives découvertes par an. Pour la majorité, c'est au maximum une par an puisque la cytologie est réalisée au mieux 2 fois sur 3 opérations.

Figure XL : Nombre de Wertheim réalisé par an pour cancer de l'endomètre



Des pratiques réalisées pendant le Wertheim semblent se dégager une base commune (>3/4 des opérateurs):

- Cytologie dès l'ouverture de la cavité péritonéale
- ponction seule de ce liquide si présence
- Biopsies péritonéales uniquement sur les zones suspectes
- Avant exploration de la cavité péritonéale
- rajout de liquide si absence
- pas de fixation

Les autres pratiques sont plus variées.(cf tableau)

La différence entre cytologie péritonéale et lavage péritonéal n'est pas faite une fois sur deux sur le document de liaison avec l'anatomo-pathologiste.

Tableau 14 :réponses des chirurgiens sur les pratiques chirurgicales

	OUI	NON	Indifférent Ou quelquefois	NSPP
Réalisation systématique d'une cytologie péritonéale	14 56%	4 * 16%	5 souvent 20%	2 10%
Biopsie péritoine systématique	1 4%	1 4%	22 88%	1 4%
Cytologie dès ouverture de la cavité	22 88%	1 4 %	0	2 8%
Après hémostase de la paroi	12 48%	5 20%	6 24%	2 8%
Après pose de champs protégeant la paroi	7 28%	10 40%	6 24%	2 8 %
Après exploration de la cavité péritonéale	0	18 72%	5 20%	2 8%
Patiente en Trendelenburg	8 32%	10 40%	5 20 %	2 8%
En cas de liquide ponction seule de ce liquide	22 88%	1 4 %	0	2 8%
Rajout de liquide si absent	21 84%	2 8%	0	2 8%
Brassage péritonéal	15 60%	7 28%	1 4 %	2 8%
Fixation	1(formol) 4%	21 84%	0	3 12, %
Différence cytologie/lavage	9 36%	13 52%	0	3 12%
Cytologie péritonéale peut être modifiée par hystérocopie	18 72%	6 24%	0	1 4%
Valeur identique d'une cytologie après hystérocopie	9 36%	14 56%	0	2 8 %
Raccourcissement de l'hystérocopie en Cas de suspicion de cancer	21 84%	1 4%	0	3 12 %
Contre indication de l'hystérocopie opératoire En cas de cancer	15 60%	7 28%	0	3 12 %

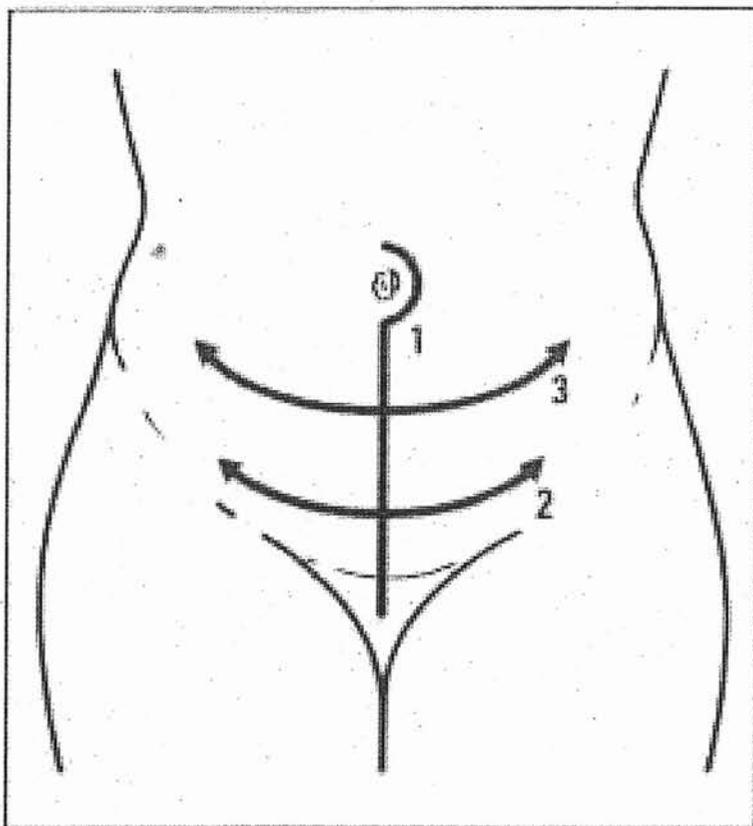
*=quelquefois

Le liquide en vue d'un lavage péritonéal n'est pas versé au même endroit par les différents praticiens.

Afin de chercher des cellules néoplasiques dans toute la cavité abdominale, il semblerait logique de le déverser sur l'ensemble de la cavité abdominale: utérus, trompes, ovaires, viscères, épiploons de façon assez douce pour récupérer un maximum de cellules suspectes sans trop décoller des cellules péritonéales normales.

Certains opérateurs, surtout les gynécologues utilisent des voies d'abord transversales (trans rectales ou Pfannenstiel) offrant une moindre accessibilité sur la cavité abdominale pour réaliser un lavage complet.

Figure XLI : Voies d'abord du pelvis



- 1.1. Différents types de laparotomie gynécologique.
1, médiane sous-ombilicale contournant l'ombilic;
2, Pfannenstiel; 3, incision transverse inter-iliaque.

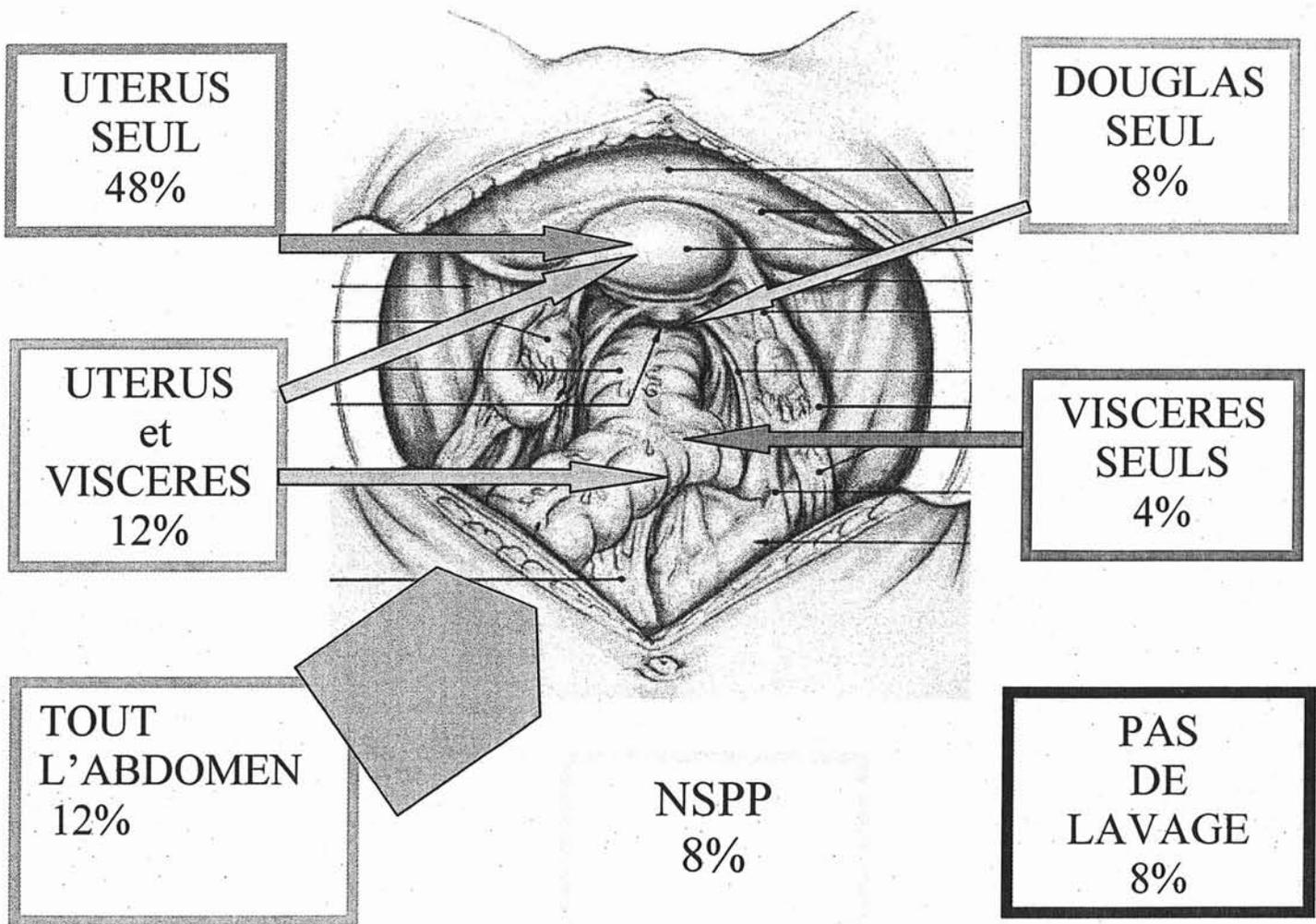


Figure XLII : Où est versé le sérum physiologique pour un lavage péritonéal ?

La quantité de liquide ajoutée est variable:

- Rien = 8% (2)
- Moins de 50cc= 36% (9)
- de 50 à 100cc= 32% (8)
- Plus de 100cc= 12% (3)
- Ne se prononce pas= 12% (3)

Le liquide est la plupart du temps déversé depuis une cupule, sans pression (72%;18 fois). Deux fois, il a été injecté sous pression depuis une seringue (8%).

Il est recueilli 12 fois à la seringue (48%), 3 fois dans une seringue puis transféré dans un pot à ECBU (12 %) et 6 fois via un sac d'aspiration (24%)

Le recueil se situe:

- dans le Douglas seul: 60% (15)
- dans le Douglas et les gouttières pariéto coliques: 16% (4)
- dans le Douglas, les gouttières pariéto coliques et sous les coupoles diaphragmatiques: 8% (2)
- NSPP: 16%(4).

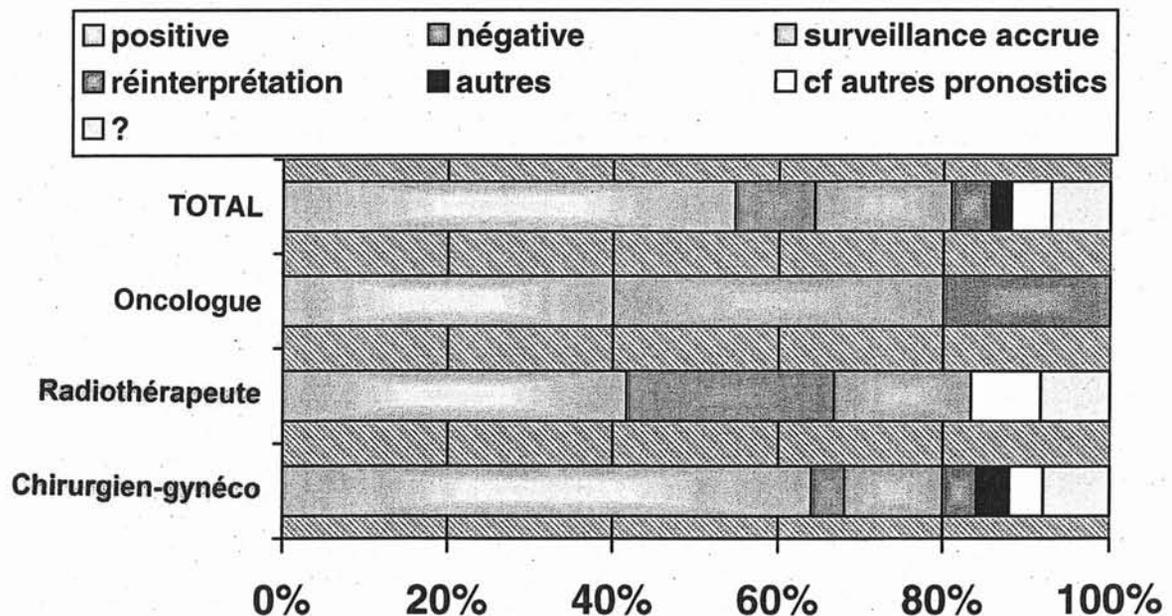
En ce qui concerne les liens hystérocopie et cytologie péritonéale, on peut dire:

- presque tous raccourcissent une hystérocopie en cas de doute sur un cancer de l'endomètre
- dans près de deux tiers des cas l'hystérocopie opératoire est considérée comme une contre-indication en cas de cancer de l'endomètre
- l'hystérocopie peut modifier pour 3/4 des opérateurs les résultats d'une cytologie péritonéale. Cependant, peu (24%) le précisent à l'anatomo-pathologiste sur le bon.
- enfin une nuance est constatée entre chirurgiens et gynécologues dans leurs craintes par rapport à l'hystérocopie. Un bon tiers des gynécologues (5 sur 13 réponses) ne pensent pas que l'hystérocopie perturbe la cytologie péritonéale; alors que chez les chirurgiens, un seul (9%) pense la même chose.

La dernière question du questionnaire adressé aux chirurgiens concernait aussi les radiothérapeutes et les oncologues.

Il s'agissait de la valeur attribuée à une cytologie étiquetée de douteuse ou suspecte. On constate que toute spécialité confondue plus d'une fois sur deux (22 /41), elle sera considérée comme positive.

Figure XLIII: Valeur donnée à une cytologie péritonéale dite suspecte ou douteuse



Autres= considérée négative si reste < IA ; positive si reste > ou = à IB

4.2.3 Questionnaire pour les radiothérapeutes

La première partie concernait l'aspect technique de leur activité.

Que la cytologie soit négative, positive isolée ou positive associée à d'autres facteurs de mauvais pronostics, les options thérapeutiques étaient très proches.

11 sur 12 proposent une radiothérapie pelvienne avec cache, 9 à 50 grays et 2 à 45 grays selon des modalités de fractionnement assez similaires.

C'est plus le statut ganglionnaire avec ou sans lymphadénectomie et les autres facteurs pronostiques qui guident l'indication d'une radiothérapie lombaire voire lombo aortique que la cytologie péritonéale.

Il n'y a pas d'indication de radiothérapie abdominale totale en raison des effets secondaires.

Autrement dit le résultat de la cytologie péritonéale ne change pas les modalités de l'irradiation. Que la cytologie soit négative ou positive, on retrouve 75% de conduite thérapeutique identique. Les autres changent leur attitude en fonction du statut ganglionnaire.

Cette attitude identique est encore plus frappante pour la curiethérapie. Dans les trois propositions cliniques, les douze médecins ont la même proposition; selon des habitudes et les moyens disponibles, 10 proposent un traitement à haut débit de dose (HDD) et 2 optent pour un traitement à bas débit de dose (BDD).

En fait, l'objectif de la curiethérapie est le contrôle local, pelvien et surtout vaginal. L'indication n'est pas tributaire des résultats de la cytologie péritonéale qui est logiquement un marqueur de récurrence péritonéale.

En conclusion de ce chapitre de radio-curiethérapie, on s'aperçoit que la cytologie péritonéale ne modifie nullement à elle seule les options thérapeutiques.

4.2.4 Questionnaire des oncologues médicaux

Les conduites à tenir sont plus nuancées et différentes.

En cas de cytologie péritonéale négative, 7 oncologues sur 8 ne voient pas l'intérêt d'une chimiothérapie. Le dernier se réserve le droit de la prescrire dans certaines formes histologiques associées à d'autres facteurs pronostiques ainsi qu'un âge jeune.

En cas de cytologie péritonéale positive seule, 2 surveillent. Cinq en fonction du contexte envisagent de faire un traitement à base de carboplatine-paclitaxel, un autre en fonction du type histologique une chimiothérapie à base de cisplatine et de adriblastine.

Enfin en cas de stade supérieur à IIIA avec cytologie positive, tous proposent une chimiothérapie.

Tableau 15: Attitude des oncologues en fonction de la cytologie péritonéale

	Cytologie négative stade <IIIA	Cytologie positive seule stade III A	Cytologie positive stade IIIA associée à d'autres facteurs pronostiques	Cytologie positive et stade > IIIA
Rien	7	2	1	0
Carboplatine-paclitaxel	Quelquefois 1	Quelquefois 2 Souvent 3	6	7
Cis platine - Adriblastine	0	Quelquefois 1 Souvent 0	1	1

Ces attitudes reflètent la valeur potentielle de la cytologie péritonéale comme marqueur de risque de carcinomatose péritonéale. Un traitement général comme une chimiothérapie peut alors avoir un intérêt. Il faut encore démontrer la valeur pronostique de la cytologie péritonéale et l'efficacité d'une chimiothérapie.

Par similitude avec le cancer de l'ovaire et les chimiothérapies intra-péritonéales, une question sur ce type de traitement était proposée. Aucun praticien n'a l'expérience de tel traitement.

Enfin, en cas de contre-indication à une chimiothérapie 3 sur 8 envisagent une hormonothérapie à base de progestatifs.

4.2.5 Questionnaire des anatomopathologistes

Le taux de réponse est faible : 4 questionnaires renvoyés sur 26 adressés, soit environ 15% de réponses.

On peut dire que parmi la façon de traiter les échantillons, les items ayant fait l'unanimité sont :

- traitement immédiat si possible
- conservation au réfrigérateur en cas de traitement immédiat impossible
- pas de pratique d'examen extemporané
- centrifugation (2500 à 3000 tour/mn ; 8 à 10mn)
- fixation selon la technique de papanicolaou
- inclusion dans paraffine en cas de matériel suffisant
- pratique de l'immunomarquage en cas de discordance entre l'aspect des cellules retrouvées dans le liquide et le cancer primitif.

Les anatomopathologistes pour conclure leur compte rendu de cytologie péritonéale répondent:

- soit présence de cellules néoplasiques
- soit absence de cellules néoplasiques,
- soit présence de cellules suspectes ou atypiques.

5 SERIE RETROSPECTIVES DU CAV de 1996 à2000

5.1 Matériels et Méthodes

Une étude rétrospective sur dossier a été réalisée. Tous les dossiers des patientes ayant consultées au CAV du 1 janvier 1996 au 31 décembre 2000 pour un cancer de l'endomètre (récidive exclue) ont été revus. Il s'agit de patientes adressées de l'extérieur avec le diagnostic pour prise en charge chirurgicale puis globale, les patientes après chirurgie pour complément de traitement, les patientes pour deuxième avis thérapeutique, les patientes récusées ailleurs pour une chirurgie première, ainsi que deux cas d'expertise.

Pour l'ensemble des patientes, un recueil des données épidémiologiques (facteurs de risque de cancer de l'endomètre, symptôme révélateur, mode diagnostique, imagerie) a été réalisé (voir feuille de données en annexe n°4).

Dans une deuxième étape, toutes les patientes non opérées ont été récusées. En effet, la cytologie péritonéale n'a pu être réalisée ni l'analyse anatomo-pathologique de la pièce opératoire. Les patientes avec une curiethérapie préopératoire ont été aussi exclues, la classification FIGO post opératoire étant modifiée.

Toutes les patientes incluses avait un compte rendu histologique et un compte rendu opératoire. Ceux ci ont été relus afin d'établir le type d'intervention chirurgicale et les données anatomo-pathologiques.

Sous le terme « hystérectomie selon Wertheim », toutes les descriptions chirurgicales avec décroisement de l'uretère et de l'artère utérine ,de section haute de l'artère utérine ont été regroupées. Il comprend systématiquement l'annexectomie

L'item « hystérectomie simple » regroupe toutes les hystérectomies intrafasciales, celles sans dissection de l'uretère et de l'artère utérine, celles avec clampage direct de ces artères utérines par une pince dites de Jean Louis Faure. Sauf cas mentionnés, il a été toujours pratiqué une annexectomie bilatérale.

D'autres types d'hystérectomie ont été retrouvées: hystérectomie sub-totale , hystérectomie avec morcellement de la pièce (Sub totale totalisée), hystérectomie vaginale seule, hystérectomie coelioassistée.

Les gestes chirurgicaux associés ont été relevés en particulier les gestes digestifs et urinaires.

Sous le terme de lymphadénectomie, ont été retenus tous les gestes de curage soit pelvien soit sous veineux soit iliaque interne soit seulement « ganglionnaire » à condition que des ganglions aient été retrouvés à l'histologie. Nous n'avons pas retenu de seuil significatif comme il est communément admis dans la littérature.

Les données anatomopathologiques ont été récupérées d'après le compte rendu anatomopathologique. Ceci a permis de déduire la classification FIGO 1989 et TNM.

Pour la valeur N de cette classification, on a isolé les patientes "microscopiquement" N positif et N négatif mais pour les patientes n'ayant pas eu de lymphadénectomie, on s'est basé sur l'imagerie (TDM ou IRM) pour différencier ceux avec ganglions suspects (supérieur ou égal à 10mm) de ceux banaux.

Les dernières nouvelles ont été recherchées jusqu'à la date du 15 juin 2004.

5.2 Description

5.2.1 La population

Au total, 477 dossiers de patientes ont été exploités.

55 patientes non opérées ont été récusées (20 pour contre indications à l'anesthésie et 35 pour maladie découverte à stade avancé et métastatique). Le suivi de cette population a constaté 41 décès.

32 patientes ont eu une curiethérapie préopératoire. Comme nous recherchions une stadification chirurgicale précise, ces dossiers ont été exclus, la curiethérapie minimisant le stade (dans deux cas on constatait une disparition du cancer à l'examen anatomopathologique).

Il reste 390 dossiers de tout type de cancer de l'endomètre et opérés en première intention

5.2.2 Données épidémiologiques

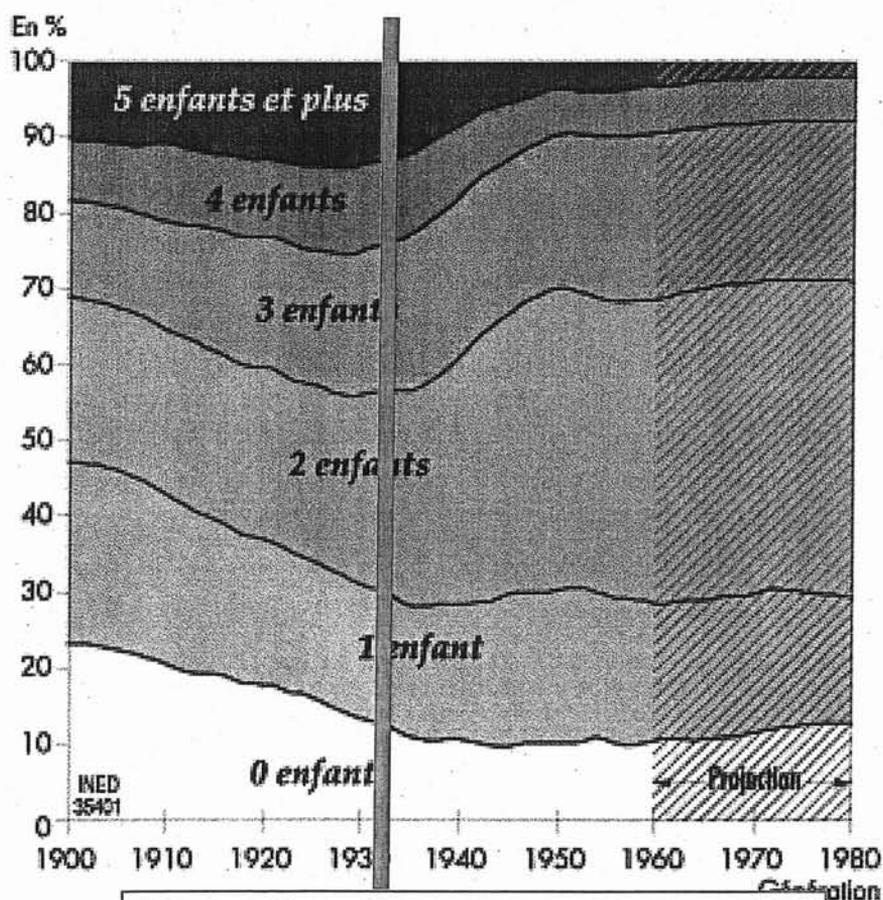
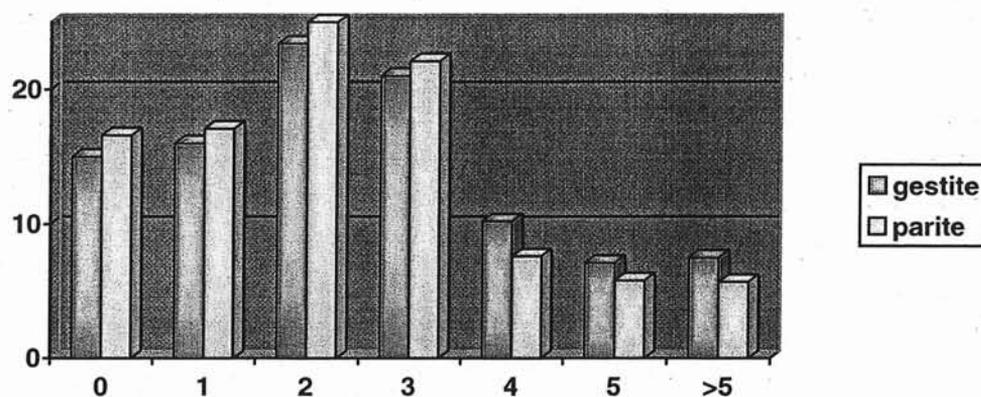
Conformément à la littérature, nous retrouvons les valeurs couramment citées. L'âge moyen est de 65 ans. Près de 90% des patientes ont plus de 50 ans au moment du diagnostic (cf graphique).

Le taux d'hypertension artérielle retrouvé est de 45%, celui du diabète de 13%. En ce qui concerne l'obésité, 29% des patientes sont retrouvés avec un index de masse corporelle supérieur à 30.

Une patiente sur 8 a eu dans ses antécédents un autre cancer.

En ce qui concerne la parité et la gestité, on retrouve des valeurs comparables la population générale pour la France.

Figure XLIV : Comparaison du nombre d'enfants par femme dans la population française³⁶² et dans notre population



Date de naissance « moyenne » pour une population âgée de 65 ans en moyenne

Tableau 16 : données épidémiologiques

Données	Nombres
Age moyen au diagnostic	65.25ans
Extrême	30/90ans
Age médian	66.30ans
Pyramide des ages	cf graphique
HTA	45%
IMC>30	29%
Diabète (DID ou DNID)	13.2%
Antécédents cardiovasculaires dont :	17%
-angor/infarctus	6.2%
-embolie pulmonaire phlébites	3.4%
-troubles du ryhtme	5%
-insuffisance cardiaque	2.9%
-AVC	0.5%
Pathologie tubaire dont :	11.3%
-ligature tubaire	5.4%
-salpingite	0.8%
-GEU	0.8%
-annexectomie (uni-bilatérale)	4.6% (4.1/0.5)
Gestité (moyenne)	2.54
Parité (moyenne)	2.32
Antécédents chirurgie abdominale dont :	39%
- appendicectomie	23.4%
- cholecystectomie	9.5%
- chirurgie de paroi	2.1%
- chirurgie colon	1.8%
- chirurgie prolapsus	4.9%
Autre cancer dont :	13.3%
- cancer digestif	3.9%
- cancer du sein	6.2%
- autre cancer gynécologique	1%
Prise de tamoxifène	4.4%

Figure XLV : Pyramide des ages de notre population

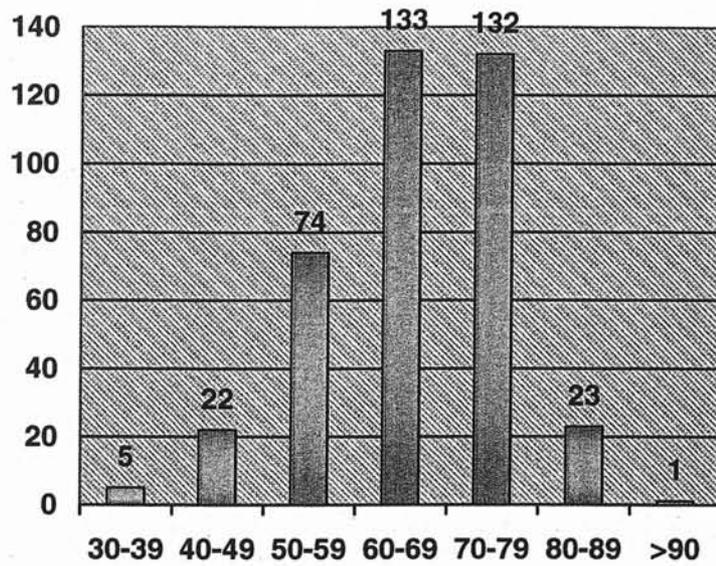
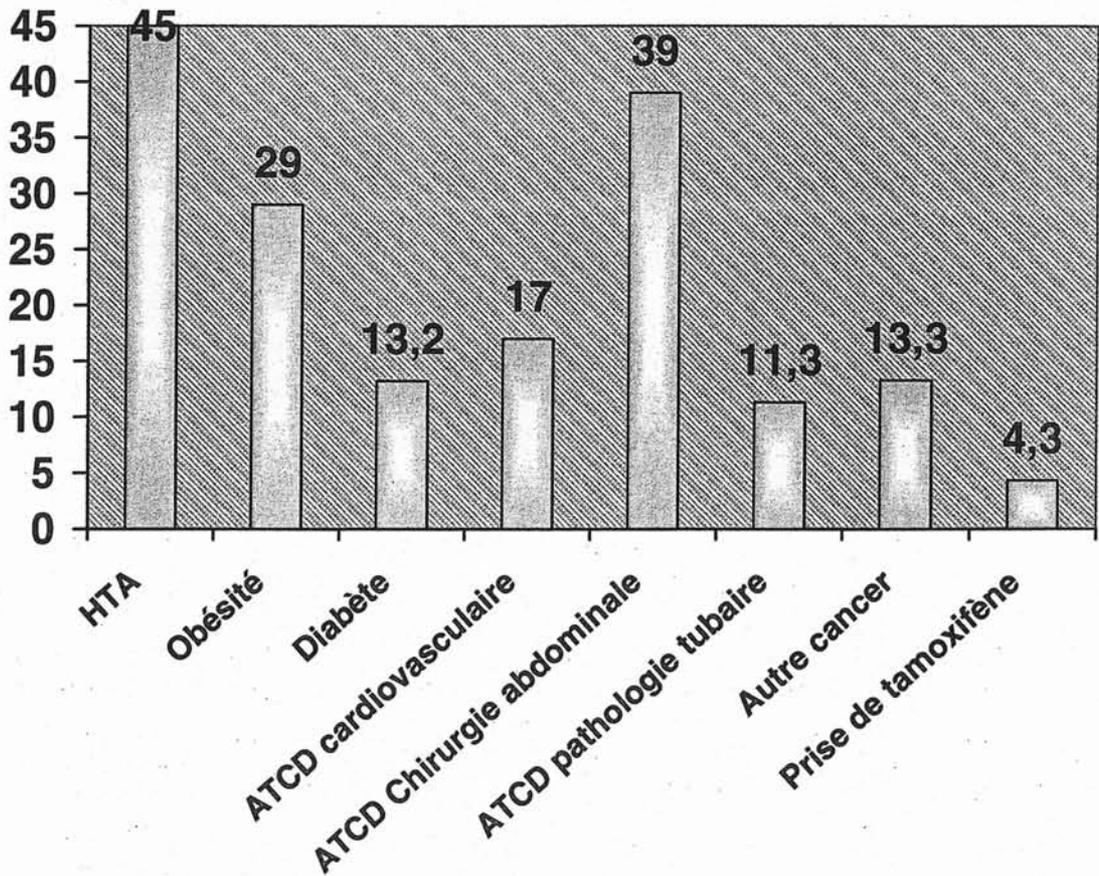


Figure XLVI : Principaux antécédents médicaux en pourcentage



La métrorragie reste le signe d'appel quasi exclusif du cancer de l'endomètre . Il est présent dans près de 90% des cancers .

Même dans une population ciblée sous surveillance (16 patientes sous tamoxifène), aucun cancer n'a été diagnostiqué par le dépistage.

La biopsie d'endomètre seule a permis de diagnostiquer 37% des cancers de l'endomètre soit 146 cancers. Nous ne connaissons pas le nombre de faux négatifs. Cet examen n'a de valeur que s'il est positif. Pour beaucoup, sa positivité a suffi et n'a pas nécessité d'autres examens invasifs :77% soit 113 sur 146 biopsies positives.

Le Gold-standard, le curetage biopsique sous anesthésie générale ou loco-régionale a été pratiqué dans 55% des cas associé une fois sur deux à une hystéroscopie.

On est surpris par le nombre important de cancer découvert sur la pièce opératoire (1 sur 8), ce qui sous entend que la démarche diagnostique a été incomplète et que le traitement chirurgical ne pouvait être correctement adapté.

Parmi les examens radiologiques, l'échographie sur les données de 200 patientes trouve une anomalie de l'endomètre dans 75% des cas.

Le scanner (sur 304 patientes) est réalisé 3 fois sur 4. Il confirme ses résultats plutôt faible sur l'endomètre avec une détection de 60% d'anomalies endométriales. Par contre, il a permis de détecter 14% d'anomalies extra utérine ; 5 cancers de l'endomètre métastatique ont été opérés : 2 fois le cancer a été découvert sur la pièce opératoire mais 3 fois les métastases étaient connues lors du bilan initial.

L'IRM est rarement réalisée sans doute en raison de ces difficultés d'accès. Il retrouve l'anomalie de l'endomètre 8 fois sur 10.

L'hystérogographie a été réalisée chez 20% des patientes. On est un peu étonné par l'importance de ce chiffre pour un examen invasif quelque peu obsolète normalement abandonné dans les années 1996 à 2000.

Tableau 17 : Signes cliniques et paracliniques

Bilan préthérapeutique	valeurs
Mode de révélation (plusieurs réponses possibles)	
-métrorragie	86.6%
-douleurs pelviennes	4.6%
-bilan systématique	2.6%
-leucorrhées	3.5%
-masse pelvienne	2.3%
-phlébite	0.8%
Mode de diagnostic (plusieurs réponses possibles)	
-biopsie endomètre	37.5%
-curetage biopsique	26.9%
-hystérocopie curetage (quelque soit le type)	27.4%
-pièce opératoire	12.6%
-autres (biopsie vagin, frottis col ou endomètre, biopsie chirurgicale)	1.2%
Echographie pelvienne (224 patientes)	
-non faite	10.7%
-normale	21.4%
-anomalie de l'endomètre	66.9%
-anomalie du paramètre	1.8%
-atteinte cervicale	0.4%
-anomalie ovaire	3.5%
Echographie endovaginale (222 patientes)	
-non faite	24.3%
-normale	16.7%
-anomalie de l'endomètre	56%
-anomalie du paramètre	1.8%
-anomalie ovaire	3.5%
Hystérogaphie (299 patientes)	
-non faite	80.6%
-normale	0.3%
-anomalie utérus	19.1%
-atteinte cervicale	0.7%
Scanner abdominopelvien (304 patientes)	
-non fait	25%
-normal	20.7%
-anomalie de l'endomètre	45.4%
-anomalie paramètre	3.4%
-anomalie ganglionnaire	3.2%
-métastases	1.6%
-ascite et/ou carcinomatose péritonéale	2.2%

IRM pelvienne (300 patientes)	
- non faite	89.3%
- normale	2.3%
- anomalie de l'endomètre	8%
- anomalie paramètre	1%

5.2.3 Représentativité sur la région lorraine

Si on considère que sur une population de 60 millions de français on dénombre 5000 cancers de l'endomètre par an environ, on en déduit que sur la région Lorraine de environ 2.3 millions d'habitants, il y en a 180 à 210 par an.

Sur la durée de 5 ans de l'étude, cela fait donc environ 900-1000 cancers. Avec notre effectif de 477 patientes, on peut estimer avoir un aperçu d'un peu moins de la moitié des cancers de l'endomètre traités en lorraine.

On peut faire deux commentaires:

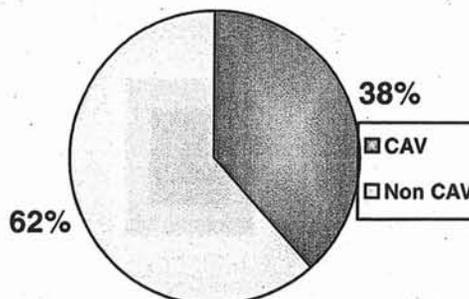
-la répartition des cancers de l'endomètre n'est pas similaire en France et nous savons qu'il existe un gradient sud-Nord avec donc une incidence supérieure en lorraine à la moyenne nationale.

-en tant que centre de référence, le centre Alexis Vautrin reçoit des pathologies plus graves ou avancées (sarcome, stade III ou IV) par rapport à des stades I traités en périphérie et qui ne nécessitent pas de traitement complémentaire.

5.2.4 Geste chirurgical

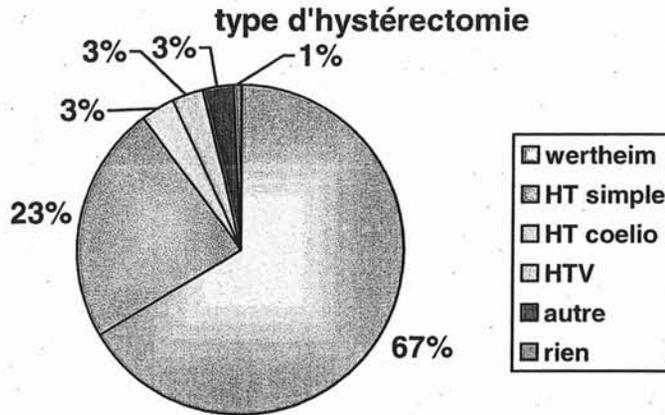
La chirurgie a eu lieu dans 38% des cas au centre Alexis Vautrin et dans 62% à l'extérieur.

Figure XLVII : Lieu de la chirurgie



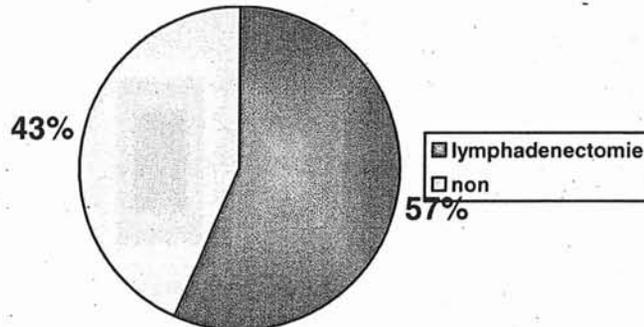
Dans près de 95% la voie d'abord a été une laparotomie abdominale. 2 fois sur 3, le chirurgien a réalisé une hystérectomie dite de Wertheim, dans 23% une hystérectomie simple intrafasciale. 6 fois, l'opérateur a réalisé une hystérectomie subtotale morcellant l'utérus pour pouvoir atteindre et enlever le col. 6 fois, Il y a eu une hystérectomie sub-totale. 2 fois, aucun geste n'a pu être réalisé devant la carcinomatose péritonéale

Figure XLVIII: Type d'hystérectomie réalisée



Dans 57%, un geste ganglionnaire iliaque a été réalisé permettant de faire un staging ganglionnaire. Au niveau aortique, un geste a rarement été réalisé (2.3%); il s'agissait principalement de picking ganglionnaire.

Figure XLIX: Part de « lymphadénectomie iliaque externe »



Rarement un geste urologique a été réalisé dans le même temps opératoire (3.6%).

Par contre, on compte plus de gestes digestifs(presque 18%), en particulier omentectomie, ce geste étant classiquement recommandé dans certaines formes agressives (séro-papillaires), gestes sur la paroi témoin à la fois des antécédents chirurgicaux digestifs et de l'obésité et appendicectomie « de rencontre ».

Dans 5% des cas, une dermolipéctomie a aussi été réalisée.

En règle générale, il s'est écoulé 1 mois entre le diagnostic histologique et le geste opératoire, avec des extrêmes de 0 jour (découverte sur pièce opératoire) et de 620 jours pour une patiente aux très lourds antécédents cardiovasculaires.

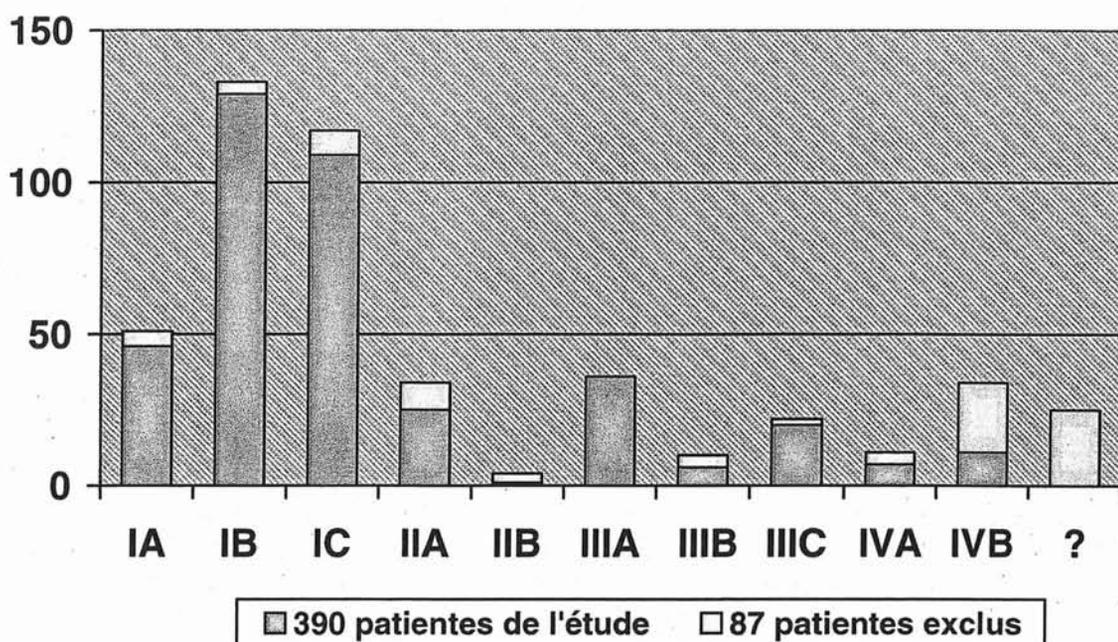
Tableau 18: Type de chirurgie

Traitement chirurgical (390 patientes)	valeurs
Chirurgie CAV	38.2%
Délai diagnostic-chirurgie :	
-Moyenne	37.6 jours
-Médiane	32 jours
-extreme	0 à 620 jours
Type de chirurgie :	
-Type Wertheim	66.3%
-Hystérectomie abdominale « simple »	23.3%
-Hystérectomie coelioassistée	3.1%
-Hystérectomie vaginale seule	3.1%
-Hystérectomie sub totale	1.3%
-Hystérectomie sub totale puis totalisée	1.8%
-Aller retour	0.8%
Lymphadénectomie iliaque	65.1%
Geste urinaire associée dont :	3.6%
-soutènement vésical	1.3%
-plaie de vessie	0.8%
-section urètre	0.5%
Geste digestif associé dont :	17.7%
-Appendicectomie	4.5%
-Omentectomie	6.1%
-Chirurgie de paroi	3.2%
-Adhésiolyse importante	2.7%
-Chirurgie grêle	1.2%
-Chirurgie recto-sigmoïdienne	1.4%
Autre chirurgie dont :	9%
-Dermolipectomie	4.9%
-Geste ganglionnaire pré-aortique	2.3%

5.2.5 Données anatomo-pathologiques

En ce qui concerne la stadification FIGO, on retrouve une écrasante majorité de stade I (73%). Sur la figure LV, nous avons ajouté les patientes exclues dans le but de voir la répartition des stades sur l'ensemble de la population. On voit que nous avons surtout exclus des formes métastatiques ou de stadification inconnue

Figure L : Répartition des stades FIGO des 477 patientes vues au CAV de 1996 à 2000



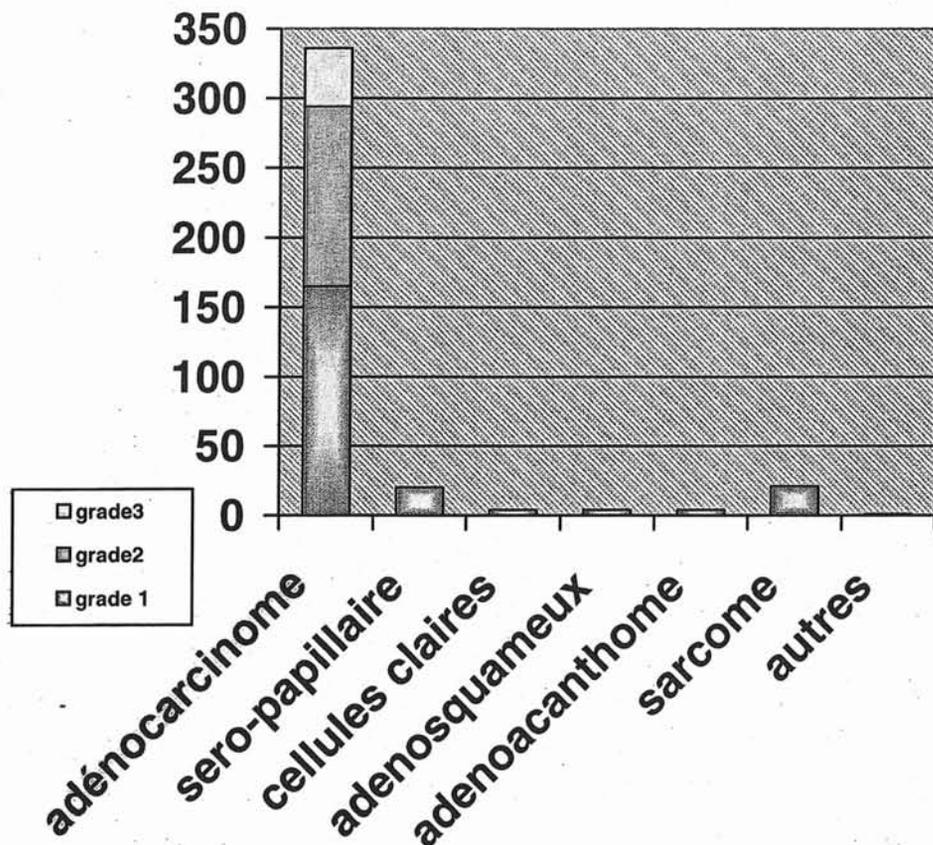
Pour les stades IIIA, au nombre de 36, on peut distinguer les IIIA histologiques avec atteinte de la séreuse ou des annexes, soit 30 patientes des IIIA cytologiques avec seulement une cytologie positive, soit 6 patientes.

L'histologie retrouve des données classiques : une très forte proportion d'adénocarcinome (85%) surtout de grade I et II, 5% de forme séro-papillaire, 5% de forme « sarcomateuses » et 5% d'autres types.

Au niveau ganglionnaire, une atteinte histologique a été retrouvée chez 14% des 221 lymphadénectomies iliaques. Si, on compare à l'imagerie, celle ci surestime très légèrement ce risque. Sur 80 scanners et IRM réalisés en l'absence de curage, on retrouve 17.5% d'images suspectes. Dans 22.5% des cas soit 89 patientes, on n'a aucune idée de l'atteinte ganglionnaire, ce qui témoigne de l'insuffisance du bilan préopératoire et de la chirurgie elle-même.

Les récepteurs hormonaux sont (conformément aux standards) rarement réalisés sauf pour les formes métastatiques.

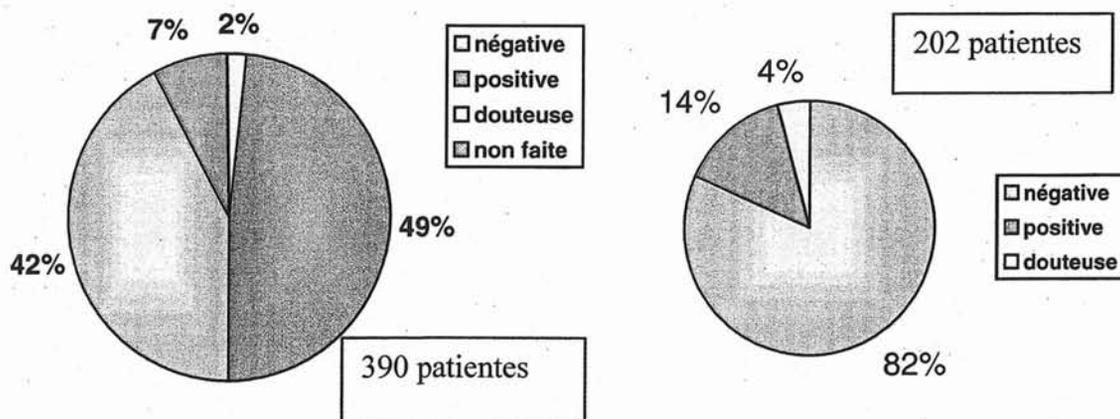
Figure LI: répartition par type histologique



Près d'une fois sur deux (49%), la cytologie péritonéale n'a pas été réalisée (188 patientes).

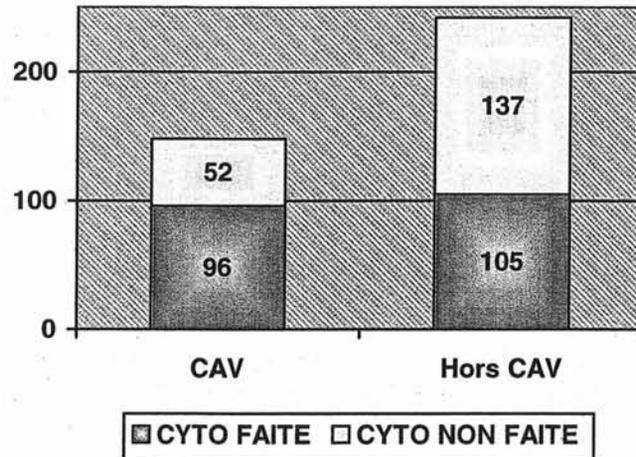
Quand, elle a été réalisée, on dénombre 165 cytologies négatives, 29 positives et 8 suspectes.

Figure LII : réalisation de la cytologie péritonéale et part de cytologie positive



En centre spécialisé,, on n'arrive toutefois qu'à 65% de réalisation de cytologie péritonéale contre 43% dans des services plus généralistes.

Figure LIII : comparaison du taux de cytologie réalisée entre centre spécialisé et centres généralistes



Si on regarde la variation par année depuis 1996 à 2000 du nombre de cytologies réalisées, on constate qu'il croit, puis stagne, depuis 1999, à 2/3 des opérations.

Figure LIV : Evolution du taux de cytologie réalisé de 1996 à 2000

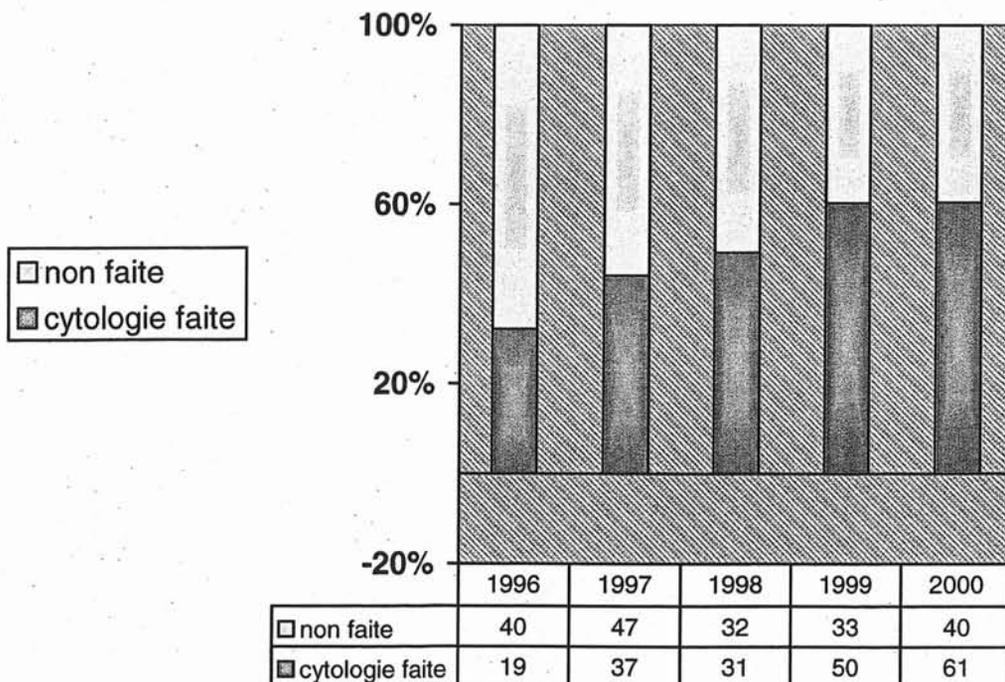


Tableau 19 : Données anatomopathologiques de nos 390 patientes

Données anatomo pathologiques	valeurs
Stadification FIGO :	
-IA	11.8%
-IB	33.1%
-IC	27.9%
-IIA	6.4%
-IIB	0.3%
-IIIB	9.2%
-IIIC	1.5%
-IIIC	5.1%
-IVA	1.8%
-IVB	2.8%
Statut ganglionnaire	48.7%
- non envahi histologiquement	16.9%
- normal au scanner/IRM	7.9%
- envahi histologiquement	3.6%
- anormal au scanner IRM	22.5%
- inconnu	
Envahissement myomètre :	
- non envahi	12.6%
- < à la moitié	39.7%
- > à la moitié	40.5%
- séreuse envahie	5.1%
- inconnu	2.1%
Type anatomo pathologique :	
- adénocarcinome grade I	42.3%
- adénocarcinome grade II	33.1%
- adénocarcinome grade III	10.8%
- séro papillaire	5.1%
- adénosquameux	1%
- à cellules claires	1%
- sarcome stromal	1.5%
- adéno acanthome	1%
- carcinosarcome	1.3%
- tumeur mixte mullérienne	1.8%
- léiomyosarcome	0.8%
- tumeur rhabdoïde	0.3%
Envahissement tubaire	7.2%
Récepteurs hormonaux	
-inconnu	94.9%
-positif	2.6%
-négatif	2.6%

5.2.6 Données thérapeutiques et suivi des patientes

Conformément à la répartition des stades de la maladie, 20% n'ont pas eu de traitement complémentaire (stade IA grade 1 et II sans atteinte isthmique) et dans près de 75% des cas on retrouve une curiethérapie associée une fois sur deux à une radiothérapie. L'hormonothérapie et la curiethérapie ont une place marginale, réservée surtout aux formes métastatiques.

Le délai de suivi moyen est de 3,5 années.

On compte 68 décès soit 17% à la fin de ce suivi dont les trois quarts sont directement imputables au cancer.

5% des patientes ont développé par la suite un deuxième cancer.

69 patientes ont eu une ou plusieurs récurrences, une moitié sous forme de métastases, un tiers sous forme de carcinomatose péritonéale.

Figure LV : formes des récurrences des cancers de l'endomètre

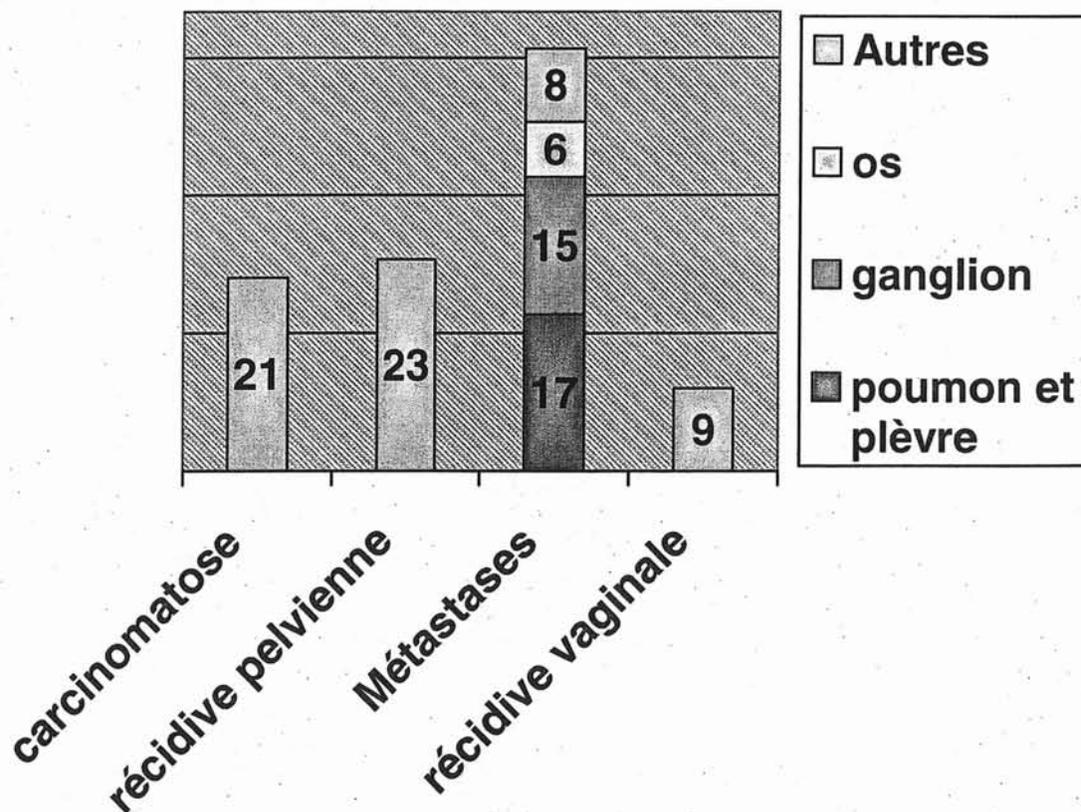


Tableau 20 : traitement et suivi des patients

Traitement et surveillance	Valeurs
Pas de traitement adjuvant	19.2%
Radiothérapie externe	3.4%
Curiethérapie	36.4%
Radiothérapie-curiethérapie	34.6%
Chimiothérapie seule	2.1%
Radio-chimiothérapie	0.6%
Chimio-curiethérapie	1.3%
Radio-chimio-curiethérapie	1.5%
Hormonothérapie	0.5%
Radio-curie-hormonothérapie	0.3%
Délai de suivi	
- Moyenne	42.9 mois
- Médian	42.6 mois
- Extrême	1 à 102 mois
- Ecart type	26.5mois
Pourcentage de décès aux dernières nouvelles	17.4%
Statut aux dernières nouvelles	
Rémission	78%
Une récurrence	16.7%
Plusieurs récurrences	1%
Evolution	3.6%
Stabilité	0.3%
Inconnu	0.5%
Autre Cancer	5.2%
Mode de récurrence (69 patientes)	
Carcinomatose péritonéale	21 (30.5%)
Récurrence pelvienne	23 (33.3%)
Récurrence vaginale	9 (13%)
Métastases (37) dont	37 (53.6%)
-poumon	12/37 (32.5%)
-ganglion sous diaphragmatique	12/37 (32.5%)
-ganglion sus diaphragmatique	3/37 (8.1%)
- os	6/37 (16.2%)
- foie	1/37 (2.7%)
-cerveau	3/37 (8.1%)
-épanchement pleural	5/37 (13.5%)
-tissus mous	4/37 (10.8%)

Cause du décès (68 patientes)	
Lié à la maladie	50 (73.5%)
Autre cause	1 (1.5%)
Inconnu	17(25%)
Morbidité du traitement	
Absente ou non retrouvée	363 (93.1%)
Décès dans le mois post opératoire	3 (0.8%)
Abscès pari	4 (1%)
Pathologie thrombo embolique	3 (0.8%)
Eventration	6 (1.5%)
Grêle radique	6 (1.5%)
Autres	5 (1.3%)

5.3 Résultats

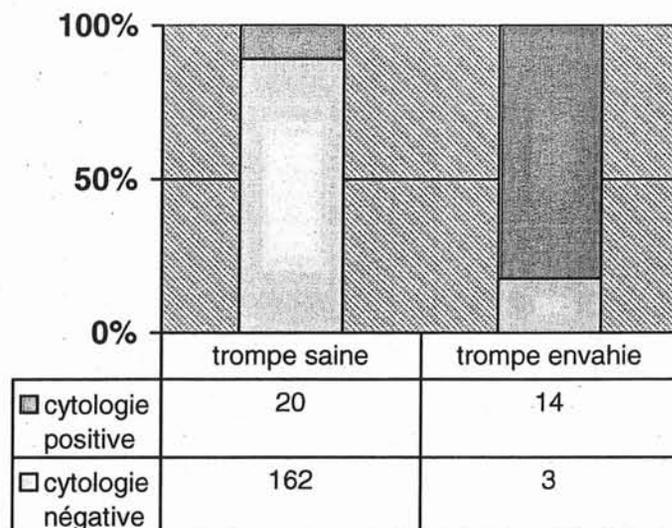
Cette partie de travail ne prend en compte que les patientes avec une cytologie exploitable soit 202 dossiers. Pour certaines variables, cette population varie légèrement selon les données disponibles. Ceci est précisé dans chaque figure correspondante.

Dans un premier temps, on va s'intéresser aux facteurs de risque associés à une cytologie péritonéale positive. Puis on essaiera de démontrer une valeur pronostique à la cytologie péritonéale.

Sous le terme cytologie péritonéale positive, nous avons regroupé, comme dans de nombreuses études, les cytologies suspectes (8) et les cytologies positives (29). Le taux de cytologie positive (CP+) est de 18.3%.

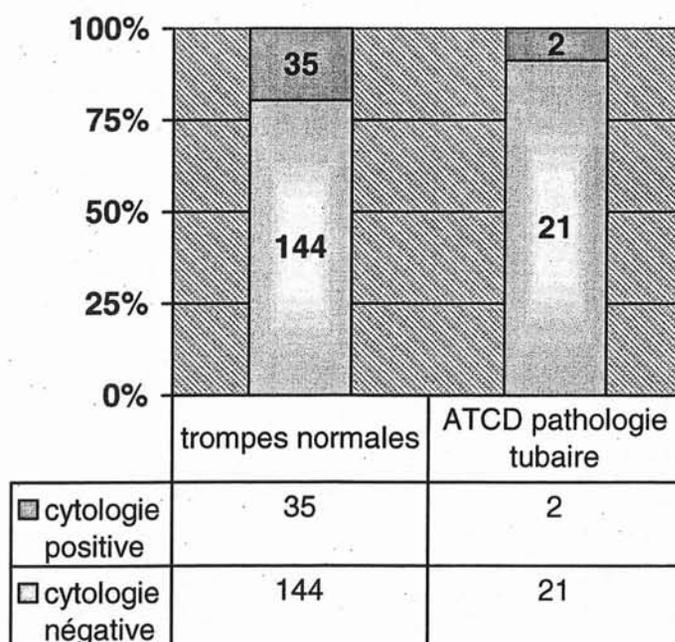
Le reflux tubaire étant classiquement donné comme la première cause de cytologie positive, il est logique de penser qu'en cas de CP+ , les trompes seront plus fréquemment envahies. 14 fois sur 17 fois, une CP+ est associée à l'atteinte tubaire, contre 20 fois sur 182 trompes saines. Cette association est significative ($p < 0.001$).

Figure LVI : Lien entre envahissement tubaire et cytologie péritonéale(199 patientes)



A l'inverse, un antécédent de pathologie tubaire devrait diminuer le risque de passage péritonéal de cellules cancéreuses. Sur les 23 antécédents tubaires, 2 cytologies sont retrouvées positives contre 35 CP+ chez 144 trompes supposées saines. Cette différence n'est pas significative. On peut objecter que sur les deux CP+ en cas d'antécédents tubaires, on retrouve une cytologie douteuse dans un cas de ligature tubaire et une cytologie positive dans un cas d'antécédent de salpingite.

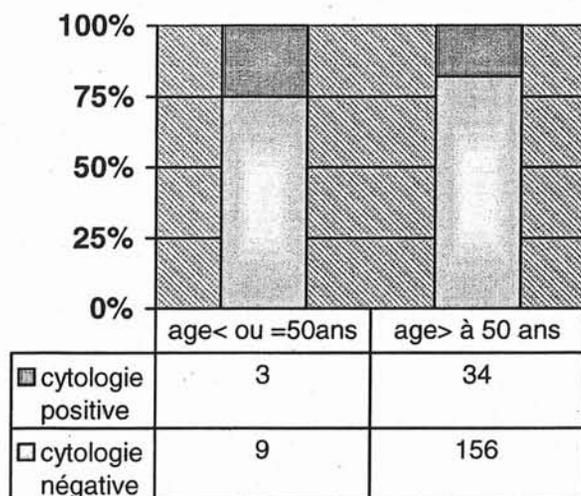
Figure LVII : relation entre antécédents tubaires et cytologie péritonéales(198 patientes)



P=0.54 NS au test exact de Fisher

Précédemment, la littérature indiquait qu'il existait trois fois plus de cytologie péritonéale positive chez les femmes non ménopausées. Ne disposant pas de cette constante, nous l'approchons par la notion d'âge inférieur ou supérieur à 50 ans..

Figure LVIII : Relation age cytologie péritonéale

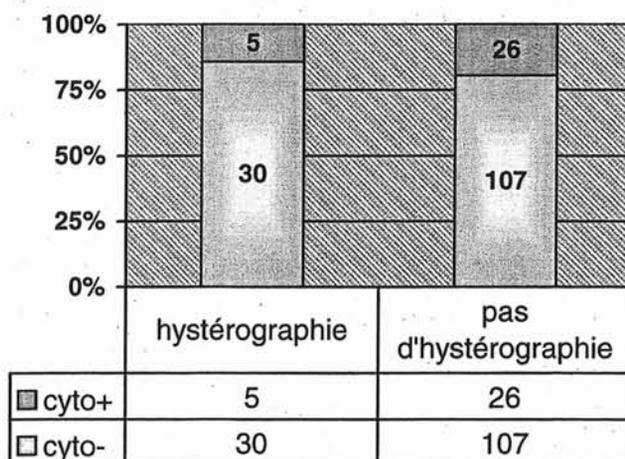


P=0.463 NS au test exact de Fisher

Nous avons comparé le taux de CP+ chez les patientes de plus de 50 ans (34 CP+/190). à celui des les patientes de 50 ans et moins (3 CP+/12). Aucune différence significative n'a été retrouvée mais l'effectif dans le deuxième groupe est faible.

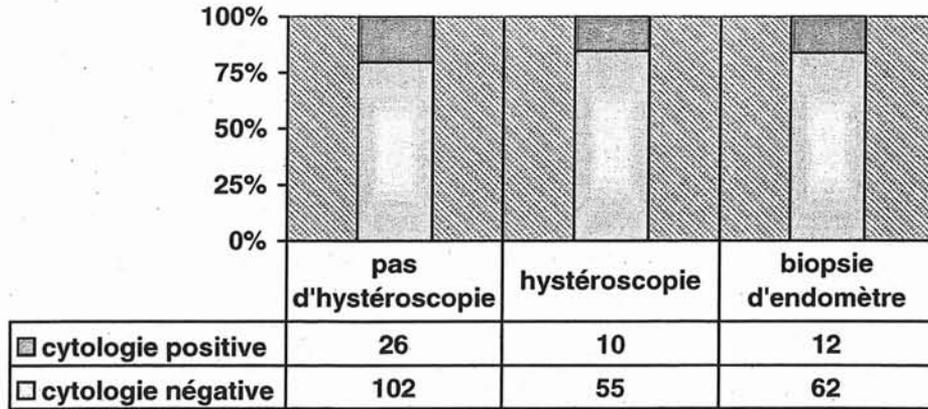
Tous les gestes intra utérins pouvant induire un reflux tubaire peuvent gonfler le taux de cytologie positive. Que ce soit pour l'hystérogaphie, comme pour l'hystérocopie aucun de ces examens n'a entraîné un excès de CP+.

Figure LIX : Relation hystérogaphie cytologie péritonéale (168 patientes)



P=0.626 non significatif au test exact de Fisher

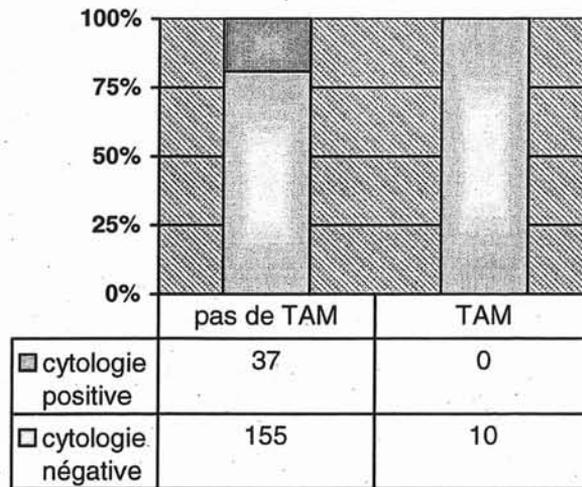
Figure LX: Lien hystérocopie , biopsie et cytologie péritonéale (193 patientes)



p= non significatif au test exact de Fisher

Les cancers sous tamoxifène sont réputés de bon pronostic, avec des stades et des grades peu importants. Sur les 10 patientes sous tamoxifène, aucune CP+ n'était retrouvée. Les 37 CP+ étaient toutes retrouvées chez des patients sans tamoxifène. Cependant en raison d'un effectif faible, cette différence n'est pas significative (p=0.213)

Figure LXI : Relation entre tamoxifène et cytologie péritonéale (202 patientes)



P=0.213 NS au test exact de Fisher

En fait, c'est plus le lien entre types histologiques et cytologie péritonéal que nous cherchons à montrer puisque la prise de tamoxifène « induit » surtout des lésions de bon pronostic.

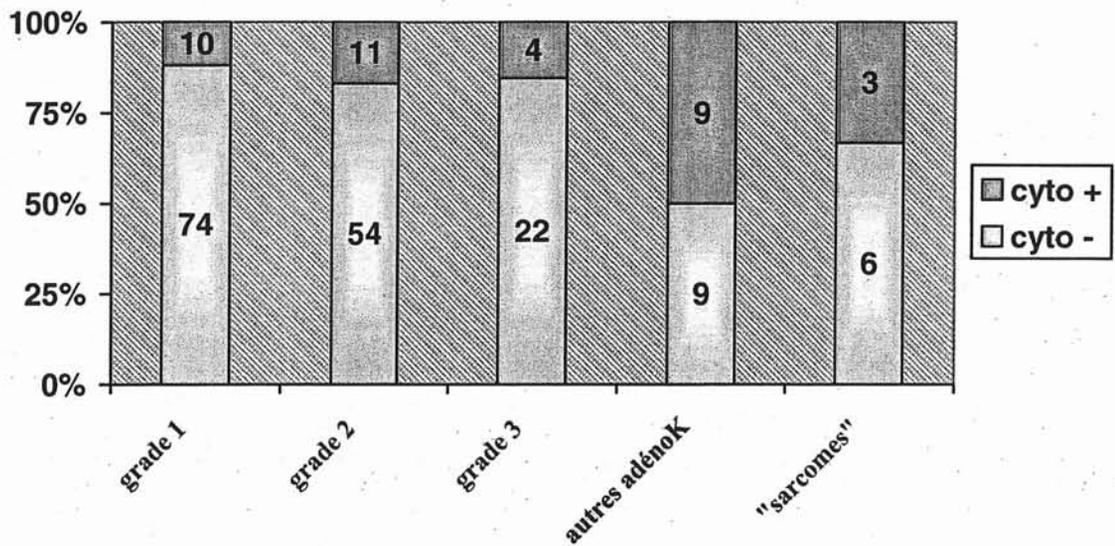
Nous avons regroupés en cinq catégories les types histologiques :

- adénocarcinomes de grade 1
- adénocarcinomes de grade 2

- adénocarcinomes de grade 3
- autres adénocarcinomes (séro-papillaires, adéno-acanthome, cellules claires)
- formes « sarcomateuses » : carcinosarcome, sarcome stromal, tumeur mixte mullérienne, leiomyosarcome

Le taux de CP+ est significativement supérieur dans les groupes autres adénocarcinomes et sarcomes par rapport aux adénocarcinomes de grade 1 à 3. Le taux de CP dépasse les 40% pour ces formes de plus mauvais pronostics.

Figure LXII : Liens types histologiques et cytologies péritonéales (202 patientes)



	Cytologie négative	Cytologie positive	Total
Adénocarcinome endométrioïde de grade 1	74	10	84
Adénocarcinome endométrioïde de grade 2	54	11	65
Adénocarcinome endométrioïde de grade 3	22	4	26
Autres adénocarcinomes*	9	9	18
Type Sarcomes**	6	3	9
	165	37	202 patientes

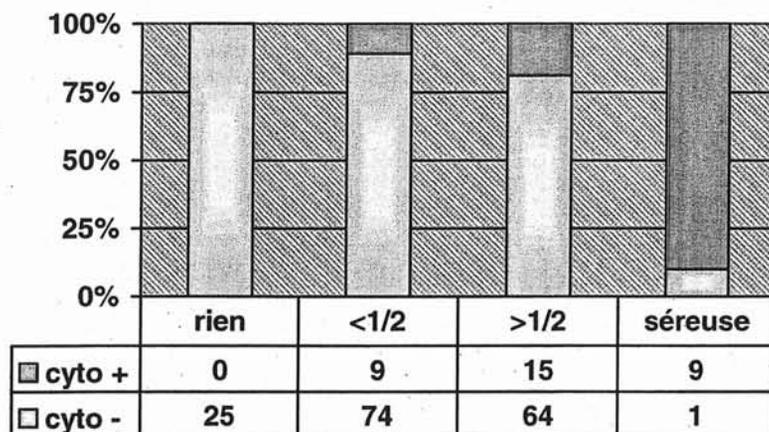
* :Adénocarcinomes à cellules claires ,forme adénosquameuses, forme séro papillaires.

** : sarcome stromal, carcinosarcome, tumeur mixte mullérienne; léiomyosarcome

P<0.01 au test du Khi deux de Pearson pour les autres adénocarcinomes et sarcomes par rapport aux endométrioïdes.

L'invasion du myomètre est aussi un facteur de mauvais pronostic. D'autre part, on peut supposer qu'avec une séreuse envahie, celle ci formant le péritoine de l'utérus, le taux de CP+ devrait être plus élevé. Effectivement ce lien est retrouvé. Sur 25 stades IA, sans envahissement du myomètre, aucune CP+ n'est retrouvée. Ce taux atteint 90% pour l'atteinte de la séreuse, avec des valeurs intermédiaires pour l'atteinte inférieure à la moitié (12%) ou supérieure à la moitié (23.5%).

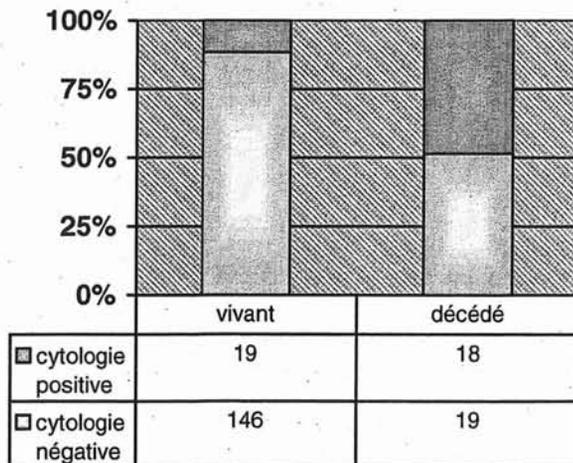
Figure LXIII : Relation cytologie péritonéale et invasion du myomètre (197 patientes)



P<0.01 au test de Khi deux de Pearson

Si on compare les taux de décès des deux populations, on pourrait croire que la CP+ est un facteur de risque de mortalité. Le taux de décès approche les 50% dans le groupe CP+ contre 11.5 % pour les cytologies négatives. (p significatif <0.001)

Figure LXIV : Relation nombre de décès et cytologie péritonéale



P<0.001 au test de Khi deux de Pearson

Or comme nous l'avons vu précédemment, le taux de cytologie positive dépend aussi des autres marqueurs de mauvais pronostic. Déjà par définition des stades FIGO, toutes les CP+ sont classées minimum stade IIIA. Autrement dit, on compare d'un côté des stades IIIA et plus à l'ensemble des autres stades.

Si on considère différents facteurs de risque (type histologique, grade, stade) de façon indépendante dans une analyse univariée, le risque relatif de décès dû au cancer de l'endomètre en cas de CP+ est de 8.7 (intervalle de confiance 95%=3.9-19.3)

Figure LXV :Analyse univariée des facteurs de risque de mortalité spécifique

	Risque relatif	Intervalle de confiance	de p*
Endométrioïde grade I	1		
Endométrioïde grade II	2.0	0.9-4.4	0.10
Endométrioïde grade III	4.0	1.6-9.8	0.002
Autres adénocarcinomes	4.2	1.7-10.6	0.003
Type « sarcome »	8.3	3.3-21	<0.001
Stade III et IV / Stade I et II	10.1	5.6-18.1	<0.001
Cytologie positive/ cytologie négative	8.7	3.9-19.3	<0.001

* modèle de Cox

Pour avoir une approche plus fine et plus proche de la réalité, il faut confronter ces facteurs de risque les uns aux autres.

D'abord, comparons les courbes de survie spécifique de ces différents facteurs de risque. On constate une certaine similitude. Ces facteurs semblent étroitement liés. La cytologie péritonéale a t elle une valeur pronostique indépendante ?

La différence de survie au test de Kaplan Meyer est significative entre cytologie péritonéale négative et CP+.

Figure LXVI : Survie spécifique en fonction de différents facteurs de risque

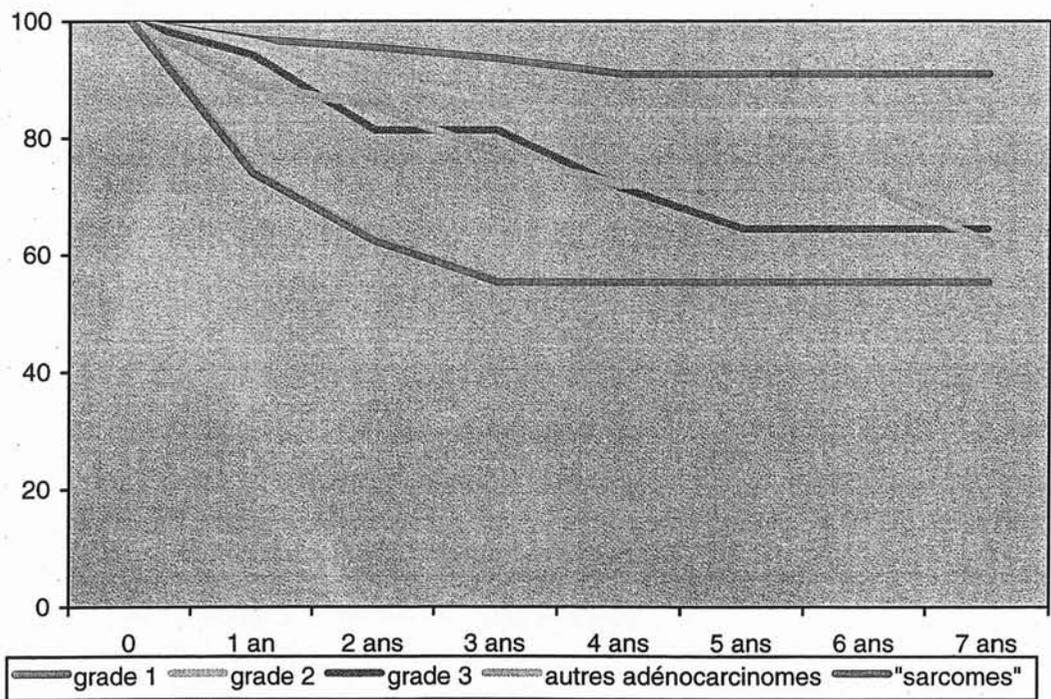
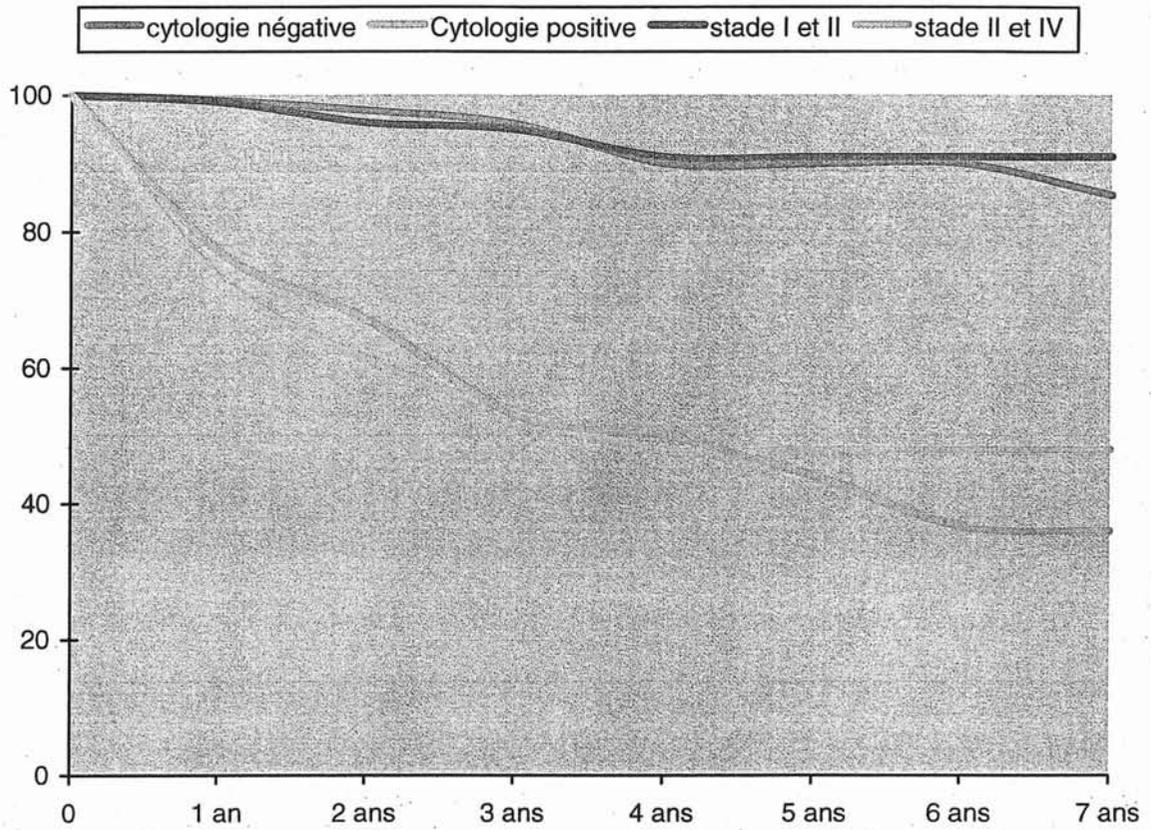


Tableau 21 : Survie spécifique en fonction de la cytologie péritonéale

	Cytologie négative		Cytologie positive	
	Taux de survie	IC 95%	Taux de survie	IC 95%
1 ans	99.3%	98-100	73.2%	58.2-88
2ans	97.8%	95.25-100	61.2%	49.3-73.1
3ans	95.8%	92.2-99.4	53.4%	34.9-71.8
4 ans	90%	83.5-96.5	48%	28.6-67.4
5 ans	90%	83.5-96.5	48%	28.6-67.4

P<0.05 au test de Kaplan Meyer

Pour proposer une réponse, il faudrait dans l'absolu comparer les stades IIIA cytologie seul sans autres facteurs aux autres stades IIIA mais surtout au stade I. En effet, sans CP+, ils seraient classés en stade I.

Mais l'effectif de notre population est trop faible (6 patientes de stade IIIA cytologique). C'est pourquoi, nous avons réalisé une étude multivariée comparant la cytologie péritonéale au stade FIGO, au grade et au type histologique.

Tableau 22 : Analyse multivariée comparant la cytologie péritonéale à d'autres facteurs pronostics.

	Risque relatif	Intervalle de confiance	p*
Endométrioïde grade I	1		
Endométrioïde grade II	0.5	0.14-1.9	0.32
Endométrioïde grade III	1.5	0.39-5.46	0.56
Autres adénocarcinomes	1.9	0.6-6.1	0.28
Stade III et IV / Stade I et II	5.3	1.9-15.3	0.002
Type « sarcome »	3.9	1.03-14.86	0.047
Cytologie positive/ cytologie négative	3.5	1.4-14.86	0.009

* modèle de Cox

Ainsi, rapportée au grade au stade FIGO et au type histologique, la cytologie péritonéale semble être un facteur de mauvais pronostic : le risque relatif de décès spécifique est de 3.5 (Intervalle de confiance 95%= 1.4-14.86).

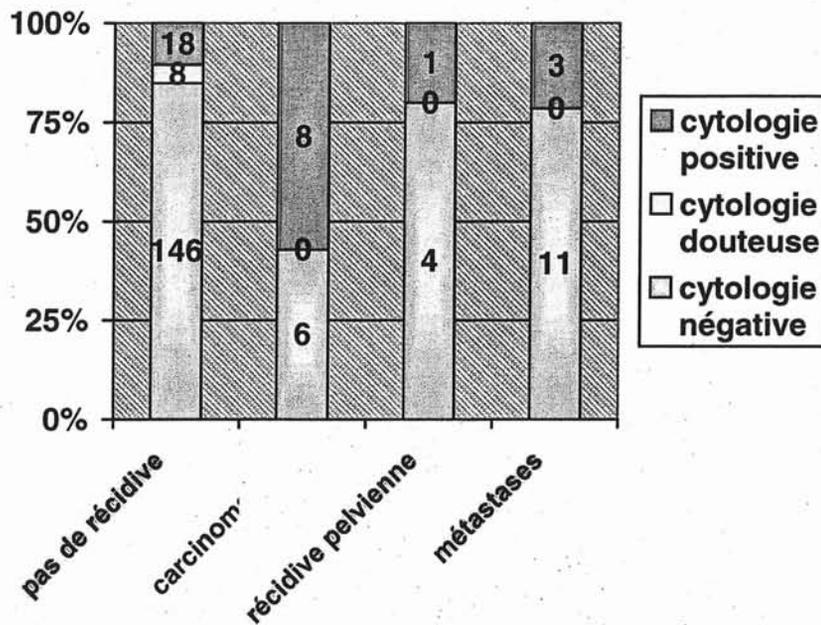
Pour avoir une objectivité maximale, il aurait fallu comparer la cytologie péritonéale à d'autres facteurs : invasion myomètre, invasion lymphatique, traitements associés. Cependant, on est confronté à un problème de puissance de test et d'effectif .

En cas de CP+, le risque principal est celui de carcinomatose péritonéale. En effet, sur les 14 carcinomatoses apparues dans le suivi, 8 avait une cytologie positive. En l'absence de carcinomatose, on retrouvait 26 CP+(dont 8 douteuses) pour 159 patientes.

Cette différence est significative: $p < 0.01$ au test du χ^2 .

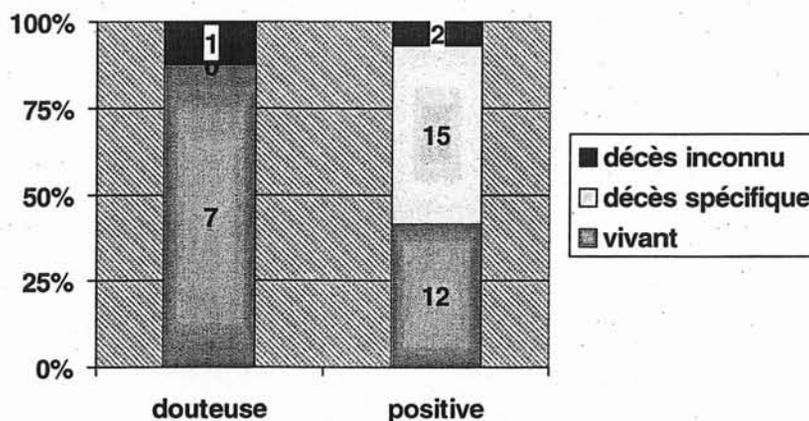
Aucun lien significatif n'a été retrouvé avec les récides pelviennes et les métastases.

Figure LXVII : Mode de récide des cytologies péritonéales positives



Quand on isole, parmi les CP+, les 8 cytologies dites douteuses on constate qu'une seule patiente est décédée dans le suivi d'une cause inconnue. Aucune de ces patientes n'avait eu de récide. En terme de survie spécifique, la différence entre cytologie seulement positive et douteuse est significative. ($p < 0.02$ au test exact de Fischer).

Figure LXVIII : Comparaison cytologie douteuse et cytologie positive vraie



D'autre part, 6 patientes sur les 8 ont eu une hystérocopie diagnostique. Parmi les cytologies négatives, 55 sur 157 avaient eu une hystérocopie. Cette différence malgré cet effectif minime est à la limite de la significativité (0.06). Cette voie mériterait d'être explorée.

Si on confronte le devenir des 29 cytologies seulement positives en fonction du traitement reçu, on constate qu'un traitement local (curiethérapie et/ou radiothérapie) ou général (local +chimiothérapie et/ou hormonothérapie) permet une meilleure survie spécifique à 2 ans par rapport à l'abstention thérapeutique. Entre les 2 façons de traiter, aucune différence n'était retrouvée.

Tableau 23 : Suivi des 37 cytologies positives

Traitement des cytologies positives	Survie spécifique à 1 an intervalle de confiance 95%	Survie spécifique à 2 ans intervalle de confiance 95%
Surveillance (7 patientes)	14.3% (0-42.3%)	14.3% (0-42.3%)
Traitement (21 patientes)	84.1% (67.6%-100%)	63.1% (39-87%)
Traitement local (6 patientes)	83.3% (53.2-100%)	83.3% (53.2-100%)
Traitement local et général (15 patientes)	83.1% (66-100%)	56.8% (27.7-86%)
Traitement local et métastastectomie (1 patiente)	NS	NS

P<0.05 au test de Kaplan Meyer entre surveillance et traitement ; non significatif entre les 2 types de traitement.

L'effectif est faible. Le délai de survie spécifique est relativement court (2 ans). Mais 80% des récurrences se passent dans les deux premières années.

D'autre part, 3 des 7 patientes sans traitement associé étaient métastatiques dès la chirurgie.

5.4 Conclusion

De cette étude on peut retenir plusieurs points :

Une cytologie péritonéale positive (CP+) est un facteur de mauvais pronostic indépendant par rapport au stade, au grade et au type histologique. Elle entraîne un excès de décès spécifique. La carcinomatose péritonéale est le principal mode de récurrence retrouvée chez ces patientes.

La fréquence de CP+ est d'environ 15%

Sur la période 1996-2000, une cytologie péritonéale a été réalisée chez un peu plus d'une patiente sur deux, avec une tendance à être moins oubliée : 2 cytologies effectuées en 1999 et 2000 sur 3 opérations.

Le reflux tubaire semble la voie quasi unique de diffusion des cellules cancéreuses vers la cavité abdominale, mais ni l'hystérocopie, ni l'hystérogographie ne semble entraîner un excès de CP+.

Le nombre de patientes avec cytologie péritonéale positive reste faible. (15% des

- Le nombre de patientes avec cytologie péritonéale positive reste faible. (15% des 4500 cancers de l'endomètre opérés en France). Pour la région Lorraine, si chaque opération comportait une cytologie péritonéale, on aurait par an 26 CP+. Pour affirmer son caractère indépendant, il faut la comparer à d'autres facteurs pronostiques que ceux déjà étudiés : invasion myomètre, atteinte ganglionnaire, invasion cervical, lymphatique, traitement reçu... Ceci pourrait se faire plus sûrement dans une étude prospective.

6 PROPOSITION D'UN PROTOCOLE MULTICENTRIQUE

6.1 Pourquoi un protocole ?

Au terme de ce travail (revue de littérature; étude rétrospective ; questionnaire auprès des médecins), trop d'incertitudes persistent sur le rôle de la cytologie péritonéale. Il existe trop de facteurs confondants, de différence, de biais possible. En pratique, les différences d'option thérapeutique semblent minimes. La faiblesse du taux de CP+ associée à un cancer plutôt de bon pronostic explique une partie des difficultés rencontrées.

Pour espérer apprécier la valeur d'une CP+ et répondre aux questions suivantes, une étude en plusieurs étapes semble nécessaire:

1. Que signifie le terme cytologie péritonéale ? Comment la réaliser et comment l'analyser ?
2. La cytologie péritonéale a-t-elle une valeur pronostique indépendante ?
3. Quelle est la puissance d'une CP+ en comparaison des autres facteurs de risque ?
4. Une CP+ nécessite-t-elle un traitement particulier ?
5. Si on démontre cette valeur pronostique péjorative, quel traitement permet d'améliorer la survie (sans maladie ou globale) ou la qualité de vie de ces patientes ?

Pour se donner le maximum de chance de répondre à ces questions, un nombre important de cancers de l'endomètre est nécessaire. Seule une étude multicentrique peut inclure le nombre nécessaire de patientes. Il paraît assez logique de s'appuyer sur des structures existantes pour pouvoir recruter.

Cette étude nécessite de valider une étape avant de passer à la suivante. Elle s'intègre dans le contrôle de qualité nécessaire en chirurgie oncologique. Le premier objectif va tenter d'homogénéiser les pratiques chirurgicales et cytologiques et d'évaluer les antécédents. Une fois ce protocole validé, on étudiera le devenir de ces patientes en particulier les récidives péritonéales, l'évolution métastatique, la survie sans récurrence et la survie globale.

Afin de simplifier la procédure, on ne considérera dans un premier temps

que les laparotomies. La coelioscopie semble plutôt réalisée dans des petits stades et elle nécessite une technicité et un entraînement.

6.2 Etape 1 : Faire une cytologie, l'analyser et suivre les patientes

Elle vise à répondre aux trois premières questions précédemment posées.

6.2.1 Titre

PROTOCOLE CYTOLOGIE PERITONEALE DANS LES CANCERS DE L'ENDOMETRE : Chirurgie

Etude multicentrique prospective incluant les cancers de l'endomètre opérés avec standardisation des pratiques chirurgicales et anatomo-pathologiques. Etude des facteurs de risque, de l'incidence du devenir des patientes avec une cytologie péritonéale positive (CP+) par rapport aux cytologies péritonéales négatives (CP-)

6.2.2 Objectifs

Objectifs	Critères d'évaluation
<u>Objectifs primaires</u>	
Homogénéisation des pratiques chirurgicales et cytologiques	Taux de suivi de la procédure Chirurgicale Taux de réalisation de la cytologie péritonéale
Valeur pronostique d'une CP+ comparée aux autres facteurs de risque	Analyse multivariée du risque relatif de récidives et de décès spécifiques Courbe de survie sans récidive, survie globale, survie spécifique.
<u>Objectifs secondaires</u>	
Facteurs influençant l'incidence les CP+ : ménopause, antécédents tubaires, gestité, hystéroscopie...	Comparaison des incidences de ces antécédents entre CP+ et CP-

Mode de récurrence en cas de CP+	Incidence de la récurrence ganglionnaire, de métastases, de carcinomatose, de récurrence pelvienne et vaginale par rapport aux cytologies négatives.
Intérêt d'une ligature tubaire peropératoire	Comparaison des taux de cytologie en début et fin d'opération en cas de ligature et de non ligature tubaire.
Valeur de la concentration de cellules néoplasiques dans le liquide péritonéal	Taux de récurrence en fonction de la concentration de la cytologie péritonéale.

6.2.3 Modalités pratiques

Consentement éclairé écrit de la patiente
 Score ASA inférieur à III avec espérance de vie estimée supérieure à 5 ans.
 Absence de contre-indications à l'anesthésie générale.
 Absence de métastases décelées à l'imagerie.

6.2.3.1 En préopératoire

Recueil des antécédents personnels des patientes en particulier : poids, taille, score ASA, tension au repos, traitement pris, gestité, parité, antécédents chirurgicaux digestifs ; antécédents gynécologiques (infection, endométriose, salpingite, salpingectomie, stérilité, PMA, grossesse extra utérine, ligature tubaire, ménopause, âge de la ménopause, THS.), autre cancer et prise de tamoxifène, antécédent d'irradiation pelvienne.

Mode de révélation du cancer
 Délai depuis la première consultation jusqu'à l'opération
 Délai des premiers symptômes jusqu'à l'opération
 Modalités du diagnostic histologique: biopsie, curetage...

Antécédents d'hystérocopie datant de moins de trois mois,
 En préciser les modalités et récupérer le compte rendu

Bilan radiologique : IRM ou TDM pour évaluer l'atteinte ganglionnaire et à la recherche de métastases.

6.2.3.2 En per opératoire

Laparotomie médiane avec hémostase soigneuse de la paroi

Si obésité importante, dermolipectomie possible.

Patiente à plat.

Cytologie péritonéale dès l'ouverture de la cavité péritonéale par aspiration du liquide dans le douglas.

Si absence de liquide, environ 100cc de sérum physiologique versés sur l'ensemble de l'abdomen (utérus, viscères, épiploon) brassage doux et recueil du maximum de liquide au niveau du Douglas.

Le liquide est recueilli dans un flacon ou sac stérile, sans fixation et transporté en moins de 30mn au laboratoire d'anatomopathologie pour traitement. Si délai impossible à respecter, conservation au réfrigérateur.

Exploration de la cavité péritonéale avec biopsies en cas de lésions suspectes.

Si adhésiolyse nécessaire, préciser le site et l'importance.

Après randomisation (mode à préciser)

Clampage ou non des trompes afin d'évaluer l'intérêt ou non de ce geste

Réalisation d'une hystérectomie totale élargie avec décroisement de l'artère utérine avec l'uretère, avec ligature à son origine du pédicule utérin

Annexectomie bilatérale

Pas de morcellement utérin.

A l'ablation de la pièce opératoire, protection du champ opératoire afin d'éviter une extériorisation de sang et de tumeur par le col. Si cela arrive, le préciser dans le compte rendu opératoire.

Fermeture de la tranche vaginale et hémostase

Lavage péritonéal et recueil dans le douglas pour analyse.

Ce prélèvement sera nommée cytologie post opératoire.

Lymphadénectomie iliaque sous veineuse bilatérale.

Si lésions macroscopiques, chirurgie de réduction tumorale maximale.

Préciser le résidu éventuel post opératoire.

Drainage selon habitudes

Fermeture

6.2.3.3 Analyse anatomo-pathologique

6.2.3.3.1 Pièce opératoire : selon protocole proposé dans les SOR

Figure LXIX : le compte rendu anatomopathologique d'un cancer de l'endomètre.

Utérus			
Utérus	Poids (sans les annexes) :		
	Dimension :		
Tumeur	Taille (en centimètres) :		
La tumeur envahit-elle l'endocol ?	Oui	Non	
Si oui	<input type="text" value="Atteinte du revêtement"/>	<input type="text" value="Atteinte du chorion"/>	
Invasion du myomètre ?	Oui	Non	
Si oui	<input type="text" value="< 50 % infiltration du myomètre"/>	<input type="text" value="> 50 % infiltration du myomètre"/>	
Épaisseur totale du myomètre (en millimètres) :			
Profondeur de l'invasion (en millimètres) :			
Distance minimale de la tumeur à la séreuse (en millimètres) :			
Les paramètres			
Emboles	Oui	Non	
Les ovaires			
Ovaire droit	Normal	Anormal	
Ovaire gauche	Normal	Anormal	
Trompe droite	Normale	Anormale	
Trompe gauche	Normale	Anormale	
Les ganglions lymphatiques			
<i>Pelviens</i>			
	• iliaques externes	• obturateurs	• interiliaques
<i>Lombo-aortiques</i>			
<i>Inguinaux</i>			
Autres			
<i>À droite :</i>			
Nombre :	Métastase ou non	<i>Si oui :</i>	
		Taille de la métastase :	
		Rupture capsulaire	Oui Non
<i>À gauche :</i>			
Nombre :	Métastase ou non	<i>Si oui :</i>	
		Taille de la métastase :	
		Rupture capsulaire	Oui Non
Schéma de la pièce opératoire :			

6.2.3.3.2 Analyse Cytologie péritonéale

Limiter au minimum les délais de transport

Examen macroscopique.

Centrifugation à 1500 tours 10mn

Confection de frottis à partir du culot : 2 à 4 lames.

Cyto-centrifugation si faible cellularité en cas d'absence de culot cellulaire (environ: 600 à 850 tours pendant 5 minutes)

Si concentration cellulaire importante inclusion dans un bloc de paraffine.

Fixation moins de 1 mn après la fin de l'étape précédente

A l'air pour une coloration de May Grünwald Giemsa.

Avec laque pour coloration de Papanicolaou
A l'air pour congélation à -20° pour immunomarquage.
Comptage des cellules néoplasiques par champs au microscope
Description de l'aspect de ces cellules néoplasiques : isolées, bords irréguliers ou bien défini, en placard effiloché ou à bords nets.
En cas de doute sur l'origine des cellules présentes, immuno-marquage avec utilisation de MOC31, récepteurs oestrogènes et progestérone , L5/L6.

En conclusion, le liquide sera classé de :

- présence de cellules néoplasique
- absence de cellule néoplasiques
- présence de cellules douteuses

Pour le liquide de cytologie post -opératoire, une analyse similaire sera pratiquée.

6.2.4 Interprétation de l'étude

Après analyse de la pièce opératoire du cancer de l'endomètre, on se retrouve en pratique dans l'une des quatre situations suivantes :

- Cytologie négative : Le traitement adjuvant sera fonction des autres marqueurs pronostiques.
- Stade IIIA par CP+ seule et sans autre facteur pronostique péjoratif.
Le pronostic de ce groupe que l'on nommera IIIA1 n'est pas clair. La littérature penche plutôt vers une faible valeur à accorder à cette cytologie isolée. Doit-on se contenter de surveiller ou doit on proposer un traitement complémentaire ?
- Stade III A associé à d'autres facteurs pronostiques péjoratifs (+/- atteinte de la séreuse ou annexielle). On appellera ce groupe IIIA2. Le traitement adjuvant sera indiqué en fonction de ces marqueurs.
- Stade >IIIA avec une cytologie positive. La suite du traitement sera basée sur le stade. Mais est ce que la CP+ grève encore plus le pronostic et nécessite-t-elle un traitement spécifique surtout en cas d'atteinte ganglionnaire (IIIC) ?

Les facteurs de risque retenus, outre le stade FIGO sont :

- invasion lymphatique
- invasion du myomètre
- grade
- atteinte isthmique
- type histologique
- traitement reçu

Les traitements reçus seront colligés et proposés en fonction des recommandations actuelles (SOR à préciser)

On étudiera aussi le taux de cytologie post opératoire positive en fonction du clampage tubaire.

6.2.5 Surveillance de patientes

Au moins tous les six mois les deux premières années

Consultation plus précoce si présence de symptômes

Elle est d'abord clinique.

Il comportera l'appréciation de l'état général, la recherche de signes fonctionnels, la recherche de ganglion sus-claviculaire, la palpation des seins et des aires axillaires, la palpation abdominale, l'examen de la vulve et de la région sous urétrale, l'examen du vagin, le toucher vaginal et rectal.

Puis l'examen clinique sera réalisée au moins une fois par an sauf évènements intercurrents.

Biopsie sur les zones suspectes ou cytoponction

Scanner si point d'appel.

6.2.6 Calendrier de l'étape 1.

Pour la mise en place du protocole, l'implication des différents investigateurs, la recherche des financements, l'organisation logistique et l'obtention de l'accord du CCPRBB, un délai minimum de 18 à 24 mois est nécessaire.

Une durée d'inclusion de 2 à 3 ans semble la plus logique : il faudrait inclure 500 patientes par an. Avec un taux de CP+ de 15%, un nombre minimum de 150 CP+ semble nécessaire pour apporter une forte crédibilité à ce travail. Ce calcul de puissance mérite d'être affiné.

Le suivi des patientes est de 5 ans.

Au total, cette première étape a une durée d'environ 10 ans.

6.3 Esquisse des autres étapes

La deuxième étape consiste à préciser, si une valeur pronostique péjorative est associée à une CP+

Elle sera probablement encore plus difficile à mettre en évidence : toute la difficulté dépend de la puissance du test. Une puissance élevée, c'est à dire la possibilité de distinguer une différence, nécessite un nombre très élevé de cytologie péritonéale positive . ceci est difficilement compatible avec la réalité.

Les effets secondaires du traitement proposé seront analysés et comparés à l'éventuel bénéfice recherché.

L'idéal serait de comparer de façon randomisé en double aveugle l'absence de traitement à un traitement. Les difficultés de tenir ces objectifs risquent de grever le succès de l'étude.

Parmi les thérapeutiques à tester, deux semblent se détacher :

1) Hormonothérapie par Mégestrol plus ou moins associé à du Tamoxifène. Si la valeur pronostique d'une CP+ est faible, il semble difficile de proposer un traitement lourd.(chimiothérapie). Les effets secondaires des progestatifs sont déjà suffisamment importants.(cf QS) mais semblent moindres pour le mégestrol.

L'ajout de tamoxifène risque de majorer les effets indésirables. Cependant, il augmenterait le taux de récepteurs à la progestérone favorisant l'hormonothérapie.

2) Chimiothérapie à base de Carboplatine-Paclitaxel ou de nouvelles drogues faisant référence dans le cancer de l'endomètre en cas de valeur pronostique forte. On se base sur le modèle du cancer de l'ovaire pour proposer une chimiothérapie sauf que la mortalité et le taux de récurrence de ces deux cancers gynécologiques sont dissemblables.

La survie sans récurrence et la survie globale seront retenues de la première étude et comparées aux mêmes données avec traitement adjuvant (hormonothérapie ou chimiothérapie) d'une CP+

7 CONCLUSION

Au terme de ce travail, beaucoup de questions restent sans réponse. La cytologie péritonéale est-elle un facteur pronostique ? Une réponse simple n'est pas possible. « Les deux mots les plus brefs et les plus anciens, oui et non, sont ceux qui exigent le plus de réflexion » (Pythagore)

On a réussi à mettre en évidence la diversité des modes de prélèvements, d'analyse, de taux, d'interprétation d'une cytologie péritonéale positive dans le cancer de l'endomètre, mais pas à lui conférer une valeur pronostique indépendante non critiquable. Son résultat modifie peu les attitudes thérapeutiques en comparaison à d'autres facteurs.

Pour se donner le maximum de chance de démontrer une valeur pronostique à la CP+, une étude prospective mériterait d'être effectuée. En cas d'absence de preuve, la classification FIGO devrait être remise en question ainsi que la réalisation d'une cytologie. En cas de valeur pronostique forte, un traitement doit-il être proposé ? Si oui de quel type, hormonothérapie ou chimiothérapie ?

Faut-il proposer un score thérapeutique pour pondérer ces différents facteurs de risque, et pouvoir proposer ensuite la meilleure thérapeutique adaptée ?

Le travail risque de s'abîmer sur un principal écueil : Pouvons nous regrouper suffisamment de cytologie péritonéale positive pour déterminer cette valeur pronostique, et trouver, à un traitement adjuvant, un quelconque bénéfice en terme de survie sans récurrence sans effets secondaires importants?



8 ANNEXES

Annexe 1 : Courrier médecin

Annexe 2 : Questionnaire médecin

Annexe 3 : Courrier de relance

Annexe 4 : Feuille de recueil de données

Annexe 5 : Liste des numéros de dossiers des patientes

Annexe 6 : Performance status OMS

Annexe 7 : Score ASA

GALLON François
11 Bis rue des Trois pucelles
4210 Saint Nicolas de Port
661769677
Email :gallonfrancois@voila.fr

A Nancy, le 30 Octobre 2003

Madame Monsieur, cher confrère

Je suis interne en DES de gynécologie obstétrique en dernière année, actuellement au Centre Alexis Vautrin puis à la Maternité Régionale de Nancy

A l'occasion de ma thèse, je vous remercie de me consacrer quelques minutes dans la lecture de ce courrier et de bien vouloir répondre au questionnaire ci-joint. Le sujet est : "Cytologie péritonéale dans les cancers de l'endomètre : Etat des lieux et proposition d'une étude prospective régionale. "

Actuellement la cytologie péritonéale est considérée comme un facteur pronostic. Bien qu'intégrée dans la classification FIGO depuis 1989, on dénombre des différences en terme de prélèvements, de conditionnement d'analyse, de coloration, d'interprétation... Son rôle pronostique n'est pas univoque avec des résultats contradictoires dans la littérature.

Ce questionnaire est adressé à différents intervenants de la région Lorraine dans le cancer de l'endomètre : chirurgien-gynécologue, anatomopathologiste, oncologue, radiothérapeute, d'activité libérale ou hospitalière. Il comporte un volet commun pour les quatre spécialités et une partie plus spécifique à votre activité.

Son but est de faire le point sur les pratiques en région lorraine afin de proposer une méthode plus homogène, une standardisation des pratiques pour juger de leur pertinence et de leur impact sur la patiente dans une étude prospective. A l'heure de la médecine basée sur les preuves, il est surprenant de voir le flou persister sur le rôle de la cytologie péritonéale.

Je suis à l'écoute de toutes questions, remarques, suggestions.

En vous remerciant d'avance pour le temps que vous voudrez bien me consacrer, veuillez agréer, Madame, Monsieur ,cher confrère l'expression de mes sentiments reconnaissants

GALLON François
Interne des hôpitaux de Nancy

QUESTIONNAIRE

Volet commun

Pour vous la cytologie péritonéale dans les cancers de l'endomètre :

-est un facteur pronostic indépendant et majeur

OUI NON

-est un facteur pronostic mineur

OUI NON

-a la même valeur s'il est isolé ou associé à d'autres facteurs pronostics

OUI NON

-a la même valeur pour les divers sous types histologiques (endométrioides, adénosquameux, à cellules claires...)

OUI NON

-est aussi utile dans les sarcomes de l'utérus

OUI NON

En cas de cytologie péritonéale positive isolée dans un stade IIIA (Atteinte de la séreuse et/ou des annexes et/ou cytologie péritonéale positive) sans autre facteur de mauvais pronostic, quelle attitude préconisez vous ?

- Surveillance habituelle
- Surveillance accrue (rythme et moyen ?)
- Chimiothérapie adjuvante
- Radiothérapie externe
- Curiethérapie
- Hormonothérapie
- Autre :

En cas de cytologie péritonéale positive dans un stade IIIA associée à d' autre(s) facteur(s) de mauvais pronostic, quelle attitude préconisez vous ?

- Surveillance habituelle
- Surveillance accrue (rythme et moyen ?)
- Chimiothérapie adjuvante
- Radiothérapie externe
- Curiethérapie
- Hormonothérapie
- Autre :

Pour des stades supérieurs au IIIA, en cas de cytologie péritonéale positive, quelle attitude préconisez vous ?

- Surveillance habituelle
- Surveillance accrue (rythme et moyen ?)
- Chimiothérapie adjuvante
- Radiothérapie externe
- Curiethérapie
- Hormonothérapie

Autre :

Seriez vous prêt à prendre part à une étude prospective multicentrique pour étudier le devenir l'impact d'une cytologie péritonéale positive (ou négative). ?

OUI NON PEUT ETRE

Quel est votre type d'activité ? Public libérale

Quelle est votre tranche d'âge ? 30-40 ans

40-50 ans

50-60ans

Plus de 60 ans

Volet chirurgical

Dans votre pratique chirurgicale, pratiquez vous des hystérectomies type Wertheim pour cancer de l'endomètre :

- Plus de 20 par an
- De 10 à 20 par an
- Moins de 10 par an
- Aucune

Lors de la chirurgie d'un cancer de l'endomètre, réalisez vous une cytologie péritonéale

- Systématiquement
- Souvent
- Quelquefois
- Jamais

Réalisez vous des biopsies péritonéales ?

- Systématiquement à l'aveugle
- Uniquement sur les zones suspectes
- Non

A quel moment, réalisez, vous la cytologie péritonéale :

- dès l'ouverture de la cavité abdominale OUI NON
- après hémostase soigneuse de la paroi OUI NON
- après mise en place de champs protégeant la paroi OUI NON
- après exploration de la cavité abdominale et manipulation de l'utérus OUI NON
- la patiente est elle en Trendelenburg OUI NON

Comment réalisez vous votre cytologie péritonéale :

-si présence de liquide dans le douglas, vous ponctionnez seulement ce liquide

OUI NON

-en l'absence ou si trop faible quantité de liquide :

- +vous rajoutez du sérum physiologique OUI NON
- +un autre liquide (Ringer lactate..) OUI NON
- +quelle quantité moins de 50 cc 50 à 100cc
- >100cc
- +où ? Sur l'utérus sur l'épiploon sur les viscères Autre
- +comment : sous pression à la seringue,
- Depuis une cupule
- Autre

+réalisez vous un brassage avant le recueil OUI NON

+où recueillez vous :

dans le douglas OUI NON

dans les gouttières pariéto coliques OUI NON

sous les coupoles OUI NON

Autre :

+Dans quel contenu recueillez vous ce liquide ?

lequel ?

+Utilisez vous un fixateur OUI NON si oui

+ Ajoutez vous de l'héparine ? OUI NON

Sur le bon d'anatomo pathologie précisez-vous la différence entre cytologie péritonéale/lavage péritonéal ?

OUI NON

Pensez vous que la réalisation d'une hystérocopie dans le diagnostic de cancer de l'endomètre puisse modifier les résultats d'une cytologie péritonéale ?

OUI NON

Attribuez vous la même valeur à une cytologie péritonéale positive lors qu'elle est effectuée après une hystérocopie ?

OUI NON

En cas de suspicion de néoplasie de l'endomètre lors d'une hystérocopie vous écourtez l'examen et faite un curetage biopsique ?

OUI NON

Est ce une contre indication à une hystérocopie opératoire ?

OUI NON

En cas d'antécédent récent d'hystérocopie le précisez vous sur le compte rendu anatomo pathologique ?

OUI NON

Quel est votre attitude en cas de cytologie péritonéale décrite comme suspecte ou douteuse ?

- Considérée comme positive avec donc thérapeutique adaptée
- Considérée comme négative
- Surveillance accrue
- Autre

REMARQUES ET SUGGESTIONS :

Volet anatomo pathologique

Dans quel milieu fixé vous le liquide péritonéal ?

Comment recevez vous le liquide péritonéal ?

-pot style ECBU OUI NON

-Flacon d'aspiration semi rigide : OUI NON

-autres : lequel

Quel quantité limite de liquide péritonéale vous paraît nécessaire pour faire vos lames ?

moins de 50 cc 50à 100cc >100cc

Dans quel délai moyen estimez vous que le prélèvement arrive au laboratoire ?

Le traitez vous de suite ? OUI NON Quelquefois

Sinon comment le conservez vous ?

Pratiquez vous un examen extemporané sur le liquide ?

OUI NON Quelquefois

La différence entre liquide cytologie péritonéale (ou ascite) et lavage est elle clairement expliciter sur les bons ? OUI NON Quelquefois

Faites vous ou voyez vous une différence dans l'examen de ces deux identités ?

En cas de liquide hémorragique pratiquez vous un traitement particulier ? (cytolit)

OUI NON Quelquefois

Comment pratiquez vous à l'extraction des cellules ?

-centrifugation tour durée

-cyto-centrifugation

-filtration

Ensuite vous réalisez :- une fixation par spray pour une coloration de papanicolaou

OUI NON Quelquefois

-une fixation à l'air pour une coloration May Grunwald

Giemsa OUI NON Quelquefois

Faites vous une extraction type thin Prep ?

OUI NON Quelquefois

En cas de cellularité importante , faites vous une inclusion dans la paraffine ?

OUI NON Quelquefois

Pratiquez vous (si le matériel est suffisant) un immunomarquage ?

- Oui systématiquement
- Oui systématiquement dans les cas suspects ou positifs
- Oui en cas de doute sur l'origine cellulaire mais au cas par cas
- Non Jamais

Quels marqueurs utilisez vous ou vous paraissent intéressants ?

	Utilisé			Intéressant	
MOC31	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> Quelquefois	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Ac anti muscle lisse	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> Quelquefois	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Actine	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> Quelquefois	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
-Desmine	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> Quelquefois	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
-Vimentine	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> Quelquefois	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
-CO34	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> Quelquefois	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
-S100	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> Quelquefois	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
-AE1/3	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> Quelquefois	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Cam 5/2	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> Quelquefois	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Ag Mb épithélial ckit	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> Quelquefois	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
HBME	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> Quelquefois	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
RE	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> Quelquefois	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
-RP	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> Quelquefois	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
P53	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> Quelquefois	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Cytokératine 5/6	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> Quelquefois	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Ag Leucocytes communs	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	<input type="checkbox"/> Quelquefois	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Autres :					

Comment en conclusion qualifiez vous le liquide ?

- Normal
- Suspect
- Malin
- Positif
- Négatif
- Douteux
- Suspect
- Ininterprétable
- Autres :

Distinguez vous en cas de cytologie péritonéale « positive » ,les amas de cellules malignes bien réguliers dont les bords sont nets des amas irréguliers inhomogènes associés ou non à des cellules malignes isolées satellites ?

- OUI
- NON
- Quelquefois

En cas d'hystérocopie diagnostic préalable, pensez vous que l'interprétation du liquide puisse être altérés ?

- OUI
- NON
- Quelquefois

Est il possible de suspectez le passage de ces cellules lors d'une hystérocopie à l'examen du liquide péritonéale ?

- OUI
- NON
- Quelquefois

Quels sont les problèmes majeurs dans l'interprétation du liquide péritonéale ?

- Cellularité trop faible
- Cellularité trop importante avec nombreuses cellules mésothéliales
- Trop hémorragique
- Autres :

REMARQUES ET SUGGESTIONS :

Volet oncologue

En cas de cytologie péritonéale négative ,N négatif ,peut il avoir une place pour une chimiothérapie ?

- OUI NON Quelquefois

Si oui quels produits ?

A quelle dose ?

En cas de cytologie péritonéale positive isolée dans un stade IIIA (Atteinte de la séreuse et/ou des annexes et/ou cytologie péritonéale positive) sans autre facteur de mauvais pronostic, peut il avoir une place pour une chimiothérapie ?

- OUI NON Quelquefois

Si oui quels produits ?

A quelle dose ?

En cas de cytologie péritonéale positive dans un stade IIIA associée à d' autre(s) facteur(s) de mauvais pronostic, peut il avoir une place pour une chimiothérapie ?

- OUI NON Quelquefois

Si OUI quels produits ?

A quelle dose ?

Pour des stades supérieurs au IIIA ,en cas de cytologie péritonéale positive , peut il avoir une place pour une chimiothérapie ?

- OUI NON Quelquefois

Si OUI quels produits ?

A quelle dose ?

Quel est votre attitude en cas de cytologie péritonéale décrite comme suspecte ou douteuse ?

- Considérée comme positive avec donc thérapeutique adaptée
 Considérée comme négative
 Surveillance accrue
 Autre

Quel est votre attitude si le diagnostic de cytologie péritonéale était précédé dans les 2 mois d'une hystéroscopie diagnostique :

- Idem
 Surveillance accrue mais abstention thérapeutique
 Ré interprétation histologique à la recherche d'amas de cellules malignes bien réguliers dont les bords sont nets ou amas irréguliers inhomogènes associés ou non à des cellules malignes isolées satellites)

Avez vous l'expérience sur les chimiothérapie intra péritonéale dans les cancers de l'endomètre ?

OUI NON

En cas de contre indication à un traitement par chimiothérapie proposez vous une hormonothérapie en cas de cytologie péritonéale positive ?

OUI NON Quelquefois

REMARQUES ET SUGGESTIONS :

Radiothérapie

En cas de cytologie péritonéale négative			En cas de cytologie Péritonéale positive isolée			Si cytologie péritonéale positive et autres facteurs de mauvais pronostic		
Volume cible	Pelvis	OUI NON	Volume cible	Pelvis	OUI NON	Volume cible	Pelvis	OUI NON
	Pelvis et lombo aortique	OUI NON		Pelvis et lombo aortique	OUI NON		Pelvis et lombo aortique	OUI NON
	Pelvis et abdomen total	OUI NON		Pelvis et abdomen total	OUI NON		Pelvis et abdomen total	OUI NON
	Utilisation de cache hépatique et rénaux	OUI NON		Utilisation de cache hépatique et rénaux	OUI NON		Utilisation de cache hépatique et rénaux	OUI NON
DOSE :			DOSE :			DOSE :		
40 Grays	45 Gy		40 Grays	45 Gy		40 Grays	45 Gy	
50 Gy	>50gy		50 Gy	>50gy		50 Gy	>50gy	
Autre			Autre			Autre		
FRACTION : (nb de séance et nb semaine)			FRACTION :			FRACTION :		
Cache pelvien : OUI NON			Cache pelvien : OUI NON			Cache pelvien : OUI NON		

Curiethérapie											
En cas de cytologie péritonéale négative				En cas de cytologie péritonéale positive isolée				Si cytologie péritonéale positive et autres facteurs de mauvais pronostic			
Méthode : <input type="checkbox"/> Césium 137 <input type="checkbox"/> Iridium 192 <input type="checkbox"/> Autre :				Méthode : <input type="checkbox"/> Césium 137 <input type="checkbox"/> Iridium 192 <input type="checkbox"/> Autre :				Méthode : <input type="checkbox"/> Césium 137 <input type="checkbox"/> Iridium 192 <input type="checkbox"/> Autre :			
Volume cible	Cicatrice vaginale		<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	Volume cible	Cicatrice vaginale		<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	Volume cible	Cicatrice vaginale		<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
	Tiers supérieur vagin		<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON		Tiers supérieur vagin		<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON		Tiers supérieur vagin		<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
Totalité vagin		<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	Totalité vagin		<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON	Totalité vagin		<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON			
HDD	Si RTE avant		F R A C T I O N	HDD	Si RTE avant		F R A C T I O N	HDD	Si RTE avant		F R A C T I O N
	Sans RTE				Sans RTE				Sans RTE		
BDD	Si RTE avant		F R A C T I O N	BDD	Si RTE avant		F R A C T I O N	BDD	Si RTE avant		F R A C T I O N
	Sans RTE				Sans RTE				Sans RTE		

PDR	D O S E	Si RTE avant	F R A C T I O N	PDR	D O S E	Si RTE avant	F R A C T I O N	PDR	D O S E	Si RTE avant	F R A C T I O N
		Sans RTE				Sans RTE				Sans RTE	
Type d'applicateur				Type d'applicateur				Type d'applicateur			

Volet radiothérapeute

Avez vous l'expérience du P32 intra péritonéal dans les cancers de l'endomètre ?

OUI NON

Quel est votre attitude en cas de cytologie péritonéale suspecte ?

- A Considérer comme positive avec donc thérapeutique adaptée
- A Considérer comme négative
- Surveillance accrue
- Autre

Quel est votre attitude si le diagnostic de cytologie péritonéale était précédé dans les 2 mois d'une hystérocopie diagnostique :

- Idem
- Surveillance accrue mais abstention thérapeutique
- Ré interprétation histologique à la recherche d'amas de cellules malignes bien réguliers dont les bords sont nets ou amas irréguliers inhomogènes associés ou non à des cellules malignes isolées satellites

REMARQUES ET SUGGESTIONS :

GALLON François
11 Bis rue des Trois pucelles
54210 Saint Nicolas de Port
0661769677
Email :gallonfrancois@voila.fr

A Nancy ,le 30 Mai 2004

Madame, Monsieur, cher confrère

Je suis interne en DES de gynécologie obstétrique en dernière année, actuellement au Centre Alexis Vautrin. Je vous avais déjà contacté voici quelques mois et je me permets de revenir vers vous à propos de ma thèse. Le sujet est : (Cytologie péritonéale dans les cancers de l'endomètre : Etat des lieux et des pratiques ;proposition d'une étude prospective.

Pour apporter un caractère crédible à ce travail, j'ai besoin du maximum de réponses. . Même si vous ne pratiquez pas de chirurgie carcinologique auriez vous l'amabilité de me retourner ce questionnaire. ?

En effet, il est relativement difficile de cibler les médecins intervenants sur le cancer de l'endomètre en particulier les gynécologues chirurgiens généraux ou digestifs...

Ma thèse comporte trois grandes parties :

-une revue de la littérature

-l'analyse de ce questionnaire pour voir la diversité ou l'homogénéité des pratiques. Celui ci est adressé à différents intervenants de la région Lorraine dans le cancer de l'endomètre : chirurgien-gynécologue, anatomopathologiste, oncologue, radiothérapeute, d'activité libérale ou hospitalière. Il comporte un volet commun pour les quatre spécialités et une partie plus spécifique à votre activité.

-une étude rétrospective de 1996 à 2000 de toutes les patientes vues au CAV pour un cancer de l'endomètre .

Son but ultime est de proposer un protocole, une méthode plus homogène, une standardisation des pratiques pour juger de l'intérêt de la cytologie péritonéale dans le cancer de l'endomètre dans une étude prospective.

N'hésitez pas à me contacter pour toutes questions, remarques, suggestions.

En vous remerciant d'avance pour le temps que vous voudrez bien me consacrer, veuillez agréer, Madame, Monsieur, cher confrère l'expression de mes sentiments reconnaissants

GALLON François
Interne des hôpitaux

FEUILLE DE RECUEIL DE DONNEES

Fiche patiente

Numéro de dossier

NOM

PRENOM

Date de naissance

Age au diagnostic

HTA DID DNID Obésité (BMI>30)(colonne D E F)

1= present

2= absent

9= ne sait pas

ATCD Cardiovasculaire (colonne G)

0=rien

1=angor-idm

2=embolie pulmonaire ; phlébites

4=acfa trouble du rythme

8=insuffisance cardiaque ; cardiomyopathie

16= valvulopathie

32=AOMI

64=AVC

128=HTAP

256=Autre

x= ?

ATCD tubaire (colonne H)

1=ligature tubaire

2=rien

3=annexectomie unilatéral

4=annexectomie bilatérale

5=GEU

6=autre

9= ne sait pas

ATCD chirurgie abdominale (colonne I)

0=rien

1=appendicectomie

2=cholécystectomie

4=chirurgie de paroi (éventration, hernie)

8=chirurgie colon

16=geste rénal

32=geste bas appareil urinaire

64=autre
128=geste gynécologique prolapsus
x= ?

gestité parité(colonne J K)

chiffre =nombre de grossesse ou d'enfant
x= ?

Autre cancer (colonne L)

0=pas de cancer
1=cancer digestif
2=sein
4=peau
8=autre gynéco(col ;ovaire ;vulve)
16=ORL (thyroïde inclus)
32=rein
64=sang
128= cerveau

Tamoxifène (colonne M)

1=atcd de traitement par tamoxifène
2=pas de ttt par tam

Opération (colonne N) curie pré op (colonne O)

1=oui
2=non

Mode de révélation (colonne P)

1=métrorragie
2= algies
4=bilan systématique
8=leucorrhée
16=masse pelvienne
32=phlébite
64=autre
x= ?

Mode de diagnostic(colonne R)

1=biopsie d'endomètre,pipelle de cormier
2=curetage biopsique seul
4=hystérocopie curetage milieu liquide
8=hystérocopie curetage CO2
16=hystérocopie opératoire curetage
32=pièce opératoire
64=biopsie/frottis col
128=biopsie vagin
256=biopsie chirurgicale
512=frottis d'endomètre
1028=autres

Echographie pelvienne et endovaginale (colonne S et T)

X= ?

- 1=normal
- 2=anomalie niveau utérus
- 3=non réalisé
- 4=anomalie périutérine ,paramètre
- 8=image gg
- 16=retentissement rénal
- 32= atteinte cervicale
- 64=anomalie ovaire
- 128=ascite
- 256=autre

Hystéroggraphie (colonne U)

X= ?

- 1=normal
- 2=anomalie utérine
- 3=pas d'hsg
- 4= atteinte col

Scanner IRM (colonne V et W)

X= ?

- 1=normal
- 2=anomalie de l'utérus
- 3=non réalisé
- 4=envahissement périutérin
- 8=gg pelviens, lombo aortique)
- 16=rein
- 32=col
- 64=ovaire
- 128=ascite
- 256=méta (os, ep pleural, poumon gg sus diaphragmatique..)
- 512=carcinomatose péritonéale
- 1024=autre

Chirurgie CAV et Wertheim Htsimple HT coelioassistée (colonne Z et AA AC AD)

- 1=oui
- 2=non

Lymphadénectomie iliaque (colonne AB)

- 1=oui
- 2=non
- 3=oui en 2^{ème} temps
- 4=oui unilatéral

Autre hystérectomie (colonne AE)

- 1=sub totale
- 2=rien
- 3=sub total puis col restant

4=htv avec annexes en 1 ou 2 temps
5=htv sans annexes
6=aller retour

geste urinaire (colonne AF)

1=plaie de vessie
2=rien
3=soutènement vésical
4=section uretère
x= ?

geste digestif (colonne AG)

1=appendicectomie
2=rien
4=omentectomie
8=geste sur paroi
16=geste sur rectum sigmoïde
32=geste sur le grêle
64=adhésiolyse importante
128=geste biliaire
256=autre

Autre chirurgie (colonne AH)

1=dermolipéctomie
2=rien
4=geste curage pré aortique
8=geste périné
16=autre

cytologie péritonéale (colonne AI)

1=normal
2=positif
3=douteux
9=non fait

T M (AJ AM)

Chiffre =stade

N(AL)

X=?
0=absent
1=positif
2=absent scanner/irm
3=présent scanner/irm
4= palpable cliniquement

Stade FIGO (AK)

- 1=1A
- 2=1b
- 3=1C
- 4=2A
- 5=2B
- 6=3A
- 7=3B
- 8=3c
- 9=4A
- 10=4B
- x=?

Envahissement myomètre (colonne AN)

- 1=limité à l'endomètre
- 2=inférieure à la moitié du myomètre
- 3=supérieure à la moitié du myomètre
- 4=atteinte séreuse
- 9= ?

Anatomopathologie (colonne AO)

- 1=adeno k endometriode grade 1
- 2=adéno K endométrioide grade 2
- 3=adéno K endométrioide grade 3
- 4=tubulo sero papillaire
- 5=adenosquameux
- 6=cellules claires
- 7=sarcome stromal
- 8=adeno acanthome
- 9=carcinosarcome
- 10=tumeur mixte mullerienne
- 11=leiomyosarcome
- 12=autre

Récepteurs hormonaux (AP ;AQ)

- 1=positif
- 2=négatif
- 9=non fait

traitement associé (AR)

- 1=surveillance
- 2=radiothérapie externe
- 4= curiethérapie
- 8=chimiothérapie
- 16=hormonothérapie
- 32=autre
- 64=radiothérapie hémostatique

vivant/décédé (AV)

- 1=vivant
- 2=décédé

évolutivité (AW)

- 1=rémission
- 2=première récurrence
- 3=3ème récurrence
- 4=rémission et autre cancer
- 5=évolution
- 6=stable
- 7= ?
- 8=première récurrence et autre cancer
- 9=évolution et autre cancer

Récurrence (colonne AX)

- 1=carcinomatose
- 2=pelvis
- 4=vagin
- 8=poumon
- 16= adénopathies sous diaphragmatiques
- 32=adénopathies sus diaphragmatiques
- 64=méa tissu mou
- 128=méa osseuses
- 256=ép pleural
- 512=foie
- 1024=cerveau
- 2048=autres

Morbidité (AZ)

- 1= décès dans le mois post opératoire
- 2= abcès pb infectieux local
- 4=pathologie thrombo embolique
- 8=pb digestif
- 16=infection autre
- 32=hémorragie
- 64=éventration
- 128=grèle radique
- 256=autres ;escarres cardiaques,omi

Annexe 6=Numéro dossier CAV

66-866
67-358
73-52
75-1475
77-1110
77-1975
78-1438
81-184
81-1318
82-1853
84-1148
84-1751
84-2545
84-2757
85-267
85-1209
86-780
86-2794
87-2909
88-949
88-1331
89-2244
89-3190
91-89
91-3644
92-1210
92-2914
93-1460
93-3391
94-2347
94-2358
95-2425
96-41
96-93
96-127
96-164
96-200
96-230
96-355
96-402
96-403
96-404
96-405
96-406
96-407
96-408
96-409
96-410
96-411
96-412
96-413
96-414
96-415
96-416

96-798
96-861
96-971
96-975
96-1046
96-1077
96-1120
96-1150
96-1171
96-1191
96-1229
96-1300
96-1314
96-1318
96-1444
96-1534
96-1502
96-1529
96-1554
96-1585
96-1616
96-1709
96-1723
96-1726
96-1911
96-1926
96-2073
96-2077
96-2247
96-2346
96-2411
96-2413
96-2454
96-2520
96-2522
96-2564
96-2626
96-2644
96-2716
96-2770
96-2823
96-2862
96-2988
96-3005
96-3134
96-3191
96-3227
96-3290
96-3404
96-3419
96-3420
96-3426
96-3494
96-3536
96-3714

96-3785
96-1022
96-3861
96-3897
97-10
97-36
97-100
97-229
97-300
97-371
97-432
97-434
97-440
97-492
97-507
97-526
97-694
97-766
97-768
97-812
97-888
97-889
97-913
97-943
97-1025
97-1185
97-1222
97-1313
97-1318
97-1320
97-1374
97-1378
97-1384
97-1443
97-1479
97-1497
97-1529
97-1558
97-1562
97-1616
97-1629
97-1633
97-1696
97-1699
97-1709
97-1712
97-1722
97-1723
97-1734
97-1927
97-1980
97-1983
97-1995
97-2005
97-2012

97-2060
97-2063
97-2119
97-2129
97-2179
97-2192
97-2320
97-2395
97-2421
97-2436
97-2463
97-2472
97-2512
97-2543
97-2351
97-2565
97-2591
97-2590
97-2729
97-2743
97-2763
97-2765
97-2771
97-2772
97-2875
97-2899
97-3007
97-3010
97-3116
97-3212
97-3337
97-3363
97-3377
97-3396
97-3454
97-3510
97-3555
97-3581
97-3611
97-3644
97-3671
97-3840
97-3855
98-0035
98-0050
98-0160
98-0195
98-0279
98-0418
98-0484
98-0524
98-0693
98-0696
98-0716
98-0781

98-0797
98-0823
98-0877
98-886
98-0890
98-0935
98-1160
98-1415
98-1426
98-1430
98-1443
98-1454
98-1456
98-1580
98-1602
98-1624
98-1667
98-1674
98-1698
98-1738
98-1791
98-1792
98-1863
98-1961
98-2068
98-2167
98-2273
98-2322
98-2377
98-2385
98-2387
98-2424
98-2465
98-2591
98-2622
98-2625
98-2665
98-2666
98-2792
98-2799
98-2865
98-2866
98-2929
98-2978
98-3331
98-3343
98-3349
98-3435
98-3455
98-3408
98-3648
98-3476
98-3492
98-3663
98-3750

98-3755
98-3924
98-4090
98-4121
98-4155
98-4157
98-4160
98-4186
99-111
99-130
99-176
99-205
99-242
99-318
99-374
99-376
98-457
98-494
99-561
99-563
99-634
99-746
99-762
99-814
99-819
99-820
99-894
99-1002
99-1060
99-1062
99-1164
99-1192
99-1206
99-1225
99-1231
99-1241
99-1253
99-1329
99-1344
99-1348
99-1354
99-1362
99-1497
99-1499
99-1509
99-1513
99-1560
99-1685
99-1704
99-1707
99-1728
99-1762
99-1864
99-1962
99-1978
99-2000
99-2015
99-2089
99-2124
99-2173

99-2199
99-2220
99-2259
99-2262
99-2291
99-2305
99-2375
99-2663
99-2711
99-2772
99-2819
99-2908
99-2914
99-2941
99-3131
99-3132
99-3249
99-3262
99-3329
99-3361
99-3409
99-3411
99-3414
99-3482
99-3488
99-3492
99-3640
00-6
00-27
00-28
00-58
00-69
00-85
00-135
00-288
00-301
00-350
00-402
00-407
00-469
00-472
00-475
00-513
00-530
00-569
00-573
00-647
00-664
00-716
00-729
00-769
00-770
00-790
00-809
00-898

00-942
00-920
00-962
00-971
00-973
00-1006
00-1025
00-1038
00-1060
00-1232
00-1322
00-1329
00-1356
00-1404
00-1481
00-1482
00-1484
00-1491
00-1540
00-1537
00-1562
00-1604
00-1639
00-1642
00-1643
00-1662
00-1676
00-1710
00-1723
00-1753
00-1788
00-1796
00-1810
00-1819
00-1860
00-1870
00-1967
00-1982
00-2001
00-2077
00-2092
00-2098
00-2130
00-2141
00-2145
00-2180
00-2240
00-2301
00-2344
00-2349
00-2356
00-2362
00-2372
00-2415
00-2524

00-2560
00-2578
00-2585
00-2595
00-2598
00-2601
00-2629
00-2676
00-2683
00-2724
00-2749
00-2756
00-2763
00-2792
00-2889
00-2917
00-2984
00-3012
00-3041
00-3071
00-3096
00-3104
00-3148
00-3153
00-3263
00-3352
00-3402
00-3452
00-3502
00-3507
00-3566
00-3642
00-3688

Annexe 5

Performance Status OMS

Grade	Scale
0	Identique à son état antérieur, complètement actif, capable de performances actives
1	Restriction des activités physiques intenses mais ambulatoire et capable de faire un travail léger ou sédentaire
2	Ambulatoire et capable de s'occuper de lui-même mais incapable d'un travail debout ou assis > 50 % des heures éveillées.
3	Capable de faire seulement une légère toilette, confiné au lit ou à la chaise > 50 % du temps éveillé
4	Complètement invalide. Ne peut faire sa toilette. Complètement confiné au lit ou à la chaise



SCORE ASA

<i>Classe</i>	<i>Description</i>
1	Patient en bonne santé. Exemple : hernie inguinale chez un patient sans autre affection
2	Patient présentant une atteinte modérée d'une grande fonction. Exemples : bronchite chronique, HTA modérée
3	Patient présentant une atteinte sévère d'une grande fonction, limitant l'activité sans entrainer d'incapacité. Exemples : angor stable, obésité morbide.
4	Patient présentant une atteinte d'une grande fonction, invalidante et mettant en jeu le pronostic vital. Exemples : angor instable, insuffisance cardiaque sévère ou insuffisance respiratoire.
5	Patient moribond dont l'espérance de vie est inférieure à 24 heures, avec ou sans intervention. Exemple : rupture d'anévrisme de l'aorte avec grand état de choc.
U	Si l'intervention est pratiquée en urgence, un U est ajouté à la classe ASA

RESUME DE LA THESE

La cytologie péritonéale positive dans les cancers de l'endomètre a une valeur pronostique ambiguë et discutée. S'il existe une valeur péjorative, un traitement complémentaire à la chirurgie pourrait donc être nécessaire.

Après un rappel anatomique, le cancer de l'endomètre est détaillé : histoire naturelle, épidémiologie, moyens diagnostiques (en particulier ceux pouvant fausser une cytologie péritonéale/ hystérocopie, hystéro-sonographie, hystérogaphie), autres critères pronostiques ainsi que les différents moyens thérapeutiques et leur intérêt en cas de cytologie positive.

Pour compléter l'aperçu des pratiques actuelles, un questionnaire a été adressé à 133 médecins intervenant dans le cancer de l'endomètre de la région Lorraine. 70 ont répondu (27 incompetents, 43 réponses totales).

De cette enquête nous pouvons déduire que la cytologie péritonéale ne modifie pas ou très peu les options thérapeutiques et que sa réalisation est soumise à quelques variations.

Ensuite 477 dossiers de patientes vues au centre Alexis Vautrin entre 1996 et 2000 ont été analysés. Après analyse multivariée (stade FIGO, GRADE) de 390 dossiers d'opérées, la cytologie péritonéale a une valeur pronostique indépendante. Mais du fait d'un effectif restreint (37 cytologies positives ou douteuses sur 202 réalisées), elle n'a pu être confrontée à d'autres facteurs pronostiques.

Une étude prospective est proposée : valider une procédure chirurgicale et un protocole de recueil et d'analyse du liquide péritonéal et étudier le devenir des patientes.

Néanmoins, le bon taux de survie à 5 ans du cancer de l'endomètre associé à la faible incidence des cytologies positives (14%) risque de rendre la réponse difficile et lointaine

TITRE EN ANGLAIS : The peritoneal cytology in endometrial carcinoma. State of knowledge and the practices . Review of 477 files seen at the Centre Alexis Vautrin from 1996 to 2000. Proposition of a multicentric randomized therapeutic protocol .

THESE:MEDECINE SPECIALISEE-ANNEE 2004

MOTS CLEFS: Cancer de l'endomètre. Cytologie péritonéale. Hystérocopie
Pronostic. Traitement. Hormonothérapie

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R.

Faculté de médecine de Nancy
9 Avenue de la Forêt de Haye
54500 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

9 BIBLIOGRAPHIE

1. Shepherd JH. Revised FIGO staging for gynaecological cancer. *Br J Obstet Gynaecol.* Aug 1989;96(8):889-892.
2. Costa P. *Les troubles de la statique pelvienne. Monographies de l'association française de chirurgie*: Arnette Blackwell; 1995.
3. Becue J. L'utérus. In: Chevrel J, ed. *Le tronc: anatomie clinique*. Paris: Springer-Verlag; 1994.
4. Kamina P. Anatomie opératoire en gynécologie et obstétrique. In: Maloine, ed. Paris; 2000.
5. Esperanca M, Collins D. Peritoneal dialysis efficiency in relation to body weight. *J Pediatr Surg.* 1966;1:162-169.
6. Donnez J, Langerock S, Thomas K. Peritoneal fluid volume and 17 beta-estradiol and progesterone concentrations in ovulatory, anovulatory, and postmenopausal women. *Obstet Gynecol.* Jun 1982;59(6):687-692.
7. Koninckx PR, Renaer M, Brosens IA. Origin of peritoneal fluid in women: an ovarian exudation product. *Br J Obstet Gynaecol.* Mar 1980;87(3):177-183.
8. Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbert LM. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol.* Aug 1984;64(2):151-154.
9. van der Linden PJ, Dunselman GA, de Goeij AF, van der Linden EP, Evers JL, Ramaekers FC. Epithelial cells in peritoneal fluid--of endometrial origin? *Am J Obstet Gynecol.* Aug 1995;173(2):566-570.
10. Veccek N, Marinovic T, Ivic J, et al. Prognostic impact of peritoneal cytology in patients with endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1993;14(5):380-385.
11. Shear L, Swartz C, Shinaberger JA, Barry KG. Kinetics of Peritoneal Fluid Absorption in Adult Man. *N Engl J Med.* Jan 21 1965;272:123-127.
12. Hart r, Magos A. Laparoscopically instilled fluid: the rate of absorption and the effect on patient discomfort and fluid balance. *Gaocol endosc.* 1996;5:287-291.
13. Heel KA, Hall JC. Peritoneal defences and peritoneum-associated lymphoid tissue. *Br J Surg.* Aug 1996;83(8):1031-1036.
14. Meyers MA. The spread and localization of acute intraperitoneal effusions. *Radiology.* Jun 1970;95(3):547-554.
15. Oliphant M, Berne AS, Meyers MA. Imaging the direct bidirectional spread of disease between the abdomen and the female pelvis via the subperitoneal space. *Gastrointest Radiol.* Oct 1988;13(4):285-298.
16. Meyers MA, Oliphant M, Berne AS, Feldberg MA. The peritoneal ligaments and mesenteries: pathways of intraabdominal spread of disease. *Radiology.* Jun 1987;163(3):593-604.
17. Meyers MA. Intraperitoneal spread of malignancies and its effect on the bowel. *Clin Radiol.* Mar 1981;32(2):129-146.
18. West MA, Hackam DJ, Baker J, Rodriguez JL, Bellingham J, Rotstein OD. Mechanism of decreased in vitro murine macrophage cytokine release after exposure to carbon dioxide: relevance to laparoscopic surgery. *Ann Surg.* Aug 1997;226(2):179-190.
19. Kopernik G, Avinoach E, Grossman Y, et al. The effect of a high partial pressure of carbon dioxide environment on metabolism and immune functions of human peritoneal cells--relevance to carbon dioxide pneumoperitoneum. *Am J Obstet Gynecol.* Dec 1998;179(6 Pt 1):1503-1510.
20. Watson RW, Redmond HP, McCarthy J, Burke PE, Bouchier-Hayes D. Exposure of the peritoneal cavity to air regulates early inflammatory responses to surgery in a murine model. *Br J Surg.* Aug 1995;82(8):1060-1065.
21. van den Tol PM, van Rossen EE, van Eijck CH, Bonthuis F, Marquet RL, Jeekel H. Reduction of peritoneal trauma by using nonsurgical gauze leads to less implantation metastasis of spilled tumor cells. *Ann Surg.* Feb 1998;227(2):242-248.
22. Enomoto T, Fujita M, Inoue M, et al. Alterations of the p53 tumor suppressor gene and its association with activation of the c-K-ras-2 protooncogene in premalignant and malignant lesions of the human uterine endometrium. *Cancer Res.* Apr 15 1993;53(8):1883-1888.
23. Barbacid M. ras genes. *Annu Rev Biochem.* 1987;56:779-827.
24. Caduff RF, Johnston CM, Frank TS. Mutations of the Ki-ras oncogene in carcinoma of the endometrium. *Am J Pathol.* Jan 1995;146(1):182-188.
25. Berchuck A, Rodriguez G, Kinney RB, et al. Overexpression of HER-2/neu in endometrial cancer is associated with advanced stage disease. *Am J Obstet Gynecol.* Jan 1991;164(1 Pt 1):15-21.
26. Smith HO, Anderson PS, Kuo DY, et al. The role of colony-stimulating factor 1 and its receptor in the etiopathogenesis of endometrial adenocarcinoma. *Clin Cancer Res.* Mar 1995;1(3):313-325.

27. Leiserowitz GS, Harris SA, Subramaniam M, Keeney GL, Podratz KC, Spelsberg TC. The proto-oncogene c-fms is overexpressed in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* May 1993;49(2):190-196.
28. Esteller M, Catusas L, Matias-Guiu X, et al. hMLH1 promoter hypermethylation is an early event in human endometrial tumorigenesis. *Am J Pathol.* Nov 1999;155(5):1767-1772.
29. Warthin a. Heredity with reference to carcinoma. *Archives of internal medicine.* 1913;12:548-555.
30. Aarnio M, Mecklin JP, Aaltonen LA, Nystrom-Lahti M, Jarvinen HJ. Life-time risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. *Int J Cancer.* Dec 20 1995;64(6):430-433.
31. Kohler MF, Berchuck A, Davidoff AM, et al. Overexpression and mutation of p53 in endometrial carcinoma. *Cancer Res.* Mar 15 1992;52(6):1622-1627.
32. King SA, Adas AA, LiVolsi VA, et al. Expression and mutation analysis of the p53 gene in uterine papillary serous carcinoma. *Cancer.* Jun 1 1995;75(11):2700-2705.
33. Inoue M, Okayama A, Fujita M, et al. Clinicopathological characteristics of p53 overexpression in endometrial cancers. *Int J Cancer.* Jul 1 1994;58(1):14-19.
34. Tashiro H, Blazes MS, Wu R, et al. Mutations in PTEN are frequent in endometrial carcinoma but rare in other common gynecological malignancies. *Cancer Res.* Sep 15 1997;57(18):3935-3940.
35. Risinger JI, Hayes K, Maxwell GL, et al. PTEN mutation in endometrial cancers is associated with favorable clinical and pathologic characteristics. *Clin Cancer Res.* Dec 1998;4(12):3005-3010.
36. Stetler-Stevenson WG, Aznavoorian S, Liotta LA. Tumor cell interactions with the extracellular matrix during invasion and metastasis. *Annu Rev Cell Biol.* 1993;9:541-573.
37. Nagase H. Activation mechanisms of matrix metalloproteinases. *Biol Chem.* Mar-Apr 1997;378(3-4):151-160.
38. Andreasen PA, Egelund R, Petersen HH. The plasminogen activation system in tumor growth, invasion, and metastasis. *Cell Mol Life Sci.* Jan 20 2000;57(1):25-40.
39. Lessey BA, Albelda S, Buck CA, et al. Distribution of integrin cell adhesion molecules in endometrial cancer. *Am J Pathol.* Mar 1995;146(3):717-726.
40. Fukuchi T, Sakamoto M, Tsuda H, Maruyama K, Nozawa S, Hirohashi S. Beta-catenin mutation in carcinoma of the uterine endometrium. *Cancer Res.* Aug 15 1998;58(16):3526-3528.
41. Abulafia O, Sherer DM. Angiogenesis of the endometrium. *Obstet Gynecol.* Jul 1999;94(1):148-153.
42. Salvesen HB, Akslen LA. Significance of tumour-associated macrophages, vascular endothelial growth factor and thrombospondin-1 expression for tumour angiogenesis and prognosis in endometrial carcinomas. *Int J Cancer.* Oct 22 1999;84(5):538-543.
43. Kurman R, Kaminski P, Norris H. Behaviour of endometrial hyperplasia. *Cancer.* 1984;56:403-412.
44. Inoue M. Current molecular aspects of the carcinogenesis of the uterine endometrium. *Int J Gynecol Cancer.* Sep-Oct 2001;11(5):339-348.
45. Jovanovic AS, Boynton KA, Mutter GL. Uteri of women with endometrial carcinoma contain a histopathological spectrum of monoclonal putative precancers, some with microsatellite instability. *Cancer Res.* Apr 15 1996;56(8):1917-1921.
46. Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, et al. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science.* Dec 23 1994;266(5193):2011-2015.
47. Wang Z, Kyo S, Takakura M, et al. Progesterone regulates human telomerase reverse transcriptase gene expression via activation of mitogen-activated protein kinase signaling pathway. *Cancer Res.* Oct 1 2000;60(19):5376-5381.
48. Burke T. Cancers of the uterine body. In: De Vita V, ed. *Cancer, principles and practice of oncology.* New-york: Lippincott Williams and Williams; 2001.
49. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Podratz KC. Routes of lymphatic spread: a study of 112 consecutive patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* Apr 2001;81(1):100-104.
50. Ebina Y, Sakuragi N, Hareyama H, et al. Para-aortic lymph node metastasis in relation to serum CA 125 levels and nuclear grade in endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand.* May 2002;81(5):458-465.
51. Holub Z, Jabor A, Bartos P, Eim J, Urbanek S, Pivovarnikova R. Laparoscopic surgery for endometrial cancer: long-term results of a multicentric study. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2002;23(4):305-310.
52. Remontet L, Esteve J, Bouvier AM, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publique.* Feb 2003;51(1 Pt 1):3-30.
53. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin.* Jan-Feb 1999;49(1):8-31, 31.
54. Purdie DM, Green AC. Epidemiology of endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* Jun 2001;15(3):341-354.
55. Parkin D, Whelan S, Ferlay J. *Cancer incidence in five continents.* Vol VII. Lyon: IARC; 1997.

56. Tornberg SA, Carstensen JM. Relationship between Quetelet's index and cancer of breast and female genital tract in 47,000 women followed for 25 years. *Br J Cancer*. Feb 1994;69(2):358-361.
57. Schapira DV, Kumar NB, Lyman GH, Cavanagh D, Roberts WS, LaPolla J. Upper-body fat distribution and endometrial cancer risk. *Jama*. Oct 2 1991;266(13):1808-1811.
58. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, et al. Diabetes and endometrial cancer: an Italian case-control study. *Int J Cancer*. May 17 1999;81(4):539-542.
59. Weiderpass E, Persson I, Adami HO, Magnusson C, Lindgren A, Baron JA. Body size in different periods of life, diabetes mellitus, hypertension, and risk of postmenopausal endometrial cancer (Sweden). *Cancer Causes Control*. Feb 2000;11(2):185-192.
60. Soler M, Chatenoud L, Negri E, Parazzini F, Franceschi S, la Vecchia C. Hypertension and hormone-related neoplasms in women. *Hypertension*. Aug 1999;34(2):320-325.
61. Jung RT. Obesity as a disease. *Br Med Bull*. 1997;53(2):307-321.
62. Kalandidi A, Tzonou A, Lipworth L, Gamatsi I, Filippa D, Trichopoulos D. A case-control study of endometrial cancer in relation to reproductive, somatometric, and life-style variables. *Oncology*. Sep-Oct 1996;53(5):354-359.
63. Ewertz M, Schou G, Boice JD, Jr. The joint effect of risk factors on endometrial cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol*. Feb 1988;24(2):189-194.
64. Brinton LA, Berman ML, Mortel R, et al. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol*. Nov 1992;167(5):1317-1325.
65. McPherson CP, Sellers TA, Potter JD, Bostick RM, Folsom AR. Reproductive factors and risk of endometrial cancer. The Iowa Women's Health Study. *Am J Epidemiol*. Jun 15 1996;143(12):1195-1202.
66. Henderson BE, Casagrande JT, Pike MC, Mack T, Rosario I, Duke A. The epidemiology of endometrial cancer in young women. *Br J Cancer*. Jun 1983;47(6):749-756.
67. Jafari K, Javaheri G, Ruiz G. Endometrial adenocarcinoma and the Stein-Leventhal syndrome. *Obstet Gynecol*. Jan 1978;51(1):97-100.
68. Mansell H, Hertig AT. Granulosatheca cell tumors and endometrial carcinoma; a study of their relationship and a survey of 80 cases. *Obstet Gynecol*. Oct 1955;6(4):385-394.
69. Parazzini F, La Vecchia C, Moroni S, Chatenoud L, Ricci E. Family history and the risk of endometrial cancer. *Int J Cancer*. Nov 15 1994;59(4):460-462.
70. Watson P, Vasen HF, Mecklin JP, Jarvinen H, Lynch HT. The risk of endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Am J Med*. Jun 1994;96(6):516-520.
71. Lawrence C, Tessaro I, Durgerian S, et al. Smoking, body weight, and early-stage endometrial cancer. *Cancer*. May 1 1987;59(9):1665-1669.
72. Austin H, Drews C, Partridge EE. A case-control study of endometrial cancer in relation to cigarette smoking, serum estrogen levels, and alcohol use. *Am J Obstet Gynecol*. Nov 1993;169(5):1086-1091.
73. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. May 16 1998;351(9114):1451-1467.
74. Killackey MA, Hakes TB, Pierce VK. Endometrial adenocarcinoma in breast cancer patients receiving antiestrogens. *Cancer Treat Rep*. Feb 1985;69(2):237-238.
75. Fornander T, Rutqvist LE, Cedermark B, et al. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancers. *Lancet*. Jan 21 1989;1(8630):117-120.
76. Rutqvist LE, Johansson H, Signomklao T, Johansson U, Fornander T, Wilking N. Adjuvant tamoxifen therapy for early stage breast cancer and second primary malignancies. Stockholm Breast Cancer Study Group. *J Natl Cancer Inst*. May 3 1995;87(9):645-651.
77. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst*. Apr 6 1994;86(7):527-537.
78. Curtis RE, Boice JD, Jr., Shriner DA, Hankey BF, Fraumeni JF, Jr. Second cancers after adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. Jun 19 1996;88(12):832-834.
79. Sasco AJ, Ah-Song R, Gendre I, et al. [Endometrial cancer and tamoxifen. Discussion apropos of a series of cases]. *Bull Cancer*. Jan 1997;84(1):51-60.
80. Bernstein L, Deapen D, Cerhan JR, et al. Tamoxifen therapy for breast cancer and endometrial cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. Oct 6 1999;91(19):1654-1662.
81. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst*. Sep 16 1998;90(18):1371-1388.
82. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *Jama*. Nov 4 1998;280(17):1510-1517.

83. Descamps P, Cutuli B, Fondrinier E. *Endometrial cancer screening*; 2003.
84. Cuzick J, Forbes J, Edwards R, et al. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. *Lancet*. Sep 14 2002;360(9336):817-824.
85. Goldstein SR, Nachtigall M, Snyder JR, Nachtigall L. Endometrial assessment by vaginal ultrasonography before endometrial sampling in patients with postmenopausal bleeding. *Am J Obstet Gynecol*. Jul 1990;163(1 Pt 1):119-123.
86. Ferry J, Farnsworth A, Webster M, Wren B. The efficacy of the pipelle endometrial biopsy in detecting endometrial carcinoma. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. Feb 1993;33(1):76-78.
87. Da Silva B, Stewart K, Steven J. transvaginal ultrasound. *J Obstet Gyn*. 1997;17:399-402.
88. Van den Bosch T, Vandendael A, Wranz PA, Lombard CJ. Endopap-versus Pipelle-sampling in the diagnosis of postmenopausal endometrial disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Jan 1996;64(1):91-94.
89. Recamier M. Mémoire sur les productins fibreuses et fongiques intra-utérine. *Union médecine de Paris*. 1850;4:266.
90. Zorlu CG, Cobanoglu O, Isik AZ, Kutluay L, Kuscu E. Accuracy of pipelle endometrial sampling in endometrial carcinoma. *Gynecol Obstet Invest*. 1994;38(4):272-275.
91. Stock R, Kanbur A. Prehystérectomy curettage. *Obstet Gynecol*. 1975;45:537-541.
92. Torrejon R, Fernandez-Alba JJ, Carnicer I, et al. The value of hysteroscopic exploration for abnormal uterine bleeding. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. Aug 1997;4(4):453-456.
93. Taddei GL, Moncini D, Scarselli G, Tantini C, Bargelli G. Can hysteroscopic evaluation of endometrial carcinoma influence therapeutic treatment? *Ann N Y Acad Sci*. Sep 30 1994;734:482-487.
94. Madelenat P, Cornier E, Deval B. Hystérocopie diagnostique et opératoire. *EMC:traité de gynécologie*. Vol 72-A-10. Paris; 1999.
95. Roberts S, Long L, Jonasson O, Mc GR, Mc GE, Cole WH. The isolation of cancer cells from the blood stream during uterine curettage. *Surg Gynecol Obstet*. Jul 1960;111:3-11.
96. Workman RD, Wong DS, Pitts WC. Embolic vascular seeding of endometrial adenocarcinoma, a complication of hysteroscopic endometrial biopsy. *Gynecol Oncol*. Feb 1999;72(2):261-264.
97. Egarter C, Krestan C, Kurz C. Abdominal dissemination of malignant cells with hysteroscopy. *Gynecol Oncol*. Oct 1996;63(1):143-144.
98. Ranta H, Aine R, Oksanen H, Heinonen PK. Dissemination of endometrial cells during carbon dioxide hysteroscopy and chromotubation among infertile patients. *Fertil Steril*. Apr 1990;53(4):751-753.
99. Beyth Y, Yaffe H, Levij S, Sadovsky E. Retrograde seeding of endometrium: a sequela of tubal flushing. *Fertil Steril*. Nov 1975;26(11):1094-1097.
100. Baker VL, Adamson GD. Intrauterine Pressure and Uterine Distention. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. Aug 1996;3(4, Supplement):S3.
101. Nagele F, Wieser F, Deery A, Hart R, Magos A. Endometrial cell dissemination at diagnostic hysteroscopy: a prospective randomized cross-over comparison of normal saline and carbon dioxide uterine distension. *Hum Reprod*. Nov 1999;14(11):2739-2742.
102. Lo KW, Cheung TH, Yim SF, Chung TK. Hysteroscopic dissemination of endometrial carcinoma using carbon dioxide and normal saline: a retrospective study. *Gynecol Oncol*. Mar 2002;84(3):394-398.
103. Arikan G, Reich O, Weiss U, et al. Are endometrial carcinoma cells disseminated at hysteroscopy functionally viable? *Gynecol Oncol*. Nov 2001;83(2):221-226.
104. van der Linden PJ, de Goeij AF, Dunselman GA, Erkens HW, Evers JL. Endometrial cell adhesion in an in vitro model using intact amniotic membranes. *Fertil Steril*. Jan 1996;65(1):76-80.
105. Leveque J, Goyat F, Dugast J, Loeillet L, Grall JY, Le Bars S. [Value of peritoneal cytology after hysteroscopy in endometrial adenocarcinoma stage I]. *Contracept Fertil Sex*. Dec 1998;26(12):865-868.
106. Kuzel D, Toth D, Kobilkova J, Dohnalova A. Peritoneal washing cytology on fluid hysteroscopy and after curettage in women with endometrial carcinoma. *Acta Cytol*. Nov-Dec 2001;45(6):931-935.
107. Zerbe MJ, Zhang J, Bristow RE, Grumbine FC, Abularach S, Montz FJ. Retrograde seeding of malignant cells during hysteroscopy in presumed early endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. Oct 2000;79(1):55-58.
108. Obermair A, Geramou M, Gucer F, et al. Does hysteroscopy facilitate tumor cell dissemination? Incidence of peritoneal cytology from patients with early stage endometrial carcinoma following dilatation and curettage (D & C) versus hysteroscopy and D & C. *Cancer*. Jan 1 2000;88(1):139-143.
109. Sagawa T, Yamada H, Sakuragi N, Fujimoto S. A comparison between the preoperative and

- operative findings of peritoneal cytology in patients with endometrial cancer. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol*. Mar 1994;20(1):39-47.
110. Gu M, Shi W, Huang J, Barakat RR, Thaler HT, Saigo PE. Association between initial diagnostic procedure and hysteroscopy and abnormal peritoneal washings in patients with endometrial carcinoma. *Cancer*. Jun 25 2000;90(3):143-147.
 111. Tanizawa O, Miyake A, Sugimoto O. [Re-evaluation of hysteroscopy in the diagnosis of uterine endometrial cancer]. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*. Jun 1991;43(6):622-626.
 112. Sainz De La Cuesta R, Angel Espinosa J, Crespo E, Jose Granizo J, Rivas F. Does fluid hysteroscopy increase the stage or worsen the prognosis in patients with endometrial cancer? A randomized controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Aug 10 2004;115(2):211-215.
 113. Baker VL, Adamson GD. Threshold intrauterine perfusion pressures for intraperitoneal spill during hydrotubation and correlation with tubal adhesive disease. *Fertil Steril*. Dec 1995;64(6):1066-1069.
 114. Revel A, Tsafirir A, Anteby SO, Shushan A. Does hysteroscopy produce intraperitoneal spread of endometrial cancer cells? *Obstet Gynecol Surv*. Apr 2004;59(4):280-284.
 115. Dubinsky TJ, Parvey HR, Maklad N. The role of transvaginal sonography and endometrial biopsy in the evaluation of peri- and postmenopausal bleeding. *AJR Am J Roentgenol*. Jul 1997;169(1):145-149.
 116. Bernard JP, Lecuru F, Darles C, Robin F, De Bievre P, Taurelle R. [Use of ultrasonography as a first-line investigation of the uterus. Results of a prospective study]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. Mar 1998;27(2):167-173.
 117. de Kroon CD, de Bock GH, Dieben SW, Jansen FW. Saline contrast hysterosonography in abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Bjog*. Oct 2003;110(10):938-947.
 118. Valenzano M, Podesta M, Giannesi A, Corticelli A, Nicoletti L, Costantini S. [The role of transvaginal ultrasound and sonohysterography in the diagnosis and staging of endometrial adenocarcinoma]. *Radiol Med (Torino)*. May 2001;101(5):365-370.
 119. Alcazar JL, Errasti T, Zornoza A. Saline infusion sonohysterography in endometrial cancer: assessment of malignant cells dissemination risk. *Acta Obstet Gynecol Scand*. Apr 2000;79(4):321-322.
 120. Bernard JP, Metzger U, Rizk E, et al. [Hysterosonography]. *Gynecol Obstet Fertil*. Nov 2002;30(11):882-889.
 121. Varpula MJ, Klemi PJ. Staging of uterine endometrial carcinoma with ultra-low field (0.02 T) MRI: a comparative study with CT. *J Comput Assist Tomogr*. Jul-Aug 1993;17(4):641-647.
 122. Buthiau D, Antoine E, Gozy M, Khayat D, Dargent D. [Endometrial cancer: progress in the evaluation of locoregional extension by imaging techniques]. *Contracept Fertil Sex*. Oct 1996;24(10):757-761.
 123. Kim SH, Kim HD, Song YS, Kang SB, Lee HP. Detection of deep myometrial invasion in endometrial carcinoma: comparison of transvaginal ultrasound, CT, and MRI. *J Comput Assist Tomogr*. Sep-Oct 1995;19(5):766-772.
 124. Dore R, Moro G, D'Andrea F, La Fianza A, Franchi M, Bolis PF. CT evaluation of myometrium invasion in endometrial carcinoma. *J Comput Assist Tomogr*. Mar-Apr 1987;11(2):282-289.
 125. Bremond A, Bataillard A, Thomas L, et al. [Standards, Options and Recommendations for the surgical management of carcinoma of the endometrium]. *Bull Cancer*. Feb 2001;88(2):181-198.
 126. Scheidler J, Hricak H, Yu KK, Subak L, Segal MR. Radiological evaluation of lymph node metastases in patients with cervical cancer. A meta-analysis. *Jama*. Oct 1 1997;278(13):1096-1101.
 127. Dufour P, Vinatier D, Querleu D. Cancer de l'endometre excepté le traitement. In: Elsevier, ed. *EMC: Traité de gynécologie*. Paris; 1998:18.
 128. Murakami T, Kurachi H, Nakamura H, et al. Cervical invasion of endometrial carcinoma--evaluation by parasagittal MR imaging. *Acta Radiol*. May 1995;36(3):248-253.
 129. Ito K, Matsumoto T, Nakada T, Nakanishi T, Fujita N, Yamashita H. Assessing myometrial invasion by endometrial carcinoma with dynamic MRI. *J Comput Assist Tomogr*. Jan-Feb 1994;18(1):77-86.
 130. Lapela M, Leskinen-Kallio S, Varpula M, et al. Imaging of uterine carcinoma by carbon-11-methionine and PET. *J Nucl Med*. Oct 1994;35(10):1618-1623.
 131. Lentz SS. Endometrial carcinoma diagnosed by positron emission tomography: a case report. *Gynecol Oncol*. Aug 2002;86(2):223-224.
 132. Koyama K, Okamura T, Kawabe J, et al. Evaluation of 18F-FDG PET with bladder irrigation in patients with uterine and ovarian tumors. *J Nucl Med*. Mar 2003;44(3):353-358.
 133. Torizuka T, Kanno T, Futatsubashi M, et al. Imaging of gynecologic tumors: comparison of (11)C-choline PET with (18)F-FDG PET. *J Nucl Med*. Jul 2003;44(7):1051-1056.
 134. Soga T, Higashi T, Ishimori T, et al. Clinical value of FDG-PET in the follow up of post-operative patients with endometrial cancer. *Ann Nucl Med*. May 2003;17(3):197-203.

135. Belhocine T. An appraisal of 18F-FDG PET imaging in post-therapy surveillance of uterine cancers: clinical evidence and a research proposal. *Int J Gynecol Cancer*. Mar-Apr 2003;13(2):228-233.
136. Hendrickson MR, Kempson RL. The differential diagnosis of endometrial adenocarcinoma. Some viewpoints concerning a common diagnostic problem. *Pathology*. Jan 1980;12(1):35-61.
137. Sakamoto A, Hirai Y, Yamauchi K, et al. [Histology and prognosis of endometrial carcinoma]. *Gan No Rinsho*. Dec 1987;33(15):1897-1900.
138. Melhem MF, Tobon H. Mucinous adenocarcinoma of the endometrium: a clinico-pathological review of 18 cases. *Int J Gynecol Pathol*. 1987;6(4):347-355.
139. Gusberg SB. Virulence factors in endometrial cancer. *Cancer*. Feb 15 1993;71(4 Suppl):1464-1466.
140. cancer. Fndcdlcl. *Cancer del'endomètre. Stades non métastatiques*: John Libbey Eurotext; 2001.
141. Peiffert D, Pernot M, Guillemin F, et al. [Mixed mullerian tumours of the endometrium. Retrospective study, with prognostic aims, comparing their evolution to that of adenocarcinomas of the endometrium]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1991;20(7):933-940.
142. Rose PG. Endometrial carcinoma. *N Engl J Med*. Aug 29 1996;335(9):640-649.
143. Belinson JL, Lee KR, Badger GJ, Pretorius RG, Jarrell MA. Clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium--analysis of recurrences and the potential benefit of staging lymphadenectomy. *Gynecol Oncol*. Jan 1992;44(1):17-23.
144. Narducci F, Lambaudie E, Sonoda Y, et al. [Endometrial cancer: what's new?]. *Gynecol Obstet Fertil*. Jul-Aug 2003;31(7-8):581-596.
145. Piver MS, Rutledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol*. Aug 1974;44(2):265-272.
146. Malur S, Possover M, Michels W, Schneider A. Laparoscopic-assisted vaginal versus abdominal surgery in patients with endometrial cancer--a prospective randomized trial. *Gynecol Oncol*. Feb 2001;80(2):239-244.
147. Gemignani ML, Curtin JP, Zelmanovich J, Patel DA, Venkatraman E, Barakat RR. Laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy for endometrial cancer: clinical outcomes and hospital charges. *Gynecol Oncol*. Apr 1999;73(1):5-11.
148. Magrina JF, Mutone NF, Weaver AL, Magtibay PM, Fowler RS, Cornella JL. Laparoscopic lymphadenectomy and vaginal or laparoscopic hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy for endometrial cancer: morbidity and survival. *Am J Obstet Gynecol*. Aug 1999;181(2):376-381.
149. Eltabbakh GH, Piver MS, Hempling RE, Recio FO. Laparoscopic surgery in obese women. *Obstet Gynecol*. Nov 1999;94(5 Pt 1):704-708.
150. Holub Z, Voracek J, Shomani A. A comparison of laparoscopic surgery with open procedure in endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1998;19(3):294-296.
151. Sonoda Y, Zerbe M, Smith A, Lin O, Barakat RR, Hoskins WJ. High incidence of positive peritoneal cytology in low-risk endometrial cancer treated by laparoscopically assisted vaginal hysterectomy. *Gynecol Oncol*. Mar 2001;80(3):378-382.
152. Orr JW, Jr., Roland PY, Leichter D, Orr PF. Endometrial cancer: is surgical staging necessary? *Curr Opin Oncol*. Sep 2001;13(5):408-412.
153. Berclaz G, Hanggi W, Kratzer-Berger A, Altermatt HJ, Greiner RH, Dreher E. Lymphadenectomy in high risk endometrial carcinoma stage I and II: no more morbidity and no need for external pelvic radiation. *Int J Gynecol Cancer*. Jul 1999;9(4):322-328.
154. Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, et al. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol*. Jan 1995;56(1):29-33.
155. Cirisano FD, Jr., Robboy SJ, Dodge RK, et al. The outcome of stage I-II clinically and surgically staged papillary serous and clear cell endometrial cancers when compared with endometrioid carcinoma. *Gynecol Oncol*. Apr 2000;77(1):55-65.
156. Chuang L, Burke TW, Tornos C, et al. Staging laparotomy for endometrial carcinoma: assessment of retroperitoneal lymph nodes. *Gynecol Oncol*. Aug 1995;58(2):189-193.
157. Corn BW, Lanciano RM, Greven KM, et al. Endometrial cancer with para-aortic adenopathy: patterns of failure and opportunities for cure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;24(2):223-227.
158. Hicks ML, Piver MS, Poretz JL, et al. Survival in patients with paraaortic lymph node metastases from endometrial adenocarcinoma clinically limited to the uterus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Jul 15 1993;26(4):607-611.
159. Rose PG, Cha SD, Tak WK, Fitzgerald T, Reale F, Hunter RE. Radiation therapy for surgically proven para-aortic node metastasis in endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;24(2):229-233.
160. Laurent I. *Robot da vinci*. nancy I: Faculté de médecine, Raymond Poincaré; 2003.
161. Gerbaulet A, Pötter R, Mazeaur J, RGRGgrdfgfhgtfghjdf. *GEC Estro Handbook of Brachytherapy*: Estro; 2001.

162. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, 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.* Mar 2004;92(3):744-751.
163. Peiffert D. [Brachytherapy in France in 2000: results of the national inquiry]. *Cancer Radiother.* Apr 2002;6(2):107-111.
164. Graham J. The value of preoperative or postoperative treatment by radium for carcinoma of the uterine body. *Surg Gynecol Obstet.* May 1971;132(5):855-860.
165. Piver MS, Yazigi R, Blumenson L, Tsukada Y. A prospective trial comparing hysterectomy, hysterectomy plus vaginal radium, and uterine radium plus hysterectomy in stage I endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol.* Jul 1979;54(1):85-89.
166. Eltabbakh GH, Piver MS, Hempling RE, Shin KH. Excellent long-term survival and absence of vaginal recurrences in 332 patients with low-risk stage I endometrial adenocarcinoma treated with hysterectomy and vaginal brachytherapy without formal staging lymph node sampling: report of a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* May 1 1997;38(2):373-380.
167. Petereit DG, Tannehill SP, Grosen EA, Hartenbach EM, Schink JC. Outpatient vaginal cuff brachytherapy for endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* Nov 1999;9(6):456-462.
168. Kucera H, Vavra N, Weghaupt K. Benefit of external irradiation in pathologic stage I endometrial carcinoma: a prospective clinical trial of 605 patients who received postoperative vaginal irradiation and additional pelvic irradiation in the presence of unfavorable prognostic factors. *Gynecol Oncol.* Jul 1990;38(1):99-104.
169. Pitson G, Colgan T, Levin W, et al. Stage II endometrial carcinoma: prognostic factors and risk classification in 170 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* Jul 15 2002;53(4):862-867.
170. Zablou A, Adams M, Gregori C, Breen JL, Sanfilippo LJ. Stage II adenocarcinoma of the endometrium treated by two standard regimens of combined preoperative irradiation and surgery. *Int J Gynecol Cancer.* Jul 1994;4(4):265-271.
171. Hoffstetter S, Brunaud C, Marchal C, et al. [Preoperative brachytherapy for clinical stage I and II endometrial carcinoma: results from a series of 780 patients with a 10-year follow-up]. *Cancer Radiother.* Jun 2004;8(3):178-187.
172. Peiffert D, Hoffstetter S, Charra-Brunaud C. [Brachytherapy of endometrial cancers]. *Cancer Radiother.* Apr 2003;7(2):121-131.
173. Pernot M. Technique for intracavitary radiotherapy using iridium 192 wire "umbrella" in the treatment of adenocarcinoma of the body of the uterus. *J Radiol Electrol Med Nucl.* 1977;58(5):395-398.
174. Taghian A, Pernot M, Hoffstetter S, Luporsi E, Bey P. Radiation therapy alone for medically inoperable patients with adenocarcinoma of the endometrium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* Nov 1988;15(5):1135-1140.
175. Rouanet P, Dubois JB, Gely S, Pourquier H. Exclusive radiation therapy in endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* May 20 1993;26(2):223-228.
176. Charra-Brunaud C, Peiffert D, Hoffstetter S, Luporsi E, Guillemin F, Bey P. [Low-dose postoperative vaginal brachytherapy of adenocarcinoma of the endometrium]. *Cancer Radiother.* Jan-Feb 1998;2(1):34-41.
177. Tewari K, Cappuccini F, Brewster WR, et al. Interstitial brachytherapy for vaginal recurrences of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* Sep 1999;74(3):416-422.
178. Delaney G, Jacob S, Barton M. Estimation of an optimal radiotherapy utilization rate for gynecologic carcinoma: part II--carcinoma of the endometrium. *Cancer.* Aug 15 2004;101(4):682-692.
179. Touboul E, Belkacemi Y, Buffat L, et al. Adenocarcinoma of the endometrium treated with combined irradiation and surgery: study of 437 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* May 1 2001;50(1):81-97.
180. Malpica A, Tornos C, Burke TW, Silva EG. Low-stage clear-cell carcinoma of the endometrium. *Am J Surg Pathol.* Jul 1995;19(7):769-774.
181. Meerwaldt JH, Hoekstra CJ, van Putten WL, Tjokrowardojo AJ, Koper PC. Endometrial adenocarcinoma, adjuvant radiotherapy tailored to prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* Feb 1990;18(2):299-304.
182. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer.* Oct 15 1987;60(8 Suppl):2035-2041.
183. Eifel PJ, Ross J, Hendrickson M, Cox RS, Kempson R, Martinez A. Adenocarcinoma of the endometrium. Analysis of 256 cases with disease limited to the uterine corpus: treatment comparisons. *Cancer.* Sep 15 1983;52(6):1026-1031.
184. Greven KM, Corn BW, Case D, Purser P, Lanciano RM. Which prognostic factors influence the

- outcome of patients with surgically staged endometrial cancer treated with adjuvant radiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Sep 1 1997;39(2):413-418.
185. Barakat RR, Park R, Grigsby PW. Corpus:epithelial tumors. In: Hoskins WJ, Perez CA, RC Y, eds. *Principles and practice of gynecologic oncology*. Philadelphia: Lippincott-raven; 1997.
 186. Chen Q, de la Rochefordiere A, Mouret-Fourme E, et al. [Prognostic factors in endometrial cancer: apropos of 206 cases treated at the Curie Institute]. *Bull Cancer*. Sep 1995;82(9):717-723.
 187. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. Jan 1991;40(1):55-65.
 188. Creutzberg CL, van Putten WL, Warlam-Rodenhuis CC, et al. Outcome of high-risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: the Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. *J Clin Oncol*. Apr 1 2004;22(7):1234-1241.
 189. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, 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*. Apr 22 2000;355(9213):1404-1411.
 190. MacLeod C, Fowler A, Duval P, et al. High-dose-rate brachytherapy alone post-hysterectomy for endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Dec 1 1998;42(5):1033-1039.
 191. Nelson G, Randall M, Sutton G, Moore D, Hurteau J, Look K. FIGO stage IIIC endometrial carcinoma with metastases confined to pelvic lymph nodes: analysis of treatment outcomes, prognostic variables, and failure patterns following adjuvant radiation therapy. *Gynecol Oncol*. Nov 1999;75(2):211-214.
 192. Onda T, Yoshikawa H, Mizutani K, et al. Treatment of node-positive endometrial cancer with complete node dissection, chemotherapy and radiation therapy. *Br J Cancer*. 1997;75(12):1836-1841.
 193. Lurain JR, Rice BL, Rademaker AW, Poggensee LE, Schink JC, Miller DS. Prognostic factors associated with recurrence in clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol*. Jul 1991;78(1):63-69.
 194. Greven KM, Lanciano RM, Corn B, Case D, Randall ME. Pathologic stage III endometrial carcinoma. Prognostic factors and patterns of recurrence. *Cancer*. Jun 1 1993;71(11):3697-3702.
 195. Schorge JO, Molpus KL, Goodman A, Nikrui N, Fuller AF, Jr. The effect of postsurgical therapy on stage III endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. Oct 1996;63(1):34-39.
 196. Ahmad NR, Lanciano RM, Corn BW, Schultheiss T. Postoperative radiation therapy for surgically staged endometrial cancer: impact of time factors (overall treatment time and surgery-to-radiation interval) on outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Nov 1 1995;33(4):837-842.
 197. Munstedt K, Volzing M, Von Georgi R. Hemoglobin levels during radiation therapy and their influence on local control and survival of patients with endometrial carcinoma. *Oncol Rep*. Mar 2004;11(3):711-717.
 198. Lee SW, Russell AH, Kinney WK. Whole abdomen radiotherapy for patients with peritoneal dissemination of endometrial adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Jul 1 2003;56(3):788-792.
 199. Potish RA, Twiggs LB, Adcock LL, Prem KA. Role of whole abdominal radiation therapy in the management of endometrial cancer; prognostic importance of factors indicating peritoneal metastases. *Gynecol Oncol*. May 1985;21(1):80-86.
 200. Martinez A, Schray M, Podratz K, Stanhope R, Malkasian G. Postoperative whole abdomino-pelvic irradiation for patients with high risk endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Aug 1989;17(2):371-377.
 201. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Aletti G, Podratz KC. Assessment of prognostic factors in stage IIIA endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. Jul 2002;86(1):38-44.
 202. Stewart KD, Martinez AA, Weiner S, et al. Ten-year outcome including patterns of failure and toxicity for adjuvant whole abdominopelvic irradiation in high-risk and poor histologic feature patients with endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Oct 1 2002;54(2):527-535.
 203. Creasman WT, Disaia PJ, Blessing J, Wilkinson RH, Jr., Johnston W, Weed JC, Jr. Prognostic significance of peritoneal cytology in patients with endometrial cancer and preliminary data concerning therapy with intraperitoneal radiopharmaceuticals. *Am J Obstet Gynecol*. Dec 15 1981;141(8):921-929.
 204. Soper JT, Creasman WT, Clarke-Pearson DL, Sullivan DC, Vergadoro F, Johnston WW. Intraperitoneal chromic phosphate P 32 suspension therapy of malignant peritoneal cytology in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. Sep 15 1985;153(2):191-196.
 205. Szpak CA, Creasman WT, Vollmer RT, Johnston WW. Prognostic value of cytologic examination of peritoneal washings in patients with endometrial carcinoma. *Acta Cytol*. Nov-Dec

- 1981;25(6):640-646.
206. Thigpen JT, Blessing JA, DiSaia PJ, Yordan E, Carson LF, Evers C. A randomized comparison of doxorubicin alone versus doxorubicin plus cyclophosphamide in the management of advanced or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* Jul 1994;12(7):1408-1414.
 207. Calero F, Asins-Codoner E, Jimeno J, et al. Epirubicin in advanced endometrial adenocarcinoma: a phase II study of the Grupo Ginecologico Espanol para el Tratamiento Oncologico (GGETO). *Eur J Cancer.* 1991;27(7):864-866.
 208. Trope C, Grundsell H, Johnsson JE, Cavallin-Stahl E. A phase II study of Cis-platinum for recurrent corpus cancer. *Eur J Cancer.* Aug 1980;16(8):1025-1026.
 209. Thigpen JT, Blessing JA, Homesley H, Creasman WT, Sutton G. Phase II trial of cisplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.* Apr 1989;33(1):68-70.
 210. Seski JC, Edwards CL, Herson J, Rutledge FN. Cisplatin chemotherapy for disseminated endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* Feb 1982;59(2):225-228.
 211. Steer C, Harper P. Is there any place for cytotoxic chemotherapy in endometrial cancer? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* Jun 2001;15(3):447-467.
 212. Long HJ, Pfeifle DM, Wieand HS, Krook JE, Edmonson JH, Buckner JC. Phase II evaluation of carboplatin in advanced endometrial carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* Apr 20 1988;80(4):276-278.
 213. Seski JC, Edwards CL, Gershenson DM, Copeland LJ. Doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy for disseminated endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* Jul 1981;58(1):88-91.
 214. Ball HG, Blessing JA, Lentz SS, Mutch DG. A phase II trial of paclitaxel in patients with advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* Aug 1996;62(2):278-281.
 215. Poplin EA, Liu PY, Delmore JE, et al. Phase II trial of oral etoposide in recurrent or refractory endometrial adenocarcinoma: a southwest oncology group study. *Gynecol Oncol.* Sep 1999;74(3):432-435.
 216. Thigpen JT, Blessing J. Phase III trial of doxorubicin +/- cisplatin in advanced or recurrent endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group (GOG) study. *American society of Medical Oncology.* 1993.
 217. Aapro MS, van Wijk FH, Bolis G, et al. Doxorubicin versus doxorubicin and cisplatin in endometrial carcinoma: definitive results of a randomised study (55872) by the EORTC Gynaecological Cancer Group. *Ann Oncol.* Mar 2003;14(3):441-448.
 218. Barrett RJ, Blessing JA, Homesley HD, Twiggs L, Webster KD. Circadian-timed combination doxorubicin-cisplatin chemotherapy for advanced endometrial carcinoma. A phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* Dec 1993;16(6):494-496.
 219. Gebbia V, Testa A, Borsellino N, Ferrera P, Tirrito M, Palmeri S. Cisplatin and vinorelbine in advanced and/or metastatic adenocarcinoma of the endometrium: a new highly active chemotherapeutic regimen. *Ann Oncol.* Jun 2001;12(6):767-772.
 220. Dimopoulos MA, Papadimitriou CA, Georgoulas V, et al. Paclitaxel and cisplatin in advanced or recurrent carcinoma of the endometrium: long-term results of a phase II multicenter study. *Gynecol Oncol.* Jul 2000;78(1):52-57.
 221. Lissoni A, Gabriele A, Gorga G, et al. Cisplatin-, epirubicin- and paclitaxel-containing chemotherapy in uterine adenocarcinoma. *Ann Oncol.* Oct 1997;8(10):969-972.
 222. Price FV, Edwards RP, Kelley JL, Kunschner AJ, Hart LA. A trial of outpatient paclitaxel and carboplatin for advanced, recurrent, and histologic high-risk endometrial carcinoma: preliminary report. *Semin Oncol.* Oct 1997;24(5 Suppl 15):S15-78-S15-82.
 223. Nakamura T, Onishi Y, Yamamoto F, Kouno S, Maeda Y, Hatae M. [Evaluation of paclitaxel and carboplatin in patients with endometrial cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho.* Feb 2000;27(2):257-262.
 224. Onishi Y, Nakamura T, Yamamoto F. Evaluation of paclitaxel and carboplatin in patients with endometrial cancer. Paper presented at: 39th annual meeting of the american society of clinical oncology, 2003.
 225. Weber B, Mayer F, P F. What is the best chemotherapy regimen in recurrent or advanced endometrial cancer? *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003;22:453.
 226. Fleming GF, Brunetto VL, Cella D. Randomized trial of doxorubicine-paclitaxel and G-CSF in patients with advanced or recurrent endometrial cancer: a report of gynecologic oncologic group protocole 163. Paper presented at: American Society for clinical oncology, 2000.
 227. Fleming GF, Filiaci VL, Bentley RC, et al. Phase III randomized trial of doxorubicin + cisplatin versus doxorubicin + 24-h paclitaxel + filgrastim in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Ann Oncol.* Aug 2004;15(8):1173-1178.
 228. Scudder S, Liu PY, Smith H. Paclitaxel and carboplatin with amifostine in advanced or recurrent

- endometrial cancer: a southwest oncology group trial. Paper presented at: 37th annual meeting of the american society of clinical oncology, 2001.
229. Kneale BL, Quinn MA, Rennie GC. A randomized trial of progestogens in the primary treatment of endometrial carcinoma. *Br J Obstet Gynaecol.* Aug 1988;95(8):828.
 230. Aebi S. Endometrial cancer: a frequent orphan disease. *Ann Oncol.* Aug 2004;15(8):1149-1150.
 231. Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, 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 Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.* Feb 1990;36(2):166-171.
 232. Randall ME, Spirtos NM, Dvoretzky P. Whole abdominal radiotherapy versus combination chemotherapy with doxorubicin and cisplatin in advanced endometrial carcinoma (phase III): Gynecologic Oncology Group Study No. 122. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1995(19):13-15.
 233. Nguyen NP, Sallah S, Karlsson U, et al. Prognosis for papillary serous carcinoma of the endometrium after surgical staging. *Int J Gynecol Cancer.* Jul-Aug 2001;11(4):305-311.
 234. Trope C, Kristensen GB, Abeler VM. Clear-cell and papillary serous cancer: treatment options. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* Jun 2001;15(3):433-446.
 235. Szlosarek PW, Lofts FJ, Pettengell R, Carter P, Young M, Harmer C. Effective treatment of a patient with a high-grade endometrial stromal sarcoma with an accelerated regimen of carboplatin and paclitaxel. *Anticancer Drugs.* Apr 2000;11(4):275-278.
 236. Sutton G, Blessing JA, Park R, DiSaia PJ, Rosenshein N. Ifosfamide treatment of recurrent or metastatic endometrial stromal sarcomas previously unexposed to chemotherapy: a study of the Gynecologic Oncology Group. *Obstet Gynecol.* May 1996;87(5 Pt 1):747-750.
 237. Kistner R. Histologic effects of progestins on hyperplasia and carcinoma in situ of the endometrium. *Cancer.* 1959;12:1106-1122.
 238. Greene GL, Gilna P, Waterfield M, Baker A, Hort Y, Shine J. Sequence and expression of human estrogen receptor complementary DNA. *Science.* Mar 7 1986;231(4742):1150-1154.
 239. Elit L, Hirte H. Current status and future innovations of hormonal agents, chemotherapy and investigational agents in endometrial cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol.* Feb 2002;14(1):67-73.
 240. Podczaski E, Mortel R. Hormonal treatment of endometrial cancer: past, present and future. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* Jun 2001;15(3):469-489.
 241. Lu X, Shiozawa T, Nakayama K, Toki T, Nikaido T, Fujii S. Abnormal expression of sex steroid receptors and cell cycle-related molecules in adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol.* Apr 1999;18(2):109-114.
 242. Benraad TJ, Friberg LG, Koenders AJ, Kullander S. Do estrogen and progesterone receptors (E2R and PR) in metastasizing endometrial cancers predict the response to gestagen therapy? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1980;59(2):155-159.
 243. Farhi DC, Nosanchuk J, Silverberg SG. Endometrial adenocarcinoma in women under 25 years of age. *Obstet Gynecol.* Dec 1986;68(6):741-745.
 244. Kim YB, Holschneider CH, Ghosh K, Nieberg RK, Montz FJ. Progestin alone as primary treatment of endometrial carcinoma in premenopausal women. Report of seven cases and review of the literature. *Cancer.* Jan 15 1997;79(2):320-327.
 245. Randall TC, Kurman RJ. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstet Gynecol.* Sep 1997;90(3):434-440.
 246. Zuckerman B. Endometrial carcinoma stage I grade II conservative treatment followed by hethly twin pregnancy. *Int J of gynecologic cancer.* 1998;8:172-174.
 247. Paulson RJ, Sauer MV, Lobo RA. Pregnancy after in vitro fertilization in a patient with stage I endometrial carcinoma treated with progestins. *Fertil Steril.* Oct 1990;54(4):735-736.
 248. Vergote I, Kjorstad K, Abeler V, Kolstad P. A randomized trial of adjuvant progestagen in early endometrial cancer. *Cancer.* Sep 1 1989;64(5):1011-1016.
 249. Lewis GC, Jr., Slack NH, Mortel R, Bross ID. Adjuvant progestogen therapy in the primary definitive treatment of endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* Aug 1974;2(2-3):368-376.
 250. Macdonald RR, Thorogood J, Mason MK. A randomized trial of progestogens in the primary treatment of endometrial carcinoma. *Br J Obstet Gynaecol.* Feb 1988;95(2):166-174.
 251. Malkasian GD, Jr. Carcinoma of the endometrium: effect of stage and grade on survival. *Cancer.* Mar 1978;41(3):996-1001.
 252. Urbanski K, Karolewski K, Kojs Z, Klimek M, Dyba T. Adjuvant progestagen therapy improves survival in patients with endometrial cancer after hysterectomy. Results of one-institutional prospective clinical trial. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1993;14 Suppl:98-104.
 253. De Palo G, Mangioni C, Periti P, Del Vecchio M, Marubini E. Treatment of FIGO (1971) stage I endometrial carcinoma with intensive surgery, radiotherapy and hormonotherapy according to pathological prognostic groups. Long-term results of a randomised multicentre study. *Eur J Cancer.* 1993;29A(8):1133-1140.

254. Vishnevsky AS, Bokhman Ya V, Loutfi G. Favourable influence of adjuvant hormone therapy by oxyprogesterone caproate (OPC) and by its combination with tamoxifen on 5-year survival rate of surgical and combined treatment of primary endometrial carcinoma patients. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1993;14(2):150-153.
255. Martin-Hirsch PL, Jarvis G, Kitchener H, Lilford R. Progestagens for endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(2):CD001040.
256. Piver MS, Recio FO, Baker TR, Hempling RE. A prospective trial of progesterone therapy for malignant peritoneal cytology in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* Dec 1992;47(3):373-376.
257. Robustelli della cuna G. *Comprehensive guide of the therapeutic use of MPA in oncology*; 1987.
258. Schacter LP, Rozenzweig M, Canetta R, Kelley S, Nicaise C, Smaldone L. Overview of hormonal therapy in advanced breast cancer. *Semin Oncol.* Dec 1990;17(6 Suppl 9):38-46.
259. Carlson JA, Jr., Allegra JC, Day TG, Jr., Wittliff JL. Tamoxifen and endometrial carcinoma: alterations in estrogen and progesterone receptors in untreated patients and combination hormonal therapy in advanced neoplasia. *Am J Obstet Gynecol.* May 15 1984;149(2):149-153.
260. Fiorica JV, Brunetto VL, Hanjani P, Lentz SS, Mannel R, Andersen W. Phase II trial of alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* Jan 2004;92(1):10-14.
261. Emons G, Schroder B, Ortmann O, Westphalen S, Schulz KD, Schally AV. High affinity binding and direct antiproliferative effects of luteinizing hormone-releasing hormone analogs in human endometrial cancer cell lines. *J Clin Endocrinol Metab.* Dec 1993;77(6):1458-1464.
262. Kohler MF, Berkholz A, Risinger JI, Elbendary A, Boyd J, Berchuck A. Mutational analysis of the estrogen-receptor gene in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol.* Jul 1995;86(1):33-37.
263. Hoffman MS, Roberts WS, Cavanagh D, Praphat H, Solomon P, Lyman GH. Treatment of recurrent and metastatic endometrial cancer with cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide, and megestrol acetate. *Gynecol Oncol.* Oct 1989;35(1):75-77.
264. Lovecchio JL, Averette HE, Lichtinger M, Townsend PA, Girtanner RW, Fenton AN. Treatment of advanced or recurrent endometrial adenocarcinoma with cyclophosphamide, doxorubicin, cis-Platinum, and megestrol acetate. *Obstet Gynecol.* Apr 1984;63(4):557-560.
265. Deppe G, Jacobs AJ, Bruckner H, Cohen CJ. Chemotherapy of advanced and recurrent endometrial carcinoma with cyclophosphamide, doxorubicin, 5-fluorouracil, and megestrol acetate. *Am J Obstet Gynecol.* Jun 1 1981;140(3):313-316.
266. Horton J, Elson P, Gordon P, Hahn R, Creech R. Combination chemotherapy for advanced endometrial cancer. An evaluation of three regimens. *Cancer.* Jun 15 1982;49(12):2441-2445.
267. Cornelison TL, Baker TR, Piver MS, Driscoll DL. Cisplatin, adriamycin, etoposide, megestrol acetate versus melphalan, 5-fluorouracil, medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* Nov 1995;59(2):243-248.
268. Bruckner HW, Deppe G. Combination chemotherapy of advanced endometrial adenocarcinoma with adriamycin, cyclophosphamide, 5-fluorouracil, and medroxyprogesterone acetate. *Obstet Gynecol.* Jul 1977;50(1 Suppl):10s-12s.
269. Piver MS, Lele SB, Patsner B, Emrich LJ. Melphalan, 5-fluorouracil, and medroxyprogesterone acetate in metastatic endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol.* Feb 1986;67(2):261-264.
270. Bafaloukos D, Aravantinos G, Samonis G, et al. Carboplatin, methotrexate and 5-fluorouracil in combination with medroxyprogesterone acetate (JMF-M) in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: A Hellenic cooperative oncology group study. *Oncology.* Apr 1999;56(3):198-201.
271. Ayoub J, Audet-Lapointe P, Methot Y, et al. Efficacy of sequential cyclical hormonal therapy in endometrial cancer and its correlation with steroid hormone receptor status. *Gynecol Oncol.* Oct 1988;31(2):327-337.
272. Cohen CJ, Bruckner HW, Deppe G, et al. Multidrug treatment of advanced and recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Obstet Gynecol.* May 1984;63(5):719-726.
273. Tortolero-luna g, mitchell m. the epidemiology of endometrial cancer. *clin consult obstet gynecol.* 1993;5(78-86).
274. Bernard JP. Les cancers de l'endomètre; 2002.
275. Carriero MV, Del Vecchio S, Capozzoli M, et al. Urokinase receptor interacts with alpha(v)beta5 vitronectin receptor, promoting urokinase-dependent cell migration in breast cancer. *Cancer Res.* Oct 15 1999;59(20):5307-5314.
276. Dargent D, Barletta H, Adeleine P. [Prognostic elements of cancer of the endometrium. Therapeutic deductions]. *Rev Fr Gynecol Obstet.* May 1987;82(5):343-348.
277. Germann N, Atlan D, Haie-Meder C. [Carcinoma of the endometrium: review of the literature]. *Bull*

- Cancer*. Nov 1998;Suppl 2:37-45.
278. Irvin WP, Rice LW, Berkowitz RS. Advances in the management of endometrial adenocarcinoma. A review. *J Reprod Med*. Mar 2002;47(3):173-189; discussion 189-190.
 279. Yamada SD, McGonigle KF. Cancer of the endometrium and corpus uteri. *Curr Opin Obstet Gynecol*. Feb 1998;10(1):57-60.
 280. Nishiya M, Sakuragi N, Hareyama H, et al. Cox multivariate regression models for estimating prognosis of patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus who underwent thorough surgical staging. *Int J Cancer*. Oct 23 1998;79(5):521-525.
 281. De Vita V, Hellman s, Rosenberg s. cancer of the uterine body. *cancer:principles and practice of oncology*. philadelphie: lippincott; 1997.
 282. Christopherson WM, Connelly PJ, Alberhasky RC. Carcinoma of the endometrium. V. An analysis of prognosticators in patients with favorable subtypes and Stage I disease. *Cancer*. May 1 1983;51(9):1705-1709.
 283. Wolfson AH, Sightler SE, Markoe AM, et al. The prognostic significance of surgical staging for carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol*. May 1992;45(2):142-146.
 284. DiSaia PJ, Creasman WT, Boronow RC, Blessing JA. Risk factors and recurrent patterns in Stage I endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol*. Apr 15 1985;151(8):1009-1015.
 285. Kaku T, Matsumura M, Sakai K, et al. Endometrial carcinoma in women 65 years of age or older: a clinicopathologic study. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1996;17(5):357-360.
 286. Nordal RR, Kristensen GB, Kaern J, Stenwig AE, Pettersen EO, Trope CG. The prognostic significance of surgery, tumor size, malignancy grade, menopausal status, and DNA ploidy in endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol*. Aug 1996;62(2):254-259.
 287. Kodama S, Kase H, Tanaka K, Matsui K. Multivariate analysis of prognostic factors in patients with endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. Apr 1996;53(1):23-30.
 288. Boente MP, Yordan EL, Jr., McIntosh DG, et al. Prognostic factors and long-term survival in endometrial adenocarcinoma with cervical involvement. *Gynecol Oncol*. Dec 1993;51(3):316-322.
 289. Sigurdsson K, Sigurdardottir B, Steinsson S, Benediktsdottir K, Sigurvinsson T, Sigvaldason H. Survival and prognostic factors of endometrial cancer patients in Iceland 1964-1985: can attendance at population-based Pap-smear screening affect survival? *Int J Cancer*. Apr 17 1998;79(2):166-174.
 290. Leminen A, Forss M, Lehtovirta P. Endometrial adenocarcinoma with clinical evidence of cervical involvement: accuracy of diagnostic procedures, clinical course, and prognostic factors. *Acta Obstet Gynecol Scand*. Jan 1995;74(1):61-66.
 291. Keettel WC, Pixley EE, Buchsbaum HJ. Experience with peritoneal cytology in the management of gynecologic malignancies. *Am J Obstet Gynecol*. Sep 15 1974;120(2):174-182.
 292. Prat J, Peraton B, Groleau L. Techniques de préparation dees liquides d'épanchements pour examen cytologique. *Revue française des laboratoires*. 1998;300:67-69.
 293. Vuong N. *Protocole d'étude en anatomie et cytologie pathologiques: du prélèvement à l'étude morphologique*: Maloine Edition; 1986.
 294. Bedrossian C. *Malignant effusions, a multimodal approach to cytologic diagnosis*. New-york: Igaku-Shon; 1994.
 295. Justrabo E. *Mémoire du DIU de cytologie: Etude cytologique des épanchements des séreuses*. Dijon: CHU de Dijon; 1997.
 296. Marsan C, Audoin J, Diebold J. Apport des techniques cytochimiques et immunocytochimique au diagnostic des épanchements des séreuses. *Revue française des laboratoires*. 1998;300:53-56.
 297. Hsu SM, Raine L, Fanger H. Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: a comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. *J Histochem Cytochem*. Apr 1981;29(4):577-580.
 298. Daste G, Gioanni J, Lauque D, et al. [GC12, marker of cells of mesodermal origin. Value and application to cytodiagnosis of serous effusions]. *Arch Anat Cytol Pathol*. 1997;45(4):185-191.
 299. Sharifi S, Ducatman BS, Wang HH, Fraser JL. Peritoneal washing cytology is unnecessary in gynecologic surgery for benign diseases. *Cancer*. Oct 25 1999;87(5):259-262.
 300. Etat. Arrêté du 2 juin 2000 modifiant l'arrêté du 27 mars 1972 fixant la nomenclature générale des actes professionnels des professionnels des médecins, des chirurgiens-dentistes, des sages-femmes et des auxiliaires médicaux.JO du 7 juin 2000.; 2000.
 301. Rubin SC, Dulaney ED, Markman M, Hoskins WJ, Saigo PE, Lewis JL, Jr. Peritoneal cytology as an indicator of disease in patients with residual ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol*. Jun 1988;71(6 Pt 1):851-853.
 302. Yoshimura S, Scully RE, Taft PD, Herrington JB. Peritoneal fluid cytology in patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. Feb 1984;17(2):161-167.
 303. Petterson F, Creasman WT, Shepherd JH. *Annual report on the results of treatment in gynecological cancer.FIGO*. Stockholm: FIGO; 1995.

304. Kerbrat P, Lhomme C, Fervers B, et al. [Standards, options, and recommendations for initial management of patients with malignant ovarian epithelial tumors]. *Presse Med.* Dec 9 2000;29(38):2116-2127.
305. Lund B, Williamson P, van Houwelingen HC, Neijt JP. Comparison of the predictive power of different prognostic indices for overall survival in patients with advanced ovarian carcinoma. *Cancer Res.* Aug 1 1990;50(15):4626-4629.
306. Spiessl B, Beahrs O, Hermanek P. *TNM Atlas. Illustrated atlas guide to the TNM/pTNM classification of malignant tumors.* Berlin: Springer-Verlag; 1992.
307. Anastasiadis P, Sivridis E, Koutlaki N, Tamiolakis D, Galazios G, Tsikouras P. The significance of rapid intraoperative cytology in the evaluation of intraperitoneal and retroperitoneal spread of cervical cancer. *Gynecol Oncol.* Jan 2002;84(1):102-109.
308. Morris PC, Haugen J, Anderson B, Buller R. The significance of peritoneal cytology in stage IB cervical cancer. *Obstet Gynecol.* Aug 1992;80(2):196-198.
309. Creasman WT, Rutledge F. The prognostic value of peritoneal cytology in gynecologic malignant disease. *Am J Obstet Gynecol.* Jul 15 1971;110(6):773-781.
310. Estape R, Angioli R, Wagman F, et al. Significance of intraperitoneal cytology in patients undergoing radical hysterectomy. *Gynecol Oncol.* Feb 1998;68(2):169-171.
311. Kashimura M, Sugihara K, Toki N, et al. The significance of peritoneal cytology in uterine cervix and endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* Dec 1997;67(3):285-290.
312. de Manzoni G, Di Leo A, Tomezzoli A, et al. [Prognostic value of peritoneal lavage cytology in gastric cancer]. *Chir Ital.* Jan-Feb 2002;54(1):1-6.
313. Wind P, Norklinger B, Roger V, Kahlil A, Guin E, Parc R. Long-term prognostic value of positive peritoneal washing in colon cancer. *Scand J Gastroenterol.* Jun 1999;34(6):606-610.
314. Kanellos I, Demetriades H, Zintzaras E, Mandrali A, Mantzoros I, Betsis D. Incidence and prognostic value of positive peritoneal cytology in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* Apr 2003;46(4):535-539.
315. Lei S, Kini J, Kim K, Howard JM. Pancreatic cancer. Cytologic study of peritoneal washings. *Arch Surg.* Jun 1994;129(6):639-642.
316. Bartosik D, Jacobs SL, Kelly LJ. Endometrial tissue in peritoneal fluid. *Fertil Steril.* Nov 1986;46(5):796-800.
317. Creasman WT, Lukeman J. Role of the fallopian tube in dissemination of malignant cells in corpus cancer. *Cancer.* Feb 1972;29(2):456-457.
318. Hernandez E, Rosenshein NB, Dillon MB, Villar J. Peritoneal cytology in stage I endometrial cancer. *J Natl Med Assoc.* Oct 1985;77(10):799-803.
319. Milosevic MF, Dembo AJ, Thomas GM. The clinical significance of malignant peritoneal cytology in stage I endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* Sep 1992;2(5):225-235.
320. Markuly SN, Fanning J, Hindman TL, Galle PC, Ertmoed E, Hilgers RD. False-positive malignant peritoneal cytology associated with pelvic endometriosis. *J Am Osteopath Assoc.* Feb 1994;94(2):157-161.
321. Zuna RE, Behrens A. Peritoneal washing cytology in gynecologic cancers: long-term follow-up of 355 patients. *J Natl Cancer Inst.* Jul 17 1996;88(14):980-987.
322. Mulvany NJ, Arnstein M, Ostor AG. Fallopian tube cytology: a histocorrelative study of 150 washings. *Diagn Cytopathol.* Jun 1997;16(6):483-488.
323. Mulvany NJ, Arnstein MB, Ryan VA. Prognostic significance of fallopian tube cytology: a study of 99 endometrial malignancies. *Pathology.* Feb 2000;32(1):5-9.
324. Marcus CC. Cytology of the pelvic peritoneal cavity in benign and malignant disease. *Obstet Gynecol.* Dec 1962;20:701-712.
325. Yazigi R, Piver MS, Blumenson L. Malignant peritoneal cytology as prognostic indicator in stage I endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* Sep 1983;62(3):359-362.
326. Ide P. Prognostic value of peritoneal fluid cytology in patients with endometrial cancer stage I. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* Dec 1984;18(5-6):343-349.
327. Geszler G, Szpak CA, Harris RE, Creasman WT, Barter JF, Johnston WW. Prognostic value of peritoneal washings in patients with malignant mixed mullerian tumors of the uterus. *Am J Obstet Gynecol.* Jul 1986;155(1):83-89.
328. Kennedy AW, Peterson GL, Becker SN, Nunez C, Webster KD. Experience with pelvic washings in stage I and II endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* Sep 1987;28(1):50-60.
329. Konski A, Poulter C, Keys H, Rubin P, Beecham J, Doane K. Absence of prognostic significance, peritoneal dissemination and treatment advantage in endometrial cancer patients with positive peritoneal cytology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* Jan 1988;14(1):49-55.
330. Imachi M, Tsukamoto N, Matsuyama T, Nakano H. Peritoneal cytology in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* May 1988;30(1):76-86.

331. Heath R, Rosenman J, Varia M, Walton L. Peritoneal fluid cytology in endometrial cancer: its significance and the role of chromic phosphate (32P) therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Oct 1988;15(4):815-822.
332. Harouny VR, Sutton GP, Clark SA, Geisler HE, Stehman FB, Ehrlich CE. The importance of peritoneal cytology in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol*. Sep 1988;72(3 Pt 1):394-398.
333. Mazurka JL, Krepert GV, Lotocki RJ. Prognostic significance of positive peritoneal cytology in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. Feb 1988;158(2):303-306.
334. Hirai Y, Fujimoto I, Yamauchi K, Hasumi K, Masubuchi K, Sano Y. Peritoneal fluid cytology and prognosis in patients with endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol*. Mar 1989;73(3 Pt 1):335-338.
335. McLellan R, Dillon MB, Currie JL, Rosenshein NB. Peritoneal cytology in endometrial cancer: a review. *Obstet Gynecol Surv*. Oct 1989;44(10):711-719.
336. Brewington KC, Hughes RR, Coleman S. Peritoneal cytology as a prognostic indicator in endometrial carcinoma. *J Reprod Med*. Oct 1989;34(10):824-826.
337. Turner DA, Gershenson DM, Atkinson N, Sneige N, Wharton AT. The prognostic significance of peritoneal cytology for stage I endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. Nov 1989;74(5):775-780.
338. Sutton GP. The significance of positive peritoneal cytology in endometrial cancer. *Oncology (Huntingt)*. Jun 1990;4(6):21-26; discussion 30-22.
339. Grimshaw RN, Tupper WC, Fraser RC, Tompkins MG, Jeffrey JF. Prognostic value of peritoneal cytology in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. Jan 1990;36(1):97-100.
340. Gal D, Recio FO, Zamurovic D, Tancer ML. Lymphovascular space involvement--a prognostic indicator in endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol*. Aug 1991;42(2):142-145.
341. Grigsby PW, Perez CA, Kuten A, et al. Clinical stage I endometrial cancer: prognostic factors for local control and distant metastasis and implications of the new FIGO surgical staging system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;22(5):905-911.
342. Ito K, Inoue Y, Obata K, Noda K. Peritoneal cytology in endometrial carcinoma. *Tohoku J Exp Med*. Mar 1992;166(3):387-394.
343. Kadar N, Homesley HD, Malfetano JH. Positive peritoneal cytology is an adverse factor in endometrial carcinoma only if there is other evidence of extrauterine disease. *Gynecol Oncol*. Aug 1992;46(2):145-149.
344. Kennedy AW, Webster KD, Nunez C, Bauer LJ. Pelvic washings for cytologic analysis in endometrial adenocarcinoma. *J Reprod Med*. Aug 1993;38(8):637-642.
345. Marino BD, Burke TW, Tornos C, et al. Staging laparotomy for endometrial carcinoma: assessment of peritoneal spread. *Gynecol Oncol*. Jan 1995;56(1):34-38.
346. Kato T, Hirai Y, Hasumi K. [Post-operative peritoneal washing cytology in cases of stage IIIa endometrial carcinoma with positive peritoneal cytology]. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*. Jul 1995;47(7):643-646.
347. Ebina Y, Hareyama H, Sakuragh N, et al. Peritoneal cytology and its prognostic value in endometrial carcinoma. *Int Surg*. Jul-Sep 1997;82(3):244-248.
348. Benevolo M, Mariani L, Vocaturo G, Vasselli S, Natali PG, Mottolese M. Independent prognostic value of peritoneal immunocytochemistry in endometrial carcinoma. *Am J Surg Pathol*. Feb 2000;24(2):241-247.
349. Gu M, Shi W, Barakat RR, Thaler HT, Saigo PE. Peritoneal washings in endometrial carcinoma. A study of 298 patients with histopathologic correlation. *Acta Cytol*. Sep-Oct 2000;44(5):783-789.
350. Saygili U, Kavaz S, Altunyurt S, Uslu T, Koyuncuoglu M, Erten O. Omentectomy, peritoneal biopsy and appendectomy in patients with clinical stage I endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. Nov-Dec 2001;11(6):471-474.
351. Luo ML, Sakuragi N, Shimizu M, et al. Prognostic significance of combined conventional and immunocytochemical cytology for peritoneal washings in endometrial carcinoma. *Cancer*. Apr 25 2001;93(2):115-123.
352. Obermair A, Geramou M, Tripcony L, Nicklin JL, Perrin L, Crandon AJ. Peritoneal cytology: impact on disease-free survival in clinical stage I endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Cancer Lett*. Mar 10 2001;164(1):105-110.
353. Takeshima N, Nishida H, Tabata T, Hirai Y, Hasumi K. Positive peritoneal cytology in endometrial cancer: enhancement of other prognostic indicators. *Gynecol Oncol*. Sep 2001;82(3):470-473.
354. Preyer O, Obermair A, Formann E, et al. The impact of positive peritoneal washings and serosal and adnexal involvement on survival in patients with stage IIIA uterine cancer. *Gynecol Oncol*. Sep 2002;86(3):269-273.
355. Kasamatsu T, Onda T, Katsumata N, et al. Prognostic significance of positive peritoneal cytology in endometrial carcinoma confined to the uterus. *Br J Cancer*. Jan 27 2003;88(2):245-250.
356. Santala M, Talvensaari-Mattila A, Kauppila A. Peritoneal cytology and preoperative serum CA 125 level are important prognostic indicators of overall survival in advanced endometrial cancer.

- Anticancer Res.* May-Jun 2003;23(3C):3097-3103.
357. Tebeu PM, Popowski Y, Verkooijen HM, et al. Positive peritoneal cytology in early-stage endometrial cancer does not influence prognosis. *Br J Cancer.* Aug 16 2004;91(4):720-724.
358. Yanoh K, Takeshima N, Hirai Y, et al. Identification of a high-risk subgroup in cytology-positive stage IIIA endometrial cancer. *Acta Cytol.* Sep-Oct 2001;45(5):691-696.
359. Hirai Y, Takeshima N, Kato T, Hasumi K. Malignant potential of positive peritoneal cytology in endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* May 2001;97(5 Pt 1):725-728.
360. Kitchener HC. Surgery for endometrial cancer: what type and by whom? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* Jun 2001;15(3):407-415.
361. Jacques SM, Qureshi F, Munkarah A, Lawrence WD. Interinstitutional surgical pathology review in gynecologic oncology: I. Cancer in endometrial curettings and biopsies. *Int J Gynecol Pathol.* Jan 1998;17(1):36-41.
362. INED. Population et sociétés. *INED.* 2001;374:2.



VU

NANCY, le 01 septembre 2004

Le Président de Thèse

Professeur François GUILLEMIN

NANCY, le 16 septembre 2004

Le Doyen de la Faculté de Médecine
par délégation

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 21 septembre 2004

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY I

Professeur J.P. FINANCE

RESUME DE LA THESE

La cytologie péritonéale positive dans les cancers de l'endomètre a une valeur pronostique ambiguë et discutée. S'il existe une valeur péjorative, un traitement complémentaire à la chirurgie pourrait donc être nécessaire.

Après un rappel anatomique, le cancer de l'endomètre est détaillé : histoire naturelle, épidémiologie, moyens diagnostiques (en particulier ceux pouvant fausser une cytologie péritonéale/ hystérocopie, hystéro-sonographie, hystérogaphie), autres critères pronostiques ainsi que les différents moyens thérapeutiques et leur intérêt en cas de cytologie positive.

Pour compléter l'aperçu des pratiques actuelles, un questionnaire a été adressé à 133 médecins intervenant dans le cancer de l'endomètre de la région Lorraine. 70 ont répondu (27 incompetents, 43 réponses totales).

De cette enquête nous pouvons déduire que la cytologie péritonéale ne modifie pas ou très peu les options thérapeutiques et que sa réalisation est soumise à quelques variations.

Ensuite 477 dossiers de patientes vues au centre Alexis Vautrin entre 1996 et 2000 ont été analysés. Après analyse multivariée (stade FIGO, GRADE) de 390 dossiers d'opérées, la cytologie péritonéale a une valeur pronostique indépendante. Mais du fait d'un effectif restreint (37 cytologies positives ou douteuses sur 202 réalisées), elle n'a pu être confrontée à d'autres facteurs pronostiques.

Une étude prospective est proposée : valider une procédure chirurgicale et un protocole de recueil et d'analyse du liquide péritonéal et étudier le devenir des patientes.

Néanmoins, le bon taux de survie à 5 ans du cancer de l'endomètre associé à la faible incidence des cytologies positives (14%) risque de rendre la réponse difficile et lointaine

TITRE EN ANGLAIS : The peritoneal cytology in endometrial carcinoma. State of knowledge and the practices . Review of 477 files seen at the Centre Alexis Vautrin from 1996 to 2000. Proposition of a multicentric randomized therapeutic protocol .

THESE:MEDECINE SPECIALISEE-ANNEE 2004

MOTS CLEFS: Cancer de l'endomètre. Cytologie péritonéale. Hystérocopie
Pronostic. Traitement. Hormonothérapie

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R.
Faculté de médecine de Nancy
9 Avenue de la Forêt de Haye
54500 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex