



Disponible en ligne sur

ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte  
www.em-consulte.com



Cancer de l'endomètre

## Prise en charge primaire des cancers de l'endomètre : recommandations SFOG-CNGOF



*Primary management of endometrial carcinoma. Joint recommendations of the French society of gynecologic oncology (SFOG) and of the French college of obstetricians and gynecologists (CNGOF)*

D. Querleu<sup>a,\*</sup>, E. Darai<sup>b</sup>, F. Lecuru<sup>c</sup>, A. Rafii<sup>d,e</sup>, E. Chereau<sup>f</sup>, P. Collinet<sup>g</sup>, P. Crochet<sup>h</sup>, H. Marret<sup>i</sup>, E. Mery<sup>j</sup>, L. Thomas<sup>a</sup>, V. Villefranque<sup>k</sup>, A. Floquet<sup>a</sup>, F. Planchamp<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Institut Bergonié, 229, cours de l'Argonne, 33000 Bordeaux, France

<sup>b</sup> Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction, hôpital Tenon, AP-HP, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France

<sup>c</sup> Service de cancérologie gynécologique et du sein, hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France

<sup>d</sup> Weill Cornell Medicine, Education City, Al Lugta St, Ar-Rayyan, Qatar

<sup>e</sup> Service de gynécologie-obstétrique, hôpital Foch, 40, rue Worth, 92151 Suresnes, France

<sup>f</sup> Hôpital privé Beaugerard, 23, rue des Linots, 13001 Marseille, France

<sup>g</sup> Clinique de gynécologie, hôpital Jeanne-de-Flandre, centre hospitalier régional universitaire, 59037 Lille cedex, France

<sup>h</sup> Service de gynécologie-obstétrique, hôpital de la Conception, AP-HM, 147, boulevard Baille, 13005 Marseille, France

<sup>i</sup> Pôle de gynécologie-obstétrique, service de chirurgie pelvienne gynécologique et oncologique, centre hospitalier universitaire Bretonneau, 2, boulevard Tonnellé, 37044 Tours cedex 1, France

<sup>j</sup> Institut Claudius-Regaud, IUCT Oncopole, 1, avenue Irène-Joliot-Curie, 31100 Toulouse, France

<sup>k</sup> Service de gynécologie-obstétrique, centre hospitalier René-Dubos, 6, avenue de l'Île-de-France, 95300 Pontoise, France

### INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le 11 novembre 2017

Mots clés :

Cancer de l'endomètre

Recommandations pour la pratique clinique

### RÉSUMÉ

**But.** – La prise en charge du cancer de l'endomètre est en constante évolution. La SFOG et le CNGOF se sont accordés pour remettre à jour les recommandations françaises (Institut national du cancer 2011) et pour adapter à la pratique française les recommandations 2015 issues de la conférence de consensus européenne réunissant les trois sociétés européennes concernées (ESGO, ESTRO, ESMO).

**Matériel et méthodes.** – Une méthodologie stricte a été suivie, comportant la création d'un groupe de pilotage, une revue bibliographique systématique, une élaboration de recommandations prenant en compte le niveau de preuve et une revue externe par des utilisateurs issus de toutes les disciplines et tous les modes d'exercice concernés (304 remarques par 54 relecteurs).

**Résultats.** – Le traitement du cancer de l'endomètre nécessite un bilan préopératoire rigoureux permettant d'émettre une prévision, imparfaite, du stade. Cette évaluation permet d'orienter le niveau de stadification chirurgicale requis. La chirurgie doit être autant que possible être réalisée par technique minimalement invasive. L'étude anatomopathologique finale est la clé de la décision de traitement adjuvant, qui comporte de manière variable surveillance, radiothérapie, curiethérapie ou chimiothérapie.

**Conclusion.** – Les algorithmes de prise en charge permettront de répondre rapidement, sur la base du niveau de connaissance actuel, aux problèmes posés par le cancer de l'endomètre. Ils doivent être intégrés dans une discussion pluridisciplinaire à toutes les étapes du traitement.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

### ABSTRACT

**Objectives.** – The management of endometrial carcinoma is constantly evolving. The SFOG and the CNGOF decided to jointly update the previous French recommendations (Institut national du cancer 2011) and to adapt to the French practice the 2015 recommendations elaborated at the time

Keywords:

Endometrial carcinoma

Clinical practice guidelines

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [denis.querleu@esgo.org](mailto:denis.querleu@esgo.org) (D. Querleu).

<https://doi.org/10.1016/j.gofs.2017.10.008>

2468-7189/© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

of joint European consensus conference with the participation of the three concerned European societies (ESGO, ESTRO, ESMO).

**Material and methods.** – A strict methodology was used. A steering committee was put together. A systematic review of the literature since 2011 has been carried out. A first draft of the recommendations has been elaborated, with emphasis on high level of evidence. An external review by users representing all the concerned disciplines and all kinds of practice was completed. Three hundred and four comments were sent by 54 reviewers.

**Results.** – The management of endometrial carcinoma requires a precise preoperative workup. A provisional estimate of the final stage is provided. This estimation impact the level of surgical staging. Surgery should use a minimal invasive approach. The final pathology is the key of the decision concerning adjuvant therapy, which involves surveillance, radiation therapy, brachytherapy, or chemotherapy.

**Conclusion.** – The management algorithms allow a fast, state of the art based, answer to the clinical questions raised by the management of endometrial cancer. They must be used only in the setting of a multidisciplinary team at all stages of the management.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## 1. Introduction

Le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) et la Société française d'oncologie gynécologique (SFOG) ont décidé d'élaborer en collaboration des référentiels pour le traitement des cancers de l'endomètre, en excluant la prise en charge des récidives et le traitement des sarcomes utérins – tout en gardant les carcinosarcomes, qui rentrent dans le cadre des carcinomes endométriaux.

Ces recommandations sont à considérer comme une actualisation des recommandations publiées sous l'égide de l'Institut national du cancer en 2011 [1], ainsi que des recommandations d'une conférence de consensus européenne co-organisée par les sociétés d'oncologie médicale, de radiothérapie et d'oncologie gynécologique (ESMO, ESTRO, ESGO) publiées en 2015 simultanément dans les revues des trois sociétés. La publication dans la revue *International Journal of Gynecologic Cancer*, organe de l'ESGO, est en accès libre [2]. Les recommandations citées restent valables et méthodologiquement sûres, mais des résultats récents en justifient l'actualisation pour ce qui concerne les recommandations françaises et l'adaptation au contexte français se justifie pour ce qui concerne les recommandations européennes, avec l'implication de membres français de l'ESGO.

L'élaboration de ces recommandations 2017 a suivi un parcours méthodologique rigoureux comportant une revue systématique de littérature (publications postérieures aux recommandations 2011, utilisant les mêmes équations de recherche bibliographique), une sélection des articles pertinents, l'élaboration d'une première version par un groupe pilote (Denis Querleu, Émile Darai, Fabrice

Lecuru, Arash Rafii), l'élaboration d'une deuxième version à la faveur d'une concertation au sein d'un groupe pluridisciplinaire de 14 experts désignés par la SFOG et le CNGOF, la relecture de cette version par un groupe paritaire (50 utilisateurs proposés par chaque société), la prise en compte des remarques et suggestions des relecteurs (304 remarques émises par 54 relecteurs), l'élaboration de la version finale au cours d'une réunion décisionnelle. Les auteurs de cette publication sont les pilotes et experts ayant contribué à la totalité du processus et ayant approuvé le contenu de ce document. L'ensemble des autres experts et relecteurs sont spécialement remerciés et leur nom est cité en fin de cet article. La bibliographie complète antérieure à 2014 étant disponible dans les publications des recommandations déjà citées, ainsi que dans les recommandations américaines publiées en 2014 [3,4], les références seront pour l'essentiel limitées à des travaux récents sélectionnés.

Les facteurs biologiques du pronostic, dont l'importance sera probablement cruciale dans le futur [5], ne sont pas encore inclus dans les arbres décisionnels en attendant l'évaluation en cours de leur impact. Toutefois, il y a certainement la place pour leur implémentation dans les choix thérapeutiques quand deux options sont possibles [6].

Le traitement suit un processus lié à la place centrale du traitement chirurgical dans la thérapeutique et de l'analyse histopathologique de la pièce opératoire pour la détermination des besoins de traitement adjuvant. La décision préopératoire est donc principalement une planification du geste chirurgical et tout particulièrement de la stadification, dont le rapport bénéfice-risque doit être évalué. Elle doit cependant rester dans le cadre

**Tableau 1**

Classification Figo et correspondances TNM.

Fig0 (2009)	Description	TNM (2009)
<i>Stades I<sup>a</sup></i>	Tumeur limitée au corps utérin	T1
IA	Tumeur limitée à l'endomètre ou ne dépassant pas la moitié du myomètre	T1a
IB	Tumeur envahissant la moitié du myomètre ou plus de la moitié du myomètre	T1b
<i>Stades II<sup>a</sup></i>	Tumeur envahissant le stroma cervicel mais ne s'étendant pas au-delà de l'utérus	T2
<i>Stades III<sup>a</sup></i>	Extension locale et/ou régionale comme suit	T3 et/ou N1
IIIA	Séreuse et/ou annexes <sup>b</sup>	T3a
IIIB	Envahissement vaginal et/ou paramétrial <sup>b</sup>	T3b
IIIC	Atteinte des ganglions lymphatiques régionaux <sup>b</sup>	N1
IIIC1	Ganglions pelviens	
IIIC2	Ganglions para-aortiques ± ganglions pelviens	
<i>Stades IV<sup>a</sup></i>	Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale et/ou métastases à distance	T4 et/ou M1
IVA	Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale	T4
IVB	Métastases à distance incluant les métastases intra-abdominales et/ou ganglions inguinaux	M1

<sup>a</sup> Grades 1, 2 ou 3.

<sup>b</sup> Les résultats de la cytologie péritonéale doivent être rapportés séparément et ne modifient pas la classification.

**Tableau 2**  
Définition de groupes de risque basés sur le bilan préopératoire.

Risque bas	Risque intermédiaire	Risque élevé
Endométrioïde stade IA G1-2	Endométrioïde stade IAG3, IB G1-2	Endométrioïde stade IB, G3 Stades $\geq$ II Non endométrioïde

d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) garantissant la conformité et assurant la relecture de l'imagerie. C'est également au cours de cette première décision que les rares indications de traitement conservateur ou de traitement non chirurgical seront considérées. Cette décision thérapeutique initiale est prise en fonction des informations provisoires, certes imparfaites mais seules disponibles [7] issues du bilan préopératoire (stade, type histologique, grade), ce qui conduit à une première stratification des risques en trois catégories qui permet de moduler le traitement chirurgical. Cette stratification est issue de la classification Figo en vigueur (Tableau 1). Elle est précisée dans le Tableau 2.

La décision de traitement adjuvant est prise en fonction des informations définitives issues de l'analyse de la pièce opératoire, avec une deuxième stratification des risques (Tableau 3). L'évaluation est alors plus précise, pour deux raisons :

- il peut exister des discordances entre les estimations préopératoires des éléments de pronostic (essentiellement le grade et l'infiltration myométriale) et le résultat définitif ;
- certaines caractéristiques pronostiques sont uniquement accessibles à l'examen microscopique de la pièce (embolus lymphatiques [EL] et micrométastases ganglionnaires).

De manière générale, et tout particulièrement dans le cas du cancer de l'endomètre dont on sait qu'il survient souvent dans un contexte de comorbidités dominé par l'obésité, il est nécessaire de rappeler qu'aucune recommandation cancérologique ne doit être suivie sans être confrontée à l'évaluation de l'état général de la patiente, le cas échéant documenté par une évaluation oncogériatrique [8,9] ainsi qu'à la faisabilité et aux risques de la chirurgie, de la radiothérapie, des traitements médicaux. Pour autant, les progrès de la chirurgie minimale invasive, de l'anesthésie, de la radiothérapie externe conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI en français, IMRT en anglais) et guidage par l'image, améliorent la faisabilité du traitement standard. Le renoncement au motif de conditions médicales difficiles peut en conséquence nécessiter le recours à une équipe spécialisée.

Les conclusions sont ici présentées de manière synthétique afin d'en assurer l'utilisation pratique quotidienne. À ce titre, une application pour smartphone est en cours d'élaboration par l'ESGO (<https://www.esgo.org/>), mais repose sur le consensus européen.

## 2. Bilan préopératoire

Le temps diagnostique est évidemment essentiel et devrait réduire le nombre de découvertes postopératoires de cancers et les chirurgies inadaptées telles que l'hystérectomie subtotale. Le temps de bilan d'extension paraclinique est également crucial car malgré ses insuffisances, il reste le seul moyen d'estimer a priori le pronostic de la maladie et les besoins associés de stadification chirurgicale.

L'interrogatoire (antécédents chirurgicaux, comorbidités, antécédents familiaux du spectre Lynch), l'examen clinique (vagin, col, paramètres, volume utérin, mobilité, aires ganglionnaires, abdomen), complétés, en cas de patiente âgée vulnérable, une

évaluation oncogériatrique, sont indispensables. L'échographie pelvienne transvaginale et transpéritonéale est l'examen de tri indispensable en cas de métrorragies avec col sain. Chez la femme ménopausée, une épaisseur endométriale de plus de 5 mm a une sensibilité de 90 % et une spécificité de 54 % pour le diagnostic de cancer de l'endomètre. Si le seuil est abaissé à 3 mm, la sensibilité augmente à 98 %, au prix d'une réduction de spécificité à 35 % [10]. Le seuil de 4 mm a été choisi par un groupe d'étude américain [11].

En cas d'anomalie échographique, la biopsie à la pipelle en consultation, ou si cette dernière est non réalisable ou non contributive une hystéroscopie avec biopsie dirigée, ou un curetage, sont les moyens d'obtenir l'indispensable diagnostic histologique, complété par la détermination du grade OMS qui doit être fourni par le pathologiste, en prenant en compte la composante la plus agressive. La cytologie n'a pas de place. Même s'il existe environ 20 % de discordances entre l'appréciation préopératoire du type histopathologique et du grade et le diagnostic définitif sur pièce opératoire, il n'y a pas de bénéfice à réaliser une hystéroscopie en regard du prélèvement à la pipelle en consultation [12]. Le dosage du marqueur Ca125 n'est pas recommandé en pratique.

Lorsque le diagnostic est posé, le principal élément du bilan d'extension est une IRM abdominopelvienne incluant les aires ganglionnaires aortiques réalisée selon les recommandations des Sociétés françaises ou européennes de radiologie. Alternativement, une échographie 3D peut être utilisée, mais seulement par des experts [13]. C'est seulement en cas d'impossibilité de l'IRM qu'un scanner abdominopelvien peut être indiqué. Ce bilan utérin et ganglionnaire permet de proposer une estimation du stade Figo.

En l'absence d'évidence d'adénopathies, le stade Figo doit être interprété en stratifiant les situations en trois catégories : bas risque, risque intermédiaire, ou haut risque (Tableau 2), correspondant à un risque croissant d'atteinte ganglionnaire microscopique [14]. Cette stratification largement utilisée dans les référentiels nationaux et internationaux doit en outre être modulée par la taille tumorale, dans la mesure où le risque ganglionnaire est également augmenté en cas de tumeur volumineuse, le seuil étant variablement défini entre 1,5 et 5 cm [15,16]. La taille la plus discriminante dans les bas risques semble être 3,5 cm [17].

Cependant, cette stratification empirique a ses limites [18]. Des modèles prédictifs et nomogrammes permettent une approche plus précise du risque d'atteinte ganglionnaire et en conséquence du bénéfice potentiel de la lymphadénectomie [19–21].

La recherche de métastases extrapelviennes est indiquée seulement dans les cas à haut risque. Elle nécessite soit un PET-scan, soit à défaut un scanner thoraco-abdominopelvien. Une dissémination péritonéale de la maladie est décelée dans 10 à 20 % des cas à haut risque histologique [22]. La sensibilité de la TEP-TDM est supérieure à celle du scanner, sans réduction de spécificité [23,24].

Il n'y a pas de preuve du bénéfice de ces examens paracliniques, mais ils permettent de moduler la stadification. La synthèse de ce bilan d'extension et la décision de traitement chirurgical doivent ensuite être l'objet d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

**Tableau 3**

Définition de groupes de risque basés sur la pathologie définitive.

Risque bas	Risque intermédiaire	Risque intermédiaire haut	Risque élevé
Endométrioïde stade IA G1-2 EL–	Endométrioïde stade IB G1-2 EL–	Endométrioïde stade IA-B G1-2 EL+ Endométrioïde stade IA G3	Endométrioïde stade IB, G3 Stades ≥ II (tous grades) Non endométrioïde

EL : embolies lymphatiques.

### 3. Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical comporte deux volets : le traitement de l'appareil génital, qui est défini en fonction du stade Figo, et la stadification chirurgicale, ganglionnaire et occasionnellement péritonéale, qui est défini en fonction de la stratification du risque.

#### 3.1. Traitement de l'utérus et des annexes

Au stade I, l'hystérectomie totale (avec exérèse complète du col utérin), non élargie, sans colpectomie, avec annexectomie bilatérale, est l'intervention type. La conservation ovarienne (avec salpingectomie) peut être envisagée chez les femmes de moins de 45 ans en cas de cancer endométrioïde de grade 1 ou 2 avec infiltration myométriale inférieure à 50 %, hors haut risque familial et en particulier circonstances évocatrices de syndrome de Lynch [25–27].

Sur le plan technique, il existe des preuves du bénéfice de la chirurgie minimale invasive [28] en termes de suites opératoires et de coût-efficacité, avec à ce jour la démonstration de son équivalence oncologique avec la chirurgie ouverte dans plusieurs études randomisées, dont la dernière publiée en 2017 [29], avec comme avantage une hospitalisation réduite et une diminution du taux de complications postopératoires. Cet effet favorable s'applique également aux patientes âgées [30]. L'abord coelioscopique doit donc être privilégié (postopératoire, récupération, coût-efficacité, survie équivalente). L'utilisation de manipulateurs utérins n'est pas délétère [31]. La chirurgie laparoscopique robot-assistée peut avoir un intérêt pour éviter la conversion en cas d'obésité morbide [32] mais le risque de conversion reste limité à 8 % des cas même en cas d'IMC supérieur à 40 [33]. Il n'existe pas de preuve de son bénéfice par rapport à la chirurgie coelioscopique en regard de son coût dans les autres cas [34–36].

Dans les stades I, la voie vaginale est admise de nécessité dans les cas rares de contre-indication à un abord coelioscopique. À noter que les hyperplasies atypiques, qui sont accompagnées dans une proportion non négligeable de cas d'adénocarcinomes débutants [37,38], sont traitées de la même manière.

Au stade II, l'hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale reste l'opération de référence. Ni l'hystérectomie élargie ni la colpectomie ne sont recommandées en routine. Cependant, le but de la chirurgie étant d'obtenir une exérèse en zone saine, une hystérectomie élargie type A ou B [39] peut être nécessaire pour des raisons techniques, ou lorsqu'il existe un doute sur l'origine endométriale ou cervicale de la tumeur.

Dans les stades avancés (III et IV), il reste une place pour la chirurgie à la condition qu'une exérèse macroscopiquement complète soit possible [40], ce qui peut nécessiter au besoin une hystérectomie élargie, une colpectomie, une chirurgie de carcinosé péritonéale en milieu spécialisé, ou une chirurgie d'exérèse de ganglions pathologiques. En cas de risque chirurgical élevé ou si la chirurgie implique une altération importante de la qualité de vie, il sera discuté en RCP spécialisée et en consultation d'annonce la chimiothérapie et/ou la radiothérapie dans le cadre d'un traitement multimodal. Si ce choix est fait, une chirurgie secondaire peut être discutée en cas de réponse rendant la lésion accessible à une

chirurgie complète. L'hormonothérapie intervient en deuxième choix.

#### 3.2. Lymphadénectomie

Si une lymphadénectomie est réalisée, elle doit comprendre l'étage pelvien et aortico-cave. Le curage lombo-aortique doit être complet et remonter jusqu'à la veine rénale gauche car l'atteinte du seul niveau supramésentérique est observé dans 35 % des cas d'atteinte ganglionnaire aortique [41,42]. Dans le cas général, le curage pelvien doit également être complet, en incluant les régions iliaques communes et présacrées [43], mais à l'exclusion du ganglion circonflexe iliaque (le ganglion latérovasculaire le plus proche de l'arcade fémorale) qui est rarement atteint isolément [44] et dont l'exérèse semble être associée à une augmentation du risque de lymphœdème [45]. Ce risque de lymphœdème ne doit en général pas être sous-estimé et est un élément majeur de la discussion sur l'indication des curages. Le risque est estimé en moyenne à 13 %, augmente avec le nombre de ganglions prélevés et est modulé par l'obésité, la réalisation d'une radiothérapie postopératoire et l'usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens [46]. Dans une autre étude, le risque attribuable est estimé à 23 %, pour une prévalence de 47 % [47].

La chirurgie minimale invasive, par voie transpéritonéale ou extrapéritonéale doit être privilégiée pour la réalisation des curages, qu'ils soient réalisés dans le même temps opératoire ou dans le cadre d'une restadification.

Hors atteinte ganglionnaire macroscopique, les curages sont réalisés dans un but de stadification. L'effet thérapeutique d'une lymphadénectomie de routine en cas de stade précoce n'est pas démontré [48]. L'indication est basée sur le risque d'atteinte ganglionnaire estimé d'après les éléments du bilan préopératoire et éventuellement sur des données d'examen extemporané de l'utérus, cependant rarement réalisé en routine.

La technique du ganglion sentinelle a été validée dans une étude prospective [49] et a maintenant atteint la maturité [50]. Elle a pour avantage théorique de fournir une information fiable sur le statut ganglionnaire au prix d'une morbidité acceptable. La pratique du ganglion sentinelle est soumise à des impératifs techniques et tactiques. Elle peut être réalisée par méthode combinée isotopique et colorimétrique ou préférentiellement par fluorescence au vert d'indocyanine [51], tout particulièrement chez les patientes obèses [52]. L'injection cervicale, superficielle et profonde, sur les rayons de 3 et 9 h est suffisante [53]. Une courbe d'apprentissage, autovalidée par le suivi du taux de détection, est nécessaire. Tous les ganglions sentinelles de premier relais ainsi que tout ganglion macroscopiquement ou radiologiquement suspect doivent être prélevés. L'examen extemporané des ganglions sentinelles, par un pathologiste expérimenté [54] est suffisamment fiable pour orienter la suite de la stadification : le curage au moins lombo-aortique est indiqué lorsque le ganglion sentinelle est positif, le curage n'est pas nécessaire lorsque le ganglion sentinelle est négatif. Il n'y a pas de consensus sur l'intérêt d'un curage pelvien complet en présence d'un ganglion sentinelle pelvien positif. La définition de la négativité est stricte et ne peut être jugée fiable que lorsque la détection est pelvienne bilatérale

ou lorsque le ganglion sentinelle se situe hors du pelvis. Un curage unilatéral doit donc être réalisé lorsque la détection est pelvienne et unilatérale. La technique OSNA est en cours d'évaluation [55,56]. Finalement, les ganglions sentinelles doivent faire l'objet de coupes sériées avec immunohistochimie, avec l'objectif de découvrir des micrométastases dont la fréquence est non négligeable [49].

La stratification des risques (Tableau 3) oriente l'indication :

- les curages ne sont pas recommandés pour les cancers endométrioïdes de bas risque [15] ;
- il y a néanmoins une place possible pour un ganglion sentinelle dans les bas risques, en particulier si la taille tumorale dépasse 3,5 cm (selon les données de la littérature), cependant sans curage complémentaire en cas d'échec de détection puisqu'il s'agit là d'une indication limite. La justification du geste est l'existence reconnue de maladie ganglionnaire microscopique même en cas de bas risque, ainsi que la possible sous-estimation du risque à la suite des examens pré-opératoires. Cependant, la rareté de l'atteinte ganglionnaire dans les ganglions non sentinelles même en présence de micrométastases ne justifie pas les risques associés au curage. À noter que même limitée au ganglion sentinelle, l'enquête ganglionnaire n'est pas recommandée dans les cas d'hyperplasie atypique et d'adénocarcinome in situ ;
- pour les cancers endométrioïdes à risque intermédiaire (G1-2, stade IB ou G3 stade IA) : en l'absence de donnée convaincante de la littérature, il n'y pas de recommandation proposée mais dans le contexte français la procédure du ganglion sentinelle est privilégiée, en attendant les résultats de l'étude randomisée nationale Sentirad ;
- les curages complets sont recommandés dans les cancers endométrioïdes à haut risque ainsi que dans les stades II cliniques et autres types histologiques. À noter que la technique du ganglion sentinelle a également été validée dans cette indication [57–59].

### 3.3. Autres gestes de stadification

Une omentectomie de stadification et des biopsies péritonéales selon les recommandations en vigueur pour les cancers de l'ovaire sont indiquées pour les carcinomes séreux [60]. L'omentectomie infracolique est suffisante dans ce contexte diagnostique. Il n'y a pas de standard pour les autres types II.

### 3.4. Cas particulier : indications de restadification

En cas de découverte sur l'histologie définitive d'un carcinome à haut risque non diagnostiqué en préopératoire, il est recommandé d'adresser le dossier à une RCP d'oncologie gynécologique spécialisée pour discuter d'une deuxième chirurgie de stadification. L'indication sera fonction du risque d'atteinte ganglionnaire [61], de la faisabilité de la stadification, de la faisabilité des traitements adjuvants et des implications thérapeutiques possibles en fonction des résultats de la stadification chirurgicale. Une évaluation oncogériatrique est indiquée après 75 ans.

Pour documenter cette décision, une imagerie d'extension (PET-scan ou à défaut scanner thoraco-abdominopelvien) doit être réalisée si elle ne l'a pas été initialement [62]. Si des localisations ganglionnaires ou métastatiques sont détectées, il n'y a pas d'indication de restadification. En revanche, en cas de bilan négatif et sous réserve de l'absence de haut risque chirurgical, on discutera une stadification ganglionnaire complémentaire (lombo aortique avec ou sans curage pelvien). L'omentectomie et les biopsies péritonéales seront associées dans les carcinomes séreux.

La même logique s'applique en cas de découverte d'un risque intermédiaire haut (voir plus loin) [63]. La chirurgie endoscopique doit être privilégiée si une restadification est décidée. Si elle n'est pas réalisable, le recours à une laparotomie est déconseillé.

### 3.5. Cas particulier : traitement conservateur 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 cœlioscopie) peuvent bénéficier si elles le souhaitent d'un traitement conservateur de la fertilité [64]. Le statut des récepteurs hormonaux n'est pas décisionnel. Ce traitement doit être mis en œuvre préférentiellement dans un centre spécialisé et il est fortement recommandé de le consigner dans le cadre du registre national Prefere<sup>1</sup>. Une demande d'avis peut être envoyée à l'adresse suivante : <http://www.cancerendometre.fertilite@aphp.fr>.

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 megesterol [2]. Un dispositif intra-utérin au levonorgestrel est une alternative apparemment efficace [65], 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 [66]. Des contrôles hystéroscopique et biopsies 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.

### 3.6. Cas particulier : contre-indication formelle à toute chirurgie

Ce cas devenu exceptionnel avec les progrès de l'anesthésie, de la technique chirurgicale et de la prise en charge oncogériatrique, peut être traité par radiothérapie exclusive (radiothérapie externe et curiethérapie).

### 3.7. Note : indications de recherche de syndrome de Lynch

Une recherche d'instabilité ou d'extinction d'une des protéines sur la pièce opératoire doit être effectuée selon les recommandations de l'INCa en vigueur. Cette recherche est indispensable dans les cas relevant certainement d'une enquête oncogénétique à la recherche d'un syndrome de Lynch (moins de 50 ans, association tumeur utérine et ovarienne, antécédents personnels ou familiaux

<sup>1</sup> <http://www.hupnvs.aphp.fr/centre-prefere/prefere-centre-de-reference/>.

de cancers du spectre Lynch)<sup>2</sup>. À noter qu'en cas de conservation ovarienne, il y aura nécessité d'une ovariectomie complémentaire après 45 ans si un syndrome de Lynch est confirmé.

#### 4. Traitement adjuvant

Après la chirurgie, des éléments nouveaux sont disponibles pour proposer un traitement adjuvant : la détermination définitive du stade et du grade, la présence ou non d'emboles lymphatiques péricarotiques et leur abondance [67,68], les données de la stadification si elle a été effectuée. Une nouvelle stratification, cette fois-ci basée non sur le risque d'atteinte ganglionnaire mais sur le risque de récurrence et en conséquence l'intérêt démontré ou potentiel de traitements adjuvants, est effectuée. Elle introduit une nouvelle strate : le risque intermédiaire haut (Tableau 2). Une nouvelle RCP est indispensable à ce stade. L'enjeu est en effet d'anticiper un risque de récurrence locorégionale ou péricarotique/métastatique et d'adapter les moyens thérapeutiques potentiels [69] et aussi de bâtir des essais thérapeutiques pour en tester l'efficacité.

Les traitements adjuvants disponibles et leurs modalités préférentielles sont :

- la curiethérapie adjuvante, pour laquelle la méthode de choix est désormais l'utilisation du haut débit de dose en ambulatoire [70] ;
- la radiothérapie externe pelvienne, qui peut être étendue à la région lombo-aortique en cas d'atteinte ganglionnaire à ce niveau [71]. Hors atteinte ganglionnaire avérée, l'irradiation prophylactique de la région lombo-aortique n'est pas recommandée en raison de l'augmentation du risque de complications intestinales [72]. L'utilisation de la RCM qui permet de réduire le taux de complications intestinales à moins de 30 %, est recommandée [73,74]. La radiothérapie pelvienne externe standard est définie dans les articles déjà cités [73,74] et dans deux autres publications [75,76]. Cette radiothérapie doit être initiée moins de 9 semaines après la chirurgie; après ce délai, le risque de rechute est augmenté [77] ;
- une curiethérapie peut être proposée en complément de la radiothérapie externe. Le niveau d'évidence de l'association reste faible en l'absence d'essai prospectif randomisé ciblé sur cette question. Néanmoins, elle ne majore pas la toxicité de grade 3-4, permet de limiter la dose délivrée par la radiothérapie externe à 45 Gy en fractionnement classique et optimise la dose délivrée au niveau de la voûte vaginale, a fortiori dans le cadre d'une RCM. En effet, le fond vaginal est le site préférentiel de récurrence locale et la curiethérapie intracavitaire en complément de la radiothérapie externe peut être considéré comme un moyen de diminuer le risque de ne pas délivrer une dose suffisante au fond vaginal compte tenu des incertitudes liées à la mobilité de la cible lors de la RCM [78] ;
- la chimiothérapie, pour laquelle 6 cycles du protocole carboplatine-taxol est largement adopté car aussi efficace et moins toxique que taxol-anthracycline-cisplatine [79]. L'utilisation large de la chimiothérapie dans les protocoles européens est remise en question par les résultats de l'essai Portec-3 publiés à l'Asco, donc à ce jour seulement sous forme de résumé, en 2017<sup>3</sup>. Cet essai n'a pas montré de supériorité de l'adjonction d'une chimiothérapie à la radiothérapie dans les stades I et II à haut risque. Le seul bénéfice retrouvé est observé dans les

stades III, avec une augmentation significative de la survie sans récurrence à 5 ans (69,3 % avec la radiochimiothérapie contre 58,0 % avec la radiothérapie seule,  $p = 0,032$ ) et une augmentation non significative de la survie globale (78,7 % contre 69,8 %,  $p = 0,114$ ). La toxicité était logiquement supérieure dans le groupe avec chimiothérapie, avec une augmentation des toxicités aiguës, en particulier hématologique, de grade 2 et 3, les effets secondaires neurologiques de grade persistant dans 10 % des cas [80] ;

- la radiothérapie et la chimiothérapie peuvent être associées sous forme combinée ou séquentielle. La séquence optimale n'est pas définie. Dans tous les cas, il doit être tenu compte des toxicités cumulées ;
- il n'y a actuellement pas de place pour l'hormonothérapie adjuvante ni pour des thérapies ciblées.

##### 4.1. Traitement adjuvant : endométrioïde stade I bas risque

Dans les bas risques définis en postopératoire, aucun traitement adjuvant n'est indiqué [81,82]. Ceci est une modification par rapport aux précédents référentiels nationaux, dans lesquels une curiethérapie pouvait être indiquée en cas d'invasion myométriale.

##### 4.2. Traitement adjuvant : endométrioïde stade I risque intermédiaire

Une curiethérapie adjuvante est recommandée pour réduire le risque de récurrence vaginale, sur la base de nombreuses études observationnelles [83]. La radiothérapie externe n'est pas indiquée dans la mesure où elle n'améliore pas la survie globale, et où elle n'est pas supérieure à la curiethérapie seule dans la prévention des récurrences locales (niveau de preuve élevé dérivé des études Portec-1, GOG 199 et Portec-2 [84–86]). Les études de qualité de vie sur l'étude Portec 2 sont en faveur de l'utilisation de la curiethérapie vaginale complémentaire [87]. Les protocoles européens contiennent une possibilité de n'administrer aucun traitement chez les patientes de moins de 60 ans, dont le pronostic est meilleur en comparaison aux patientes plus âgées, avec l'objectif d'éviter aux femmes jeunes la possible toxicité vaginale, qui reste cependant modérée, d'une curiethérapie vaginale complémentaire.

##### 4.3. Traitement adjuvant : endométrioïde stade I risque intermédiaire haut

La prise en charge sera différente si la tumeur est complètement stadifiée ou non. Ce cas de figure très particulier tient au fait que les éléments de pronostic, en particulier les emboles lymphatiques péricarotiques, ne sont connus qu'en postopératoire. Il est donc possible que, le diagnostic préopératoire n'indiquant pas formellement une enquête ganglionnaire, la question de la stadification se pose secondairement.

Pour les tumeurs stadifiées sans atteinte ganglionnaire (NO), une curiethérapie adjuvante sera proposée.

Pour les cas non stadifiés (Nx) ou avec stadification insuffisante (par exemple curage ganglionnaire seulement pelvien), il est proposé de réaliser une TEP-TDM. PET-scanner. Si une atteinte ganglionnaire est décelée, le traitement est celui des stades III (voir plus loin). Si la TEP est négative, une RCP sera nécessaire pour discuter une restadification ganglionnaire chirurgicale, en prenant en compte le volume tumoral, l'âge, les modèles prédictifs d'atteinte ganglionnaire et le risque chirurgical. S'il est décidé de ne pas recourir à une restadification, le traitement adjuvant proposé sera une curiethérapie seule en l'absence d'emboles lymphatiques [84,86], une radiothérapie pelvienne « standard » en présence d'emboles lymphatiques. L'Indication de chimiothérapie n'est pas retenue.

<sup>2</sup> [http://www.e-cancer.fr/Test-somatiques-recherchant-une-deficience-du-systeme-MMR-au-sein-des-tumeurs-du-spectre-du-syndrome-de-Lynch\\_2016\(1\).pdf](http://www.e-cancer.fr/Test-somatiques-recherchant-une-deficience-du-systeme-MMR-au-sein-des-tumeurs-du-spectre-du-syndrome-de-Lynch_2016(1).pdf).

<sup>3</sup> [http://www.ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15\\_suppl.5502](http://www.ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.5502).

#### 4.4. Traitement adjuvant : endométrioïde stade I haut risque

Dans ce cas, la stratification en haut risque pouvait être connue à l'avance et avoir entraîné une stadification ganglionnaire complète. Dans d'autres cas, la non-prise en compte de cette indication, sa réalisation incomplète, ou plus fréquemment le défaut de diagnostic préopératoire de facteurs de pronostic défavorable, impose de considérer la conduite à tenir lorsque l'information de stadification manque.

En cas de tumeur stadifiée pN0 sur un curage complet conforme au standard, il sera proposé une radiothérapie externe avec champ pelvien réduit, défini par une limite supérieure à l'interligne interligne S1-S2 [88] en RCMI, qui a l'avantage de réduire l'irradiation intestinale et la toxicité gastro-intestinale tardive mais elle réduit l'irradiation ganglionnaire iliaque commune et en conséquence le risque de lymphœdème associé à la combinaison du curage ganglionnaire et de la radiothérapie. Une curiethérapie complémentaire est indiquée.

Pour les cas non stadifiés, ou les cas ayant eu une stadification incomplète (absence de curage, curage non conforme, ou curage limité à un ganglion sentinelle N0), il est proposé de réaliser une TEP-TDM. Si une atteinte ganglionnaire est décelée, le traitement est celui des stades III (voir plus loin). Si la TEP est négative, une RCP sera nécessaire pour discuter une restadification ganglionnaire chirurgicale, en prenant en compte le volume tumoral, l'âge, les modèles prédictifs d'atteinte ganglionnaire, le statut des ganglions sentinelles et le risque chirurgical. S'il est décidé de ne pas recourir à une restadification, une radiothérapie externe pelvienne standard, avec curiethérapie de complément, est proposée.

#### 4.5. Traitement adjuvant : endométrioïde stade II

Lorsque la prise en charge initiale a été conforme au standard (hystérectomie et curages complets), et en l'absence d'atteinte ganglionnaire, le traitement adjuvant des stades II dépend fondamentalement de facteurs de pronostic liés à la tumeur utérine (grade ou embolies lymphatiques). Les grades 3 ou les cas avec embolies lymphatiques seront traités comme les stades I à haut risque, avec une radiothérapie pelvienne en RCMI champ pelvien réduit et une curiethérapie. Les carcinomes endométrioïdes grade 1 ou 2 sans embolies lymphatiques sont reclassés en risque intermédiaire et sont donc une indication de curiethérapie [89].

Le traitement chirurgical peut ne pas avoir été conforme. Après hystérectomie sans curage (Nx), une TEP est demandée, et son résultat utilisé pour indiquer ou non un traitement de stade III ou une restadification ganglionnaire comme ci-dessus. Si la restadification n'est pas décidée, une radiothérapie externe pelvienne standard en RCMI et une curiethérapie sont proposées. Après hystérectomie avec marges non saines, une radiothérapie externe standard en RCMI et une curiethérapie, associées ou non à une chimiothérapie sont proposées.

#### 4.6. Traitement adjuvant : endométrioïde stade III

La chimiothérapie combinée à la radiothérapie [90] prend ici son indication dans cette circonstance où les résultats de l'essai Portec-3 en montrent l'intérêt. Le protocole utilisé dans l'essai consistait en une adjonction de 2 cycles de cisplatine à la semaine 1 et 4 de la radiothérapie (48,6 Gy en fractions de 1,8 Gy), puis de 4 cycles de carboplatine AUC5 et paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> à 3 semaines d'intervalle.

Dans les stades IIIA, IIIB, IIIC1, une chimiothérapie suivie de radiothérapie pelvienne et de curiethérapie est proposée. Dans les stades IIIC2, une chimiothérapie suivie de radiothérapie externe pelvienne et lombo-aortique en RCMI avec optimisation de la dose

sur la moelle hématopoïétique [91] complétée d'une curiethérapie est indiquée.

Le cas particulier de maladie ganglionnaire microscopique est devenu fréquent avec l'utilisation de l'ultrastadification des ganglions sentinelles. Le traitement adjuvant n'est pas encore codifié dans ces cas [92]. En général, les micrométastases ganglionnaires (entre 0,2 et 2 mm de diamètre) sont traitées comme les macrométastases. En l'absence de données prospectives, la présence de cellules tumorales isolées n'est pas considérée comme métastase ganglionnaire. Le pronostic des patientes avec cellules tumorales isolées est excellent et le traitement adjuvant devrait être plus orienté par les facteurs de pronostic utérins [93].

Un cas particulier de métastase ganglionnaire est le cas de la découverte postopératoire en histologie définitive d'une atteinte micrométastatique ou métastatique sur l'ultrastadification de ganglions sentinelles. L'imagerie de l'aire aortique est indiquée et une stadification chirurgicale de la région lombo-aortique peut être discutée en l'absence d'adénomégalie. Cette indication est surtout posée en cas de macrométastase, dans la mesure où l'atteinte des ganglions non sentinelles est rare dans les cas de micrométastase du ganglion sentinelle [94].

#### 4.7. Traitement adjuvant : autres types histologiques

Les données sont pauvres. Il est admis que les essais thérapeutiques seraient à encourager pour toutes les histologies non endométrioïdes, mais peu sont ouverts.

Les carcinomes séreux et à cellules claires sont généralement traités par chimiothérapie suivie de radiothérapie externe pelvienne (RCMI) et curiethérapie [95]. Dans le cas particulier de stades IA sans embolies lymphatiques, complètement stadifiés, le traitement peut se limiter à une curiethérapie seule ou en association à une chimiothérapie [96–99]. À noter cependant que l'essai Portec-3 incluait ces deux types tumoraux et n'a pas montré de bénéfice dans l'ensemble des patientes.

Les carcinosarcomes et carcinomes indifférenciés sont traités par chimiothérapie suivie de radiothérapie externe pelvienne (en RCMI) et curiethérapie [100–102].

### 5. Traitement des stades IV

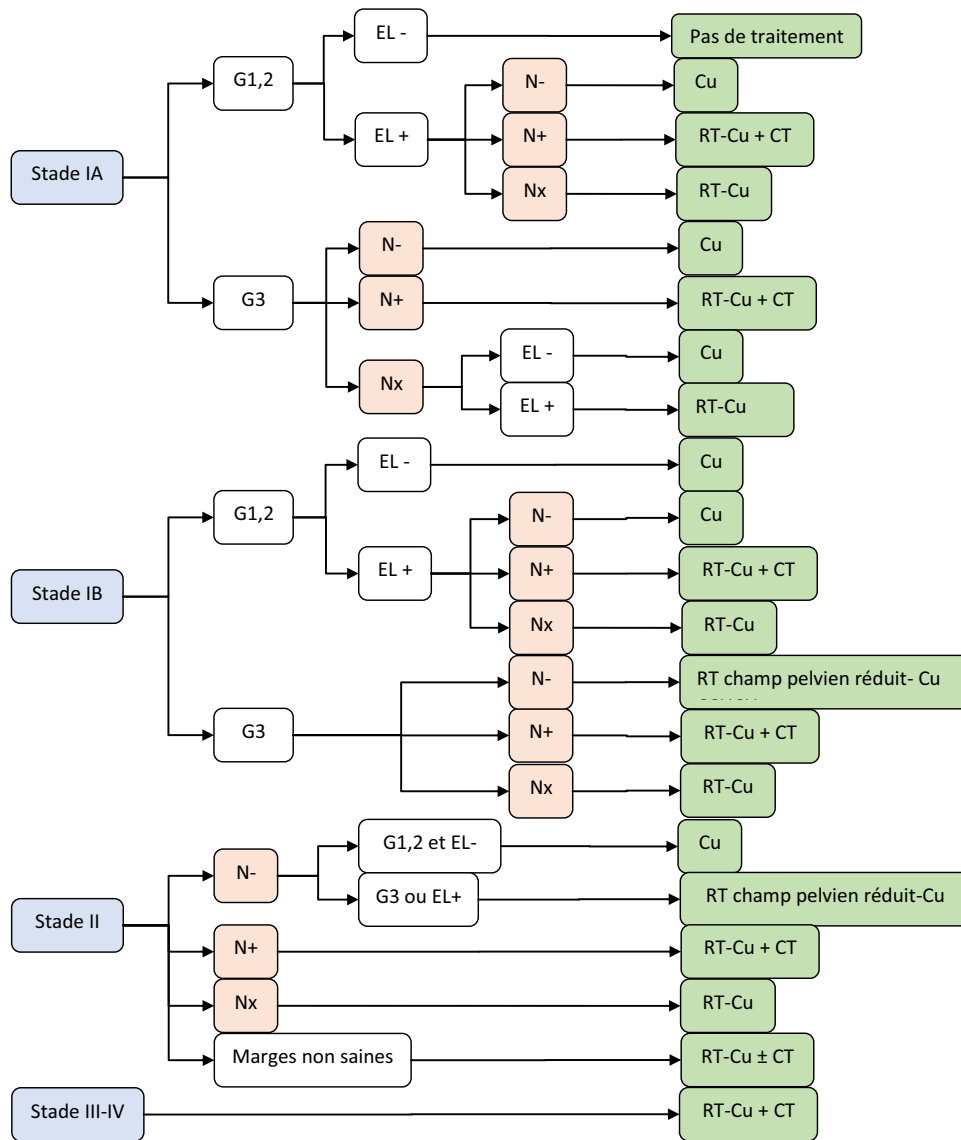
Comme de nombreux stades IV en oncologie gynécologique, ce stade est un composite de lésions encore potentiellement curables au prix d'un traitement lourd et hautement spécialisé, et de lésions métastatiques parenchymateuses dont le traitement ne peut être définitivement curatif. Il nécessite donc un chapitre particulier.

#### 5.1. Traitement à but curatif

Dans certains stades IV, un traitement multimodal associant diversément et dans un ordre stratégique variable chimiothérapie, chirurgie et radiothérapie est à discuter en RCP spécialisée. Dans ce cadre, la chirurgie d'exérèse peut être indiquée si et seulement si la totalité de la maladie peut être macroscopiquement enlevée avec un risque raisonnable et une altération acceptable de la qualité de vie. Cette chirurgie peut inclure au besoin une chirurgie de carcinose péritonéale similaire à celle des carcinomes ovariens au stade IIIC, l'ablation d'oligométastases accessibles à la chirurgie, l'exérèse d'adénopathies, une exentération pelvienne. De même, une radiothérapie à visée curative peut être proposée.

#### 5.2. Traitement à but palliatif

Ce chapitre est composé d'options à adapter aux cas particuliers : chirurgie palliative à but symptomatique, radiothérapie palliative, chimiothérapie, hormonothérapie par



**Fig. 1.** Traitement adjuvants des adénocarcinomes endométriaux. EL- : absence d'embolies lymphatiques ; EL+ : présence d'embolies lymphatiques ; N- : pas d'atteinte ganglionnaire ; N+ : atteinte ganglionnaire histologique ou imagerie, est reclassé en stade III ; la radiothérapie est adaptée au niveau de l'atteinte ganglionnaire, avec extension lombo-aortique si atteinte ce niveau ; Nx : absence d'information ganglionnaire ou curages incomplets ; discuter TEP-TDM et si négative restadification chirurgicale ; Cu : curietherapie ; RT : radiothérapie externe standard (voir texte), sauf mention spéciale ; CT : chimiothérapie.

antiaromatases ou progestatifs (de préférence orientée sur les récepteurs hormonaux). À noter qu'aucune thérapie ciblée n'est approuvée hors essai.

## 6. Surveillance

Concernant la surveillance, il n'y a pas d'élément probant nouveau justifiant une surveillance active, avec des essais randomisés en cours dont les résultats sont attendus [103]. Il est proposé d'adopter les recommandations américaines récemment réactualisées, qui ne recommandent aucun examen paraclinique [104]. En particulier, les frottis vaginaux ne sont pas indiqués. Le marqueur Ca125 n'est pas recommandé en routine, mais peut être utilisé dans les types sévères, sans preuve de bénéfice thérapeutique. Les données disponibles, réunies dans une méta-analyse [105], ne mettent pas en évidence d'effet néfaste du traitement hormonal substitutif, qui intuitivement pourrait être estroprogestatif. Il peut donc être administré, sans preuve de l'intérêt de l'adjonction d'un progestatif [106].

En conclusion, le schéma global de traitement des cancers de l'endomètre, maladie plus sévère que sa réputation, met en jeu la totalité des moyens thérapeutiques traditionnels du cancer : chirurgie à visée curative et à visée de stadification modulée selon les facteurs pronostiques, radiothérapie externe et intracavitaire, chimiothérapie. Les indications respectives des traitements adjuvants, fondées soit sur le consensus, soit sur les données d'essais, sont complexes. Elles sont résumées pour l'usage courant dans un algorithme (Fig. 1 et 2).

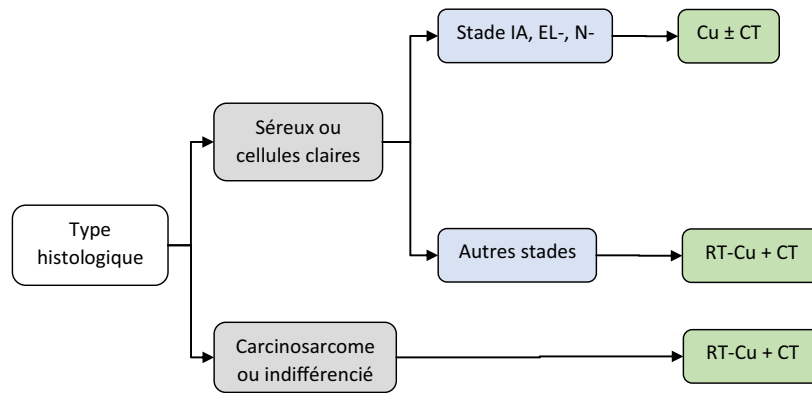
## Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Remerciements

À tous les collègues ayant contribué par leurs commentaires à ces recommandations : Aubert Agostini, Cherif Akladios,





**Fig. 2.** Traitement adjuvant des adénocarcinomes non endométrioides. EL- : absence d'embolies lymphatiques ; N- : pas d'atteinte ganglionnaire ; Cu : curiethérapie ; RT : radiothérapie externe standard (voir texte) ; CT : chimiothérapie.

Jean-Jacques Baldauf, Marcos Ballester, Anne-Sophie Bats, Yazid Belkacemi, Sofiane Bendifallah, Enrica Bentivegna, Jerome Blanchot, Bruno Borghese, Nicolas Bourdel, Alexandre Bricou, Jean-Luc Brun, Geoffroy Canlorbe, Frédéric Caquant, Nathalie Chabbert-Buffet, Cyrus Chargari, Claire Charra-Brunaud, Jean-Marc Classe, Vanessa Conri, Jerome Delefortrie, Raffaele Fauvet, Gwenael Ferron, Anne Floquet, Tristan Gauthier, Laurence Gladieff, François Golfier, Olivier Graesslin, Frédéric Guyon, Christine Haie-Meder, Thomas Hebert, Michel Hummel, Aminata Kane, Nadja Khiati, Martin Koskas, Eric Lambaudie, Dominique Lanvin, Vincent Lavoué, Alexandra Leary, Eric Leblanc, Guillaume Legendre, Jean Leveque, Christine Louis-Sylvestre, Philippe Maingon, Alejandra Martinez, Christophe Masson, Patrice Mathevet, Cedric Nadeau, Fabrice Narducci, Lobna Ouldamer, Adeline Petit, Christophe Pomel, Gauthier Rathat, Benoit Resch, Romain Saint-Supéry, Frédéric Selle, Nicolas Sterkers, Sophie Taieb, Pierrick Theret, Anne Thoury et Catherine Uzan.

## Références

- Querleu D, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with endometrial cancer in France: recommendations of the Institut national du cancer and the Société française d'oncologie gynécologique. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:945–50.
- Colombo N, et al. Esmo-Esgo-Estro consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:2–30.
- Burke WM, et al. Endometrial cancer: a review and current management strategies: part I. *Gynecol Oncol* 2014;134:385–92.
- Burke WM, et al. Endometrial cancer: a review and current management strategies: part II. *Gynecol Oncol* 2014;134:393–402.
- Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *Lancet* 2016;387:1094–108.
- Stelloo E, et al. Improved risk assessment by integrating molecular and clinicopathological factors in early-stage endometrial cancer—combined analysis of the Portec cohorts. *Clin Cancer Res* 2016;22:4215–24.
- Body N, et al. Are preoperative histology and MRI useful for classification of endometrial cancer risk? *BMC Cancer* 2016;16:498.
- Soubeyran P, et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: the Oncodage prospective multicenter cohort study. *Plos One* 2014;9:e115060.
- Decoster L, et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations. *Ann Oncol* 2015;26:288–300.
- Timmermans A, et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116:160–7.
- Munro MG. Investigation of women with postmenopausal uterine bleeding: clinical practice recommendations. *Perm J* 2014;18:55–70.
- Phelippeau J, et al. Preoperative diagnosis of tumor grade and type in endometrial cancer by pipelle sampling and hysteroscopy: results of a French study. *Surg Oncol* 2016;25:370–7.
- Christensen JW, et al. Assessment of myometrial invasion in endometrial cancer using three-dimensional ultrasound and magnetic resonance imaging. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016;95:55–64.
- Tuomi T, Pasanen A, Leminen A, Butzow R, Loukovaara M. Prediction of lymphatic dissemination in endometrioid endometrial cancer: comparison of three risk-stratification models in a single-institution cohort. *Gynecol Oncol* 2017;144:510–4.
- Vargas R, et al. Tumor size, depth of invasion, and histologic grade as prognostic factors of lymph node involvement in endometrial cancer: a SEER analysis. *Gynecol Oncol* 2014;133:216–20.
- Cox Bauer CM, Greer DM, Kram JF, Kamelle SA. Tumor diameter as a predictor of lymphatic dissemination in endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2016;141:199–205.
- Canlorbe G, et al. Tumor size, an additional prognostic factor to include in low-risk endometrial cancer: results of a french multicenter study. *Ann Surg Oncol* 2016;23:171–7.
- Bendifallah S, et al. Just how accurate are the major risk stratification systems for early-stage endometrial cancer? *Br J Cancer* 2015;112:793–801.
- Bendifallah S, et al. French multicenter study evaluating the risk of lymph node metastases in early-stage endometrial cancer: contribution of a risk scoring system. *Ann Surg Oncol* 2015;22:2722–8.
- Bendifallah S, et al. External validation of nomograms designed to predict lymphatic dissemination in patients with early-stage endometrioid endometrial cancer: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:56 e51–7.
- Koskas M, Fournier M, Luton D, Darai E, Rouzier R. Survival impact of lymphadenectomy stratified by nodal metastatic probability in endometrial cancer. *Ann Surg Oncol* 2014;21:2376–82.
- Bogani G, et al. Clinical utility of preoperative computed tomography in patients with endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2017.
- Atri M, et al. Utility of PET/CT to evaluate retroperitoneal lymph node metastasis in high-risk endometrial cancer: results of ACRIN 6671/GOG 0233 trial. *Radiology* 2017;283:450–9.
- Lund AA, Vilstrup MH, Jochumsen KM, Hess S. Prognostic Evaluation of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in endometrial cancer: a retrospective study. *Int J Gynecol Cancer* 2017.
- Lin KY, et al. Ovarian involvement in endometrioid adenocarcinoma of uterus. *Gynecol Oncol* 2015;138:532–5.
- Lee TS, et al. Ovarian preservation during the surgical treatment of early stage endometrial cancer: a nation-wide study conducted by the Korean gynecologic oncology group. *Gynecol Oncol* 2009;115:26–31.
- Sun C, et al. Safety of ovarian preservation in young patients with early-stage endometrial cancer: a retrospective study and meta-analysis. *Fertil Steril* 2013;100:782–7.
- Rabinovich A. Minimally invasive surgery for endometrial cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2015;27:302–7.
- Janda M, et al. Effect of total laparoscopic hysterectomy vs total abdominal hysterectomy on disease-free survival among women with stage I endometrial cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317:1224–33.
- Uccella S, et al. Laparoscopic vs. open treatment of endometrial cancer in the elderly and very elderly: an age-stratified multicenter study on 1606 women. *Gynecol Oncol* 2016;141:211–7.
- Marcos-Sanmartin J, et al. Does the type of surgical approach and the use of uterine manipulators influence the disease-free survival and recurrence rates in early-stage endometrial cancer? *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:1722–6.
- Leitao MM, et al. Impact of robotic platforms on surgical approach and costs in the management of morbidly obese patients with newly diagnosed uterine cancer. *Ann Surg Oncol* 2016;23:2192–8.
- Uccella S, et al. Impact of obesity on surgical treatment for endometrial cancer: a multicenter study comparing laparoscopy vs open surgery, with propensity-matched analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2016;23:53–61.
- Ran L, Jin J, Xu Y, Bu Y, Song F. Comparison of robotic surgery with laparoscopy and laparotomy for treatment of endometrial cancer: a meta-analysis. *Plos One* 2014;9:e108361.
- Gala RB, et al. Systematic review of robotic surgery in gynecology: robotic techniques compared with laparoscopy and laparotomy. *J Minim Invasive Gynecol* 2014;21:353–61.

- [36] Maenpaa MM, et al. Robotic-assisted vs traditional laparoscopic surgery for endometrial cancer: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215: 588 e581–7.
- [37] Touboul C, et al. Factors predictive of endometrial carcinoma in patients with atypical endometrial hyperplasia on preoperative histology. *Anticancer Res* 2014;34:5671–6.
- [38] Costales AB, et al. Clinically significant endometrial cancer risk following a diagnosis of complex atypical hyperplasia. *Gynecol Oncol* 2014;135:451–4.
- [39] Querleu D, Cibula D, Abu-Rustum NR. 2017 Update on the Querleu-Morrow classification of radical hysterectomy. *Ann Surg Oncol* 2017.
- [40] Shih KK, et al. Surgical cytoreduction in stage IV endometrioid endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2011;122:608–11.
- [41] Kumar S, et al. Prospective assessment of the prevalence of pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2014;132:38–43.
- [42] Bogani G, et al. Role of pelvic and para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer: current evidence. *J Obstet Gynaecol Res* 2014;40:301–11.
- [43] Geppert B, Lonnerfors C, Bollino M, Arechvo A, Persson J. A study on uterine lymphatic anatomy for standardization of pelvic sentinel lymph node detection in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2017;145:256–61.
- [44] Todo Y, et al. Incidence of metastasis in circumflex iliac nodes distal to the external iliac nodes in intermediate- and high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2011;122:55–8.
- [45] Todo Y, et al. Close relationship between removal of circumflex iliac nodes to distal external iliac nodes and postoperative lower-extremity lymphedema in uterine corpus malignant tumors. *Gynecol Oncol* 2015;139:160–4.
- [46] Beesley VL, et al. Incidence, risk factors and estimates of a woman's risk of developing secondary lower limb lymphedema and lymphedema-specific supportive care needs in women treated for endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2015;136:87–93.
- [47] Yost KJ, et al. Lymphedema after surgery for endometrial cancer: prevalence, risk factors, and quality of life. *Obstet Gynecol* 2014;124:307–15.
- [48] Frost JA, Webster KE, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;CD007585.
- [49] Ballester M, et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (Senti-Endo). *Lancet Oncol* 2011;12:469–76.
- [50] Holloway RW, et al. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: a Society of gynecologic oncology literature review with consensus recommendations. *Gynecol Oncol* 2017;146:405–15.
- [51] How J, et al. Comparing indocyanine green, technetium, and blue dye for sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2015;137:436–42.
- [52] Tanner EJ, et al. Factors associated with successful bilateral sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2015;138:542–7.
- [53] Abu-Rustum NR. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer: a modern approach to surgical staging. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12:288–97.
- [54] Martinez A, et al. Accuracy of intraoperative pathological examination of SLN in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2013;130:525–9.
- [55] Nagai T, et al. A new diagnostic method for rapid detection of lymph node metastases using a one-step nucleic acid amplification (OSNA) assay in endometrial cancer. *Ann Surg Oncol* 2015;22:980–6.
- [56] Lopez-Ruiz ME, et al. One-step nucleic acid amplification (OSNA) for the detection of sentinel lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2016;143:54–9.
- [57] Soliman PT, et al. A prospective validation study of sentinel lymph node mapping for high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2017;146:234–9.
- [58] Naoura I, Canlorbe G, Bendifallah S, Ballester M, Darai E. Relevance of sentinel lymph node procedure for patients with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2015;136:60–4.
- [59] Ehrisman J, et al. Performance of sentinel lymph node biopsy in high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol Rep* 2016;17:69–71.
- [60] Luz R, MacDonald N, Mould T. Omental biopsy for surgical staging of uterine serous carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:1448–54.
- [61] Bendifallah S, et al. A predictive model using histopathologic characteristics of early-stage type 1 endometrial cancer to identify patients at high risk for lymph node metastasis. *Ann Surg Oncol* 2015;22:4224–32.
- [62] Kakhki VR, et al. Diagnostic performance of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for detection of primary lesion and staging of endometrial cancer patients: systematic review and meta-analysis of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:1536–43.
- [63] Ouldamer L, et al. Call for surgical nodal staging in women with ESMO/ESGO/ESTRO high-intermediate risk endometrial cancer: a multicentre cohort analysis from the Francogyn study group. *Ann Surg Oncol* 2017;24:1660–6.
- [64] 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.
- [65] Baker WD, Pierce SR, Mills AM, Gehrig PA, Duska LR. Nonoperative 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.
- [66] 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.
- [67] Bosse T, et al. Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer – A pooled analysis of Portec 1 and 2 trials. *Eur J Cancer* 2015;51:1742–50.
- [68] Bendifallah S, et al. Honing the classification of high-risk endometrial cancer with inclusion of lymphovascular space invasion. *Surg Oncol* 2017;26:1–7.
- [69] Ouldamer L, et al. Predicting poor prognosis recurrence in women with endometrial cancer: a nomogram developed by the Francogyn study group. *Br J Cancer* 2016;115:1296–303.
- [70] Harkenrider MM, et al. American brachytherapy task group report: adjuvant vaginal brachytherapy for early-stage endometrial cancer: a comprehensive review. *Brachytherapy* 2017;16:95–108.
- [71] Jouglar E, Barillot I. [Evidence based medicine and high performance irradiation techniques: endometrial cancer]. *Cancer Radiother* 2014;18:495–500.
- [72] 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 para-aortic lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:1262–8.
- [73] Barillot I, et al. Impact of postoperative intensity modulated radiotherapy on acute gastro-intestinal toxicity for patients with endometrial cancer: results of the phase II RTCMIENDOMETRE French multicentre trial. *Radiother Oncol* 2014;111:138–43.
- [74] Jhingran A, et al. A phase II study of intensity modulated radiation therapy to the pelvis for postoperative patients with endometrial carcinoma: radiation therapy oncology group trial 0418. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:e23–8.
- [75] Small Jr W, et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy in postoperative treatment of endometrial and cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:428–34.
- [76] Barillot I, Ruffier Loubiere A. [Guidelines for the delineation of the lymph nodes areas in gynecological malignancies]. *Cancer Radiother* 2013;17:571–4.
- [77] Cattaneo 2nd R, Hanna RK, Jacobsen G, Elshaikh MA. Interval between hysterectomy and start of radiation treatment is predictive of recurrence in patients with endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:866–71.
- [78] Mitra D, Klopp AH, Viswanathan AN. Pros and cons of vaginal brachytherapy after external beam radiation therapy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2016;140:167–75.
- [79] Miller D, Filiaci V, Fleming G, Mannel R, Cohn D, Matsumoto T, et al. Late-breaking abstract 1: randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2016;125:771.
- [80] de Boer SM, et al. Toxicity and quality of life after adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (Portec-3): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1114–26.
- [81] Klopp A, et al. The role of postoperative radiation therapy for endometrial cancer: executive summary of an American society for radiation oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 2014;4:137–44.
- [82] Morneau M, et al. Adjuvant treatment for endometrial cancer: literature review and recommendations by the Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO). *Gynecol Oncol* 2013;131:231–40.
- [83] Sorbe B, et al. Intravaginal brachytherapy in FIGO stage I low-risk endometrial cancer: a controlled randomized study. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:873–8.
- [84] Creutzberg CL, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. *Postoperative radiation therapy in endometrial carcinoma. Lancet* 2000;355:1404–11.
- [85] Keys HM, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2004;92:744–51.
- [86] Nout RA, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (Portec-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2010;375:816–23.
- [87] de Boer SM, et al. Long-term impact of endometrial cancer diagnosis and treatment on health-related quality of life and cancer survivorship: results from the randomized Portec-2 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93:797–809.
- [88] de Jong RA, et al. Less gastrointestinal toxicity after adjuvant radiotherapy on a small pelvic field compared to a standard pelvic field in patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:1177–86.
- [89] Elshaikh MA, et al. Recurrence patterns and survival endpoints in women with stage II uterine endometrioid carcinoma: a multi-institution study. *Gynecol Oncol* 2015;136:235–9.
- [90] Wong AT, et al. Utilization of adjuvant therapies and their impact on survival for women with stage IIIC endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2016;142:514–9.
- [91] Klopp AH, et al. Hematologic toxicity in RTOG 0418: a phase 2 study of postoperative IMRT for gynecologic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:83–90.

- [92] St Clair CM, et al. Low-volume lymph node metastasis discovered during sentinel lymph node mapping for endometrial carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2016;23:1653–9.
- [93] Plante M, et al. Isolated tumor cells identified by sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: does adjuvant treatment matter? *Gynecol Oncol* 2017;146:240–6.
- [94] Touhami O, et al. Predictors of non-sentinel lymph node (non-SLN) metastasis in patients with sentinel lymph node (SLN) metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2015;138:41–5.
- [95] Lin Y, et al. Comparison of survival benefits of combined chemotherapy and radiotherapy versus chemotherapy alone for uterine serous carcinoma: a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:93–101.
- [96] Barney BM, et al. The role of vaginal brachytherapy in the treatment of surgical stage I papillary serous or clear cell endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:109–15.
- [97] Townamchai K, et al. Vaginal brachytherapy for early stage uterine papillary serous and clear cell endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2013;129:18–21.
- [98] Modh A, Burmeister C, Munkarah AR, Elshaikh MA. External pelvic and vaginal irradiation vs. vaginal irradiation alone as postoperative therapy in women with early stage uterine serous carcinoma: results of a National cancer database analysis. *Brachytherapy* 2017;16:841–6.
- [99] Cham S, et al. Utility of radiation therapy for early-stage uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2017;145:269–76.
- [100] Berton-Rigaud D, et al. Gynecologic cancer intergroup (GCG) consensus review for uterine and ovarian carcinosarcoma. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:S55–60.
- [101] Matsuo K, et al. Impact of adjuvant therapy on recurrence patterns in stage I uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol* 2017;145:78–87.
- [102] Seagle BL, Kanis M, Kocherginsky M, Strauss JB, Shahabi S. Stage I uterine carcinosarcoma: matched cohort analyses for lymphadenectomy, chemotherapy, and brachytherapy. *Gynecol Oncol* 2017;145:71–7.
- [103] Beaver K, et al. Comparing hospital and telephone follow-up for patients treated for stage-I endometrial cancer (ENDCAT trial): a randomised, multi-centre, non-inferiority trial. *BJOG* 2017;124:150–60.
- [104] Salani R, Khanna N, Frimer M, Bristow RE, Chen LM. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of gynecologic oncology (SGO) recommendations. *Gynecol Oncol* 2017;146:3–10.
- [105] Shim SH, Lee SJ, Kim SN. Effects of hormone replacement therapy on the rate of recurrence in endometrial cancer survivors: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2014;50:1628–37.
- [106] O'Donnell RL, Clement KM, Edmondson RJ. Hormone replacement therapy after treatment for a gynaecological malignancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2016;28:32–41.