



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2025

Thèse N°311

Le profil épidémiologique clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre traitées au service d'oncologie radiothérapie

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 10/12/2025

PAR

Mme. Maroua EL ARRAS

Née le 20 février 1999 à El kelaa De sraghna

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Cancer de l'endomètre – épidémiologie – moléculaire – traitement – évolution

JURY

Mr. H. ASMOUKI Professeur de Gynécologie-Obstétrique	PRÉSIDENT
Mme. M. KHOUCHANI Professeur d'Oncologie Radiothérapie	RAPPORTEUR
Mme. B. FAKHIR Professeur de Gynécologie Obstétrique	} JUGES
Mme. M. BENZALIM Professeur de Radiologie	
Mme. M. DARFAOUI Professeur d'Oncologie Radiothérapie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



سُورَةُ النَّازِعَاتِ

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus. Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception. Même sous la menace,

Je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



Liste des professeurs



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI
: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Said ZOUHAIR
Vice doyen de la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE
Vice doyen des Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI
Vice doyen Chargé de la Pharmacie : Pr. Oualid ZIRAOU
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Liste nominative du personnel enseignants chercheurs
permanant**

N°	Nom et Prénom	Cadre	Spécialités
01	ZOUHAIR Said (Doyen)	P.E.S	Microbiologie
02	CHOULLI Mohamed Khaled	P.E.S	Neuro pharmacologie
03	BOUSKRAOUI Mohammed	P.E.S	Pédiatrie
04	KHATOURI Ali	P.E.S	Cardiologie
05	NIAMANE Radouane	P.E.S	Rhumatologie
06	AIT BENALI Said	P.E.S	Neurochirurgie
07	KRATI Khadija	P.E.S	Gastro-entérologie
08	SOUMMANI Abderraouf	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
09	RAJI Abdelaziz	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
10	SARF Ismail	P.E.S	Urologie
11	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	P.E.S	Ophtalmologie
12	AMAL Said	P.E.S	Dermatologie
13	ESSAADOUNI Lamiaa	P.E.S	Médecine interne

14	MANSOURI Nadia	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
15	MOUTAJ Redouane	P.E.S	Parasitologie
16	AMMAR Haddou	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
17	CHAKOUR Mohammed	P.E.S	Hématologie biologique
18	EL FEZZAZI Redouane	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
19	YOUNOUS Said	P.E.S	Anesthésie-réanimation
20	BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	P.E.S	Chirurgie générale
21	ASMOUKI Hamid	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
22	BOUMZEBRA Drissi	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
23	CHELLAK Saliha	P.E.S	Biochimie-chimie
24	LOUZI Abdelouahed	P.E.S	Chirurgie-générale
25	AIT-SAB Imane	P.E.S	Pédiatrie
26	GHANNANE Houssine	P.E.S	Neurochirurgie
27	OULAD SAIAD Mohamed	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
28	DAHAMI Zakaria	P.E.S	Urologie
29	EL HATTAOUI Mustapha	P.E.S	Cardiologie
30	AMINE Mohamed	P.E.S	Epidémiologie clinique
31	EL ADIB Ahmed Rhassane	P.E.S	Anesthésie-réanimation
32	ELFIKRI Abdelghani	P.E.S	Radiologie
33	ARSALANE Lamiae	P.E.S	Microbiologie-virologie
34	KAMILI El Ouafi El Aouni	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
35	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	P.E.S	Pédiatrie (Néonatalogie)
36	MATRANE Aboubakr	P.E.S	Médecine nucléaire
37	ADMOU Brahim	P.E.S	Immunologie
38	CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	P.E.S	Radiologie
39	MANOUDI Fatiha	P.E.S	Psychiatrie
40	BOURROUS Monir	P.E.S	Pédiatrie
41	TASSI Noura	P.E.S	Maladies infectieuses
42	NEJMI Hicham	P.E.S	Anesthésie-réanimation

43	LAOUAD Inass	P.E.S	Néphrologie
44	FOURAJI Karima	P.E.S	Chirurgie
45	BOUKHIRA Abderrahman	P.E.S	Biochimie–chimie
46	KHALLOUKI Mohammed	P.E.S	Anesthésie–réanimation
47	BSISS Mohammed Aziz	P.E.S	Biophysique
48	EL OMRANI Abdelhamid	P.E.S	Radiothérapie
49	SORAA Nabila	P.E.S	Microbiologie–virologie
50	KHOUCHANI Mouna	P.E.S	Radiothérapie
51	JALAL Hicham	P.E.S	Radiologie
52	EL ANSARI Nawal	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
53	AMRO Lamyae	P.E.S	Pneumo–phtisiologie
54	OUALI IDRISSE Mariem	P.E.S	Radiologie
55	ZAHLANE Mouna	P.E.S	Médecine interne
56	BENJILALI Laila	P.E.S	Médecine interne
57	NARJIS Youssef	P.E.S	Chirurgie générale
58	RABBANI Khalid	P.E.S	Chirurgie générale
59	SAMLANI Zouhour	P.E.S	Gastro–entérologie
60	LAGHMARI Mehdi	P.E.S	Neurochirurgie
61	ABOUSSAIR Nisrine	P.E.S	Génétique
62	BENCHAMKHA Yassine	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
63	CHAFIK Rachid	P.E.S	Traumato–orthopédie
64	ABKARI Imad	P.E.S	Traumato–orthopédie
65	EL BOUIHI Mohamed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
66	LAKMICHY Mohamed Amine	P.E.S	Urologie
67	AGHOUTANE El Mouhtadi	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
68	HOCAR Ouafa	P.E.S	Dermatologie
69	EL KARIMI Saloua	P.E.S	Cardiologie
70	EL BOUCHTI Imane	P.E.S	Rhumatologie

71	QAMOUSS Youssef	P.E.S	Anesthésie réanimation
72	ZYANI Mohammad	P.E.S	Médecine interne
73	QACIF Hassan	P.E.S	Médecine interne
74	BEN DRISS Laila	P.E.S	Cardiologie
75	MOUFID Kamal	P.E.S	Urologie
76	EL BARNI Rachid	P.E.S	Chirurgie générale
77	KRIET Mohamed	P.E.S	Ophthalmologie
78	BOUCHENTOUF Rachid	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
79	ABOUCHADI Abdeljalil	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
80	BASRAOUI Dounia	P.E.S	Radiologie
81	RAIS Hanane	P.E.S	Anatomie Pathologique
82	BELKHOU Ahlam	P.E.S	Rhumatologie
83	ZAOUI Sanaa	P.E.S	Pharmacologie
84	MSOUGAR Yassine	P.E.S	Chirurgie thoracique
85	EL MGHARI TABIB Ghizlane	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
86	DRAISS Ghizlane	P.E.S	Pédiatrie
87	EL IDRISSE SLITINE Nadia	P.E.S	Pédiatrie
88	RADA Noureddine	P.E.S	Pédiatrie
89	BOURRAHOUE Aicha	P.E.S	Pédiatrie
90	MOUAFFAK Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
91	ZIADI Amra	P.E.S	Anesthésie-réanimation
92	ANIBA Khalid	P.E.S	Neurochirurgie
93	TAZI Mohamed Ilias	P.E.S	Hématologie clinique
94	ROCHDI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
95	FADILI Wafaa	P.E.S	Néphrologie
96	ADALI Imane	P.E.S	Psychiatrie
97	ZAHLANE Kawtar	P.E.S	Microbiologie- virologie
98	LOUHAB Nisrine	P.E.S	Neurologie

99	HAROU Karam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
100	BOUKHANNI Lahcen	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
101	FAKHIR Bouchra	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
102	BENHIMA Mohamed Amine	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
103	HACHIMI Abdelhamid	P.E.S	Réanimation médicale
104	EL KHAYARI Mina	P.E.S	Réanimation médicale
105	AISSAOUI Younes	P.E.S	Anesthésie-réanimation
106	BAIZRI Hicham	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
107	ATMANE El Mehdi	P.E.S	Radiologie
108	EL AMRANI Moulay Driss	P.E.S	Anatomie
109	BELBARAKA Rhizlane	P.E.S	Oncologie médicale
110	ALJ Soumaya	P.E.S	Radiologie
111	OUBAHA Sofia	P.E.S	Physiologie
112	EL HAOUATI Rachid	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
113	BENALI Abdeslam	P.E.S	Psychiatrie
114	MLIHA TOUATI Mohammed	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
115	MARGAD Omar	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
116	KADDOURI Said	P.E.S	Médecine interne
117	ZEMRAOUI Nadir	P.E.S	Néphrologie
118	EL KHADER Ahmed	P.E.S	Chirurgie générale
119	DAROUASSI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
120	BENJELLOUN HARZIMI Amine	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
121	FAKHRI Anass	P.E.S	Histologie-embryologie cytogénétique
122	SALAMA Tarik	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
123	CHRAA Mohamed	P.E.S	Physiologie
124	ZARROUKI Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
125	AIT BATAHAR Salma	P.E.S	Pneumo-phtisiologie

126	ADARMOUCH Latifa	P.E.S	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
127	BELBACHIR Anass	P.E.S	Anatomie pathologique
128	HAZMIRI Fatima Ezzahra	P.E.S	Histologie–embyologie cytogénétique
129	EL KAMOUNI Youssef	P.E.S	Microbiologie–virologie
130	EL MEZOUARI El Mostafa	P.E.S	Parasitologie mycologie
131	SERGHINI Issam	P.E.S	Anesthésie–réanimation
132	ABIR Badreddine	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
133	GHAZI Mirieme	P.E.S	Rhumatologie
134	ZIDANE Moulay Abdelfettah	P.E.S	Chirurgie thoracique
135	LAHKIM Mohammed	P.E.S	Chirurgie générale
136	MOUHSINE Abdelilah	P.E.S	Radiologie
137	TOURABI Khalid	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
138	ARABI Hafid	P.E.S	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
139	BELHADJ Ayoub	P.E.S	Anesthésie–réanimation
140	BOUZERDA Abdelmajid	P.E.S	Cardiologie
141	ABDELFETTAH Youness	P.E.S	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle
142	REBAHI Houssam	P.E.S	Anesthésie–réanimation
143	BENNAOUI Fatiha	P.E.S	Pédiatrie
144	ZOUIZRA Zahira	P.E.S	Chirurgie Cardio–vasculaire
145	SEBBANI Majda	P.E.S	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
146	FENANE Hicham	Pr Ag	Chirurgie thoracique
147	ABDOU Abdessamad	P.E.S	Chirurgie Cardio–vasculaire
148	HAMMOUNE Nabil	P.E.S	Radiologie
149	ESSADI Ismail	P.E.S	Oncologie médicale
150	ALJALIL Abdelfattah	P.E.S	Oto–rhino–laryngologie
151	LAFFINTI Mahmoud Amine	P.E.S	Psychiatrie

152	RHARRASSI Issam	P.E.S	Anatomie–patologique
153	ASSERRAJI Mohammed	P.E.S	Néphrologie
154	JANAH Hicham	P.E.S	Pneumo–phtisiologie
155	NASSIM SABAH Taoufik	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
156	ELBAZ Meriem	P.E.S	Pédiatrie
157	SEDDIKI Rachid	P.E.S	Anesthésie–réanimation
158	BELGHMAIDI Sarah	Pr Ag	Ophthalmologie
159	GEBRATI Lhoucine	MC Hab	Chimie
160	FDIL Naima	MC Hab	Chimie de coordination bio–orga– nique
161	LOQMAN Souad	MC Hab	Microbiologie et Toxicologie
162	BAALLAL Hassan	Pr Ag	Neurochirurgie
163	BELFQUIH Hatim	Pr Ag	Neurochirurgie
164	AKKA Rachid	Pr Ag	Gastro–entérologie
165	BABA Hicham	Pr Ag	Chirurgie générale
166	MAOUJOURD Omar	Pr Ag	Néphrologie
167	SIRBOU Rachid	Pr Ag	Médecine d’urgence et de catastrophe
168	DAMI Abdallah	Pr Ag	Médecine Légale
169	AZIZ Zakaria	Pr Ag	Stomatologie et chirurgie maxillo fa– ciale
170	ELOUARDI Youssef	Pr Ag	Anesthésie–réanimation
171	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Pr Ag	Hématologie clinique
172	NASSIH Houda	Pr Ag	Pédiatrie
173	LAHMINI Widad	Pr Ag	Pédiatrie
174	BENANTAR Lamia	Pr Ag	Neurochirurgie
175	EL FADLI Mohammed	Pr Ag	Oncologie médicale
176	AIT ERRAMI Adil	Pr Ag	Gastro–entérologie
177	CHETTATI Mariam	Pr Ag	Néphrologie
178	BOUTAKIOUTE Badr	Pr Ag	Radiologie
179	SAYAGH Sanae	Pr Ag	Hématologie

180	EL FAKIRI Karima	Pr Ag	Pédiatrie
181	EL FILALI Oualid	Pr Ag	Chirurgie Vasculaire périphérique
182	EL- AKHIRI Mohammed	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
183	HAJJI Fouad	Pr Ag	Urologie
184	JALLAL Hamid	Pr Ag	Cardiologie
185	ZBITOU Mohamed Anas	Pr Ag	Cardiologie
186	RAISSI Abderrahim	Pr Ag	Hématologie clinique
187	EL HAKKOUNI Awatif	Pr Ag	Parasitologie mycologie
188	ACHKOUN Abdessalam	Pr Ag	Anatomie
189	DARFAOUI Mouna	Pr Ag	Radiothérapie
190	EL-QADIRY Rabiyy	Pr Ag	Pédiatrie
191	ELJAMILI Mohammed	Pr Ag	Cardiologie
192	HAMRI Asma	Pr Ag	Chirurgie Générale
193	ELATIQUI Oumkeltoum	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
194	BENZALIM Meriam	Pr Ag	Radiologie
195	ABOULMAKARIM Siham	Pr Ag	Biochimie
196	LAMRANI HANCHI Asmae	Pr Ag	Microbiologie-virologie
197	HAJHOUI Farouk	Pr Ag	Neurochirurgie
198	EL KHASSOUI Amine	Pr Ag	Chirurgie pédiatrique
199	CHAHBI Zakaria	Pr Ag	Maladies infectieuses
200	MEFTAH Azzelarab	Pr Ag	Endocrinologie et maladies métaboliques
201	BELLASRI Salah	Pr Ag	Radiologie
202	ATMANI Noureddine	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
203	AABBASSI Bouchra	Pr Ag	Pédopsychiatrie
204	DOUIREK Fouzia	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
205	SAHRAOUI Houssam Eddine	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
206	RHEZALI Manal	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
207	ABALLA Najoua	Pr Ag	Chirurgie pédiatrique

208	MOUGUI Ahmed	Pr Ag	Rhumatologie
209	ZOUITA Btissam	Pr Ag	Radiologie
210	HAZIME Raja	Pr Ag	Immunologie
211	SALLAHI Hicham	Pr Ag	Traumatologie-orthopédie
212	BENCHAFAI Ilias	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
213	EL JADI Hamza	Pr Ag	Endocrinologie et maladies métaboliques
214	AZAMI Mohamed Amine	Pr Ag	Anatomie pathologique
215	FASSI Fihri Mohamed jawad	Pr Ag	Chirurgie générale
216	AMINE Abdellah	Pr Ag	Cardiologie
217	CHETOUI Abdelkhalek	Pr Ag	Cardiologie
218	ROUKHSI Redouane	Pr Ag	Radiologie
219	ARROB Adil	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
220	MOULINE Souhail	Pr Ag	Microbiologie-virologie
221	AZIZI Mounia	Pr Ag	Néphrologie
222	BOUHAMIDI Ahmed	Pr Ag	Dermatologie
223	YANISSE Siham	Pr Ag	Pharmacie galénique
224	KHALLIKANE Said	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
225	ZIRAOUI Oualid	Pr Ag	Chimie thérapeutique
226	IDALENE Malika	Pr Ag	Maladies infectieuses
227	LACHHAB Zineb	Pr Ag	Pharmacognosie
228	ABOUDOURIB Maryem	Pr Ag	Dermatologie
229	AHBALA Tariq	Pr Ag	Chirurgie générale
230	EL AOUAME Amal	Pr Ag	Orthodontie et orthopédie dento-faciale
231	WARDA Karima	MCHab	Microbiologie
232	SBAI Asma	MCHab	Informatique
233	ABISSY Meriem	MC	Microbiologie
234	SLIOUI Badr	MC	Radiologie
235	CHEGGOUR Mouna	MC	Biochimie

236	BELARBI Marouane	MC	Néphrologie
237	EL AMIRI My Ahmed	MC	Chimie de Coordination bio-organique
238	LALAOUI Abdessamad	MC	Pédiatrie
239	ESSAFTI Meryem	MC	Anesthésie-réanimation
240	RACHIDI Hind	MC	Anatomie pathologique
241	FIKRI Oussama	MC	Pneumo-phtisiologie
242	EL HAMDAOUI Omar	MC	Toxicologie
243	EL HAJJAMI Ayoub	MC	Radiologie
244	BOUMEDIANE El Mehdi	MC	Traumato-orthopédie
245	RAFI Sana	MC	Endocrinologie et maladies métaboliques
246	JEBRANE Ilham	MC	Pharmacologie
247	LAKHDAR Youssef	MC	Oto-rhino-laryngologie
248	LGHABI Majida	MC	Médecine du Travail
249	AIT LHAJ El Houssaine	MC	Ophthalmologie
250	RAMRAOUI Mohammed-Es-said	MC	Chirurgie générale
251	EL MOUHAFID Faisal	MC	Chirurgie générale
252	AHMANNA Hussein-choukri	MC	Radiologie
253	AIT M'BAREK Yassine	MC	Neurochirurgie
254	ELMASRIOUI Joumana	MC	Physiologie
255	FOURA Salma	MC	Chirurgie pédiatrique
256	LASRI Najat	MC	Hématologie clinique
257	BOUKTIB Youssef	MC	Radiologie
258	MOUROUTH Hanane	MC	Anesthésie-réanimation
259	BOUZID Fatima zahrae	MC	Génétique
260	MRHAR Soumia	MC	Pédiatrie
261	QUIDDI Wafa	MC	Hématologie
262	BEN HOUMICH Taoufik	MC	Microbiologie-virologie
263	FETOUI Imane	MC	Pédiatrie

264	FATH EL KHIR Yassine	MC	Traumato-orthopédie
265	NASSIRI Mohamed	MC	Traumato-orthopédie
266	AIT-DRISS Wiam	MC	Maladies infectieuses
267	AIT YAHYA Abdelkarim	MC	Cardiologie
268	DIANI Abdelwahed	MC	Radiologie
269	AIT BELAID Wafae	MC	Chirurgie générale
270	ZTATI Mohamed	MC	Cardiologie
271	HAMOUCHE Nabil	MC	Néphrologie
272	ELMARDOULI Mouhcine	MC	Chirurgie Cardio-vasculaire
273	BENNIS Lamiae	MC	Anesthésie-réanimation
274	BENDAOUD Layla	MC	Dermatologie
275	HABBAB Adil	MC	Chirurgie générale
276	CHATAR Achraf	MC	Urologie
277	OUMGHAR Nezha	MC	Biophysique
278	HOUMAIID Hanane	MC	Gynécologie-obstétrique
279	YOUSFI Jaouad	MC	Gériatrie
280	NACIR Oussama	MC	Gastro-entérologie
281	BABACHEIKH Safia	MC	Gynécologie-obstétrique
282	ABDOURAFIQ Hasna	MC	Anatomie
283	TAMOUR Hicham	MC	Anatomie
284	IRAQI HOUSSAINI Kawtar	MC	Gynécologie-obstétrique
285	EL FAHIRI Fatima Zahrae	MC	Psychiatrie
286	BOUKIND Samira	MC	Anatomie
287	LOUKHNATI Mehdi	MC	Hématologie clinique
288	ZAHROU Farid	MC	Neurochirurgie
289	MAAROUFI Fathillah Elkarim	MC	Chirurgie générale
290	EL MOUSSAOUI Soufiane	MC	Pédiatrie
291	BARKICHE Samir	MC	Radiothérapie

292	ABI EL AALA Khalid	MC	Pédiatrie
293	AFANI Leila	MC	Oncologie médicale
294	EL MOULOUA Ahmed	MC	Chirurgie pédiatrique
295	LAGRINE Mariam	MC	Pédiatrie
296	DAFIR Kenza	MC	Génétique
297	CHERKAOUI RHAZOUANI Oussama	MC	Neurologie
298	ABAINOU Lahoussaine	MC	Endocrinologie et maladies métaboliques
299	BENCHANNA Rachid	MC	Pneumo-phtisiologie
300	EL GUAZZAR Ahmed (Militaire)	MC	Chirurgie générale
301	OULGHOUL Omar	MC	Oto-rhino-laryngologie
302	AMOCH Abdelaziz	MC	Urologie
303	ZAHLAN Safaa	MC	Neurologie
304	EL MAHFOUDI Aziz	MC	Gynécologie-obstétrique
305	CHEHBOUNI Mohamed	MC	Oto-rhino-laryngologie
306	LAIRANI Fatima ezzahra	MC	Gastro-entérologie
307	SAADI Khadija	MC	Pédiatrie
308	TITOU Hicham	MC	Dermatologie
309	EL GHOUL Naoufal	MC	Traumato-orthopédie
310	BAHI Mohammed	MC	Anesthésie-réanimation
311	RAITEB Mohammed	MC	Maladies infectieuses
312	DREF Maria	MC	Anatomie pathologique
313	ENNACIRI Zainab	MC	Psychiatrie
314	BOUSSAIDANE Mohammed	MC	Traumato-orthopédie
315	JENDOUI Omar	MC	Urologie
316	MANSOURI Maria	MC	Génétique
317	ERRIFAIY Hayate	MC	Anesthésie-réanimation
318	BOUKOUB Naila	MC	Anesthésie-réanimation
319	OUACHAOU Jamal	MC	Anesthésie-réanimation

320	EL FARGANI Rania	MC	Maladies infectieuses
321	IJIM Mohamed	MC	Pneumo-phtisiologie
322	AKANOUR Adil	MC	Psychiatrie
323	ELHANAFI Fatima Ezzohra	MC	Pédiatrie
324	MERBOUH Manal	MC	Anesthésie-réanimation
325	BOUROUMANE Mohamed Rida	MC	Anatomie
326	IJDDA Sara	MC	Endocrinologie et maladies métaboliques
327	GHARBI Khalid	MC	Gastro-entérologie
328	ATBIB Yassine	MC	Pharmacie clinique
329	MOURAFIQ Omar	MC	Traumato-orthopédie
330	ZAIZI Abderrahim	MC	Traumato-orthopédie
331	HENDY Iliass	MC	Cardiologie
332	HATTAB Mohamed Salah Koussay	MC	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
333	DEBBAGH Fayrouz	MC	Microbiologie-virologie
334	OUASSIL Sara	MC	Radiologie
335	KOUYED Aicha	MC	Pédopsychiatrie
336	DRIOUICH Aicha	MC	Anesthésie-réanimation
337	TOURAIIF Mariem	MC	Chirurgie pédiatrique
338	BENNAOUI Yassine	MC	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
339	SABIR Es-said	MC	Chimie bio organique clinique
340	LAATITIOUI Sana	MC	Radiothérapie
341	IBBA Mouhsin	MC	Chirurgie thoracique
342	SAADOUNE Mohamed	MC	Radiothérapie
343	TLEMCANI Younes	MC	Ophtalmologie
344	SOLEH Abdelwahed	MC	Traumato-orthopédie
345	OUALHADJ Hamza	MC	Immunologie
346	BERGHALOUT Mohamed	MC	Psychiatrie

347	EL BARAKA Soumaya	MC	Chimie analytique–bromatologie
348	KARROUMI Saadia	MC	Psychiatrie
349	EL–OUAKHOUMI Amal	MC	Médecine interne
350	AJMANI Fatima	MC	Médecine légale
351	ZOUITEN Othmane	MC	Oncologie médicale
352	MENJEL Imane	MC	Pédiatrie
353	BOUCHKARA Wafae	MC	Gynécologie–obstétrique
354	ASSEM Oualid	MC	Pédiatrie
355	ELHANAFI Asma	MC	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
356	ABDELKHALKI Mohamed Hicham	MC	Gynécologie–obstétrique
357	ELKASSEH Mostapha	MC	Traumato–orthopédie
358	EL OUAZZANI Meryem	MC	Anatomie pathologique
359	HABBAB Mohamed	MC	Traumato–orthopédie
360	KHAMLIJ Aimad Ahmed	MC	Anesthésie–réanimation
361	EL KHADRAOUI Halima	MC	Histologie–embryologie–cyto–géné–tique
362	ELKHETTAB Fatimazahra	MC	Anesthésie–réanimation
363	SIDAYNE Mohammed	MC	Anesthésie–réanimation
364	ZAKARIA Yasmina	MC	Neurologie
365	BOUKAIDI Yassine	MC	Chirurgie Cardio–vasculaire
366	NABIL Mehdi	MC	Anesthésie–réanimation
367	KAAKOUA Mohamed	MC	Oncologie médicale
368	FIQHI Mohammed Kamal	MC	Stomatologie et chirurgie maxillo fa–ciale
369	BEN ELHEND Salah	MC	Radiologie
370	KHERRAB Anass	MC	Rhumatologie
371	AWATI El Mehdi	MC	Hématologie
372	HAOUANE Mohamed Amine	MC	Anatomie pathologique
373	BOUABBADI Salah eddine	MC	Ophtalmologie

374	MOUNIR Reda	MC	Chirurgie Cardio-vasculaire
375	AHCHOUCH Siham	MC	Hématologie clinique
376	AZRIOUIL Ouhb	MC	Traumato-orthopédie
377	CHALOUAH Badr	MC	Traumato-orthopédie
378	EL BEJJAJ latimad	MC	Anatomie pathologique
379	BABA Zineb	MC	Rhumatologie
380	OUSSAYEH Imane	MC	Anesthésie-réanimation

LISTE ARRETEE LE 08/10/2025



Dédicaces



اللَّهُ

*À Allah Tout puissant Qui m'a inspiré Qui m'a guidé
dans le bon chemin Je vous dois ce que je suis devenue
Louanges et remerciements Pour votre clémence et miséricorde*

مُحَمَّدٌ
وَاللَّهُ عَلَيْهِ
السَّلَامُ

*À son prophète Mohamed Paix
et bénédiction soient sur lui.*

A mes très chers parents

Je dédie ce travail avec un immense amour, un profond respect et une gratitude éternelle. Rien dans mon parcours n'aurait été possible sans votre présence bienveillante, votre patience et vos innombrables sacrifices. Vous avez été les premiers à croire en moi, à me soutenir dans les moments de doute et à m'encourager dans chaque étape de ma vie. Votre tendresse, votre éducation, vos valeurs et votre sens du devoir ont façonné la personne que je suis aujourd'hui. Votre confiance inconditionnelle a nourri ma force, votre sagesse a guidé mes choix, et vos prières ont éclairé mes pas lorsque le chemin devenait difficile.

Chers parents, ce travail est le fruit de vos efforts, de vos sacrifices silencieux, de vos nuits d'inquiétude et de vos jours d'espérance. Je vous dois tout.

Qu'Allah vous protège, vous bénisse, vous accorde santé, sérénité et longue vie. Puissiez-vous toujours être fiers de moi, comme je suis fière d'être votre fille.

Ce modeste travail est le vôtre, bien plus que le mien. Je vous aime tant.

À ma chère mère BOURKIA DRISSIA

Ma première source de force, ma lumière dans les moments d'obscurité et mon refuge dans chaque épreuve. Par ta patience, tes sacrifices silencieux et ton amour infini, tu m'as appris le courage, la persévérance et la dignité. Tu m'as soutenue lorsque le chemin devenait difficile, encouragée lorsque le doute me gagnait, et tu as cru en moi plus que je ne croyais en moi-même.

Chaque réussite de ma vie porte l'empreinte de tes prières, de ton dévouement et de ta présence réconfortante. Tu m'as transmis les valeurs les plus nobles : la bonté, la générosité, le respect et la foi. Tout ce que je suis aujourd'hui, je te le dois. Maman, qu'Allah te protège, te garde en santé, t'accorde une longue vie pleine de sérénité et te comble de toutes Ses bénédictions.

À mon très cher père EL ARRAS ABDELHAKIM

Mon héros, ma source de force, À celui qui m'a tout donné sans compter, qui m'a soutenue toute ma vie et à qui je dois ce que je suis et ce que je serai. De tous les pères, tu as été le meilleur, m'entourant toujours d'attentions. Aucun mot ne saurait exprimer l'immense amour et la profonde gratitude que je te porte pour tous les efforts et sacrifices que tu as faits pour mon instruction et mon bien-être. Tu as cru en moi quand j'avais perdu espoir, tu m'as relevée quand j'étais découragée. Tes bras ont toujours été là pour me secourir, m'aider et me défendre. Merci d'avoir fait de moi la personne que je suis aujourd'hui. Que Dieu, le Tout-Puissant, te préserve et t'accorde santé, longue vie et bonheur. Je t'aime très fort, mon cher papa, et j'espère que tu seras toujours fier de moi.

À ma chère sœur jumelle EL ARRAS SAFAE,

À ma partenaire de toujours, ma complice de tous les instants, qui a partagé avec moi chaque étape de ce long voyage en médecine. Merci pour ton soutien, ta présence et cette compréhension unique qui n'existe qu'entre nous. Cette thèse est bien plus qu'un simple document de recherche. Elle est le reflet de notre incroyable aventure dans le domaine médical, une aventure ponctuée de rires, d'entraide et de soutien inconditionnel. Les moments de rire partagés pendant les périodes d'examen ont égayé les jours les plus sombres. À toi qui as partagé avec moi bien plus qu'un lien de sang : un chemin, des rêves, des nuits d'étude et des années de travail acharné. Depuis nos premiers pas jusqu'aux amphithéâtres de médecine, tu as toujours été là, marchant au même rythme, portant les mêmes espoirs, affrontant les mêmes doutes. Merci pour ta présence qui n'a jamais faibli, pour ton écoute, pour nos révisions interminables, nos encouragements mutuels et nos moments de découragement transformés en fou rire. Tu as été mon soutien, ma force silencieuse, ma partenaire d'effort, ma complice dans toutes les étapes de ce long parcours. Cette réussite, je ne la porte pas seule : elle est aussi à toi, qui m'as élevée quand je faiblissais, qui m'as rappelé qui j'étais quand je doutais, et qui as toujours cru en moi, parfois bien plus que moi-même.

*A mes chers frères MOHAMED EL ARRAS ET AMINE
EL ARRAS*

À vous deux, mes piliers, mes protecteurs et mes complices de toujours. Vous avez été là à chaque étape de mon parcours, dans les moments de doute comme dans ceux de joie, et votre soutien m'a donné la force d'avancer malgré les difficultés.

Merci pour vos encouragements, votre patience et votre présence constante. Merci pour vos conseils, vos sourires et votre confiance en moi, même lorsque je doutais de mes capacités.

Ce travail vous appartient autant qu'à moi, car derrière chaque effort et chaque réussite, il y a votre amour et votre soutien inconditionnel. Je vous aime profondément et je vous suis infiniment reconnaissante pour tout ce que vous avez fait pour moi.

À mon cher mari, mon amour ISSAME SAFJANI

Mon compagnon de vie, mon pilier et mon plus grand soutien, même lorsque les kilomètres nous séparent.

Ton amour inconditionnel, ta patience et ta présence, même à distance, ont été pour moi des forces silencieuses mais puissantes qui m'ont permis de traverser chaque étape de ce long parcours avec sérénité et confiance. Merci pour tes encouragements constants, pour tes messages réconfortants dans mes moments de doute, pour ta compréhension lorsque mes journées étaient trop longues et mes nuits trop courtes. Merci d'avoir cru en moi, parfois plus que moi-même, et de m'avoir rappelé que je pouvais toujours aller plus loin. Ce travail, fruit de longues heures d'efforts, de sacrifices et de persévérance, te revient autant qu'à moi. Il est le reflet de ton soutien indéfectible, de ta bienveillance et de ta foi en mes capacités.

Même loin de moi, tu as partagé mes victoires et mes moments de découragement, et ton amour a rendu ce parcours plus léger, plus beau et plus fort. Mon mari, mon amour, je te dédie cette thèse avec tout mon cœur. Qu'Allah nous permette de continuer ce chemin ensemble, de partager toutes nos réussites et de vivre dans la joie et la sérénité. Merci d'être toi, merci d'être mon refuge, mon inspiration et mon partenaire de vie.

À ma chère belle-mère ZAHRA,

Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour votre bienveillance, votre soutien et votre affection tout au long de mon parcours.

Votre présence chaleureuse, vos conseils avisés et votre encouragement constant m'ont apporté force et réconfort dans les moments difficiles. Merci pour votre générosité, votre patience et votre attention, qui ont contribué à rendre ce chemin plus léger et plus joyeux.

Veillez recevoir, chère belle-mère, l'expression de ma reconnaissance sincère et de mon profond respect.

À mes chères tantes AMAL et SOUAD

Pour votre bienveillance, vos conseils et votre présence chaleureuse.

Je vous remercie d'avoir toujours été là. Vous avez été des modèles de force et de douceur, Des sources d'inspiration dans les moments de doute. Merci d'être des tantes exceptionnelles, des femmes de cœur et de courage.

À mes chers oncles

Merci pour votre gentillesse, votre soutien inconditionnel et vos encouragements constants. Votre présence et votre bienveillance sont une source de force et de réconfort pour moi. Je vous suis profondément reconnaissant pour tout ce que vous faites. Avec tout mon amour et ma gratitude.

À mes chers grands-parents maternels et paternels,

Je vous dédie ce travail avec tout mon amour, ma reconnaissance et mon respect les plus profonds. Vous avez toujours été pour moi des exemples de courage, de sagesse et de bonté. Votre tendresse, vos conseils et vos prières m'ont accompagnée à chaque étape de mon parcours. Merci pour vos encouragements silencieux, pour votre présence chaleureuse même lorsque la distance nous séparait, et pour votre foi en moi lorsque moi-même je doutais. Chaque réussite de ce chemin est aussi la vôtre, car vous m'avez transmis vos valeurs, votre patience et votre persévérance, qui m'ont guidée dans les moments les plus difficiles.

À mes fidèles amis de cursus SALMA EL GHALI, MERIEM EL ASSALI, RAOUANE EL FADILI, ZAKARIA EL AOUIAD

À vous avec qui j'ai partagé sept années intenses, rythmées par les cours, les stages, les gardes, les doutes... mais surtout par des moments inoubliables et une amitié sincère qui a rendu ce parcours unique. Cette année, nos chemins commencent à prendre des directions différentes, chacun suivant sa propre voie, ses rêves et ses ambitions. Mais même si nos trajectoires se séparent, rien n'effacera les souvenirs que nous avons construits ensemble, ni la force du lien qui nous unit. Cette thèse porte un peu de chacun de vous, et je vous en suis profondément reconnaissante.

A mon groupe 5 : GHALIA, AMAL, ZINEB, YASSINE, YAHYA, AYMEN, CHAIMAE, AYA, HAKIMA, HOSNA.....

À vous avec qui j'ai partagé sept années d'efforts, de persévérance et de moments de camaraderie qui ont marqué mon parcours. Ensemble, nous avons traversé les challenges du cursus médical, soutenu nos ambitions et construit des souvenirs précieux. Cette année, nos chemins commencent à emprunter des directions différentes, chacun avançant vers sa propre destinée. Pourtant, rien n'effacera la force de notre cohésion, ni l'impact de ce que nous avons vécu et accompli ensemble. Cette thèse porte la trace de notre engagement collectif, et je vous en suis profondément reconnaissante.

A notre chère et dynamique Professeur assistante Dr NEZHA OUMGHAR

Je tiens à vous exprimer mes vifs remerciements pour m'avoir orientée et conseillée avec beaucoup d'attention, et de pertinence. Je suis extrêmement touchée par la disponibilité, la bienveillance et le soutien que vous m'avez constamment témoigné. Veuillez croire professeur à l'assurance de toute ma reconnaissance et de mon respect.

A Mme SOUKAINA, Secrétaire de service d'oncologie radiothérapie

Je tiens à exprimer ma sincère gratitude pour votre accueil toujours chaleureux, votre disponibilité et votre aide précieuse tout au long de mon parcours au sein du service. Votre patience, votre gentillesse et votre efficacité ont grandement facilité mon travail et rendu mon expérience plus agréable.

A toute l'équipe du service d'oncologie radiothérapie du CHU Mohammed VI

La réussite de ce travail est aussi la vôtre.

A ma famille médicale et à tous ceux qui me sont chers que j'ai involontairement omis de citer.

A tous mes enseignants tout au long de mes études. A tous ceux qui ont marqué ma vie de près ou de loin.



Remerciements



À Notre Maître et Président de thèse professeur H. ASMOUKI Professeur de Gynécologie Obstétrique au CHU MOHAMMED VI de Marrakech

Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude, Monsieur le Président, pour l'honneur que vous me faites en acceptant de présider cette soutenance de thèse. Votre disponibilité, la qualité de vos remarques et le temps précieux que vous avez consacré à l'évaluation de ce travail sont pour moi une source d'encouragement et de motivation. Votre expertise reconnue en gynécologie-obstétrique, votre rigueur scientifique et votre exigence académique constituent un exemple que j'admire profondément. Votre bienveillance, votre écoute attentive et votre engagement constant auprès des étudiants témoignent d'un véritable dévouement à la médecine et à la formation des jeunes chercheurs. Je vous prie d'agréer, Monsieur le Professeur, l'expression de ma haute considération, de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

***A MON MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE, PR M. KHOU-
CHANI PROFESSEUR D'ONCOLOGIE RADIOTHERAPIE***

Je ne vous remercierai jamais assez pour votre bienveillance et votre belle générosité. Merci pour la chance que vous m'avez accordé d'être votre thésarde et de mener à vos côtés ce travail. Vous m'avez toujours réservé le meilleur accueil malgré vos obligations professionnelles. Je vous remercie infiniment, chers Maître, pour avoir consacré à ce travail une partie de votre temps précieux et de m'avoir guidé avec rigueur et bienveillance.

Votre expertise remarquable en oncologie-radiothérapie, votre engagement exemplaire envers les patients et votre excellence scientifique représentent pour moi une source constante d'inspiration. À travers votre parcours brillant, votre rigueur et votre sens profond du devoir, vous incarnez avec éclat les valeurs les plus nobles de la pratique médicale et de la recherche.

C'est avec humilité, admiration et sincérité que j'exprime ici mon souhait le plus profond : pouvoir, un jour, suivre votre exemple et atteindre, incha'Allah, le même niveau de compétence, de sagesse et d'humanisme qui vous caractérisent si admirablement.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE PROFESSEUR B. FAKHIR
Professeur de Gynécologie Obstétrique au CHU Mohammed VI de
Marrakech

J'ai eu l'immense plaisir de vous connaître au cours de mon cursus en médecine. Nous sommes profondément très honorés de vous avoir parmi les membres de notre jury de thèse. Votre compétence professionnelle incontestable, votre rigueur scientifique ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous. Vous êtes pour nous l'incarnation du professeur qui allie avec brio excellence académique et grande générosité de cœur. Votre écoute, votre bienveillance et votre disponibilité font de vous un guide précieux et inspirant pour chacun d'entre nous. Votre compétence et votre dévouement sont un modèle à suivre dans l'exercice de la profession médicale. Permettez-nous de vous exprimer, à travers ce modeste travail, notre haute considération, notre sincère reconnaissance et notre profond respect, ainsi que l'affection et l'admiration que nous vous portons.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE, PR M. BENZALIM PRO-
FESSEUR DE RADIOLOGIE.

Vous nous faites un immense honneur en acceptant de faire partie de notre jury de thèse. Cet honneur nous touche profondément, et nous tenons à vous exprimer notre sincère reconnaissance. Votre présence parmi nous est non seulement un privilège académique, mais aussi une source d'inspiration et de motivation pour chacun d'entre nous. Votre exemplarité, tant sur le plan professionnel qu'humain, illumine notre parcours et nous pousse à aspirer à l'excellence. Vous êtes et vous serez pour nous l'incarnation de la rigueur, de la droiture et de la bienveillance dans l'exercice de la profession. Veuillez croire, cher Maître, à l'expression de notre profonde gratitude, de notre admiration sincère et de notre plus grand respect.

***A NOTRE MAÎTRE ET JUGE, PR M. DARFAOUI PROFESSEUR
D'ONCOLOGIE RADIOTHÉRAPIE.***

Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Nous sommes très sensibles à votre gentillesse, à votre disponibilité et à l'accueil chaleureux que vous nous avez toujours réservé. Votre bienveillance et votre écoute font de vous un guide précieux et une source d'inspiration pour chacun d'entre nous. Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer non seulement notre admiration, mais aussi notre profonde reconnaissance pour tout ce que vous apportez, tant sur le plan académique qu'humain. Veuillez croire, chère Maître, en nos sentiments les plus respectueux, ainsi qu'en notre sincère gratitude et notre attachement profond.

À tous les enseignants de la FMPM

Avec notre reconnaissance et notre haute considération.



Figures et tableaux



Liste des figures :

Figure 1 : Répartition des cas de cancer de l'endomètre dans notre série selon les années. **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 2 : Répartition des patientes selon la tranche d'âge..... **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 3 : Répartition de la population selon l'origine géographique..... **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 4 : Répartition des antécédents médicaux chez nos patientes. **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 5 : Répartition des cas selon la parité. **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 6 : Répartition des cas selon le mode contraceptif..... **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 7 : Répartition des patientes selon leur délai à la consultation..... **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 8 : Répartition des cas selon le statut de performance d'OMS..... **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 9 : Signes cliniques retrouvés dans notre série. **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 10 : Résultats échographiques des patientes de notre série..... **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 11 : Epaissement endométrial suspect à l'échographie pelvienne **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 12 : Résultats du curetage biopsique de l'endomètre dans notre série. .. **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 13 : Résultats de l'examen clinique dans le cadre du bilan d'extension locorégional.
..... **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 14 : Répartition des cas selon les localisations métastatiques **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 15 : Résultats de l'IRM pelvienne dans notre série..... **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 16 : Résultats de la TDM thoraco-abdomino-pelvienne **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 17 : voie d'abord pratiquées chez nos patientes **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 18 : Résultats de l'exploration chirurgicale dans notre série **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 19 : Gestes chirurgicaux réalisés dans notre série **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 20 : Répartition des patientes selon la taille tumorale..... **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 21 : Répartition des cas selon le type histologique. **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 22 : Répartition des cas selon le grade histologique. **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 23 : Répartition des malades selon la classification de la FIGO 2009. **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 24 : Répartition des malades selon le niveau de risque..... **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 25 : Coupe sagittale médiane du bassin. **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 26 : Utérus (vue latérale)..... **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 27 : Vue postérieure de l'utérus **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 28 : Organes génitaux internes de la femme (face postérieure). I. **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 29 : vascularisation de l'utérus (14) **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 30 : Anatomie lymphatique pelvienne. (443)..... **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 31 : Structure histologique de l'utérus..... **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 32 : Représentation simplifiée de l'histoire naturelle du cancer de l'endomètre **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 33 : Les mécanismes moléculaires impliqués dans l'apparition du cancer de l'endomètre.
..... **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 34 : Mécanismes hormonaux du cancer de l'endomètre **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 35 : Incidence du cancer de l'endomètre dans le monde (2022) .. **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 36 : Mortalité du cancer de l'endomètre utérin dans le monde (2022) **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 37 : Mécanismes potentiels du développement induit par l'obésité du cancer de l'endomètre (CE). (80) **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 38 : La signalisation insuline-PI3K facilite la prolifération cellulaire et le métabolisme du glucose via des mécanismes dépendants et indépendants de la sérine/thréonine protéine kinase B (AKT)..... **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 39 : Relation linéaire retrouvée entre l'allaitement maternel et le risque de survenue du cancer de l'endomètre (192)..... **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 40 : Analyse dose-réponse de la consommation totale de café et du risque relatif de cancer de l'endomètre. (203)..... **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 41 : Mesure de l'épaisseur endométriale sur échographie. (237) . **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 42 : Voie diagnostique pour les femmes présentant des métrorragies post ménopausiques. **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 43 : Echographie pelvienne montrant un épaissement irrégulier de l'endomètre, hypervascularisé au doppler. **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 44 : Stade IV de figo..... **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 45 : Divers aspects hystéoscopiques observés sur l'hystérocopie (247) **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 46 : Image hystérosonographique transvaginale transversale **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 47 : Classification OMS des carcinomes de l'endomètre..... **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 48 : Aperçu de l'origine, du développement du cancer de l'endomètre ... **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 49 : Expression de p16 dans le cancer de l'endomètre. **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 50 : Exemples représentatifs de schémas de coloration IHC anormaux du p53 (299) :
..... **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 51 : Endomètre avec diagnostic positif d'adénocarcinome **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 52 : Stade IA2 de FIGO. **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 53 : Stade IB de FIGO. **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 54 : Stade IC de FIGO.. **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 55 : Stade IIA de FIGO **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 56 : Système de stadification FIGO illustré pour le cancer de l'endomètre. **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 57 : Définition des groupes de risque selon FIGO 2023. **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 58 : SLN cartographié **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 59 : accélérateur linéaire Elekta destiné à la radiothérapie conformationnelle 3D. ... **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 60 : visualisation dosimétrique d'un plan de radiothérapie pelvienne en technique 3D-CRT..... **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 61 : accélérateur linéaire Varian utilisé pour la radiothérapie conformationnelle 3D et la RCMI (IMRT). **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 62 : Algorithmes de traitement adjuvant..... **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 63 : Algorithme d'évaluation de la classification moléculaire **Erreur ! Signet non défini.**

Liste des tableaux :

- Tableau I : Répartition des cas selon le profil hormonal.....**Erreur ! Signet non défini.**
- Tableau II : Les antécédents chirurgicaux chez nos patientes.**Erreur ! Signet non défini.**
- Tableau III : répartition des cas selon les antécédents familiaux.....**Erreur ! Signet non défini.**
- Tableau IV : Répartition des cas selon les circonstances de découverte. .**Erreur ! Signet non défini.**
- Tableau V : Répartition des cas selon le type histologique.....**Erreur ! Signet non défini.**
- Tableau VI : Répartition des cas selon le grade histologique.**Erreur ! Signet non défini.**
- Tableau VII : Répartition des patientes selon les embolies vasculaires.....**Erreur ! Signet non défini.**
- Tableau VIII : Répartition des malades selon l’envahissement ganglionnaire**Erreur ! Signet non défini.**
- Tableau IX : Répartition des malades selon la classification de la FIGO 2009.....**Erreur ! Signet non défini.**
- Tableau X : Corrélation entre la morphologie, les récepteurs des estrogènes et de la progestérone et des protéines pendant le cycle menstruel.**Erreur ! Signet non défini.**
- Tableau XI : Modèle dualiste des cancers de l’endomètre type 1 et type 2 (53)..**Erreur ! Signet non défini.**
- Tableau XII : Altérations moléculaires observées dans les cancers de l’endomètre type 1 et type 2 (151).....**Erreur ! Signet non défini.**
- Tableau XIII : Comparaison de la moyenne d’âge selon différentes études**Erreur ! Signet non défini.**
- Tableau XIV : Facteurs de risque et de protection du cancer de l’endomètre. (222) ..**Erreur ! Signet non défini.**
- Tableau XV : Score REC pour le risque de cancer de l’endomètre.....**Erreur ! Signet non défini.**
- Tableau XVI: Types histologiques des carcinomes endométriaux selon OMS 2020 (288) **Erreur ! Signet non défini.**
- Tableau XVII : Caractéristiques clinico–pathologiques et moléculaires des sous–groupes moléculaires TCGA. (367)**Erreur ! Signet non défini.**
- Tableau XVIII : Stadification FIGO du cancer de l’endomètre en 2023 (37)**Erreur ! Signet non défini.**
- Tableau XIX: Comparaison de la stadification FIGO pour le stade I.**Erreur ! Signet non défini.**
- Tableau XX : Comparaison des stades FIGO pour le stade II.....**Erreur ! Signet non défini.**
- Tableau XXI : Comparaison des stades FIGO pour le stade III.....**Erreur ! Signet non défini.**
- Tableau XXII : Comparaison des stades FIGO pour le stade IV.....**Erreur ! Signet non défini.**
- Tableau XXIII : Classification FIGO avec corrélation IRM radio–pathologique (376) ...**Erreur ! Signet non défini.**
- Tableau XXIV : Définition des groupes à risque selon les directives ESMO–ESGO–ESP 2021 **Erreur ! Signet non défini.**
- Tableau XXV : Facteurs de mauvais pronostic du cancer de l’endomètre (438) ..**Erreur ! Signet non défini.**



abréviations



Liste des abréviations :

ADK	:	Adénocarcinome.
ADN	:	Acide désoxyribonucléique.
ADP	:	Adénopathies.
ARID1A	:	AT-rich interaction domain 1A
CEC	:	carcinome endométriöide
CBE	:	Curetage biopsique de l'endomètre.
CCEC	:	Carcinome de l'endomètre à cellules claires.
CEE	:	Carcinome endométriöide de l'endomètre
CEU/DEC	:	Carcinome de l'endomètre indifférencié/ différencié.
CSE	:	Carcinome séreux de l'endomètre.
CT	:	Chimiothérapie
CTNNB1	:	Betacatéline 1.
EBRT	:	External Beam RadioTherapy
ESGO	:	Société européenne d'oncologie gynécologique.
ESP	:	Société européenne de pathologie.
ESTRO	:	Société européenne de radiothérapie et d'oncologie.
FIGO	:	Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique.
HT	:	Hystérectomie totale.
HTA	:	Hypertension artérielle.
IGF1	:	Insuline like Growth Factor.
IHC	:	Immunohistochimie.
INCa	:	Institut national du Cancer.
IRM	:	Imagerie par résonance magnétique.
LVSI	:	Invasion de l'espace lymphovasculaire.
MMRd	:	Déficit de réparation des mésappariements.
MSI	:	Instabilité des microsatellites.
NCCN	:	National Comprehensive Cancer Network Cellules.
NSMP	:	Sans profil moléculaire précis.
P53 abn	:	P53 anormale.
POLE	:	ADN polymérase epsilon.
PTEN	:	Phosphatase and tensin homolog.
REC score	:	Risk of Endométrial Cancer score

RT3D	:	radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RT3D)
RCP	:	Réunion de concertation pluridisciplinaire.
RCC	:	Radio–chimiothérapie concomitante
SLN	:	Ganglion sentinelle.
SOPK	:	Syndrome des ovaires poly kystiques.
TCF/LEF	:	Facteur de transcription TCF-1 (T Cell Factor 1) / (Lymphoid Enhancer Factor)
TCGA	:	Atlas du génome du cancer.
TDM	:	tomodensitométrie.
TEP	:	Tomographie par émission de Positrons.
TR	:	Toucher rectal.
TV	:	Toucher vaginal.
VBT	:	vaginal brachyTherapy.



Plan



INTRODUCTION	1
MATÉRIELS ET MÉTHODES	5
I. Type d'étude :	6
II. But d'étude :	6
III. Critères d'inclusion :	6
IV. Critères d'exclusion :	6
V. Recueil des données :	Erreur ! Signet non défini.
VI. Analyse statistique :	7
RÉSULTATS	8
I. Le profil épidémiologique :	9
1. La fréquence :	9
2. Âge :	10
3. Répartition géographique :	11
4. Antécédents personnels et familiaux :	12
4.1. Les antécédents médicaux :	12
4.2. Gynéco-obstétriques :	13
4.3. Les antécédents chirurgicaux :	15
4.4. Les antécédents familiaux :	16
II. Etude clinique :	16
1. Le délai à la consultation :	16
2. Circonstances de découverte :	17
3. Examen Clinique à l'admission :	18
3.1. Statut OMS au moment de diagnostic :	18
3.2. Examen clinique :	18
3.3. Examen des autres appareils :	20
III. Etude paraclinique :	20
1. Echographie pelvienne :	20
2. Hystérocopie :	22
3. Le curetage biopsique endoscopique :	22
IV. Bilan d'extension :	23
1. Examen clinique :	23
2. Examens paracliniques :	24
2.1. L'IRM pelvienne :	24
2.2. TDM thoraco-abdomino-pelvienne :	25
2.3. Radiographie thoracique :	26
2.4. Scintigraphie osseuse :	26
2.5. TDM cérébrale :	26
V. Traitement :	27

1.	La chirurgie :	27
1.1.	Le nombre de patientes opérées :	27
1.2.	Le mode d'anesthésie :	27
1.3.	Préparation de la patiente :	27
1.4.	La voie d'abord :	27
1.5.	L'exploration chirurgicale :	28
1.6.	Le geste chirurgical :	28
1.7.	Données anatomo-pathologiques et moléculaires :	29
2.	Le traitement adjuvant :	35
2.1.	Radiothérapie externe :	35
2.2.	Curiethérapie vaginale :	35
2.3.	Chimiothérapie :	36
2.4.	Hormonothérapie :	37
2.5.	Immunothérapie :	37
3.	Surveillance :	Erreur ! Signet non défini.
VI.	suivi et évolution :	Erreur ! Signet non défini.
1.	Suivi :	Erreur ! Signet non défini.
2.	Evolution :	Erreur ! Signet non défini.
	DISCUSSION	40
I.	Rappels :	41
1.	Rappel anatomique de l'utérus :	41
1.1.	Configuration externe :	41
1.2.	Les rapports : (15).....	45
1.3.	Vascularisation et innervation :	46
1.4.	Configuration interne :	49
2.	Rappel physiologique :	51
2.1.	Phase proliférative :	52
2.2.	Phase sécrétoire :	52
2.3.	Phase menstruelle :	53
3.	Cancer de l'endomètre :	54
3.1.	Histoire naturelle de cancer de l'endomètre :	54
3.2.	Etiopathogénie :	58
II.	Epidémiologie :	67
1.	Incidence et mortalité :	67
2.	Facteurs de risque :	69
2.1.	Facteurs de risque endogènes :	69
2.2.	Facteurs de risque exogènes :	84
3.	Facteurs protecteurs :	87

3.1. L'allaitement maternel :	87
3.2. Le café :	88
3.3. Le tabagisme :	89
3.4. La contraception oestroprogestative :	90
3.5. Grande multiparité :	90
III. Etude clinique :	93
1. Signes révélateurs :	93
2. Examen clinique :	94
IV. Etude paraclinique :	95
1. Echographie :	96
1.1. Echographie pelvienne :	96
1.2. L'échographie doppler :	100
1.3. L'échographie 3D :	102
2. IRM pelvienne :	104
2.1. IRM pondérée en diffusion (DW) :	106
2.2. IRM avec agent de contraste ganglionnaire :	107
3. La tomodensitométrie :	107
4. Tomographie par émission de positrons au fluorodésoxyglucose (FDG):	108
5. L'hystérocopie :	110
5.1. Avantage :	110
5.2. Inconvénients :	111
6. Le curetage biopsique de l'endomètre :	112
7. Cytologie cervico-vaginale et endométriale :	114
8. L'Hystérosonographie :	114
9. L'hystérogographie ou hystérosalpingographie :	116
V. Données anatomo-pathologiques et moléculaires :	117
1. Intérêt :	117
2. Classification histologique des cancers de l'endomètre :	118
2.1. Carcinome de type endométrioïde :	121
2.2. Carcinome de type non endométrioïde :	122
3. Marqueurs immunohistochimiques :	126
3.1. Le p16 :	127
3.2. Napsine A / HNF-1 β :	128
3.3. PTEN :	128
3.4. Ki-67 :	129
3.5. Expression anormale des sous-unités SWI / SNF: INI1 (SMARCB1), BRG1 (SMARCA4) et BAF250a (ARID1A) / ARID1B immunomarquage – une caractéristique du carcinome de l'endomètre dédifférencié :	130

3.6. Marqueurs du système Mismatch Repair (MMR) : MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 :	130
3.7. Le p53 :	131
3.8. Les récepteurs d'œstrogène et de progestérone :	133
3.9. Autres marqueurs :	135
4. Biologie moléculaire :	136
5. POLE mutation :	137
6. Déficience de réparation des mésappariements MMRd :	137
7. Groupe nombre de copies élevé p53–Anormal (p53–abn) :	139
8. Groupe nombre de copies faible NSMP :	140
VI. Stadification des cancers de l'endomètre :	142
1. Stade I :	143
2. Stade II :	145
3. Stade III :	146
4. Stade IV :	147
VII. Définition des groupes à risque :	152
1. Groupe à faible risque :	152
2. Groupe à risque intermédiaire :	152
3. Groupe à risque intermédiaire–élevé :	153
4. Groupe à risque élevé :	153
5. Groupe à risque incertain :	153
VIII. Traitement :	156
1. But :	156
2. Les modalités thérapeutiques :	156
2.1. La chirurgie :	156
2.2. Le traitement adjuvant :	162
2.3. Les indications thérapeutiques :	174
2.4. La préservation de la fertilité :	178
IX. Evolution et pronostic :	179
X. Prévention et dépistage :	182
RECOMMANDATIONS	185
CONCLUSION	189
RÉSUMÉS	191
ANNEXES	198
BIBLIOGRAPHIE	209



Introduction



Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

Le cancer de l'endomètre représente la sixième affection maligne la plus répandue dans le monde et le quatrième cancer le plus fréquent chez les femmes, et le premier cancer gynécologique chez la femme ménopausée dans le monde. (1)

Au Maroc, selon les données du registre des cancers de la région du grand Casablanca, le cancer du corps de l'utérus occupe la sixième position parmi les cancers chez la femme, et la quatrième position parmi les cancers gynéco-mammaires après le cancer du sein, du col utérin et de l'ovaire. (2)

Les facteurs de risque sont liés à une exposition excessive de l'endomètre aux œstrogènes non compensés, une ménarche précoce, une ménopause tardive, un traitement au tamoxifène, une nulliparité, une infertilité ou une absence d'ovulation, et le syndrome des ovaires polykystiques. Parmi les autres facteurs de risque figurent l'âge, l'obésité, l'hypertension, le diabète sucré. (3) Une partie du risque génétique peut être attribuée à des syndromes de prédisposition au cancer tels que le syndrome de Lynch (cancer colorectal héréditaire sans polypose) et le syndrome de Cowden (faisant partie du syndrome tumoral hamartome PTEN), une grande partie de l'héritabilité génétique reste inexpliquée. (5)

Le maître symptôme est la métrorragie post-ménopausique qu'il faut obligatoirement explorer et qui constituent le symptôme révélateur dans 90 % des cas (6).

Le diagnostic de certitude du cancer de l'endomètre est histologique, obtenu par biopsie endométriale, le plus souvent réalisée en ambulatoire à l'aide d'une canule de Pipelle. L'échographie pelvienne et l'hystéroscopie sont des examens complémentaires qui guident l'indication et la réalisation de ce prélèvement.

Le bilan d'extension comprend un examen clinique détaillé avec une imagerie par résonance magnétique lombo-pelvienne et peut être complété dans certains cas par un Tomographie par émission de positons (TEP-Scan) ou une Tomodensitométrie thoraco-abdominale. (7)

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

L'examen anatomopathologique est fondamental pour le diagnostic et la stratification pronostique du cancer de l'endomètre. Il permet d'établir le diagnostic de certitude, de déterminer le type histologique et le stade FIGO, et de guider les décisions thérapeutiques en caractérisant le profil immunohistochimique (statut MMR, p53) et l'expression des récepteurs hormonaux.

D'un point de vue anatomopathologique, on distingue au moins deux principaux types de cancers de l'endomètre. Les cancers de type I sont principalement des carcinomes endométrioïdes, généralement sont associés à une hyperplasie endométriale et ils sont liées à des déséquilibres hormonaux. Les cancers de type II sont plus souvent des carcinomes séreux papillaires, à cellules claires ou adénosquameux qui semblent largement indépendantes des œstrogènes, se développent généralement à partir de tissus endométriaux atrophiés chez les femmes âgées et ils sont associés à un phénotype beaucoup plus agressif ; car il existe un risque élevé de métastases à distance au moment du diagnostic. (8)

Le système de stadification FIGO 2023 (révisé par rapport à la FIGO 2009) intègre les avancées dans la compréhension pathologique et moléculaire de la progression du cancer de l'endomètre [12]. L'imagerie n'est pas directement incluse dans les critères de stadification, mais elle est essentielle pour orienter les options de prise en charge des patientes diagnostiquées avec un cancer de l'endomètre.

Actuellement, grâce à la classification moléculaire (étude génomique), on peut envisager de nouvelles possibilités thérapeutiques et améliorer le pronostic.

La pierre angulaire du traitement du cancer de l'endomètre est la chirurgie, qui consiste en une hystérectomie totale abdominale ou laparoscopique et une salpingo-ovariectomie bilatérale et évaluation des ganglions lymphatiques. (10)

La radiothérapie externe et curiethérapie du fond vaginal, ces deux techniques d'irradiation sont devenues une base du traitement adjuvant en matière de cancer de l'endomètre permettant d'améliorer la survie. La chimiothérapie (soit en séquentiel ou en concomitante) fait également partie du traitement adjuvant. (11)

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

L'identification précoce du cancer de l'endomètre conduit généralement à de meilleurs résultats, les patientes atteintes de la maladie à un stade avancé connaissent une pire survie à 5 ans, allant de 47% à 58% (stade III) et de 15% à 17% (stade IV). (13)

Le dépistage dans la population générale n'est pas recommandé, et il n'existe pas de protocole de dépistage validé par les sociétés savantes.

Notre travail de thèse est une étude rétrospective incluant les patientes atteintes de cancer de l'endomètre confirmés, colligés au service d'Oncologie Radiothérapie du CHU Mohamed VI de Marrakech. Il a pour objectif d'étudier le profil épidémiologique, anatomopathologique, clinique, thérapeutique et évolutif, en comparant nos résultats aux données de la littérature.



Matériels et méthodes



I. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude épidémiologique observationnelle rétrospective portant sur les patientes traitées pour un cancer de l'endomètre au sein du service d'oncologie radiothérapie au niveau du CHU Mohammed VI de Marrakech, sur une durée de 5 ans allant du 1^{er} janvier 2019 au 31 Décembre 2023.

II. But d'étude :

Etudier le profil épidémiologique, clinique, radiologique, anatomopathologique, thérapeutique et évolutif des cancers de l'endomètre au niveau du CHU Mohammed VI de Marrakech entre 2019 et 2023.

III. Critères d'inclusion :

Toutes les patientes diagnostiquées atteintes de cancer de l'endomètre ayant reçu un traitement adjuvant : Une radiothérapie adjuvante (la radiothérapie externe ou la curiethérapie du fond vaginal) et / ou les traitements systémiques : (la chimiothérapie ou l'hormonothérapie)

IV. Critères d'exclusion :

Les dossiers incomplets, manquant de données portant sur des variables fondamentales notamment les résultats anatomopathologiques, le type de prise en charge réalisée et le suivi des patientes.

V. Recueil des données :

Le recueil de données a été possible grâce à l'élaboration d'une fiche d'exploitation comportant plusieurs critères démographiques, cliniques, radiologiques (échographiques, scanographiques...), anatomopathologiques (macroscopiques et microscopiques), thérapeutiques et enfin évolutifs.

VI. Analyse statistique :

La saisie des textes et des tableaux a été faite sur le logiciel Word XP 2007 et celle des graphiques sur le logiciel Excel 2013. Notre étude était de type descriptif et rétrospectif, les résultats des variables quantitatives ont été convertis en moyennes, et ceux des variables qualitatives en effectifs et en pourcentages.

VII. Considérations éthiques :

L'étude était conforme aux recommandations éthiques de la déclaration d'Helsinki ainsi que le respect strict des principes fondamentaux de la recherche médicale :

- Le principe de l'intérêt et du bénéfice de la recherche.
- Le principe de l'innocuité de la recherche.
- La confidentialité (les données ont été recueillies de façon anonyme).



Résultats



I. Le profil épidémiologique :

1. La fréquence :

Entre Janvier 2019 et Décembre 2023, 160 patientes ont été diagnostiquées avec un cancer de l'endomètre au service d'oncologie-radiothérapie au CHU Mohammed IV de Marrakech.

La fréquence annuelle moyenne était de 37 nouveaux cas par an, soit environ 20 % du total par an.

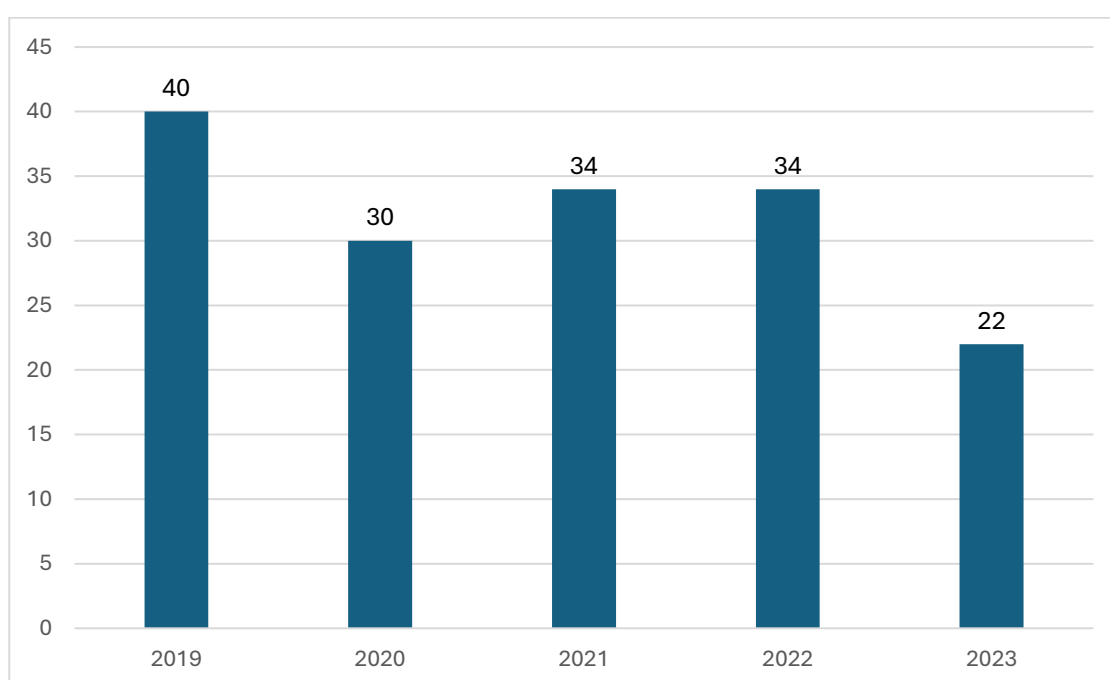


Figure 1: Répartition des cas de cancer de l'endomètre dans notre série selon les années

2. Âge :

L'âge moyen de nos patientes lors de la découverte du cancer de l'endomètre était de 60,5 ans, avec des âges extrêmes allant de 15 à 85 ans.

Les tranches d'âge les plus représentées dans notre série sont celles de 51-60 ans et de 61-70 ans, chacune regroupant 59 patientes. Elles sont suivies par la tranche d'âge supérieure à 70 ans, avec 25 patientes.

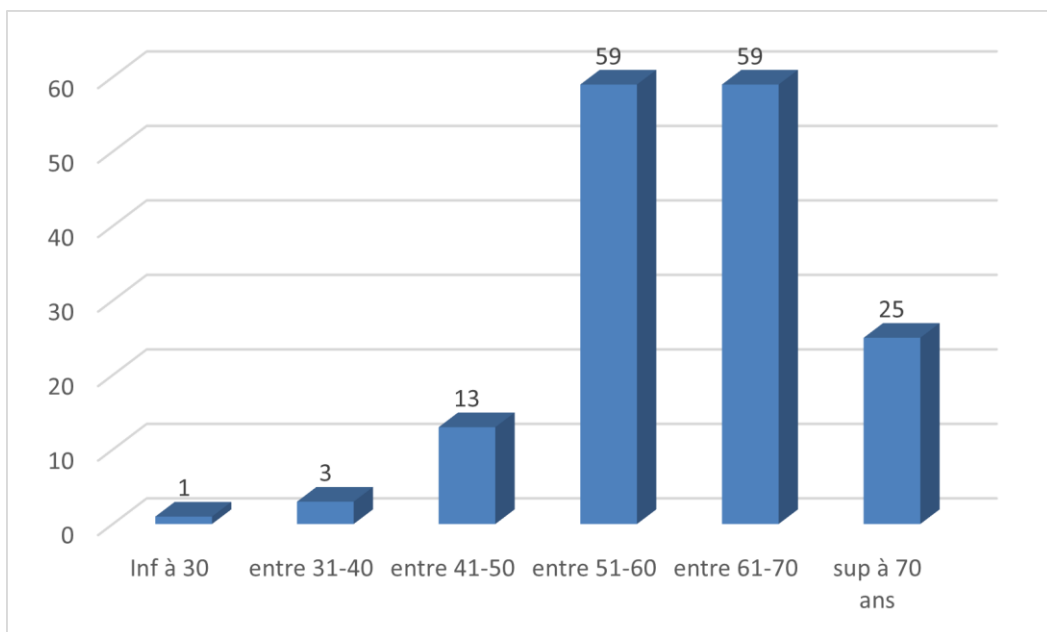


Figure 2 : Répartition des patientes selon la tranche d'âge

3. Répartition géographique :

Nous avons répertorié les régions d'origine, ainsi que les lieux de résidence de nos patientes. Ce qui nous a permis de conclure que 68,7 % des cas provenaient de la région de Marrakech-Safi.

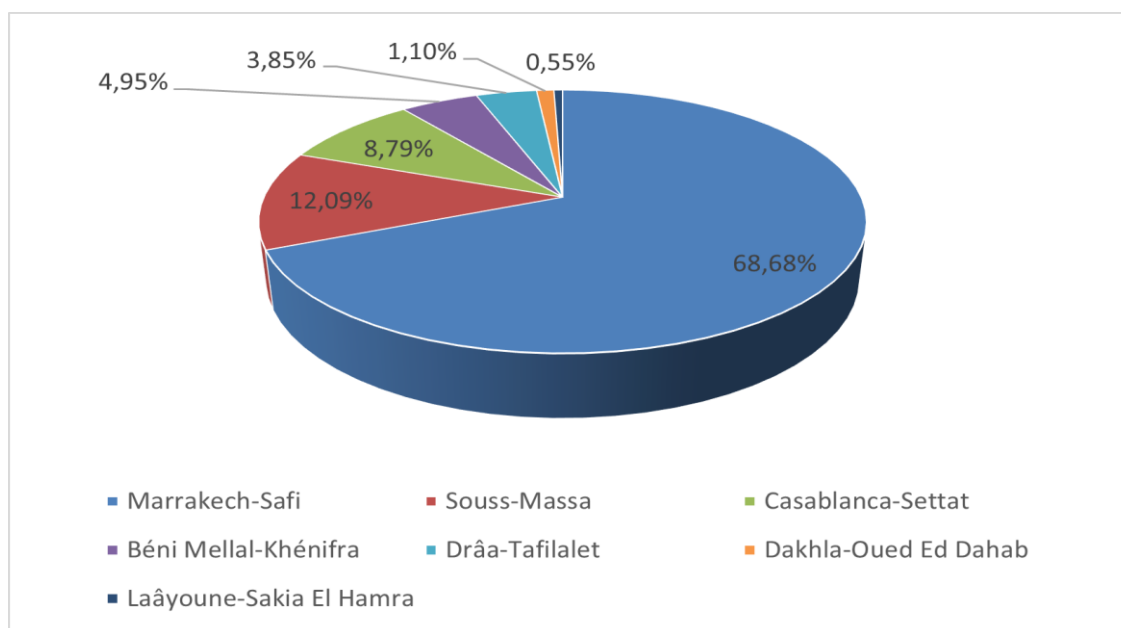


Figure 3 : Répartition de la population selon l'origine géographique

4. Antécédents personnels et familiaux :

4.1. Les antécédents médicaux :

Les antécédents médicaux les plus souvent retrouvés étaient l'obésité chez 80 cas, Diabète chez 50 cas, l'HTA dans 40 cas et l'hypothyroïdie dans 4 cas. D'autres tares étaient parfois associées comme la présence d'un asthme dans 3 cas, une cardiopathie chez 2 cas et une dyslipidémie chez 2 cas ainsi qu'un cas se présentant avec une infertilité primaire. Ces résultats sont résumés dans le graphique.

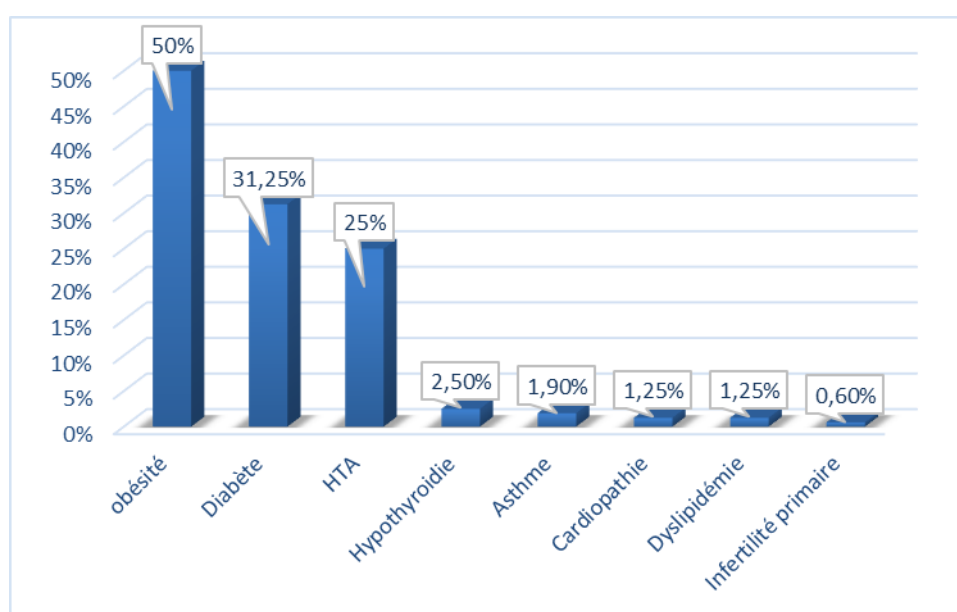


Figure 4 : Répartition des antécédents médicaux chez nos patientes

4.2. Gynéco-obstétriques :

a. Age de ménarche :

L'âge moyen des ménarches chez nos patientes était de 13,8 ans avec des extrêmes de 11 ans à 17 ans.

b. Nombre de parité :

Elle a varié entre 1 et 15 paires avec la moyenne de 2,9 paires / femme. La multiparité (soit 3 paires et plus) a été retrouvée chez 46 de nos patientes (38 % des cas). 33 femmes avaient moins de 3 enfants (27,3 %), et 28 étaient nullipares (23,1%).

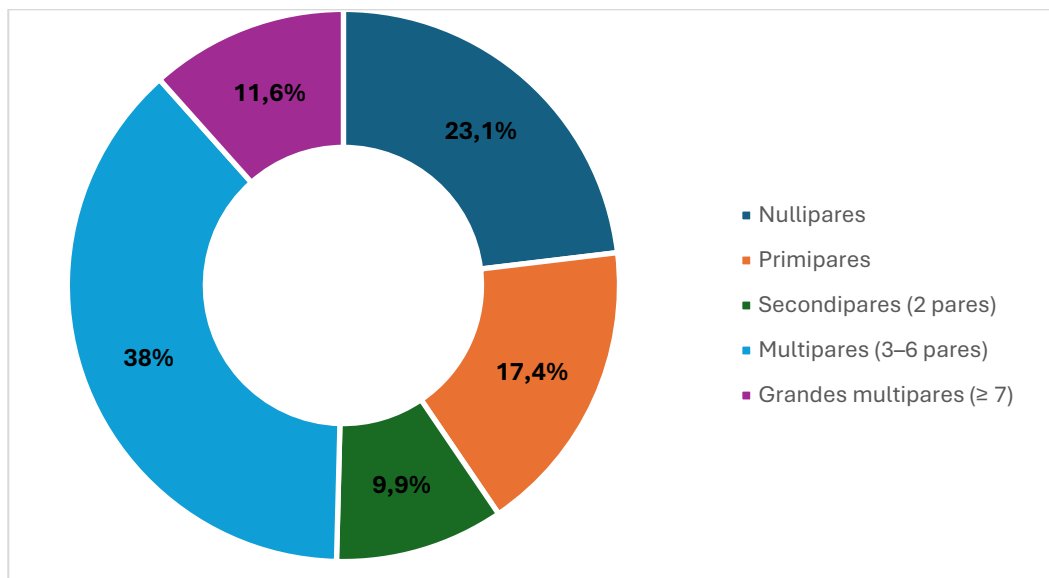


Figure 5 : Répartition des cas selon la parité

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

c. Profil hormonal :

Nos patientes sont ménopausées dans 93,1 % des cas et sont en activité génitale dans 3,7 % des cas.

Tableau I : Répartition des cas selon le profil hormonal

Profil hormonal	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Ménopausées	149	93,1
En période d'activité génitale	6	3,7
Péri-ménopause	5	3,1

d. Les méthodes contraceptives :

La notion de prise de contraception est précisée chez 44 patientes soit 27,5 %.

- Une contraception orale est utilisée chez 13 patientes soit 29,5 %.
- Une contraception non orale (DIU) chez 1 patientes soit 2,3 %.
- 30 patientes affirment n'avoir jamais utilisé un moyen contraceptif soit 68,2 %.

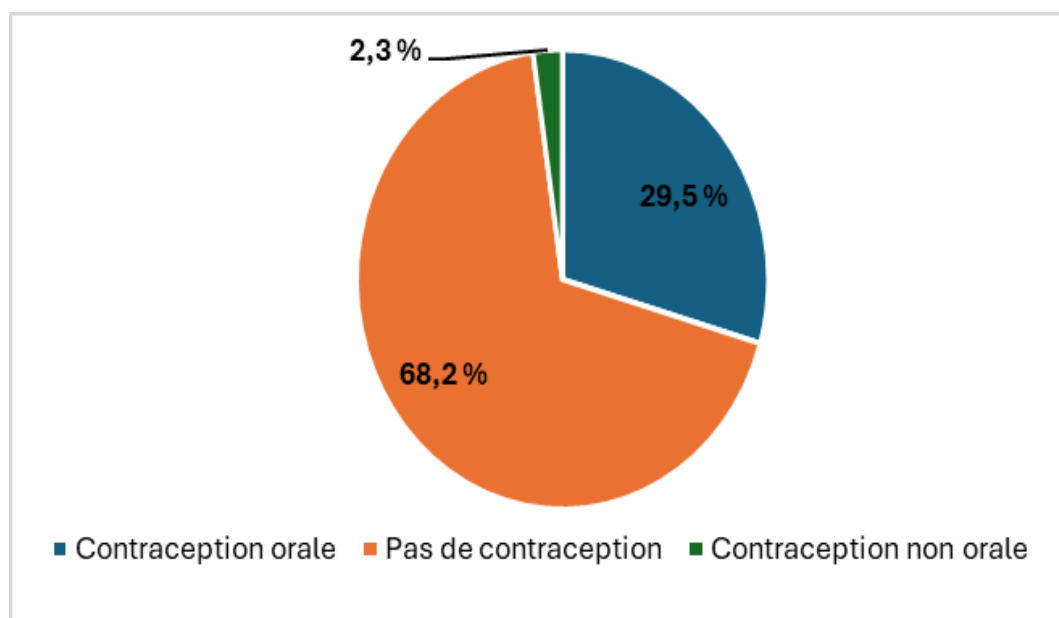


Figure 6 : Répartition des cas selon le mode contraceptif

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

e. Autres antécédents gynéco-obstétricaux :

- 8 patientes ont subi une myomectomie pour fibrome utérin.
- 3 patientes ont subi une kystectomie pour kyste ovarien.
- 3 patientes étaient suivies pour cancer du col utérin.
- Deux patientes étaient suivies pour cancer du sein sous radiothérapie et hormonothérapie au Tamoxifène.
- Deux patientes ont bénéficié d'une chirurgie de sein avant 8 ans.

4.3. Les antécédents chirurgicaux :

La notion d'atcds chirurgicaux est précisée chez 59 patientes soit 36,9 %.

- L'antécédent chirurgical le plus souvent retrouvé est la cholécystectomie (45,8 % des cas).
- 5 patientes avaient été opérée pour goitre plongeant (8,5 % des cas)
- 3 patientes avaient été opérée pour hernie discale (5,1 % des cas)
- 3 patients avaient été opérée pour cataracte bilatérale (5,1 % des cas)
- 2 patientes avaient été opérée pour appendicectomie (3,4 % des cas)

Tableau II : Les antécédents chirurgicaux chez nos patientes

Antécédent chirurgical	Nombre de cas	Pourcentage
Cholécystectomie	27	45.8 %
Thyroïdectomie	5	8.5 %
Hernie discale	3	5.1 %
Cataracte	3	5.1 %
Appendicectomie	2	3.4 %
Total	59	100 %

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

4.4. Les antécédents familiaux :

11 patientes rapportent un antécédent familial de cancer gynécologique et/ou du cancer du côlon soit 6,87 %.

Tableau III : répartition des cas selon les antécédents familiaux

Antécédent familial	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Cancer du sein	7	63,6
Cancer de l'endomètre	3	27,3
Cancer du colon	1	9,1

II. Etude clinique :

1. Le délai à la consultation :

Nos résultats montrent un retard de consultation chez nos malades, en effet 44.2 % de nos patientes ont consulté entre 6- 12 mois de l'apparition des symptômes.

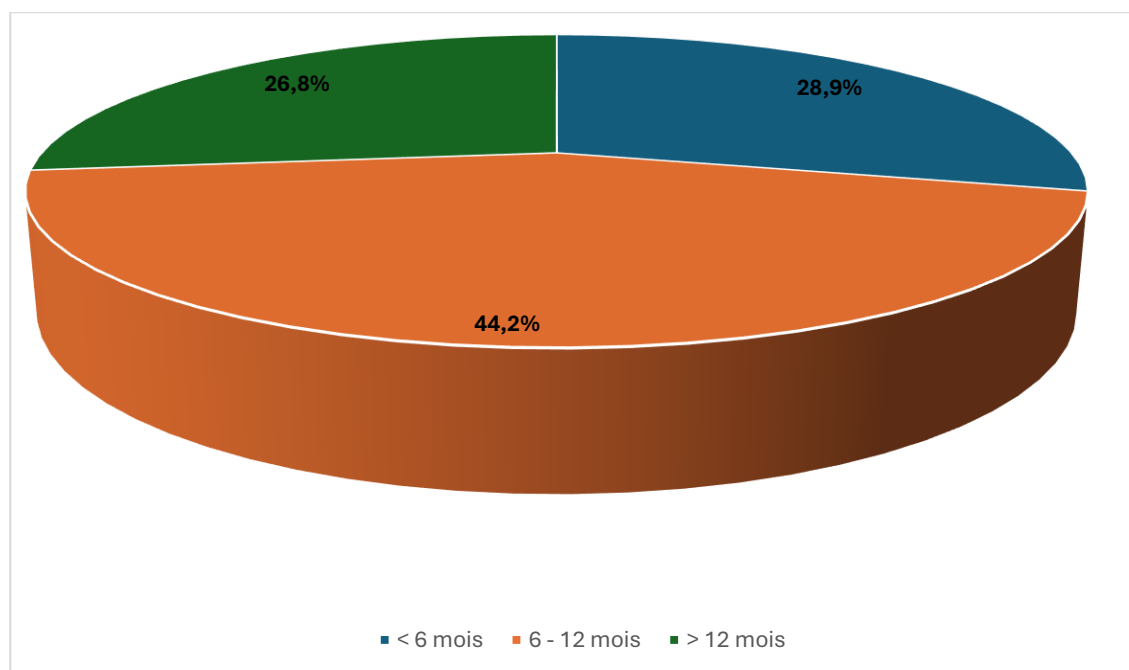


Figure 7 : Répartition des patientes selon leur délai à la consultation

2. Circonstances de découverte :

Les métrorragies post-ménopausiques étaient le signe d'appel le plus fréquent avec 145 cas soit 90,6 %, ces métrorragies étaient associées à des douleurs pelviennes chez 64 patientes soit un taux de 40 %, et 33 patientes rapportent une altération de l'état général soit 20,6 %. 27 patientes se plaignaient de leucorrhée soit 16,9 %.

7 Patientes avaient consulté pour des signes de compression digestifs et ou urinaires soit 4,4 %. 6 cas se présentaient pour distension abdominale soit un taux de 3,7 % et 3 patientes non ménopausées avaient présenté des ménométrorragies soit 1,9 %. L'apparition d'une masse abdomino-pelvienne a motivé la consultation chez 5 patientes soit 3,1 %.

Tableau IV : Répartition des cas selon les circonstances de découverte

Circonstances de découverte	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Métrorragie	145	90,6
Douleur pelvienne	64	40
AEG	33	20,6
Leucorrhée	27	16,9
Signes de compression digestif et urinaire	7	4,4
Distension abdominale	6	3,7
Masse abdomino-pelvienne	5	3,1
Ménométrorragie	3	1,9

3. Examen Clinique à l'admission :

3.1. le statut de performance de l'OMS au moment du diagnostic :

Le statut de performance d'OMS est précisé chez 139 patientes. On note 136 cas ont un statut de performance d'OMS inférieur ou égale à 2 soit 97,8 % tandis que 3 patientes présentent un statut de performance d'OMS supérieur à 2 soit 2,1 %.

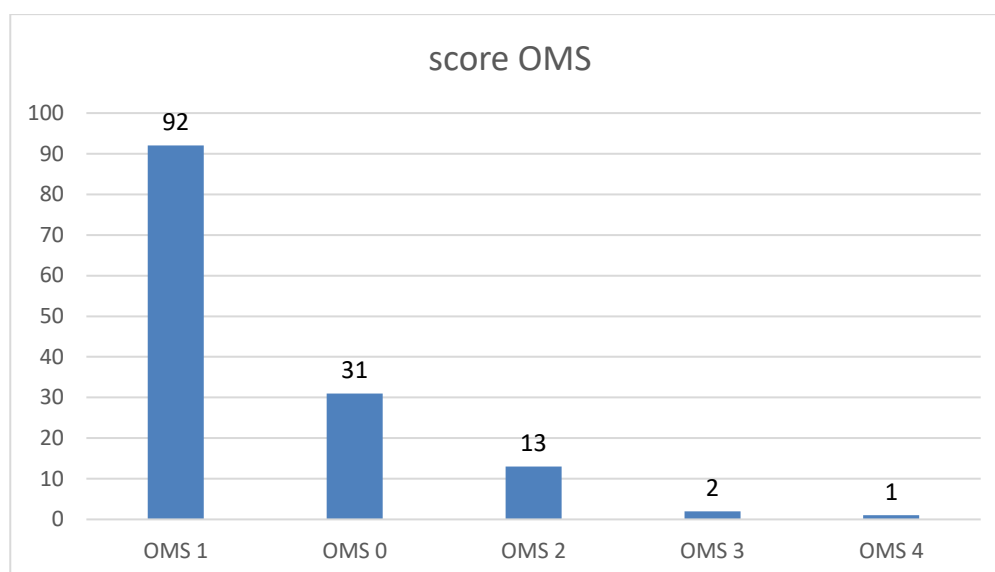


Figure 8 : Répartition des cas selon le statut de performance d'OMS

3.2. Examen clinique :

L'examen clinique est précisé chez 154 patientes. On note :

➤ Examen abdominal :

La palpation abdominale a objectivé une masse pelvienne dans 5 cas soit 3,24 % des cas. Une matité des flancs dans 6 cas soit 3,9 %. Une sensibilité pelvienne était vue dans 1,3 % des cas. Dans le reste des cas (92,85 %), l'examen abdominal était sans particularités.

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

➤ Examen gynécologique :

✓ **Inspection de la vulve :**

- L'inspection de la vulve était normale chez 152 patientes soit 98,7 %
- Un aspect infiltré de la vulve a été observé chez 2 patientes, soit 1,3 %.

✓ **L'examen sous spéculum :**

- L'examen sous spéculum était normal chez 118 patientes soit 76,6 %.
- Une masse accouchée par le col utérin était vue dans 14 cas soit 9,1 %
- Une infiltration cervicale et du vagin était vue dans 5 cas soit 3,25 %
- Chez 4 patientes de notre série nous avons noté un col utérin aspiré soit 2,6 %
- A noter 7 patientes vierges chez qui l'examen au speculum n'a pas été réalisé soit le taux de 4,5%.

✓ **Le toucher vaginal associé au palper abdominal :**

- Le toucher vaginal associé au palper abdominal a trouvé un utérus augmenté de volume chez 40 patientes soit un taux de 25,97 %. Une masse latéro-utérine a été trouvé chez 7 patientes soit 4,54 %.
- Une induration du col utérin a été objectivé chez 3 cas soit le taux de 1,95 %.
- L'examen a objectivé une infiltration des paramètres chez 4 patientes soit 2,6 %.

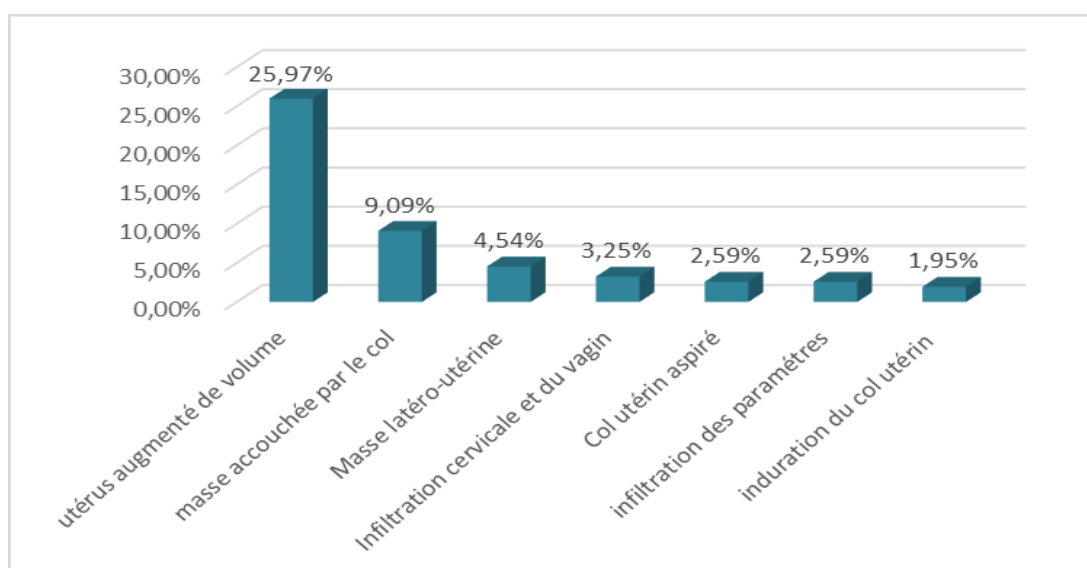


Figure 9 : Signes cliniques retrouvés dans notre série

3.3. Examen des autres appareils :

L'examen général était effectué chez toutes nos patientes à la recherche d'une extension locorégionale et générale. Il s'est révélé normal chez 152 patientes et un syndrome d'épanchement pleural chez les deux patientes restantes soit 1,3 %.

III. Etude paraclinique :

1. Echographie pelvienne :

Sur les 160 patientes incluses, l'échographie pelvienne par voie endovaginal et sus-pubienne a été rapportée par 141 patientes (88,1 %). Toutefois, l'examen n'a été précisé de façon détaillée que chez 49 patientes, disposant d'un compte rendu écrit.

Elle était pathologique dans 100% des cas. Elle a montré un épaissement endométrial chez 35 patientes (71,4 %), une image intra cavitaire chez 12 patientes (24,5 %) et une infiltration du myomètre chez 2 patientes soit 4,1 %. À noter que pour 92 patientes soit 65,24 %, l'examen a été rapporté sans compte rendu disponible.

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

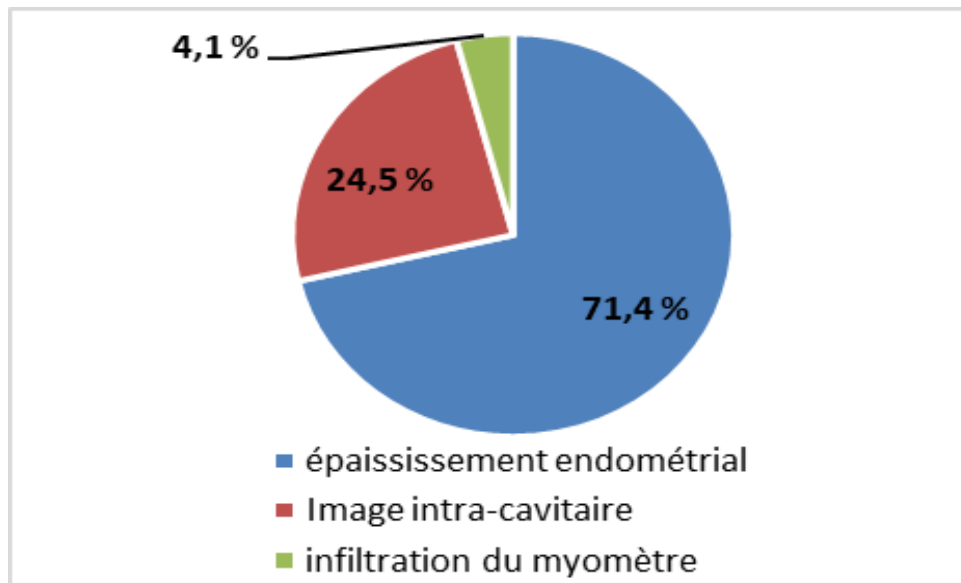


Figure 10 : Résultats échographiques des patientes de notre série



Figure 11 : Epaissement endométrial suspect chez une patiente présentant des métrorragies post-ménopausiques avec aux résultats de l'anatomopathologie un adénocarcinome endométrioïde

2. Hystérocopie :

L'hystérocopie a été réalisé chez 115 de nos patientes soit 71,9 %. Elle a été réalisée sous anesthésie générale.

Elle a montré des images suspectes ayant nécessité d'être complétées par des biopsies.

3. Le curetage biopsique endoscopique :

A défaut de l'hystérocopie, le curetage biopsique de l'endomètre à l'aveugle a été réalisé dans 112 cas soit 70 % des cas. Le type histologique le plus fréquemment retrouvé était l'adénocarcinome endométrioïde chez 82 cas soit 73,21 % ; suivi du carcinome neuroendocrine chez 5 patientes (4,5 %) et carcinome séreux, carcinome à cellules claires et sarcome de stroma endométrial de haut grade ont été retrouvés avec la même fréquence, soit chacun 3 cas soit 2,68 %. Le carcinosarcome a été diagnostiqué dans 2 cas (1,78 %), tandis que le léiomyosarcome et le carcinome mucineux n'ont été observé que dans un seul cas chacun (0,89 %).

Les résultats sont résumés dans la figure 11.

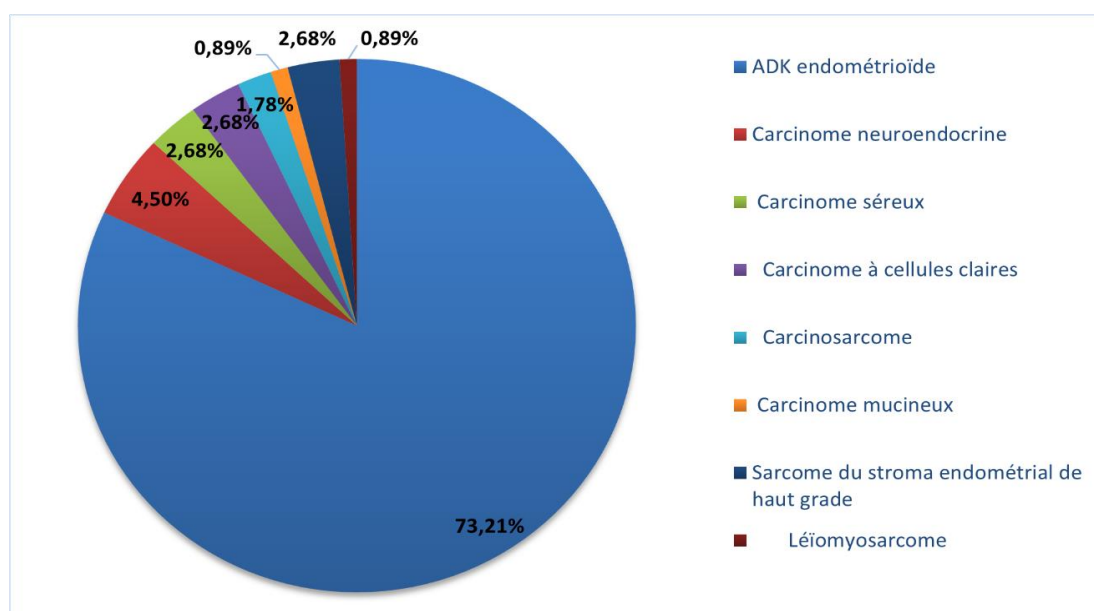


Figure 12 : Résultats du curetage biopsique de l'endomètre dans notre série

IV. Bilan d'extension :

1. Examen clinique :

Le bilan d'extension comprenait un examen clinique complet chez la totalité des patientes.

Il a retrouvé :

- Masse latéro-utérine chez 7 patientes soit 4,54 %
- Infiltration paramétriale chez 4 patientes soit 2,59 %
- Adénopathie inguinale chez 1 patiente soit 0,65 %

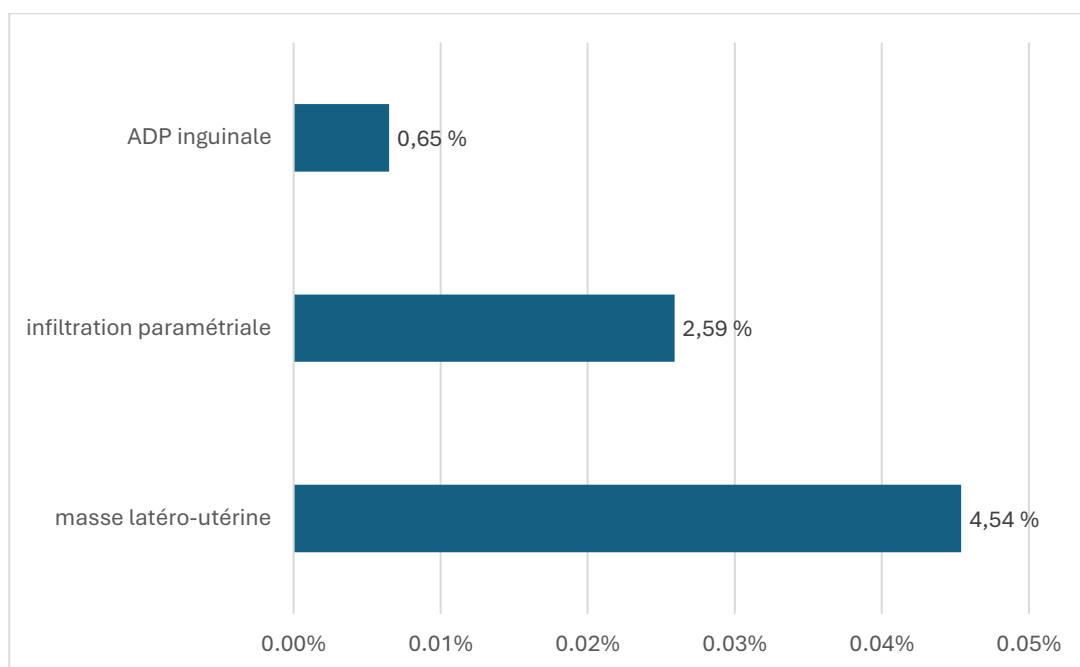


Figure 13 : Résultats de l'examen clinique dans le cadre du bilan d'extension locorégional.

2. Examens paracliniques :

Les bilans radiologiques demandés dans le cadre de l'évaluation de l'extension tumorale étaient l'IRM pelvienne chez 108 patientes soit 67,5 % des cas, la TDM abdomino-pelvienne chez 60 patientes soit 37,5 % des cas, la radiographie thoracique dans 9 cas (5,62 %). Le PET-Scan au FDG n'a jamais été demandé.

2.1. L'IRM pelvienne :

Elle a été faite chez 108 patientes (67,5 %) afin d'évaluer la profondeur de l'infiltration du myomètre, l'atteinte du col utérin, de la séreuse et des structures de voisinage. Elle a également permis d'apprécier l'existence d'adénopathies pelviennes et lombo-aortiques, contribuant ainsi au staging préopératoire et à la planification thérapeutique. Elle a objectivé :

- Epaissement anormal de l'endomètre chez 96 cas (soit 88,89%)
- Invasion du myomètre >50% chez 61 patientes (soit 56,48%)
- Invasion du myomètre <50% chez 25 cas (soit 23,15%)
- Envahissement du col de l'utérus chez 20 patients (soit 18,52%)
- Envahissement de la séreuse / des annexes chez 19 cas (soit 17,59%)
- Envahissement du vagin ou des paramètres chez 18 cas (soit 16,67%)
- Présence d'ADPs iliaques / lombo-aortiques / autres chez 24 cas (soit 22,22%)
- Extension vésicale / rectale chez 5 patientes (soit 4,63%)

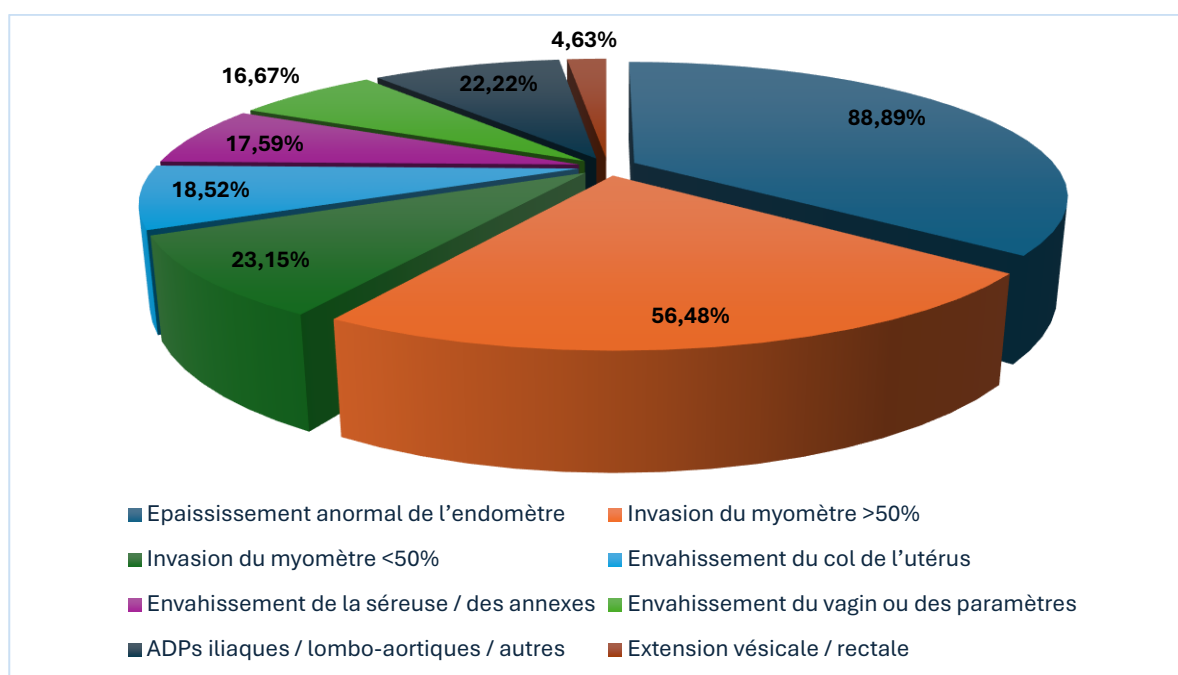


Figure 14 : Résultats de l'IRM pelvienne dans notre série

2.2. TDM thoraco-abdomino-pelvienne :

La tomodensitométrie abdomino-pelvienne a été demandé chez 60 patientes soit 37,5 % objectivant les résultats suivants :

- Ascite chez 14 cas soit 23,33% des cas où la TDM abdominopelvienne a été demandée
- Adénopathie lombo-aortique chez 4 cas soit 6.67%
- ADPs pelviens chez 14 cas soit 23,33%
- ADP péri-aorto-cave et hypogastrique chez 3 cas soit 5%
- Lésions pulmonaires suspectes dans 8 cas soit 13,33%
- Infiltration de le paroi rectale et rupture de la jonction pyélo-urétérale gauche chez 3 cas soit 5%
- Nodule hépatique d'allure secondaire dans 6 cas soit 10%

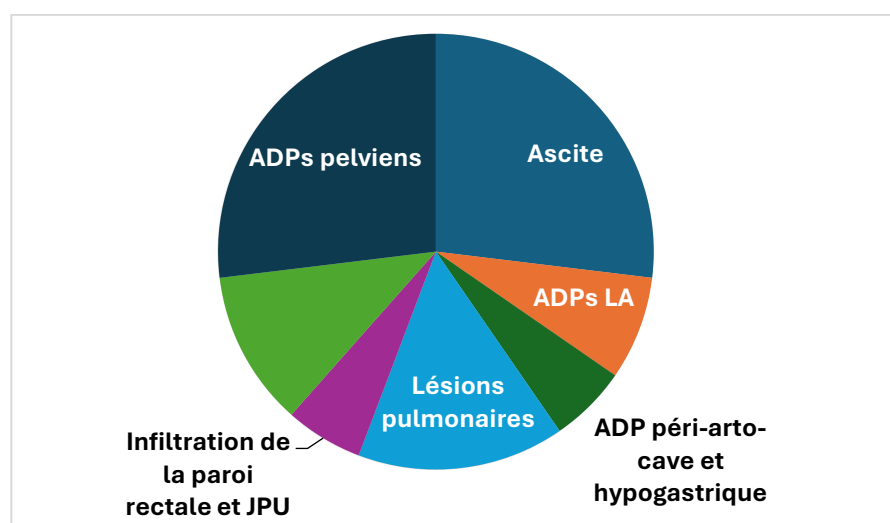


Figure 15 : Résultats de la TDM thoraco-abdomino-pelvienne

2.3. Radiographie thoracique :

Cet examen a été pratiqué chez 9 (5,62 %) patientes, pour chercher des métastases pleuro-pulmonaires.

Elle a objectivé un épanchement pleural chez 3 patientes (33,33 %) et des opacités pulmonaires chez 6 patientes (66,67 %), et dans le reste des cas (95,13 %), la radiographie s'est avérée normale.

2.4. Scintigraphie osseuse :

Elle est faite devant tout signe d'appel clinique ou si une lésion osseuse suspecte est mise en évidence par TDM ou IRM.

3 (1,9 %) patientes ont bénéficié d'une scintigraphie osseuse dont 3 (100%) ont présenté des métastases osseuses au niveau du rachis lombaire.

2.5. TDM cérébrale :

Elle est réalisée devant tout signe d'appel neuropsychiatrique.

Elle est faite chez 3 patientes soit 1,9 % et a objectivé des métastases cérébrales chez une seule patiente (33,33%).

V. Traitement :

1. La chirurgie :

1.1. Le nombre de patientes opérées :

- ❖ 132 patientes ont été opérées soit 82,5 % des cas.
- ❖ 28 patientes soit 17,5% avec localisations métastatiques secondaires disséminées ont été adressées en oncologie.
- ❖ 5 patientes étaient inopérables vu leurs comorbidités et leur état général altéré

1.2. Le mode d'anesthésie :

Le mode d'anesthésie utilisé chez toutes les patientes opérées était l'anesthésie générale sous ventilation assistée.

1.3. Préparation de la patiente :

Aucun régime alimentaire ni préparation digestive n'ont été faites chez toutes les patientes. Une antibiothérapie à large spectre, a été administrée aux patientes au cours de l'anesthésie générale.

1.4. La voie d'abord :

La voie d'abord la plus souvent réalisée était la voie abdominale par laparotomie (89,4 %). La voie laparoscopique a été pratiquée chez 14 patientes soit 10,6 %.

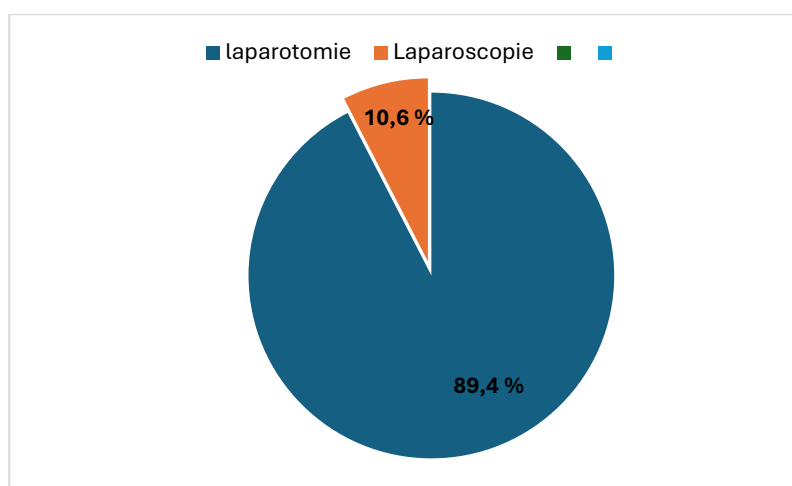


Figure 16 : voie d'abord pratiquées chez nos patientes

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

1.5. L'exploration chirurgicale :

L'exploration chirurgicale a montré les données suivantes :

- Une ascite chez 6 cas 3,75 %
- Une atteinte de l'épiploon chez 6 cas 3,75 %
- Appendicectomie chez 2 cas 1,25 %
- Une carcinose péritonéale dans 11 cas soit des cas 6,9 %.
- Une atteinte hépatique dans 9 cas soit des cas 5,62 %.

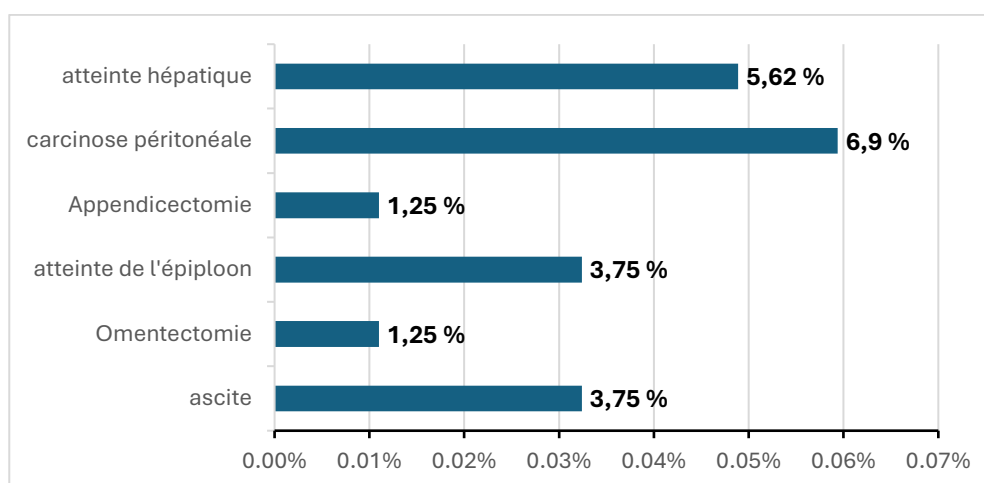


Figure 17 : Résultats de l'exploration chirurgicale dans notre série

1.6. Le geste chirurgical :

Le geste chirurgical a consisté en une hystérectomie totale sans conservation annexielle dans 111 cas soit 84,1 % des cas ; une hystérectomie élargie aux paramètres dans 20 cas soit 15,15 % des cas, hystérectomie totale avec conservation annexielle dans un seul cas soit 0,76 % des cas. Tandis que 5 patientes non opérées (soit 3,12 %).

Le curage ganglionnaire pelvien et lombo-aortique a été réalisé dans 93 cas soit 70,45 %.

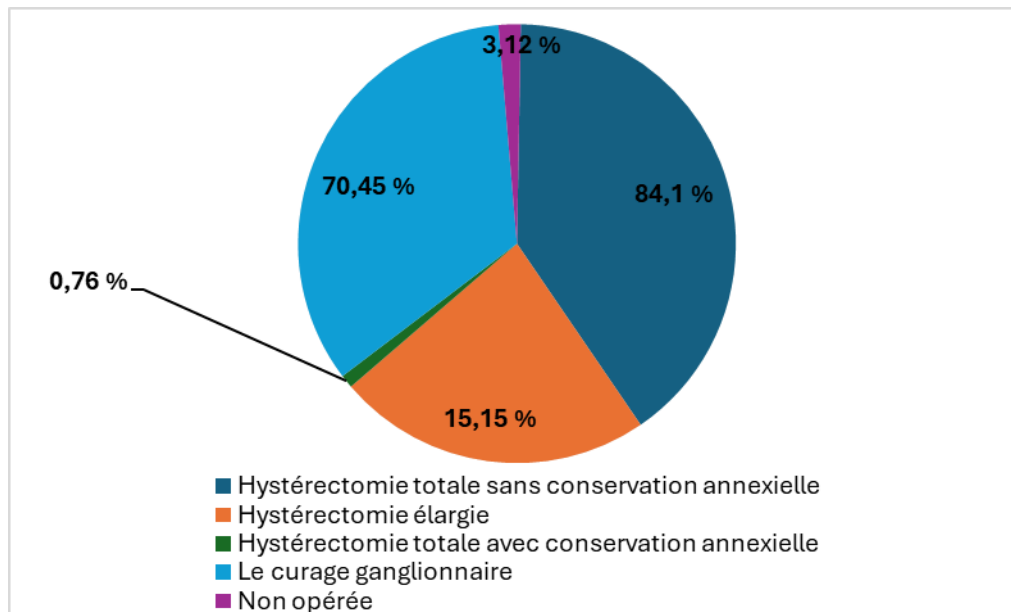


Figure 18 : Geste chirurgicaux réalisés dans notre série

1.7. Données anatomo-pathologiques et moléculaires :

a. Taille tumorale :

6 patientes avaient une taille tumorale <2cm, 15 patientes avaient une taille entre 2 et 5 cm, et 6 patientes avaient une taille >5cm

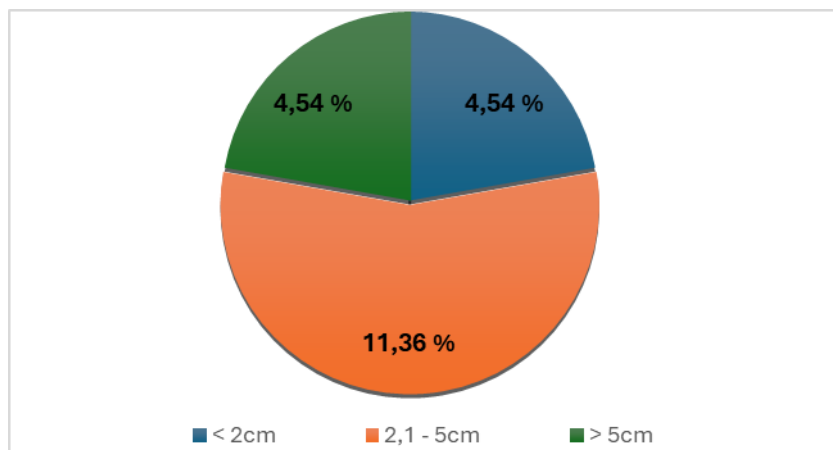


Figure 19 : Répartition des patientes selon la taille tumorale

b. Description tumorale :

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

Les tumeurs de l'endomètre dans notre série prenaient souvent un aspect végétant. Mal limitées et non encapsulées elles présentaient parfois des foyers de nécrose et d'hémorragie.

c. Type histologique :

Nous distinguons 5 sous-types histologiques des tumeurs épithéliales et 2 sous-types des tumeurs mésenchymateuses chez 112 patientes :

Tableau V : Répartition des cas selon le type histologique

Type histologique		Nombre de cas		Pourcentage		
Tumeurs épithéliales	ADK endo-métrioïde	Tubulo-papillaire	3	82	3,67%	73,21%
		Villo-glandulaire	1		1,21%	
	Carcinome neuroendocrine		5	4,50%		
	Carcinome séreux		3	2,68%		
	Carcinome à cellules claires		3	2,68%		
	Carcinosarcome		2	1,78%		
	Carcinome mucineux		1	0,89%		
Tumeurs Mésenchymateuses	Sarcome du stroma endométrial de haut grade		3	2,68%		
	Léiomyosarcome		1	0,89%		

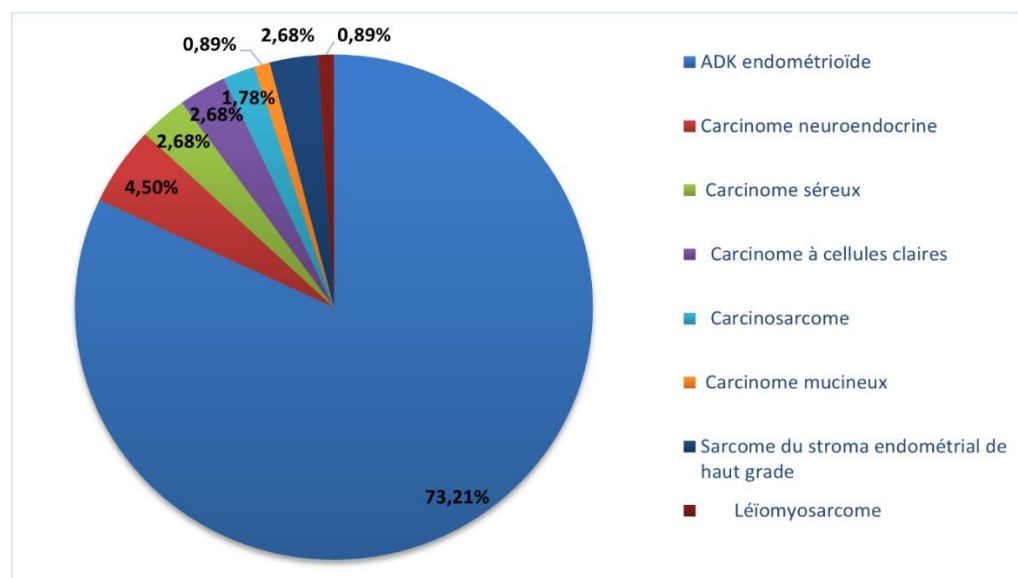


Figure 20 : Répartition des cas selon le type histologique

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

d. Grade histologique :

Il est précisé chez 125 patientes soit 94,7 %, dont 62,4% des patientes présentent un grade 2 ; 24% un grade 3 et 13,6 % des cas ont un grade 1.

Tableau VI : Répartition des cas selon le grade histologique

Grade histologique	Nombre de cas	Pourcentage %
Grade 1	17	13,60%
Grade 2	78	62,40%
Grade 3	30	24%

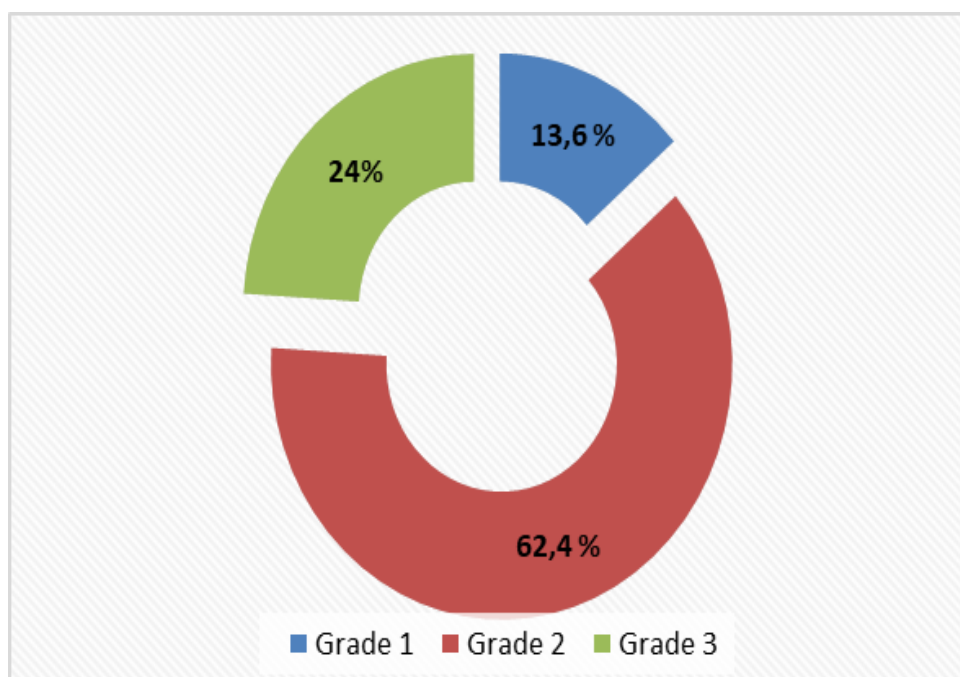


Figure 21 : Répartition des cas selon le grade histologique

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

e. Emboles vasculaires :

Les emboles vasculaires étaient présents chez 46 patientes soit 34,84 %.

Tableau VII : Répartition des patientes selon les emboles vasculaires

Emboles vasculaires	Nombre de cas	Pourcentage %
Présent	46	34,84
Absent	71	53,79

f. Envahissement ganglionnaire :

Tableau VIII : Répartition des malades selon l'envahissement ganglionnaire

Envahissement ganglionnaire	Nombre de cas	Pourcentage %
Positif	18	13,64
Négatif	71	53,79

Le curage ganglionnaire s'est révélé négatif chez 71 patientes soit 53,79 % des cas, et positif chez 18 patientes soit 13,64 %.

g. Immunohistochimie :

Une étude immunohistochimique a été faite chez 32 patientes soit 24,24 %.

- L'anticorps anti-Ki-67 s'est révélé positif chez toutes les patientes
- La cytokératine 7 (ck7) s'est révélé positive dans 31,25% des cas.
- La cytokératine 20 (ck20) s'est révélé positive dans 25% des cas.
- L'anticorps anti-P63 s'est révélé positif dans 21,87% des cas
- Le ca125, l'anticorps anti-Desmine et l'anticorps anti-Vimentine se sont révélés positifs avec la même fréquence, soit chacun 18,75% cas.
- Les récepteurs hormonaux se sont révélés positifs dans 46,87% des cas.

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

h. Classification moléculaire :

Elle a pu être déterminée chez patientes 11 cas, soit 8,33 %, dont le groupe copy-number high (p53 anormal), identifié chez toutes ces patientes (100 %). Les profils POLE (polymérase epsilon) et MSI (instabilité des microsatellites) n'étaient pas disponibles.

i. Stadification :

Nous avons procédé à une stadification basée sur les données de l'anatomopathologie et les données du bilan d'extension. Pour cela, nous avons adopté la classification de la F.I.G.O 2009.

Tableau IX : Répartition des malades selon la classification de la FIGO 2009

Stades		Nombre de cas	Pourcentage %
Stade I	I A	31	23,48
	I B	28	21,21
Stade II		8	6,1
Stade III	III A	13	9,85
	III B	5	3,79
	III C	18	13,64
Stade IV	IV A	1	0,76
	IV B	28	21,21

Le tableau ci-dessus présente la répartition des patientes selon la classification FIGO 2009. On observe une prédominance des stades précoces, avec le stade I représentant près de la moitié des cas (44,69 %), dominé par les sous-stades IA et IB. Le stade II est moins fréquent (6,1 %). Les stades avancés (III et IV) totalisent une proportion notable de patientes, respectivement 27,28 % et 21,97 %, avec une forte représentation des stades IIIC et IVB. Cette distribution confirme que, malgré la fréquence des diagnostics précoces, une proportion non négligeable de patientes continue d'être prise en charge à un stade localement avancé ou métastatique.

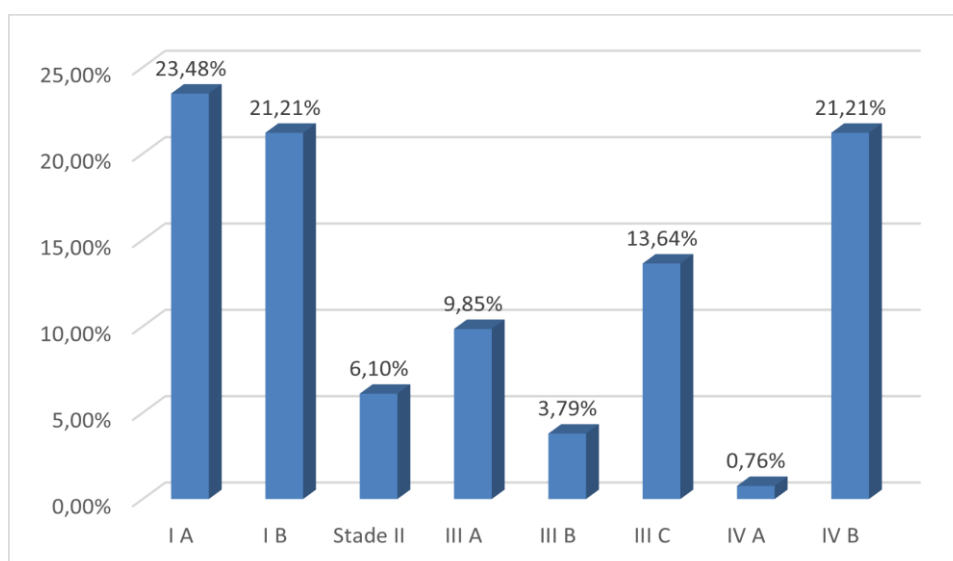


Figure 22 : Répartition des malades selon la classification de la FIGO 2009

j. Les groupes à risque :

Dans notre série, la répartition des patientes selon les groupes de risque montre que 28,80 % présentaient un risque élevé, tandis que 21,21 % relevaient du groupe métastatique. Les catégories intermédiaire et intermédiaire haut représentaient respectivement 18,18 % et 12,12 % des cas. Enfin, le groupe à faible risque concernait 19,70 % des patientes.

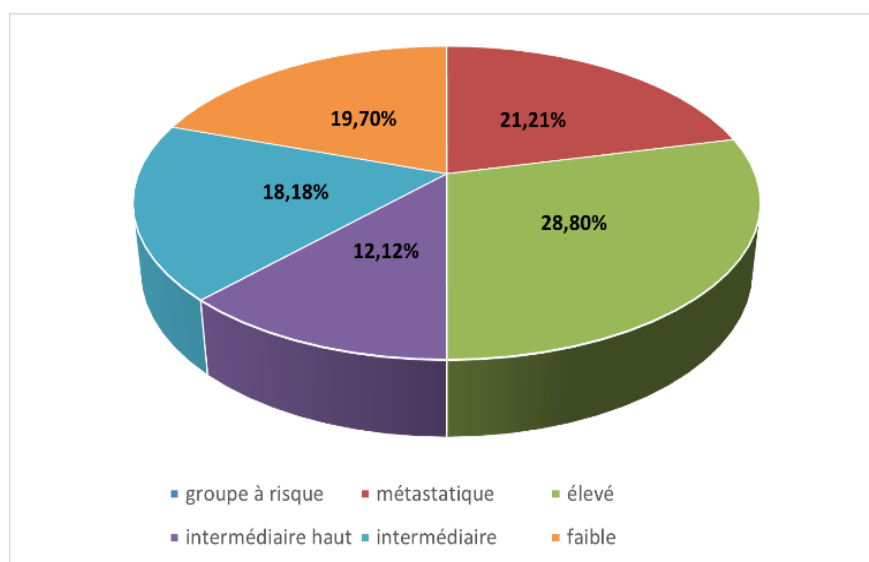


Figure 23 : Répartition des malades selon le niveau de risque

2. Le traitement adjuvant :

2.1. Radiothérapie externe :

En adjuvant, la radiothérapie a été pratiquée dans 18 cas soit 11,25 % des cas, suivie d'une curiethérapie du fond vaginal. Par ailleurs, 7 patientes vierges traitées par radiothérapie externe seule soit 4,37 %.

La dose totale prescrite était de 45 ou 46 Gray (Gy) en 25 ou 23 fractions respectivement, si une curiethérapie de barrage est programmée, sinon la dose s'élevait. Pour la radiothérapie externe, l'étalement médian du traitement était de 31 jours (25–40 jours)

Concernant la tolérance au traitement, les patientes ont rapporté des symptômes gastro-intestinaux comme diarrhée aigue, et des signes génitaux comme la mucite vaginale.

2.2. Curiethérapie vaginale :

24 patientes soit 15 % ont été traitées par curiethérapie du fond vaginale exclusive, tandis que 18 cas soit 11,25 % ont reçu une curiethérapie associée à une radiothérapie externe. Une curiethérapie du fond vaginal de haut débit de dose (HDR) a été délivrée chez toutes les patientes. La dose totale délivrée variait en fonction de s'il s'agit d'une curiethérapie exclusive ou associée à une radiothérapie externe.

La dose prescrite en complément à la radiothérapie externe était alors de 10 Gy en 2 fractions hebdomadaires, cinq Gy par fraction, et de 21 Gy si exclusive en 3 fractions, 7 Gy par fraction.

Pour les patientes ayant reçu une curiethérapie en complément de la radiothérapie externe, le délai médian entre les deux traitements était de 14 jours (5– 60 jours)

2.3. Chimiothérapie :

a. Radiothérapie et Chimiothérapie concomitantes :

La radio-chimiothérapie concomitante a été réalisée chez 24 patientes, soit 15 %. Toutes ces patientes ont reçu une radiothérapie externe pelvienne (dose totale de 45 à 50,4 Gy), associée à une chimiothérapie radio sensibilisante à base de cisplatine hebdomadaire (40 mg/m²). Le nombre moyen de cycles administrés était de 5 à 6 cycles, conformément au protocole standard.

b. Radiothérapie et Chimiothérapie séquentielle :

La radiothérapie et la chimiothérapie séquentielles ont été réalisées chez 12 patientes (7,5 %). Toutes ont reçu une radiothérapie externe pelvienne (45–46 Gy en 23–25 fractions), suivie d'une chimiothérapie adjuvante selon le protocole carboplatine–paclitaxel.

➤ **Toxicité :**

La toxicité a été observé chez 6 patientes, elle a été dominée par une anémie et une asthénie profonde chez 4 patientes, et de manifestations neurologiques à type de neuropathie périphérique chez une seule patiente et de troubles digestifs type de vomissement et signes urinaires chez 2 patientes.

c. Chimiothérapie palliative :

28 patientes ont reçu une chimiothérapie palliative soit 17,5 %.

➤ **Type :**

22 (78,57 %) patientes ont bénéficié du protocole Paclitaxel–Carboplatine, 3 (10,71 %) patientes du protocole Doxorubicine–Ifosfamide et 3 (10,71 %) du protocole cisplatine–Etoposide.

➤ **Nombres de cycle :**

Il est situé entre 4 et 6 cycles pouvant aller jusqu'à 9 cycles avec une moyenne de 4,5 cycles.

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

➤ **Toxicité :**

La toxicité observée sous chimiothérapie palliative a été dominée par une anémie et une asthénie profonde chez 5 patientes, et de manifestations neurologiques à type de neuropathie périphérique chez une seule patiente et de troubles digestifs à type d'anorexie chez 4 patientes.

Une neutropénie a également été rapportée chez 2 patientes. Dans la majorité des cas, les toxicités étaient de grade léger à modéré (I-II) et ont régressé après ajustement ou interruption temporaire du traitement.

2.4. Hormonothérapie :

Dans notre série, 4 patientes (soit 2,5 %) ont bénéficié d'une hormonothérapie. Ce traitement a été indiqué chez des patientes présentant un cancer de l'endomètre de type endométrioïde métastatique, avec expression positive des récepteurs hormonaux (ER et PR).

L'hormonothérapie a reposé principalement sur l'administration de Tamoxifène à dose de 40 mg pendant 3 mois ou Létrozole 2,5mg.

2.5. Immunothérapie :

Elle n'a été utilisée en aucun cas.

VI. Suivi et évolution :

1. Suivi :

Le suivi médian de nos patientes était de 45 à 84 mois et variait entre 12 mois et 150 mois.

2. Evolution :

a. Rémission :

104 (65 %) en rémission complète et 28 (17,5 %) en rechute traitées par chimiothérapie.

b. Rechute loco-régionale :

2 patientes ont présenté une rechute loco-régionale soit 1,25 % sous forme des ADPs loco-régionaux pelviennes à 1 ans de la fin du traitement, elles sont traitées par la suite par la Gemcitabine.

c. Rechute à distance :

5 patientes ont été présentée une rechute à distance soit 3,12 % après la fin du traitement initial (Carboplatine-Paclitaxel). Ces récurrences métastatiques se sont révélées majoritairement au niveau pulmonaire, ganglionnaire para-aortique et péritonéal.

Le délai moyen de survenue était d'environ 16 mois après la fin du traitement. La prise en charge thérapeutique a reposé principalement sur une chimiothérapie systémique de seconde ligne la doxorubicine.

d. Survie / mortalité :

Au cours du suivi, 2 patientes sont décédées soit 1,25 %. Le premier décès est survenu dans un contexte de progression tumorale, tandis que le second était lié à une évolution métastatique avancée.

e. Perdus de vues :

Dans notre série, 8 patientes ont été perdu de vue : 1 à 1 an, 1 à 2 ans après le traitement, 4 pendant le traitement, 1 avant le début et 1 après le traitement (types histologiques variés : carcinome endométrioïde de différents grades, ADK à cellules claires, villo-glandulaire et carcinosarcome).

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

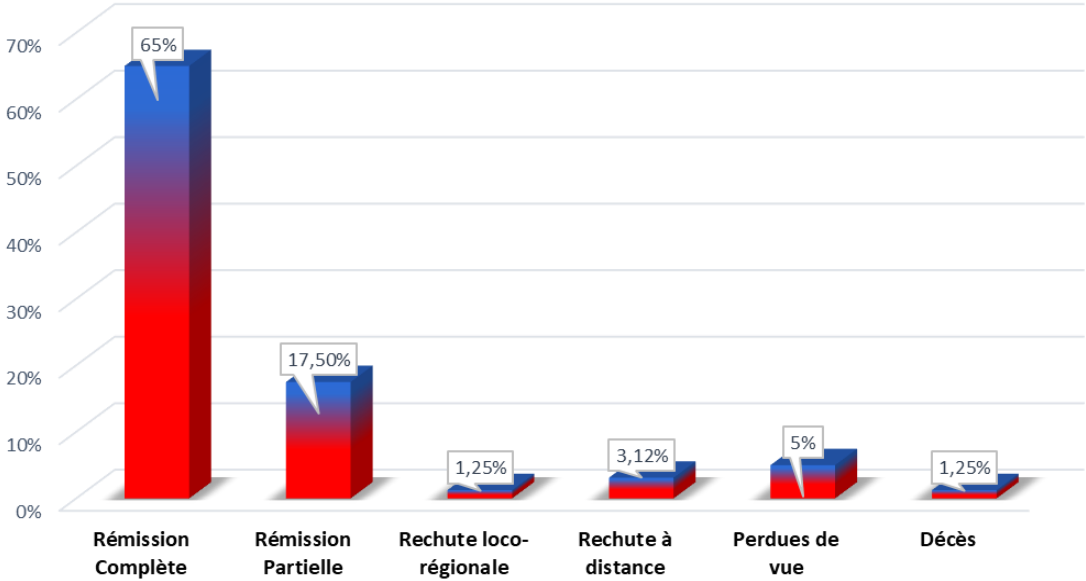


Figure 24 : Profil évolutif des cas au cours du suivi



Discussion



I. Rappels :

1. Rappel anatomique de l'utérus :

1.1. Configuration externe :

L'utérus est un organe creux, musculaire et contractile, dont la fonction essentielle intervient au moment de la gestion pendant laquelle ses modifications sont très importantes : en effet, il reçoit l'œuf fécondé, sert de support nourricier pendant la gestion, et contribue (par ses contractions) à l'expulsion, à terme.

a. Situation :

Cet organe impair et médian est situé dans la partie moyenne du petit bassin, (Figure 25) entre :

- En avant, la vessie ;
- En arrière, le rectum ;
- En bas, le vagin et le périnée ;
- En haut, la cavité abdominale

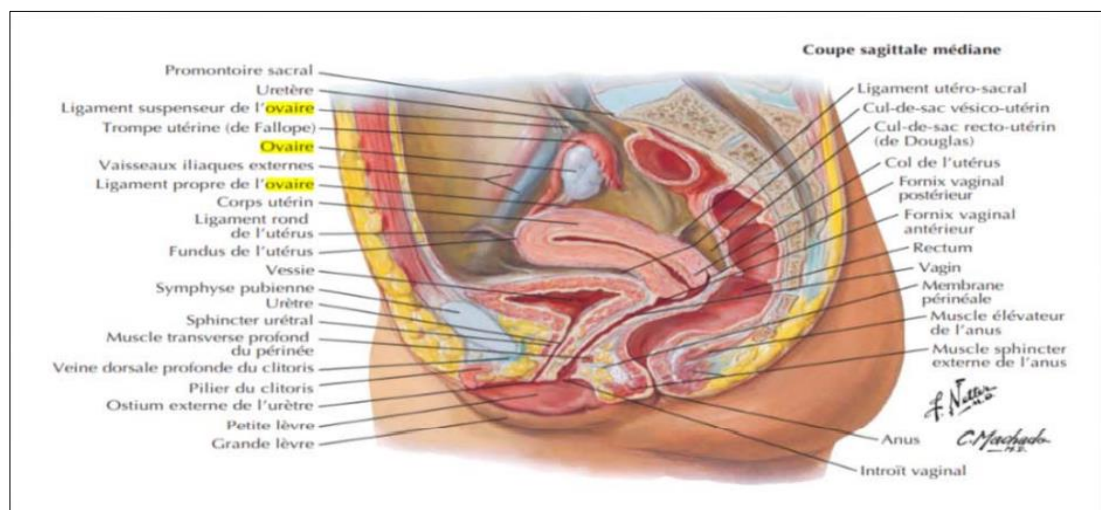


Figure 14 : Coupe sagittale médiane du bassin (14)

b. Dimensions : (15)

Il a la forme d'un cône à sommet tronqué (aplatis d'avant en arrière), présentant trois parties : (Figure 26) **Le corps** : Il est triangulaire et aplati d'avant en arrière. Sa base est dirigée vers le haut et son sommet répond à l'isthme. Il comprend : Deux faces dont une antéroinférieure lisse et une postéro-supérieure convexe. Deux angles latéraux et trois bords dont deux latéraux et un supérieur ou fond utérin.

L'isthme : Il est rétréci et sépare le corps du col. En avant, il est en rapport direct avec la vessie et le fond du cul-de-sac vésico-utérin.

Le col de l'utérus : En forme de barillet, il donne insertion au vagin, oblique en bas et en avant. On peut lui distinguer donc trois parties : Supra vaginale qui continue avec le corps, Vaginale et Intravaginale encore appelée museau de tanche.

Son poids est d'environ 50 g chez la nullipare et 70 g chez la multipare.

Sa capacité est d'environ 4 cm³ chez la nullipare et de 5 cm³ chez la multipare.

Les dimensions de la cavité utérine sont : chez la nullipare, de 55 mm en moyenne, dont 25 pour le corps 25 pour le col et 5 pour l'isthme ; chez la multipare, l'augmentation de la cavité est nette au niveau du corps qui atteint 35mm.

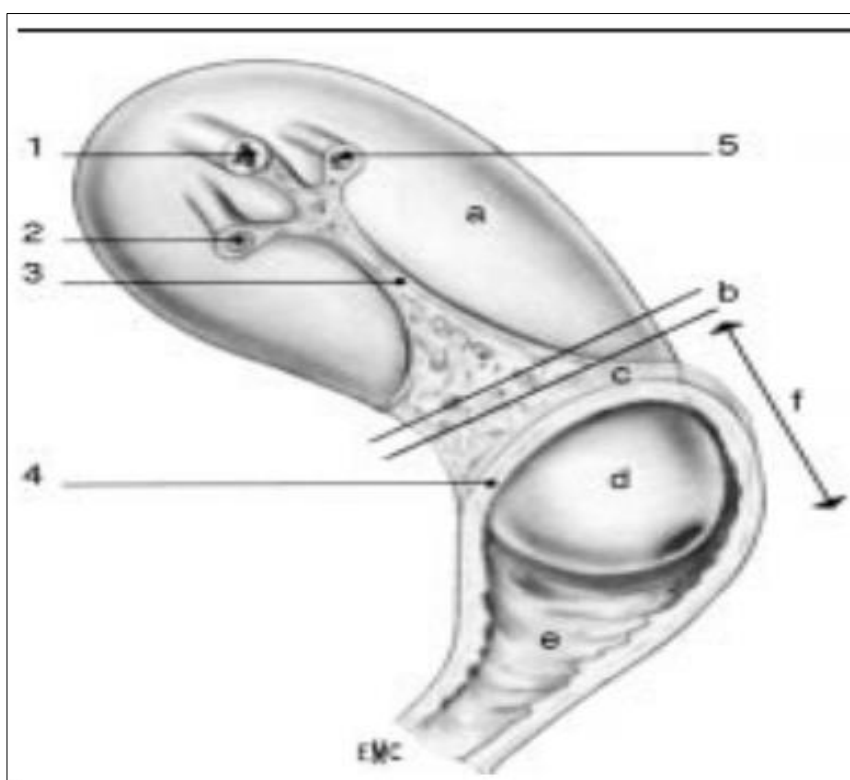


Figure 15 : Utérus (vue latérale). a : Corps ; b : isthme ; c : partie supra vaginale du col ; d : partie vaginale du col ; e : vagin ; f : col utérin ; 1 : trompe utérine ; 2 : ligament rond ; 3 : mésomère ; 4 : insertion du fornix vaginal ; 5 : ligament propre de l'ovaire.

c. Les moyens de fixité :

Le corps de l'utérus : Mobile par rapport au col, il est maintenu dans sa position (antéfléchie et antéversée) par (Figure 27) :

- La pression abdominale ;
- Les ligaments larges (pratiquement sans valeurs mécanique) ;
- Les ligaments ronds assez peu résistants : contribuent à maintenir l'antéversion. Nés du versant antérieur des cornes utérines, se dirigent en avant et latéralement, traversent le canal inguinal pour se terminer dans le tissu cellulaire des grandes lèvres.

Le col est très fixé par des formations d'importance variable :

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

- Les paramètres : situés de chaque côté de la partie sus-vaginale, constituées par un tissu fibrocellulaire dense, contenant des fibres musculaires lisses.
- Les lames sacro-génito-recto-pubiennes : comportant deux segments : Segment postérieur : Les ligaments utéro-sacrés : nés de la face postérieure du col de l'utérus et se terminent sur la face antérieure du sacrum. Segment antérieur : ligaments pubo-vesico-utérins comportant : Les ligaments pubo-utérins : tendu du pubis à la face postérieure du col. Les ligaments vésico-utérins : tendus sagittalement des bords latéraux du col à la face postérieure de la vessie.

Le vagin : inséré sur le col selon un plan oblique en bas et en avant, le col s'appuie ainsi sur la paroi postérieure du vagin. Autres moyens de fixité : le muscle releveur de l'anus et transverse du périnée.

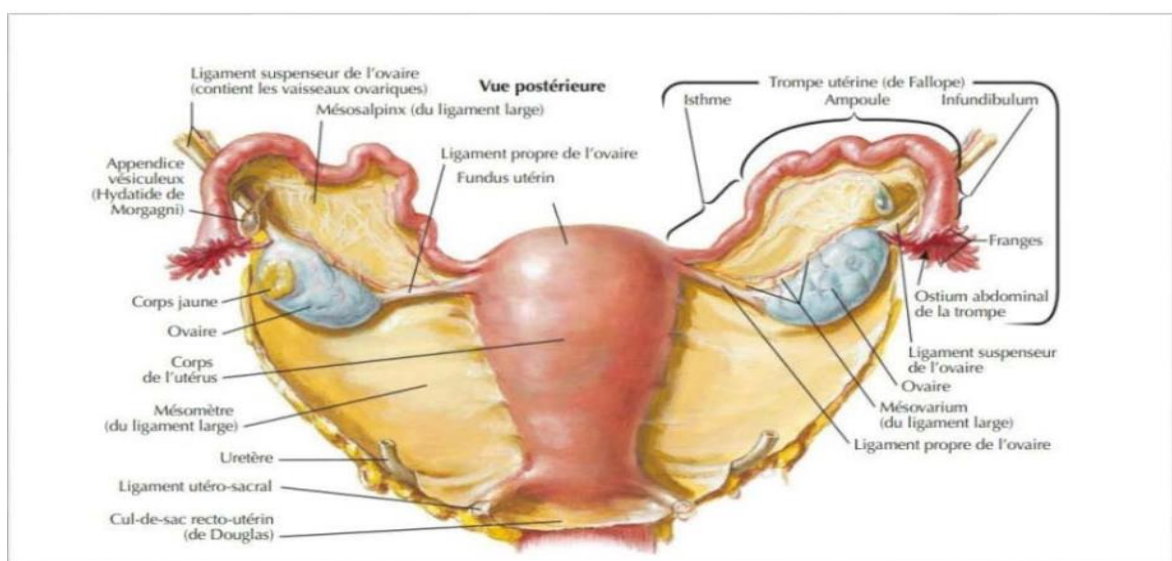


Figure 16 : Vue postérieure de l'utérus et des annexes montrant les moyens de fixité ligamentaires de l'utérus. (14)

1.2. Les rapports : (15)

Topographiquement, il faut distinguer 2 étages de rapports : (figure 28)

- Partie supra vaginale de l'utérus :

Correspond au corps utérin et à la partie supra vaginale du col. Elle présente deux faces (vésicale et intestinale) et deux bords (droit et gauche).

- ✓ Face vésicale : en rapport avec la face utérine de la vessie via le CDS vésico-utérin.
- ✓ Partie supra vaginale du col et l'isthme : séparés de la base vésicale par le septum vésico-utérin.
- ✓ Face intestinale : séparée du rectum par le CDS recto utérin de Douglas.
- ✓ Bords du corps : en rapport avec le mésomètre contenant :
 - L'artère utérine,
 - Plexus veineux et lymphatiques utérovaginaux,
 - Nerf latéral de l'utérus,
 - Canal longitudinal de l'époophoron.

- Partie vaginale du col :

Fait saillie dans le fornix vaginal et elle est séparée de la paroi vaginale par un CDS annulaire. Par l'intermédiaire du vagin, elle est en rapport avec :

- ✓ En avant : le septum vésicovaginal, le trigone vésical et la partie terminale de l'uretère
- ✓ Latéralement : le paracervix ;
- ✓ En arrière, le rectum par l'intermédiaire du CDS recto-utérin.

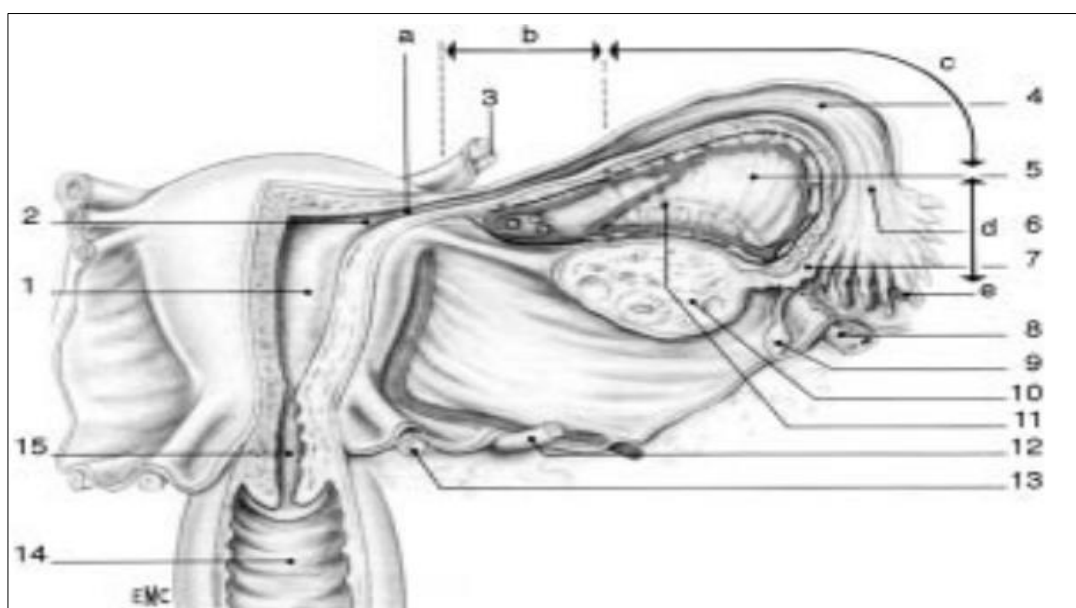


Figure 17 : Organes génitaux internes de la femme (face postérieure). a : partie utérine de la trompe, b : isthme de la trompe ; c : ampoule de la trompe ; d : infundibulum de la trompe ; e : franges tubaires, 1 : cavité utérine ; 2 : ostium utérin de la trompe ; 3 : ligament rond, 4 : cavité tubaire, 5 : mésosalpinx ; 6 : ostium abdominal de la trompe ; 7 : frange ovarique ; 8 : ligament suspenseur de l'ovaire ; 9 : appendice vésiculeux ; 10 : ovaire ; 11 : épooophoron ; 12 : uretère et artère utérine ; 13 : ligament urétrosacral ; 14 : vagin ; 15 : canal cervical.

1.3. Vascularisation et innervation :

a. Vascularisation :

Trois paires d'artères, d'importance variable, assurent la vascularisation de l'utérus : (figure 29)

❖ **Artère utérine : (15)**

Elle naît en général du tronc antérieur de l'artère iliaque interne entre les artères ombilicale et vaginale. Très souvent, elle naît d'un tronc ombilico-utérin. Elle donne naissance à 3 rameaux : le rameau du fond utérin, le rameau tubaire et le rameau ovarique.

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

❖ Artère ovarique : (15)

Elle naît de la face antérieure de l'aorte au niveau de L2, descend obliquement en bas et en dehors, croise en avant l'uretère au niveau de L3 et se termine au pôle tubaire de l'ovaire en deux branches. Ces branches s'anastomosent avec les branches homologues de l'artère utérine pour former les arcades artérielles infra-ovarique et intratubaire d'où naissent les rameaux ovariens et tubaires.

Le sang veineux se draine dans la veine iliaque interne via les troncs utérins. Deux plexus veineux assurent le drainage de l'utérus :

- ❖ **Plexus principal** : (rétro-utérin, plus volumineux)
- ❖ **Plexus accessoire** (pré-urétéral, satellite de l'artère utérine)

Ces plexus anastomosent avec les veines ovariennes

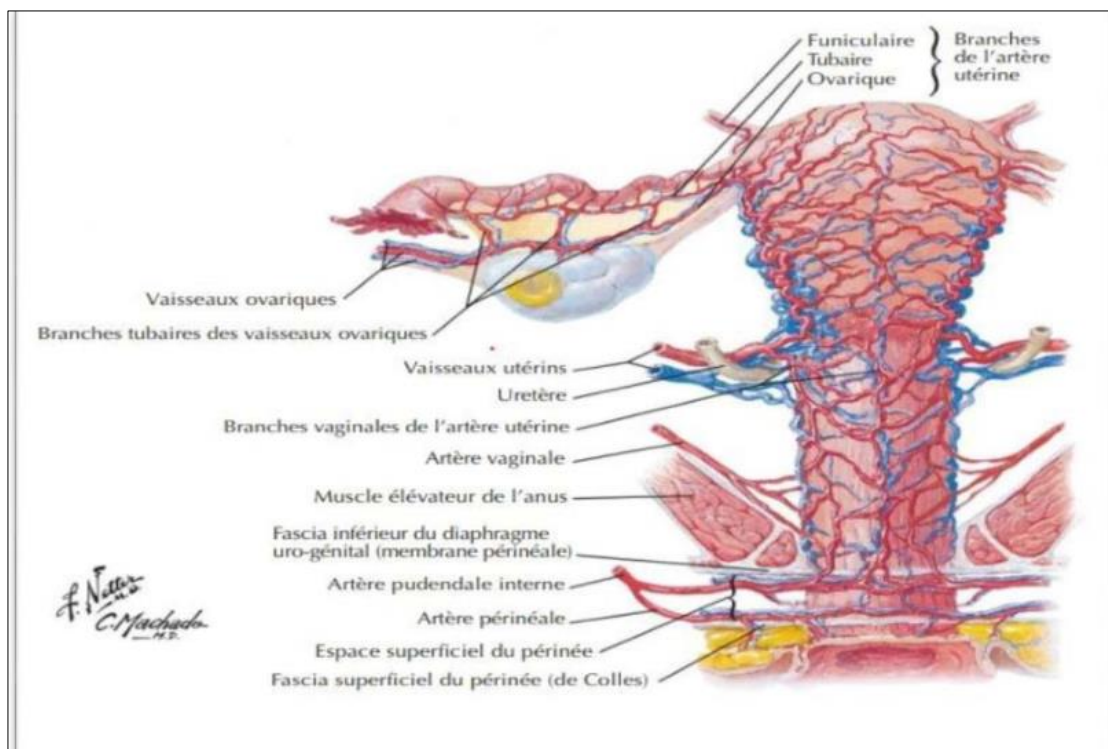


Figure 18 : vascularisation de l'utérus (14)

b. Innervation :

Les nerfs proviennent du bord antérieur du plexus hypogastrique via le ligament utérosacré

c. Drainage lymphatique :

L'anatomie lymphatique pelvienne est constituée de trois lymphocentres : iliaques externe, interne et primitif, eux même constitués à partir des réseaux des ganglions encore appelés lymphonoeuds. (Figure 30)

Tous les ganglions situés dans l'espace pyramidal limité par les vaisseaux iliaques internes et externes et la paroi pelvienne jusqu'au plan du nerf obturateur constituent le groupe des ganglions inter-iliaques.

Ils correspondent anatomiquement aux groupes moyens et internes du lymphocentre iliaque externe et sont les premiers relais des cancers gynécologiques (carcinomes).

D'autres groupes ganglionnaires sont des seconds relais de drainage : le groupe externe (ou latéro-artériel) des ganglions situés entre l'artère iliaque externe et le muscle psoas et le lymphocentre iliaque commun, dernier relais avant l'atteinte para-aortique.

Il est constitué de trois groupes ganglionnaires : externe ou latéro-artériel, interne sous la bifurcation aortique et moyen devant les articulations sacro-iliaques (fossette de Cunéo et Marcille).

Le lymphocentre iliaque interne regroupe les ganglions profonds situés entre les branches de division des vaisseaux hypogastriques et divisés en groupes fessiers supérieur, inférieur, et pré sacré.

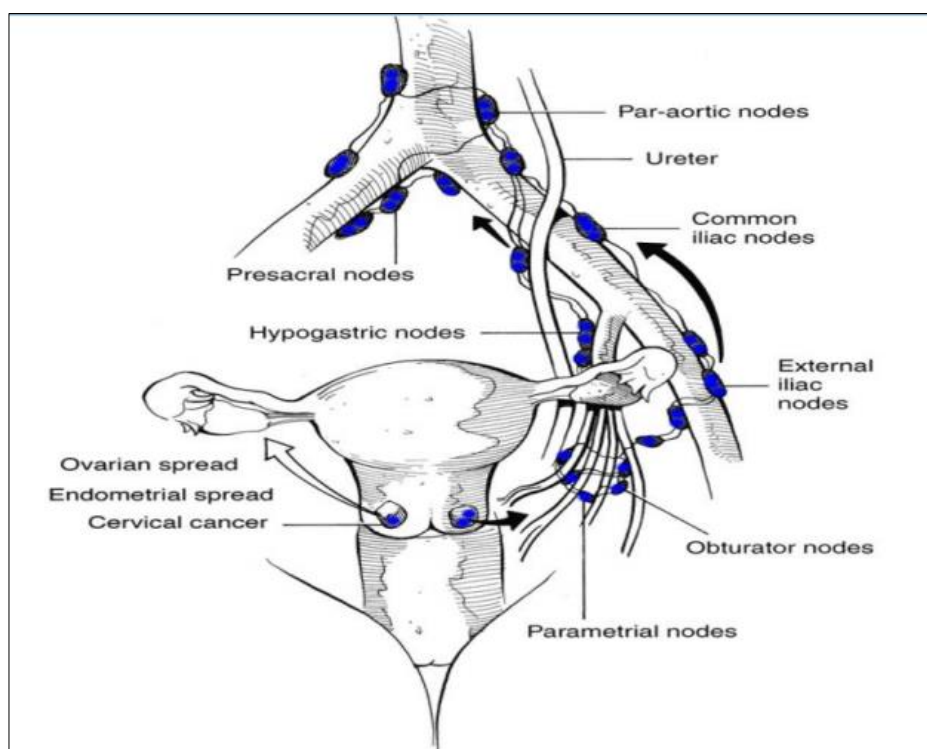


Figure 19 : Anatomie lymphatique pelvienne. (443)

1.4. Configuration interne :

L'utérus est un organe musculaire creux composé de trois couches histologiques distinctes : l'endomètre, le myomètre et le périmètre (figure 31). Ces structures travaillent de manière coordonnée pour permettre les fonctions reproductives, notamment la nidation, la gestation et l'expulsion du fœtus. (16)

a. L'endomètre :

C'est la muqueuse interne de l'utérus, qui présente une organisation dynamique sous l'effet des hormones ovariennes. Il est divisé en deux couches : la couche fonctionnelle, qui se desquame lors des menstruations, et la couche basale, qui régénère la muqueuse après chaque cycle. Histologiquement, l'endomètre est tapissé d'un épithélium cylindrique simple, avec de nombreuses glandes utérines tubuleuses, entourées d'un stroma conjonctif riche en cellules et en vaisseaux. (17)

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

Au cours du cycle menstruel, l'endomètre traverse trois phases :

- **Phase proliférative** (sous l'effet des œstrogènes), marquée par une régénération épithéliale et une prolifération des glandes ;
- **Phase sécrétoire** (sous l'effet de la progestérone), caractérisée par la sécrétion glandulaire et une transformation déciduale du stroma ;
- **Phase menstruelle**, avec nécrose ischémique et desquamation de la couche fonctionnelle.

b. Le myomètre : (18)

Il s'agit de la couche musculaire lisse la plus épaisse. Elle est organisée en trois couches (interne circulaire, moyenne plexiforme, externe longitudinale) et assure les contractions utérines, notamment pendant l'accouchement. Le myomètre contient également un important réseau vasculaire, dont les artères spiralées, qui jouent un rôle crucial dans les modifications cycliques de l'endomètre.

c. Le périmètre : (19)

Aussi appelé séreuse utérine, il s'agit d'un feuillet de péritoine viscéral qui recouvre partiellement l'utérus. Il est constitué d'un épithélium pavimenteux simple (mésothélium) reposant sur un tissu conjonctif lâche. Il se contribue à la stabilité structurale de l'utérus et son ancrage aux structures pelviennes telles que le ligament large et le plancher pelvien.

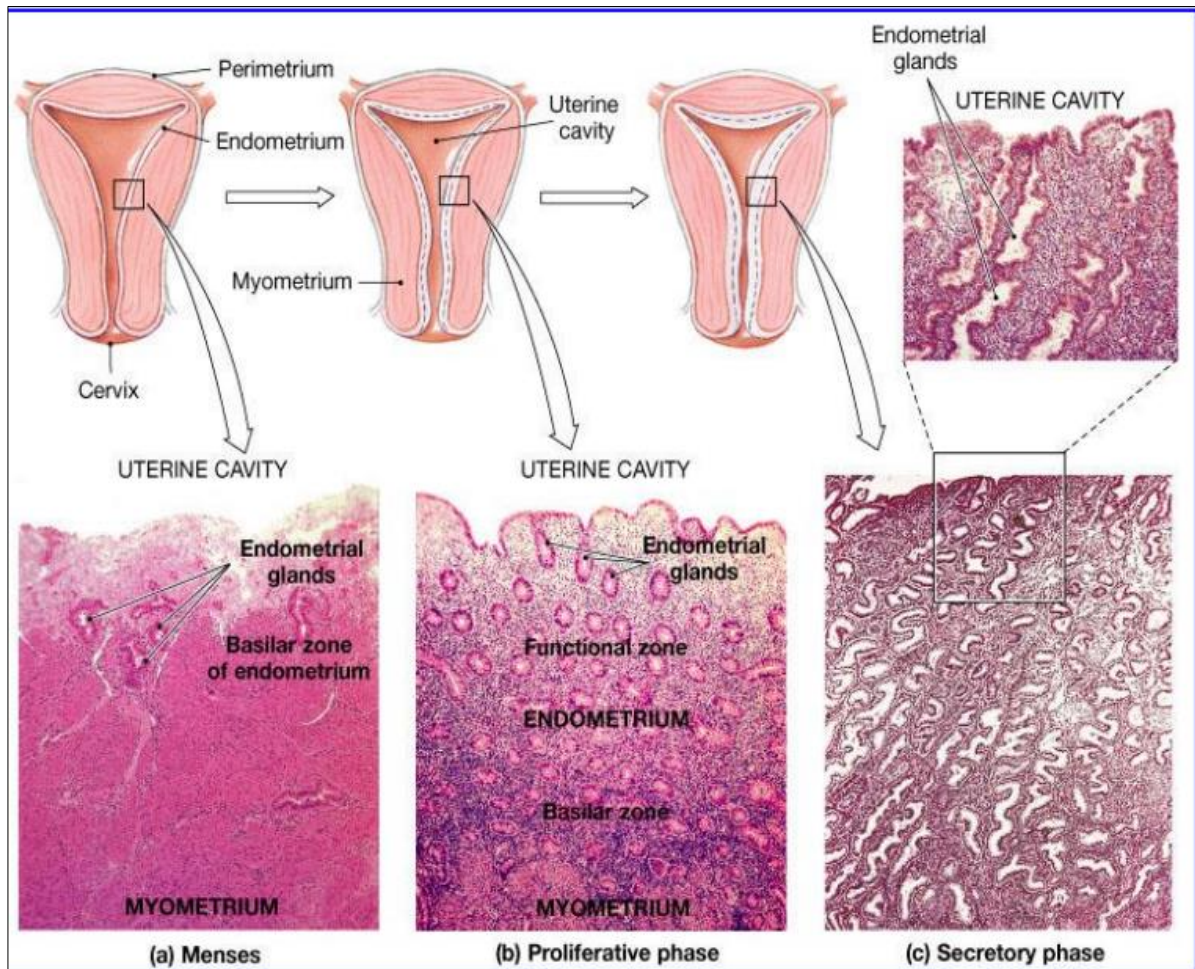


Figure 20 : Structure histologique de l'utérus montrant les différents stades de développement (représentation schématique). (20)

2. Rappel physiologique :

Pendant la période de la reproduction, l'endomètre subit des modifications morphologiques et physiologiques qui se produisent sous l'influence des estrogènes et de la progestérone sécrétés par l'ovaire de manière cyclique.

L'aspect morphologique de l'endomètre est un témoin de l'intégrité de l'axe hypothalamus, hypophyse et ovaire et permet de confirmer qu'une femme infertile a eu une ovulation.

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

L'action des hormones stéroïdes sur l'épithélium, le stroma et l'endothélium de l'endomètre se fait par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques qui sont des protéines présentes dans le noyau des cellules endométriales et ont une affinité spécifique pour les estrogènes et la progestérone.

L'endomètre passe par trois grandes phases, corrélées aux hormones ovariennes : (tableau X)

2.1. Phase proliférative :

Elle correspond aux 14 premiers jours du cycle et sous la dépendance des estrogènes. Durant cette période, le stroma, les glandes et les vaisseaux endométriaux entrent dans une phase active de multiplication, entraînant une augmentation progressive de l'épaisseur et du volume de la muqueuse, avec un pic d'activité autour du dixième jour du cycle.

Cette phase est marquée par une intense activité mitotique et une synthèse accrue des acides nucléiques (ADN et ARN). Au cours de cette phase, les glandes deviennent plus longues et légèrement tortueuses, bordées par un épithélium pseudostratifié à cellules cylindriques en pleine activité de synthèse.

Le stroma est composé de cellules peu différenciées exprimant la vimentine. Il contient quelques amas lymphoïdes sans rôle immunitaire majeur, confirmant la nature stérile de l'endomètre normal. L'ensemble de ces modifications prépare la muqueuse à la phase suivante, sous l'influence de la progestérone.

2.2. Phase sécrétoire :

La phase sécrétoire débute après l'ovulation et dure du 14e au 28e jour du cycle. Cette phase sécrétoire est sous l'influence de la progestérone. La progestérone inhibe l'action des estrogènes.

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

L'endomètre cesse de proliférer et entre dans une phase de différenciation fonctionnelle, se préparant à une éventuelle implantation embryonnaire. Les glandes deviennent plus sinueuses et riches en vacuoles de sécrétion contenant des glycoprotéines nutritives destinées à l'embryon.

Le stroma se transforme en tissu œdémateux et les artères spiralées s'allongent et se ramifient. Ces transformations confèrent à l'endomètre un aspect épais, souple et richement vascularisé, caractéristique d'un tissu réceptif.

En l'absence de fécondation, la régression du corps jaune entraîne une chute de la progestérone, provoquant une vasoconstriction des artères spiralées, une ischémie et la nécrose de la couche fonctionnelle. Celle-ci sera ensuite éliminée lors de la menstruation, marquant la fin du cycle sécrétoire et le retour à la phase proliférative.

2.3. Phase menstruelle :

La survenue d'une phase menstruelle confirme que l'ovulation a eu lieu. La durée de la phase lutéale étant constante, elle permet de prédire la date de l'ovulation. La menstruation est le résultat d'une autodigestion enzymatique et d'une nécrose ischémique liées aux prostaglandines.

La chute des taux d'œstrogènes et de progestérone entraîne la rupture des artères spiralées et la desquamation de la couche fonctionnelle de l'endomètre. Ces modifications aboutissent à un saignement utérin, composé de sang, de débris cellulaires et de mucus, traduisant la perte du tissu fonctionnel.

Après l'élimination de la muqueuse, la régénération endométriale débute rapidement à partir de la couche basale restée intacte. Sous l'effet de la reprise de la sécrétion d'œstrogènes, les cellules épithéliales prolifèrent de nouveau, marquant le passage progressif vers la phase proliférative du cycle suivant.

Tableau X : Corrélation entre la morphologie, les récepteurs des estrogènes et de la progestérone et des protéines pendant le cycle menstruel.

Phase du cycle menstruel	Morphologie		Immunohistochimie	
	Glandes	Stroma	Glandes	Stroma
Phase proliférative	Mitoses	Mitoses	↑↑ ERα et ERβ	↑↑ ERα et ERβ
	Glandes rectilignes Noyaux pseudostratifiés	Cellules rondes peu différenciées	↑↑ PRA et PRB	↑↑ PRA et PRB
Phase sécrétoire précoce (16-19 j)	Vacuoles de glycogène sub- et sous-nucléaires	Cellules rondes peu différenciées	↑ ERα et ERβ	↑ ERα et ERβ
	Chaîne nucléolaire		↑↑ PRA et PRB	↑↑ PRA et PRB
Phase intermédiaire (20-23 j)	Glandes convolutées	Œdème	↓ ERα et ERβ	↓ ERα et ↑ ERβ
	Sécrétion luminale et cytoplasmique apocrine	Artères spiralées Prédecidualisation autour des artères spiralées	↓ PRA et PRB PP14	↑ PRA et ↓ PRB PGE, PGF
Phase tardive (24-27 j)	Sécrétion cytoplasmique apocrine	Artères spiralées	Disparition des ERα et ERβ Disparition des PRA et PRB	↓ ERα et ↑↑ ERβ
		Prédecidualisation diffuse Début infiltrat lymphocytaire		↑ PRA et ↓ PRB PP12, Prolactine, Relaxine, PGE, PGF
Phase menstruelle	Rupture des glandes	Agrégats des cellules stromales Thromboses vasculaires Infiltrat leucocytaire et lymphocytaire	Disparition des ERα et ERβ Disparition des PRA et PRB	Disparition des ERα et ERβ Disparition des PRA et PRB, PGE, PGF

ER : récepteurs des estrogènes ; PR : récepteurs de la progestérone ; PG : prostaglandine ; PP12 : protéine 12 ; PP14 : protéine 14.

3. Cancer de l'endomètre :

3.1. Histoire naturelle de cancer de l'endomètre :

Les cellules endométriales sont très vulnérables aux transformations cancéreuses puisqu'elles sont constamment en multiplication durant le cycle menstruel. Le risque de mutations génétiques provoquant l'immortalité d'une cellule est donc grandement augmenté. De plus, l'endomètre, étant richement vascularisé et soumis à plusieurs facteurs de prolifération cellulaire, représente un lieu favorable au développement et au maintien des cellules cancéreuses.

Il fait partie de la famille des cancers utérins. Dans la majorité des cas, le cancer se développe dans les cellules ciliées ou sécrétrices des glandes de l'endomètre. On nomme alors ce type de cancer adénocarcinome de l'endomètre. On parle de sarcomes stromaux endométriaux lorsque la masse de cellules cancéreuses origine du tissu conjonctif de l'endomètre. Les carcinosarcomes endométriaux se développent à la fois au niveau de l'épithélium et du tissu conjonctif.

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

Outre les cancers endométriaux, il existe d'autres types de cancers de l'utérus dont entre autres les léiomyomes, qui eux se développent dans la paroi musculaire de l'utérus, et les cancers du col de l'utérus, qui, comme le nom l'indique, se développent dans les cellules du col de l'utérus. Parfois les cellules d'un cancer deviennent trop indifférenciées et il est impossible d'identifier son origine. On appelle ces cancers carcinomes indifférenciés (21, 22)

Son histoire naturelle illustre une évolution relativement lente à partir de facteurs de risque hormonaux et métaboliques vers des lésions précurseurs, puis vers un carcinome invasif et ses extensions loco-régionales ou métastatiques (figure 32). (23)

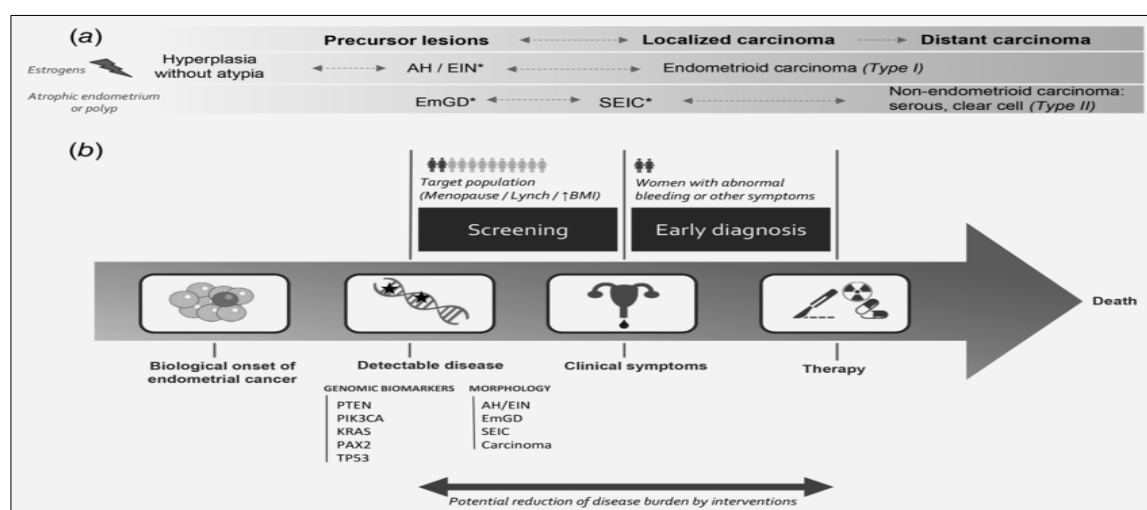


Figure 21 : Représentation simplifiée de l'histoire naturelle du cancer de l'endomètre (AH/EIN → carcinome localisé vs non endométrioïde)

a. Phase de vulnérabilité / de risque :

L'évolution du cancer de l'endomètre s'amorce généralement dans un terrain hormonal et métabolique défavorable, caractérisé par un hyperestrogénisme non opposé. Ce déséquilibre résulte d'une exposition prolongée aux œstrogènes sans contreponds progestatif, situation qui stimule la prolifération de l'épithélium endométrial et accroît la probabilité de mutations cellulaires. Plusieurs facteurs contribuent à cet état (l'obésité, syndrome des ovaires polykystiques, ménopause tardive, traitements œstrogéniques sans progestatif), (24.25)

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

À ces désordres hormonaux s'ajoutent des facteurs métaboliques comme le diabète (par hyperinsulinisme et activation de la voie IGF-1 favorisant la croissance cellulaire) et l'hypertension artérielle, qui participent indirectement au risque par des mécanismes inflammatoires et vasculaires.

Enfin, certaines prédispositions génétiques, en particulier le syndrome de Lynch (HNPCC), entraînent un déficit de réparation de l'ADN (MMR defect), augmentant la probabilité d'accumulation d'erreurs génétiques dans les cellules endométriales.

Ce micro-environnement hormonal, métabolique et génétique crée un contexte propice au développement de lésions précancéreuses telles que l'hyperplasie endométriale atypique, considérée comme la principale étape intermédiaire avant la transformation maligne. (26.27.28.29)

b. Lésions précancéreuses :

- Hyperplasie endométriale sans atypie : évolution faible vers le cancer, souvent réversible.
- Hyperplasie atypique / EIN (Endometrial Intraepithelial Neoplasia) : forte probabilité (> 20-50 %) de carcinome invasif ou coexistence d'un cancer au moment du diagnostic.

Pour les formes séreuses, le précurseur est souvent l'EIC (Endometrial Intraepithelial Carcinoma), déjà porteur d'un fort potentiel invasif. (30, 32, 33, 34, 35, 36)

c. Carcinome invasif initial (FIGO Stade I) :

Le passage de la lésion précancéreuse au carcinome invasif correspond à l'étape où les cellules tumorales franchissent la limite de la membrane basale et infiltrent le stroma du myomètre. Cette infiltration traduit la perte du caractère strictement intraépithélial et marque un tournant dans la progression tumorale, car elle ouvre la voie à la dissémination loco-régionale et métastatique.

L'évaluation de l'extension dans le myomètre repose sur un examen histologique précis, idéalement sur pièce opératoire : (37, 38, 39)

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

- Stade IA (FIGO 2023) : infiltration limitée au myomètre < 50 % de l'épaisseur totale.
- Stade IB : infiltration atteignant ou dépassant 50 % de l'épaisseur myométriale.

Cette distinction est essentielle car la profondeur d'invasion est fortement corrélée au risque de dissémination ganglionnaire et donc au pronostic : (40, 41)

- Risque ganglionnaire faible pour le stade IA (généralement < 5 %).
- Risque significativement plus élevé pour le stade IB (jusqu'à 20-25 % dans certaines séries).

d. Extension loco-régionale (FIGO Stades II-III) :

Après l'invasion initiale du myomètre, le carcinome de l'endomètre peut s'étendre aux structures voisines ou aux ganglions lymphatiques régionaux. Cette progression loco-régionale est classée dans les stades II et III de la classification FIGO (2023), et reflète un risque significativement accru de récurrence et de dissémination systémique. (37, 42, 44)

- Stade II : envahissement du col utérin.
- Stade IIIA-IIIC : envahissement de la séreuse, annexes, ganglions pelviens et para-aortiques.

Les formes non endométrioïdes (séreuses, à cellules claires) ont souvent une extension péritonéale rapide, même avec une lésion endométriale limitée. (43)

e. Métastases à distance (FIGO Stade IV) :

L'atteinte métastatique marque la phase la plus avancée de l'évolution du carcinome de l'endomètre et est associée à un pronostic globalement défavorable. Selon la classification FIGO 2023, le stade IV est subdivisé en : (37, 45, 46, 47)

- Stade IVA : envahissement direct de la vessie et/ou de la muqueuse rectale.
- Stade IVB : présence de métastases à distance, quelle qu'en soit la localisation (y compris atteinte ganglionnaire extra-abdominale).

f. Contexte moléculaire et progression:

L'histoire naturelle du cancer de l'endomètre est fortement influencée par des altérations génétiques et épigénétiques, qui modulent la transition des lésions précancéreuses vers les formes invasives et métastatiques. Ces anomalies varient selon le type histologique et le stade évolutif (PTEN, TP53, ARID1A, KRAS, CTNNB1, MMR, etc.)

Ces anomalies moléculaires ne sont pas seulement descriptives : elles influencent la vitesse de progression, la réponse aux traitements (hormonothérapie, immunothérapie) et le risque métastatique. (48)

3.2. Etiopathogénie :

a. Les sous types de cancer de l'endomètre :

Historiquement, les tumeurs endothéliales utérines sont divisées en deux sous-groupes selon leurs caractéristiques histologiques (28, 50) :

- Le type 1 (endométriode), constitue la majorité des cas (75-90%). Il survient généralement dans un contexte d'hyperestrogénie chronique non compensée. Histologiquement, ce type présente une architecture glandulaire similaire à celle de l'endomètre normal, il est souvent précédé par une hyperplasie atypique, considérée comme une lésion précancéreuse. Au niveau moléculaire, les altérations les plus fréquentes impliquent la mutation du gène PTEN, l'activation de la voie PI3K/AKT/mTOR, ainsi que des anomalies dans les gènes KRAS et CTNNB1. L'instabilité micro satellitaire est observée chez certaines patientes. Le pronostic est généralement favorable, (51)

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

- Le type II (non endométrioïde) représente 10 à 25 % des cas et touche surtout les femmes âgées en postménopause, souvent sur un endomètre atrophique. Il n'est pas lié à l'hypéroestrogénie et regroupe des formes histologiques agressives, principalement le carcinome séreux, le carcinome à cellules claires, ainsi que les formes indifférenciées ou mixtes. Ces tumeurs présentent fréquemment une mutation de TP53 et d'autres altérations moléculaires associées à un fort potentiel invasif et à un risque élevé de dissémination précoce, y compris péritonéale et ganglionnaire. Elles sont souvent diagnostiquées à un stade avancé, avec une survie globale moins favorable que le type I. (52)

Tableau XI : Modèle dualiste des cancers de l'endomètre type 1 et type 2 (53)

	Type I endometrial cancer	Type II endometrial cancer
Type	Endometrioidal cancer	Non-endometrioidal cancer
Development	Perimenopausal age Chronic oestrogen stimulation Anovulatory cycles Obesity Hypertension Diabetes	Age over 65 years No oestrogen stimulation Atrophic endometrium
Incidence	80% of endometrial cancers	20% of endometrial cancers
The initial change	Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN) Atopic hyperplasia	Endometrial intraepithelial carcinoma (EIC)
Method of spreading	Infiltration of the myometrium Spreading through the lymphatic vessels	Deep infiltration of the myometrium Spreading through the lymphatic vessels
Course of the disease	Slow and stable High five-year survival rate (80-85%)	Aggressive Peritoneal and lymph nodes metastases Five-year survival rate is low (30-70%)
Grade	Low grade and good prognosis	High grade and poor prognosis
Receptors	ER+ PR+	ER- PR-
Molecular disorders	DNA repair genes PTEN (40-80%) K-ras (20-35%) microsatellite instability (20-40%) PIK3CA β-catenin (30-40%) TP53 (5-10%) E-catherin (10-15%) p16 (10%)	Microsatellite instability (up to 5%) PTEN (10%) K-ras (up to 5%) TP53 (90%) β-catenin (up to 5%) E-catherin (80-90%) p16 (40%)

Cependant, ce modèle dualiste a des limites car une hétérogénéité moléculaire considérable existe ; par exemple, 25% des carcinomes endométrioïdes de haut grade expriment le TP53 muté et se comportent comme des carcinomes séreux. (22)

Les travaux approfondis menés par le réseau de recherche sur le génome du cancer (TCGA) ont considérablement amélioré notre compréhension du paysage moléculaire du cancer de l'endomètre, en introduisant non pas 2 mais 4 sous-types moléculaires, notamment :

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

- 1) Tumeurs POLE (ultra mutées),
- 2) Tumeurs microsatellites instables,
- 3) Tumeurs élevées en nombre de copies avec principalement des mutations TP53
- 4) Groupe restant sans ces altérations. (227)

Les adénocarcinomes de l'endomètre à contexte héréditaire sont surtout visibles dans les familles atteintes d'un cancer du côlon héréditaire sans polypose (HNPCC, syndrome de Lynch). Bien que la majorité des carcinomes de l'endomètre liés au syndrome de Lynch soient des cancers du type I, la proportion de cancers du type II semble être plus élevée que dans le cas d'un carcinome de l'endomètre sporadique.

b. Physiopathologie :

L'endomètre est le principal organe receveur des hormones stéroïdiennes de l'ovaire. Les principales stéroïdes secrétées par l'ovaire sont les œstrogènes, progestérone et androgènes. Ces hormones exercent leurs effets dans les cellules de l'endomètre via leur récepteurs respectifs (54, 55, 56)

L'endomètre subit des modifications structurelles en réponse aux fluctuations des œstrogènes et de la progestérone au cours du cycle menstruel. L'exposition non opposée et prolongée aux œstrogènes entraîne une hyperplasie de l'endomètre, qui augmente les chances de développement d'atypies cellulaires, d'hyperplasie de l'endomètre et éventuellement la genèse d'un cancer de l'endomètre de type 1. La base moléculaire de ce processus n'est pas encore connue, étant donné que seule une minorité de facteurs impliqués est reproductible. (54)

La pathogenèse du cancer de l'endomètre implique des mécanismes moléculaires complexes responsables de l'apparition de mutations génétiques, de l'activation d'oncogènes accompagnée de l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs, de défauts dans la voie de réparation des mésappariements de l'ADN (MMR), d'un déséquilibre des voies de signalisation hormonale, de modifications épigénétiques ou de troubles de l'angiogenèse. (Figure 33) (57,58)

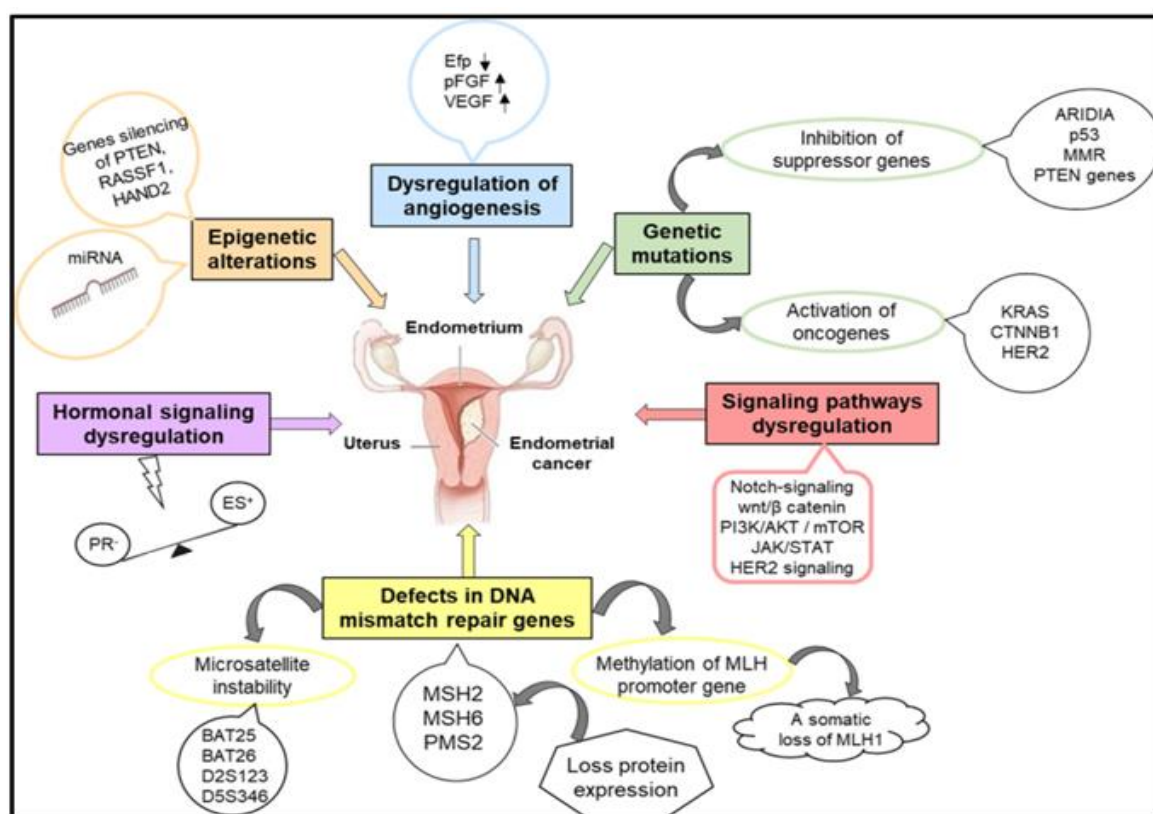


Figure 22 : Les mécanismes moléculaires impliqués dans l'apparition et l'évolution du cancer de l'endomètre.

➤ Mutations génétiques et voies de signalisation :

Les mutations génétiques sont déterminantes dans la carcinogenèse de l'endomètre (CE), touchant des gènes impliqués dans la régulation du cycle cellulaire, la réparation de l'ADN, l'apoptose et la signalisation hormonale.

L'inactivation du gène suppresseur **PTEN** (mutations, délétions, silençage épigénétique) entraîne une dérégulation de la voie **PI3K/AKT/mTOR**, favorisant la prolifération tumorale, un pronostic défavorable et une résistance à certains traitements. (59)

Les mutations de TP53 suppriment ses fonctions suppressives, facilitant l'accumulation de modifications génétiques et conférant un caractère agressif aux tumeurs. (60)

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

Les altérations du gène ARID1A, fréquentes dans les carcinomes endométrioïdes et à cellules claires, perturbent le remodelage de la chromatine, influencent les voies PI3K/AKT et s'associent à l'instabilité micro satellitaire (MSI) et au déficit de réparation des mésappariements (MMR). (61)

L'interaction entre les altérations de PTEN, TP53 et ARID1A supprime plusieurs mécanismes de régulation inhibant normalement la croissance tumorale et favorisant l'apoptose. (62)

D'autres anomalies oncogéniques contribuent à la progression des CE :

- **KRAS** : activation de la voie MAPK/ERK, stimulant la prolifération tumorale.
- **CTNNB1 (β-caténine)** : stabilisation et accumulation dans le noyau, activation de gènes prolifératifs (c-Myc, cycline D1, MMP7) et inhibition de l'apoptose.
- **HER2/neu** : amplification ou surexpression, activation constitutive des voies PI3K/AKT/mTOR et MAPK/ERK, renforçant la survie cellulaire et l'invasion.

La connaissance intégrée de ces altérations moléculaires permet une meilleure stratification pronostique et ouvre la voie au développement de thérapies ciblées, visant spécifiquement les voies de signalisation dérégulées. (63, 64)

Tableau XII : Altérations moléculaires observées dans les cancers de l'endomètre type 1 et type 2 (151).

	Endometrioid	Serous	Carcinosarcoma	Clear cell
Bokhman subtype	I	II	II	II
TP53 mutation	Rare	>90%	60-90%	35%
PI3K alterations	PTEN mutation (75-85%) PIK3CA mutation (50-60%) PIK3R1 mutation (40-50%)	PTEN mutation (11%) PIK3CA amplification (45%) PIK3CA mutation (35%) PIK3R1 mutation (12%)	PTEN mutation (19%) PIK3CA mutation (35%) PIK3CA amplification (14%)	PTEN loss (80%) PIK3CA mutation (18%)
KRAS mutation	20-30%	3%	17%	0%
ERBB alterations	None	ERBB2 amplification (25-30%)	ERBB2 amplification (13-20%) ERBB3 amplification or mutation (13%)	ERBB2 mutation (12%) ERBB2 amplification (16%)
FGFR amplification or mutation	FGFR2 mutation (12%)	FGFR2 mutation (5%) Frequent FGFR1 and FGFR3 amplification	FGFR3 amplification (20%)	--
Wnt/β-catenin	CTNNB1 mutation (25%)	CTNNB1 mutation (3%)	--	--
Other	ARID1A mutation (35-40%)	PPP2R1A mutation (20%) FBXW7 mutation (20% of undifferentiated endometrial carcinoma) LRP1B deletion Frequent amplifications in MYC, CCNE1, and SOX17	PPP2R1A mutation (28%) FBXW7 mutation (35-40%) ARID1A mutation (25%) CCNE1 amplification (42%) SOX17 amplification (25%)	ARID1A (25%) TERT promoter mutations

Table 2: Molecular classification of endometrial cancers, by histology

➤ **Instabilité génomique :**

Les défauts des gènes de réparation des mésappariements de l'ADN (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) sont associés à une forte instabilité des microsatellites (MSI-H) dans le cancer de l'endomètre. Ce déficit en MMR entraîne une accumulation d'erreurs de réplication et une instabilité génomique, pouvant résulter de mutations somatiques, de modifications épigénétiques ou, dans un contexte héréditaire, du syndrome de Lynch. Le dépistage par immunohistochimie permet d'identifier ces altérations et d'orienter la prise en charge, les patientes MMR-déficientes pouvant présenter une réponse thérapeutique spécifique. (65, 66, 67)

➤ **Modifications épigénétiques :**

Les altérations épigénétiques jouent un rôle essentiel dans la carcinogenèse du cancer de l'endomètre, en modifiant l'expression des gènes sans changer la séquence de l'ADN. L'hyperméthylation des promoteurs, notamment celui du gène MLH1, entraîne une perte d'expression des protéines de réparation des mésappariements (MMR), conduisant à une instabilité micro satellitaire (MSI), fréquente dans les tumeurs de type I. Ce mécanisme peut être sporadique ou associé au syndrome de Lynch. (68)

Par ailleurs, des modifications dans l'expression des micro-ARN contribuent à la progression tumorale : certains miARN sont surexprimés et agissent comme oncogènes (ex. miR-182, miR-205), tandis que d'autres sont sous-exprimés, favorisant la prolifération et la résistance à l'apoptose. Ces changements, variables selon le type histologique et le stade tumoral, participent à l'instabilité génomique et à l'activation de voies oncogéniques, et pourraient servir de biomarqueurs pronostiques ou prédictifs. (69)

c. Influence des hormones sur le cancer de l'endomètre :

L'endomètre est un tissu hautement sensible aux variations hormonales, en particulier à celles des œstrogènes et de la progestérone. Un déséquilibre entre ces deux hormones, caractérisé par une exposition prolongée aux œstrogènes non compensée par la progestérone, favorise une prolifération endométriale excessive et peut conduire à une transformation néoplasique.

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

Les altérations de l'expression des récepteurs hormonaux (ER et PR) jouent également un rôle clé dans la tumorigenèse et influencent la réponse aux traitements hormonaux.

Il existe trois principaux mécanismes hormonaux entrant dans la physiopathologie du cancer de l'endomètre : L'hyperoestrogénie, l'hyperinsulinisme et l'insuffisance en progestérone :

c.1. Hyperoestrogénie :

L'œstrogène intervient dans la croissance cellulaire de l'endomètre, la prolifération, l'inhibition de l'apoptose, ainsi que dans son angiogénèse (54)

Bien que non complètement élucidé, plusieurs voies ont été identifiées pour exercer une action œstrogénique sur l'endomètre, ceux-ci incluent :

- **La voie génomique** : Un récepteur de l'œstrogène activé induit un gène de transcription soit directement en se liant à l'élément de réponse à l'œstrogène (ERE), via la voie « classique dépendante de l'ERE » soit indirectement via la voie « non classique, indépendante de l'ERE » grâce à une interaction avec des facteurs de transcription tels que SP-1 (70), facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF-1) (71), le récepteur épidermique du facteur de croissance (EGF) (72), PA-1 (73), NF-KB (74).

La transcription du gène récepteur d'œstrogènes peut également être induite via des facteurs en aval tels que EGF ou IGF-I via les « voies indépendantes des ligands » (75, 76).

- **Les voies non génomiques** : activation des œstrogènes par voie de signalisation ERK1 / 2 (77) ou MEK / ERK, MAPK voie (78) a également été démontrée.

c.2. Hyperinsulinisme :

Le diabète de type 2 est caractérisé par des taux élevés d'insuline et de facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF1) ainsi que par une hyperglycémie, qui jouent chacun un rôle dans la pathogenèse du cancer de l'endomètre. (79–80) Ceci favorise l'hyperactivité des signaux de MAPK et de PI3K / AKT / mTOR fréquemment observés dans les cancers de l'endomètre. La signalisation proliférative est encore amplifiée par la perte du gène suppresseur de tumeur PTEN, qui agit en opposition à la voie PI3K / AKT / mTOR et constitue un événement précoce dans la pathogenèse du cancer de l'endomètre.

c.3. Insuffisance en progestérone :

La progestérone neutralise l'action des œstrogènes. De ce fait, l'anovulation, ou le manque de synthèse de la progestérone endogène par l'ovaire qui peut se produire sans perturbation de la production d'œstradiol, est associé à une prolifération excessive et prolongée des cellules de l'endomètre et à un épaissement / hyperplasie de l'épithélium glandulaire. (81)

Par exemple, l'enzyme télomérase qui est impliquée dans la prolifération épithéliale de l'endomètre, et qui est hautement active dans l'hyperplasie de l'endomètre (EH) et dans le cancer de l'endomètre est induite par les œstrogènes et inhibée par la progestérone (81).

L'action antiproliférative de la progestérone dans les cellules épithéliales de l'endomètre s'exerce directement et indirectement via le stroma.

Il existe ainsi trois mécanismes qui ont été proposés pour expliquer l'antagonisme progestérone-œstrogène :

- L'inhibition de l'expression de ER α
- L'empêchement de la production de facteurs de croissance par le stroma (82)
- L'induction de l'apoptose des cellules épithéliales (83)

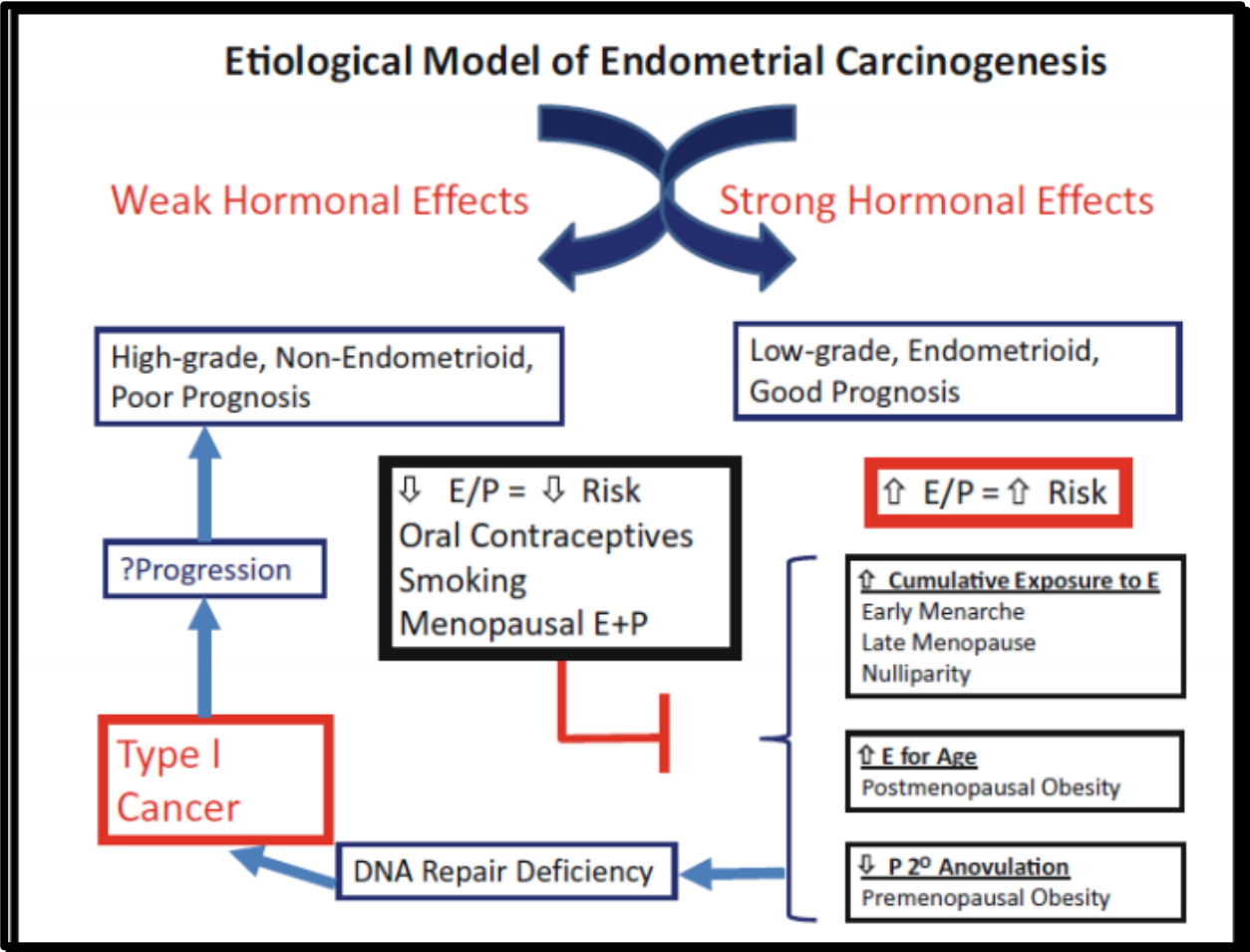


Figure 23 : Mécanismes hormonaux entrant dans la physiopathologie du cancer de l'endomètre

c.4. Hyperandrogénie :

Bien que l'hyperandrogénie ait longtemps été discutée comme un facteur de risque du cancer de l'endomètre, notamment chez les femmes présentant un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), les données actuelles ne démontrent pas d'effet cancérigène direct des androgènes sur le tissu endométrial. Le risque accru observé dans le SOPK semble plutôt lié à l'hyperœstrogénie relative secondaire à l'anovulation chronique. (84)

II. Epidémiologie :

1. Incidence et mortalité :

Le cancer de l'endomètre, en 2022, a été diagnostiqué chez 420 368 patientes dans le monde (4,5% des cancers féminins), entraînant près de 98 000 décès, occupant ainsi la 6^e place des cancers de la femme (après le cancer du sein, cancers colorectaux, cancer du poumon, cancer du col utérin, et cancer de la thyroïde.)

Le cancer de l'endomètre est le cancer gynécologique le plus fréquent dans les pays industrialisés, en particulier en Amérique du Nord et en Europe de l'Ouest, se situant au quatrième rang des cancers en termes d'incidence chez la femme, après les cancers du sein, du côlon et du poumon. Selon les données du GLOBOCAN 2022, il représente environ 417 000 nouveaux cas et 97 000 décès par an dans le monde, avec une incidence en augmentation dans les pays à revenu élevé. (85)

Les taux d'incidence sont variables autour du monde, les taux les plus élevés étant observés en Amérique du Nord, en Europe et en Australie/Nouvelle Zélande, alors que la plupart des pays d'Afrique et d'Asie présentent les plus faibles taux d'incidence.

Bien que le cancer de l'endomètre soit classiquement considéré comme une affection de la période post ménopausique (touchant principalement les femmes entre la sixième et la septième décennie de vie), environ 14 % des cas sont diagnostiqués chez des femmes préménopausées, dont près de 5 % chez des patientes âgées de moins de 40 ans. (87)

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

Plus de 90% des cas de cancer de l'endomètre surviennent chez les femmes de plus de 50 ans, l'âge médian au moment du diagnostic étant de 63 ans. Cependant, 4% des femmes atteintes d'un cancer de l'endomètre ont moins de 40 ans (88) beaucoup d'entre elles souhaitent toujours conserver leur fertilité.

Au Maroc, Selon les données du registre des cancers de la région du grand Casablanca, le cancer du corps de l'utérus occupe la sixième position parmi les cancers chez la femme, et la quatrième position parmi les cancers gynéco-mammaires après le cancer du sein, du col utérin et de l'ovaire, avec une incidence de 4,7 cas pour 100 000 habitants. (2) Au niveau de Rabat cette incidence est de 4/100 000 femmes.

Selon le GLOBOCAN (2022), le cancer de l'endomètre est le 4ème cancer gynécologique chez la femme, après le cancer du sein, du col et de l'ovaire, avec une incidence de 6,2/100 000 habitantes. (85) Cette incidence est basse par rapport aux pays développés tels que les pays de l'Amérique du Nord où l'incidence atteint 15 à 22 pour 100 000 habitantes, les pays européens tels que la France où l'incidence est de 12.1/100 000 habitantes, les pays asiatiques comme le Japon avec une incidence de 14.8/100 000 habitantes et l'Australie avec 20/100 000 habitantes.

Cette distribution géographique reflète l'influence de facteurs environnementaux, de modes de vie et de facteurs de risque hormonaux et métaboliques, tels que l'obésité, la faible parité, la ménarche précoce et la ménopause tardive. (86)

En comparaison avec les autres pays du Maghreb, l'incidence au Maroc est élevée, puisqu'au niveau de l'Algérie elle ne représente que 2.7/100 000 habitantes, au niveau de la Tunisie l'incidence est de 3.1/100 000 habitantes et enfin en Lybie elle est de 2/100 000 habitantes.

Comparé aux autres cancers, le cancer de l'endomètre représente le 8ème cancer de la femme marocaine après le cancer du sein, du col, colorectal, thyroïdien, ovarien, le lymphome malin non Hodgkinien et le cancer du poumon.

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

La mortalité représente 1.3/100 000 habitantes au Maroc, ce qui est beaucoup moins important que les taux de mortalité rapportés en Amérique du Nord, en Russie et en Europe. Les taux de mortalité les plus élevés sont vus au niveau de la Russie (4.1/100 000 habitantes), de l'Arabie Saoudite (3.9/100 000 habitantes) et des USA (3/100 000 habitantes)

Par rapport aux autres pays du Maghreb, la mortalité au Maroc est légèrement plus élevée. Elle n'atteint que 0.38/100 000 habitantes en Algérie, 0.60/100 000 habitantes en Tunisie, et 0.39/100 000 en Lybie.

2. Facteurs de risque :

Plusieurs facteurs de risque non génétiques ont été associés à un risque accru de cancer de l'endomètre, particulièrement pour le sous-type histologique le plus répandu qu'est l'adénocarcinome endométrioïde type I.

En effet L'hypertension, le diabète et d'autres maladies liées aux taux d'œstrogènes redondants, comme la puberté précoce, la ménopause tardive et l'indice de masse corporelle (IMC) élevé, sont des facteurs de risque bien connus dans le cancer de l'endomètre de type I. En raison des données épidémiologiques limitées, les facteurs de risque pour le cancer de l'endomètre type II sont moins connus.

2.1. Facteurs de risque endogènes :

Les principaux facteurs de risque du cancer de l'endomètre sont l'âge, l'exposition chronique aux hormones et des facteurs héréditaires, il existe d'autres facteurs de risque :

a. L'âge :

L'âge habituel d'apparition est tardif souvent post ménopausique, 51 à 65 ans, avec un âge médian de 61 ans. Mais des femmes plus jeunes, pré-ménopausiques ou même en activité génitale, peuvent être atteintes (5 % avant 40 ans, 25% avant la ménopause). (89)

Dans notre série de cas, l'âge moyen au diagnostic était de 60,5 ans avec des extrêmes de

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

15 et 85 ans.

Notre série (60,5 ans) s'aligne globalement sur les données nationales, où l'âge moyen au diagnostic varie entre 54,7 et 64 ans selon les études marocaines. Ces résultats confirment que le cancer de l'endomètre survient majoritairement chez la femme ménopausée.

Les différences observées entre séries peuvent s'expliquer par la taille de l'échantillon, la période étudiée, la distribution démographique (ethnie, obésité, comorbidités) et le type histologique inclus.

Tableau XIII : Comparaison de la moyenne d'âge selon différentes études

L'étude	L'âge moyen
Institut National d'Oncologie de Rabat (444)	61 ans
Sekkat M. et al (445)	54,7 ans
Bouziyane A. et al	64 ans
Farhane FZ. Et al (446)	60 ans
Notre série	60,5 ans

b. Obésité :

Parmi les cancers liés à l'obésité, le cancer de l'endomètre est celui pour lequel le surrisque est le plus fort.

L'obésité augmente le risque de cancer de l'endomètre par une modification au niveau des hormones sexuelles endogènes notamment (œstrogène et progestérone). Elle augmente le risque de 2 à 20 fois. (90)

L'excès de tissu adipeux favorise l'aromatisation des androgènes en œstradiol, entraînant une production d'œstrogènes non compensée par la progestérone, surtout chez les femmes ménopausées. Cette hyperestrogénie stimule la prolifération des cellules endométriales, favorisant l'hyperplasie et la transformation maligne. (91. 92. 93)

Par ailleurs, l'obésité est souvent associée à une résistance à l'insuline, augmentant le taux

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

d'insuline circulante. En conséquence, elle entraîne une hyperinsulinémie chronique. Ce surplus d'insuline a des effets directs et indirects sur l'endomètre : il stimule la prolifération des cellules endométriales et inhibe l'apoptose, favorisant ainsi la survie des cellules anormales. De plus, l'hyperinsulinisme augmente les niveaux circulants de IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1) ce qui va renforcer la prolifération et la croissance tumorale. (94. 95. 96. 97)

Après la ménopause, le tissu adipeux devient le principal site de synthèse des œstrogènes par le biais d'un processus de transformation par aromatisation des androgènes surrénaliens.

L'augmentation de l'adiposité globale et abdominale après la ménopause augmente les niveaux d'insuline et de l'Insulin like growth factor 1 (IGF-1) (98), réduisant ainsi la synthèse hépatique et les concentrations sanguines de globulines liant les hormones sexuelles SHBG (sex hormone binding globulin) (99. 100), et entraînant une augmentation des taux d'œstrogènes libres

Chez les femmes obèses, le tissu adipeux agit comme un organe endocrinien en sécrétant des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-6) et des adipokines comme la leptine, maintenant un état d'inflammation chronique de bas grade. Cet environnement active des voies de signalisation pro-tumorales (NF- κ B, STAT3), stimule la prolifération cellulaire, réduit l'apoptose et favorise l'angiogenèse, créant ainsi un terrain biologique favorable au développement et à la progression du cancer de l'endomètre. (101. 102. 103)

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

sité (117) ; (II) PAS \geq 130 mmHg ou PAD \geq 85 mmHg, ou ayant reçu une prescription d'antihypertenseurs ; (III) TG sérique \geq 150 mg/dL ou ayant reçu une prescription d'hypolipémiants ; (IV) Glycémie à jeun \geq 100 mg/dL ou personnes ayant utilisé des médicaments hypoglycémifiants ; (V) HDL-cholestérol $<$ 50 mg/dL chez la femme ou traitement spécifique en cours .

Le syndrome métabolique, par ses différentes composantes, est associé à une augmentation significative du risque de cancer de l'endomètre, l'obésité abdominale étant le facteur le plus fortement corrélé.

Il contribue probablement à la physiopathologie de cette maladie en perturbant l'équilibre hormonal, notamment en augmentant les niveaux d'œstrogènes et en altérant l'action de la progestérone, et en favorisant l'inflammation systémique et l'hyperinsulinémie, facteurs reconnus de promotion tumorale.

➤ **Diabète :**

Les femmes diabétiques ont un risque accru de développer un cancer de l'endomètre. (104)

Le diabète de type 2 est reconnu comme un facteur de risque important pour le cancer de l'endomètre. Les femmes diabétiques présentent souvent une hyperglycémie chronique, qui peut provoquer un stress oxydatif et endommager l'ADN des cellules endométriales, favorisant la transformation maligne. Parallèlement, la résistance à l'insuline, caractéristique du diabète de type 2, entraîne un hyperinsulinisme, (105)

Des études épidémiologiques ont montré que la résistance à l'insuline est un important facteur de risque du cancer de l'endomètre. L'insuline favorise directement la prolifération et la survie des cellules par le biais des voies PI3K/Akt et Ras/MAPK. Indirectement, l'insuline entraîne des changements dans les niveaux d'hormones sexuelles, notamment une augmentation des niveaux d'œstrogènes. (106. 107)

Par conséquent, il a été observé que les femmes diabétiques ménopausées présentaient des taux d'œstrogènes urinaires supérieurs à ceux des femmes non diabétiques ménopausées, indépendamment de leur poids corporel (108)

Cette hyperinsulinémie agit directement sur les cellules endométriales via les récepteurs de l'insuline, activant les voies de signalisation PI3K/Akt/mTOR et Ras/MAPK, ce qui stimule la prolifération cellulaire et inhibe l'apoptose. Parallèlement, l'insuline réduit la production des protéines liant l'IGF (IGFBP-1 et IGFBP-2), augmentant la quantité d'IGF-1 libre qui se lie à ses récepteurs sur l'endomètre, renforçant ainsi la croissance, la survie et l'invasion des cellules endométriales. (109. 110)

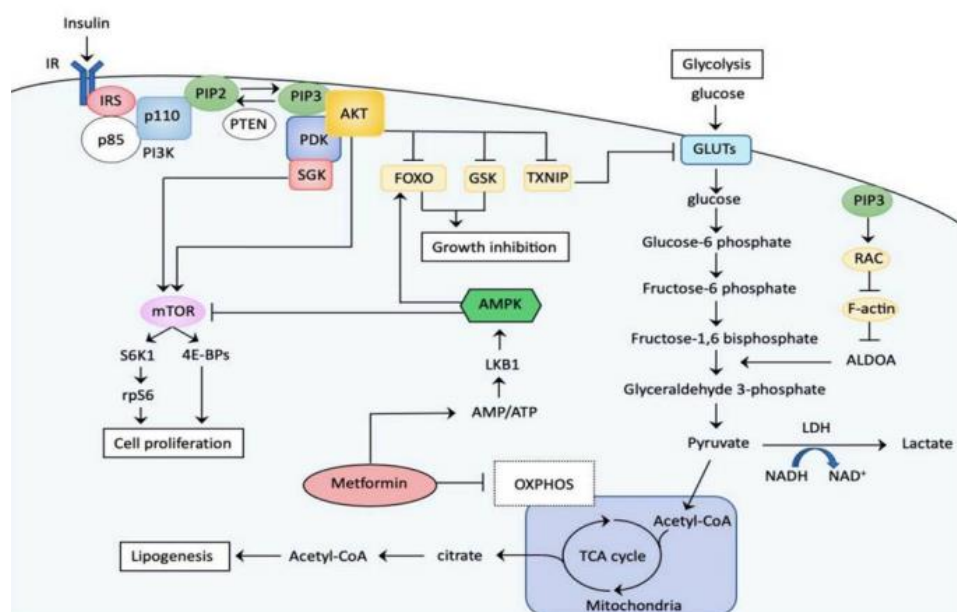


Figure 36 : La signalisation insuline-PI3K facilite la prolifération cellulaire et le métabolisme du glucose via des mécanismes dépendants et indépendants de la sérine/thréonine protéine kinase B (AKT).

L'insulinorésistance favorise également des altérations hormonales et inflammatoires qui contribuent à la carcinogenèse. Elle augmente la production périphérique d'œstrogènes dans le tissu adipeux et diminue la SHBG, augmentant la fraction d'œstrogènes biologiquement actifs qui stimulent la prolifération endométriale. De plus, l'état d'inflammation chronique associé à l'insulinorésistance, avec des cytokines comme IL-6 et TNF- α et des adipokines telles que la leptine, active les voies NF- κ B et STAT3, favorisant la prolifération, réduisant l'apoptose et facilitant l'angiogenèse, créant ainsi un environnement propice au développement du cancer de l'endomètre. (111)

Dans notre échantillon, 50 patientes diabétiques type 2 soit 31,25 %.

➤ HTA :

La compréhension actuelle des mécanismes biologiques susceptibles d'expliquer l'impact néfaste de l'hypertension sur le risque de cancer de l'endomètre reste floue. Certains chercheurs ont suggéré qu'une hypertension prolongée pourrait potentiellement perturber l'angiogenèse par l'intermédiaire des métalloprotéinases matricielles de type 2 et 9 (118). De plus, certains ont observé une association entre l'hypertension et la résistance à l'insuline et, par conséquent, avec l'IGF-1, un facteur lié à la croissance cellulaire et à la progression des maladies néoplasiques (118). Il a également été suggéré qu'une hypertension prolongée pourrait entraîner une sénescence cellulaire et la suppression de l'apoptose (119).

L'hypertension peut contribuer au développement du cancer par plusieurs mécanismes, notamment le remodelage de la matrice extracellulaire (118, 120), l'influence sur la sécrétion du VEGF (facteur de croissance endothélial vasculaire) (118, 121), la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS)²⁵ et l'altération du fonctionnement du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAA) (122, 123) et des MMP (métalloprotéinases matricielles) (124)

L'hypertension, en induisant une inflammation chronique, déclenche un remodelage de la matrice extracellulaire (MEC). Ce processus provoque un raidissement des parois vasculaires et perturbe la production de molécules d'adhésion cellulaire. Cette désorganisation des interactions intercellulaires favorise un environnement propice à la croissance tumorale accélérée. (120)

Par ailleurs, les patientes hypertendues présentent souvent des taux élevés de VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire), une molécule clé de l'angiogenèse. L'augmentation du VEGF accroît la perméabilité vasculaire et stimule la prolifération des cellules endothéliales, favorisant ainsi la progression tumorale et un pronostic plus défavorable. (121. 125)

L'hypertension, en tant que composante du syndrome métabolique, s'accompagne aussi d'une production accrue de radicaux libres (ROS), d'œstrogènes, d'IGF-1 et d'adipokines, tous impliqués dans la carcinogenèse. Elle est également liée à une suractivation du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAA), avec des données suggérant un lien entre mutations du récepteur de l'angiotensine II et risque tumoral. (118)

Dans notre série 25 % des patientes étaient hypertendues

d. Facteurs reproductifs :

➤ **Syndrome des ovaires polykystiques (OPK) :**

Cette affection se caractérise par une oligo- ou une anovulation, des signes d'excès d'androgènes ainsi qu'une morphologie ovarienne polykystique à l'échographie. (153. 154) L'anovulation chronique entraîne une exposition chronique aux œstrogènes non contrebalancée par la progestérone, favorisant ainsi le développement d'une hyperplasie endométriale, voire d'une néoplasie.

Deuxièmement, le SOPK est associé à une hyperinsulinémie et à une résistance à l'insuline.

Troisièmement, l'hyperandrogénie associée à une activité accrue de l'aromatase conduit à la conversion des androgènes en œstrone, conduisant à un état hyperœstrogénique. (155)

Les patientes atteintes du SOPK présentaient un risque significativement accru de cancer de l'endomètre (OR 2,79, 1,31-5,95) en comparant les cancers gynécologiques chez les femmes atteintes du SOPK de moins de 54 ans à des témoins appariés selon l'âge.

Les patientes préménopauses atteintes du SOPK présentaient un risque significativement plus élevé de développer un EC que les patientes ménopausées atteintes du SOPK. (156)

➤ **Ménarche précoce et ménopause tardive :**

La ménarche précoce augmente jusqu'à 9 fois le risque de cancer de l'endomètre, par rapport aux femmes dont la ménarche ne survient qu'à l'âge de 15 ans ou plus (132).

Le risque accru de cancer de l'endomètre associé à une ménarche précoce ait été attribué à un excès relatif d'œstrogènes non contrebalancés par la progestérone (132-133),

A l'inverse, une ménarche tardive réduit ce risque en diminuant la durée d'exposition aux œstrogènes et le nombre total de cycles menstruels au cours de la vie reproductive

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

L'exposition aux œstrogènes, en l'absence de progestatif suffisant, entraîne une augmentation de l'activité mitotique, de la réplication de l'ADN et des mutations somatiques des cellules endométriales, susceptibles d'entraîner des transformations malignes (126. 127. 128. 129)

Une ménopause tardive pourrait augmenter le risque de cancer de l'endomètre en augmentant le taux de mutations spontanées et induites par l'environnement dans les cellules souches endométriales [130]. De plus, un déficit en progestérone associé à des cycles anovulatoires est fréquent chez les personnes ménopausées plus tardivement, ce qui pourrait également contribuer au risque de cancer de l'endomètre [131].

Setiawan et ses collègues ont constaté que le risque de survenue de cancer de l'endomètre augmentait de plus de 67% chez les femmes ayant eu une ménopause entre 50 et 54 ans, comparé à celles ménopausées avant 45 ans. Le risque augmente et atteint 79% lorsque la ménopause survient après l'âge de 55 ans (134).

Dans notre série, l'âge moyen des ménarches chez nos patientes était de 13,8 ans avec des extrêmes de 11 ans à 17 ans et 149 patientes (93,1 %) étaient ménopausées. L'âge moyen de la ménopause est estimé à 51 ans

➤ **Nulliparité :**

Evans–Metcalf et al. (1998) ont également constaté que la nulliparité, plutôt que l'âge, était un facteur de risque indépendant de CE. (138) Les femmes nullipares présentent un risque accru de cancer de l'endomètre, par rapport aux femmes multipares, pourrait être liée au nombre accru de cycles menstruels associé à l'absence de grossesse et d'allaitement, ainsi qu'à l'exposition sub-séquente ininterrompue aux œstrogènes pendant de longues périodes. (139)

En l'absence de grossesse, l'endomètre est soumis à une exposition prolongée aux œstrogènes non opposés, sans l'effet protecteur de la progestérone sécrétée en quantité élevée durant la gestation. Cette stimulation proliférative favorise l'hyperplasie atypique et augmente la probabilité d'accumulation de mutations génétiques (notamment PTEN, PIK3CA ou KRAS), à l'origine de

la transformation maligne. (139)

En effet, la nulliparité est souvent associée à des cycles anovulatoires (comme dans le syndrome des ovaires polykystiques), entraînant un déficit en progestérone et accentuant le risque. (139)

Dans notre série, 28 patientes sont nullipares soit 23,1 %

➤ **Infertilité :**

L'infertilité est facteur de risque classique du cancer de l'endomètre. Les femmes ayant présenté une histoire d'infertilité avaient un risque accru de développer un cancer de l'endomètre, avec un pourcentage de **20 %** par rapport aux femmes fertiles. Ce qui signifie que l'infertilité joue un rôle de facteur indépendant et non uniquement par l'absence de grossesse. (140)

L'anovulation chronique et le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) sont particulièrement associés à une augmentation significative du risque, car ils entraînent une absence de sécrétion lutéale de progestérone et donc une exposition prolongée de l'endomètre aux œstrogènes non opposés. En fin de compte, cela provoque une prolifération et peut éventuellement conduire à des changements néoplasiques. (141)

Dans notre série, une seule patiente rapporte une stérilité primaire soit 0,6 %.

*e. **Facteurs génétiques :***

➤ **Syndrome de lynch ou Syndrome des cancers colorectaux non polyplœides héréditaires (HNPCC) :**

Bien que plus de 90 % des cancers de l'endomètre soient sporadiques, 5 à 10 % surviennent chez des femmes qui ont une prédisposition héréditaire autosomique dominante au cancer généralement dans le cadre du syndrome de Lynch (cancer colorectal héréditaire sans polypose, cancer de l'endomètre, de l'estomac, de l'intestin grêle, pancréatique, ovarien, hépatobiliaire) (142)

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

Le syndrome de Lynch constitue la principale prédisposition génétique au cancer de l'endomètre. (143)

Le syndrome de Lynch est une maladie autosomique dominante causée par des mutations des gènes hMLH1, hMSH2, hMSH6 et hPMS2 responsables de la réparation des mésappariements de l'ADN. (144) Il s'agit principalement des gènes MLH1 et MSH2, plus rarement du gène MSH6, voire du gène PMS2 (< 5 % des cas). La conservation d'expression des quatre protéines exclut le syndrome de Lynch. Une perte d'expression incomplète doit faire rechercher en biologie moléculaire l'instabilité des microsatellites, pour éliminer une altération du système MMR, liée à une hyperméthylation somatique du promoteur du gène MLH0 tumoral lié à l'âge et non à une mutation constitutionnelle. (145)

Les patientes mutées ont un surrisque de développer un cancer colorectal, un cancer de l'endomètre et d'autres cancers du spectre (ovaire, estomac, intestin grêle, voies excrétrices urinaires, pancréas, voies biliaires, cerveau et glandes sébacées). (143)

L'âge moyen au diagnostic CE chez les femmes atteintes du syndrome de Lynch est de 46 à 54 ans par rapport à un âge moyen de 61 ans chez les autres femmes. L'histologie endométrioïde est dans la majorité des cancers de l'endomètre associée au syndrome de Lynch et se présente à un stade précoce. (146)

Dans notre série, 11 patientes rapportent un antécédent familial de cancer gynécologique et/ou du cancer du côlon soit 6,87 %, dont 7 (63,6 %) du cancer du sein, 3 (27,3 %) du cancer de l'endomètre et une (9,1 %) un cancer du côlon.

➤ **Le syndrome de Cowden :**

Le syndrome de Cowden (également connu sous le nom de maladie de Cowden ou syndrome d'hamartome multiple), fait partie des syndromes tumoraux de l'hamartome (PHTS), qui touche environ une personne sur 200 000 et prédispose à un risque accru de cancer du sein, de la thyroïde, du rein, de l'endomètre, du côlon et de mélanome au cours de la vie. (147)

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

Le cancer de l'endomètre survient chez 21 à 28 % des patientes atteintes de Syndrome de Cowden et peut se développer très tôt (148- 149).

C'est une affection à transmission autosomique dominante liée à une mutation du gène suppresseur de tumeur PTEN, dont la perte de fonction conduit à une activation de la voie PI3K/Akt/mTOR et de la croissance, la migration, la prolifération et la survie cellulaire.

Le syndrome de Cowden associe une macrocéphalie, une papillomatose cutanéomuqueuse, une kératose acrale, des trichilemmomes (lésions hamartomateuses bénignes). (150. 151)

La maladie de Cowden n'est cependant pourvoyeuse que d'un très faible pourcentage des cancers de l'endomètre, très inférieur au syndrome de Lynch. Une augmentation modérée du risque de cancer de l'endomètre a parfois été associée aux mutations constitutionnelles des gènes BRCA, responsables des formes héréditaires des cancers du sein et de l'ovaire, mais ceci est incertain et les données sont contradictoires. Il est possible que l'augmentation du risque rapportée dans certaines études soit à mettre sur le compte du traitement adjuvant par tamoxifène chez les femmes atteintes d'un cancer du sein. (152)

➤ **Histoire familiale d'autres Kc dans la famille :**

Les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer de l'endomètre ou de cancer colorectal au premier degré présentent un risque plus élevé de développer un cancer de l'endomètre que celles sans antécédents familiaux. (135)

Une histoire familiale de cancer de l'endomètre est le facteur le plus significatif (RR \approx 1,8-3,4), même sans syndromes génétiques connus. (135)

Les antécédents familiaux de cancer colorectal confèrent un risque légèrement augmenté (RR \approx 1,17), parfois lié au syndrome de Lynch si présent. (136)

Les cancers du sein, de l'ovaire ou du col utérin semblent ne pas influencer de façon notable le risque, bien que certaines exceptions puissent exister selon des clusters familiaux. (135)

f. ATCD Kc de sein :

Des données épidémiologiques plus globales montrent aussi qu'un antécédent personnel de cancer du sein augmente le risque de cancer de l'endomètre, en particulier chez les jeunes femmes, indépendamment d'un traitement par tamoxifène. (157)

Le risque élevé chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avec récepteurs hormonaux négatifs fait craindre qu'en plus du traitement au tamoxifène, des facteurs étiologiques communs tels que la susceptibilité génétique, le traitement hormonal substitutif et des facteurs comportementaux entre ces cancers puissent également jouer un rôle.

Dans notre série, 4 patientes rapportent un antécédent de cancer du sein soit 2,5 %

g. Tumeurs sécrétant de l'œstrogène (tumeurs de la granulosa ou tumeurs des cellules ovariennes) :

Les tumeurs de la granulosa (GCT : Granulosa cell tumors) sont classées comme des tumeurs germinales ovariennes. Ces tumeurs germinales ovariennes peuvent être bénignes ou malignes.

Les tumeurs de la granulosa provoquent un cancer de l'endomètre en raison de la sécrétion continue et non contrariée d'œstrogènes par l'ovaire. (22) Un excès d'œstrogènes provenant de ces sources produit une stimulation continue de la muqueuse endométriale, ce qui peut entraîner une hyperplasie endométriale et potentiellement un cancer de l'endomètre.

Chez les patientes atteintes de tumeurs de la granulosa, des cancers de l'endomètre œstrogéno-dépendants peuvent être observés, et la plupart d'entre eux sont des adénocarcinomes endométrioïdes bien différenciés, dont le pronostic est favorable lorsqu'ils sont détectés précocement. (163)

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

Un carcinome endométrial ou une hyperplasie atypique ont été fréquemment observés chez les patientes de plus de 40 ans ayant subi une TCG. Compte tenu de ces données, un prélèvement endométrial doit être réalisé chez les femmes symptomatiques âgées d'au moins 40 ans. Chez les femmes asymptomatiques de moins de 40 ans, le prélèvement endométrial est peu efficace. (164)

h. Facteurs géographiques et économiques :

Un niveau socioéconomique faible est considéré comme un facteur de risque pour beaucoup de problèmes de santé y compris le cancer du col utérin, plus particulièrement dans les régions à faibles ressources. Les femmes issues d'un niveau socioéconomique faible ont souvent des revenus limités, une mauvaise alimentation, une hygiène défectueuse et une connaissance presque nulle des problèmes de santé et des comportements préventifs. (158)

Une revue systématique de plusieurs pays (USA, UK, Scandinavie...) a souligné que la situation socio-économique défavorisée (revenu faible, faible niveau d'éducation, mauvaise couverture santé) est systématiquement associée à une surmortalité due au cancer de l'endomètre. (159)

Dans le Nord-Ouest de l'Angleterre, une étude prospective a montré que les patientes des zones les plus défavorisées étaient plus susceptibles de présenter une récurrence métastatique fatale (Hazard ratio $\approx 2,00$ pour mortalité spécifique au cancer), malgré un stade ou grade comparable à celui des zones favorisées. (160)

À plus grande échelle, des analyses nord-américaines au niveau de comté ont constaté que même en tenant compte du type histologique et de l'ethnie, les comtés les plus démunis présentaient des survivabilités à 5 ans significativement inférieures, notamment chez les femmes afro-américaines. (161)

➤ Ethnie :

Les femmes blanches présentent généralement un taux plus élevé de diagnostic de cancer de l'endomètre.

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

Les femmes afro-américaines ont une incidence légèrement plus faible, mais une mortalité plus élevée, souvent liée à des formes plus agressives du cancer et à des retards de diagnostic.

Les femmes asiatiques et hispaniques montrent des taux intermédiaires, avec des variations selon les sous-groupes. Parallèlement, des facteurs socio-économiques, l'accès limité aux soins, le retard diagnostique ainsi que la prévalence plus élevée de comorbidités comme l'obésité, l'hypertension ou le diabète contribuent à ces disparités. (137)

2.2. Facteurs de risque exogènes :

a. Traitement hormonal substitutif aux œstrogènes seuls (THS) :

L'usage d'un traitement hormonal substitutif (THS) à base d'œstrogènes seuls augmenterait le risque de cancer de l'endomètre. (165. 151)

L'excès d'œstrogène entraîne une stimulation continue de l'endomètre avec augmentation de la production locale de l'IGF0 (Insulin-like growth factor) qui peut aboutir à l'hyperplasie endométriale. (167. 168)

Les femmes ayant une hyperplasie atypique ont un risque de 23% de présenter un cancer de l'endomètre, lors des 10 années suivantes (169. 90)

Le traitement des femmes ménopausées par l'œstrogène seul sans administration concomitante de progestatif augmente le risque d'hyperplasie de l'endomètre et du carcinome de l'endomètre. (171)

Les progestatifs exercent un rôle protecteur sur l'hyperplasie de l'endomètre et le cancer de l'endomètre, dose et durée dépendant, quand ils sont prescrits de façon conjointe aux œstrogènes et ce plus de 10 jours par cycle (172)

Plus la durée d'exposition augmente, plus le risque de développement d'une hyperplasie de l'endomètre et éventuellement un cancer de l'endomètre augmente (173)

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

Bien que l'utilisation d'œstrogènes puisse prédisposer à une augmentation de l'incidence du cancer de l'endomètre, la survie est meilleure chez les femmes atteintes de cancers de l'endomètre associés à l'œstrogénothérapie (174)

Une essai randomisé contrôlé de grande envergure a montré qu'une administration continue d'œstrogènes combinés à des progestatifs pendant environ 5,6 ans chez des femmes ménopausées sans pathologie endométriale initiale entraînait une réduction statistiquement significative de l'incidence du cancer de l'endomètre par rapport au placebo. (175)

La progestérone, lorsqu'elle est associée aux œstrogènes, exerce un rôle protecteur en inhibant la prolifération cellulaire, en favorisant la différenciation glandulaire et en réduisant la sensibilité de l'endomètre aux œstrogènes. Ainsi, un schéma combiné en continu neutralise le risque accru de cancer.

Elle agit en diminuant l'expression des récepteurs aux œstrogènes, en activant des enzymes qui inactivent ces hormones, et en stimulant des inhibiteurs du cycle cellulaire comme p21 et p27, ce qui freine la croissance des cellules endométriales. (176)

b. Thérapie au tamoxifène :

Le TAM est un modulateur sélectif des récepteurs aux œstrogènes (SERM) utilisé pour le traitement des femmes atteintes d'un cancer du sein. Le TAM peut augmenter le risque de pathologies endométriales telles que l'hyperplasie endométriale et le carcinome endométrial en raison de son activité œstrogénique dans ce tissu. (177)

Le risque accru de cancer de l'endomètre lors d'une utilisation prolongée de TAM a été multiplié par 2 à 3 environ par rapport aux femmes n'ayant pas reçu de TAM. (178. 179).

Son mécanisme d'action à la fois œstrogène agoniste chez les femmes ménopausées et œstrogène antagoniste chez les femmes préménopausées.

Plus récemment, la notion de durée d'exposition est corrélée à la dose de principe actif reçue par les patientes. À ce titre, van Leeuwen et al ont estimé que le seuil de traitement de deux ans correspond à une dose cumulée de 15 g de tamoxifène (180)

c. La thérapie par stimulation ovarienne :

Dans cette étude, les femmes traitées pour une induction de l'ovulation présentaient un risque global de cancer significativement plus élevé. Ce risque accru était particulièrement évident pour le cancer de l'utérus après un traitement par citrate de clomifène. (181)

d. Alimentation riche en graisse :

La masse grasse étant un facteur de risque important de cancer de l'endomètre, l'apport en graisses alimentaires a été associé à un risque de cancer de l'endomètre. (182)

Le risque de cancer de l'endomètre augmentait de 5 % lorsque l'apport calorique total augmentait de 10 % et de 17 % lorsque l'apport calorique total augmentait de 10 g/1 000 kcal.

Cela peut s'expliquer de deux manières :

- Premièrement, un régime riche en graisses peut entraîner le développement de l'obésité, considérée à son tour comme un facteur de risque de cancer de l'endomètre.
- Deuxièmement, une alimentation grasse favorise le métabolisme des œstrogènes, ce qui augmente le risque de cancer de l'endomètre (183)

Ainsi, les différences de contenu de régime entre les pays peuvent être une autre raison de la différence d'incidence du cancer. (184. 185)

e. Antécédent de radiothérapie (RTH) :

La radiothérapie est une modalité thérapeutique importante dans la prise en charge des tumeurs malignes pelviennes (186. 187). Cependant, elle entraîne des effets secondaires locaux dus aux lésions radiologiques des organes proches (188. 189). L'un des effets indésirables de la radiothérapie, qui peut avoir un impact significatif sur la survie du patient, est le développement d'une tumeur maligne secondaire.

L'exposition des tissus utérins aux rayonnements ionisants provoque des lésions de l'ADN et favorise des mutations génétiques, ce qui peut entraîner une transformation maligne des cellules endométriales après plusieurs années. Le risque est généralement dose-dépendant et apparaît avec une latence prolongée, parfois plus de 10 à 15 ans après l'exposition. (190)

3. Facteurs protecteurs :

3.1. L'allaitement maternel :

L'étude de Jordan et al. (2017), montre que les femmes ayant allaité présentent un risque réduit d'environ 11 % par rapport à celles n'ayant jamais allaité, avec une protection plus marquée pour une durée cumulée d'allaitement plus longue par enfant, bien que l'effet se stabilise au-delà de 6 à 9 mois. (191)

Une relation linéaire a été établie entre l'allaitement et le cancer de l'endomètre après élimination des autres paramètres tels que la prise hormonale et l'index de masse corporel. En effet, le risque de cancer de l'endomètre a diminué de 1,2% pour chaque mois d'allaitement ajouté. (192)

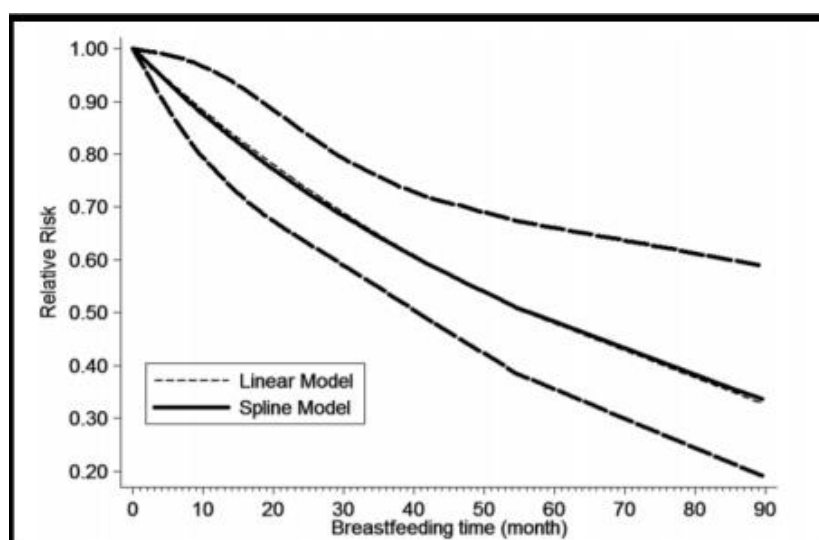


Figure 37 : Relation linéaire retrouvée entre l'allaitement maternel et le risque de survenue du cancer de l'endomètre (192)

Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer le rôle protecteur de l'allaitement maternel.

Durant la lactation, les hormones pituitaires et ovariennes sont inhibées, (193,194) ce qui réduit la stimulation de l'endomètre par les œstrogènes. (195)

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

De plus, durant la lactation, le déclin de l'œstrogène est plus important que celui de la progestérone, et donc le taux de progestérone est plus important que celui des œstrogènes, d'où son rôle protecteur (193)

Finalement, une lactation prolongée diminue significativement le taux d'obésité (196) ce qui diminue le risque de cancer de l'endomètre.

3.2. Le café :

Le café et la consommation de caféine pourraient réduire significativement l'incidence de CE, et ces effets pourraient être modifiés par l'IMC et les antécédents d'hormonothérapie.

Des résultats significatifs ont également été obtenus dans la méta-analyse de Yang et ses collègues, qui ont estimé une diminution du risque de cancer de l'endomètre d'environ 10 % pour chaque tasse de café quotidienne supplémentaire. (197)

Les constituants du café ont été associés à plusieurs mécanismes biologiques liés à la cancérogenèse in vitro et in vivo.

Ces mécanismes comprennent : la méthylation de l'ADN, l'activation de proto-oncogènes et inactivation de gènes d'onco-suppresseurs, perte de l'apoptose et contrôle de la croissance et induction de l'angiogenèse (198. 199). Les constituants actifs du café qui ont été identifiés comme : la caféine (principalement connue pour sa capacité à augmenter la pression artérielle et pour sa capacité psychostimulantes et diurétiques) (200), mais aussi des polyphénols (acides chlorogéniques, par exemple), des lipides sous forme de diterpènes (201. 202)

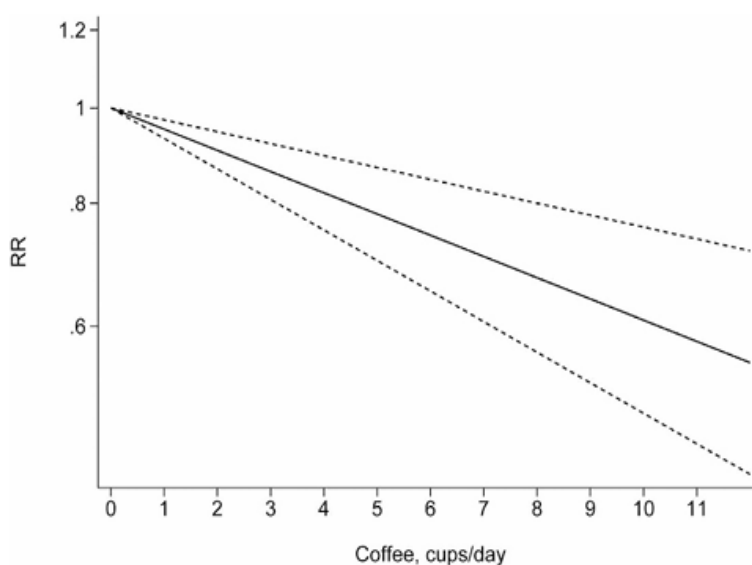


Figure 38 : Analyse dose-réponse de la consommation totale de café et du risque relatif de cancer de l'endomètre. (203)

3.3. Le tabagisme :

L'exposition aux œstrogènes non compensés est un facteur de risque établi de cancer de l'endomètre (204. 205) et peut, au moins en partie, expliquer l'association de facteurs tels que l'obésité, la nulliparité et une ménopause plus tardive avec un risque accru de cancer de l'endomètre (206. 207).

Au contraire, le tabagisme a été systématiquement associé à un risque plus faible de développer un cancer de l'endomètre (208. 209)

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) issus de la fumée de cigarette peuvent activer les voies médiées par les récepteurs des hydrocarbures aryliques. Cela entraîne (i) une augmentation des taux de métabolites anticancéreux de l'estradiol, (ii) une suppression des actions médiées par les récepteurs des œstrogènes (RE) et (iii) une induction de l'apoptose endométriale. De plus, les métabolites hydroxylés des HAP peuvent également induire des effets antitumoraux via le RE, en particulier le RE β . (210)

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

Le tabagisme est associé à une ménopause plus précoce (211) et pourrait donc réduire le risque de développer un cancer de l'endomètre en raison d'une exposition réduite aux taux circulants endogènes d'œstrogènes d'origine ovarienne qui caractérisent la ménopause.

3.4. La contraception oestroprogestative :

Le risque de cancer de l'endomètre est significativement plus faible chez les femmes ayant déjà utilisé des CO. Cet effet persiste pendant au moins 30 ans après l'arrêt des CO et augmente avec la durée d'utilisation. (212)

Une protection a été observée chez les femmes utilisant une contraception orale combinée (CO), progestatifs associés à des œstrogènes, tout au long de leur cycle menstruel (133. 213. 214). Une utilisation pendant un an confère une réduction du risque de CO pouvant atteindre 30 à 50 % et se prolonge pendant 10 à 20 ans (133. 153).

Cependant, l'utilisation d'œstrogènes avec un traitement de 10 à 14 jours de progestatif une fois tous les 3 mois était significativement associé à un risque élevé de développer un cancer de l'endomètre pour les expositions de 5 ans ou plus (OR 1,63 ; IC 95%, 1,12–2,38). (215)

Dans notre série, La notion de prise de contraception est précise chez 44 patientes : la contraception orale est utilisée chez 13 patientes soit 29,5 %, dont 46,15 % l'ont pris pour une durée plus de 5ans.

3.5. Grande multiparité :

La grossesse confère une protection contre le cancer de l'endomètre par interruption de la stimulation continue de l'endomètre en diminuant davantage les taux d'œstrogènes chez les femmes approchant la ménopause.

La nulliparité est donc un facteur de risque pour le cancer de l'endomètre.

À l'inverse, la multiparité est un facteur protecteur dont l'impact est conditionné à la fois par le nombre de grossesses et par l'âge. (216)

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

L'âge avancé à la première naissance (30 ans et plus) diminuait considérablement le risque de cancer de l'endomètre chez les femmes ménopausées. (217)

Un grand nombre de naissances, un âge avancé au premier accouchement, une longue période de naissance et une courte période sans accouchement pré ménopausique réduisaient le risque de cancer de l'endomètre post ménopausique chez les femmes. (217)

Les œstrogènes sont connus pour stimuler la prolifération des cellules de l'endomètre et augmenter l'activité mitotique, ce qui peut induire le développement du cancer. D'autre part, les progestatifs peuvent réduire le risque de cancer de l'endomètre en réduisant la prolifération cellulaire et en stimulant la différenciation (218). Lors d'une naissance vivante, l'équilibre hormonal se modifie, avec une diminution des œstrogènes et une augmentation de la progestérone, ce qui peut augmenter le risque de cancer de l'endomètre.

Une exposition prolongée à la progestérone peut faciliter l'élimination des lésions précancéreuses, comme cela a été observé après le traitement des femmes présentant une hyperplasie avec des progestatifs dans l'essai PEPI 20.

Les cellules précancéreuses peuvent également être éliminées mécaniquement par exfoliation pendant l'accouchement (219), cependant, un tel mécanisme serait limité aux femmes ayant un accouchement vaginal par opposition à une césarienne.

Il y existe également une théorie qu'il existe un effet à médiation immunitaire de la grossesse : les sérums de femmes ayant accouchées ont généralement reconnu des antigènes tumoraux de l'endomètre qui n'ont pas été reconnus par les sérums de femmes nullipares (220), ce qui pourrait conférer une protection de plus contre le cancer de l'endomètre. (221)

Dans notre série 11,6 % des patientes étaient des grandes-multipares.

Tableau XIV : Facteurs de risque et de protection du cancer de l'endomètre. (222)

Risk factors	Protective factors
<p>Increasing age</p> <p>Obesity/insulin resistance Obesity Weight gain in adulthood Increased waist-to-hip ratio Taller than average height Diabetes mellitus (Type 1 and Type 2) Hypertension</p> <p>Reproductive Polycystic ovary syndrome Early menarche Late menopause Nulliparity Unopposed estrogen hormone replacement therapy</p> <p>Genetic Lynch syndrome Cowden syndrome Family history of endometrial or colorectal cancer</p> <p>Lifestyle Physical inactivity Dietary factors, e.g. Western diet intake</p> <p>Iatrogenic Tamoxifen therapy</p>	<p>Obesity/insulin resistance Healthy diet Bariatric surgery-induced weight loss High levels of physical activity</p> <p>Reproductive Parity (versus nulliparity) Later age at last birth Late menarche Oral contraceptive use (ever versus never) Progestin therapy Continuous combined hormone replacement therapy Use of intrauterine devices (any type) Breastfeeding</p> <p>Lifestyle/other Smoking (ever versus never) Consumption of coffee Increased animal fat intake</p> <p>Iatrogenic Metformin use (ever versus never) Bisphosphonate use</p>

III. Etude clinique :

1. Signes révélateurs :

Les métrorragies post-ménopausiques ou péri-ménopausiques constituent le maître symptôme, elles sont faites de sang noir avec des caillots, elles sont en règle spontanées, indolores, irrégulières, souvent abondantes et répétées. Quel que soit l'abondance et la persistance des métrorragies, elles doivent être systématiquement explorées (223).

Dans notre série, 90,6 % de nos patientes présentaient des métrorragies post-ménopausiques.

Les leucorrhées habituelles peuvent revêtir le type de la simple hydorrhée, mais affectent le plus souvent le caractère de la leuco pyorrhée et même la pyorrhée qui, souvent en rétention, s'expulse par des coliques utérines douloureuses. Elles sont fréquemment accompagnées de pertes sanguines qui leur donnent une coloration rosée, même roussâtre et fétide.

Dans notre série 16,9 % des malades présentaient des leucorrhées post ménopausiques.

Les signes de diffusion de l'infection endométriale sont parfois révélateurs du cancer qui leur a donné naissance : paramérite douloureuse, annexites de la femme âgée, cystites et à un stade plus avancé, sigmoïdo-rectite.

Le cancer de l'endomètre peut également être découvert à l'occasion de douleurs pelviennes pouvant être à type de pesanteur, à cause de l'extension locorégionale de la tumeur, ou alors des douleurs en rapport avec une infection endométriale. Elles sont de survenue tardive, et traduisant en général une forme évoluée. Ce symptôme est retrouvé chez 64 de nos patientes soit 40 %.

Comme il peut être découvert fortuitement par imagerie, examen anatomopathologique d'une pièce d'hystérectomie, frottis cervicovaginal de dépistage. Aucune découverte fortuite n'a été enregistrée dans notre série.

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

Le cancer n'est que rarement révélé par une métastase prévalente ou des signes de compression pelvienne tels que : des troubles urinaires par compression à type de (pollakiurie, dysurie, impériosité mictionnelle), des troubles digestifs par compression à type de (ténésme, épreintes, faux besoins, fausse diarrhée, alternance constipation-diarrhée), Distension abdominale avec masse abdominale (signe moins fréquent).

Autres symptômes (une altération de l'état général : un amaigrissement, une asthénie physique, une anorexie globale et un syndrome anémique).

Dans notre série, 7 patientes présentaient des signes de compression digestifs et urinaires. 6 cas se présentaient pour distension abdominale soit un taux de 3,7 %.

Comme il peut (plus rarement) être découvert au décours du suivi d'une patiente présentant un syndrome HNPCC/Lynch.

2. Examen clinique :

A l'examen clinique, on peut observer une altération de l'état général ou encore un syndrome anémique chronique dû à la déplétion sanguine prolongée (inconstants).

On peut également objectiver un surpoids ou une obésité, une masse abdominale, une sensibilité ou une défense abdominale.

L'examen gynécologique est souvent pauvre, et peut être difficile après la ménopause en raison de l'atrophie vulvo-vaginale et une obésité souvent marquée. A l'inspection on objective une trophicité vulvo-vaginale témoin de l'imprégnation œstrogénique.

L'examen au spéculum permettra de mettre en évidence l'origine endo-utérine du saignement, d'éliminer un cancer invasif de l'exocol pouvant être à l'origine des métrorragies, d'éliminer les autres causes de métrorragies telles que les causes vaginales, de pratiquer un FCV complémentaire à la recherche d'atypies cytonucléaires afin d'éliminer un cancer du col utérin, principal diagnostic différentiel du cancer de l'endomètre à l'étape clinique, de mettre en évidence parfois un polype « symptomatique » de l'atteinte néoplasique profonde et enfin de réaliser une biopsie d'endomètre à l'aide d'une pipelle ou canule.

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

Dans les stades très avancés, on peut retrouver une hépatomégalie ou de nodule du foie, ou des adénopathies surtout au niveau inguinal.

Dans notre étude, Les métrorragies post-ménopausiques étaient le motif de consultation le plus fréquent 90,6 % ; ces métrorragies étaient associées à des leucorrhées dans 16,9 % et 3 patientes non ménopausée avait présenté des ménométrorragies soit 1,9 %. 64 des patientes se plaignaient de douleurs pelviennes et 5 Patientes se présentaient pour masse pelvienne. La richesse de la symptomatologie clinique dans notre série par rapport à la littérature traduit le stade avancé des patientes au moment du diagnostic.

IV. Etude paraclinique :

Une fois l'examen clinique réalisé, un bilan para clinique s'avère indispensable pour affirmer le diagnostic et apporter le maximum de précision sur le stade du cancer de l'endomètre afin d'adopter le traitement adéquat.

Le rôle de l'imagerie est d'évaluer l'extension locorégionale de la tumeur afin d'estimer en préopératoire le risque d'envahissement ganglionnaire et aider à planifier l'intervention chirurgicale L'IRM avec injection et séquences de diffusion est l'examen de référence dans cette indication, avec de bonnes performances pour l'évaluation de l'extension au myomètre et au stroma cervical. (224)

Différentes techniques d'imagerie ont été évaluées dans la stadification préopératoire du cancer de l'endomètre. Bien que la méta-analyse de Kinkel et al. (225) ne retrouve pas de différence significative entre l'imagerie par résonance magnétique, le scanner et l'échographie, cependant l'IRM semble avoir de meilleur résultat, avec une précision variant de 83 à 92 % selon des études. (226)

En l'état actuel des connaissances, aucune modalité d'imagerie ne peut pour l'instant remplacer l'examen anatomopathologique, qui reste le gold standard.

1. Echographie :

1.1. Echographie pelvienne :

C'est le premier examen à réaliser (227. 228. 229), comprendra un temps d'exploration sus pubienne et endovaginal. Sa facilité de réalisation, sa meilleure résolution et son innocuité permettent entre les mains d'un opérateur entraîné, une mesure plus fiable de l'épaisseur de l'endomètre (230. 231. 232).

En effet la plupart des auteurs considèrent 5 mm comme la limite supérieure de la normalité de l'épaisseur de l'endomètre chez les femmes ménopausées avec une sensibilité de 96,2 % (IC à 95 % 92,3-98,1 %) et une spécificité de 51,1 % (IC à 95 % 42,3-60,7 %) justifiant une évaluation plus approfondie qui peut être effectuée avec un prélèvement endométrial.

Selon certains auteurs (233. 234), une épaisseur de l'endomètre mesurant moins de 4mm en dehors d'une prise de THS exclut généralement le cancer. D'autres (235. 232. 230) pensent qu'avec une valeur seuil de 5mm comme épaisseur anormale de l'endomètre, peu de cancers de l'endomètre seront manqués (<1%), chez la femme ménopausée avec prise de THS, le risque est quand l'épaisseur>8mm.

On retiendra donc en faveur d'une lésion néoplasique les éléments suivants : (235. 232)

- Une épaisseur de l'endomètre supérieur à 5mm.
- Un endomètre cétogène hétérogène avec des plages hypoéchogènes surtout si les contours sont irréguliers.
- La présence de vascularisation anarchique intra cavitaire.

Selon M Bazot, l'épaisseur de l'endomètre est supérieure à 4 mm, l'échographie permet de découvrir chez les femmes ménopausées présentant un saignement anormal, une pathologie (bénigne ou maligne) avec une sensibilité de 89 % à 97 % et une spécificité de 83 % à 74 %.

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

Plus l'épaisseur de l'endomètre mesurée en échographie est importante, plus le risque de cancer est élevé, pour une épaisseur d'endomètre supérieure à 15 mm, on peut évoquer le diagnostic de cancer avec une sensibilité de 88 % et une spécificité de 81 %, mais il existe des zones de chevauchement. Les autres signes évocateurs de cancer en échographie sont la présence d'un endomètre échogène hétérogène avec des plages hypoéchogènes, aux contours irréguliers et la présence d'une hypervascularisation endométriale ou sous-endométriale. (236)

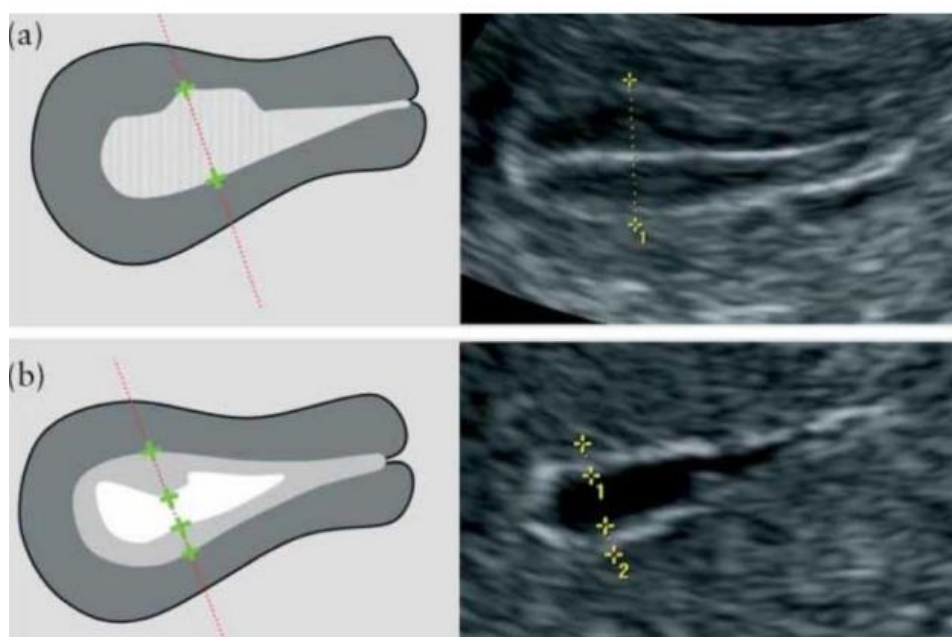


Figure 39 : Mesure de l'épaisseur endométriale sur échographie. (237)

Dans le groupe de femmes à haut risque, c'est-à-dire celles dont l'épaisseur de l'endomètre est égale ou supérieure à 5 mm, une évaluation de la morphologie de l'endomètre et de la vascularisation à l'aide d'une échographie à échelle de gris et Doppler avec ou sans utilisation supplémentaire de la sono hystérogaphie peuvent être utilisés pour affiner l'estimation du risque de pathologie et, en particulier, du risque de cancer de l'endomètre (238)

Si l'endomètre est épaissi de manière asymétrique, les plus grandes épaisseurs d'endomètre antérieur et postérieur doivent également être indiquées séparément. (238)

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

Sa sensibilité est excellente notamment pour les tumeurs de bas grade histologique. En cas d'invasion profonde et/ou de grade histologique élevé, le risque de sous-estimation échographique augmente.

L'étude de l'endomètre se fait dans les plans sagittal et axial, mais la mesure de l'épaisseur de l'endomètre est réalisée dans le plan sagittal, comprenant les deux feuillets de l'endomètre (double épaisseur de l'endomètre) ; cette mesure est réalisée là où l'endomètre apparaît le plus épais, perpendiculaire à la ligne médiane de l'endomètre. (240)

Lorsque le liquide intra cavitaire est présent, l'épaisseur des deux couches simples est mesurée et la somme est enregistrée.

Pendant la phase proliférative, l'endomètre est hypoéchogène et son épaisseur varie de 3 à 8 mm

Pendant la phase sécrétoire, l'endomètre est hyperéchogène (contenu glandulaire) avec un halo hypoéchogène sous-endométrial. Son épaisseur maximale est de 12 mm

Chez la patiente ménopausée, ne prenant pas de traitement hormonal substitutif, l'endomètre ne devra pas excéder une épaisseur de 5 mm En cas de traitement oestroprogestatif continu, il est normalement inférieur à 8 mm en cas de traitement oestroprogestatif séquentiel, 8 mm en phase proliférative et 15 mm en phase sécrétoire. (237)

Classiquement chez des patientes obèses, l'endomètre a une épaisseur qui peut être majorée de 1 à 2 mm (134)

L'échogénicité de l'endomètre doit être définie comme étant « uniforme ». L'échogénicité est définie comme « non uniforme » si l'endomètre apparaît hétérogène, asymétrique ou kystique.

La ligne médiane de l'endomètre est définie comme « linéaire » si une interface droite hyperéchogène de l'endomètre est visualisée, comme « non linéaire » si une interface hyperéchogène ondulée est vue, et comme « irrégulière » ou comme « non définie » en l'absence d'une interface distincte

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

Les avantages de l'échographie sont une large disponibilité, un faible coût, un temps d'examen court, le non invasif incluant l'absence de rayonnement ionisant, ni de produit de contraste. (132)

La reproductibilité de la mesure de l'épaisseur de l'endomètre par échographie Trans vaginale s'est avérée très précise dans les études portant sur des femmes présentant des saignements post-ménopausiques pour des examinateurs expérimentés (242)

Néanmoins, elle est examinateur-dépendante. De plus, l'obésité affecte aussi la qualité de l'image. En effet, la graisse intra-abdominale, place souvent l'utérus dans une position verticale, ce qui rend la visualisation de l'endomètre plus difficile. (134) Cela peut parfois être surmonté soit en utilisant la main libre pour incliner manuellement l'utérus ou pour déplacer la sonde, afin d'évaluer l'endomètre d'un angle plus favorable. (132)

Plusieurs études ont montré que l'échographie Trans vaginale dans les mains d'examinateurs expérimentés pouvait être aussi bonne que l'IRM pour identifier correctement l'infiltration du cancer du myomètre par 50% et l'infiltration du stroma cervical. (241)

Dans notre série, l'échographie sus-pubienne et endovaginale a été pratiquée chez 141 des patientes soit 88,12 %. L'échographie était pathologique dans 34,75 % des cas.

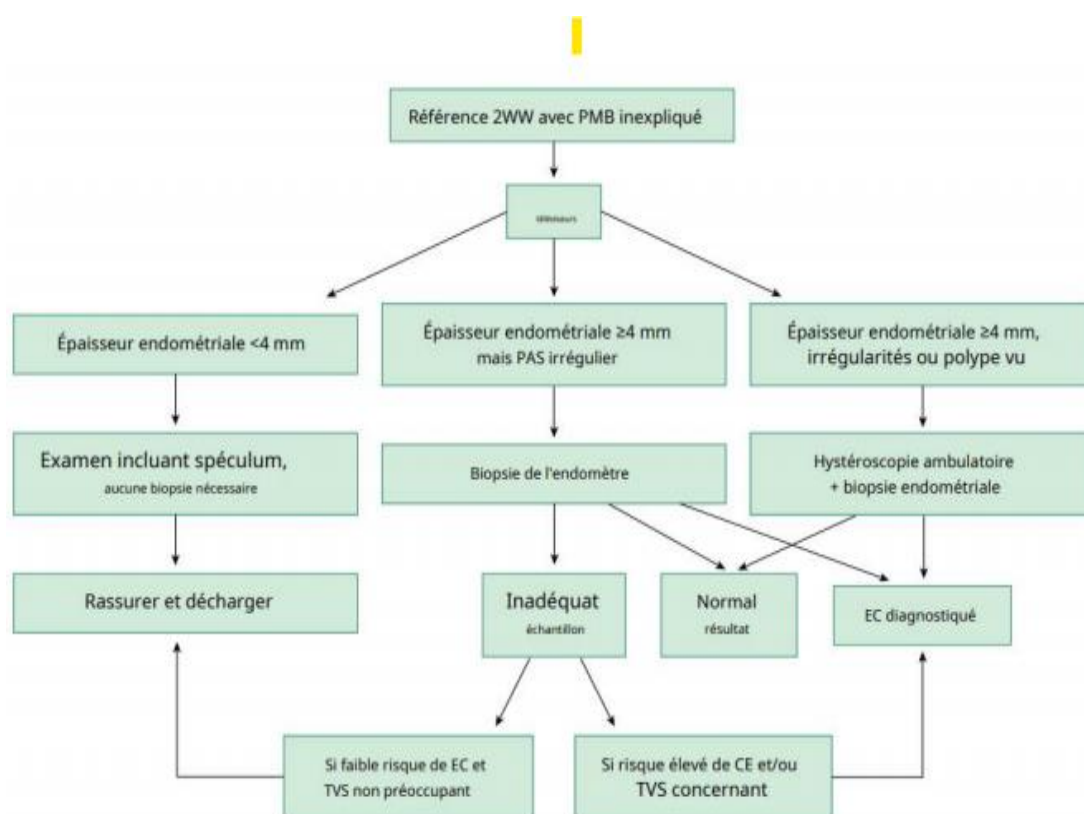


Figure 40 : Voie diagnostique pour les femmes présentant des métrorragies post ménopausiques. (447) 2WW = attente de deux semaines ; CE = cancer de l'endomètre ; PMB = saignement post-ménopausique ; TVS = échographie Trans vaginale.

1.2. L'échographie doppler :

L'exploration échographique de l'endomètre devrait toujours être couplée au Doppler pour avoir une meilleure caractérisation de la vascularisation tumorale. Le contenu en couleur de l'endomètre peut être noté à l'aide du score de couleur IOTA (Analyse de la tumeur ovarienne internationale) (129). Le score de couleur est une évaluation semi quantitative subjective de la quantité de flux sanguin présent : un score de couleur de 1 est attribué lorsqu'aucun signal de flux de couleur reflétant le flux sanguin ne peut être trouvé dans l'endomètre, un score de 2 lorsque la couleur minimale peut être détectée, un score de 3 en présence de couleur modérée et de 4 en cas de détection d'une couleur abondante.

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

Chez les femmes non ménopausées et à partir de l'ovulation, l'existence de vaisseaux au sein de l'endomètre est considérée comme physiologique, cependant chez les femmes ménopausées, l'existence de vascularisation est témoin de malignité. En effet, l'absence de vaisseaux est pour certains, toujours en faveur de la bénignité. (244)

Le cancer de l'endomètre s'associe à une hypervascularisation voire une néovascularisation endométriale et sous-endométriale, avec une diminution des index de résistance (IR) et des index de pulsatilité de l'artère utérine, ainsi qu'une perte de l'encoche Proto diastolique.

En revanche, le Doppler énergie (méthode plus sensible mais qui n'apprécie pas le sens des flux) serait plus intéressant en montrant directement les vaisseaux sous séreux, permettant ainsi d'apprécier la progression de la tumeur par rapport à ces vaisseaux, et notamment la distance entre le front tumoral et cette couche vasculaire. (245. 246)

L'intérêt de l'échodoppler réside actuellement dans le fait qu'il constitue un argument diagnostique supplémentaire pour affiner l'étude de l'extension au myomètre par échographie.

Dans notre série, le Doppler a été réalisé systématiquement en même temps que l'échographie pelvienne et endovaginale. Dans la plupart des cas, il y avait une importante vascularisation tumorale. Cependant, les caractéristiques de cette vascularisation n'étaient pas mentionnées dans la majorité des comptes rendus.

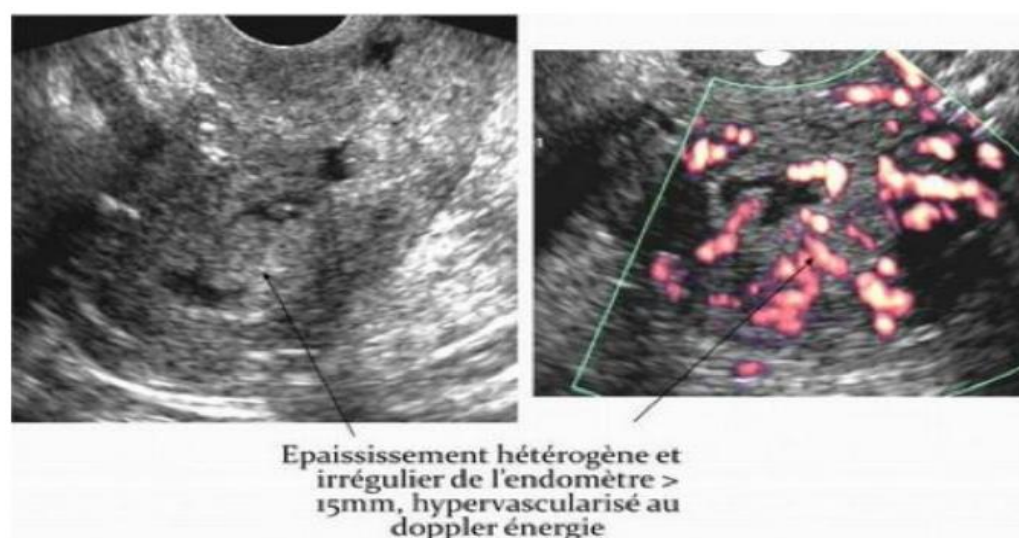


Figure 41 : Echographie pelvienne montrant un épaississement irrégulier de l'endomètre, hypervascularisé au doppler. (247)

1.3. L'échographie 3D :

L'échographie 3D peut être un complément utile à l'échographie endovaginale et à l'hystérosonographie dans la caractérisation des anomalies au sein de la cavité utérine, y compris la localisation d'anomalies focales avant la biopsie dirigée. Elle a la capacité de reconstruire n'importe quel plan de coupe dans des orientations qui ne peuvent pas être obtenues directement à l'aide d'une échographie 2D standard et hystérosonographie. Dans une étude de Benacerraf et al (183), l'échographie 3D de l'utérus était supérieure par rapport à l'échographie pelvienne standard à deux dimensions chez 24 % des patientes et jusqu'à 39 % chez les patientes avec une épaisseur de l'endomètre ≥ 5 mm

Récemment, l'angiographie Doppler 3D associée à une échographie endovaginale est devenue un nouvel outil de diagnostic pour évaluer les profils vasculaires dans l'endomètre anormal et volume de l'endomètre. Bien que certains préconisent son utilité potentielle pour permettre la différenciation entre causes bénignes et malignes d'un endomètre épaissi d'autres ne la trouvent pas supérieur à la capacité diagnostique de l'échographie standard. (133).

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

Dans notre série, l'échographie 3D n'a pas été pratiquée vu sa non-disponibilité au service. Néanmoins, dans la majorité des cas, l'échographie en 2D couplée à l'échodoppler sont suffisantes, surtout en la présence d'un opérateur expérimenté.

Le score de risque du cancer de l'endomètre (REC) : (132)

Un système de notation utilisant les paramètres de l'échographie Trans vaginale, de l'hystérosonographie ainsi que l'IMC a été proposé pour évaluer le risque de cancer de l'endomètre.

Le système comprend plusieurs paramètres : l'IMC, l'épaisseur de l'endomètre, les vaisseaux de l'endomètre, leur nombre, leur calibre et leur organisation, en plus de l'aspect de la jonction endométriomyométrique. (134)

Ce système permet de classer correctement 90% des cancers de l'endomètre selon un score ≥ 4 (248).

Tableau XV : Score REC pour le risque de cancer de l'endomètre

Score system for prediction of endometrial cancer	score
1 BMI ≥ 30	1
1 Endometrial thickness ≥ 10mm	1
2 Endometrial thickness ≥ 15mm	1
3 Vasculature, but no single/double vessel	1
4 Multiple vessels	1
5 Large vessels	1
6 Densely packed vessels or color splash	1
7 Interrupted endomyometrial junction	1
8 Irregular endometrial outline at GIS	1
Total score	1
	1

L'échographie dans le bilan d'extension locorégional :

Le tissu cancéreux de l'endomètre est généralement décrit comme hyper ou iso échogène par rapport au myomètre environnant et l'invasion du stroma cervical comme un endomètre épaissi hyper ou iso échogène s'étendant dans le canal cervical et le stroma cervical (95)

En raison du faible champ de vision et de la profondeur de pénétration limitée des sondes d'échographie vaginale à haute fréquence, l'échographie Trans vaginale n'est pas considérée comme étant adapté à une évaluation valide des métastases des ganglions lymphatiques pelviens et para-aortiques. (249)

Un diagnostic par ultrasons valide dépend toutefois de la performance de l'examineur pour obtenir des images représentatives décrivant la pathologie d'intérêt. L'échographie peut donc être particulièrement sensible aux variations inter-observateur. (250)

2. IRM pelvienne :

À l'échelle internationale, la pratique de l'évaluation préopératoire par IRM de patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre varie considérablement. Selon les critères de pertinence de l'American College of Radiology (ACR), « l'IRM devrait être la modalité d'imagerie privilégiée pour la planification du traitement », car elle permet une meilleure évaluation globale de la maladie (250)

Les directives du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) conseillent l'IRM en cas de suspicion d'invasion du col utérin, mais aussi lors de l'évaluation du traitement du cancer de l'endomètre de type II avant le traitement (251)

Les directives de la Société européenne de radiologie urogénitale recommandent l'IRM dans les cancers à risque élevé et intermédiaire, dans les cas de maladie avancée et avant le prélèvement de ganglions lymphatiques (252)

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

La préparation de la patiente est primordiale pour améliorer la qualité de l'image. En effet avant l'examen IRM, les patientes sont invitées à jeûner pendant 4 à 6 h et un agent antipéristaltique (20 mg de scopolamine-N-butylbromure im/iv ou 1 mg de glucagon iv) est recommandé, sauf contre-indication, pour réduire le mouvement artefacts du péristaltisme intestinal et des contractions utérines.

La performance diagnostique de l'IRM, en termes d'obtention d'une imagerie optimale et d'évitement des écueils, dépend de l'utilisation de séquences appropriées, en utilisant les plans d'imagerie corrects et en obtenant le contraste et la résolution spatiale les plus élevés.

Le moment optimal du contraste pour diagnostiquer une invasion myométriale profonde est d'environ 2 min après le contraste, ce qui permet la meilleure discrimination entre le tissu tumoral et la couche musculaire externe du myomètre (253).

L'IRM permet d'étudier la profondeur de l'invasion du myomètre, l'extension du col utérin et les métastases des ganglions lymphatiques ce qui permet de poser une stadification IRM de la tumeur, et ainsi planifier l'acte chirurgical et même le traitement néoadjuvant en cas de cancer avancé de l'endomètre (108)

L'IRM permet une bonne évaluation de la profondeur de l'infiltration du myomètre. Selon une étude, l'IRM a une sensibilité de 89,09%, une spécificité de 88,97%, une valeur prédictive positive (VPP) de 67,35% et une valeur prédictive négative (VPN) de 97,99%. Pour l'atteinte cervicale, la sensibilité était de 75%, la spécificité de 92,35%, la VPP de 40,9%, et la VPN de 98,13% (254).

Les cancers de l'endomètre sont généralement légèrement hyper-intenses sur les images pondérées en T2 et hypo-intenses par rapport au myomètre normal hautement vascularisé sur les images injectées en T1.

Le sous-type II a tendance à présenter une morphologie inhomogène avec des zones d'hémorragie et de nécrose et est généralement diagnostiqué avec une invasion profonde du myomètre

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

Il existe de plus en plus de preuves que, lorsque les résultats de stadification par IRM et de biopsie hystéroscopique sont combinés, les femmes à risque élevé de métastases ganglionnaires peuvent être identifiées avant l'opération (255, 251)

La plupart des tumeurs proviennent du fond utérin et présentent une expansion exo phytique. La croissance infiltrante diffuse est rare et se caractérise par un épaissement diffus du myomètre. (257)

L'invasion cervicale est présumée lorsqu'il y a amincissement ou perturbation focale du signal hypo intense du stroma cervical et de sa continuité avec la tumeur. Invasion stromale, en particulier lorsque subtile est mieux identifiée dans un plan perpendiculaire au canal cervical. (258)

L'invasion de la paroi pelvienne est suggérée lorsque la distance entre la tumeur et la paroi pelvienne, y compris le muscle obturateur interne, le muscle élévateur de l'anus, le muscle piriforme ou les vaisseaux iliaques est inférieure à 3 mm. (256)

L'invasion des parois du rectum ou de la vessie est mieux évaluée dans le plan sagittal. La préservation du plan graisseux entre la tumeur et la vessie ou le rectum permet une exclusion fiable du stade IVA.

Dans notre série, l'IRM pelvienne a été pratiquée dans 67,5 % des cas. Bien que nous l'ayons demandée chez toutes les patientes ayant des stades présumés avancés, certaines ne l'ont pas réalisée à cause des contraintes économiques. L'IRM a permis d'objectiver un envahissement myométrial dans 56,48 % des cas où elle a été réalisée.

2.1. IRM pondérée en diffusion (DW) :

L'IRM pondérée en diffusion (DW) est une technique d'imagerie fonctionnelle dans laquelle le contraste est dérivé du mouvement aléatoire des molécules d'eau (251). Il permet d'évaluer la densité cellulaire d'un tissu, grâce à la mobilité microscopique de l'eau, classiquement appelée mouvement brownien, dans l'espace intra- et extracellulaire, qui peut être quantifié par le coefficient de diffusion apparent (ADC).

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

Le DWI améliore d'une part la détection et la caractérisation des tumeurs utérines et d'autre part la visualisation des petits implants dans la carcinose péritonéale.

La performance diagnostique rapportée de l'IRM DW pour les paramètres de stadification préopératoire dans le cancer de l'endomètre se situe dans la plage de celles rapportées pour l'IRM injectée (259) et il a été préconisé que l'IRM CE puisse être omise en toute sécurité lors de l'inclusion d'une IRM DW, notamment chez les patientes chez qui les agents de contraste IRM sont contre-indiqués (260) ou qui ont des tumeurs iso-intenses ou hyper-intenses au myomètre sur des images à contraste amélioré.

Elle se caractérise également par sa sensibilité aux tumeurs qui présentent une restriction de diffusion par rapport au myomètre normal et au tissu endométrial en raison de leurs cellularités accrues.

L'IRM DW n'a pas été réalisée dans notre série vu sa non-disponibilité dans notre contexte.

2.2. IRM avec agent de contraste ganglionnaire :

Il a été démontré que l'utilisation d'un agent de contraste spécifique aux ganglions lymphatiques à base de particules ultrafines d'oxyde de fer (USPIO) améliorerait considérablement les performances diagnostiques de l'IRM pour la détection des ganglions métastatiques dans les cancers de l'endomètre et du col de l'utérus, avec une sensibilité et une spécificité de 91-100% et 87-94% respectivement (261) Cependant, cet agent de contraste a malheureusement été retiré par le fabricant, dans l'attente d'une validation supplémentaire avant la mise en œuvre éventuelle dans la pratique courante.

3. La tomодensitométrie :

La TDM du thorax, de l'abdomen et du pelvis avec injection de produit de contraste est largement utilisée en préopératoire pour la détection des métastases ganglionnaires et de la propagation à distance du le cancer de l'endomètre.

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

Les tumeurs primitives, lorsqu'elles sont visibles au scanner, sont généralement décrites comme légèrement hypodenses par rapport au tissu myométrial avec prise de contraste en périphérie.

Pour l'évaluation de l'invasion locale, la tomодensitométrie injectée a longtemps été considérée comme inférieure à l'IRM et à l'échographie Trans vaginale (262) en raison de la faible résolution du contraste des tissus mous. Par conséquent, la littérature récente rapportant les performances de diagnostic des paramètres de stadification locale de la tomодensitométrie est donc rare.

La tomодensitométrie est également inférieure au PET-Scan pour la détection de métastases ganglionnaires pelviennes et para-aortiques, avec des sensibilités rapportées pour les métastases ganglionnaires de 29% et 57%, respectivement (261).

Dans notre série, nous avons réalisé la TDM chez les patientes ayant un stade présomptif élevé et/ou présentant des signes cliniques d'appel vers d'autres organes à distance soit dans 37,5 % des cas. Elle a été performante pour la mise en évidence des métastases abdominales et thoraciques.

4. Tomographie par émission de positrons au fluorodésoxyglucose (FDG):

La tomographie par émission de positrons (TEP) est une nouvelle modalité d'imagerie de médecine nucléaire, elle est encore peu répandue., utilisant comme produit radiopharmaceutique un analogue radioactif du glucose, ou le fluorodesoxyglucose, le (18F) -fluorodésoxy-glucose (FDG) avec ou sans tomодensitométrie (CT).

La PET-Scan au fluorodésoxyglucose (18F-FDG) associe deux techniques d'imagerie visualisant à la fois les caractéristiques morphologiques et métaboliques de la tumeur, ce qui permet de co-enregistrer les données structurelles et fonctionnelles décrites dans les images fusionnées.

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

La PET-Scan est de plus en plus utilisé dans le bilan préopératoire de nombreux cancers, y compris les cancers gynécologiques (263. 264. 265). Le radiotracteur le plus courant est le FDG, un analogue du glucose qui s'accumule de préférence dans les tissus malins en raison de son taux de glycolyse plus élevé.

En raison des limites de la résolution spatiale, le Pet-Scan au FDG n'est cependant pas susceptible de remplacer l'échographie Trans vaginale et l'IRM pour évaluer l'état de la maladie pelvienne en fonction de la profondeur de l'invasion du stroma cervical et du myomètre.

Pour la détection des métastases ganglionnaires et de la propagation distante, la TEP-TDM au FDG surpasserait la TVU et l'IRM, ce qui constituerait une méthode d'imagerie préopératoire très prometteuse permettant de différencier les patientes ne bénéficiant probablement pas d'une lymphadénectomie de ceux pouvant bénéficier de la procédure (266). Les sensibilités (spécificités) (exactitudes) rapportées par la TEP-TDM au FDG pour la détection des métastases ganglionnaires sont de 74 à 85% (91 à 96%) (89 à 93%) (267). La capacité d'identifier correctement les ganglions lymphatiques métastatiques est toutefois largement affectée par la taille des ganglions lymphatiques ; Des sensibilités basées sur les ganglions de 100, 67 et 13% respectivement dans les ganglions métastatiques ≥ 10 , 5-9 et ≤ 4 mm ont été rapportées dans les cancers utérins (268).

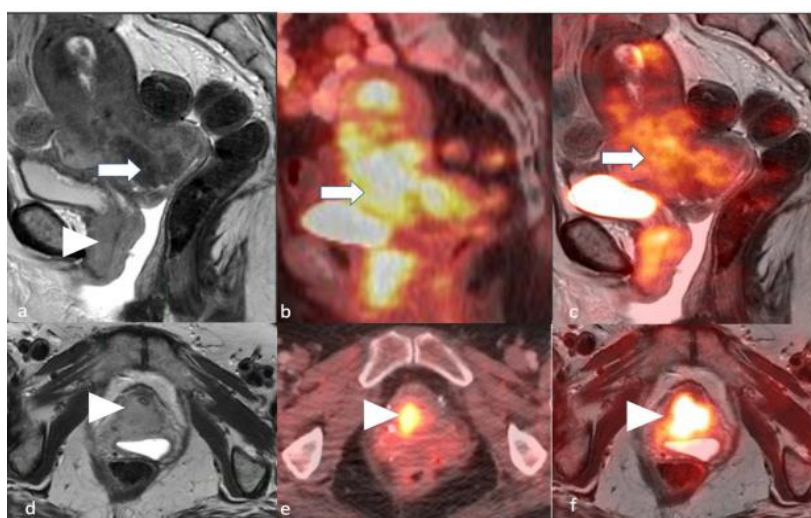


Figure 42 : Stade IV. Patiente de 54 ans atteinte d'un carcinome de l'endomètre. Images IRM T2 sagittales (a) et axiales (d) ; images TEP/TDM sagittales (b) et axiales (e) ; images TEP/IRM pondérées T2 sagittales (c) et axiales (f) démontrant une tumeur endométriale hyperintense en T2, fixant le FDG (flèche) et envahissant la base de la vessie et l'urètre (tête de flèche). (450)

5. L'hystérocopie :

L'hystérocopie (HSP) est la technique d'exploration endocavitaire la plus fiable, qui peut être réalisée en ambulatoire. Cet examen tend aujourd'hui à remplacer la classique hystérosalpingographie.

La biopsie sous hystérocopie reste le Gold standard pour le diagnostic positif du cancer du corps utérin. La cavité utérine est visualisée endoscopiquement et le matériel tissulaire est recueilli pour examen histologique sous contrôle visuel. (143)

Elle permet de visualiser la lésion, d'apprécier son étendue en surface et de l'extension vers le col. Elle permet également d'orienter efficacement la réalisation des biopsies.

5.1. Avantage :

L'échantillonnage de l'endomètre avec le l'utilisation de l'hystérocopie est plus précise dans le diagnostic du cancer par rapport à la dilatation et curetage utérin (269)

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

C'est une technique peu invasive. Le procédé est considéré par de nombreux auteurs comme simple et sûr. L'hystérocopie a une bonne spécificité et sensibilité dans la détection des cancers de l'endomètre (270. 271)

5.2. Inconvénients :

Plusieurs auteurs ont souligné que l'hystérocopie pouvait provoquer la relocalisation néoplasique des cellules à travers les trompes de Fallope jusqu'à la cavité péritonéale (143) En effet, l'introduction de gaz ou de liquide à haute pression utilisé pour distendre la cavité utérine pendant l'hystérocopie pourrait théoriquement faciliter la propagation des cellules tumorales malignes dans la cavité péritonéale.

Dans une grande méta-analyse de près de 3000 femmes diagnostiquées cancer de l'endomètre, Chang et al. (269) trouvé que l'hystérocopie pourrait augmenter le risque d'insémination de cellules néoplasiques dans la cavité péritonéale.

Les résultats de cette méta-analyse a également indiqué que le risque de métastases était associé à l'utilisation de liquides, et surtout chez les femmes avec des stades avancés cancer de l'endomètre. (173)

Il convient également de noter que de nombreuses études (156, 164) ont observé une diminution significative nombre de cellules endométriales dans la cavité abdominale après application pression de liquide inférieure, <70 mm Hg, en cours d'hystérocopie.

Par conséquent, l'hystérocopie reste une méthode diagnostique sûre. Elle doit être utilisée à des pressions basses pour éviter l'insémination de cellules néoplasiques dans la cavité péritonéale et uniquement en cas de stade précoce (173).

Dans notre série, l'hystérocopie a été réalisé chez 115 de nos patientes soit 71,9 %, sous anesthésie générale. Elle a montré images suspectes ayant nécessité d'être complétées par des

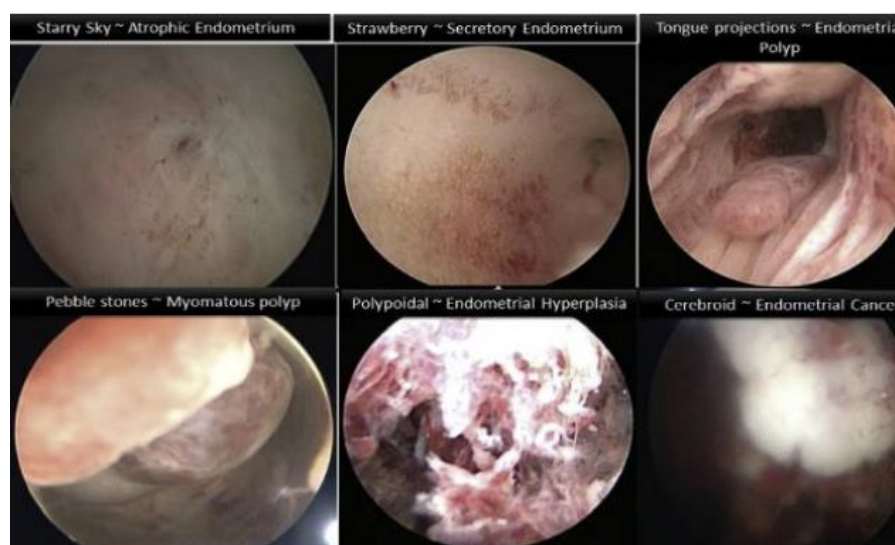


Figure 43 : Divers aspects hystéroscopiques observés sur l'hystérocopie (247)

Grace à l'hystérocopie on peut identifier différents aspects de formations endométriales qui peuvent être utilisés pour prédire six pathologies endométriales. Ceux-ci inclus :

i) Ciel étoilé : endomètre atrophique, ii) fraise : endomètre sécrétoire, iii) projections en forme de langue : polypes endométriaux, iv) cailloux : polypes myomateux, v) modèle polypoïde : hyperplasie endométriale (simple), et vi) modèle cérébreux : carcinome endométrial.

6. Le curetage biopsique de l'endomètre :

Le curetage biopsique de l'endomètre consiste à dilater l'orifice du col de l'utérus pour prélever un petit échantillon de tissus de l'endomètre (paroi interne de l'utérus) au moyen d'une curette. Les fragments de tissus recueillis sont destinés à être examinés au microscope dans un laboratoire d'analyse. (173)

De manière générale, cet examen est sans danger et il n'entraîne des complications que très rarement. Ces complications très rares incluent : la perforation de l'utérus, des dommages au niveau du col de l'utérus, l'apparition d'un tissu cicatriciel au niveau de la paroi utérine, et l'infection.

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

Le curetage est toujours la procédure standard pour évaluer les lésions de l'endomètre telles que le carcinome et l'hyperplasie, mais cette procédure présente plusieurs carences. Outre sa tendance à causer des douleurs et des blessures, ainsi que son coût, le curetage ne peut évaluer que moins de la moitié de la cavité utérine dans environ 60% des procédures de dilatation et de curetage (D & C), ce qui peut donner lieu à des diagnostics faussement négatifs (Kipp et al. 2008) (278)

Par conséquent, il existe un besoin urgent de dispositifs alternatifs pouvant être utilisés pour la détection précoce des lésions de l'endomètre, en particulier du carcinome et de ses pré-curseurs. Depuis les années 1970, plusieurs dispositifs d'échantillonnage utérin présentant une sensibilité et une spécificité relativement élevées pour le diagnostic précoce des lésions de l'endomètre, et ont été mis au point pour le dépistage des lésions de l'endomètre. (279)

De nombreux dispositifs d'aspiration, de brosse et de canulation sont disponibles permettant un échantillonnage ambulatoire ; L'aspirateur Pipelle (Pipelle de Cornier) est le dispositif d'échantillonnage le plus couramment utilisé, avec une sensibilité de 90 à 100 % pour la détection du cancer de l'endomètre lorsqu'un échantillon adéquat est obtenu.

Parmi ces dispositifs, on compte aussi : les dispositifs d'aspiration, Pipelle, Tao Brush et SAP-1 (279)

L'échantillonnage endométrial à l'aide de Pipelle est une procédure ambulatoire sûre, précise et économique qui évite l'anesthésie générale et présente une sensibilité et une spécificité élevées pour la détection de l'hyperplasie endométriale et des tumeurs malignes de l'endomètre. (280)

C'est une méthode non invasive ambulatoire qui donne un échantillon adéquat de l'endomètre dans 98% des cas et la probabilité d'obtenir un échantillon adéquat augmente lorsque l'épaisseur de l'endomètre central est supérieure à 5 mm (280)

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

Le taux de détection du carcinome de l'endomètre est plus élevé chez les femmes ménopausées que chez les femmes non ménopausées grâce à cette méthode. (164)

Chez les femmes ménopausées et non ménopausées, l'échantillonnage par Pipelle reste la meilleure technique pour la détection du carcinome de l'endomètre avec des taux de détection de 99,6% et 91%, respectivement. (164)

Chez les femmes dont le résultat pathologique a échoué ; est insuffisant ou bénin après une biopsie de l'endomètre à l'aveugle, le contexte clinique peut dicter une évaluation plus approfondie à l'aide d'une biopsie guidée par hystéroscopie en cabinet ou même hystéroscopie résection endométriale ou dilatation et curetage.

Dans notre série, le curetage biopsique de l'endomètre à l'aveugle a été réalisé dans 112 cas soit 70 % des cas. Il a été utilisé à défaut de l'hystéroscopie. Les résultats biopsiques étaient satisfaisants.

7. Cytologie cervico-vaginale et endométriale :

Peuvent être réalisées immédiatement dans le cabinet médical. Les frottis cervico-vaginaux peuvent méconnaître un cancer de l'endomètre dans 30 à 40% des cas étant donné que le cancer de l'endomètre desquamé peu, leur positivité indique en règle un cancer déjà évolué. Il est donc nécessaire d'effectuer le prélèvement directement dans la cavité utérine, sa fiabilité varie de 80 à 90% selon le matériel utilisé [281. 282].

8. L'Hystérosonographie :

L'hystérosonographie de contraste (HCO), également appelée sono hystérogographie, est une technique de diagnostic consistant à faire une échographie avec infusion intra-utérine simultanée d'une solution de contraste telle qu'une solution saline ou par perfusion sur gel-gel (SIG). (134) Celle-ci agit comme un produit de contraste négatif et permet une meilleure visualisation de la cavité utérine et de l'endomètre.

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

La perfusion de contraste est réalisée au moyen de cathéters pour inséminations intra-utérines (134), cathéters utérins en silicium avec ballons (129), ou sondes gastriques pour nouveau-nées (242) ainsi que diverses autres formes de cathéters.

La création de l'interface liquidienne entre les deux faces de l'endomètre permet une meilleure visualisation de l'invasion myométriale. Le temps hystérosographique apparaît particulièrement intéressant chez les patientes pour lesquelles il existe une mauvaise visualisation de l'endomètre par voie endovaginale.

L'hystérosographie est plus performante lorsqu'elle est effectuée en phase folliculaire car un nombre moins élevé de faux positifs a été relaté en cette période du cycle menstruel (134). Elle échoue chez environ 7% des femmes, le plus souvent chez les femmes ayant une sténose cervicale (132).

Dans environ 8 à 10% des procédures, le sérum physiologique peut être insuffisant. Ceci est généralement dû à un reflux de solution saline et à une distension ou remplissage inadéquat de la cavité de l'endomètre (134).

L'utilisation du gel au lieu de la solution saline (SIS) diminue le reflux et produit un remplissage plus stable de la cavité utérine (242).

Un remplissage stable de la cavité utérine est particulièrement important pour la sonographie en contraste 3D.

Il est important de noter qu'il n'ya pas d'étude ayant lié de manière formelle l'hystérosographie à la dissémination de cellules cancéreuses dans la cavité péritonéale.

Dans notre série, l'hystérosographie n'a jamais été pratiquée, bien qu'elle soit une technique simple, peu coûteuse et non invasive. Sa contribution dans l'évaluation de l'invasion myométriale et dans la caractérisation de l'épaississement endométrial ainsi que sa facilité de reproduction devraient faire qu'elle soit plus développée et pratiquée dans notre service.



Figure 44 : Image hystérosonographique transvaginale transversale montrant une grande masse irrégulière (les flèches) se projetant du mur utérin postérieur au canal endoluminal (carcinome endométrial grade 2) (243)

9. L'hystérographie ou hystérosalpingographie :

L'hystérographie est la radiographie des cavités utérines et tubaires rendues opaques par l'injection à l'intérieur de l'utérus de produit de contraste.

Elle peut montrer une cavité utérine agrandie et surtout des signes directs : irrégularité localisée du fond ou d'un bord, lacune irrégulière du fond ou d'une corne, polype intra-cavitaire mais aux contours grignotés, au maximum un aspect hétérogène diffus à toute la cavité. Cet examen ne permet pas d'évaluer l'extension myométriale [247].

Elle a été l'examen de référence historique. Actuellement, l'hystérographie n'est pratiquement plus pratiquée en raison de ses limites (son indication moindre depuis le développement d'une part de l'échographie en particulier endovaginale et d'autre part de l'hystérocopie souple) et de son caractère invasif. Elle peut être la source de complications infectieuses.

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

A son début, elle précisera sa localisation en fournissant une image lacunaire correspondant à la présence de bourgeons néoplasiques

Plus tardivement, l'extension se traduira par une image de défaut localisé souvent mal limitée ou un aspect nuageux, marécageux ou en « mie de pain »

La concordance de l'hystérogaphie avec l'hystéroscopie est de 51 à 71 % ; comparées aux résultats opératoires et anatomopathologiques, leur exactitude est respectivement de 50 et 86 % [277].

Aucune patiente n'a bénéficié de cet examen dans notre série.

V. Données anatomo-pathologiques et moléculaires :

Le diagnostic préopératoire, l'attitude thérapeutique et le pronostic vont dépendre d'une étude histopathologique précise, car beaucoup de caractéristiques anatomopathologiques (La variété histologique, le grade histologique, l'extension) ont des implications pronostiques fondamentales (202).

1. Intérêt :

L'analyse anatomopathologique de la biopsie de l'endomètre est d'un grand intérêt pour le clinicien puisqu'elle permet :

- De poser le diagnostic de certitude du cancer de l'endomètre
- De préciser le type histologique
- De préciser le grade histopronostique
- D'orienter la prise en charge thérapeutique

2. Classification histologique des cancers de l'endomètre :

La première classification des CE était réalisée selon des critères anatomocliniques. Elle était divisée en deux grands groupes : Les cancers de l'endomètre de type I et de type II, chacun présentant une spécificité histologique, moléculaires et cliniques (283) En effet, en 1983, Bokhman a classé les CE en deux types (284)

Les tumeurs de l'endomètre de type I qui sont des tumeurs dépendant des œstrogènes, elles sont souvent de bas grade et représentent jusqu'à 80% de tous les CE (284, 53) Elles ont généralement un pronostic favorable avec un taux de survie à 5 ans de plus de 80% en raison de son évolution clinique lente et détection précoce (285)

Le type II sont de haut grade par définition, avec un mauvais pronostic et incluent principalement trois sous-types histologies distincts : les carcinomes séreux (10-20%), les adénocarcinomes à cellules claires (<5%) et carcinosarcomes (<5%) (286, 287). Les carcinosarcomes sont des tumeurs ayant une composante sarcomateuse ainsi qu'une composante carcinomateuse. En règle générale, les EC de type II sont indépendants des œstrogènes et ont une évolution clinique agressive une tendance aux métastases précoces, à la propagation extra-utérine et à la récurrence.

À l'heure actuelle et grâce à l'avancée des signatures moléculaires, cette classification est devenue ancienne. D'un point de vue histologique, les CE se distinguent en deux types : endométrioïde et non endométrioïde.

Le type endométrioïde correspond essentiellement aux formes les mieux différenciées du type anatomoclinique I, quant aux carcinomes non endométrioïdes, au type anatomoclinique II

Tableau XVI: Types histologiques des carcinomes endométriaux selon OMS 2020 (288)

Carcinomes	Type Histologique (OMS 2020)	Grade
Endométrioides	• Endométriøide Grades 1 et 2	BAS GRADE
	• Endométriøide Grade 3	
Non endométrioides	• Séreux	HAUT GRADE
	• A cellules claires	
	• Indifférencié/dédifférencié	
	• Mixte (séreux ou CCC + autres qq soit le %age)	
	• Carcinosarcome	
	• Mésonéphrique-like	
	• Mucineux gastro-intestinal	
	• Épidermoïde	
	• Neuroendocrine : grandes cellules petites cellules	
	• Neuroendocrine et non-neuroendocrine	

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

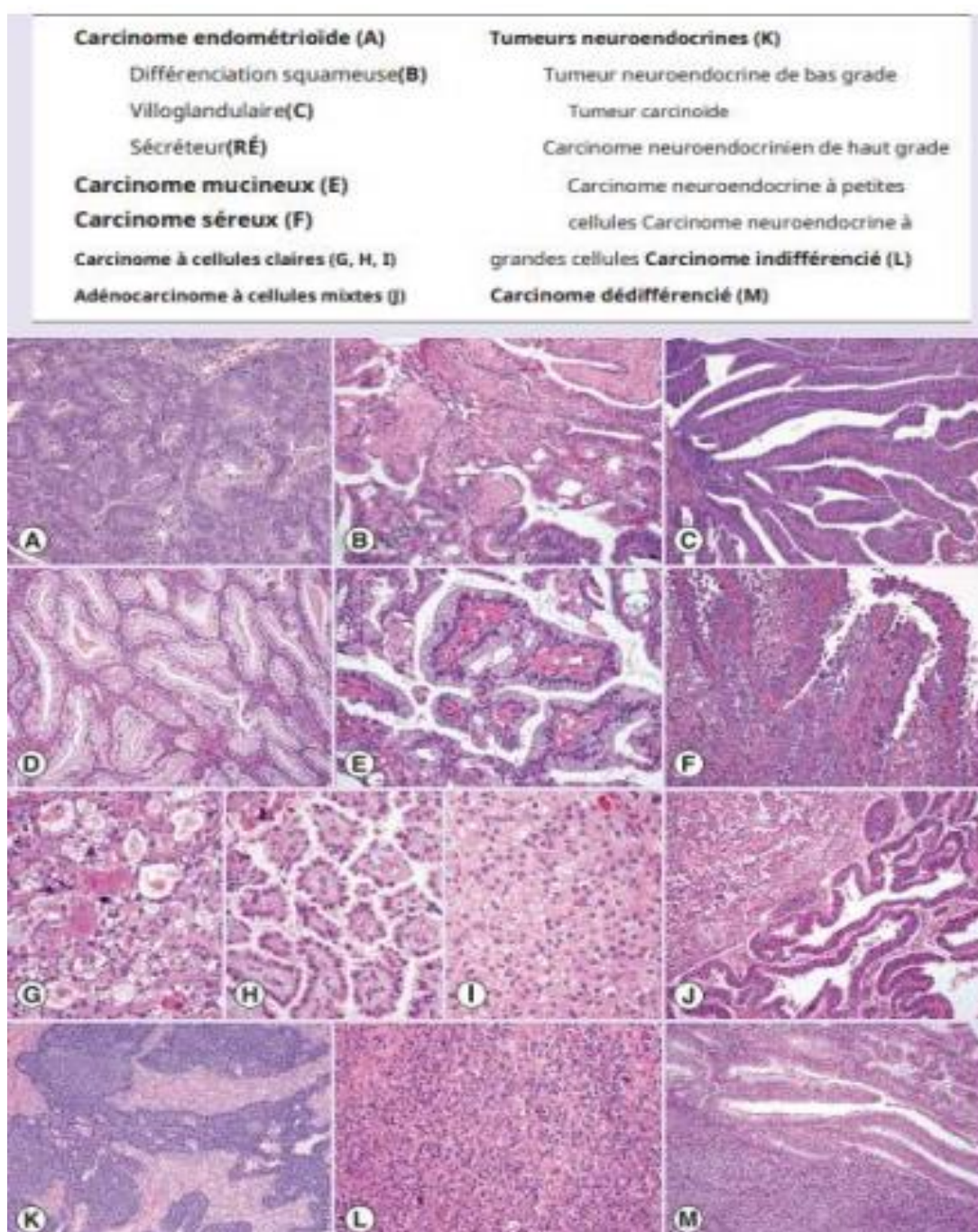


Figure 45 : Classification OMS des carcinomes de l'endomètre et caractéristiques histologiques correspondantes (288)

2.1. Carcinome de type endométrioïde :

L'adénocarcinome de type endométrioïde représente la forme majoritaire des CE (80%). Il se développe au sein d'une hyperplasie glandulaire avec atypies résultant de lésions précancéreuses qui surviennent lors d'une hyperoestrogénie prolongée (169)

L'hyperplasie glandulaire endométriale est un spectre lésionnel correspondant à des aspects variables. D'après l'OMS 2014, la présence d'atypies nucléaires au sein de l'hyperplasie seule lui confère son caractère néoplasique et précancéreux, et non l'aspect architectural qui peut être simple ou complexe.

Ainsi, une l'hyperplasie atypique (qu'elle soit simple ou complexe), est une lésion monoclonale, susceptible de se transformer en un adénocarcinome endométrioïde bien différencié dans 23% des cas, après 5ans d'évolution en moyenne (31)

Elle est retrouvée adjacente à un adénocarcinome endométrioïde dans 25à45% des cas. Les atypies cytonucléaires sont caractérisées par une perte de polarité, des noyaux arrondis, une anisocaryose, un hyper ou hypochromasie et un cytoplasme plus éosinophile (289)

L'hyperplasie atypique constitue le précurseur de l'adénocarcinome endométrioïde de l'endomètre, et peut être désignée comme néoplasie intra-épithéliale endométrioïde (OMS2014).

L'architecture d'un adénocarcinome endométrioïde est le plus souvent tubuloglandulaire, cribriforme ou parfois en nappes confluentes.

Les cellules tumorales sont cylindriques, stratifiées et présentent des atypies cytonucléaires variées (290).

Un adénocarcinome endométrioïde peut présenter des zones de métaplasie mucineuse, malpighienne ou fusiformes.

L'évolution d'une hyperplasie atypique vers un cancer est lente (environ 5ans) (291)

2.2. Carcinome de type non endométriöide :

Les autres CE sont non hormonodépendants, moins fréquents (20 % des CE) et de moins bon pronostic (269). À l'histologie, ils correspondent soit à un carcinome séreux, soit à cellules claires (CC) ou soit à un carcinosarcome. À l'inverse des carcinomes endométriöides où l'hyperplasie atypique des glandes constitue la première étape vers la néoplasie, les cancers séreux et à CC dérivent d'une transformation maligne du revêtement épithélial de surface. Ils se développent le plus souvent sur des lésions de carcinome intra-épithélial dans un contexte de muqueuse atrophique.

a. Le carcinome séreux :

Histologiquement, un carcinome séreux est constitué par une prolifération tumorale d'architecture papillaire ou solide avec des calcosphérites. Les atypies cytonucléaires sont marquées avec de nombreuses mitoses. Il représente 10 % des cancers de l'endomètre. Il s'agit du sous-type histologique le plus courant des carcinomes non endométriöides

Le carcinome séreux se distingue du carcinome endométriöide par son pléomorphisme nucléaire marqué, ses nucléoles proéminents et son cytoplasme mince. Il a typiquement une architecture papillaire, mais peut être solide et / ou micro cystique.

Contrairement aux lumières glandulaires rondes et lisses du carcinome endométriöide, les surfaces luminales du carcinome séreux sont irrégulières et ressemblent à des fentes. Les mitoses sont nombreuses. Les carcinomes séreux surviennent généralement dans un polype ou un endomètre atrophique.

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

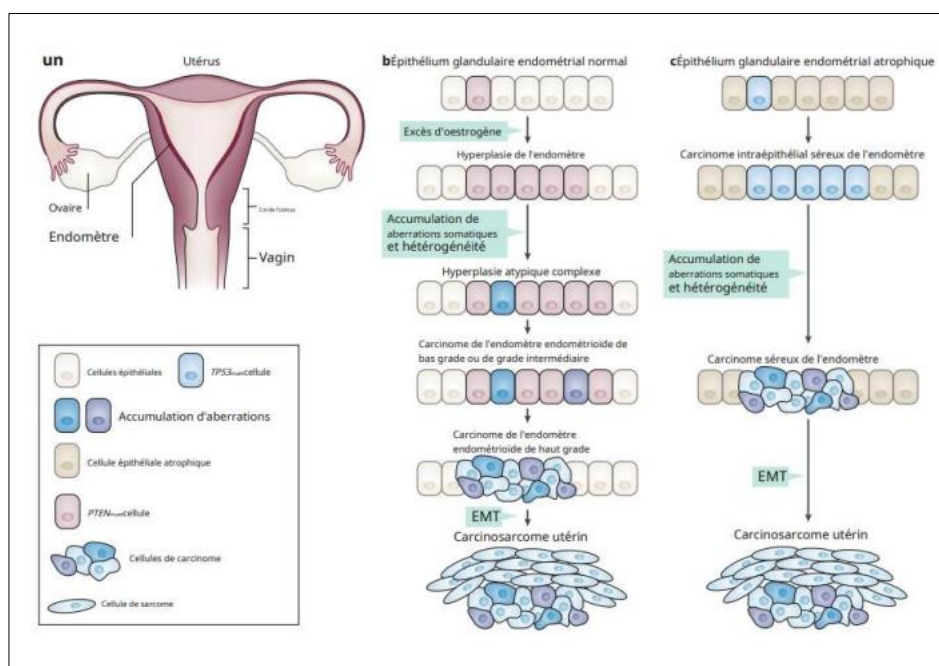


Figure 46 : Aperçu de l'origine, du développement du cancer de l'endomètre. (288)

Un : Schéma du système reproducteur féminin, indiquant la muqueuse utérine interne (endomètre ; rouge foncé). b, c : Représentations schématiques de l'initiation et de la progression de l'endométriïde (partie b) et séreuse (partie c)

Les cancers de l'endomètre (CE) à partir de l'épithélium glandulaire endométrial normal et atrophique, via des lésions précurseurs (hyperplasie atypique complexe et carcinome intraépithélial séreux de l'endomètre). Les cellules épithéliales cylindriques qui ont acquis des mutations somatiques sont colorées ; l'hétérogénéité intra tumorale est représentée par des cellules épithéliales différemment colorées. PTENmutation et TP53mutation sont, respectivement, des événements précoces dans l'étiologie de nombreuses CE endométriïdes et séreuses. Dans certains cas, carcinomes, en particulier les carcinomes de haut grade, subissent une transition épithéliale mésoenchymateuse (EMT) pour donner naissance à des carcinosarcomes utérins, qui sont des tumeurs biphasiques constituées de cellules épithéliales de carcinome et de cellules de, sarcome, (bleu).

b. L'adénocarcinome à cellules claires :

L'adénocarcinome à CC comporte un polymorphisme architectural et cellulaire. L'architecture peut être papillaire, glandulaire ou solide. Les cellules tumorales peuvent être claires ou oxyphiles. Le diagnostic est basé surtout sur les atypies nucléaires, avec la présence de cellules en « clou de tapissier ».

C'est un type histologique peu commun. Il s'agit d'une tumeur de haut grade, considérée comme un carcinome de l'endomètre de type II (Représente moins de 6 % des cancers de l'endomètre) selon la classification de Bokhman, car elle n'est pas associée à une augmentation du taux d'œstrogènes.

Ces tumeurs ont des cellules de croissance tubulocystique, papillaire ou solide et des cellules polygonales ou clairsemées avec un pléomorphisme nucléaire marqué, des nucléoles bien visibles et un cytoplasme clair (bien qu'un cytoplasme éosinophile puisse être présent).

Les globules extracellulaires éosinophiles ou les corps hyalins sont également caractéristiques, présents dans environ les deux tiers de ces tumeurs. Semblables au carcinome séreux, ces tumeurs surviennent dans des polypes ou dans l'endomètre atrophique. Un carcinome à cellules claires peut être confondu avec un carcinome endométrioïde avec différenciation squameuse à cellules claires ou sécrétoire (292)

L'immunophénotypage typique du CCEC est caractérisé par une positivité pour la napsine-A, le HNF-1 β et l'AMACR et une négativité pour les récepteurs des œstrogènes et de la progestérone. (288)

Des critères rigoureux sont recommandés avant de poser le diagnostic de carcinome à cellules claires, en mettant l'accent sur les modèles architecturaux typiques.

c. Le carcinosarcome :

Le carcinosarcome a plusieurs dénominations. On l'appelle aussi tumeur müllérienne mixte maligne ou tumeur mixte mésodermique maligne. Il associe un contingent épithélial malin avec souvent un contingent à cellules claires ou séreux et un contingent mésenchymateux malin. (289)

L'origine des CS est actuellement débattue avec deux hypothèses principales. D'une part, celle d'une cellule souche totipotente qui se différencierait dans le sens épithélial et conjonctif (293) hypothèse la plus probable et d'autre part la coexistence de deux contingents cellulaires différents et indépendants.

Ils ont longtemps été considérés comme des sarcomes utérins alors que leur pronostic dépend surtout de leur composante carcinomateuse. Ils sont à présent classés parmi les tumeurs du revêtement endométrial. (294)

d. Carcinome mixte :

Il correspond à l'association d'un carcinome endométrioïde avec un autre type histologique de mauvais pronostic. Dans ces tumeurs, il doit y avoir deux composants histologiques, le second composant représentant au moins 5% de la tumeur (295) Un des composants doit être un carcinome à cellules claires ou séreux. Afin de diagnostiquer un carcinome mixte, la composante minoritaire doit être supérieure ou égale à 5% (OMS2014) ; à l'exception du contingent à CC qui doit être d'au moins de 50%. Le pronostic de la composante minoritaire est celui du carcinome endométrial s'il est supérieur à 25%. Ce pourcentage est cependant discuté. (289)

Des critères histomorphologiques rigoureux sont également fortement recommandés pour le diagnostic de carcinome mixte. Il existe une variabilité considérable dans la fréquence à laquelle le cancer mixte est diagnostiqué ; comme pour les carcinomes mixtes ovariens (292) il est évident que les carcinomes mixtes de l'endomètre sont clonaux et que les caractéristiques immunophénotypiques et moléculaires sont uniformes dans la plupart des cas (296, 297). En tant que tels, les « vrais » carcinomes mixtes, sont strictement définis comme comportant deux composants distincts basés à la fois sur la microscopie optique et sur l'expression de biomarqueurs moléculaires, et sont relativement rares.

e. Carcinome indifférenciés et carcinomes dédifférenciés :

Le carcinome dédifférencié renferme un contingent indifférencié, représentant au moins 40% de la tumeur, et un contingent de carcinome endométrioïde de grade I ou II. Il est différent du carcinome indifférencié (sans aucune différenciation), qui est associé à un abondant infiltrat lymphocytaire et qui est de mauvais pronostic. (289)

Dans le carcinome de l'endomètre indifférenciés, aucune différenciation n'est présente. La tumeur contient des cellules très mitotiques, de taille petite à moyenne, avec de la chromatine condensée, disposées en feuilles dyshésives. (295)

f. Formes rares :

Cette classe regroupe le carcinome épidermoïde, le carcinome mucineux et le carcinome neuroendocrine à petites cellules (comparable à la forme pulmonaire). (289)

Dans notre série, le type histologique le plus fréquemment retrouvé était l'adénocarcinome endométrioïde 73,21 % ; suivi du carcinome neuroendocrine 4,5 % et du carcinome séreux et carcinome à cellules claires soit 2,68 % pour chacun. 2 Cas de carcinosarcome 1,78 % et enfin, un cas de carcinome mucineux 0,89 % et 4 cas de dysplasie de haut grade soit 3,57 %.

3. Marqueurs immunohistochimiques :

L'utilisation de l'immunohistochimie (IHC) et de la pathologie moléculaire a été largement adoptée au cours des trois dernières décennies et a contribué à la précision du diagnostic des tumeurs gynécologiques. Si de nombreuses tumeurs peuvent être diagnostiquées par l'aspect histologique sur des lames colorées à l'hématoxyline-éosine (méthode de routine), l'utilisation de l'IHC a radicalement changé les pratiques, permettant une meilleure compréhension et un meilleur sous-typage des tumeurs gynécologiques. Cette classification détaillée des tumeurs a facilité la mise en œuvre et le développement de thérapies ciblées. Les colorations IHC disponibles et leurs applications continuent d'évoluer rapidement. (298)

3.1. Le p16 :

La protéine p16, codée par le gène CDKN2A (p16^{INK4a}), joue un rôle clé dans la régulation du cycle cellulaire. Elle bloque la progression de celui-ci en inhibant la formation du complexe CDK4/6-cycline D, ce qui empêche la phosphorylation de la protéine du rétinoblastome (RB). (316, 317, 318)

Dans le cancer de l'endomètre, le profil d'expression de p16 est généralement faible et focal dans les carcinomes endométrioïdes de grades FIGO 1 et 2. En revanche, une expression plus intense et plus diffuse est observée dans les carcinomes endométrioïdes de grade FIGO 3, les carcinomes à cellules claires ainsi que dans la composante épithéliale des carcinosarcomes.

Les carcinomes séreux montrent une surexpression forte et diffuse de p16, ce qui peut être utile pour le diagnostic différentiel avec les adénocarcinomes endométrioïdes

Le cancer de l'endomètre présente habituellement une positivité focale dans moins de 50% des cellules tumorales (319) Des cas occasionnels d'adénocarcinome mucineux de l'endomètre ou d'adénocarcinome endométrioïde avec différenciation mucineuse peuvent faire apparaître une forte immunoréactivité p16 diffuse (320) Les carcinomes à cellules claires présentent un schéma de coloration similaire au carcinome endométrioïde.

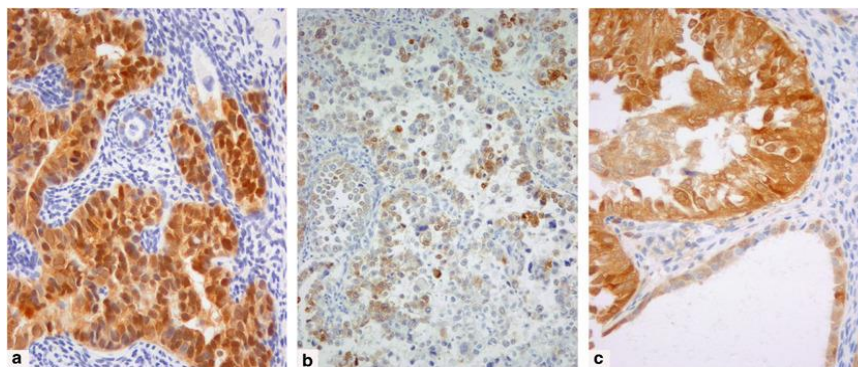


Figure 47 : Expression de p16 dans le cancer de l'endomètre.

a : Une coloration p16 diffuse, forte, nucléaire dans le carcinome séreux. b : Un carcinome à cellules claires avec une expression inégale de p16. c : Coloration ponctuelle de p16 dans le carcinome endométrioïde

3.2. Napsine A / HNF-1 β :

La napsine A et le HNF-1 β sont des biomarqueurs utilisés pour identifier le carcinome à cellules claires (spécificité > 90%) et ont généralement donné un schéma de coloration diffus modéré à fort) (297,298,299).

Le profil immunohistochimique typique du carcinome à cellules claires est HNF1B positif (Fig. 6A), Napsine A positive (Fig. 6B), RE négatif et PR négatif, ainsi que p53 de type sauvage (321. 322. 323. 230. 324). Ce panel immunohistochimique est plus utile pour distinguer le carcinome à cellules claires du carcinome endométrioïde que du carcinome séreux. Le degré d'expression de la Napsine A et de HNF1B dans les carcinomes séreux et endométrioïdes est significativement plus faible que dans les carcinomes à cellules claires. HNF1B présente une sensibilité élevée pour le carcinome à cellules claires de l'endomètre, mais sa spécificité est inférieure à celle du carcinome à cellules claires de l'ovaire.

Un faible pourcentage de carcinomes à cellules claires endométriaux prototypiques sont ER-positifs, et le changement des cellules claires dans le carcinome endométrioïde peut s'accompagner d'une diminution significative de l'expression d'ER et de PR (325) ; par conséquent, ER et PR doivent toujours être utilisés en conjonction avec un panel d'autres marqueurs (326).

Aucun marqueur n'a été utile pour confirmer les composantes du carcinome à cellules claires dans les carcinomes mixtes.

3.3. PTEN :

PTEN (Phosphatase and TENsin homolog), est un gène suppresseur de tumeur. Il est situé sur le chromosome 10 humain. Il est caractérisé par une activité lipidique phosphatase, qui s'oppose à l'activation de PI3K / AKT. Il régule donc de nombreux processus cellulaires, notamment la prolifération, la survie, le métabolisme énergétique, l'architecture cellulaire et la motilité. (327)

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

Une perte d'expression de PTEN significativement plus élevée (73 %) dans l'hyperplasie par rapport à l'endomètre prolifératif normal. Cela pourrait s'expliquer par le fait que l'hyperplasie endométriale précède généralement le carcinome endométriöide et présente un profil d'altérations moléculaires similaire à celui observé dans les carcinomes endométriöides. L'inactivation de PTEN pourrait être un événement initial du processus de carcinogenèse. (328. 329)

40 % de l'endomètre péri ménopausique d'apparence histologique normale présentaient une perte d'expression de PTEN. Erkanli et al. [330] ont rapporté un profil moins homogène, avec quelques glandes PTEN nulles dispersées intercalées parmi les glandes PTEN positives dans l'endomètre prolifératif.

L'immunohistochimie du PTEN détecte les tumeurs avec une perte génétique de PTEN, mais également avec une perte fonctionnelle du PTEN en raison de mécanismes épigénétiques, et peut être supérieure au séquençage de gènes pour l'identification de tumeurs présentant des anomalies du PTEN (331)

L'immunohistochimie du PTEN a montré des résultats variables selon les laboratoires. (332) hanmugapriya et al. [333] ont souligné l'évaluation immunohistochimique de PTEN dans l'hyperplasie endométriale et les carcinomes endométriöides comme une méthode de dépistage utile pour détecter les lésions précancéreuses et permettre un diagnostic précoce des carcinomes endométriöides.

3.4. Ki-67 :

Le Ki-67 est un marqueur de la prolifération cellulaire. Dans la majorité des cancers endométriöides de l'endomètre, l'indice de prolifération du Ki-67 est faible et offre un bon pronostic.

En revanche, la plupart des tumeurs séreuses et à cellules claires présentent un indice de prolifération élevé, associé à une agressivité tumorale accrue [334].

Ferrandina et al. démontrent une relation statistiquement significative entre la positivité du Ki-67 et le type de tumeur : carcinomes endométriöides de l'endomètre, stade clinique avancé de la maladie, faible degré de différenciation et invasion myométriale plus profonde. Ils rapportent également une relation inverse entre ER et Ki-67 et entre RP et Ki-67 [335].

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

Les tumeurs présentant une expression positive de Ki-67 et une expression négative de ER et de PR étaient associées à un grade plus élevé et à un pronostic plus sombre [336]. Cependant, des rapports font état d'une relation statistiquement significative entre une expression accrue de Ki-67 et un stade tumoral avancé, ainsi qu'une rechute de la maladie [337, 338]

Les scores Ki-67 étaient positivement corrélés au grade, au stade et à la profondeur de l'invasion myométriale.

3.5. Expression anormale des sous-unités SWI/ SNF: INI1 (SMARCB1), BRG1 (SMARCA4) et BAF250a (ARID1A) / ARID1B immunomarquage - une caractéristique du carcinome de l'endomètre dédifférencié :

Des études récentes ont examiné les profils immunohistochimiques et moléculaires des carcinomes indifférenciés et dédifférenciés de l'endomètre (339, 340, 341)

Bien que ces tumeurs perdent souvent l'expression de PAX8 (Paired box gene 8) et les récepteurs d'œstrogènes (observées dans plus de 60% de ces tumeurs), il a également été constaté qu'une grande partie perdait l'expression de INI1 et BRG1 (Brahma-related gene-1) (339, 340, 341, 342, 343, 344)

Une coloration aberrante de p53 peut également se produire dans un petit sous-groupe de ces tumeurs déficientes en BRG1 / INI1 ; cependant, l'expression de p53 de type sauvage prédomine (339, 340, 341, 342).

3.6. Marqueurs du système Mismatch Repair (MMR) : MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 :

L'instabilité des microsatellites (MSI) est une condition d'hypermutabilité génétique résultant d'une altération du système de réparation des mésappariements de l'ADN (MMR). Le MMR de l'ADN corrige les erreurs qui surviennent spontanément lors de la réplication de l'ADN, comme les mésappariements ou les délétions d'une seule base et les insertions courtes.

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

Les cellules présentant un système MMR dysfonctionnel, indiqué par la présence de MSI, ont tendance à accumuler des erreurs. L'instabilité des microsatellites peut entraîner des cancers du côlon, de l'estomac, de l'endomètre, de l'ovaire, des voies hépatobiliaires, des voies urinaires, du cerveau et de la peau [345].

Alors que les MSI dans 15 % des cancers colorectaux et endométriaux sporadiques résultent de l'hyperméthylation du promoteur du gène MLH1, les tumeurs MSI du syndrome de Lynch sont causées par des mutations germinales de MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2 [346, 347].

MLH1 est un gène de réparation des mésappariements responsable de la préservation de la stabilité génomique, et la perte de fonction de MLH1 entraîne une accumulation de mutations, ce qui conduit à la carcinogenèse [348].

L'instabilité des microsatellites survient dans 75 % des cancers de l'endomètre associés au HNPCC. Les femmes atteintes d'un HNPCC présentent un risque dix fois plus élevé de cancer de l'endomètre que les femmes de la population générale [349].

Steinbakk et al. rapportent que la positivité des MSI est un indicateur d'évolution défavorable du cancer de l'endomètre dans la FIGO 1, mais pas dans les FIGO 2-4 [350].

3.7. Le p53 :

Le gène p53 ou TP53 est un gène suppresseur de tumeur. Lorsqu'il n'est pas muté, il transcrit des protéines qui fonctionnent en provoquant l'apoptose cellulaire et l'autophagie (300).

Les événements moléculaires caractéristiques de la carcinogenèse des tumeurs séreuses comprennent la mutation de la TP53, tandis que les adénocarcinomes endométrioïdes sont associés à des mutations du PTEN.

L'immunomarquage de p53 peut aider au diagnostic différentiel entre le carcinome endométrioïde et le carcinome séreux, mais 30% environ des carcinomes endométrioïdes de grade 3 présentent un immunomarquage p53 (295).

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

Il n'est pas recommandé d'utiliser p53 seul lorsque le diagnostic différentiel inclut un carcinome endométrioïde séreux versus un carcinome de haut grade, car cela n'est pas utile dans ce contexte (292) Dans les carcinomes endométrioïdes de bas grade (grades FIGO 1 ou 2), l'expression anormale de p53 est rarement présente (292) Cependant, il est relativement rare qu'il existe un problème à distinguer le carcinome endométrioïde de bas grade (c.-à-d. de grade 1 ou 2) du carcinome séreux (301)

La coloration immunohistochimique de p53 doit être rapportée comme étant anormale (mutée) ou de type sauvage.

Une coloration anormale de p53 se produit lorsqu'il existe une forte coloration nucléaire dans la totalité (ou presque) de la tumeur ou une perte complète de la coloration.

La coloration Wild type p53 est faible et inégale

Un troisième motif d'immunomarquage p53 anormal, associé à des mutations ayant un impact sur le domaine de translocation nucléaire de la protéine, est une coloration cytoplasmique modérée à intense sans coloration nucléaire forte, mais ce motif est rare (296)

Parfois, il peut y avoir une coloration hétérogène pour p53, avec différents clones présentant des schémas de coloration différents Les carcinomes à cellules claires et les carcinomes non différenciés ou dédifférenciés sont généralement du type sauvage p53.

Dans les carcinomes séreux, p53 est muté et présente une coloration diffuse intense dans 80 à 90% des tumeurs et une absence complète de coloration dans 10% des tumeurs (302)

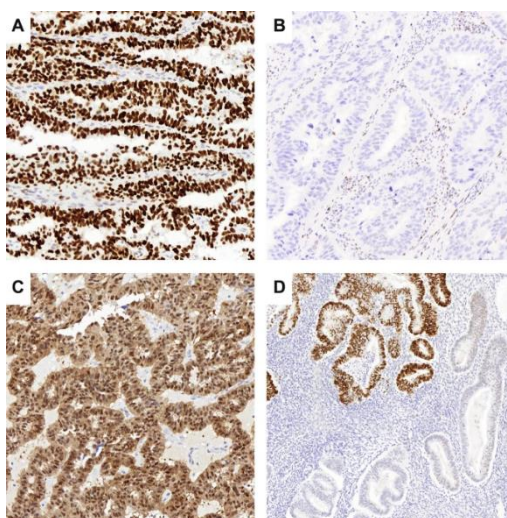


Figure 48 : Exemples représentatifs de schémas de coloration immunohistochimique anormaux du p53 (299) :

A : coloration p53 mutante, forte et diffuse (schéma de surexpression). **B :** Coloration p53 mutante, nulle (perte du schéma d'expression – notez la coloration positive des cellules bénignes, qui sert de contrôle interne). **C :** Coloration p53 de type sauvage, faible et inégale. **D :** Coloration hétérogène de p53, avec surexpression et perte d'expression. Ce modèle est rencontré rarement.

3.8. Les récepteurs d'œstrogène et de progestérone :

En physiologie, l'expression accrue d'ER α se produit lors de la phase proliférative du cycle menstruel. Elle régule positivement la prolifération, la migration et l'angiogenèse des cellules, et inhibe leur apoptose [303]. Dans les premiers stades du cancer de l'endomètre (CE), une expression accrue d'ER α a été observée.

ER α et ER β peuvent agir de manière antagoniste : ER α favorise la croissance cellulaire, tandis que ER β stimule la progression du cycle cellulaire et l'expression des gènes responsables de l'apoptose [304].

Les récepteurs aux œstrogènes sont exprimés dans plus de 95% des carcinomes endométrioïdes de bas grade (305) Cependant, les cancers de l'endomètre de type 3 peuvent manquer d'expression (15–50%) (306).

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

Auparavant, on pensait que le marquage du récepteur à l'œstrogène était généralement négatif dans les carcinomes séreux ; cependant, avec des protocoles d'immunocoloration plus sensibles, plus de la moitié des carcinomes séreux peuvent montrer une positivité (307).

Les carcinomes à cellules claires et les carcinomes non différenciés ou dédifférenciés sont généralement négatifs pour le récepteur à l'œstrogène (305, 308)

Le rôle du récepteur de progestérone (PgR) dans la cancérogenèse n'est pas aussi clair. Wilson et al. Suggèrent que l'expression du PgR pourrait être indiquée par ARID1A et une régulation négative accompagnée d'une médiation EZH2 [309]. De plus, la méthylation de l'ADN peut influencer la régulation du PgR [310]. Il a été prouvé que l'isoforme PgR-A est capable de bloquer l'activité transcriptionnelle des ER [311].

Il est probable que la perte d'expression du PgR soit une conséquence de la transformation cancéreuse. Une expression plus faible du PgR est liée à une augmentation de l'abondance relative des récepteurs aux œstrogènes, qui favorisent la prolifération.

Markowska et al. ont obtenu des résultats similaires, avec une expression plus élevée de PgR dans les CE de type I que dans les CE de type II [312].

La régulation négative de l'expression de PgR dans les CE de type séreux pourrait être liée à des modifications du noyau cellulaire. Le noyau des CE de type endométrioïde, comparé à celui des CE de type séreux, est modérément atypique, et une métaplasie peut parfois être observée [313]. Le noyau des CE de type séreux est clairement atypique et est souvent pléomorphe, hyperchrome et comprend des macro-nucléoles [314, 315].

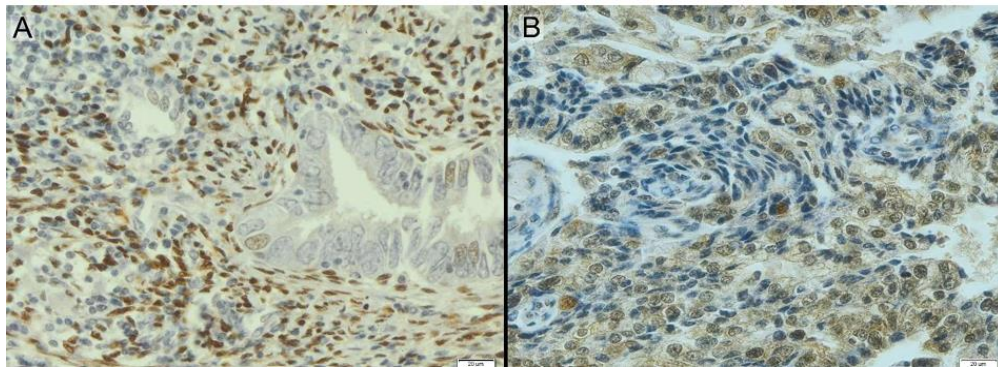


Figure 49 : Endomètre avec diagnostic positif d'adénocarcinome, marqué par immunohistochimie pour A : PgR et B : ERβ

3.9. Autres marqueurs :

L'immunohistochimie peut être utilisée dans le diagnostic du type histologique du cancer de l'endomètre, cependant, aucun marqueur n'est complètement sensible ou spécifique pour un type histologique donné (308)

Le manque d'expression des gènes de réparation des mésappariements a été suggéré comme preuve contre le diagnostic du carcinome séreux. Les protéines HER2, claudine 3 et 4, FOLR-1, HMGA-2, cycline E, IMP2 et IMP3 proposées dans le diagnostic différentiel entre les carcinomes endométrioïdes et séreux sont différentes, mais aucune d'entre elles n'a montré une sensibilité et une spécificité satisfaisantes.

Le p53 est l'immunomarqueur le plus largement validé pour les carcinomes séreux versus endométrioïde, mais, comme indiqué précédemment, est limité en ce que l'expression anormale de p53 est observée dans une minorité significative de carcinomes endométrioïdes de haut grade.

Des panels d'immunomarqueurs ont été recommandés et ont démontré qu'ils amélioreraient l'accord entre observateurs sur le diagnostic du type histologique, mais il n'y a pas d'accord sur la meilleure composition d'un tel panel et sur la manière de traiter les cas où les résultats des taches individuelles du panel ne sont pas cohérents (308,309) Les protéines les plus fréquemment incluses dans ces panels sont p53, p16 et PTEN (351)

4. Biologie moléculaire :

Pendant des décennies, la stratification du risque du CE était limitée par l'évaluation de caractéristiques histopathologiques telles que la gradation, l'histotype, la profondeur de l'invasion myométriale et l'atteinte de structures contiguës comme le col de l'utérus et ses annexes. Heureusement, en 2013, le réseau de recherche The Cancer Genome Atlas (TCGA) a dépassé les limites de la classification du CE en intégrant la caractérisation moléculaire.

En 2013, The Cancer Genome Atlas (TCGA) a identifié quatre sous-types moléculaires de CE de haut grade : POLEmut, MMRd, P53abn et aucun profil moléculaire spécifique (NSMP), selon l'architecture génétique [352, 353]. Cette étude a montré que la classification moléculaire était plus précise que la classification histologique seule dans les CE, compte tenu de leur hétérogénéité morphologique [27]. Cette nouvelle étude a servi de base à d'autres études démontrant des données pronostiques basées sur les sous-types moléculaires, finalement inclus dans la classification révisée de la FIGO.

Le cancer de l'endomètre a d'ailleurs été le tout premier cancer gynécologique étudié par le groupe TCGA [354].

L'équipe du TCGA a également décrit les gènes les plus fréquemment mutés dans le cancer de l'utérus, notamment PTEN, CTNNB1, PIK3CA et KRAS, ainsi que la charge de mutation et d'altération du nombre de copies somatiques des autres types histologiques de la maladie, par exemple le carcinome séreux de l'utérus.

Les recommandations ESGO/ESTRO/ESP intègrent la classification moléculaire TCGA à la pratique clinique en utilisant des méthodes plus abordables, tout en fournissant un cadre pour la stratification du risque et la prise en charge des carcinomes de l'endomètre. (355)

4.1. POLE mutation :

Les CE ultra mutées POLE/mutées POLE sont un sous-type de CE caractérisé par des mutations du domaine exonucléase du gène de l'ADN polymérase epsilon (POLE). Ces mutations entraînent un taux de mutation somatique ultra-élevé, l'un des plus élevés parmi les tumeurs humaines [356].

Selon le projet TCGA, les CE ultra mutées POLE représentent environ 7 à 12 % des cancers de l'endomètre et sont majoritairement d'histologie endométrioïde [357]. Ces tumeurs sont souvent de haut grade et présentent une infiltration lymphocytaire importante, signe d'une forte réponse immunitaire [358].

Malgré leur aspect de haut grade, ces tumeurs sont associées à un pronostic favorable. Les patientes atteintes de tumeurs ultra mutées POLE présentent généralement d'excellents résultats, avec des taux de récurrence significativement plus faibles et une survie globale plus élevée que les autres sous-types moléculaires de cancer de l'endomètre [358].

Des études récentes montrent une infiltration accrue de lymphocytes T cytotoxiques et une régulation positive des gènes de réponse immunitaire dans les tumeurs mutantes POLE, il est raisonnable d'émettre l'hypothèse que ces tumeurs pourraient bénéficier d'une immunothérapie. [359].

4.2. Déficience de réparation des mésappariements MMRd :

Le système MMR est l'une des voies de réparation de l'ADN responsable de la reconnaissance et de la réparation des insertions, des délétions et des incorporations erronées de bases pouvant survenir lors de la réplication de l'ADN. Une déficience du système MMR entraîne l'accumulation de mésappariements de l'ADN dans des séquences répétitives appelées microsatellites.

Les carcinomes de l'endomètre dMMR représentent environ 30 % des cancers de l'endomètre et sont associés à un pronostic intermédiaire [360].

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

Le système MMR implique généralement des protéines telles que MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2. Les déficits de ces protéines peuvent être détectés par immunohistochimie, qui est devenue la méthode diagnostique standard pour l'identification du dMMR.

La cause la plus fréquente de déficit en MMR dans les CE sporadiques est l'hyperméthylation du promoteur MLH1, qui inhibe le gène MLH1.

Les patientes présentant une hyperméthylation du promoteur MLH1 ont tendance à être plus âgés, plus obèses et à présenter une maladie plus avancée au moment du diagnostic que ceux présentant des mutations germinales ou somatiques du gène MMR. (361)

Comme discuté pour le cancer de l'endomètre POLE mut, les cancers de l'endomètre déficients en MMR avec une morphologie et/ou un immunophénotype sévère sont considérés comme des carcinomes endométrioïdes. (362, 313)

En effet dans les cancers de l'endomètre précoces de bas grade, généralement de bon pronostic, le MMRd apparaît comme un facteur de risque de récurrence. (363)

Dans les cancers de haut grade, qui se caractérisent par un pronostic intermédiaire entre les Carcinome endométrioïdes de bas grade et les carcinomes non endométrioïdes, le MMRd est associé à un pronostic intermédiaire. (364, 365)

Dans les carcinomes non endométrioïdes, de mauvais pronostic, le MMRd est un facteur pronostique favorable (362, 354, 366).

Ceci suggère la possibilité de considérer le groupe MMRd comme un groupe à risque intermédiaire quel que soit l'histotype.

Après l'exclusion des tumeurs ultramutées et hypermutées, le TCGA a subdivisé les cancers de l'endomètre à faible charge mutationnelle en deux groupes en fonction de la variation du nombre de copies somatiques : « Nombre de copies – élevé » et « nombre de copies – faible ».

4.3. Groupe nombre de copies élevé p53–Anormal (p53–abn) :

Le groupe nombre de copies élevé était caractérisé par une fréquence élevée de mutations TP53 (85 %) et de morphologie séreuse (73,3 %) et a donc été défini comme le « groupe séreux ». (367)

Les mutations couramment observées dans les tumeurs à nombre élevé de copies comprennent celles de TP53 (92%), PIK3CA (47%), PTEN (10%). (367)

Ce groupe représente le cancer de l'endomètre prototypique de « type II » car elle est associée à un âge plus avancé, à une morphologie non endométrioïde, à un stade avancé et à un mauvais pronostic. (367, 368, 369, 299)

La présence d'un modèle anormal de p53 sous-clonal est souvent associée à un déficit en MMR ou à une mutation POLE (370) ; en présence de ces signatures, les anomalies de p53 n'ont aucune valeur pronostique.

Les tumeurs anormales P53 sont généralement de haut grade et présentent une atypie nucléaire frappante (371) ; En fait, une signature anormale de p53 est de loin plus fréquente dans les Carcinomes endométrioïdes de l'endomètre de haut grade que dans les CEE de bas grade (21,3 % contre 4,7 %). (29)

Ces tumeurs se présentent souvent à des stades avancés et sont associées à un comportement clinique agressif, notamment des taux de récurrence plus élevés et une survie sans maladie réduite.

Les recommandations du NCCN soulignent que les CE anormaux de p53 nécessitent un traitement multimodal, incluant presque toujours une chimiothérapie, en raison de leur nature agressive [372].

4.4. Groupe nombre de copies faible NSMP :

Le carcinome de l'endomètre à faible nombre de copies (CNL)/ « sans profil moléculaire spécifique » (NSMP) est un sous-type moléculaire de cancer de l'endomètre caractérisé par une stabilité des microsatellites et un pronostic intermédiaire.

Le NSMP se caractérise par l'absence d'altérations significatives du nombre de copies et ne présente pas la charge mutationnelle élevée observée dans les tumeurs mutées POLE ni les modifications importantes du nombre de copies observées dans les tumeurs anormales pour p53. Le groupe NSMP est le groupe TCGA le plus fréquent (~40 % des cas) à pronostic intermédiaire, et est similaire au groupe MMRd. (367)

La grande majorité (84,4 %) des Cancers de l'endomètre du NSMP sont des tumeurs endométrioïdes de bas grade, le groupe NSMP peut être trouvé dans presque tous les histotypes, représentant tous les cancers de l'endomètre de type mésonephrique (100 %)

Le pronostic des patientes atteintes d'un carcinome de l'endomètre est généralement intermédiaire, se situant entre le pronostic favorable des tumeurs ultramutées POLE et le pronostic défavorable des tumeurs CNH [373].

Les carcinomes de l'endomètre CNL sont généralement associés à des mutations de gènes tels que PTEN, PIK3CA et CTNNB1.

Les mutations du gène CTNNB1, en particulier celles situées dans l'exon 3 du gène CTNNB1 codant pour la β -caténine, sont apparues comme des facteurs importants influençant les caractéristiques clinicopathologiques et les résultats pronostiques du carcinome de l'endomètre.

Bien que plus fréquentes dans les tumeurs de bas grade et à un stade précoce, les tumeurs mutées du gène CTNNB1 présentent paradoxalement un risque de récurrence plus élevé que leurs homologues de type sauvage.

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

Une méta-analyse a démontré que les mutations du gène CTNNB1 augmentent significativement le risque de récurrence tumorale et sont corrélées à une survie sans maladie plus faible chez les patientes ne présentant pas de profil moléculaire spécifique (NSMP) (374)

Tableau XVII : Caractéristiques clinico-pathologiques et moléculaires des sous-groupes moléculaires TCGA. (367)

Tableau 1 Description des différents sous-types de cancer de l'endomètre.				
	ADN polymérase epsilon (POLE) ultramutée	Défaut du système MMR	P53 muté	Profil moléculaire non spécifique (NSMP)
Prévalence	5–15 %	25–30 %	5–15 %	30–40 %
Profil clinique	Âge plus jeune	Syndrome de Lynch	Stades évolués au moment du diagnostic	Indices de masse corporelle plus élevés
Profil histologique	Souvent haut grade Infiltrat lymphocytaire important	Souvent haut grade Infiltrat lymphocytaire important Emboles vasculaires Mucineux	Haut grade Atypies prononcées Pas seulement les séreux	Bas grade
Pronostic	Excellent, indépendamment du stade	Intermédiaire (dépend du stade)	Mauvais (indépendamment du stade)	Intermédiaire (dépend du stade)
Perspectives de traitements	Désescalade	Immunothérapie	Inhibiteurs de la poly(ADP-ribose) polymérase	Piste antihormonale

MMR : mismatch repair.

La classification moléculaire a offert la possibilité d'améliorer la stratification et la gestion des risques du cancer de l'endomètre. Le regroupement des cancers de l'endomètre en fonction des signatures moléculaires peut aider à réduire la variabilité inter- et intraobservateur dans l'attribution des grades et des histotypes, en particulier pour les cancers de l'endomètre morphologiquement hétérogènes et ambigus.

De plus, des possibilités thérapeutiques spécifiques peuvent être trouvées dans chaque groupe moléculaire. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour résoudre les problèmes qui existent encore, tels que la substratification du groupe NSMP, la valeur pronostique des variables clinicopathologiques dans les EC déficients en MMR et la manière de traiter les EC mutants POLE avancés.

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

Dans notre série, seulement 11 cas, soit 6,9 %, dont le groupe copy-number high (p53 anormal), identifié chez toutes ces patientes (100 %).

VI. Stadification des cancers de l'endomètre :

La dernière révision de la classification FIGO inclut des critères histopathologiques et moléculaires pour la classification et la sous-classification des lésions, basés sur les données récentes des recommandations ESGO/ESTRO/ESP et les critères de l'OMS [37]. Cela permet de définir plus précisément les groupes pronostiques permettant d'orienter la prise en charge appropriée de la maladie

Tableau XVIII : Stadification FIGO du cancer de l'endomètre en 2023 (37)

Stages	Description
Stage I	Confined to uterine corpus and ovary ^a
IA	Disease limited to the endometrium OR non-aggressive histological type, with < 50% myometrial involvement, no focal LVSI ^b , or good disease prognosis.
IA1	Non-aggressive histological type limited to an endometrial polyp or confined to endometrium.
IA2	Non-aggressive histological type with < 50% myometrial involvement with no to focal LVSI ^b .
IA3	Low-grade endometrioid carcinomas limited to uterus or ovary ^a .
IB	Non-aggressive histological type with > 50% myometrial invasion, and no to focal LVSI ^b .
IC	Aggressive histological subtype limited to a polyp or confined to endometrium.
Stage II	Invasion of cervical stroma with no extrauterine extension, or substantial LVSI ^b , or aggressive histological type with any myometrial invasion.
IIA	Non-aggressive histological type with invasion of cervical stroma.
IIIB	Non-aggressive histological type with substantial LVSI ^b .
IIC	Aggressive histological subtype with any myometrial involvement.
Stage III	Local and/or regional metastasis of any histological subtype.
IIIA	Invasion of uterine serosa, adnexa, or both.
IIIA1	Spread to ovary or fallopian tube (excluding lesions that meet stage IA3 criteria ^a).
IIIA2	Spread to uterine subserosa or through uterine serosa.
IIIB	Metastasis or direct spread to the vaginal canal and/or parametria or pelvic peritoneum.
IIIB1	Metastasis or direct spread to the vaginal canal and/or parametria.
IIIB2	Metastasis to pelvic peritoneum.
IIC	Metastasis to pelvic and/or para-aortic lymph nodes.
IIC1	Metastasis to pelvic lymph nodes.
IIC1i	Micrometastasis to pelvic lymph nodes.
IIC1ii	Macrometastasis to pelvic lymph nodes.
IIC2	Metastasis to para-aortic lymph nodes up to the renal vessels, and/or pelvic lymph node metastasis.
IIC2i	Micrometastasis to para-aortic lymph nodes up to the renal vessels, and/or pelvic lymph node metastasis.
IIC2ii	Macrometastasis to para-aortic lymph nodes up to the renal vessels, and/or pelvic lymph node metastasis.
Stage IV	Spread to the bladder mucosa and/or intestinal mucosa and/or distant metastasis.
IVA	Spread to the bladder mucosa and/or intestinal mucosa.
IVB	Abdominal peritoneal metastasis beyond the pelvic peritoneum,
IVC	Distant metastasis, included metastasis to any extra-abdominal or intra-abdominal lymph nodes superior to the renal vessels, lungs, liver, brain, or bone.

1. Stade I :

Lors de la révision FIGO de 2009, les lésions de stade I étaient limitées au corps de l'utérus avec une profondeur d'invasion inférieure ou supérieure à 50 %, respectivement IA et IB. Lors de la révision de 2023, l'agressivité histologique du carcinome de l'endomètre différencie la classification. Le tableau XIX compare les révisions FIGO de 2009 et 2023 pour le stade I. Les tumeurs histologiques non agressives sont composées de carcinomes endométrioïdes de bas grade (CEC).

Par ailleurs, les types plus agressifs sont constitués de carcinomes séreux (SC), de carcinomes à cellules claires (CCC), de carcinomes mixtes (MC), de carcinomes indifférenciés (UC), de carcinosarcomes (CS), de carcinomes mésonéphrotiques et de carcinomes gastro-intestinaux muqueux [375].

Tableau XIX Comparaison de la stadification FIGO pour le stade I.

	2009	2023
Stage IA	<50% invasion of the myometrium or no invasion	Limited to endometrium with no or focal LVSI IA1 Non-aggressive, limited to polyp or endometrium IA2 Non-aggressive, involving less than ½ of myometrium with or without focal LVSI IA3 Low-grade endometrioid carcinoma limited to the uterus and ovary
Stage IB	Invasion of >50% of the myometrium	IB Non-aggressive, with invasion of more than ½ of the myometrium with or without focal LVSI
Stage IC		IC Aggressive type limited to a polyp or confined to the endometrium

Cependant, ils peuvent être subdivisés en fonction de l'atteinte du myomètre et de l'espace lymphovasculaire (ILVG). L'atteinte de l'espace lymphovasculaire est classée comme nulle et focale (< 5 vaisseaux). Une lésion limitée à un polype ou à l'intérieur de l'endomètre est considérée comme stade IA1.

Moins de 50 % du myomètre, sans IVG focale, correspond au stade IA2 (figure 50). Le stade IA3 a été ajouté et est utilisé lorsque les carcinomes de l'endomètre de bas grade sont limités à l'utérus et à l'ovaire, sans envahissement de la capsule ovarienne. Plus de 50 % de l'atteinte myométriale par une tumeur de bas grade est classée IB (figure 51).

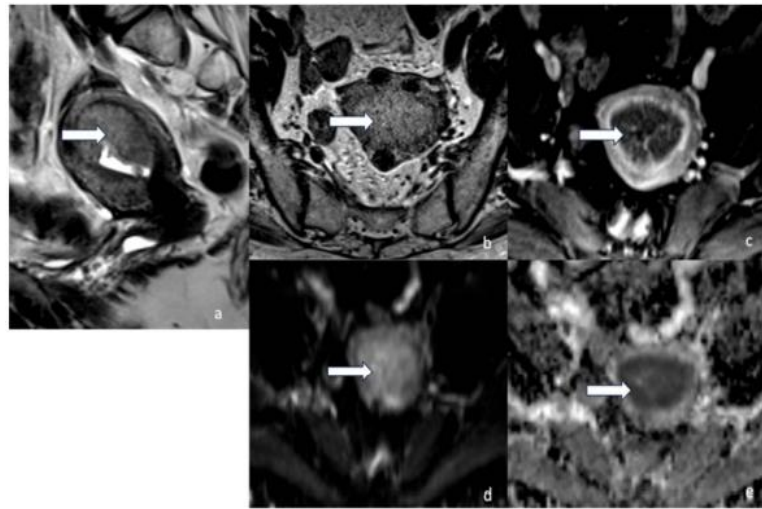


Figure 50 : Stade IA2. Une patiente de 53 ans atteinte d'un carcinome endométriode de bas grade présente, sur les séquences IRM sagittales : T2 (a), axiales T2 (b), axiales T1 après injection de contraste (c), (d) DWI et (e) ADC, une masse mal délimitée hypo-intense dans la cavité endométriale (flèche) avec diffusion restreinte ; cette masse occupe moins de 50 % du myomètre. Le carcinome endométriode de bas grade est un type histologique non agressif et, lorsqu'il affecte moins de la moitié du myomètre, il est classé au stade IA2.

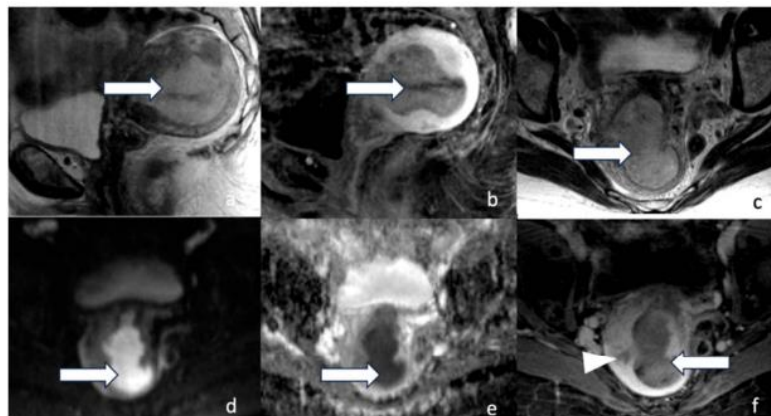


Figure 51 : Stade IB. Patiente de 58 ans présentant un carcinome endométriode de bas grade. Les images IRM, en coupes sagittales T2 (a), T1 après injection de contraste (b), axiales T2 (c), DWI (d), ADC (e) et axiales T1 après injection de contraste (f), ont révélé une masse hypo-intense de 5,3 cm (flèche) au sein de l'endomètre, envahissant plus de 50 % du myomètre (tête de flèche). Le carcinome endométriode de bas grade est un type histologique non agressif. Lorsqu'il envahit la moitié ou plus du myomètre et qu'il n'y a pas d'envahissement lymphovasculaire, il est classé au stade IB.

Toute tumeur histologiquement agressive ou CE de haut grade confiné à l'endomètre ou à un polype est classé au stade IC (figure 52).

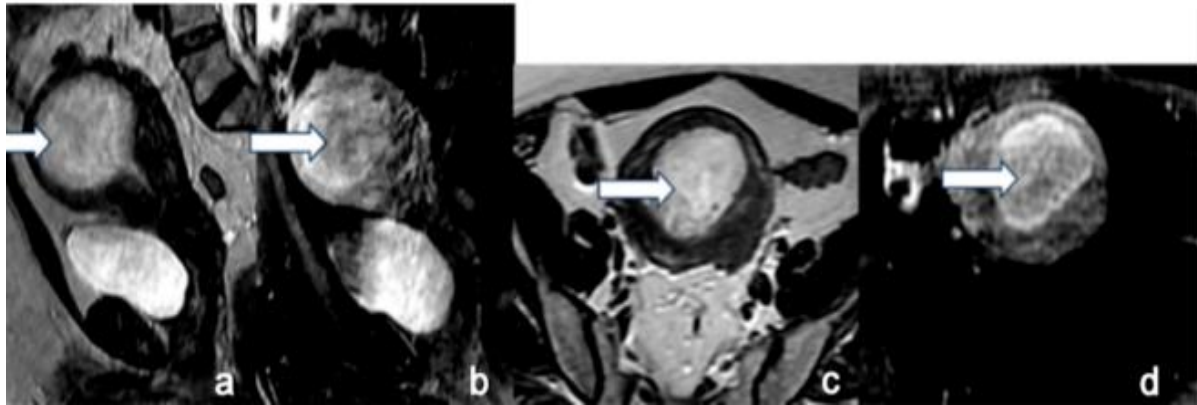


Figure 52 : Stade IC. Patiente de 45 ans atteinte d'un carcinome séreux de l'utérus. Les images IRM en coupes sagittales T2 (a), sagittales T1 après injection de produit de contraste (b), axiales T2 (c) et axiales T1 après injection de produit de contraste (d) montrent une volumineuse masse endométriale expansive (flèche blanche) sans invasion du myomètre. Ces observations ont été confirmées par l'examen histologique de la pièce d'hystérectomie. Le carcinome séreux de l'utérus est un type histologique agressif et, lorsqu'il est limité à l'endomètre, il est classé au stade IC.

2. Stade II :

La classification FIGO 2009 a déterminé que le stade II correspond à une invasion du stroma cervical sans extension au-delà de l'utérus. La classification récemment révisée a déterminé qu'une invasion au niveau ou plus profond d'une crypte endocervicale bénigne avec extension extra-utérine correspond au stade IIA, qu'une LVSI importante correspond au stade IIB, tandis que l'invasion de tumeurs histologiquement agressives impliquant le myomètre correspond au stade IIC. Le tableau XX met en évidence les différences entre la classification FIGO 2009 et la classification FIGO 2023.

Tableau XX : Comparaison des stades FIGO pour le stade II

2009		2023
Stage II	Tumor invading the cervical stroma but within the uterus	Invasion of cervix with extrauterine extension and extensive LVSI OR aggressive type with myometrial invasion IIA Non-aggressive type with invasion of cervix stroma IIB Substantial LVSI of non-aggressive type IIC Aggressive type with any myometrial involvement

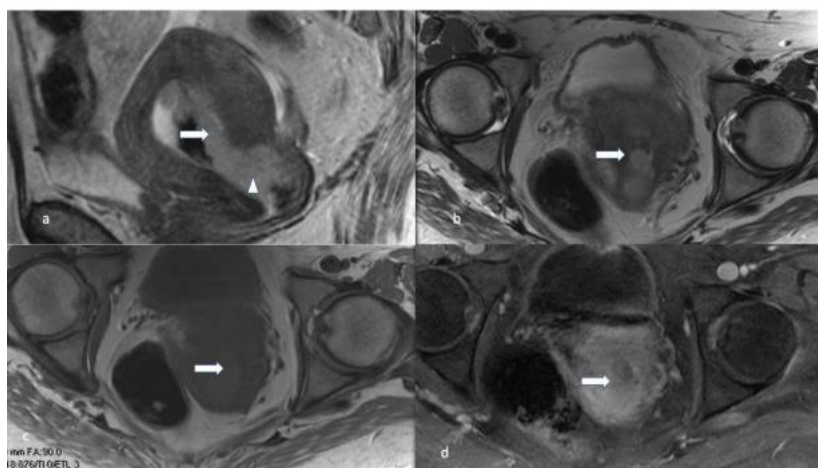


Figure 53 : Stade IIA. Patiente de 55 ans présentant un carcinome endométroïde de bas grade. Les images IRM en coupes sagittales T2 (a), axiales T2 (b), T1 pré-contraste (c) et T1 post-contraste (d) montrent une volumineuse masse endométriale (flèche blanche) mesurant 3,0 × 1,8 cm et infiltrant moins de 50 % du myomètre. La masse s'étend dans le canal endocervical (pointe de flèche) et envahit le col utérin. L'invasion du stroma cervical par ce sous-type histologique non agressif est classée au stade IIA.

3. Stade III :

Pour la FIGO 2009, invasion de structures extérieures à l'utérus sans propagation au muqueuse interne du rectum ou de la vessie est classée dans la catégorie III. L'invasion de la séreuse de l'utérus, ses annexes ou les deux étaient considérés comme IIIA, et l'extension paramétrique était IIIB. Les lésions de stade IIIC ont été subdivisées en fonction de l'atteinte ganglionnaire pelvienne (IIIC1) et atteinte des ganglions lymphatiques para-aortiques (IIIC2).

Avec la nouvelle révision de 2023, le stade III est subdivisé en fonction de la propagation de la tumeur dans le bassin. L'invasion de la séreuse de l'utérus, des annexes, ou des deux, est classée IIIA.

Tableau XXI : Comparaison des stades FIGO pour le stade III

	2009	2023
Stage III	Tumor spread locally or regionally, extrauterine disease present	Aggressive or non-aggressive extrauterine disease
Stage IIIA	Invasion of adnexa or uterine serosa	IIIA1 Spread to ovary or fallopian tube IIIA2 Spread to uterine subserosa or through uterine serosa
Stage IIIB	Invasion of parametrium and/or vagina	Metastasis to vagina and/or parametria or pelvic peritoneum IIIB1 Direct spread to vagina or parametria IIIB2 Metastasis to pelvic peritoneum
Stage IIIC	Invasion of pelvic and/or para-aortic lymph nodes IIIC1 Metastasis to pelvic lymph nodes IIIC2 Metastasis to para-aortic lymph nodes w/ or w/o spread to pelvic lymph nodes	Metastasis to pelvic or para-aortic lymph nodes or both IIIC1 Metastasis to pelvic lymph nodes IIIC1i Micrometastasis IIIC1ii Macrometastasis IIIC2 Metastasis to para-aortic lymph nodes w/ or w/o spread to pelvic lymph nodes IIIC2i Micrometastasis IIIC2ii Macrometastasis

Le stade IIIB inclut désormais l'atteinte vaginale, paramétriale ou pelvi-péritonéale. Le stade IIIC est subdivisé en fonction de l'atteinte ganglionnaire pelvienne (IIIC1) et de l'atteinte ganglionnaire para-aortique (IIIC2).

Le stade IIIC peut être subdivisé en fonction des micro- et macro-métastases. Les micro-métastases sont définies comme des lésions de 0,2 à 2 mm et/ou de plus de 200 cellules, tandis que les macro-métastases sont supérieures à 2 mm. Les micro-métastases sont notées « i » et les macro-métastases « ii ».

4. Stade IV :

Dans la classification FIGO 2009, l'invasion tumorale d'organes extra-utérins ou les signes d'imagerie de métastases ou de lésions sont classés en stade IVA ou IVB. La classification FIGO récente propose un sous-stade supplémentaire. Le stade IVA correspond à l'invasion de la muqueuse vésicale ou intestinale, tandis que les métastases abdomino-péritonéales au-delà du pelvis correspondent au stade IVB. Enfin, le stade IVC est utilisé lorsque des métastases à distance sont identifiées. Ces mises à jour sont présentées dans le tableau XXIII.

Tableau XXII : Comparaison des stades FIGO pour le stade IV

	2009	2023
Stage IV	Rectal or bladder involvement and/or distant metastasis present	Invasion of cervix with extrauterine extension and extensive LVSI OR aggressive type with myometrial invasion
Stage IVA	IVA Invasion of bladder or rectum	IVA Invasion of bladder and/or bowel mucosa
Stage IVB	IVB Invasion of other organs and/or lymph nodes	IVB Abdominal peritoneal metastasis
Stage IVC		IVC Metastasis to extra- or intra-abdominal lymph nodes or organs

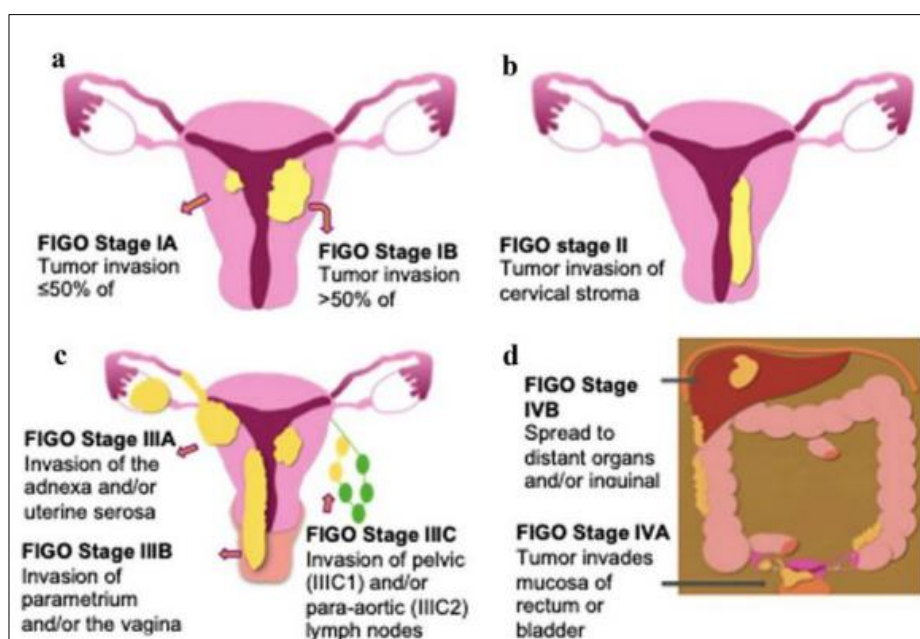


Figure 54 : Système de stadification FIGO illustré pour le cancer de l'endomètre.

Dans notre série, la répartition des patientes selon la classification FIGO 2009 montre une prédominance des stades précoces, avec le stade I représentant près de la moitié des cas (44,69 %), principalement aux sous-stades IA et IB. Le stade II reste peu fréquent (6,1 %). En revanche, une proportion importante de patientes est diagnostiquée à un stade avancé : les stades III et IV représentent respectivement 27,28 % et 21,97 %, avec une forte représentation des stades IIIC et IVB.

❖ **Corrélation radio-pathologique :**

L'imagerie préopératoire est un élément essentiel pour définir un stade présumé de la FIGO (basé sur les résultats de l'imagerie) guidant le traitement chirurgical primaire en plus d'autres biomarqueurs. (377)

Les performances diagnostiques des méthodes d'imagerie préopératoire pour l'identification de l'invasion myométriale profonde, de l'invasion du stroma cervical et des maladies extra-utérines, y compris les métastases des ganglions lymphatiques préopératoires, sont essentielles pour guider en toute sécurité une approche chirurgicale adaptée afin d'éviter des interventions invasives inutiles chez les patients à faible risque. (377)

Pour la stadification préopératoire, l'imagerie par échographie transvaginale (TVU) et / ou imagerie par résonance magnétique (IRM) sont utiles pour évaluer l'étendue locale de la tumeur, alors que la tomographie par émission de positrons (TEP-CT) et / ou la tomodensitométrie (CT) servent à évaluer les métastases à distance. (378)

L'imagerie préopératoire peut identifier une invasion myométriale profonde, une atteinte du stroma cervical, des métastases ganglionnaires pelviennes et / ou paraaortiques, ainsi qu'une propagation à distance, avec des limitations rapportées en précision et en reproductibilité. (378)

L'imagerie peut potentiellement évaluer les métastases ganglionnaires chez ces patientes. L'IRM présente une sensibilité de 44 % et une spécificité de 98 % pour la détection des ganglions lymphatiques. Par conséquent, de nouvelles alternatives sont nécessaires pour évaluer ces patients. Les modalités les plus récentes montrant des résultats prometteurs sont l'imagerie pondérée en diffusion, la TEP/TDM et l'IRM à l'oxyde de fer supermagnétique ultra-fin [429].


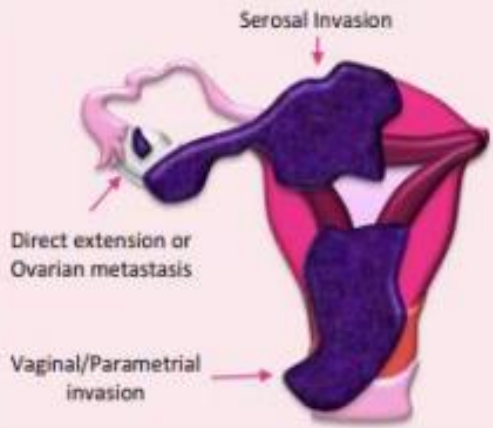
L'IRM est d'un grand intérêt dans la présomption du stade tumoral, puisqu'elle permet l'étude de l'invasion myométriale, ainsi que du stroma cervical, de la séreuse utérine, du vagin et des tissus paramétriaux. Ceci est d'un grand intérêt pour la mise en place d'une stratégie thérapeutique avant les résultats anatomopathologiques définitifs.

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

L'imagerie peut faciliter l'évaluation de l'invasion myométriale des CE et leur confinement à l'endomètre par IRM-DCE. Cela profite aux patientes plus jeunes en permettant de préserver leur fertilité, d'éviter la chirurgie et de débiter un traitement progestatif si la tumeur est caractérisée comme étant de bas grade, comme celles de stade IA.

Chez les patientes âgées, l'imagerie peut réduire les taux de morbidité et de mortalité en détectant les métastases ganglionnaires et en évitant la chirurgie si elles ne sont pas visibles à l'imagerie. En raison des effets indésirables possibles de l'hormonothérapie, les patients et leurs professionnels de santé doivent évaluer les risques et les bénéfices [432].

Tableau XXIII : Classification FIGO avec corrélation IRM radio-pathologique (376)

	FIGO	FEATURES
C L I N I C		<p>CLINICAL: Key clinical Information prior to MRI</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient age - Histologic type and grade
	M R I	<p>MRI: Myometrial Invasion</p> <ul style="list-style-type: none"> - IA < 50% of myometrial thickness - IB ≥ 50% of myometrial thickness <p>To determine the depth of myometrial invasion (MI), first, a line is drawn parallel to the presumed inner edge of the myometrium. Then, two perpendicular lines are drawn: one measures the thickness of the entire myometrium, the other measures the maximum tumor extent into the myometrium. The ratio of the lengths equals the depth of myometrial invasion.</p>
C R I T I C A L	II	<p>Critical: Cervical Stroma Invasion Tumor invades the cervical stroma but does not extend beyond the uterus</p>
		
T E	<p>T: Tumor E: Extension</p> <ul style="list-style-type: none"> - MRI FIGO IIIA: Serosal invasion - MRI FIGO IIIB: Vaginal/Parametrial invasion - MRI FIGO IVA: Bladder/Rectal mucosal invasion 	<p>Serosal Invasion</p> 
A	<p>A: Adnexa</p> <ul style="list-style-type: none"> - MRI FIGO IIIA 	
M	<p>M: Metastatic lymph nodes or distant metastases</p> <ul style="list-style-type: none"> - MRI FIGO IIIA <ul style="list-style-type: none"> > MRI FIGO IIIC1 : Pelvic Lymph Node Involvement > MRI FIGO IIIC2 : Para-aortic Lymph Node Involvement - MRI FIGO IVB : Distant metastases including peritoneal implants, visceral organ metastases, and lymph node metastases beyond pelvis and para-aortic regions 	
III C		
IV B		

VII. Définition des groupes à risque :

Plus récemment, les recommandations mises à jour par l'ESGO-ESTRO-ESP (2023) et la classification FIGO 2023 ont profondément remodelé la stratification des risques, en intégrant systématiquement le profil moléculaire de la tumeur. Cette approche intégrée a permis de définir des groupes pronostiques plus précis que la classification histoclinique seule. (449)

1. Groupe à faible risque :

Le risque faible comprend quatre catégories. Premièrement, les stades IA moléculaires (m ; IA1, IA2 ou IA3) : carcinome de l'endomètre de bas grade et positif aux récepteurs d'œstrogènes, porteur d'une mutation POLE, d'un déficit du système MMR ou d'un déficit du système NSMP. Deuxièmement, le stade IBm : carcinome de l'endomètre porteur d'une mutation POLE. Troisièmement, le stade ICm : carcinome de l'endomètre porteur d'une mutation POLE ou d'un déficit du système MMR. Quatrièmement, les stades IIm (IIA, IIB ou IIC) : carcinome de l'endomètre porteur d'une mutation POLE. (Figure 55)

2. Groupe à risque intermédiaire :

Le risque intermédiaire comprend trois catégories ; Premièrement, le carcinome de l'endomètre de stade IBm MMRd ou NSMP de bas grade et positif aux récepteurs d'œstrogènes. Deuxièmement, le carcinome de l'endomètre de stade IIAm NSMP de bas grade et positif aux récepteurs d'œstrogènes. Troisièmement, le carcinome de l'endomètre de stade IICm MMRd avec myo-invasion (quelle que soit

La profondeur de l'invasion du myomètre), sans invasion du stroma cervical et sans invasion lymphovasculaire importante. (Figure 55)

3. Groupe à risque intermédiaire-élevé :

Le risque intermédiaire-élevé comprend trois catégories. Premièrement, le carcinome de l'endomètre de stade IIAm MMRd. Deuxièmement, le carcinome de l'endomètre de stade IIBm MMRd, ou NSMP de bas grade et positif aux récepteurs d'œstrogènes. Troisièmement, le carcinome de l'endomètre de stade IICm MMRd avec envahissement cervical (indépendamment de l'envahissement lymphovasculaire) ou avec envahissement lymphovasculaire important. (Figure 55)

4. Groupe à risque élevé :

Le risque élevé comprend quatre catégories. Premièrement, les stades IA2m, IA3m ou IBm NSMP de haut grade ou négatifs pour les récepteurs aux œstrogènes (ou les deux), ou les stades IA2m, IA3m ou IBm des carcinomes de l'endomètre p53abn. Deuxièmement, les stades IIIm (IIA, IIB ou IIC) NSMP de haut grade, ou négatifs pour les récepteurs aux œstrogènes (ou les deux), ou les carcinomes de l'endomètre p53abn. Troisièmement, les stades IIIIm (IIIA, IIIB ou IIIC) MMRd, NSMP de bas grade et positifs pour les récepteurs aux œstrogènes, NSMP de haut grade ou négatifs pour les récepteurs aux œstrogènes (ou les deux), ou les carcinomes de l'endomètre p53abn. Quatrièmement, les carcinomes de l'endomètre de stade IVAm MMRd, NSMP de bas grade et positifs aux récepteurs d'œstrogènes, NSMP de haut grade ou négatifs aux récepteurs d'œstrogènes (ou les deux), ou p53abn. (Figure 55)

5. Groupe à risque incertain :

Le risque incertain comprend deux catégories au stade précoce de la maladie (stades I et II) et deux catégories au stade avancé (stades III et IV). Au stade précoce, les catégories de risque incertain comprennent, premièrement, le carcinome de l'endomètre de stade IA1m NSMP de haut grade ou à récepteurs d'œstrogènes négatifs (ou les deux), ou p53abn, et, deuxièmement, le carcinome de l'endomètre de stade ICm NSMP de haut grade ou à récepteurs d'œstrogènes négatifs (ou les deux), ou p53abn. Pour ces cas, les données sont rares et suggèrent que le risque de récurrence est légèrement plus élevé que pour les carcinomes à faible risque.

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

Cependant, le traitement adjuvant n'est généralement pas recommandé (IV, C). Au stade avancé, les catégories de risque incertain comprennent, premièrement, le carcinome de l'endomètre de stade III_m POLEmut, et, deuxièmement, le carcinome de l'endomètre de stade IV_A POLEmut. (Figure 55)

	POLE ^{mut}	MMRd	NSMP low-grade and oestrogen receptor-positive	NSMP high-grade or oestrogen receptor-negative (or both)†	p53abn
Confined to the uterine corpus					
No myoinvasion, confined to polyp or endometrium	IA _m POLE ^{mut}	IA1 or IC‡	IA1	IA1 or IC‡	IA1 or IC‡
Myoinvasion <50%, no or focal lymphovascular space invasion	IA _m POLE ^{mut}	IA2	IC‡	IA1	IA2 or IC‡
Myoinvasion >50%, no or focal lymphovascular space invasion	IA _m POLE ^{mut}	IB or IC‡	IB	IB or IC‡	IC _m p53abn
Confined to the uterus (uterine corpus with or without cervical invasion)					
Cervical stromal invasion, no or focal lymphovascular space invasion	IA _m POLE ^{mut}	IIA or IIC‡	IIA	IIA or IIC‡	IC _m p53abn
Uterine corpus with or without cervical invasion, substantial lymphovascular space invasion§	IA _m POLE ^{mut}	IIB or IIC‡	IIB	IIB or IIC‡	IC _m p53abn
Local spread, regional spread, or both					
Spread to ovary or fallopian tube¶	IIIA1	IIIA1	IIIA1	IIIA1	IIIA1
Involvement of uterine subserosa or spread through the uterine serosa	IIIA2	IIIA2	IIIA2	IIIA2	IIIA2
Metastasis or direct spread to the vagina, parametrium, or both	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB
Metastasis to the pelvic peritoneum	IIIB2	IIIB2	IIIB2	IIIB2	IIIB2
Metastasis to the pelvic lymph nodes	IIIC1	IIIC1	IIIC1	IIIC1	IIIC1
Metastasis to the para-aortic lymph nodes	IIIC2	IIIC2	IIIC2	IIIC2	IIIC2
Locally advanced					
Invasion of bladder mucosa, intestinal mucosa, or both	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
Low-grade endometrioid carcinoma of both the endometrium and ovary					
Myoinvasive <50%, no lymphovascular space invasion, ovarian tumour pT1a	IA3	IA3	IA3	IA3**	IA3
Metastatic or residual disease after surgery					
Local spread, regional spread, or both with residual disease	III with residual disease				
Invasion of bladder mucosa, intestinal mucosa, or both with residual disease	IVA with residual disease				
Peritoneal metastasis beyond pelvis	IVB				
Distant metastasis	IVC				

Figure 55 : Définition des groupes de risque selon l'étendue anatomique de la tumeur, le statut d'invasion lymphovasculaire et la classification moléculaire, avec indication des stades FIGO 2023 correspondants.

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

Le vert indique un faible risque de récurrence, le jaune un risque intermédiaire, l'orange un risque intermédiaire-élevé, le rouge un risque élevé et le gris un risque incertain en raison de données insuffisantes. (449)

Tableau XXIV : Définition des groupes à risque selon les directives ESMO-ESGO-ESP 2021

Groupe de risque	Classification moléculaire inconnue
Bas	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Endométriome de stade IA + bas grade‡ + LVSI négatif ou focal
Intermédiaire	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Endométriome de stade IB + bas grade‡ + LVSI négatif ou focal ▶ Endométriome de stade IA + haut grade‡ + LVSI négatif ou focal ▶ Stade IA non endométriome (carcinome séreux, à cellules claires, indifférencié, carcinosarcome, mixte) sans invasion myométriale
Élevé-intermédiaire	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Endométriome de stade I + LVSI substantiel quel que soit le grade et la profondeur de l'invasion ▶ Endométriome de stade IB de haut grade‡ quel que soit le statut LVSI ▶ Stade II
Haute	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Stade III-IVA sans maladie résiduelle ▶ Stade I-IVA non endométriome (carcinome séreux, à cellules claires, indifférencié, carcinosarcome, mixte) avec invasion myométriale et sans maladie résiduelle
Avancé métastatique	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Stade III-IVA avec maladie résiduelle ▶ Stade IVB

Dans notre série, la répartition des patientes selon les groupes de risque montre que 28,80 % présentaient un risque élevé, tandis que 21,21 % relevaient du groupe métastatique. Les catégories intermédiaire et intermédiaire haut représentaient respectivement 18,18 % et 12,12 % des cas. Enfin, le groupe à faible risque concernait 19,70 % des patientes.

VIII. Traitement :

1. But :

Le but du traitement du cancer de l'endomètre est d'obtenir une guérison complète, ou, quand celle-ci n'est pas possible, de prolonger la survie de la patiente et de réduire au maximum les symptômes liés à la maladie.

2. Les modalités thérapeutiques :

Le plan thérapeutique doit être décidé en réunion de concertation pluridisciplinaire [379].

La prise en charge des cancers de l'endomètre repose dans la majorité des cas sur la réalisation d'une chirurgie première qui permet la stadification anatomopathologique et d'individualiser les facteurs pronostiques nécessaires pour décider de la stratégie thérapeutique postopératoire [380]

2.1. La chirurgie :

La chirurgie demeure le traitement de référence du cancer de l'endomètre. Elle assure à la fois la stadification précise de la maladie et l'identification des patientes nécessitant un traitement adjuvant, notamment en cas de risque d'extension extra-utérine. Les nouvelles recommandations soulignent la nécessité d'adapter l'acte chirurgical au profil de risque, afin de garantir une prise en charge optimale tout en évitant le surtraitement des formes strictement localisées.

L'intervention chirurgicale repose désormais préférentiellement sur une approche mini-invasive, associée lorsque possible à la cartographie du ganglion sentinelle, qui constitue la méthode recommandée pour la stadification ganglionnaire.

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

Cette stratégie permet de recueillir les facteurs pronostiques essentiels (grade, invasion myométriale, atteinte cervicale, statut ganglionnaire) tout en réduisant les complications liées à une lymphadénectomie systématique.

Selon les données récentes, la stadification chirurgicale modifie la stratégie thérapeutique adjuvante dans environ 30 à 40 % des cas, et une réévaluation du grade tumorale à la hausse après l'analyse anatomopathologique est rapportée dans 18 à 19 % des cas, confirmant l'importance déterminante d'une chirurgie bien conduite dans le parcours de soins. (449)

a. Principes généraux de la chirurgie :

L'intervention chirurgicale standard recommandée dans le cancer de l'endomètre consiste en une hystérectomie totale extrafasciale avec salpingo-ovariectomie bilatérale (TH-BSO), permettant l'exérèse de l'utérus, du col, des trompes et des ovaires. (381. 382. 383)

Historiquement, la chirurgie était réalisée par laparotomie médiane sus-ombilicale, permettant une exploration complète de la cavité péritonéale, la réalisation de lavages péritonéaux et l'inspection systématique des organes abdomino-pelviens.

Selon les recommandations actuelles, la chirurgie mini-invasive (coelioscopie ou robot-assistance) constitue désormais la voie d'abord privilégiée, y compris chez les patientes à risque intermédiaire-élevé ou à haut risque, en raison d'une morbidité réduite et d'une efficacité oncologique équivalente.

Dans notre série, 89,4 % patientes ont bénéficié d'une laparotomie d'emblée et 14 patientes d'une cœlioscopie soit 10,6%.

L'exploration systématique de l'épiploon, du foie, du cul-de-sac péritonéal et des surfaces annexielles demeure indispensable pour détecter d'éventuelles métastases. Les zones ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques doivent être soigneusement inspectées, et tout ganglion suspect doit être prélevé. (384)

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

L'annexectomie bilatérale fait partie du geste standard, notamment pour exclure une métastase ovarienne ou un cancer ovarien primitif, particulièrement chez les patientes présentant un syndrome de Lynch. Cependant, une préservation ovarienne peut être envisagée chez les patientes jeunes, préménopausées, porteuses d'un carcinome endométrioïde de bas grade, stade précoce, avec < 50 % d'invasion myométriale et sans signe d'extension extra-utérine à l'imagerie préopératoire. (385)

En présence d'une atteinte stromale cervicale confirmée en préopératoire, une hystérectomie radicale modifiée est indiquée.

Une stadification optimale repose sur une chirurgie complète permettant l'analyse anatomopathologique approfondie des principaux facteurs pronostiques :

- Profondeur d'invasion myométriale ;
- Atteinte cervicale ;
- Métastases annexielles, péritonéales ou ganglionnaires ;
- Type et grade histologiques ;
- Invasion lymphovasculaire (LVSI).

b. Le curage ganglionnaire :

Historiquement, la stadification chirurgicale du cancer de l'endomètre reposait sur une lymphadénectomie pelvienne et para-aortique systématique, s'étendant parfois jusqu'au bord inférieur de la veine rénale gauche. Le statut ganglionnaire constitue en effet un élément pronostique majeur, conditionnant la classification FIGO, l'indication d'un traitement adjuvant et le risque de récurrence [381].

Le facteur nodal est essentiel dans la stadification et fournit des informations pronostiques importantes [386], déterminant ainsi la nécessité d'un traitement adjuvant, ainsi que le risque de récurrence [388].

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

Depuis la révision FIGO de 2009, l'atteinte ganglionnaire est subdivisée en IIIC1 (ganglions pelviens) et IIIC2 (para-aortiques), soulignant l'importance de distinguer les sites d'extension. Toutefois, les données récentes ont remis en question la valeur thérapeutique du curage systématique, notamment chez les patientes à faible risque.

Les recommandations actuelles privilégient désormais la cartographie du ganglion sentinelle (SLN) comme méthode de référence pour la stadification ganglionnaire des cancers de l'endomètre présumés confinés à l'utérus. Cette technique permet d'obtenir une évaluation précise du statut lymphatique tout en réduisant de manière significative la morbidité par rapport à la lymphadénectomie complète. (449)

La lymphadénectomie pelvienne et para-aortique reste indiquée dans certaines situations : échec de détection bilatérale du ganglion sentinelle ; tumeurs à haut risque (types non endométrioïdes, grades élevés, invasion profonde) ; présence de ganglions suspects à l'imagerie ou en peropératoire. (389).

Les méta-analyses récentes montrent qu'un bénéfice potentiel de la lymphadénectomie pelvienne + para-aortique combinée pourrait exister chez les patientes à risque intermédiaire ou élevé, alors qu'aucun avantage en survie n'a été démontré chez les patientes à faible risque, pour lesquelles le curage systématique n'est plus recommandé (387).

Aucune différence significative dans la Survie Globale (SG) n'a été trouvée chez les patientes à faible risque de CE, définies comme stade FIGO IA, grade 1-2 et histologie endométrioïde sans invasion de l'espace lymphovasculaire (LVSI) (390).

La question de savoir si le prélèvement systématique des ganglions lymphatiques para-aortiques pourrait influencer ou non la valeur thérapeutique du curage ganglionnaire reste incertaine et est actuellement évaluée (381).

Le nombre de ganglions retirés a longtemps été considéré comme un facteur pronostique, certains travaux ayant suggéré une amélioration de la survie lorsque plus de 11 ganglions pelviens

étaient prélevés. Cependant, dans le contexte actuel où la technique du ganglion sentinelle est privilégiée, cette notion devient moins centrale et son impact thérapeutique reste débattu.

Ainsi, la place du curage ganglionnaire systématique est désormais plus limitée, remplacée par une approche ciblée reposant sur la cartographie du ganglion sentinelle, intégrée aux recommandations internationales récentes. (449)

Dans notre étude, Le curage ganglionnaire pelvien et lombo-aortique a été réalisé dans 93 cas soit 70,45 %.

c. Technique du ganglion sentinelle :

La technique du ganglion sentinelle (SLN) constitue aujourd'hui une approche de référence permettant de réduire la morbidité de la stadification tout en maintenant une excellente performance diagnostique. Selon les recommandations récentes de l'ESGO-ESTRO-ESP, la biopsie du ganglion sentinelle est considérée comme une alternative sûre et valide à la lymphadénectomie pelvienne systématique, grâce à sa sensibilité élevée et à sa forte valeur prédictive négative dans la détection des métastases ganglionnaires (369).

L'efficacité de la procédure dépend toutefois de l'expérience de l'équipe chirurgicale et du respect strict de l'algorithme SLN, incluant notamment la réalisation d'une lymphadénectomie pelvienne homolatérale en cas d'échec de la cartographie. L'utilisation du vert d'indocyanine (ICG) en injection cervicale superficielle et profonde est actuellement la méthode privilégiée, permettant d'optimiser le taux de détection et la précision diagnostique. [369].

Une méta-analyse récente regroupant plusieurs études a montré que la technique du ganglion sentinelle est associée à des taux significativement plus faibles de lymphœdème du membre inférieur et de complications postopératoires par rapport à la lymphadénectomie complète. Ces résultats sont confirmés par l'essai prospectif FIRES, qui a démontré que la cartographie du SLN par ICG présente une sensibilité élevée et une valeur prédictive négative suffisante pour assurer une stadification fiable tout en diminuant la morbidité opératoire [391].

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

L'essai prospectif « Une comparaison de la biopsie des ganglions lymphatiques sentinelles à la lymphadénectomie pour la stadification du cancer de l'endomètre » (FIRES) a démontré la cartographie du SLN en utilisant l'ICG comme une technique avec une sensibilité élevée et une valeur prédictive négative dans la détection des métastases nodales, suffisante pour réussir la stadification par lymphadénectomie. (391)

La cartographie du ganglion sentinelle doit idéalement être réalisée dans des centres disposant d'un volume chirurgical important et d'une expertise confirmée, afin de garantir la qualité du geste et le respect de l'algorithme.

En conclusion, la biopsie du ganglion sentinelle offre une précision diagnostique élevée, y compris chez les patientes présentant des formes de haut grade, tout en permettant une stadification chirurgicale complète avec une morbidité nettement réduite par rapport à la lymphadénectomie systématique (388)



Figure 56 : SLN cartographié avec le traceur ICG et visualisé avec le système IMAGE1 S™ RU-BINA™. (388)

2.2. Le traitement adjuvant :

L'Institut national du cancer définit le traitement adjuvant comme un traitement anticancéreux supplémentaire administré après le traitement initial qui sert à réduire le risque de récurrence du cancer. Historiquement, les catégories de risque pronostique pour les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre à un stade précoce ont été établies en fonction de facteurs cliniques et pathologiques, notamment l'âge de la patiente, le type histologique, le grade de la tumeur, le stade tumoral (la profondeur de l'invasion myométriale, l'invasion du stroma cervical, atteinte ganglionnaire), la présence d'une invasion lymphovasculaire et le profil moléculaire.

a. La radiothérapie :

Les indications de radiothérapie adjuvante dépendent de la stadification des groupes à risque. Le bénéfice des traitements adjuvants doit s'évaluer en comparaison avec leur bénéfice en survie (survie sans récurrence ou survie globale), mais également de leur toxicité. Les recommandations européennes ont tenté d'intégrer cette double évaluation (392. 393)

❖ **Radiothérapie conformationnelle 3D :**

La radiothérapie externe conformationnelle en 3 dimensions (3D-CRT) constitue une technique reconnue pour le traitement adjuvant du cancer de l'endomètre, en particulier chez les patientes présentant un risque intermédiaire ou élevé de récurrence loco-régionale.

Selon les recommandations récentes de la SFRO et de l'ESGO (2025), la 3D-CRT reste une alternative valide lorsque les techniques plus modernes telles que l'IMRT ou la VMAT ne sont pas disponibles [449]. Les séries publiées en 2025 montrent que, sur le plan oncologique, la 3D-CRT assure un contrôle loco-régional et une survie globale comparables à ceux obtenus avec l'IMRT. Cependant, elle est associée à une incidence plus élevée de toxicités gastro-intestinales et urinaires, tant aiguës que tardives, en raison de la moindre capacité à épargner les organes à risque [452].

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

Le schéma de traitement adjuvant par 3D-CRT le plus couramment utilisé consiste en une irradiation pelvienne à une dose totale de 45-50,4 Gy, délivrée en 25-28 fractions de 1,8-2 Gy, souvent combinée à une curiethérapie vaginale en cas de risque local élevé. La planification 3D-CRT repose sur la tomodensitométrie pour définir avec précision le volume cible (CTV) et les organes à risque (OARs), incluant les aires ganglionnaires pelviennes, le lit utérin et les tissus adjacents, avec des marges de sécurité adaptées pour obtenir le volume planifié (PTV).

Malgré l'émergence et la préférence croissante pour l'IMRT et la VMAT, la 3D-CRT conserve un rôle important dans les centres à ressources limitées ou pour des patientes présentant une anatomie simple, où elle permet un traitement sûr et efficace si la planification est rigoureuse et le suivi attentif des toxicités respecté. Ainsi, la place de la 3D-CRT en 2025 peut être considérée comme celle d'une technique fiable, mais secondaire par rapport aux approches de radiothérapie moderne guidée par l'image, qui offrent une meilleure protection des tissus sains et un profil de tolérance amélioré.

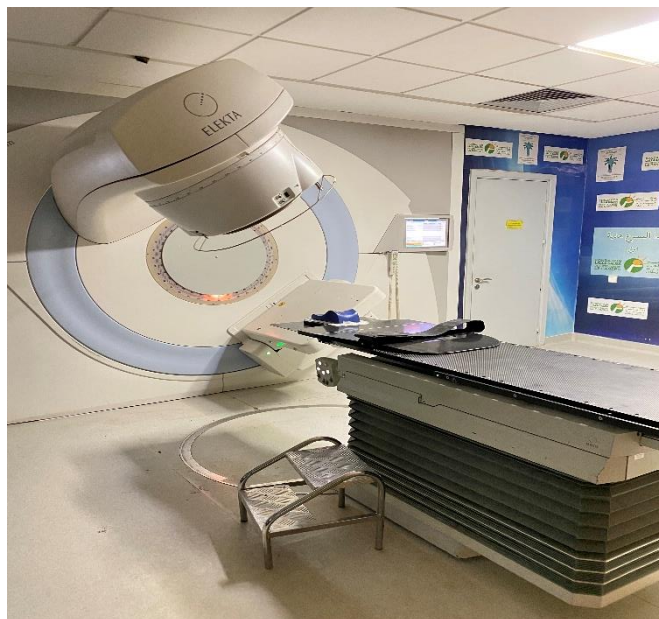


Figure 57 : accélérateur linéaire Elekta destiné à la radiothérapie conformationnelle 3D.

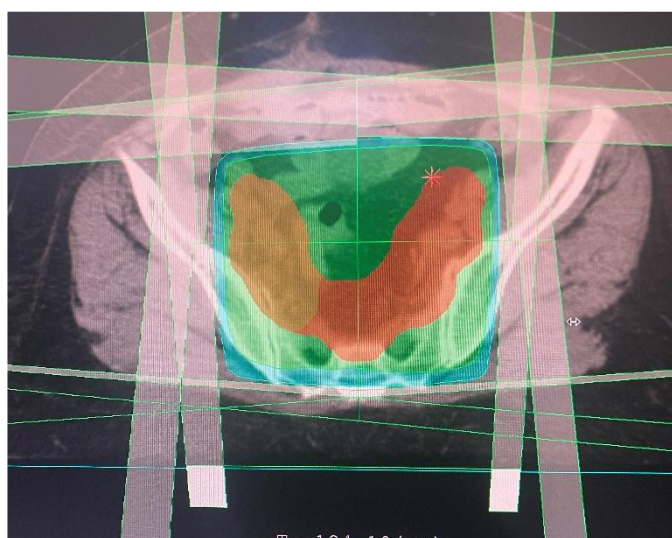


Figure 58 : visualisation dosimétrique d'un plan de radiothérapie pelvienne en technique 3D-CRT pour cancer de l'endomètre, montrant les volumes cibles et les organes à risque.

❖ **Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) :**

C'est la technique recommandée (standard) pour la radiothérapie pelvienne dans le cancer de l'endomètre, car elle est plus sûre et plus efficace que la radiothérapie 3D conventionnelle.

Les comparaisons dosimétriques démontrent la possibilité d'une épargne prévisionnelle des doses moyennes sur les organes à risque avec la RCMI. Dans un travail basé sur des planifications comparatives Heron et al. ont montré que l'irradiation pelvienne en RCMI diminuait en moyenne la V30 Gy de 52 % pour l'intestin grêle, de 66 % pour le rectum et de 36 % pour la vessie, en comparaison à une planification conformationnelle à couvertures égales des volumes cibles (394) Le bénéfice relatif dosimétrique de la RCMI était d'autant plus important que les marges entre le volume cible anatomoclinique (CTV) et le volume cible de planification (PTV) étaient faibles (395). Plusieurs séries de patientes traitées sans groupe comparatif ont montré des taux de contrôle locorégionaux comparables aux traitements sans modulation de l'intensité, avec un profil de toxicité plutôt favorable (396. 397. 398). Sur un petit effectif de 36 patientes, comparées à une série historique du même centre avec un recul court de 19,6 mois, Mundt et al. ont montré une

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

différence significative pour la toxicité chronique digestive (399) Ces résultats sont pondérés par une étude de la base de données SEER medicare publiée par Wright et al. qui ne retrouve pas de bénéfice en termes de toxicité urinaire ou digestive (400) Cependant, le bénéfice à l'emploi de la RCMI pourrait être majoré dans les indications incluant le traitement des chaînes ganglionnaires lombo-aortiques.

Les recommandations récentes d'organisations internationales encouragent l'utilisation d'IMRT/RCMI pour l'irradiation pelvienne postopératoire afin de réduire les toxicités aiguës et tardives, en insistant sur l'utilisation d'IGRT, des atlas de contouring, et d'une assurance qualité strictes. Le gain dosimétrique et clinique est d'autant plus marqué lorsque le traitement inclut les chaînes ganglionnaires lombo-aortiques ou lorsque des marges CTV→PTV réduites sont appliquées. (424)

C'est dans ce contexte de données cliniques encore limitées qu'ont été initiées deux études du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). L'étude de phase II RTOG 0418 a confirmé la faisabilité de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI/IMRT) pelvienne après hystérectomie, en montrant une réduction significative de la symptomatologie urinaire et digestive aiguë sans perte de contrôle tumoral. (393)

L'essai de phase III RTOG 1203 (TIME-C) a, quant à lui, démontré que la RCMI diminuait de manière significative les toxicités gastro-intestinales aiguës par rapport à la radiothérapie conformationnelle 4 champs, sans compromettre l'efficacité oncologique ni la qualité dosimétrique. D'autres essais, notamment une étude irlandaise randomisée de phase II comparant la radiothérapie conformationnelle 3D à la RCMI, sont venus conforter ces résultats.

Ces données, bien que récentes, ont conduit à l'intégration de la RCMI comme technique de référence dans les recommandations internationales pour l'irradiation pelvienne post-opératoire, en particulier pour limiter la toxicité aiguë gastro-intestinale. (393)

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

Dans notre série, la radiothérapie a été pratiquée dans 18 cas soit 11,25 % des cas, suivie d'une curiethérapie du fond vaginal et 7 traitées par radiothérapie externe seule soit 4,37 %,



Figure 59 : accélérateur linéaire Varian utilisé pour la radiothérapie conformationnelle 3D et la RCMI (IMRT).

❖ La curiethérapie vaginale :

La curiethérapie vaginale (VBT) en adjuvant des cancers de l'endomètre en stade précoce permet d'obtenir des taux de récurrence vaginale très faibles (séries d'exclusivité VBT : $\approx 0-3,1\%$) tout en présentant des taux de toxicité globale très bas, en particulier des complications gastro-intestinales nettement moindres par rapport à la radiothérapie pelvienne externe.

Le grand essai randomisé PORTEC-2 a montré que la VBT seule offrait un contrôle vaginal comparable à celui de l'irradiation pelvienne chez les patientes à risque intermédiaire-élevé, avec une toxicité et une qualité de vie meilleures, ce qui a conduit les recommandations internationales à proposer la VBT comme option adjuvante pour de nombreuses patientes à risque intermédiaire.

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

Toutefois, l'indication d'éviter systématiquement la radiothérapie externe reste guidée par l'évaluation du risque pelvien (présence de multiples facteurs de risque, statut ganglionnaire, invasion cervicale), et des situations nécessitant une irradiation pelvienne subsistent.

La toxicité spécifique de la VBT concerne essentiellement la muqueuse vaginale (atrophie, sténose) ; l'utilisation prophylactique de dilateurs vaginaux est largement recommandée en pratique pour prévenir la sténose, mais la preuve scientifique issue d'essais randomisés reste limitée et les recommandations insistent sur une information et un suivi adapté. (451)

Dans notre série, la curiethérapie du fond vaginale exclusive a été réalisée chez 24 patientes soit 15 % tandis que 18 cas ont reçu une curiethérapie associée à une radiothérapie externe.

b. La chimiothérapie :

Selon les recommandations actuelles ESGO-ESTRO-ESP 2023 et NCCN 2024, la chimiothérapie adjuvante est indiquée principalement chez les patientes présentant un cancer de l'endomètre à haut risque, en particulier : les stades III-IV opérés, les carcinomes séreux, à cellules claires, carcinomes mixtes, les tumeurs avec profil moléculaire p53 anormal, les formes de haut grade ou avec invasion profonde.

Le schéma standard recommandé est le doublet carboplatine-paclitaxel, administré toutes les 3 semaines, en raison de son efficacité démontrée et d'une toxicité nettement inférieure comparée aux anciens protocoles. Ainsi, le schéma carboplatine-paclitaxel est devenu le traitement adjuvant standard chez les patientes à haut risque, conformément aux recommandations PORTEC-3, ESGO 2023 et NCCN 2024, en raison d'un rapport efficacité/toxicité favorable comparé aux schémas historiques. (401)

Le traitement de chimiothérapie de première ligne préféré est le carboplatine / paclitaxel. Bien que l'essai randomisé de phase III comparant ce schéma posologique à l'ancien standard de cisplatine / doxorubicine / paclitaxel (GOG-0209) n'ait été rapporté que sous forme abstraite

(402) les résultats de cet essai, ainsi que les résultats d'un certain nombre d'essais non randomisés de la phase II ainsi que la meilleure tolérance du doublet carboplatine / paclitaxel ont conduit à son utilisation généralisée.

Plusieurs chimiothérapies à agent unique ont été testées en première intention, les meilleurs taux de réponse (RR) étant démontrés par les agents au platine (RR, 20% à 33%), les taxanes (RR, 21% à 36%) et les anthracyclines. (RR, 17% -37%) (403). Les essais de phase III randomisés ont comparé la doxorubicine en monothérapie à la doxorubicine / cyclophosphamide ainsi qu'à la doxorubicine / cisplatine. Les taux de réponse sont passés de 17% à 25% avec la doxorubicine en monothérapie à 33% à 43% dans les groupes recevant un traitement d'association, mais n'a entraîné aucun bénéfice en ce qui concerne la survie globale (404) jusqu'à l'introduction des taxanes.

Un essai de phase III de première ligne publié en 2004 a comparé la doxorubicine / cisplatine à un schéma thérapeutique triplet paclitaxel / doxorubicine / cisplatine (TAP). Le taux de réponse global était significativement plus élevé avec le schéma thérapeutique TAP (RR, 57% vs 34%), avec une amélioration observée à la fois en termes de survie sans progression (8,3 mois contre 5,3 mois) et de survie globale (15,3 mois contre 12,5 mois ; $p = 0,037$). Cependant, le schéma thérapeutique TAP nécessite un soutien du facteur stimulant les colonies de granulocytes et augmente significativement le risque de neuropathie périphérique (405) Ceci a conduit à des essais de phase II ultérieurs portant sur des schémas thérapeutiques de première intention, potentiellement moins toxiques, comprenant paclitaxel / cisplatine, carboplatine / paclitaxel et carboplatine / liposomal doxorubicine, qui ont présenté des profils de réponse favorables et semblaient présenter des profils de toxicité raisonnables (402)

Par conséquent, un essai de phase III sur la non-infériorité, GOG 209, a été conçu pour comparer le carboplatine / paclitaxel (TC) à la TAP chez des patients atteints de maladie de stade III ou IV. Les résultats ont été présentés uniquement sous forme abstraite. La survie sans progression était de 14 mois dans les deux bras, avec une survie globale de 32 mois dans le bras TC et de 38 mois dans le bras TAP (HR, 1,01). Des toxicités de grade II ou plus significatives sur le plan

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

statistique ont été observées plus fréquemment avec la TAP, notamment la neuropathie sensorielle, les dérangements métaboliques, les vomissements, la diarrhée, la thrombocytopénie et d'autres toxicités hématologiques (403). Par conséquent, la CT est devenue la chimiothérapie standard de première ligne utilisée dans le traitement du cancer de l'endomètre récurrent ou métastatique, ainsi que dans le traitement adjuvant. Les schémas thérapeutiques utilisant du paclitaxel hebdomadaire, qui ont permis d'améliorer la survie d'autres types de tumeurs tels que le cancer du sein et de l'ovaire, n'ont pas encore été comparés au traitement de toutes les trois semaines pour le cancer de l'endomètre.

Les efforts récents se sont concentrés sur l'ajout au couplet carboplatine / paclitaxel, d'autres agents d'intérêt comme la metformine, le temsirolimus et le bevacizumab. La metformine possède un certain nombre de mécanismes potentiels d'action anticancéreuse, notamment une diminution des taux d'insuline, ce qui est pertinent étant donné que le cancer de l'endomètre est le type de tumeur le plus fortement associé à l'obésité. Sur la base de preuves cliniques et précliniques concernant le bénéfice potentiel de la metformine dans le cancer de l'endomètre, le GOG / NRG a lancé un essai en cours comparant le carboplatine / paclitaxel au carboplatine / paclitaxel / metformine (GOG286B).

Dans notre série, 64 patientes ont reçu la chimiothérapie soit 40 %.

❖ **Chimiothérapie de deuxième intention :**

En deuxième ligne, les recommandations 2023-2024 précisent que les taux de réponse restent modestes. Les agents les plus actifs sont le paclitaxel, la doxorubicine liposomale, l'ifosfamide, le topotécan et la gemcitabine, mais aucun n'a démontré de supériorité claire. Les essais randomisés restent rares, et l'ixabépilone, bien qu'évalué en phase III, n'a pas montré de bénéfice en survie globale.

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

Les recommandations récentes insistent sur l'intégration de la biologie moléculaire pour guider le choix thérapeutique en deuxième ligne : déficit MMR → immunothérapie ; p53 anormal / HER2 positif → thérapies ciblées potentielles ; tumeurs RH+ métastatiques → hormonothérapie ± ciblée.

Les taux de réponse à la chimiothérapie de deuxième intention ont toujours été assez faibles. La majorité des données relatives à la chimiothérapie de deuxième intention proviennent d'essais de phase II non randomisés chez des patients dont la chimiothérapie antérieure était dans le cadre d'une maladie métastatique. Le paclitaxel a donné les meilleurs résultats, avec des taux de réponse systématiquement supérieurs à 20%, bien que ces données soient antérieures à l'utilisation du paclitaxel dans le cadre d'un traitement de première intention (406). L'oxaliplatine, le topotécan, la doxorubicine liposomale, l'étoposide, le cyclophosphamide, le pemetrexed, la gemcitabine et l'ifosfamide (407)

Il y a très peu d'essais randomisés en deuxième ligne. L'ixabépilone, un analogue synthétique de l'épothilone B, a été jugé suffisamment prometteur en phase II (408) à tester contre un groupe témoin de doxorubicine ou de paclitaxel dans le cadre d'une étude de phase III auprès de patients ayant déjà reçu un traitement de chimiothérapie. Pour environ la moitié des sujets, la chimiothérapie antérieure avait été administrée dans le cadre néoadjuvant ou adjuvant. La doxorubicine a été attribuée aux patients du groupe recevant le paclitaxel ayant déjà reçu du traitement, et parmi les 248 patients du groupe témoin, 69% ont reçu de la doxorubicine. Les taux de réponse globaux étaient similaires dans les deux groupes (15,2% pour l'ixabépilone contre 15,7% pour le groupe témoin), mais l'essai a été clôturé prématurément en raison d'une différence statistiquement significative en termes de SG favorisant le contrôle (10,9 mois pour l'ixabépilone par rapport à 12). $p = .04$) (409)

c. L'hormonothérapie :

Bien que la thérapie hormonale ne soit pas recommandée en traitement adjuvant, elle reste utile dans le traitement de la maladie métastatique, en particulier des tumeurs d'histologie endométrioïde de bas grade avec une longue période de récurrence. La majorité des cancers de type endométrioïde expriment les récepteurs aux oestrogènes (ER) et à la progestérone (PR), avec une expression moindre dans les tumeurs de haut grade (408). De nombreuses études ont montré que la réponse à l'hormonothérapie est plus fréquente chez les patients présentant une expression plus forte de ER et de PR (407). De plus, une petite minorité de patients sans expression ER / PR aurait une réponse au traitement à base de progestatif. Les autres facteurs prédictifs de la réponse au traitement hormonal comprennent un grade histologique faible, un délai prolongé de rechute, ainsi que la localisation et l'étendue de la maladie extrapelvienne. (409)

Les agents étudiés comprennent les progestatifs, les modulateurs sélectifs des récepteurs d'oestrogènes et les inhibiteurs de l'aromatase. Les combinaisons hormonales testées comprennent le tamoxifène en alternance avec l'acétate de médroxyprogestérone ou l'acétate de mégestrol. La justification de l'alternance thérapeutique repose sur des données selon lesquelles la thérapie progestative régule négativement l'expression de la RP. Le tamoxifène et d'autres composés oestrogéniques sont connus pour augmenter l'expression de PR. On a émis l'hypothèse qu'en combinant le traitement au tamoxifène et le traitement au progestatif, il est possible de neutraliser la régulation négative de la RP et d'augmenter l'activité antitumorale des progestatifs (407)

Dans notre série, 4 patientes soit 2,5 % ont été traité par Tamoxifène à dose de 40 mg pendant 3 mois

d. La thérapie ciblée :

En 2013, le projet Cancer Genome Atlas a publié des données caractérisant l'expression de l'ADN, de l'ARN et des protéines dans 343 tumeurs de l'endomètre de type endométrioïde, séreuse ou mixte. (408).

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

Dans le cancer de l'endomètre, les agents les mieux étudiés à ce jour ont été les inhibiteurs de mTOR de la rapamycine (403). (En général, ils semblent avoir une activité modeste chez les patients naïfs de chimiothérapie. Par exemple, le temsirolimus a produit un RR de 14% chez les patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie, mais de seulement 4% chez les patients ayant déjà subi une chimiothérapie (408). De nombreux essais portant sur des inhibiteurs de mTOR à agent unique rapportent des patients occasionnels avec un bénéfice prolongé. Plusieurs études n'ont montré aucune association entre les altérations PTEN de la tumeur ou les mutations de PI3KCA et le bénéfice clinique des inhibiteurs de mTOR. Un rapport a décrit une augmentation significative du RR et de la PFS chez les patients porteurs d'une mutation AKT activante traitée par le temsirolimus, suggérant que cette population, bien que petite, pourrait tirer un bénéfice particulier du traitement par inhibiteurs de mTOR (163).

Un essai testant l'association du temsirolimus avec de l'acétate de mégestrol et du tamoxifène s'est terminé tôt en raison d'un nombre excessif de thromboses veineuses, avec un taux de thrombose veineuse profonde, d'embolie pulmonaire ou d'accident vasculaire cérébral rapporté à 5,5%, par rapport au taux de thrombose veineuse rapporté de 5%. Acétate de mégestrol seul (404) Cependant, une étude ultérieure de l'association d'évérolimus et de létrozole était plus prometteuse, avec un taux de réponse global de 32%. Aucun patient n'a interrompu le traitement en raison d'une toxicité significative (163) Les auteurs ont noté que le facteur prédictif le plus puissant de la non-réponse était l'histologie séreuse. Ils ont également observé que les patients recevant de la metformine présentaient un taux de réponse accru au traitement.

Les agents antiangiogéniques ont toujours produit un taux de réponse modeste dans le cancer de l'endomètre. Un essai de phase II sur le bevacizumab a montré un taux de réponse global de 13,5%, avec une survie sans progression de 4,2 mois (410) Bien qu'aucun agent anti-angiogénique ou autre agent moléculaire ciblé plus récent ne soit approuvé par la FDA pour le traitement du cancer de l'endomètre, le bevacizumab porte actuellement une recommandation de catégorie IIa pour le cancer de l'endomètre selon les lignes directrices du National Comprehensive Cancer

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

Network (404) Un essai de phase II associant bevacizumab et temsirolimus a montré un taux de réponse de 24,5%; cependant, les toxicités, y compris les fistules gastro-intestinales et vaginales, les perforations intestinales et la thromboembolie veineuse, ont été considérées inacceptables (27)

L'expression de HER2 a été détectée dans 17% des carcinomes à cellules claires et 16% des carcinomes à cellules claires (411). Des thérapies telles que le trastuzumab ciblant la voie HER2 ont également été étudiées (403). Malheureusement, les taux de réponse dans ces études de phase II portant sur un seul agent ont été décevants. Il existe actuellement un essai de carboplatine / paclitaxel avec ou sans trastuzumab chez des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre sévère avec surexpression ou amplification de HER2 (262).

e. L'immunothérapie :

En mars 2020, le typage moléculaire des CE a été réalisé pour la première fois et a été inclus dans les recommandations pour le diagnostic et le traitement des CE, marquant ainsi l'avènement de l'immunothérapie basée sur le microenvironnement tumoral et le génotype.

L'étude de la pathogénèse des CE a révélé la présence de plusieurs types de cellules du système immunitaire dans le tissu tumoral. Ces cellules sécrètent des cytokines spécifiques qui modulent la réponse immunitaire antitumorale [412].

L'immunothérapie est un traitement prometteur contre le cancer qui stimule le système immunitaire pour cibler spécifiquement les cellules tumorales. L'immunothérapie peut être utilisée pour les CE avancées ou récidivantes présentant des tumeurs MSI-H ou dMMR [413].

Des méthodes d'immunothérapie telles que les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICI), les vaccins anticancéreux, le transfert adoptif de cellules (ACT), les cytokines promotrices de lymphocytes et les virus oncolytiques sont actuellement à l'étude pour le traitement des CE [414, 415].

Une approche consiste à cibler les points de contrôle immunitaires, des molécules qui contrôlent la réponse du système immunitaire aux cellules cancéreuses. Lorsque ces points de contrôle sont surexprimés dans les cellules cancéreuses, ils peuvent inhiber la capacité du système immunitaire à identifier et à attaquer la tumeur [416].

La voie de la protéine de mort cellulaire programmée 1 (PD-1) est un point de contrôle immunitaire important qui a fait l'objet de recherches en lien avec les cellules endothéliales. PD-1 est une protéine présente à la surface de certaines cellules immunitaires, dont les lymphocytes T. Lorsque PD-1 interagit avec ses ligands, PD-L1 et PD-L2, généralement présents dans les cellules tumorales, elle peut inhiber l'activité des lymphocytes T, les empêchant ainsi d'attaquer les cellules cancéreuses.

2.3. Les indications thérapeutiques :

Les cancers de l'endomètre (CE) peuvent être traités par des traitements médicaux, chirurgicaux ou radiothérapeutiques, en fonction du stade, du grade histologique et du profil moléculaire [418]. Les dernières recommandations du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ont déterminé le traitement en fonction de trois catégories : (1) confinement à l'utérus, (2) présence ou possible atteinte cervicale, et (3) suspicion de maladie extra-utérine [419].

Le diagnostic chirurgical est plus spécifique que les autres stratégies diagnostiques pour déterminer l'invasion myométriale dans les CE. Cependant, le diagnostic préopératoire par imagerie permet une planification chirurgicale plus précise [420, 421].

Les CE de stades 1 et 2 ont un excellent pronostic, tandis que l'invasion lymphovasculaire des tumeurs de grade 2 ou 3 entraîne de faibles taux de survie. Les tumeurs de bas grade confinées à l'utérus (CE de grade 1) peuvent faire l'objet d'une hystérectomie totale avec ou sans salpingo-ovariectomie bilatérale. Les hystérectomies laparoscopiques et robotisées sont les interventions privilégiées [422-423].

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

L'hormonothérapie peut être envisagée chez les patientes souhaitant préserver leur fertilité ou atteintes d'une maladie de stade IA [419]. Grâce à la classification moléculaire de la FIGO, les biopsies endométriales peuvent fournir davantage d'informations et orienter la prise en charge.

Le traitement chirurgical primaire du cancer de l'endomètre est guidé cliniquement par une série d'approches permettant de prédire le stade chirurgical de la FIGO en estimant le risque de métastases ganglionnaires et de propagation à distance des biopsies de l'endomètre et de l'imagerie préopératoire et le profil moléculaire.

Les cancers de l'endomètre présentant un **stade IA** de bas grade (MMRd/NSMP) et un stade I-II (POLEmut) ne sont pas recommandés pour un traitement adjuvant. Néanmoins, les cancers de l'endomètre présentant un stade IB (MMRd/NSMP), un stade IA de haut grade et un stade IA (p53abn) peuvent bénéficier d'une curiethérapie vaginale ou d'une radiothérapie externe [417]. Les cancers de l'endomètre présentant une histologie à cellules claires ou séreuse de stade IA peuvent bénéficier d'une radiothérapie pelvienne seule ou d'une chimiothérapie avec ou sans curiethérapie vaginale.

Néanmoins, elle est couramment envisagée pour les cas de stade avancé (II ou III). La radiothérapie préopératoire peut également être utilisée pour la réduction tumorale. Pour les tumeurs inopérables, la radiothérapie seule a donné des résultats comparables à ceux des patientes ayant bénéficié d'une prise en charge chirurgicale [426, 427].

Les lésions de **stade III et IV** impliquent des métastases ganglionnaires pelviennes et para-aortiques, ce qui compromet le pronostic du patient. Dans une étude de Kumar et al., la prévalence des métastases ganglionnaires pelviennes et para-aortiques était respectivement de 17 % et 12 %. Les lymphadénectomies sont des interventions complémentaires qui ont amélioré la survie globale et la survie sans progression chez les patientes à haut risque et permettent de compléter la stadification clinique [423, 428].

Les patientes atteintes d'une maladie avancée ou récidivante bénéficient d'un traitement

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

palliatif par carboplatine et paclitaxel comme traitement standard [422-66]. Cependant, l'hormonothérapie, les progestatifs, le tamoxifène et la médroxyprogestérone ont été utilisés et bien tolérés par les patientes. Grâce à la nouvelle classification moléculaire intégrée à la stadification FIGO, les patientes bénéficient d'une chimiothérapie ciblée, telle que celle impliquant des inhibiteurs de points de contrôle, plus efficace contre les tumeurs microsatellites instables. Cependant, la toxicité et la tolérance sont préoccupantes [430. 431].

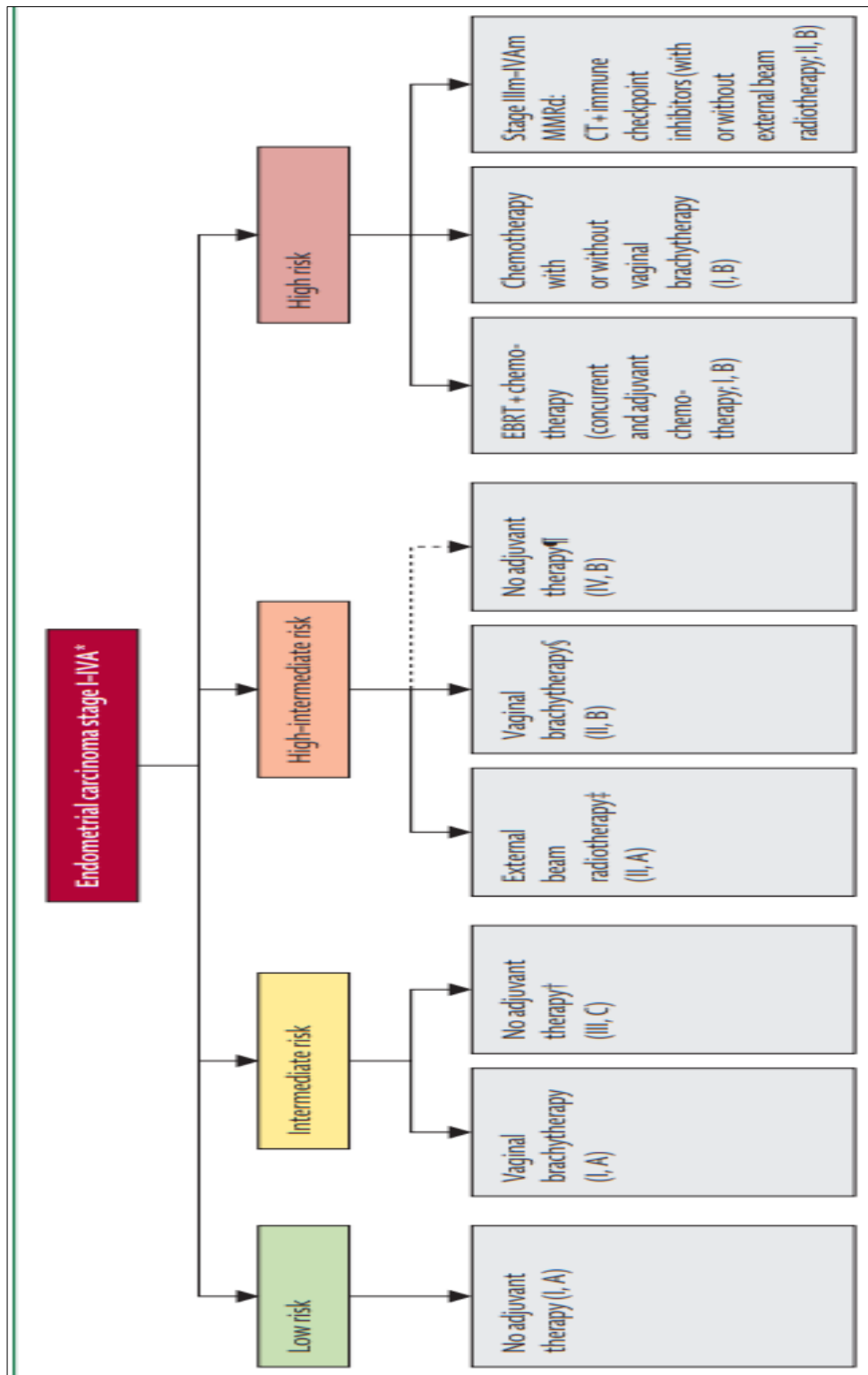


Figure 60 : Algorithmes de traitement adjuvant du cancer de l'endomètre de stade IA à IVA. (449)

2.4. La préservation de la fertilité :

Certaines patientes avec hyperplasie atypique, néoplasie intraépithéliale, ou adénocarcinome endométrioïde de grade 1 (et éventuellement grade 2) sans invasion myométriale et sans atteinte annexielle ou ganglionnaire (sur la base d'une imagerie spécialisée sans recours obligatoire à la coelioscopie) peuvent bénéficier si elles le souhaitent d'un traitement conservateur de la fertilité [433].

Le statut des récepteurs hormonaux n'est pas décisionnel. Ce traitement doit être mis en œuvre préférentiellement dans un centre spécialisé. La patiente doit être informée du caractère non standard de ce traitement et accepter un suivi étroit. Une relecture des lames en centre spécialisé est nécessaire. Une consultation d'oncofertilité est recommandée.

Le temps chirurgical se limite à un curetage. La résection complète n'est pas indispensable en cas d'atteinte diffuse de la cavité mais en cas de lésion polypoïde, une résection hystéroscopique macroscopiquement complète incluant la base d'implantation de la tumeur est justifiée. Le traitement médical standard consiste en un progestatif oral. La dose recommandée est soit 400–600 mg/j d'acétate de medroxyprogestérone, soit 160 à 320 mg/j d'acétate de megestrol pendant une période de 6–12 mois [231].

Un dispositif intra-utérin au levonorgestrel est une alternative apparemment efficace [434], qui présente théoriquement l'intérêt d'une délivrance locale de progestatif en réduisant les effets secondaires habituellement observés avec les progestatifs oraux. Toutefois, plusieurs cas rapportés font état de progression avec DIU au levonorgestrel seul ou de difficulté de surveillance en présence d'un dispositif intra-utérin. La combinaison du traitement local avec un traitement général par progestatifs ou agonistes de la LHRH pourrait compenser ces risques [435].

Des contrôles hystéroscopique et biopsique à 3 et 6 mois sont effectués. La grossesse est autorisée après au moins 6 mois de traitement si la rémission des lésions est obtenue. Il n'y a pas de contre-indication à une stimulation de l'ovulation.

L'hystérectomie est finalement indiquée en cas de progression, de non-rémission à 12 mois et en cas de succès après accomplissement (ou abandon) du projet de fertilité. Un amaigrissement est conseillé.

Un autre scénario clinique dans lequel la **classification moléculaire** peut aider à la prise de décision concerne les jeunes patientes qui souhaitent préserver leur fertilité par une gestion hormonale et une hystérectomie retardée.

Pour les patients présentant une récurrence de la maladie après une réponse initiale, l'hystérectomie devrait être proposée comme première option. De plus, étant donné le taux élevé de récurrence, une fois la grossesse terminée (ou après l'âge de la grossesse possible), un traitement standard avec hystérectomie et salpingo-ovariectomie est recommandé. La préservation des ovaires peut être envisagée dans certains cas, en fonction de l'âge du patient et des facteurs de risque génétiques.

IX. Evolution et pronostic :

En se basant sur plusieurs études clinico-pathologiques, plusieurs facteurs de mauvais pronostic ont été identifiés. L'âge avancé de la patiente au moment du diagnostic, la taille tumorale, la profondeur de l'invasion myométriale, la présence de métastases ganglionnaires ou à distance, le type histologique de la tumeur, **le profil moléculaire**, le grade histologique de la tumeur, l'invasion du segment inférieur de l'utérus, l'absence des récepteurs hormonaux et le stade tumoral. (436)

Le stade chirurgical de la FIGO est le facteur pronostique le plus puissant du cancer de l'endomètre, avec une diminution significative de la survie spécifique de la maladie chez les patients aux stades supérieurs. Les chiffres rapportés sur la survie à 5 ans pour les différents stades de la FIGO sont compris entre 90 et 96% au stade IA, 78 à 87% au stade IB, 48 à 56% au stade II (stroma envahissant la tumeur), 48 à 60% au stade III et 20% au stade IV pour les adénocarcinomes endométrioïdes. (126, 437)

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

Le type histologique est également un important facteur pronostic. Les cancers de l'endomètre de type II sont associés à un taux de mortalité beaucoup plus élevé avec risque accru de récurrence et de survenue de métastases ganglionnaires ou à distance.

Tableau XXV : Facteurs de mauvais pronostic du cancer de l'endomètre (438)

Prognostic factor
Age > 65
Tumor size > 2 cm
The presence of lymphovascular space invasion
Grade 3, serous, clear cell, MMMT pathology
Myometrial invasion $\geq 50\%$
The presence of tumor in the lower uterine segment
The absence of estrogen and/or progesterone receptor on tumor cells
Adnexal involvement
Lymph node involvement
High-surgical stage

La classification pronostique des tumeurs limitées au corps utérin est celles de l'ESGO-ESTRO Saint-Paul-de-Vence 2025. A ce jour, elle inclut les caractéristiques moléculaires avec au minimum la recherche en IHC de P53 et le statut MMR. La recherche de mutation de POLE est vivement recommandée pour les stades I et II de haut grade, p53 muté.

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

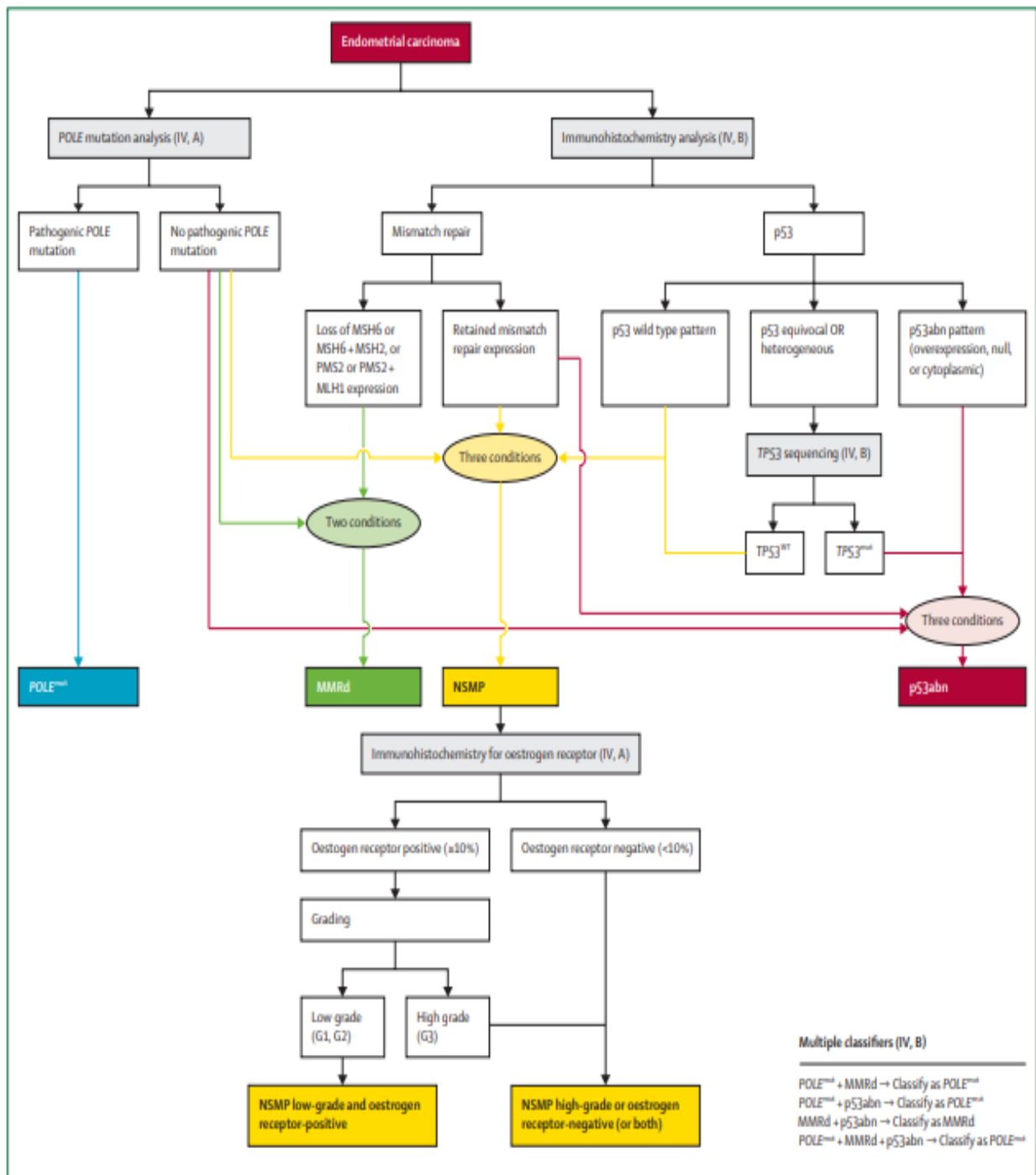


Figure 61 : Algorithme d'évaluation de la classification moléculaire du carcinome de l'endomètre

(449)

X. Prévention et dépistage :

Le dépistage de masse s'adresse à une population sans symptôme ni facteur de risque et n'a donc aucun rapport avec le dépistage individuel chez les sujets à risque. Il n'existe à l'heure actuelle pas de méthode de dépistage pour le cancer de l'endomètre. Il faut donc reconnaître les symptômes cliniques devant alarmer pour la réalisation des gestes plus ou moins invasifs pour éliminer un processus invasif.

- **Femmes à risque moyen de cancer de l'endomètre**

Rien n'indique que le dépistage en masse joue un rôle dans la détection précoce du cancer de l'endomètre chez les femmes de la population générale et ne présentant aucun symptôme. Il n'existe pas non plus de test standard ou systématique de dépistage du cancer de l'endomètre. (439, 440)

Rien n'indique que le dépistage par échographie (par exemple, l'échographie endovaginale ou transvaginale) réduise la mortalité par cancer de l'endomètre. En outre, les études de cohorte indiquent que le dépistage chez les femmes asymptomatiques entraînera des biopsies supplémentaires inutiles en raison des résultats de tests faussement positifs. L'anxiété et les complications résultant de biopsies sont les risques associés aux tests faussement positifs (441)

Au moment de la ménopause, les femmes doivent être fortement encouragées à signaler tout saignement vaginal, écoulement ou spotting à leur médecin afin de s'assurer qu'elles reçoivent un traitement approprié pour tout trouble précancéreux de l'endomètre.

- **Les femmes à risque accru de cancer de l'endomètre**

Les femmes à risque accru de cancer de l'endomètre en raison d'antécédents d'oestrogénothérapie non contrariée, de ménopause tardive, de traitement au tamoxifène, de nulliparité, d'infertilité ou de défaut d'ovulation, d'obésité, de diabète ou d'hypertension doivent être informées des risques et des symptômes du cancer de l'endomètre et être fortement encouragées à signaler tout saignement inattendu ou saignement à leur médecin.

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

Prévention et dépistage : Les femmes asymptomatiques présentant des facteurs de risque de cancer de l'endomètre et présentant un épaississement de l'endomètre et d'autres résultats positifs aux ultrasons, telles qu'une augmentation de la vascularisation, une inhomogénéité de l'endomètre, un fluide particulaire ou un endomètre épaissi de plus de 11 mm, doivent être prises en charge au cas par cas. Les avantages, les risques et les limites potentiels du dépistage du cancer de l'endomètre à un stade précoce doivent être expliqués afin de garantir une prise de décision éclairée en matière de dépistage.

Les femmes préménopausées traitées au tamoxifène ne nécessitent pas de surveillance supplémentaire par rapport aux soins gynécologiques de routine. Les femmes ménopausées prenant du tamoxifène doivent être informées des symptômes d'hyperplasie de l'endomètre ou de cancer. (442)

- **Femmes à haut risque de cancer de l'endomètre**

Les femmes présentant un risque élevé de cancer de l'endomètre comprennent les porteuses connues de mutations génétiques associées au HNPCC, celles qui ont une probabilité substantielle d'être porteuses d'une mutation (c'est-à-dire qu'une mutation est connue dans la famille) et les femmes sans résultats de tests génétiques, mais qui viennent de familles avec une prédisposition dominante autosomique au cancer du côlon.

Les résultats d'une étude de cohorte observationnelle prospective menée auprès de femmes atteintes du syndrome de lynch ayant opté pour le dépistage du cancer de l'endomètre et ayant subi une hystérocopie et des prélèvements annuels d'hôpital en consultation externe suggèrent que, chez les femmes atteintes du syndrome de lynch, le dépistage annuel du cancer de l'endomètre est acceptable et offre une grande précision dans le dépistage du cancer de l'endomètre et l'hyperplasie endométriale atypique (AEH). (379) Cependant, des études internationales plus importantes sont nécessaires pour confirmation.

Bien que les preuves soient insuffisantes pour endosser le dépistage annuel du cancer de l'endomètre dans ce groupe, un dépistage annuel commençant à 35 ans est recommandé en raison

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

du risque élevé de cancer de l'endomètre et de la nature potentiellement mortelle de cette maladie.

(440)

Chez les femmes atteintes de Syndrome de Lynch, les options suivantes sont disponibles :

- Dépistage annuel à partir de 35 ans (recommandé)
- Hystéroskopie régulière et biopsies de l'endomètre ou hystérectomie (options actuelles)
- L'application de progestérone locale à l'aide du DIU
- LNG
- Traitement de la maladie pré maligne (AEH, EIN)
- Hystérectomie et ovariectomie bilatérale



Recommandations



Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

Au regard des résultats obtenus et des constats dégagés au cours de cette étude, plusieurs axes d'amélioration se dessinent afin d'optimiser la prise en charge du cancer de l'endomètre dans notre contexte. Les recommandations suivantes s'inscrivent dans une démarche constructive visant à renforcer la qualité du diagnostic, du traitement et du suivi des patientes.

- **Améliorer la prise en charge des facteurs métaboliques** : adopter une approche interdisciplinaire (oncologie – endocrinologie – gynécologie) pour la prise en charge des facteurs de risque.
- **Améliorer l'accès aux techniques d'imagerie de référence** : renforcer l'accès à l'IRM pour la stadification préopératoire, surtout pour évaluer l'invasion myométriale, cervicale et ganglionnaire.
- **Intégrer la classification moléculaire dans la pratique courante** : généraliser la recherche du statut MMR/MSI, POLE, et p53, conformément aux recommandations FIGO 2023 – ESGO/ESTRO/ESP.
- **Standardiser les protocoles thérapeutiques** : harmoniser les conduites thérapeutiques selon les lignes directrices internationales et les adapter au contexte marocain.
- **Promouvoir l'accès aux thérapies innovantes** : ouvrir des partenariats pour introduire les nouvelles stratégies thérapeutiques validées (pembrolizumab, lenvatinib, etc.) dans les cas avancés ou métastatiques.
- **Développer des registres régionaux et nationaux** : création d'un registre régional intégré pour améliorer le suivi, la recherche épidémiologique et la qualité des données.
- **Améliorer la qualité du suivi post-thérapeutique** : mettre en place un système de rappel, de communication et de suivi structuré après traitement.
- **Renforcer les réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP)** : systématiser l'analyse des dossiers en RCP gynéco-oncologie-radiothérapie.

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

- **Encourager le dépistage précoce et la sensibilisation des femmes** : développer des campagnes d'information sur les métrorragies post-ménopausiques et les facteurs de risque métaboliques.



Conclusion



Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

Le cancer de l'endomètre constitue, dans notre contexte, une pathologie en progression constante, reflétée par l'incidence notable observée au sein du service d'Oncologie–Radiothérapie du CHU Mohammed VI de Marrakech durant la période 2019–2023. L'analyse de notre étude met en évidence un profil épidémiologique dominé par des patientes majoritairement ménopausées, souvent porteuses de comorbidités métaboliques reconnues comme facteurs de risque majeurs.

Sur le plan clinique, le symptôme inaugural reste principalement représenté par les métrorragies post-ménopausiques, confirmant leur caractère d'alerte dans le diagnostic précoce. Toutefois, le délai prolongé avant consultation, observé chez une proportion significative de patientes, contribue encore à la découverte de formes localement avancées ou métastatiques.

L'étude anatomo–pathologique confirme la prédominance du carcinome endométrioïde, tandis que les formes non endométrioïdes, bien que moins fréquentes, demeurent associées à un pronostic péjoratif. L'introduction récente de la classification moléculaire, appliquée dans un nombre restreint de cas de notre série, souligne néanmoins l'importance croissante de l'intégration des signatures génomiques dans la stratification pronostique et la planification thérapeutique, conformément aux recommandations contemporaines FIGO 2023 et ESGO/ESTRO/ESP.

Sur le plan thérapeutique, la prise en charge repose essentiellement sur la chirurgie, complétée de manière individualisée par la radiothérapie, la curiethérapie, la chimiothérapie ou l'hormonothérapie selon le profil de risque. Les taux de rémission obtenus témoignent de l'efficacité du modèle de prise en charge multidisciplinaire. Néanmoins, la prise en charge des formes avancées demeure confrontée à des limites, notamment en raison de l'accès restreint aux tests moléculaires et aux thérapies ciblées ou immunothérapies émergentes.

En conclusion, cette étude met en lumière l'importance d'une approche intégrée combinant les données cliniques, histopathologiques et moléculaires, désormais indispensables à une prise en charge optimale du cancer de l'endomètre. Le renforcement du dépistage précoce des facteurs de risque, l'amélioration de l'accessibilité aux techniques diagnostiques avancées et l'intégration progressive des thérapeutiques innovantes représentent des impératifs majeurs pour améliorer le pronostic et la qualité de vie des patientes dans notre contexte.



Résumés



Résumé :

Le cancer de l'endomètre (CE) représente la sixième affection maligne la plus répandue dans le monde et le quatrième cancer le plus fréquent chez les femmes, et le premier cancer gynécologique chez la femme ménopausée dans le monde.

Au Maroc, et Selon les données du registre des cancers de la région du grand Casablanca, le cancer du corps de l'utérus occupe la sixième position parmi les cancers chez la femme, et la quatrième position parmi les cancers gynéco-mammaires après le cancer du sein, du col utérin et de l'ovaire.

Le cancer de l'endomètre touche majoritairement les femmes ménopausées et l'incidence la plus élevée est observée entre 55 et 64 ans.

L'objectif de notre étude était de discuter les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et anatomo-pathologiques et thérapeutiques et évolutives de cancer de l'endomètre, traitées et suivies au sein du CHU Mohammed VI Marrakech.

Nous avons réalisé une étude rétrospective au sein du service d'oncologie Radiothérapie du CHU Mohammed VI sur une période de 5 ans comprise entre janvier 2019 et décembre 2023 durant laquelle 160 cas de cancer de l'endomètre ont été répertoriés. Elle a comme but d'étudier l'aspect épidémiologique clinique et thérapeutique de ce cancer.

L'âge moyen de nos patientes lors de la découverte du cancer de l'endomètre était de 60,5 ans, avec des âges extrêmes allant de 15 à 85 ans. Les tranches d'âge les plus représentées dans notre série sont celles de 51-60 ans et de 61-70 ans, chacune regroupant 59 patientes.

Sur le plan clinique, 44,2 % des patientes ont consulté entre 6-12 mois après les premiers signes, alors que 29 % des cas ont consulté avant 6 mois.

La symptomatologie clinique la plus fréquente était les métrorragies chez 90,6 % des cas, elle était associée à des douleurs pelviennes chez 40 % des cas, des leucorrhées dans 16,9 % des

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

cas et à des signes de compression digestifs /urinaires chez 4,4 %.

Sur le plan paraclinique, l'examen anatomopathologique était réalisé chez 112 patientes après un curetage biopsique endoscopique soit 70 % des cas.

L'adénocarcinome endométrioïde était le type histologique le plus fréquent chez 73,21 % des cas. Concernant le degré de différenciation le type moyennement différencié était le plus noté et intéressait 78 patientes soit 62,4 % des cas.

Selon la classification pTNM, On observe dans notre série une prédominance des stades précoces, avec le stade I représentant près de la moitié des cas (44,69 %), dominé par les sous-stades IA et IB. Le stade II est moins fréquent (6,1 %). Les stades avancés (III et IV) totalisent une proportion notable de patientes, respectivement 27,28 % et 21,97 %, avec une forte représentation des stades IIIC et IVB. Cette distribution confirme que, malgré la fréquence des diagnostics précoces, une proportion non négligeable de patientes continue d'être prise en charge à un stade localement avancé ou métastatique.

Sur le plan thérapeutique 82,5 % des cas ont bénéficiés d'un traitement chirurgical, 18 patientes ont bénéficié d'un traitement adjuvant associant une radiothérapie externe suivie d'une curiethérapie du fond vaginal (11,25 %). 7 patientes traitées par radiothérapie externe seule (4,37 %) et 24 patientes par curiethérapie exclusive (15 %), 12 patientes par radiothérapie + chimiothérapie séquentielle (7,5 %) et 24 patientes par radio-chimiothérapie concomitante (15 %).

Une rémission complète au traitement chez 103 malades soit 64,37 % des cas, 16,87 % d'échec thérapeutique et perte de vue chez 5 % des malades.

Summary:

Endometrial cancer (EC) is the sixth most common malignancy worldwide and the fourth most frequent cancer in women, and the leading gynecological cancer in postmenopausal women globally.

In Morocco, according to data from the Greater Casablanca region's cancer registry, uterine cancer ranks sixth among cancers in women, and fourth among gynecological and breast cancers after breast, cervical, and ovarian cancer.

Endometrial cancer primarily affects postmenopausal women, with the highest incidence observed between the ages of 55 and 64.

The objective of our study was to discuss the epidemiological, clinical, pathological, therapeutic, and prognostic characteristics of endometrial cancer treated and followed up at the Mohammed VI University Hospital in Marrakech.

We conducted a retrospective study within the Radiation Oncology Department of Mohammed VI University Hospital over a 5-year period, from January 2019 to December 2023, during which 160 cases of endometrial cancer were identified. The study aimed to investigate the epidemiological, clinical, and therapeutic aspects of this cancer.

The average age of our patients at the time of endometrial cancer diagnosis was 60.5 years, with a range from 15 to 85 years. The most represented age groups in our series were 51–60 years and 61–70 years, each comprising 59 patients.

Clinically, 44.2% of patients consulted between 6 and 12 months after the first symptoms, while 29% consulted within 6 months.

The most frequent clinical symptom was metrorrhagia (abnormal uterine bleeding) in 90.6% of cases, associated with pelvic pain in 40%, leukorrhea in 16.9%, and signs of gastrointestinal/urinary compression in 4.4%.

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

From a paraclinical standpoint, histopathological examination was performed in 112 patients after endoscopic biopsy curettage (70%).

Endometrioid adenocarcinoma was the most frequent histological type, accounting for 73.21% of cases. Regarding the degree of differentiation, the moderately differentiated type was the most common, affecting 78 patients (62.4%).

According to the pTNM classification, our series shows a predominance of early stages, with stage I representing nearly half of the cases (44.69%), dominated by substages IA and IB. Stage II is less frequent (6.1%). Advanced stages (III and IV) account for a significant proportion of patients, 27.28% and 21.97% respectively, with a high representation of stages IIIC and IVB. This distribution confirms that, despite the frequency of early diagnoses, a considerable proportion of patients continue to be treated at a locally advanced or metastatic stage.

In terms of treatment, 82.5% of cases underwent surgical intervention, 18 patients received adjuvant therapy combining external beam radiotherapy followed by brachytherapy of the vaginal vault (11.25%). Seven patients were treated with external beam radiotherapy alone (4.37%), 24 patients with exclusive brachytherapy (15%), 12 patients with radiotherapy plus sequential chemotherapy (7.5%), and 24 patients with concurrent chemoradiotherapy (15%).

Complete remission was achieved in 103 patients (64.37%), with a treatment failure rate of 16.87% and a loss to follow-up of 5%.

ملخص

يعد سرطان بطانة الرحم سادس أكثر الأمراض الخبيثة انتشارًا في العالم ورابع أكثر أنواع السرطان شيوعًا لدى النساء، وأول سرطان نسائي لدى النساء بعد سن اليأس في العالم

في المغرب، وحسب معطيات السجل السرطاني لجهة الدار البيضاء الكبرى، يحتل سرطان الرحم المرتبة السادسة بين السرطانات لدى النساء، والرابعة بين سرطانات النساء والثدي بعد سرطان الثدي وعنق الرحم والمبيض.

يصيب سرطان بطانة الرحم في الغالب النساء بعد سن اليأس، وتُلاحظ أعلى معدلات الإصابة بين سن 55 و64 عامًا.

كان الهدف من دراستنا هو مناقشة الخصائص الوبائية والسرييرية والتشريحية المرضية والعلاجية والتطورية لسرطان بطانة الرحم، التي عولجت وتابعت في مستشفى محمد السادس الجامعي في مراكش.

أجرينا دراسة استعادية في قسم علاج الأورام بالإشعاع في مستشفى محمد السادس الجامعي على مدى 5 سنوات بين يناير 2019 وديسمبر 2023، تم خلالها تسجيل 160 حالة من حالات سرطان بطانة الرحم. تهدف الدراسة إلى دراسة الجوانب الوبائية والسرييرية والعلاجية لهذا النوع من السرطان.

كان متوسط أعمار مريضاتنا عند تشخيص إصابتهن بسرطان بطانة الرحم 60.5 عامًا، وتراوحت أعمارهن بين 15 و85 عامًا. وكانت الفئات العمرية الأكثر تمثيلًا في سلسلتنا هي 51-60 عامًا و61-70 عامًا، حيث ضمت كل منهما 59 مريضة.

من الناحية السرييرية، استشارت 44.2٪ من المريضات الطبيب في غضون 6 - 12 شهرًا بعد ظهور الأعراض الأولى، بينما استشارت 29٪ من الحالات الطبيب قبل 6 أشهر.

كانت الأعراض السرييرية الأكثر شيوعًا هي النزيف الرحمي في 90.6٪ من الحالات، وارتبطت بألم في الحوض في 40٪ من الحالات، وإفرازات مهبلية في 16.9٪ من الحالات، وعلامات ضغط على الجهاز الهضمي/البولي في 4.4٪ من الحالات.

على الصعيد شبه السرييري، أُجري فحص تشريحي مرضي لـ 112 مريضة بعد إجراء كشط تنظيري،

أي 70 ٪ من الحالات.

كان سرطان الغدة الدرقية هو النوع النسيجي الأكثر شيوعًا في 73.21 ٪ من الحالات. فيما يتعلق بدرجة التمايز، كان النوع المتوسط التمايز هو الأكثر شيوعًا وشمل 78 مريضة، أي 62.4 ٪ من الحالات.

وفقًا لتصنيف pTNM، تُظهر سلسلتنا غلبة للمراحل المبكرة، حيث تُمثل المرحلة الأولى ما يقرب من نصف الحالات (44.69 ٪)، وتهيمن عليها المرحلتان الفرعيتان IA و IB. أما المرحلة الثانية، فهي أقل شيوعًا (6.1 ٪). وتُمثل المرحلتان المتقدمتان (III و IV) نسبة كبيرة من المرضى، بنسبة 27.28 ٪ و 21.97 ٪ على التوالي، مع تمثيل عالٍ للمرحلتين IIC و IVB. ويؤكد هذا التوزيع أنه على الرغم من تواتر التشخيصات المبكرة، لا تزال نسبة كبيرة من المرضى يتلقون العلاج في مرحلة متقدمة موضعيًا أو مرحلة انتشار المرض.

فيما يتعلق بالعلاج، خضعت 82.5 ٪ من الحالات لتدخل جراحي، وتلقت 18 مريضة علاجًا مساعدًا يجمع بين العلاج الإشعاعي الخارجي، يليه العلاج الإشعاعي الموضعي لقبو المهبل (11.25 ٪). وعولجت سبع مريضات بالعلاج الإشعاعي الخارجي وحده (4.37 ٪)، و 24 مريضة بالعلاج الإشعاعي الموضعي الحصري (15 ٪)، و 12 مريضة بالعلاج الإشعاعي مع العلاج الكيميائي المتسلسل (7.5 ٪)، و 24 مريضة بالعلاج الكيميائي الإشعاعي المتزامن (15 ٪).

شهدت 103 مريضات، أي 64.37 ٪ من الحالات، شفاءً تامًا من العلاج، بينما فشل العلاج في 16.87 ٪ من الحالات وفقدت 5 ٪ من المريضات البصر.



Annexes



Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

	Examen des aires ganglionnaires :	Normal	Anormal :	- ADPs inguinales - ADPs sus claviculaires - Autres
✓	Examen abdominal :	Normal	Anormal :	- Ascite - HMG - Masse - Autres :
✓	Examen pleuropulmonaire :	Normal	Anormal	
✓	Examen ostéo-articulaire :	Normal	Anormal	
✓	Le reste de l'examen :	Normal	Anormal	

Étude paraclinique

- ❖ Échographie : -Oui -Non
 Résultat :
 - ❖ Épaississement de l'endomètre : cm
 - ❖ Infiltration de myomètre : Oui Non
 - ❖ ADPs iliaques : Oui Non
- ❖ Hystérocopie + curetage biopsique : ❖ Oui -Non
 ❖ Novak : -Pipelle :
 ❖ Résultat :
- ❖ IRM : -Oui -Non
 Résultat :
 - ❖ Épaississement anormal de l'endomètre
 - ❖ Invasion du myomètre <50%
 - ❖ Invasion du myomètre >50%
 - ❖ Envahissement du col de l'utérus
 - ❖ Envahissement des annexes / vagin / paramètres
 - ❖ Extension vésicale / rectale
 - ❖ Présence d'ADPs iliaques / lombo-aortiques / autres

Bilan d'extension

- Examen clinique :
- Radio thorax : Faite -Non faite
 - ✓ Résultat :

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

- Échographie abdominale : Faite -Non faite
 - ✓ Résultat :
- TDM thoraco-abdominal : Faite -Non faite
 - Résultat :
 - ✓ Épaississement anormal de l'endomètre
 - ✓ Invasión du myomètre <50%
 - ✓ Invasión du myomètre >50%
 - ✓ Envahissement du col de l'utérus
 - ✓ Envahissement des annexes / vagin / paramètres
 - ✓ Extension vésicale / rectale
 - ✓ Présence d'ADPs iliaques / lombo-aortiques / autres
 - ✓ Métastases hépatique / pulmonaire / osseuse / autres
- Cystoscopie : Faite -Non faite
 - ✓ Résultat :
- Recto-sigmoidoscopie : Faite -Non faite
 - ✓ Si faite, la biopsie est effectuée : -Oui -Non
 - ✓ Si oui, le type histologique :

Classification

- cTNM :

Étude histologique

1. Diagnostic histologique :
 - a) CBE : -Oui -Non
 - b) Examen extemporané : -Oui -Non
 - c) Pièce opératoire (hystérectomie) : -Oui -Non

	-Total	-Subtotale
-Annexectomie :	Oui	Non
-Elargie :	-Oui	-Non
2. Résultat histologique :
 - a) Type histologique :
 - b) Grade FIGO 2009 : I, II, III, IV
 - c) Envahissement ganglionnaire : -Oui -Non
 - d) Emboles vasculaires : -Oui -Non
 - e) Récepteurs hormonaux : -Oui -Non

Traitement

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

- ❖ Chirurgie :
 - ✧ Date de la chirurgie :
 - ✧ Type d'anesthésie : -Générale -Loco-régional
 - ✧ Durée de l'intervention :
 - ✧ Incision cutanée :
 - ✓Coelioscopie :
 - ✓Laparotomie médiane sous ombilicale ✓La voie basse seule
 - ✧ Exploration :
 - ✓Ascite : -Oui -Non
 - ✓Carcinose péritonéale : -Oui -Non
 - ✓Atteinte hépatique : -Oui -Non
 - ✓Atteinte du tube digestif : -Oui -Non
 - ✓Atteinte de l'épiploon : -Oui -Non
 - ✓Adhérences : -Oui -Non
 - ✓Blindage pelvien : -Oui -Non
 - ✧ Geste :
 - ✓Hystérectomie subtotale
 - ✓Hystérectomie totale avec annexectomie
 - ✓Hystérectomie élargie ✓Cu-
rage ganglionnaire
 - ✓Autres :
 - ✧ Cytologie : Faite Non faite
 - ✓Si faite, résultats :
 - ✧ Biopsie de la masse : -Oui -Non
 - ✓Si oui, résultats :
 - ✧ Biopsie du péritoine : -Oui ✓Si oui, -Non
résultats :

Étude anatomopathologique

- ❖ Type histologique :
- ❖ Grade FIGO 2009 : I, II, III, IV
- ❖ Envahissement ganglionnaire : -Oui -Non
- ❖ Emboles vasculaires : -Oui -Non
- ❖ Récepteurs hormonaux : -Oui -Non
 - ❖ Classification pTNM :

Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

- Type : -HDR -LDR -Pulsée
- Nombre de séances :
- Nombre de fractions :
- Dose délivrée :
- Toxicité :
- ❖ Séquentiel : Chimiothérapie puis Radiothérapie externe
 - Chimiothérapie :
 - Protocole
 - Nombre de cures
 - Toxicité
 - Radiothérapie externe :
 - Dose totale :
 - Fractionnement :
 - Étalement :
 - Toxicité :
- ❖ Radio chimiothérapie concomitante :
 - Protocole :
 - Nombre de cures :
 - Dose totale :
 - Toxicité :

Annexe 2 :

Tableau XXVI : Stadification FIGO du cancer de l'endomètre en 2023

Stage	Description
Stage I	Confined to the uterine corpus and ovary ^c
IA	Disease limited to the endometrium OR non-aggressive histological type, i.e. low-grade endometrioid, with invasion of less than half of myometrium with no or focal lymphovascular space involvement (LVSI) OR good prognosis disease IA1 Non-aggressive histological type limited to an endometrial polyp OR confined to the endometrium IA2 Non-aggressive histological types involving less than half of the myometrium with no or focal LVSI IA3 Low-grade endometrioid carcinomas limited to the uterus and ovary ^c
IB	Non-aggressive histological types with invasion of half or more of the myometrium, and with no or focal LVSI ^d
IC	Aggressive histological types ^e limited to a polyp or confined to the endometrium
Stage II	Invasion of cervical stroma with extrauterine extension OR with substantial LVSI OR aggressive histological types with myometrial invasion
IIA	Invasion of the cervical stroma of non-aggressive histological types
IIB	Substantial LVSI ^d of non-aggressive histological types
IIC	Aggressive histological types ^e with any myometrial involvement
Stage III	Local and/or regional spread of the tumor of any histological subtype
IIIA	Invasion of uterine serosa, adnexa, or both by direct extension or metastasis IIIA1 Spread to ovary or fallopian tube (except when meeting stage IA3 criteria) ^c IIIA2 Involvement of uterine subserosa or spread through the uterine serosa
IIIB	Metastasis or direct spread to the vagina and/or to the parametria or pelvic peritoneum IIIB1 Metastasis or direct spread to the vagina and/or the parametria IIIB2 Metastasis to the pelvic peritoneum
IIIC	Metastasis to the pelvic or para-aortic lymph nodes or both ^f IIIC1 Metastasis to the pelvic lymph nodes IIIC1i Micrometastasis IIIC1ii Macrometastasis IIIC2 Metastasis to para-aortic lymph nodes up to the renal vessels, with or without metastasis to the pelvic lymph nodes IIIC2i Micrometastasis IIIC2ii Macrometastasis
Stage IV	Spread to the bladder mucosa and/or intestinal mucosa and/or distance metastasis
IVA	Invasion of the bladder mucosa and/or the intestinal/bowel mucosa
IVB	Abdominal peritoneal metastasis beyond the pelvis
IVC	Distant metastasis, including metastasis to any extra- or intra-abdominal lymph nodes above the renal vessels, lungs, liver, brain, or bone

Annexe 3 :

CHANGES IN EARLY STAGES (STAGE I-II) WITH MOLECULAR CLASSIFICATION				
FIGO 2023 with molecular classification			FIGO 2023	FIGO 2009
POLEmut	p53abn	NSMP/MMRd		
IA _m _{POLEmut}	IIC _m _{p53abn}	IA _m _{NSMP/MMRd}	IA	IA, IIIA
		IA1 _m _{NSMP/MMRd}	IA1	IA
		IA2 _m _{NSMP/MMRd}	IA2	IA
		IA3 _m _{NSMP/MMRd}	IA3	IIIA
		IB _m _{NSMP/MMRd}	IB	IB
		IC _m _{NSMP/MMRd}	IC	IA
		IIA _m _{NSMP/MMRd}	IIA	II
		IIB _m _{NSMP/MMRd}	IIB	IA, IB, II
		IIC _m _{NSMP/MMRd}	IIC	IA, IB, II

Figure 62 : Stade FIGO du cancer de l'endomètre avec classification moléculaire



Bibliographie



Le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des patientes atteintes de cancer de l'endomètre au service d'oncologie radiothérapie

1. **Siegel RL, Miller KD, Fuchs HA, et al.**
Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(1):7-33.
2. **REGISTRE DES CANCERS** — – Fondation Lalla Salma
https://www.contrelecancer.ma/site_media/uploaded_files/RCRGC.pdf
3. **Michael M Braun, Erika A Overbeek-Wager, Robert J Grumbo.**
Diagnosis and Management of Endometrial Cancer. *Am Fam Physician.* 2016 Mar 15;93(6):468-74
4. **Aus Tariq Ali.**
Risk factors for endometrial cancer. *Ceska Gynekol.* 2013 Nov;78(5) :448-59.
5. **Dhanya Ramachandran Xuemin Wang**
GWAS meta-analysis identifies five susceptibility loci for endometrial cancer. *EBioMedicine.* 2025 Aug ;118: 105830
6. **Edward M Buchanan, Lara Carson Weinstein, Christina Hillson.**
Endometrial cancer. *Am Fam Physician.* 2009 Nov 15 ;80(10) :1075-80
7. **Setiawan VW1, Yang HP, Pike MC, McCann SE,**
Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *J Clin Oncol.* 2013 Jul 10;31(20):2607-18
8. **Mark E Sherman M.D.**
Theories of Endometrial Carcinogenesis: A Multidisciplinary Approach. *Modern Pathology.* 2000 Mar 13(3) : 295-308. Doi : 10.1038
9. **Hapangama DK, Kamal AM, Bulmer JN.**
Estrogen receptor β : the guardian of the endometrium. *Hum Reprod Update* 2015. 21:174-93.

10. **Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, et al.**
Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer, a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol.* 2008 109 :11-18
11. **Colombo I, Lheureux S, Oza AM.**
Summary of Management Guidelines for Endometrial Cancer. *Manag Endometrial Cancer* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jul 14];133-49. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-64513-1_9
12. **Berek, J.S.; Matias-Guiu, X.; Creutzberg, C.; Fotopoulou, C.; Gaffney, D.; Kehoe, S.; Lindemann, K.; Mutch, D.; Concin, N.**
FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2023, 162, 383-394.
13. **Yufei Shen¹, Wenqing Yang^{1,2}, Jiachen Liu^{3*} and Yu Zhang**
Minimally invasive approaches for the early detection of endometrial cancer. Shen et al. *Molecular Cancer* <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01757-3>
14. **Frank H. NETTER.**
Atlas d'anatomie humaine-Elsevier Masson (2019) -7ème édition. In.
15. **Kamina P, Richer JP, Scépi M, Faure JP, Demondion X.**
Anatomie clinique de l'appareil génital féminin. *EMC - Gynécologie.* janv 2006;1(1):1-28.
16. **Alison Maclean, Areege Kamal, Meera Adishesh**
Human Uterine Biopsy : Research Value and Common Pitfalls (*International Journal of Reproductive Medicine*, 2020)
17. **C. Bergeron**
Histologie et physiologie de l'endomètre normal (2021)
18.[31-L-10] - Doi : 10.1016/S0246-1064(21)42535-1
18. **Srividya Hanuman, Gopal Pande, Manasa Nune**
État actuel et défis de l'ingénierie tissulaire du myomètre utérin
Bioengineered. 2023 Sep 4 ;14(1):2251847. doi: 10.1080/21655979.2023.2251847

19. **Sandy Jock**
Périmètre : un aperçu complet. Système reproducteur et troubles sexuels : recherche actuelle (source évaluée par des pairs)
Apr 2023. Doi : 10.35248
20. **Kamel Khelili**
Anatomie Histologie Fonctionnelle de l'appareil génital féminin
Sept 2024. DOI: 10.13140/RG.2.2.31798.31040
21. **Stevens, A., Lowe J.**
Pathology, second edition", Mosby, Toronto, CAN (2000)
22. **National Cancer Institute (2001), "What you need to know about cancer of the uterus",**
NIH publication, Bethesda, USA.
23. **Anders Norstrom, Sethg Ranberg**
Natural history of endometrial cancer : report of one woman who did not accept treatment. Acta Obstet Gynecol Scand. 2004 ; 83(11):1093-1094.
24. **Lax, S.F.**
Pathology of Endometrial Carcinoma. In Molecular Genetics of Endometrial Carcinoma, Advances in Experimental Medicine and Biology; Ellenson, H.L., Ed.; Springer : Cham, Switzerland, 2017; Volume 943, pp. 75-96.
25. **Kalliala, I.; Markozannes, G.; Gunter, M.; Paraskevidis, E.; Gabra, H.; Mitra, A.; Terzidou,**
Obesity and gynaecological and obstetrical conditions: An umbrella review of the literature. BMJ 2017, 359, 4511.
26. **Tsilidis, K.K.; Kasimis, J.C.; Lopez, D.S.; Ntzani, E.E.; Ioannidis, J.P.A.**
Type 2 diabetes and cancer: Umbrella review of metaanalyses of observational studies. BMJ 2015, 350, 7607.
27. **Kandoth, C.; Schultz, N.; Cherniack, A.D.; Akbani, R.; Liu, Y.; Shen, H.; Benz, C.C.; Yau, C.; Laird,**
Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. Nature 2013, 497, 67-73.

28. **Bokhman, J.V. Două tipuri**
patogenetice de carcinom endometrial. *Gynecol. Oncol.* 1983, 15, 10-17.
29. **Travaglino, A.; Raffone, A.; Gencarelli, A.; Mollo, A.; Guida, M.; Insabato, L.; Santoro,**
Classification of endometrial cancer : The place of carcinosarcoma. *Pathol. Oncol. Res.* 2020, 26, 2067-2073.
30. **Jan P. BAAK, MD, PhD, George L. MUTTER, MD, Stanley ROBBY, MD**
In endometrial hyperplasias, the molecular-genetics and morphometry-based EIN classification more accurately predicts cancer-progression than the WHO94. *Cancer.* 2005 June 1 ; 103(11): 2304-2312. doi:10.1002/cncr.21058.
31. **Tavassoli, FA.; Stratton, MR.**
Tumors of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press; Lyon: 2003.
32. **Silverberg, SG.; Kurman, RJ.; Nogales, F.; Mutter, GI; Kubik-Huch, RA.; Tavassoli, FA.**
Epithelial tumors and related lesions of endometrium. In: Tavassoli, FA.; Stratton, MR., editors. *Tumors of the Breast and Female Genital Organs.* IARC Press; Lyon: 2003. p. 221-32.
33. **Mutter GL,**
The Endometrial Collaborative Group. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? *Gynecol Oncol* 2000;76:287-90.
34. **Mutter GL, Baak JP, Crum CP, Richart RM, Ferenczy A, Faquin WC.**
Endometrial precancer diagnosis by histopathology, clonal analysis, and computerized morphometry. *J Pathol* 2000;190:462-9.
35. **Ambros RA, Sherman ME, Zahn CM, Bitterman P, Kurman RJ.**
Endometrial intraepithelial carcinoma: a distinctive lesion specifically associated with tumors displaying serous differentiation. *Human Pathol* 1995;26:1260-67.

36. **Ronnett, R.; Kurman, R.**
Precursor lesions of endometrial carcinoma. In: Kurman, R., editor. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. ed. 5. Springer-Verlag; New York: 2002. p. 467-500.
37. **Jonathan S Berek 1, Xavier Matias-Guiu 2, Carien Creutzberg 3, Christina Fotopoulou**
FIGO staging of endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2023 Aug;162(2):383-394.
doi: 10.1002
38. **Joyce N Barlin, Robert A Soslow, Megan Lutz, Qin C Zhou, Caryn M St Clair, Mario M**
Redefining Stage I Endometrial Cancer: Incorporating Histology, a Binary Grading System, Myometrial Invasion, and Lymph Node Assessment. *Int J Gynecol Cancer*. 2013 Nov;23(9):1620-1628. doi: 10.1097/IGC.0b013e3182a5055e
39. **Kyung Hee Han a,b, Hee Seung Kim b,c, Maria Lee b, Hyun Hoon Chung b, Yong Sang Song**
Prognostic factors for tumor recurrence in endometrioid endometrial cancer stages IA and IB. *Medicine (Baltimore)* 2017 May 26;96(21):e6976.
doi: 10.1097/MD.00000000000006976
40. **Gokhan Boyraz, Mehmet Coskun Salman, Murat Gultekin, Derman Basaran, Murat Cagan,**
Incidence of Lymph Node Metastasis in Surgically Staged FIGO IA G1 /G2 Endometrial Cancer With a Tumor Size of More Than 2 cm. *Int J Gynecol Cancer* Mar;27(3):486-492.
doi: 10.1097
41. **Kitty Pavlakis 1, Alexandros Rodolakis, Stylianos Vagios, Zannis Voulgaris, Irini Messini,**
Identifiable Risk Factors for Lymph Node Metastases in Grade 1 Endometrial Carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2017 Oct;27(8):1694-1700. doi: 10.1097
42. **Diogo Miguel Machado Pereira · Alfonso Iglesias Castañón · Mercedes Arias Gonzalez · Alfonso**
The updated 2023 staging of endometrial cancer: tips for MRI interpretation. *Abdominal Radiology*. 5 April 2025. <https://doi.org/10.1007/s00261-025-05058-9>

43. **Ahmet Taner Turan, Betül Dündar, Burcu Gündoğdu, Abdullah Boztosun, Nejat Özgül**
The effect of cell type on surgico-pathologic risk factors in endometrial cancer. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2011 Mar 1;12(1):9-14. doi: 10.5152/jtgga.2011.03

44. **Anna V Hoekstra 1, Robert J Kim, William Small Jr, Alfred W Rademaker, Irene B Hele-
nowski,**
FIGO stage IIIC endometrial carcinoma: prognostic factors and outcomes. *Gynecol Oncol* 2009 Aug;114(2):273-8. doi: 10.1016

45. **Hui Li, Rusi Zhang, Cuiying Chen, Chuling Wu, Haoliang Lin, Jing Li, Zhongqiu Lin**
Prognostic value of different metastatic sites for patients with FIGO stage IVB endometrial cancer after surgery: A SEER database analysis. *J Surg Oncol* 2020 Oct;122(5):941-948. doi: 10.1002

46. **Reiko Numazaki 1, Etsuko Miyagi, Katsuyuki Konnai, Masae Ikeda, Akihito Yamamoto, Ryo Onose,**
Analysis of stage IVB endometrial carcinoma patients with distant metastasis: a review of prognoses in 55 patients. *Int J Clin Oncol* 2009 Aug;14(4):344-50. doi: 10.1007

47. **Vito Andrea Capozzi, Elisa Scarpelli, Alessandra De Finis, Isabella Rotondella, Davide Scebba**
Optimal Management for Stage IVB Endometrial Cancer: A Systematic Review. *Cancers (Basel).* 2023 Oct 24;15(21):5123. doi: 10.3390/cancers15215123

48. **Ting-Tai Yen, Tian-Li Wang, Amanda N Fader, Ie-Ming Shih, Stephanie Gaillard**
Molecular Classification and Emerging Targeted Therapy in Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Pathol.* 2020 Jan;39(1):26-35. doi: 10.1097/PGP.0000000000000585

49. **Bokhman, J.V.**
Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 1983, 15, 10-17.

50. **Hecht, J.L.; Mutter, G.L.**
Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. *J. Clin. Oncol.* 2006, 24, 4783-4791.

51. **Alexander Mustea 1, Damian J Ralser 1, Eva Egger 1, Ulrike Ziehm 2, Sonia Vivas 2, Stephan Brock**
Determination of the Cancer Genome Atlas (TCGA) Endometrial Cancer Molecular Subtypes Using the Variant Interpretation and Clinical Decision Support Software MH Guide. *Cancers (Basel)*. 2023 Mar 30;15(7):2053. doi: 10.3390/cancers15072053
52. **Setiawan VW1, Yang HP, Pike MC, McCann SE,**
Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors. *J Clin Oncol*. 2013 Jul 10;31(20):2607-18
53. **Brinton LA, Felix AS, McMeekin DS, Creasman WT, Sherman ME, et al.**
Etiologic heterogeneity in endometrial cancer : evidence from a Gynecologic Oncology Group trial. *Gynecol Oncol*. 2013. 129 : 277-284.
54. **Hapangama DK, Kamal AM, Bulmer JN.**
Estrogen receptor β : the guardian of the endometrium. *Hum Reprod Update* 2015;21:174-93.
55. **Hapangama D.**
Mifepristone: the multi-faceted anti-hormone. *J Drug Eval* 2003;1:149-75.
56. **Slayden D, Brenner RM.**
Hormonal regulation and localization of estrogen, progestin and androgen receptors in the endometrium of nonhuman primates: effects of progesterone receptor antagonists. *Arch Histol Cytol* 2004;67:393-409.
57. **Caserta, D.; De Marco, M.P.; Besharat, A.R.; Costanzi, F.**
Endocrine Disruptors and Endometrial Cancer: Molecular Mechanisms of Action and Clinical Implications, a Systematic Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 2956
58. **Golia D'Augè, T.; Cuccu, I.; Santangelo, G.; Muzii, L.; Giannini, A.; Bogani, G.; Di Donato, V.**
Novel Insights into Molecular Mechanisms of Endometrial Diseases. *Biomolecules* 2023, 13, 499.

59. **Hoxhaj, G.; Manning, B.D.**
The PI3K–AKT network at the interface of oncogenic signalling and cancer metabolism. *Nat. Rev. Cancer* 2020, 20, 74–88.
60. **Tresa, A.; Sambasivan, S.; Rema, P.; Dinesh, D.; Sivaranjith, J.; Nair, S.P.; Mathew, A.; Ammu, J.V.**
Clinical Profile and Survival Outcome of Endometrial Cancer with p53 Mutation. *Indian J. Surg. Oncol.* 2022, 13, 580–586.
61. **Bosse, T.; ter Haar, N.T.; Seeber, L.M.; v Diest, P.J.; Hes, F.J.; Vasen, H.F.; Nout, R.A.; Creutzberg, C.L.; Morreau, H.; Smit, V.T.**
Loss of ARID1A expression and its relationship with PI3K–AKT pathway alterations, TP53 and microsatellite instability in endometrial cancer. *Mod. Pathol.* 2013, 26, 1525–1535.
62. **Luongo, F.; Colonna, F.; Calapà, F.; Vitale, S.; Fiori, M.E.; De Maria, R.**
PTEN Tumor–Suppressor: The Dam of Stemness in Cancer. *Cancers* 2019, 11, 1076.
63. **Byron, S.A.; Gartside, M.; Powell, M.A.; Wellens, C.L.; Gao, F.; Mutch, D.G.; Goodfellow, P.J.; Pollock,**
FGFR2 Point Mutations in 466 Endometrioid Endometrial Tumors: Relationship with MSI, KRAS, PIK3CA, CTNNB1 Mutations and Clinicopathological Features. *PLoS ONE* 2012, 7, 30801.
64. **Ma, X.; Ma, C.; Wang, J.**
Endometrial Carcinogenesis and Molecular Signaling Pathways. *Am. J. Mol. Biol.* 2014, 4, 134–149.
65. **Stelloo, E.; Jansen, A.M.L.; Osse, E.M.; Nout, R.A.; Creutzberg, C.L.; Ruano, D.; Church,**
Practical guidance for mismatch repair–deficiency testing in endometrial cancer. *Ann. Oncol.* 2017, 28, 96–102.
66. **Nugroho, P.P.; Ghozali, S.A.S.; Buchanan, D.D.; Pisano, M.I.; Reece, J.C.**
Risk of cancer in individuals with Lynch–like syndrome and their families: A systematic review. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2023, 149, 25–46.

67. **Hampel, H.; Pearlman, R.; de la Chapelle, A.; Pritchard, C.C.; Zhao, W.; Jones, D.; Yilmaz,** Double somatic mismatch repair gene pathogenic variants as common as Lynch syndrome among endometrial cancer patients. *Gynecol. Oncol.* 2021, 160, 161–168.
68. **Meng Hua Tao, Jo L Freudenheim**
DNA methylation in endometrial cancer. *Epigenetics.* 2010 Aug 16;5(6):491–498. doi: 10.4161
69. **Amélia Favier, Grégoire Rocher, Annette K Larsen, Romain Delangle, Catherine Uzan,** MicroRNA as Epigenetic Modifiers in Endometrial Cancer: A Systematic Review
70. **O'Lone R, Frith MC, Karlsson EK, Hansen U.**
Genomic targets of nuclear estrogen receptors. *Mol Endocrinol* 2004;18:1859–75.
71. **Umayahara Y, Kawamori R, Watada H, Imano E, Iwama N, Morishima T, Yamasaki Y, Kajimoto Y,**
Estrogen regulation of the insulin-like growth factor I gene transcription involves an ap-1 enhancer. *J Biol Chem* 1994;269:16433–42
72. **Pietras RJ, Marquez-Garbn DC.**
Membrane-associated estrogen receptor signaling pathways in human cancers. *Clin Cancer Res* 2007;13:4672–6.
73. **Kushner PJ, Agard DA, Greene GL, Scanlan TS, Shiau AK, Uht RM, Webb P.**
Estrogen receptor pathways to ap-1. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2000;74:311–7.
74. **Ray A, Prefontaine KE, Ray P.**
Down-modulation of interleukin-6 gene expression by 17 beta-estradiol in the absence of high affinity DNA binding by the estrogen receptor. *J Biol Chem* 1994;269:12940–6.
75. **Kato S, Endoh H, Masuhiro Y, Kitamoto T, Uchiyama S, Sasaki H, Masushige S, Gotoh Y,** Activation of the estrogen receptor through phosphorylation by mitogen-activated protein kinase. *Science* 1995;270:1491–4.

76. **Hewitt SC, Harrell JC, Korach KS.**
Lessons in estrogen biology from knockout and transgenic animals. *Annu Rev Physiol* 2005;67:285–308.
77. **Zhang L, Xiaoping L, Lijun Z, Lifang Z, Guo Z, Jianliu W, Lihui W.**
Nongenomic effect of estrogen on the mapk signaling pathway and calcium influx in endometrial carcinoma cells. *J Cell Biochem* 2009;106:553–62
78. **He YY, Cai B, Yang YX, Liu XL, Wan XP.**
Estrogenic g proteincoupled receptor 30 signaling is involved in regulation of endometrial carcinoma by promoting proliferation, invasion potential, and interleukin–6 secretion via the mek/ erk mitogen–activated protein kinase pathway. *Cancer Sci* 2009;100:1051–61
79. **DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, Hu FB, Kahn CR, Raz I, Shulman GI, Simonson DC, Testa MA, Weiss R**
Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Jul 23;1:15019
80. **Sharp SJ, Thompson DJ, Painter JN, Savage DB, Semple RK, Barker A,**
Australian National Endometrial Cancer Study Group (ANECs)., Perry JR, Attia J, Dunning AM, Easton DF, Holliday E, Lotta LA, O'Mara T, McEvoy M, Pharoah PD, Scott RJ, Spurdle AB, Langenberg C, Wareham NJ, Scott RA J. Evidence of a Causal Association Between Insulinemia and Endometrial Cancer: A Mendelian Randomization Analysis. *Nat Cancer Inst*. 2015 Sep; 107(9)
81. **Li Q, Kannan A, DeMayo FJ, Lydon JP, Cooke PS, Yamagishi H, Srivastava D, Bagchi MK,**
The antiproliferative action of progesterone in uterine epithelium is mediated by hand. *Science* 2011;331:912–6.
82. **Kurita T, Wang YZ, Donjacour AA, Zhao C, Lydon JP, O'Malley BW, Isaacs JT, Dahiya R, Cunha GR.**
Paracrine regulation of apoptosis by steroid hormones in the male and female reproductive system. *Cell Death Differ* 2001;8:192–200.

- 83. Kouji Banno Megumi Yanokura Miho Iida Kenta Masuda Daisuke Aoki**
Mécanismes cancérogènes du cancer de l'endomètre: implication de la génétique et de l'épigénétique. J Obstet Gynaecol Res. 2014 Aug;40(8):1957-67
- 84. Gibson DA, Simitsidellis I, Collins F, Saunders PT.**
Evidence of androgen action in endometrial and ovarian cancers. Endocr Relat Cancer 2014 ;21:T203-18.
- 85. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al.**
Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2021;71(3):209-249. DOI : 10.3322/caac.21660
- 86. L REGISTRE DES CANCERS — – Fondation Lalla Salma**
https://www.contrelecancer.ma/site_media/uploaded_files/RCRGC.pdf
- 87. Sheikh MA, Althouse AD, Freese KE, et al.**
USA endometrial cancer projections to 2030: should we be concerned. Future Oncol. 2014;10(16):2561-8.
- 88. Lee NK, MK Cheung, Shin JY, Husain A, Teng NN, Berek JS, Kapp DS, Osann K, Chan JK**
Facteurs pronostiques du cancer de l'utérus chez les femmes en âge de procréer. Obstet Gynecol. 2007 mars; 109 (3): 655-62.
- 89. Cancer de l'endomètre Madi Nayama. Séminaire de chirurgie gynécologique (niveau2).**
Libreville.2012
- 90. Rose PG**
Endometrial carcinoma. N Engl J Med 1996; 335 :640-649.
- 91. ICEQUELON SAIT**
Surpoids,obésitéet risquedecancers. 24 janvier 2013
- 92. PK.Sliteri.**
Adipose Tissue as a Source of Hormones .1987 Jan; 45(1Suppl):277-82

93. **Narducci F, Lambaudie E, Sonoda Y, Papageorgiou T, Taieb S, Cabaret V, Et Al.**
Endometrial cancer: what's new? *Gynecol Obstet Fertil* 21 13; 30: 580–596.
94. **Adrian V Hernandez, Vinay Pasupuleti, Vicente A Benites–Zapata, Priyaleela Thota**
Insulin resistance and endometrial cancer risk: A systematic review and meta–analysis. *Eur J Cancer* 2015 Dec;51(18):2747–58. doi: 10.1016
95. **Marc J Gunter, Donald R Hoover, Herbert Yu, Sylvia Wassertheil–Smoller, Joann E Manson, Jixin Li**
A prospective evaluation of insulin and insulin–like growth factor–I as risk factors for endometrial cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008 Apr;17(4):921–9. doi: 10.1158
96. **Nan Mu 1, Yuanxi Zhu, Yingmei Wang, Huiying Zhang, Fengxia Xue**
Insulin resistance: a significant risk factor of endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2012 Jun;125(3):751–7. doi: 10.1016
97. **Wentao Zhong, Xueqing Wang, Yufei Wang, Guoqian Sun, Jia Zhang, Zhuo Li**
Obesity and endocrine–related cancer: The important role of IGF–1. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Jan 23;14:1093257. doi: 10.3389
98. **KaaksR,LukanovaA,KurzerMS.**
Obesity,endogenoushormones,andendometrialcancerrisk: Asyntheticreview. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*2002;11(12) :1531–43
99. **Thomas H V., Key TJ, Allen DS, Moore JW, Dowsett M, Fentiman IS, et al. Re:**
Reversal of relation between body mass and endogenous estrogen concentrations with menopausal status. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89(5):396–8.
100. **KayeSA,FolsomAR,SolerJT,PrineasRJ,PotterJD.**
Associationsofbodymassandfatdistributionwithsexhormoneconcentrationsinpostmenopausalwomen.*IntJ Epidemiol[Internet].*1991Mar[cited2021May23];20(1):151–6
101. **Laure Dossus 1, Sabina Rinaldi, Susen Becker, Annetkatrin Lukanova, Anne Tjønneland,**

Anja Olsen

Obesity, inflammatory markers, and endometrial cancer risk: a prospective case-control study. *Endocr Relat Cancer* 2010 Oct 29;17(4):1007-19. doi: 10.1677

- 102. A Zemlyak 1, J Zakhaleva, M Pearl, I Mileva, M Gelato, D Mynarcik, M McNurlan**
Expression of inflammatory cytokines by adipose tissue from patients with endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2012;33(4):363-6.
- 103. Patricia E Ellis 1, Gemma A Barron 2, Giovanna Bermano**
Adipocytokines and their relationship to endometrial cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2020 Aug;158(2):507-516. doi: 10.1016
- 104. Eur J Surg Oncol 2014; 40:1237-44 54-Furberg AS, Thune I.**
Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high-energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort. *Int J Cancer* 2003; 104:669.
- 105. Ya Wang a,b, Xinling Zeng c, Jie Tan d,*, Yi Xu c, Cunjian Yi**
Diabetes mellitus and endometrial carcinoma: Risk factors and etiological links. *Medicine (Baltimore)* . 2022 Aug 26;101(34):e30299. doi: [10.1097](https://doi.org/10.1097)
- 106. MuN,ZhuY,WangY,ZhangH,XueF.**
Insulinresistance:Asignificant risk factor of endometrial cancer. In: *Gynecologic Oncology.* *Gynecol Oncol ;* 2012[cit ed2021May24].p.751-7
- 107. SolimanPT,WuD,TortoleroLunaG,SchmelerKM,SlomovitzBM, BrayMS,etal.**
Associationbetweenadiponectin,insulinresistance,andendometrialcancer.*Cancer[Inter-net].*2006Jun1[cite d2021May25];106(11):2376-81.
- 108. Quinn MA, Ruffe H, Brown JB, Ennis G Aust N Z**
Circulating gonadotrophins and urinary oestrogens in postmenopausal diabetic women. *J Obstet Gynaecol.* 1981 Nov; 21(4):234-6.

109. **Adrian V. Hernandez, Vinay Pasupuleti, Vicente A. Benites-Zapata, Priyaleela Thota, Abhishek Deshpande**
Insulin resistance and endometrial cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer*. Volume 51, Issue 18, December 2015, Pages 2747-2758
110. **Nan Mua,1 • Yuanxi Zhub,1 • Yingmei Wanga • Huiying Zhanga • Fengxia Xue**
Insulin resistance: A significant risk factor of endometrial cancer. *Review* Volume 125, Issue 3p751-757 June 2012
111. **Iwona Sidorkiewicz 1,* , Maciej Jóźwik 2, Magdalena Niemira 1, Adam Krętowski**
Insulin Resistance and Endometrial Cancer: Emerging Role for microRNA. *Cancers (Basel)*. 2020 Sep 8;12(9):2559. doi: 10.3390
112. **Welzel TM, Graubard BI, Zeuzem S, El-Serag HB, Davila JA, McGlynn KA.**
Metabolic Syndrome Increases the Risk of Primary Liver Cancer in the United States: A Study in the SEER-Medicare Database. *Hepatology* (2011) 54(2):463-71. doi: 10.1002/hep.24397
113. **Park J-H, Choi M, Kim J-H, Kim J, Han K, Kim B, et al.**
Metabolic Syndrome and the Risk of Thyroid Cancer: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Thyroid* (2020) 30(10):1496-504. doi: 10.1089/thy.2019.0699
114. **Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Giugliano D.**
Metabolic Syndrome and Endometrial Cancer: A Meta-Analysis. *Endocrine* (2014) 45(1):28-36. doi: 10.1007/s12020-013-9973-3
115. **Rosato V, Zucchetto A, Bosetti C, Dal Maso L, Montella M, Pelucchi C, et al.**
Metabolic Syndrome and Endometrial Cancer Risk. *Ann Oncol* (2011) 22 (4):884-9. doi: 10.1093/annonc/mdq464
116. **Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al.**
Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* (2009) 120 (16):1640-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644

117. **Seo MH, Lee W-Y, Kim SS, Kang J-H, Kang J-H, Kim KK, et al.**
Korean Society for the Study of Obesity Guideline for the Management of Obesity in Korea. *J ObesMetab Syndr* (20182019) 28(1):40. doi: 10.7570/jomes. 2019.28.1.40
118. **Connaughton, M. & Dabagh, M.**
Association of Hypertension and Organ-Specific Cancer: a Meta-analysis. *Healthc. (Basel)*. 10(6), 1074. <https://doi.org/10.3390/healthcare10061074> (2022).
119. **Aune, D. et al.**
Anthropometric factors and endometrial cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann. Oncol.* 26(8), 1635-1648. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv142> (2015).
120. **Gkretsi, V. & Stylianopoulos, T.**
Cell adhesion and matrix stiffness: coordinating Cancer Cell Invasion and Metastasis. *Front. Oncol.* 8, 145. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00145> (2018).
121. **Yang, P. et al.**
A large-scale retrospective study of the overall survival outcome in nasopharyngeal carcinoma with hypertension in Chinese population. *Oncotarget.* 8, 75577-75586. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17483> (2017).
122. **Lengkey, R., Soetadji, R., Ardo & Sanjaya** Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in gynecological cancers: pathways and mechanisms involved (review). *World Acad. Sci. J.* 6(5). <https://doi.org/10.3892/wasj.2024.263> (2024).
123. **Khan, N. A. et al.**
Unraveling the relationship between the renin-angiotensin system and endometrial cancer: a comprehensive review. *Front. Oncol.* 13, 1235418. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1235418> (2023).
124. **Michalczyk, K. & Cymbaluk-Płoska, A.**
Metalloproteinases in Endometrial Cancer-Are they worth measuring? *Int. J. Mol. Sci.* 22(22), 12472. <https://doi.org/10.3390/ijms222212472> (2021).

125. **Duco, M. R., Murdock, J. L. & Reeves, D. J.**
Vascular endothelial growth factor inhibitor induced hypertension: retrospective analysis of the impact of blood pressure elevations on outcomes. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 28(2), 265-273. doi.org/10.1177/ 1078155220985915 (2022).
126. **Cook, L. S., Weiss, N. S., Doherty, J. A. & Chen, C.**
Endometrial Cancer. In: *Cancer epidemiology and prevention*. 3rd edn, (eds Schottenfeld, D. & Fraumeni, Jr.) 1027-1043. (Oxford University Press, 2006).
127. **Pitot, H. C.**
Fundamentals of Oncology. (Marcel Dekker Inc, 1986).
128. **Parazzini, F., La Vecchia, C., Bocciolone, L. & Franceschi, S.**
The epidemiology of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 41, 1-16 (1991).
129. **Zucchetto, A. et al.**
Hormone-related factors and gynecological conditions in relation to endometrial cancer risk. *Eur J Cancer Prev* 18, 316-21 (2009).
130. **M.C.Pike,C.L.Pearce,andA.H.Wu,“**
Prevention of cancers of the breast, endometrium and ovary,” *Oncogene*,vol.23,no.38, pp. 6379-6391, 2004.
131. **J. M. Elwood, P. Cole, K. J. Rothman, and S. D. Kaplan,**
“Epidemiology of endometrial cancer,” *Journal of the National Cancer Institute*,vol.59,no.4,pp.1055-1060,1977.
132. **Brinton, L. A. et al.**
Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 167, 1317-25 (1992).
133. **Dossus, L. et al.**
Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 127, 442-51 (2010).

134. **Reis N, Beji NK.**
Facteurs de risque de cancer de l'endomètre chez les femmes turques: résultats d'une étude cas-contrôle en milieu hospitalier. *Eur J Oncol Nurs* 2009; 13: 122-127.
135. **Aung Ko Win 1, Jeanette C Reece, Shae Ryan**
Family history and risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* . 2015 Jan;125(1):89-98. doi: 10.1097
136. **Linda S. Cook, Harold E. Nelson, Christine A. Stidley, Yan Dong, Pamela J.**
Endometrial cancer and a family history of cancer. *Gynecologic oncology*, 130(2), 334-339. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.04.053>
137. **Ojone Illah 1, Deborah Adeeko 2, Adeola Olaitan 1, Aleksandra Gentry-Maharaj**
Racioethnic Disparities in Endometrial Cancer Outcomes. *Diagnostics (Basel)*. 2024 Feb 14;14(4):417.
138. **Evans-Metcalf, E.R.; Brooks, S.E.; Reale, F.R.; Baker, S.P.**
Profile of women 45 years of age and younger with endometrial cancer. *Obstet. Gynecol.* 1998, 91, 349-354.
139. **H P Yang, L S Cook, E Weiderpass, H-O Adami, K E Anderson, H Cai9, J R Cerhan1**
Infertility and incident endometrial cancer risk: a pooled analysis from the epidemiology of endometrial cancer consortium (E2C2). *British Journal of Cancer* (2015) 112, 925-933 | doi: 10.1038/bjc.2015.24
140. **Brinton LA, Felix AS, McMeekin DS, et al.**
Infertility and incident endometrial cancer risk: a pooled analysis from the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium (E2C2). *Br J Cancer*. 2015;112(5):925-933.
141. **Kulie T, Slattengren A, Redmer J, chefs H, Eglash A, Schrager S.**
L'obésité et la santé des femmes : un examen fondé sur des preuves. *J Am Board Fam Med* 2011; 24: 75-85.

142. **Mezouri I, Berhili S et al.**
La radiothérapie du cancer de l'endomètre : expérience de l'institut national d'oncologie à propos de 52 cas. Pan African Medical Journal 2016; 23: 144
143. **BatsAS, Rossi L, Le Frere-Belda MA, Narjoz C, Cournou C, Gosset M, et al.**
Syndrome de Lynch et cancer de l'endomètre. Bull Cancer [Internet]. 2017;104(12):1013-21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2017.06.018>
144. **Meyer, L.A.; Broaddus, R.R.; Lu, K.H.**
Endometrial cancer and Lynch syndrome: Clinical and pathologic considerations. Cancer Control 2009, 16, 14-22.
145. **Modica I, Soslow RA, Black D, et al.**
Utility of immunohistochemistry in predicting microsatellite instability in endometrial carcinoma. Am J Surg Pathol 2007; 31:744-51.
146. **Lee-may Chen; MD, Jonathan S Berek, MD, MMS. et al.**
Endometrial carcinoma: Epidemiology, risk factors, and prevention.
147. **Thilo Dörk, Peter Hillemanns, Clemens Tempfer, Julius Breu and Markus C. Fleisch**
Genetic Susceptibility to Endometrial Cancer: Risk Factors and Clinical Management. Cancers 2020, 12, 2407; doi:10.3390/cancers12092407
148. **Elnaggar, A.C.; Spunt, S.L.; Smith, W.; Depas, M.; Santoso, J.T.**
Endometrial cancer in a 15-year-old girl: A complication of Cowden syndrome. Gynecol. Oncol. Case Rep. 2012, 3, 18-19.
149. **Baker, W.D.; Soisson, A.P.; Dodson, M.K.**
Endometrial cancer in a 14-year old girl with Cowden syndrome: A case report. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2013, 39, 876-878.
150. **M. Sardinoux et Al**
Le syndrome de Cowden ou syndrome des hamartomes multiples en endocrinologie clinique Annales d'Endocrinologie. Volume 71. N4

151. **Pilarski R, Stephens JA, Noss R, et al.**
Predicting PTEN mutations: an evaluation of Cowden syndrome and Bannayan–Riley–Ruvacaba syndrome clinical features. *J Med Genet* 2011; 48:505.
152. **Sénéchal C, et al.**
Les facteurs de risque génétiques et environnementaux des cancers de l'endomètre. *Bull Cancer* (2015), 102(3),256–269
153. **Hoffman, B.L.; Schorge, J.O.; Halvorson, L.M.; Hamid, C.A.; Corton, M.M. (Eds.)**
Chapter 18: Polycystic Ovarian Syndrome and Hyperandrogenism. In *Williams Gynecology*, 4th ed.; McGraw Hill: New York, NY, USA, 2020.
154. **Chittenden, B.G.; Fullerton, G.; Maheshwari, A.; Bhattacharya, S.**
Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: A systematic review. *Reprod. Biomed. Online* 2009, 19, 398–405.
155. **Lukanova, A.; Lundin, E.; Micheli, A.; Arslan, A.; Ferrari, P.; Rinaldi, S.; Krogh, V.; Lenner, P.; Shore, R.E.; Biessy, C.; et al.**
Circulating levels of sex steroid hormones and risk of endometrial cancer in postmenopausal women. *Int. J. Cancer* 2004, 108, 425–432.
156. **Barry J.A.; Azizia, M.M.; Hardiman, P.J.**
Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update* 2014, 20, 748–758.
157. **Tomer Stern a,*, Shira Peleg Hasson a,b, Akram Saad a,c, Keren Levanon a,c, Nadav Michaan**
Concomitant diagnosis of endometrial and breast cancer – does the sequence matters. *Gynecol Oncol Rep.* 2021 Sep 20;38:100863. doi: 10.1016
158. **Ahmed Bedir, Semaw Ferede Abera, Dirk Vordermark, Daniel Medenwald**
Socioeconomic disparities in endometrial cancer survival in Germany: a survival analysis using population-based cancer registry data. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2022 May;148(5):1087–1095. doi: 10.1007

159. **Terri Madison 1, David Schottenfeld, Sherman A James, Ann G Schwartz, Stephen B Gruber**
Endometrial cancer: socioeconomic status and racial/ethnic differences in stage at diagnosis, treatment, and survival. *Am J Public Health*. 2004 Dec;94(12):2104-11. doi: 10.2105
160. **K Njoku 1,2,3, CE Barr 1,3, L Hotchkies 1, N Quille 1, YL Wan 1,3, EJ Crosbie**
Impact of socio-economic deprivation on endometrial cancer survival in the North West of England: a prospective database analysis. *BJOG*. 2021 Jan 11;128(7):1215-1224. doi: 10.1111
161. **Akemi T. Wijayabahu, ORCID, Jennifer K. McGee-Avila 1ORCID, Meredith S. Shiels, Alfonso Adrian H. Harsono 2ORCID, Rebecca C. Arend 2 and Megan A. Clarke**
Five-Year Relative Survival Rates of Women Diagnosed with Uterine Cancer by County-Level Socioeconomic Status Overall and across Histology and Race/Ethnicity. *Cancers* 2024, 16(15), 2747; <https://doi.org/10.3390/cancers16152747>
162. **Pekin T, Yoruk P, Yildizhan R, Yildizhan B, Ramadan S:**
Three synchronized neoplasms of the female genital tract: an extraordinary presentation. *Arch Gynecol Obstet* 2007, 276:541-545.
163. **Gruber SB, Thompson WD:**
A population-based study of endometrial cancer and familial risk in younger women. Cancer and Steroid Hormone Study Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996, 5:411-417
164. **Jessica Ottolina, Gabriella Ferrandina, Angiolo Gadducci 3, Paolo Scollo 4, Domenica Lo-russo**
Is the endometrial evaluation routinely required in patients with adult granulosa cell tumors of the ovary?. *Gynecol Oncol*. 2015 Feb;136(2):230-4. doi: 10.1016
165. **Wiegratzl, Kuhl H.**
Endometrial cancer and hormone replacement therapy. *Lancet*. 2005;366(9481):201-2

166. **Bharati R, Jenkins MA, Lindor NM, LeMarchand L, Gallinger S, Haile RW, et al**
Does risk of endometrial cancer for women without a germline mutation in
naDNA mismatch repair gene depend on family history of endometrial cancer or colorectal cancer
Gynecol Oncol [Internet]. 2014; 133(2):287-92
167. **Giudice L. C., Lamson G., Rosenfeld R. G., Irwin J. C.**
Insulin-like growth factor-II (IGF-II) and IGF binding proteins in human endometrium.
Ann. N. Y. Acad. Sci., 626: 295-307, 1991
168. **Murphy L. J., Ghahary A.**
Uterine insulin-like growth factor-1: regulation of expression and its role in estrogen-
induced uterine proliferation. Endocr. Rev., 11: 443-453, 1990
169. **Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ.**
The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of «untreated» hyperplasia in
170 patients. Cancer 1985; 56:403-12
170. **Rose PG** Endometrial carcinoma. N Engl J Med 1996; 335 :640-649.
171. **Beral V, Bull D, Reeves G,**
Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement ther-
apy in the Million Women Study. Lancet 2005, 365, 1543
172. **Jamin C.**
Hormonothérapie substitutive et cancer de l'endomètre : données épidémiologiques. In :
stéroïdes, ménopause et endomètre. Paris : Elsevier. 1994 :59-70
173. **Practice Bulletin No. 149** : Endometrial cancer Obstet Gynecol. 2015, 125(4) :1006- 1026
174. **J Chu, A Schweid, Weiss NS .**
Survival Among Women With Endometrial Cancer: A Comparison of Estrogen Users and
Nonusers . 1982 Jul 1; 143(5):569-73
175. **R. T. Chlebowski, G. L. Anderson, G. E. Sarto, R. Haque, C. D. Runowicz, A. K. Aragaki, C.**

- A. Thomson, B. V. Howard, J. Wactawski-Wende,**
Continuous Combined Estrogen Plus Progestin and Endometrial Cancer: The Women's Health Initiative Randomized Trial. *JNCI J Natl Cancer Inst* (2016) 108(3): djv350
- 176. Shujie Yang 1, Kristina W Thiel, Kimberly K Leslie**
Progesterone: the ultimate endometrial tumor suppressor. *Trends Endocrinol Metab.* 2011 Apr;22(4):145–52. doi: 10.1016
- 177. Fleming, C.A.; Heneghan, H.M.; O'Brien, D.; McCartan, D.P.; McDermott, E.W.; Prichard, R.S.**
Meta-analysis of the cumulative risk of endometrial malignancy and systematic review of endometrial surveillance in extended tamoxifen therapy. *Br. J. Surg.* 2018, 105, 1098–1106.
- 178. Cohen, I.; Perel, E.; Flex, D.; Tepper, R.; Altaras, M.M.; Cordoba, M.; Beyth, Y.**
Endometrial pathology in postmenopausal tamoxifen treatment: Comparison between gynaecologically symptomatic and asymptomatic breast cancer patients. *J. Clin. Pathol.* 1999, 52, 278–282.
- 179. Committee opinion no. 601: Tamoxifen and uterine cancer. Obstet. Gynecol.** 2014, 123, 1394–1397.
- 180. Arenas M, Roviroso A, Hernandez V, Ordi J, Jorcano S, Mellado B, et al.**
Uterine sarcomas in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:861–5
- 181. R. Calderon-Margalit, Y. Friedlander, R. Yanetz, K. Kleinhaus, M. C. Perrin, O. Manor, S. Harlap, and O. Paltiel**
Cancer Risk After Exposure to Treatments for Ovulation Induction. Initially submitted January 23, 2008;
- 182. Jing Zhao (MS)a, Chen Lyu (MS)a,b, Jian Gao (MD, PhD)c, Li Du (BS)a,d, Boer Shan (MD, PhD)e**
Dietary fat intake and endometrial cancer risk A dose response meta-analysis. *Medicine* (2016) 95:27
- 183. Ogden CL, MD Carroll, Curtin LR, MA McDowell, juge en chef Tabak, KM Flegal.**
-

Prévalence du surpoids et de l'obésité aux États-Unis, 1999–2004. *JAMA* 2006; 295: 1549–1555.

184. Stoll BA.

Régime occidental, puberté précoce et risque de cancer du sein. *Cancer du sein Res Treat* 1998; 49: 87–93.

185. Kirsten AL Morris and Najib Y Haboubi

Pelvic radiation therapy: Between delight and disaster . *World J Gastrointest Surg.* 2015 Nov 27;7(11):279–88

186. Ota T, Takeshima N, Tabata T, Hasumi K, Takizawa K.

Treatment of squamous cell carcinoma of the uterine cervix with radiation therapy alone: long-term survival, late complications, and incidence of second cancers. *Br J Cancer* 2007;97:1058–62.

187. Morris KA, Haboubi NY.

Pelvic radiation therapy: between delight and disaster. *World J Gastrointest Surg* 2015;7:279–88.

188. Barazzuol L, Coppes RP, van Luijk P.

Prevention and treatment of radiotherapy-induced side effects. *Mol Oncol* 2020;14:1538–54.

189. Matta R, Chapple CR, Fisch M, et al.

Pelvic complications after prostate cancer radiation therapy and their management: an international collaborative 2019;75:464–76.

190. Connor McPartland a,b, Andrew Salib a, Joshua Banks c, James R Mark a, Costas D Lallas

Risk of Secondary Malignancies After Pelvic Radiation: A Population-based Analysis. *Eur Urol Open Sci.* 2024 Mar 23;63:52–61. doi: 10.1016

191. **Jordan SJ, Na R, Johnatty SE, Wise LA, Adami HO, Weiderpass E, et al.**
Breastfeeding and endometrial cancer risk: an analysis from the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium (E2C2). *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(3):264.e1-264.e9.
192. **Baojian Zhan¹, Xiaoqin Liu¹, Fang Li¹, Dongfeng Zhang¹**
Breastfeeding and the incidence of endometrial cancer: A meta-analysis *Oncotarget.* 2015 Nov 10;6(35):38398-409.
193. **Baird DT, McNeilly AS, Sawers RS, Sharpe RM.**
Failure of estrogen-induced discharge of luteinizing hormone in lactating women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979; 49:500-506.
194. **Petrakis NL, Wrensch MR, Ernster VL, Miike R, Murai J, Simberg N, Siiteri PK.**
Influence of pregnancy and lactation on serum and breast fluid estrogen levels: implications for breast cancer risk. *Int J Cancer.* 1987; 40:587-591.
195. **Harder T, Bergmann R, Kallischnigg G, Plagemann A.**
Duration of breastfeeding and risk of overweight: a metaanalysis. *Am J Epidemiol.* 2005; 162:397-403.
196. **Crosbie EJ, Zwahlen M, Kitchener HC, Egger M, Renehan AG.**
Body mass index, hormone replacement therapy, and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010; 19:3119-3130.
197. **Yang, T.O.; Crowe, F.; Cairns, B.J.; Reeves, G.K.; Beral, V.**
Tea and coffee and risk of endometrial cancer: Cohort study and meta-analysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2015, 101, 570-578
198. **Boettler, U.; Sommerfeld, K.; Volz, N.; Pahlke, G.; Teller, N.; Somoza, V.; Lang, R.; Hofmann, T.; Marko, D.**
Coffee constituents as modulators of Nrf2 nuclear translocation and ARE (EpRE)-dependent gene expression. *J. Nutr. Biochem.* 2011, 22, 426-440
199. **Gaascht, F.; Dicato, M.; Diederich, M.**

- Coffee provides a natural multitarget pharmacopeia against the hallmarks of cancer. *Genes Nutr.* 2015, 10, 51.
200. **Niseteo, T.; Komes, D.; Belšćak-Cvitanović, A.; Horžić, D.; Budec, M.**
Bioactive composition and antioxidant potential of different commonly consumed coffee brews affected by their preparation technique and milk addition. *Food Chem.* 2012, 134, 1870-1877.
201. **Liang, N.; Kitts, D.D.**
Antioxidant property of coffee components: Assessment of methods that define mechanisms of action. *Molecules* 2014, 19, 19180.
202. **Grosso, G.; Godos, J.; Lamuela-Raventos, R.; Ray, S.; Micek, A.; Pajak, A.; Sciacca, S.; D'Orazio, N.; Del Rio, D.; Galvano, F.**
A comprehensive meta-analysis on dietary flavonoid and lignan intake and cancer risk: Level of evidence and limitations. *Mol. Nutr. Food Res.* 2017, 61, 1600930.
203. **Quan Zhou¹, Mei-Ling Luo², Hui Li³, Min Li⁴ & Jian-Guo Zhou**
Coffee consumption and risk of endometrial cancer: a dose response meta-analysis of prospective cohort studies. *Scientific RepoRts* | 5:13410 | DOI: 10.1038/srep13410
204. **GunterMJ, HooverDR, YuH, Wassertheil-SmollerS, MansonJE, LJ, et al.**
A prospective evaluation of insulin and insulin-like growth factor-I as risk factors for endometrial cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17: 921-9.
205. **Zeleniuch-Jacquotte A, Akhmedkhanov A, Kato I, Koenig KL, Shore RE, Kim MY, et al.**
Postmenopausal endogenous oestrogens and risk of endometrial cancer: results of a prospective study. *Br J Cancer* 2001;84: 975-81.
206. **Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS.**
Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11:1531-43.
207. **Wu Y, Sun W, Liu H, Zhang D.**
-

- Age at menopause and risk of developing endometrial cancer: a meta-analysis. *Biomed Res Int* 2019;2019:8584130.
208. **International Agency for Research Cancer.** IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon, France: IARC; 2004.
209. **Zhou B, Yang L, Sun Q, Cong R, Gu H, Tang N, et al.**
Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Am J Med* 2008;121:501-8.
210. **Martin van den Berg 1, Majorie B.M. van Duursen**
Mechanistic considerations for reduced endometrial cancer risk by smoking. *Current Opinion in Toxicology* Volume 14, April 2019, Pages 52-59
211. **Zhu D, Chung HF, Pandeya N, Dobson AJ, Cade JE, Greenwood DC, et al.**
Relationships between intensity, duration, cumulative dose, and timing of smoking with age at menopause: A pooled analysis of individual data from 17 observational studies. *PLoS Med* 2018;15:e1002704.
212. **Atanas Ignatov * and Olaf Ortmann**
Endocrine Risk Factors of Endometrial Cancer: Polycystic Ovary Syndrome, Oral Contraceptives, Infertility, Tamoxifen. *Cancers* 2020, 12, 1766; doi:10.3390/cancers12071766
213. **Key, T.J.; Pike, M.C.**
The dose-effect relationship between 'unopposed' oestrogens and endometrial mitotic rate: Its central role in explaining and predicting endometrial cancer risk. *Br. J. Cancer* 1988, 57, 205-212.
214. **Chan, M.F.; Dowsett, M.; Folkard, E.; Wareham, N.; Luben, R.; Welch, A.; Bingham, S.; Khaw, K.T**
Past oral contraceptive and hormone therapy use and endogenous hormone concentrations in postmenopausal women. *Menopause* 2008, 15, 332-339.
215. **Pennant ME, Mehta R, Moody P, Hackett G, Prentice A, Sharp SJ, Lakshman R.**
Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer. *44TBJOG44T*.

2017 Feb;124(3):404–411

216. **Ruth M. Pfeiffer, PhD¹, Aya Mitani², Ola Landgren, MD, PhD¹, Anders Ekblom, MD, PhD³,**
Timing of births and endometrial cancer risk in Swedish women. *Cancer Causes Control.*
2009 October ; 20(8): 1441–1449. doi:10.1007
217. **Marianne Hinkula Eero Pukkala Pentti Kyyrönen Antti Kauppila**
Grand multiparity and incidence of endometrial cancer: A population-based study in Finland. *Int J Cancer.* 2002 Apr 20;98(6):912–5.
218. **Akhmedkhanov, A., Zeleniuch–Jacquotte, A. & Toniolo, P.**
Role of exogenous and endogenous hormones in endometrial cancer: review of the evidence and research perspectives. *Ann N Y Acad Sci* 943, 296–315 (2001).
219. **Kvale G, Heuch I, Nilssen S.**
Reproductive factors and cancers of the breast and genital organs--are the different cancer sites similarly affected? *Cancer Detect Prev.* 1991;15:369–77.
220. **Katsanis WA, Shields LB, Spinnato JA, Gercel–Taylor C, Taylor DD.**
Immune recognition of endometrial tumor antigens induced by multiparity. *Gynecol Oncol.* 1998;70:33–9
221. **Stalo Karageorgi,^{1,2} Susan E. Hankinson,^{3,4} Peter Kraft,^{2,4} and Immaculata De Vivo**
Reproductive factors and postmenopausal hormone use in relation to endometrial cancer risk in the Nurses' Health Study cohort 1976–2004. *Int J Cancer.* 2010 Jan 1;126(1):208–16.
222. **Eleanor R Jones BSc MBChB,^a Helena O'Flynn MBChB MPH MRCGP,^b Kelechi Njoku**
Detecting endometrial cancer. *TheObstetrician&Gynaecologist* DOI: 10.1111/tog.12722

- 223. Long CA.**
evaluation of patients with abnormal uterine bleeding. *Am J OBSTET Gynecol* 1996; 175:784–6
- 224. Chamming's, F., Bellucci, A., Bourillon, C., Bouaboula, M., Rousseau, C., Bats,**
FIGO et cancer de l'endomètre : le mystère du myomètre. *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle*, 98(1–2), 61–70, 2017
- 225. Kinkel K, Kaji Y, Kyle K. et al.**
Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Radiology* 1999; 212:711– 8
- 226. Taieb S.**
MR imaging of endometrial carcinoma: role and limits. *Bull Cancer* 2002; 89:963–8.
- 227. Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, Robertson AG, Pashtan I, Shen R,**
Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013 May 2;497(7447):67–73
- 228. S. E BROOKS, M. ZHAN, T. COTE, C. R. BAQUET.**
Surveillance, Epidémiologie, and Results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989–1999. *Gynecologic oncology* 2004; 93: 204–208
- 229. Seger HM, Soisson AP, Dodson MK, Rowe KG, CannonAlbright LA.**
Familial clustering of endometrial cancer in a well-defined population. *Gynecol Oncol* 2011;122:75–8.
- 230. Reid-Nicholson M1, Iyengar P, Hummer AJ, Linkov I, Asher M, Soslow RA**
Immunophenotypic diversity of endometrial adenocarcinomas: implications for differential diagnosis. *Mod Pathol*. 2006 Aug;19(8):1091–100

231. **Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, Marth C,** ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up *Int J Gynecol Cancer*. 2016 Jan;26(1):2-30
232. **Bendifallah S, Ballester M, Daraï E.** Endometrial cancer: Predictive models and clinical impact]. *Bull Cancer*. 2017 Dec;104(12):1022-1031.
233. **Mulholland HG, Murray LJ, Cardwell CR,** Cantwell MM Dietary glycaemic index, glycaemic load and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2008 Oct 7; 99(7):1170-5
234. **Nagle CM, Olsen CM, Ibiebele TI, Spurdle AB, Webb PM,** Astralian National Endometrial Cancer Study Group., Astralian Ovarian Cancer Study Group. Glycemic index, glycemic load and endometrial cancer risk: results from the Australian National Endometrial Cancer study and an updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr*. 2013 Mar; 52(2):705-15.
235. **Filomeno M, Bosetti C, Bidoli E, Levi F, Serraino D, Montella M, La Vecchia C, Tavani ABr** Mediterranean diet and risk of endometrial cancer: a pooled analysis of three Italian casecontrol studies *J Cancer*. 2015 May 26; 112(11):1816-21.
236. **Hamet P**
Cancer and hypertension: a potential for crosstalk?. *J Hypertens* 1997 Dec; 15(12 Pt 2):1573-7.
237. **Timmerman D , Valentin L , Bourne TH , Collins WP , Verrelst H , Vergote I ;** Groupe international d'analyse des tumeurs ovariennes (IOTA). Termes, définitions et mesures décrivant les caractéristiques sonographiques des tumeurs annexielles: avis consensuel du groupe international IOTA. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000 ; 16 : 500 - 505 .

- 238. Dagfinn Aune, Abhijit Sen, Lars J. Vatten**
Hypertension and the risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies . Aune D, Sen A, Vatten LJ. Sci Rep. 2017 Apr 7;7:44808.
- 239. Fujita M, Tase T, Kakugawa Y, et al.**
Smoking, earlier menarche and low parity as independent risk factors for gynecologic cancers in Japanese : a case-control study. Tohoku J Exp Med 2008; 216:297-307.
- 240. Ali AT**
Risk factors for endometrial cancer. Ceska Gynekol. 2013 Nov;78(5):448-59
- 241. Rice LW.**
Hormone prevention strategies for breast, endometrial and ovarian cancers. Gynecol Oncol 2010; 118:202-207.
- 242. Wernli KJ, Ray RM, Gao DL, De Roos AJ, Checkoway H, Thomas DB.**
Menstrual and reproductive factors in relation to risk of endometrial cancer in Chinese women. Cancer Causes Control 2006; 17:949-955.
- 243. www.Gfmer.Ch/Selected_Images_V22**
- 244. SzpurekD,SajdakS,MoszynskiR,RoszakA.**
Estimation of neovascularisation ihyperplasia and carcinoma of endometrium using a "power" angio oppler technique.E urJGynaecolOnco2000
- 245. Alcazar JL, Galan MJ, Jurado M, Lopez G.**
Intratumoral blood flow analysis in endometrial carcinoma: Correlation with tumor characteristics and risk for recurrence. Gynecol Oncol 2002; 84:258-62
- 246. Buthiau D, Antoine E, Gozy M, Khayat D, Dargent D.**
Endometrial cancer: locoregional extension assessment by imaging techniques. Contracept Fertil Sex 1996; 24:757-61

- 247. Pr P. Collinet – Dr E. Poncelet Hôpital Jeanne de Flandre – CHRU Lille.**
Cancer de l'endomètre : Dépistage, Diagnostic, Prise en charge. Incidence cancers gynécologiques. Incidence estimée des cancers de la femme en 2000. 4200. 670. 4100. 5100. Autres. Sein. Col utérin. 56830.
- 248. Setiawan VW, MC Pike, Kolonel LN, Nomura AM, Goodman MT, Henderson BE.**
Différences raciales / ethniques du risque de cancer de l'endomètre: étude de cohorte multiethnique. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 262–270
- 249. Lukanova A1, Zeleniuch–Jacquotte A, Lundin E, Micheli A, Arslan AA, Rinaldi S, Muti P,**
Prediagnostic levels of C–peptide, IGF–I, IGFBP –1, –2 and –3 and risk of endometrial cancer. *Int J Cancer*. 2004 Jan 10;108(2):262–8.
- 250. Perez–Lopez FR, Pasupuleti V, Gianuzzi X, Palma–Ardiles G, Hernandez–Fernandez W,**
Systematic review and meta–analysis of the effect of metformin treatment on overall mortality rates in women with endometrial cancer and type 2 diabetes mellitus. *Maturitas*. 2017 Jul;101:6–11
- 251. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A**
Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta–analysis. *Diabetologia*. 2007 Jul; 50(7):1365–74.
- 252. Maggino T, Pirrone F, Velluti F, Bucciante G**
The role of the endocrine factors and obesity in hormone–dependent gynecological neoplasias. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1993; 14(2):119–26.
- 253. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, Clore JN, Blackard WG**
A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone–binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991 Jan; 72(1):83–9.

254. **Yang T, Tian S, Li Y, Tian X, Wang W, Zhao J, et al.**
Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Three-Dimensional Transvaginal Ultrasonography Scanning for Preoperative Assessment of High Risk in Women with Endometrial Cancer. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 08 mars 2109;25:2124-30
255. **Kataoka N, Cai Q, Xu WH, Xiang YB, Cai H, Zheng W, Shu XO**
Association of endometrial cancer risk with a functional polymorphism (Asp(327)Asn) in the sex hormone-binding globulin gene. *Cancer.* 2007 Apr 1; 109(7):1296-302.
256. **Anderson KE, Anderson E, Mink PJ, Hong CP, Kushi LH, Sellers TA, Lazovich D, Folsom AR**
Diabetes and endometrial cancer in the Iowa women's health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001 Jun; 10(6):611-6.
257. **Irwin JC, de las Fuentes L, Dsupin BA,**
Giudice Insulin-like growth factor regulation of human endometrial stromal cell function: coordinate effects on insulin-like growth factor binding protein-1, cell proliferation and prolactin secretion. *LC Regul Pept.* 1993 Oct 20; 48(1-2):165-77.
258. **Murphy LJ**
Growth factors and steroid hormone action in endometrial cancer , *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1994 Apr; 48(5-6):419-23
259. **Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergental RM, Gapstur SM, Habel LA, Pollak M,**
Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care.* 2010 Jul; 33(7):1674-85.
260. **Uharcsek, P., Mlyncek, M., Ravinger, Matejka,**
Facteurs pronostiques chez les femmes de 45 ans ou moins atteintes d'un cancer de l'endomètre. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18: 324-328.
261. **ER Evans-Metcalf, SE Brooks, FR Reale, SP Baker.**
Profil des femmes de 45 ans et moins atteintes d'un cancer de l'endomètre. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 349-354.

262. **Lucenteforte E, Talamini R, Montella M, et al.**
Family history of cancer and the risk of endometrial cancer. *Eur J Cancer Prev* 2009; 18:95–99.
263. **Kulie T, Slattengren A, Redmer J, chefs H, Eglash A, Schrager S.**
L'obésité et la santé des femmes: un examen fondé sur des preuves. *J Am Board Fam Med* 2011; 24: 75–85.
264. **Kumar S, JP Shah, CS Bryant, S. Seward, R. Ali–Fehmi, Morris RT, Malone JM Jr.**
Cancer de l'endomètre associé à un rayonnement. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 319–325.
265. **De Ruyck, K, Van Eijkeren, Claes, K et al.**
Dommages causés par les radiations aux tissus normaux après la radiothérapie chez des patients traités pour des tumeurs gynécologiques: association à des polymorphismes mononucléotidiques dans les gènes et à une radio-sensibilité chromosomique dans des lymphocytes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 15: 1140–1149.
266. **Lacey JV Jr., Brinton LA, Lubin JH, Sherman ME, Schatzkin A, Schairer C.**
Risques de carcinome de l'endomètre chez les utilisatrices d'oestrogène ménopausique avec progestatif et d'oestrogènes non opposées dans une cohorte de femmes ménopausées. *Biomarqueurs épidémiologiques du cancer, Prev* 2005; 14: 1724–1731.
267. **Hicks ML, Phillips JL, Parham G, et al.**
Le rapport national de base de données sur le cancer sur le carcinome de l'endomètre chez les femmes afro-américaines. *Cancer* 1998; 83: 2629 à 2637.
268. **Jieqiong Liu, Wen Jiang, Kai Mao, Yi An, Fengxi Su, Betty Y. S. Kim, Qiang Liu**
Elevated risks of subsequent endometrial cancer development among breast cancer survivors with different hormone receptor status: a SEER analysis . *Breast Cancer Res Treat.* 2015 Apr;150(2):439–45
269. **Rossi L, Le Frere–Belda MA, Laurent–Puig P, Buecher B, De Pauw A, Stoppa–Lyonnet D,**
47TClinicopathologic Characteristics of Endometrial Cancer in Lynch Syndrome: A French Multicenter Study.47T 44T*Int J Gynecol Cancer*44T. 2017 Jun;27(5):953–960.

270. **Symonds I.**
Ultrasound, hysteroscopy and endometrial biopsy in the investigation of endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2001; 15(3): 381-391
La prise en charge du cancer de l'endomètre au CHU Med VI de Marrakech entre 2009 et 2017 - 183 -
271. **Dueholm M, Hjorth IM, Secher P, et al.**
Structured Hysteroscopic Evaluation of Endometrium in Women With Postmenopausal Bleeding. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015; 22(7): 1215-1224
272. **Nannini R, Chelo E, Branconi F, Tantini C, Scarsell G.**
Dynamic echohysteroscopy: a new diagnostic technique in the study of female infertility. *Acta Eur Fertil*
273. **vanRoessel J, Wamsteker K, Exalto N.**
Sonographic investigation of the uterus during artificial uterine cavity distention. *J Clin Ultrasound*
274. **LEMERCIER E, GENEVOIS A, DACHER JN, BENOZIO M, DESCARGUES G, MARPEAU L.**
L'endomètre: quelle imagerie? *J Radiol* 2000;81:1845-55.
275. **Bazot M, Bendavid S, Robert Y.**
Place de l'échographie doppler et de l'IRM pour le diagnostic et le bilan d'extension des cancers de l'endomètre. 1984
276. **Alcázar JL, Errasti T, Zornoza A.**
Saline infusion sonohysterography in endometrial cancer: Assessment of malignant cells dissemination risk. *Acta Obst et Gynecol Scand*
277. **Barbot J.**
Hysteroscopy and hystero-graphy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995; 22:591-603.
278. **Bohn, S.K.; Blomhoff, R.; Paur, I.**
Coffee and cancer risk, epidemiological evidence, and molecular mechanisms. *Mol. Nutr. Res.* 2014, 58, 915.

- 279. Lafranconi A1,2, Micek A3, Galvano F4, Rossetti S5, Del Pup L6, Berretta M7, Facchini G8**
Coffee Decreases the Risk of Endometrial Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Nutrients*. 2017 Nov 9;9(11). pii: E1223.
- 280. Bacalbasa , Stoica , Popa , Mirea , Balescu**
Endometrial Carcinoma Associated with Ovarian Granulosa Cell Tumors--A Case Report. *Anticancer Res*. 2015 Oct;35(10):5547-50.
- 281. Cohen J, Debrux J, Ghambier R, Pellerin M, Volette C.**
La cytologie endométriale par grattage. Etude comparative de 4 instruments. *Gynécologie* 1983 ; 33, 5 : 401-4
- 282. Haour P, Conti C, Lioras J.**
Intérêt de la cytologie dans la détection des cancers de l'endomètre. In : *L'endomètre*. Paris : Masson, 0977 ;97-107 [200] Bergeron C, Exploration histocytologique de l'endomètre
- 283. Chang YN, Zhang Y, Wang YJ, et al.**
Effect of hysteroscopy on the peritoneal dissemination of endometrial cancer cells: a metaanalysis. *Fertil Steril*. 2011; 96(4): 957-961
- 284. KhalifaMA, MannelRS, HarawaySD, WalkerJ, MinKW.**
Expression of EGFR, HER-2/neu, P53, and PCNA in endometrioid, serous papillary, and clear cell endometrial adenocarcinomas. *GynecolOncol*1994;53:84-92.
- 285. Zannoni GF, Vellone VG, Arena V, Prisco MG, Scambia G, Carbone A, et al.**
Does high-grade endometrioid carcinoma (grade 3 FIGO) belong to type I or type II endometrial cancer? A clinical-pathological and immunohisto-chemical study. *Virchows ArchInt J Pathol* 2010;457:27-34.
- 286. Schlosshauer PW, Pirog EC, Levine RL, Ellenson LH.**
Mutational analysis of the CTNNB1 and APC genes in uterine endometrioid carcinoma. *Mod Pathol* 2000; 13:1066-71.

- 287. Brinton LA, Lacey JV, Trimble EL.**
Hormones and endometrial cancer – New data from the Million Women Study. *Lancet Lond Engl* 2005;365:1517–8.
- 288. Comité de rédaction de la Classification OMS des tumeurs. Tumeurs génitales féminines.**
Classification OMS des tumeurs. 5e éd. CIRC ; 2020.
- 289. Köbel M, Meng B, Hoang LN, N Almadani, Li X, RA Soslow, CB Gilks et Lee CH**
L'analyse moléculaire des carcinomes mixtes de l'endomètre montre une clonalité dans la plupart des cas. *Je suis J Surg Pathol* . 2016 , 40: 166–180.
- 290. Lacey JV, Chia VM.**
Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma. *Maturitas* 2009;63:39–44.
- 291. Genestie C, et al.**
Classification histologique et moléculaire des cancers de l'endomètre et leurs implications dans la thérapeutique. *Bull Cancer*. 2017 Dec;104(12):1001–1012.
- 292. Mittal K, Soslow R, groupe de travail McCluggage**
Application de l'immunohistochimie à la pathologie gynécologique. *Arch Pathol Lab Med*. 2008 ;132 (3): 402–423
- 293. Rudd ML, Price JC, Fogoros S, AK Godwin, DC Sgroi, MJ Merino et Bell DW**
Un spectre unique de mutations somatiques de PIK3CA (p110) dans les carcinomes primaires de l'endomètre. *Clin Cancer Res*.2011 ; 17 (6): 1331–1340
- 294. Oda K, D Stokoe, Y Taketani, F McCormick**
Haute fréquence de mutations coexistantes des gènes PIK3CA et PTEN dans le carcinome de l'endomètre. *Cancer Res*.2005; 65 (23): 10669–10673.

295. **Lax SF, Kendall B, Tashiro H, Slebos RJC, Ellenson LH**
La fréquence de p53, de mutations K-ras et d'instabilité des microsatellites diffère dans les carcinomes à l'endomètre et à séreux utérins: preuves de voies génétiques moléculaires distinctes. *Cancer* .2000 ;8 (4): 814-824
296. **Köbel M, Piskorz AM, Lee S, Sien Lui, LePage C, F Marass, N Rosenfeld, M Masson AM**
L'immunohistochimie p53 optimisée est un prédicteur précis de la mutation TP53 du carcinome de l'ovaire. *J Pathol Clin Res*. 2016 ; 2 (4): 247-258.
297. **Garg K, Leitao MM, CA Wynveen, Sica GL, J Shia, Shi W, Soslow RA**
La surexpression de P53 dans des carcinomes de l'endomètre morphologiquement ambigu est corrélée à des résultats cliniques défavorables. *Mod Pathol* .2010 ; 23 (1): 80-92.
298. **Arielle H. Katcher Gary L. Goldberg, Michelle P. Greenman a,c , Sudarshana Roychoudhury**
Utilization of immunohistochemistry in gynecologic tumors: An expert review. *Gynecologic Oncology Reports* 56 (2024) 101550
299. **Lisa Vermij, Alicia León-Castillo, Naveena Singh, Melanie E. Powell, Richard J. Edmondson,**
P53 immunohistochemistry in endometrial cancer: clinical and molecular correlates in the PORTEC-3 trial. *Modern Pathology* volume 35, pages1475-1483 (2022)
300. **Lewin SN, Herzog TJ, Barrena Medel, NI, Deutsch I, Burke WM, Sun X, et al.**
Performance comparée du système de stadification du cancer du corpus utérin de la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique de 2009. *Obstet Gynecol*. 2010; 116 (5): 1141-9.
301. **Alkushi A, Clarke BA, Akbari M, Makretsov N, Lim P., Miller D, Magliocco A, Coldman A, van**
Identification de sous-ensembles pronostiquement pertinents et reproductibles d'adénocarcinome de l'endomètre. sur la base d'une analyse de regroupement des données d'immunomarquage. *Mod Pathol* .2007 ; 20 (11): 1156-1165.

- 302. Wei JJ, Paintal A, Keh P**
Analyses histologiques et immunohistochimiques des carcinomes de l'endomètre: expériences de biopsies de l'endomètre dans 358 cas de consultation. Arch Pathol Lab Med .2017 ; 137 (11): 1574–1583.
- 303. Yu,K.; Huang, Z.-Y.; Xu, X.-L.; Li, J.; Fu, X.-W.; Deng, S.-L.**
Estrogen Receptor Function: Impact on the Human Endometrium. Front. Endocrinol. 2022, 13, 827724.
- 304. Pinton, G.; Manzotti, B.; Balzano, C.; Moro, L.**
Expression and clinical implications of estrogen receptors in thoracic malignancies: Anarrative review. J. Thorac. Dis. 2021, 13, 1851–1863.
- 305. Kapucuoglu N, Bulbul D, G Tulunay, MA Temel**
Reproductibilité des systèmes de classification pour le carcinome de l'endomètre endométrial et leur relation avec les paramètres pronostiques pathologiques. Int J Gynecol Cancer .2008 ;18 (4): 790–796.
- 306. Yoon G, Won Koh C, Yoon N, Kim JY et Kim HS**
L'expression du stromal p16 augmente significativement dans les cancers de l'endomètre. Oncotarget. 2017 Jan 17;8(3):4826–4836
- 307. McCluggage WG, Jenkins D**
L'immunoréactivité de p16 peut aider à distinguer les adénocarcinomes de l'endomètre des endocervicaux. Int J Gynecol Pathol 22 (2003) (3): 231–235.
- 308. Chekmareva M, Ellenson LH, Pirog EC**
Différences immunohistochimiques entre les adénocarcinomes mucineux et microglandulaires de l'endomètre et de l'épithélium endocervical bénin. Int J Gynecol Pathol .2008 ;27 (4): 547–554.
- 309. Wilson, M.R.; Reske, J.J.; Koeman, J.; Adams, M.; Joshi, N.R.; Fazleabas, A.T.; Chandler, R.L.**
SWI/SNF Antagonism of PRC2 Mediates Estrogen-Induced Progesterone Receptor Expression. Cells 2022, 11, 1000.

310. **Wu, Y.; Strawn, E.; Basir, Z.; Halverson, G.; Guo, S.-W.**
Promoter Hypermethylation of Progesterone Receptor Isoform B (PR-B) in Endometriosis. *Epigenetics* 2006, 1, 106-111.
311. **Wen, D.X.; Xu, Y.F.; E Mais, D.; E Goldman, M.; McDonnell, D.P.**
The A and B isoforms of the human progesterone receptor operate through distinct signaling pathways within target cells. *Mol. Cell. Biol.* 1994, 14, 8356-8364.
312. **Markowska, A.; Grybos, A.; Marszałek, A.; Bednarek, W.; Filas, V.; Gryboś, M.; Markowska, Nowalińska, D.; et al.** Expression of selected molecular factors in two types of endometrial cancer. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2021, 30, 1057-1064.
313. **Murali, R.; Davidson, B.; Fadare, O.; Carlson, J.A.; Crum, C.P.; Gilks, C.B.; Irving, J.A.; Malpica,**
High-grade Endometrial Carcinomas: Morphologic and Immunohistochemical Features, Diagnostic Challenges and Recommendations. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2019, 38, S40-S63.
314. **Clement, P.B.; Young, R.H.**
Non-Endometrioid Carcinomas of the Uterine Corpus: A Review of Their Pathology With Emphasis on Recent Advances and Problematic Aspects. *Adv. Anat. Pathol.* 2004, 11, 117-142.
315. **ASoslow, R.**
High-grade endometrial carcinomas—strategies for typing. *Histopathology* 2012, 62, 89-110.
316. **CJ Sherr**
The INK4a/ARF network in tumour suppression. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2 (2001), pp. 731-737
317. **CJ Sherr, F McCormick**
The RB and p53 pathways in cancer. *Cancer Cell*, 2 (2002), pp. 103-112.
10.1016/S1535-6108(02)00102-2

- 318. SW Lowe, CJ Sherr**
Tumor suppression by Ink4a-Arf: progress and puzzles. *Curr Opin Genet Dev*, 13 (2003), pp. 77-83. 10.1016/S0959-437X(02)00013-8
- 319. O Fadare, MM Desouki, Gwin K, Hanley KZ, EA Jarboe, Liang SX, CM rapide, Zheng W., Parkash**
Expression fréquente de la napsine A dans le carcinome à cellules claires de l'endomètre: utilité potentielle pour le diagnostic. *J Surg Pathol*.2014 ; 38 (2): 189-196.
- 320. Hoang LN, député McConechy, Meng B, McIntyre JB, C Ewanowich, Gilks CB, DG Huntsman,**
Analyse de mutation ciblée du carcinome à cellules claires de l'endomètre. *Histopathologie* .2015 ; 66 (5): 664-674.
- 321. Han G, Sidhu D, Duggan MA, et al.**
Reproducibility of histological cell type in high-grade endometrial carcinoma. *Mod Pathol* 2013;26:1594-604.
- 322. Han G, Soslow RA, Wethington S, et al.**
Endometrial carcinomas with clear cells: a study of a heterogeneous group of tumors including interobserver variability, mutation analysis, and immunohistochemistry with HNF-1 beta. *Int J Gynecol Pathol* 2015;34:323-33.
- 323. Bae HS, Kim H, Young Kwon S, et al.**
Should endometrial clear cell carcinoma be classified as type II endometrial carcinoma? *Int J Gynecol Pathol* 2015;34:74-84.
- 324. Yamamoto S, Tsuda H, Aida S, et al.**
Immunohistochemical detection of hepatocyte nuclear factor 1 beta in ovarian and endometrial clear-cell adenocarcinomas and nonneoplastic endometrium. *Hum Pathol* 2007;38:1074-80.

- 325. Lim D, Ip PP, Cheung AN, et al.**
Immunohistochemical comparison of ovarian and uterine endometrioid carcinoma, endometrioid carcinoma with clear cell change, and clear cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2015;39:1061–9.
- 326. Walker AN, Mills SE.**
Serous papillary carcinoma of the endometrium. A clinicopathologic study of 11 cases. *Diagn Gynecol Obstet* 1982;4:261–7.
- 327. Salvesen HB, Haldorsen IS, Trovik J.**
Marqueurs pour un traitement individualisé du cancer de l'endomètre. *Lancet Oncol.* 2012; 13 (8): e353–61.
- 328. Baak JP, Van Diermen B, Steinbakk A, et al.:**
Lack of PTEN expression in endometrial intraepithelial neoplasia is correlated with cancer progression. *Hum Pathol.* 2005, 36:555–61. 10.1016/j.humpath.2005.02.018
- 329. Mutter GL, Ince TA, Baak JP, Kust GA, Zhou XP, Eng C:**
Molecular identification of latent precancers in histologically normal endometrium. *Cancer Res.* 2001, 61:4311–4.
- 330. Erkanli S, Kayaselcuk F, Kuscu E, Bagis T, Bolat F, Haberal A, Demirhan B:**
Expression of surviving, PTEN and p27 in normal, hyperplastic, and carcinomatous endometrium. *Int J Gynecol cancer.* 2006, 1412:8. 10.1111/j.1525–1438.2006.00541.x
- 331. Nastic D, Shanwell E, Wallin KL, Valla M, Måsbäck A, Mateoiu C, Lidang M, Liakka A,**
Un panel de biomarqueurs sélectifs augmente la reproductibilité et la précision du diagnostic par biopsie de l'endomètre. *Int J Gynecol Pathol.* 2017 ; 36 (4): 339–347.
- 332. G. Giraudet a, * , P. Collinet a, M.–O. Farine b, F. Narducci c, E. Poncelet d, M.–C. Baranzelli e,**
À propos de 22 cas de carcinosarcomes utérins, Twenty–two cases of uterine carcinosarcomas *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* Volume 40, n° 1 pages 22–28 (février 2011)

- 333. Shanmugapriya DM, Sudha DM, Prakash DG:**
A study of PTEN expression in endometrial hyperplasia and endometrioid type of endometrial carcinoma. *Tropical J Pathol Microbiol.* 2017; 39–45.
10.17511/jopm.2017.i01.07
- 334. Horrée N, van Diest PJ, Sie-Go DM, Heintz AP.**
The invasive front in endometrial carcinoma: higher proliferation and associated derailment of cell cycle regulators. *Hum Pathol* 2007; 38: 1232–1238.
- 335. Ferrandina G1, Ranelletti FO, Gallotta V, et al.**
Expression of cyclooxygenase-2 (COX-2), receptors for estrogen (ER) and progesterone (PR), p53, ki67 and neu protein in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 98: 383–389.
- 336. Huvila J, Talve L, Carpen O, et al.**
Progesterone receptor negativity is an independent risk factor for relapse in patients with early stage endometrioid endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2013; 130: 463–469.
- 337. Gottwald L, Kubiak R, Sęk P, et al.**
The value of Ki-67 antigen expression in tissue microarray method in prediction prognosis of patients with endometrioid endometrial carcinoma. *Ginekol Pol* 2013; 84: 444–449.
- 338. Stefansson I, Salvesen H, Immervoll H, et al.**
Prognostic impact of histological grade and vascular invasion compared with tumor cell proliferation in endometrial carcinoma of endometrioid type. *Histopathology* 2004; 44: 472–479.
- 339. Ramalingam P, Croce S, McCluggage WG**
La perte d'expression de SMARCA4 (BRG1), SMARCA2 (BRM) et SMARCB1 (INI1) dans le carcinome indifférencié de l'endomètre n'est pas rare et n'est pas toujours associée à la morphologie rhabdoïde. *Histopathologie* .2017 ;70 (3): 359–366.
- 340. Karnezis AN, Hoang LN, M Coatham, S Ravn, N Almadani, B Tessier-Cloutier, J Irving, Meng B,**

La perte de l'expression de la protéine complexe interrupteur / saccharose est associée à la dédifférenciation dans les carcinomes de l'endomètre. *Mod Pathol* 2016 ; 29 (3): 302-314.

341. Ramalingam P, Masand RP, Euscher ED, Malpica A

Carcinome indifférencié de l'endomètre: une analyse immunohistochimique élargie comprenant des marqueurs de substitution du carcinome de type basal et PAX-8. *Int J Gynecol Pathol* .2016 ; 35 (5): 410-418.

342. Djordjevic B, Hennessy BT, Li J, Barkoh BA, Luthra R, Mills GB et Broaddus RR

Évaluation clinique de la perte de PTEN dans le carcinome de l'endomètre: l'immunohistochimie surpasse le séquençage des gènes. *Mod Pathol*.2012 ; 25 (5): 699-708.

343. Maiques O, Santacana M, Valls J, Pallares J, Mirantes C, Gatus S, García Dios d, Amant F,

Protocole optimal pour l'immunomarquage de PTEN; rôle des variables analytiques et préanalytiques dans la coloration du PTEN dans les tissus de l'endomètre, du sein et de la prostate normaux et néoplasiques. *Hum Pathol*.2014 ; 45 (3): 522-532.

344. Hoang LN, député McConechy, Köbel M, Han G, Rouzbahman M, Davidson B, Irving J, Ali RH, S

Corrélation histotype-génotype dans 36 carcinomes de l'endomètre de haut grade. *J Surg Pathol*.2013 ; 37 (9): 1421-1432.

345. Popat S, Hubner R, Houlston RS.

Systematic review of microsatellite in stability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol* 2005; 23: 609-618.

346. Buecher B, Cacheux W, Rouleau E, et al.

Role of microsatellite instability in the management of colorectal cancers. *Dig Liver Dis* 2013; 45: 441-449.

347. Salvesen HB, Akslen LA.

Molecular pathogenesis and prognostic factors in endometrial carcinoma. *APMIS* 2002; 110: 673-689.

- 348. Kinzler KW, Vogelstein B.**
Cancer-susceptibility genes. Gatekeepers and caretakers. *Nature* 1997; 386: 761–763.
- 349. Dunlop MG, Farrington SM, Carothers AD, et al.**
Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 105–110.
- 350. Steinbakk A, Malpica A, Slewa A, et al.**
High frequency microsatellite instability has a prognostic value in endometrial endometrioid adenocarcinoma, but only in FIGO stage 1 cases. *Anal Cell Pathol* 2010; 33: 245–255.
- 351. McConechy MK, Anglesio MS, Kalloger SE, Yang W, Senz J, Chow C, Heravi-Moussavi A, Morin**
Mutation du sous-type spécifique de PPP2R1A dans les carcinomes de l'endomètre et de l'ovaire. *J Pathol.* 2011 ; 223 (5): 567–573
- 352. Makker, V.; MacKay, H.; Ray-Coquard, I.; Levine, D.A.; Westin, S.N.; Aoki, D.; Oaknin,**
Endometrial cancer. *Nat. Rev. Dis. Primers* 2021, 7, 88.
- 353. Mitric, C.; Bernardini, M.Q.**
Endometrial Cancer: Transitioning from Histology to Genomics. *Curr. Oncol.* 2022, 29, 741–757.
- 354. Kim, S.R.; Cloutier, B.T.; Leung, S.; Cochrane, D.; Britton, H.; Pina, A.; Storness-Bliss, C.;**
Molecular subtypes of clear cell carcinoma of the endometrium: Opportunities for prognostic and predictive stratification. *Gynecol. Oncol.* 2020, 158, 3–11.

355. **vanGool, I.C.; Eggink, F.A.; Freeman–Mills, L.; Stelloo, E.; Marchi, E.; de Bruyn, M.; Palles, C.;**
POLE Proofreading Mutations Elicit an Antitumor Immune Response in Endometrial Cancer. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 2015, 21, 3347–3355.
356. **D'Alessandris, N.; Travaglino, A.; Santoro, A.; Arciuolo, D.; Scaglione, G.; Raffone, A.; Inzani, F.;**
TCGA molecular subgroups of endometrial carcinoma in ovarian endometrioid carcinoma: A quantitative systematic review. *Gynecol. Oncol.* 2021, 163, 427–432.
357. **León–Castillo, A.; Britton, H.; McConechy, M.K.; McAlpine, J.N.; Nout, R.; Kommos, S.; Brucker,**
Interpretation of Somatic POLE Mutations in Endometrial Carcinoma. *J. Pathol.* 2020, 250, 323–335.
358. **Raffone, A.; Travaglino, A.; Mascolo, M.; Carbone, L.; Guida, M.; Insabato, L.; Zullo, F.**
TCGA Molecular Groups of Endometrial Cancer: Pooled Data About Prognosis. *Gynecol. Oncol.* 2019, 155, 374–383.
359. **vanGool, I.C.; Eggink, F.A.; Freeman–Mills, L.; Stelloo, E.; Marchi, E.; de Bruyn, M.; Palles, C.;**
POLE Proofreading Mutations Elicit an Antitumor Immune Response in Endometrial Cancer. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 2015, 21, 3347–3355.
360. **Restaino, S.; Paglietti, C.; Arcieri, M.; Biasioli, A.; Della Martina, M.; Mariuzzi, L.; Andreetta, C.;**
Management of Patients Diagnosed with Endometrial Cancer: Comparison of Guidelines. *Cancers* 2023, 15, 1091.
361. **Addante, F.; D'amati, A.; Santoro, A.; Angelico, G.; Inzani, F.; Arciuolo, D.; Travaglino, A.;**
Mismatch Repair Deficiency as a Predictive and Prognostic Biomarker in Endometrial Cancer: A Review on Immunohistochemistry Staining Patterns and Clinical Implications. *Int. J. Mol. Sci.* 2024, 25, 1056.

- 362. Conlon, N.; Paula, A.D.C.; Ashley, C.W.; Segura, S.; De Brot, L.; da Silva, E.M.;** Endometrial Carcinomas with a “Serous” Component in Young Women Are Enriched for DNA Mismatch Repair Deficiency, Lynch Syndrome, and POLE Exonuclease Domain Mutations. *Am. J. Surg. Pathol.* 2020, 44, 641–648
- 363. Santoro, A.; Angelico, G.; Travaglino, A.; Inzani, F.; Arciuolo, D.; Valente, M.;** New Pathological and Clinical Insights in Endometrial Cancer in View of the Updated ESGO/ESTRO/ESP Guidelines. *Cancers* 2021, 13, 2623.
- 364. Bosse, T.; Nout, R.A.; McAlpine, J.N.; McConechy, M.K.; Britton, H.; Hussein,** Molecular Classification of Grade 3 Endometrioid Endometrial Cancers Identifies Distinct Prognostic Subgroups. *Am. J. Surg. Pathol.* 2018, 42, 561–568.
- 365. Joehlin–Price, A.; Van Ziffle, J.; Hills, N.K.; Ladwig, N.; Rabban, J.T.; Garg, K.** Molecularly Classified Uterine FIGO Grade 3 Endometrioid Carcinomas Show Distinctive Clinical Outcomes But Overlapping Morphologic Features. *Am. J. Surg. Pathol.* 2021, 45, 421–429.
- 366. Delair, D.F.; Burke, K.A.; Selenica, P.; Lim, R.S.; Scott, S.N.; Middha, S.; Mohanty,** A.S.; Cheng, D.T.; Berger, M.F.; Soslow, R.A.; et al. The genetic landscape of endometrial clear cell carcinomas. *J. Pathol.* 2017, 243, 230–241.
- 367. Levine, D.A.** Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma project TCGA. *Nature* 2013, 497, 67–73.
- 368. Raffone, A.; Travaglino, A.; Mascolo, M.; Carotenuto, C.; Guida, M.; Mollo, A.;** Insabato, L.; Zullo, F. Histopathological characterization of ProMisE molecular groups of endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2020, 157, 252–259
- 369. Concin, N.; Matias–Guiu, X.; Vergote, I.; Cibula, D.; Mirza, M.R.; Marnitz, S.;** ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Virchows Arch.* 2021, 478, 153–190.

- 370. Prueksaritanond, N.; Chantape, W.**
Comparative Survival Outcomes of Uterine Papillary Serous Carcinoma, Clear Cell Carcinoma, Grade 3 Endometrioid Adenocarcinoma, and Carcinosarcoma of Endometrial Cancer in Rajavithi Hospital. *J. Med. Assoc. Thail. Chotmaihet Thangphaet* 2016, 99, 75–83.
- 371. Soslow, R.A.; Tornos, C.; Park, K.J.; Malpica, A.; Matias-Guiu, X.; Oliva, E.;**
Endometrial Carcinoma Diagnosis: Use of FIGO Grading and Genomic Subcategories in Clinical Practice: Recommendations of the International Society of Gynecological Pathologists. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2019, 38 (Suppl. 1), S64–S74.
- 372. Kopatsaris, S.; Tsakiridis, I.; Kapetanios, G.; Zachomitros, F.; Michos, G.; Papanikolaou, E.;**
Management of Endometrial Cancer: A Comparative Review of Guidelines. *Cancers* 2024, 16, 3582.
- 373. Anca-Stanciu, M.B.; Manu, A.; Olinca, M.V.; Coroleucă, B.C.; Comanda, D.E.; Coroleucă,**
Prognostic implications of immunohistochemistry in patients with endometrial cancer. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2024, 65, 185–193.
- 374. Momeni-Boroujeni, A.; Nguyen, B.; Vanderbilt, C.M.; Ladanyi, M.; Abu-Rustum, N.R.;**
Genomic Landscape of Endometrial Carcinomas of No Specific Molecular Profile. *Mod. Pathol. Off. J. U. S. Can. Acad. Pathol.* 2022, 35, 1269–1278.
- 375. Murali, R.; Soslow, R.A.; Weigelt, B.**
Classification of endometrial carcinoma: More than two types. *Lancet Oncol.* 2014, 15, e268–e278.
- 376. Otero-García MM, Mesa-Álvarez A, Nikolic O, et al.**
Role of MRI in staging and follow-up of endometrial and cervical cancer: pitfalls and mimickers. *Insights maging* 2019; 10: 19.

- 377. Antonsen SL, Jensen LN, Loft A, Berthelsen AK, Costa J, Tabor A, et al.**
IRM, TEP / TDM et échographie dans la stadification préopératoire du cancer de l'endomètre –une étude comparative multicentrique prospective. *Gynecol Oncol.* 2013; 128 (2): 300–8.
- 378. Fischerova D, Fruhauf F, Zikan M, Pinkavova I, Kocian R, Dundr P, et al.**
Facteurs affectant la stadification locale préopératoire échographique du cancer de l'endomètre. *Ultrason Obstet Gynecol.* 2014; 43 (5): 575–85.
- 379. D. Querleu et Al.**
Prise en charge primaire des cancers de l'endomètre : recommandations SFOG–CNGOF. 45 (2017) 715–725
- 380. K. Peignaux , G. Truc, N. Blanchard, G. Créhange, P. Maingon .**
Cancer de l'endomètre de stade I. *Cancer/Radiothérapie* 02 (2118) 625–629
- 381. Brooks, RA; Fleming, GF; Lastra, RR; Lee, NK; Moroney, JW; Fils, CH; Tatebe, K.;**
Recommandations actuelles et progrès récents dans le cancer de l'endomètre.*CA Cancer J. Clin.*2019,69, 258–279
- 382. Hoffman, BL ; Schorge, JO; Bradshaw, KD ; Halvorson, LM; Schaffer, JI; Corton,**
MMWilliams Gynécologie, 4e éd.; McGraw Hill : New York, NY, États–Unis, 2020.
- 383. Morrison, J.; Balega, J.; Buckley, L.; Pince, A. ; Crosbie, E.; Drew, Y. ; Durrant, L.;**
Lignes directrices sur le cancer de l'utérus de la British Gynecological Cancer Society (BGCS): Recommandations pour la pratique.*EUR. J. Obstet. Gynécol. Repr. Biol.*2021 ,270, 50–89
- 384. Chen, M. ; Guo, P.; Tan, J.; Liu, D.; Yao, S.**
Le rôle de l'omentectomie dans le traitement chirurgical du carcinome séreux utérin.*EUR. J. Obstet. Gynécol. Repr. Biol.* X2019,4, 10008

- 385. Bignardi T, Van den Bosch T,**
Condous G (2009) Saignements utérins et postménopausiques anormaux dans l'unité de gynécologie aiguë. *Résolution des meilleures pratiques Clin Obstet Gynaecol* 23(5): 595–607.
- 386. Lymphadenectomy** for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017, 10, CD007585.
- 387. Todo Y., et al.**
"Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer." *Journal of Clinical Oncology*, 2010..
- 388. Rossi, E.C.; Kowalski, L.D.; Scalici, J.; Cantrell, L.; Schuler, K.; Hanna, R.K.;**
A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): A multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol.* 2017, 18, 384–392
- 389. Frost, J.A.; Webster, K.E.; Bryant, A.; Morrison, J.**
Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017, 10, CD007585
- 390. Guo, W.; Cai, J.; Li, M.; Wang, H.; Shen, Y.**
Survival benefits of pelvic lymphadenectomy versus pelvic and para-aortic lymphadenectomy in patients with endometrial cancer: A meta-analysis. *Medicine* 2018, 97, e9520.
- 391. Helgers, R.J.A.; Winkens, B.; Slangen, B.F.M.; Werner, H.M.J.**
Lymphedema and Post-Operative Complications after Sentinel Lymph Node Biopsy versus Lymphadenectomy in Endometrial Carcinomas—A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 120.
- 392. Uzan C, Gouy S, Pautier P, Lhommé C, Duvillard P, Haie-Meder C, Morice P.**
[French recommendations for endometrial cancer 2010: clinical use and questions still debated]. *Bull Cancer.* 2012 Jan;99(1):107–11.
- 393. Thomas L, Bataillard A, Brémond A, Fondrinier E, Fervers B, Achard JL, Lansac J, Bailly C,**

- Standards, options, and recommendations for the radiotherapy of patients with endometrial cancer. FNCLCC (National Federation of Cancer Campaign Centers) and CRLCC (Regional Cancer Campaign Centers) Cancer Radiother. 2001 Apr;5(2):163–92.
- 394. Pakish JB, Zhang Q, Chen Z, Liang H, Chisholm GB, Yuan Y, Mok SC, Broaddus RR, Lu KH, Yates**
Immune Microenvironment in Microsatellite–Instable Endometrial Cancers: Hereditary or Sporadic Origin Matters. Clin Cancer Res. 2017 Aug 1;23(15):4473–4481.
- 395. Heron D, Gerszten K, Selvaraj R, King G, Sonnik D, et al.**
Conventional 3D conformal versus intensity–modulated radiotherapy for the adjuvant treatment of gynecologic malignancies: a comparative dosimetric study of dose–volume histograms? Gynecol Oncol 2003;91:39–45.
- 396. Ahamad A, D'Souza W, Salehpour M, Iyer R, Tucker SL, et al.**
Intensity–modulated radiation therapy after hysterectomy: comparison with conventional treatment and sensitivity of the normal–tissue–sparing effect to margin size. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;62:1117–24.
- 397. Salama JK, Mundt AJ, Roeske J, Mehta N.**
Preliminary outcome and toxicity report of extended–field, intensity–modulated radiation therapy for gynecologic malignancies. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65:1170–6
- 398. Beriwal S, Jain SK, Heron DE, Kim H, Gerszten K, et al.**
Clinical outcome with adjuvant treatment of endometrial carcinoma using intensity–modulated radiation therapy. Gynecol Oncol 2006;102:195–9.
- 399. Shih KK, Milgrom SA, Abu–Rustum NR, Kollmeier MA, Gardner GJ, et al.**
Postoperative pelvic intensity–modulated radiotherapy in high risk endometrial cancer. Gynecol Oncol 2013;128:535–9

- 400. Poorvu PD, Sadow CA, Townamchai K, Damato AL, Viswanathan AN.**
Duodenal and other gastrointestinal toxicity in cervical and endometrial cancer treated with extended-field intensity modulated radiation therapy to paraaortic lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:1262-8.
- 401. Boer SM et al.**
Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): a randomised multicentre trial." *Lancet Oncol.* 2018;19(3):295-309..
- 402. Trabert B, Wentzensen N, Felix AS, et al.**
Metabolic syndrome and risk of endometrial cancer in the United States: a study in the SEERmedicare linked database. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2015;24(1):261-7.
- 403. Zhang Y, Liu Z, Yu X, et al.**
The association between metabolic abnormality and endometrial cancer: a large case-control study in China. *Gynecol Oncol.* 2010;117(1):41-6.
- 404. Lu KH, Schorge JO, Rodabaugh KJ, et al.**
Prospective determination of prevalence of lynch syndrome in young women with endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:5158-5164.
- 405. McConechy MK, Talhouk A, Leung S, et al .**
Endometrial carcinomas with POLE exonuclease domain mutations have a favorable prognosis. *Clin Cancer Res* 2016;22:2865-2873.
- 406. Xiao Ma; Long-Gang Zhao; Jiang-Wei Sun; Yang Yang; Jia-Li Zheng; Jing Gao; Yong-Bing Xiang**
Association between breastfeeding and risk of endometrial cancer: a meta-analysis of epidemiological studies *Eur J Cancer Prev.* 2018 Mar;27(2):144-151.
- 407. Laloo F and Evans G.**
Molecular genetics and endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001; 15: 355-363.

408. **Hampel H, Stephens JA, Pukkala E, et al.**
Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: later age of onset. *Gastroenterology* 2005; 129:415–421.
409. **. Lu KH, Dinh M, Kohlmann W, et al.**
Gynecologic cancer as a „sentinel cancer“ for women with hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Obstet Gynecol* 2005; 105:569–574.
410. **Baselga J, Campone M, Piccart M, et al .**
Everolimus in postmenopausal hormone–receptor–positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:520–529.
411. **Parazzini F, La Vecchia C, Moroni S.**
Family history and the risk of endometrial cancer. *Int J of Cancer* 1994; 59:460–462.
412. **Vanderstraeten, A.; Tuyaerts, S.; Amant, F.**
The immune system in the normal endometrium and implications for endometrial cancer development. *J. Reprod. Immunol.* 2015, 109, 7–16.
413. **Nishio, H.; Iwata, T.; Aoki, D.**
Current status of cancer immunotherapy for gynecologic malignancies. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2021, 51, 167–172.
414. **Yang, Y.**
Cancer immunotherapy: Harnessing the immune system to battle cancer. *J. Clin. Investig.* 2015, 125, 3335–3337.
415. **Di Tucci, C.; Schiavi, M.C.; Faiano, P.; D’Oria, O.; Prata, G.; Sciuga, V.; Giannini, A.; Palaia, I.;**
Therapeutic vaccines and immune checkpoints inhibition options for gynecological cancers. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2018, 128, 30–42.

416. **Wei, S.; Duffy, C.; Allison, J.P.**
Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy. *Cancer Discov.* 2018, 8, 1069–1086.
417. **Restaino, S.; Paglietti, C.; Arcieri, M.; Biasioli, A.; Della Martina, M.; Mariuzzi, L.; Andreetta, C.;**
Management of Patients Diagnosed with Endometrial Cancer: Comparison of Guidelines. *Cancers* 2023, 15, 1091
418. **van den Heerik, A.; Horeweg, N.; de Boer, S.M.; Bosse, T.; Creutzberg, C.L.**
Adjuvant therapy for endometrial cancer in the era of molecular classification: Radiotherapy, chemoradiation and novel targets for therapy. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2021, 31, 594–604.
419. **Abu-Rustum, N.; Yashar, C.; Arend, R.; Barber, E.; Bradley, K.; Brooks, R.; Campos, S.M.; Chino,**
Uterine Neoplasms, Version 1.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J. Natl. Compr. Canc Netw.* 2023, 21, 181–209.
420. **Rei, M.; Rodrigues, I.; Condeço, P.; Igreja, F.; Veríssimo, C.; Mendinhos, G.**
Endometrial cancer: Preoperative versus intraoperative staging. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* 2019, 49, 101647.
421. **Saleh, M.; Virarkar, M.; Bhosale, P.; El Sherif, S.; Javadi, S.; Faria, S.C.**
Endometrial Cancer, the Current International Federation of Gynecology and Obstetrics Staging System, and the Role of Imaging. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2020, 44, 714–729.
422. **Bell, M.C.; Torgerson, J.; Seshadri-Kreaden, U.; Suttle, A.W.; Hunt, S.**
Comparison of outcomes and cost for endometrial cancer staging via traditional laparotomy, standard laparoscopy and robotic techniques. *Gynecol. Oncol.* 2008, 111, 407–411.

423. **Burke, W.M.; Orr, J.; Leitao, M.; Salom, E.; Gehrig, P.; Olawaiye, A.B.; Brewer, M.; Boruta, D.;**
Endometrial cancer: A review and current management strategies: Part I. *Gynecol. Oncol.* 2014, 134, 385–392.
424. **Harkenrider, M.M.; Abu–Rustum, N.; Albuquerque, K.; Bradfield, L.; Bradley, K.; Dolinar, E.**
Radiation Therapy for Endometrial Cancer: An American Society for Radiation Oncology Clinical Practice Guideline. *Pract. Radiat. Oncol.* 2023, 13, 41–65.
425. **Rodrigues da Cunha Colombo Bonadio, R.; Gondim Meira Velame Azevedo, R.; Harada, G.**
Adjuvant Carboplatin and Paclitaxel Chemotherapy Followed by Radiotherapy in High–Risk Endometrial Cancer: A Retrospective Analysis. *J. Glob. Oncol.* 2018, 4, 146
426. **Fishman, D.A.; Roberts, K.B.; Chambers, J.T.; Kohorn, E.I.; Schwartz, P.E.; Chambers, S.K.**
Radiation therapy as exclusive treatment for medically inoperable patients with stage I and II endometrioid carcinoma with endometrium. *Gynecol. Oncol.* 1996, 61, 189–196.
427. **Shenfield, C.B.; Pearcey, R.G.; Ghosh, S.; Dundas, G.S.**
The management of inoperable Stage I endometrial cancer using intracavitary brachytherapy alone: A 20–year institutional review. *Brachytherapy* 2009, 8, 278–283.
428. **Kumar, S.; Podratz, K.C.; Bakkum–Gamez, J.N.; Dowdy, S.C.; Weaver, A.L.; McGree, M.E.;**
Prospective assessment of the prevalence of pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2014, 132, 38–43.
429. **Faria, S.C.; Sagebiel, T.; Balachandran, A.; Devine, C.; Lal, C.; Bhosale, P.R.**
Imaging in endometrial carcinoma. *Indian. J. Radiol. Imaging* 2015, 25, 137–147.
430. **Dellino, M.; Cerbone, M.; Laganà, A.S.; Vitagliano, A.; Vimercati, A.; Marinaccio, M.; Baldini,**
Upgrading Treatment and Molecular Diagnosis in Endometrial Cancer–Driving New Tools for Endometrial Preservation? *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 9780.

431. **Marín-Jiménez, J.A.; García-Mulero, S.; Matías-Guiu, X.; Piulats, J.M.**
Facts and Hopes in Immunotherapy of Endometrial Cancer. *Clin. Cancer Res.* 2022, 28, 4849–4860.
432. **Ruiz, M.P.; Huang, Y.; Hou, J.Y.; Tergas, A.I.; Burke, W.M.; Ananth, C.V.; Neugut, A.I.**
Allcause mortality in young women with endometrial cancer receiving progesterone therapy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2017, 217, 669.e1–669.e13.
433. **Rodolakis A, et al.**
European society of gynecological oncology task force for fertility preservation: clinical recommendations for fertility-sparing management in young endometrial cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2015; 25:1258–65
434. **Baker WD, Pierce SR, Mills AM, Gehrig PA, Duska LR.**
No operative management of atypical endometrial hyperplasia and grade 1 endometrial cancer with the levonorgestrel intrauterine device in medically ill post-menopausal women. *Gynecol Oncol* 2017; 146:34–8.
435. **Laurelli G, et al.**
Long-term oncologic and reproductive outcomes in young women with early endometrial cancer conservatively treated: a prospective study and literature update. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26:1650–7.
436. **R. Troisi T. Bjørge M. Gissler T. Grotmol C. M. Kitahara SM Myrtveit Sæther A. G. Ording C.**
Glimelius Le rôle de la grossesse, des facteurs périnataux et des hormones dans le risque de cancer chez la mère: examen des données factuelles (2018) *J Intern Med.* 2018 May;283(5):430–445.
437. **Weiss NS, Szekely DR, Austin DF.**
Increasing incidence of endometrial cancer in the United States. *N Engl J Med.* 1976;294(23):1259–62.

- 438. Tohic, AL, Dhainaut, C, Yazbeck, C.**
Hystérectomie pour une pathologie utérine bénigne chez les femmes sans accouchement vaginal préalable. *Obstet. Gynecol.* 2008 ; 111, 829 – 837.
- 439. Koskas M., J Uzan, Luton D. et al.**
Facteurs pronostiques des résultats oncologiques et reproductifs dans la gestion épar- gnée par la fertilité de l'hyperplasie et de l'adénocarcinome atypiques de l'endomètre: re- vue systématique et méta-analyse. *Fertil Steril* . 2014; 101 : 785- 794.
- 440. Smith RA, Cokkinides V, Brawley OW.**
Dépistage du cancer aux États-Unis, 2009: examen des lignes directrices actuelles de l'American Cancer Society et des problèmes en matière de dépistage du cancer50T65T. *6TCA Cancer J Clin6T50T* . 2009; 50T67T5950T67T : 27-41.
- 441. Jacobs I, Gentry-Maharaj A, Burnell M, et al.**
65TSensibilité du dépistage par échographie transvaginale du cancer de l'endomètre chez les femmes ménopausées: une étude cas-témoins de la cohorte50T65T. *6TLancet On- col6T50T* . 2011; 50T67T1250T67T : 38-48.
- 442. Manchanda R, Saridogan E, Abdelraheim A, et al.**
50T 50T65THystéroscopie annuelle et prélèvement d'échantillons au niveau de l'endo- mètre (OHES) dans le syndrome HNPCC / Lynch (LS)50T65T. *6TArch Gynecol Obs- tet6T50T* . 2012; 50T67T28650T67T : 1555-1562.
- 443. Manuel de cancerologie connaissance fondamentale et pratique 2022.**
- 444. El Ghazali K., et al.**
Epidemiological, clinical, therapeutic and evolutionary aspects of endometrial cancer : experience of the National Institute of Oncology of Rabat (about 158 cases) . *International Journal of Advanced Research (IJAR)*, 2024; 12(3): 456-465.
- 445. Marwa Sekkat*, Meriem Alami Merrouni, Ayman Lahkim Bennani.**
Hassan li University Hospital, Fez, Morocco 10.1136/ijgc-2023-ESGO.358.

446. **FZ Farhane, Z Alami, W Hassani, T Bouhafa.**
Service de radiothérapie CHU Hassan II Fès, Maroc.
447. **The role of imaging in screening special feature: Review Article Ovarian cancer screening—ultrasound; impact on ovarian cancer mortality**
<https://doi.org/10.1259/bjr.20170571>
448. **Cragun, J.M.; Havrilesky, L.J.; Calingaert, B.; Synan, I.; Secord, A.A.; Soper, J.T.; Clarke-Pearson, D.L.; Berchuck, A.**
Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005, 23, 3668–3675.
449. **Nicole Concin, Xavier Matias-Guiu, David Cibula, Nicoletta Colombo, Carien L**
ESGO-ESTRO-ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma: update 2025
450. **Kyriazi, S.; Kaye, S.B.; deSouza, N.M.**
Imaging ovarian cancer and peritoneal metastases—Current and emerging techniques. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2010, 7, 381–393.
451. **Matthew M. Harkenrider 1, Alec M. Block 1, Kaled M. Alektiar 2, David K.**
American Brachytherapy Task Group Report: Adjuvant vaginal brachytherapy for early-stage endometrial cancer: A comprehensive review. *Brachytherapy* Volume 16, Issue 1, January-February 2017, Pages 95–108
452. **Lee Y, et al.**
“Dosimetric and Clinical Outcomes of 3D-CRT in Endometrial Cancer,” *J Radiat Res*, 2025.



قسم الطبيب:

أقسِمُ بِاللّهِ الْعَظِيمِ

أَن أَرَأِبَ اللّهِ فِي مِهْنَتِي.

وَأَن أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَافَّةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ
وَالْأَحْوَالِ بِإِذْنِهِ وَسَعْيِي فِي إِنْقَاذِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ
وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَن أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ
سِرَّهُمْ.

وَأَن أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللّهِ، بِإِذْنِهِ رِعَايَتِي الطَّبِيبَةَ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ، لِلصَّالِحِ
وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَن أَثَابِرَ عَلَى طَلَبِ الْعِلْمِ، وَأَسْخِرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ لَا لِأَذَاهِ.

وَأَن أُوَقِّرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرُنِي، وَأَكُونَ أَخْتًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ الطَّبِيبَةِ مُتَعَاوِنِينَ
عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَن تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي، نَقِيَّةً مِمَّا يَشِينُهَا تَجَاهَ
اللّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

والله على ما أقول شهيد



أطروحة رقم 311

سنة 2025

الملف الوبائي السريري والعلاجي للمريضات المصابات بسرطان بطانة الرحم والمعالجات بمصلحة الأورام والعلاج الإشعاعي

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2025/12/10
من طرف

السيدة مروة العراس

المزادة في 20 فبراير 1999 بالقلعة السراغنة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

سرطان بطانة الرحم - وبائيات - جزيئي - علاج - تطور

اللجنة

الرئيس	ه. أسموكي	السيد
المشرفة	أستاذة في أمراض النساء والتوليد م. حوشاني	السيدة
الحكام	أستاذة في طب الأورام والعلاج الإشعاعي ب. فاخير	السيد
	أستاذة في أمراض النساء والتوليد م. بنزالم	السيد
	أستاذة في طب الأشعة م. الضرفاوي	السيدة
	أستاذة في طب الأورام والعلاج الإشعاعي	