

## QUAND ET COMMENT PRÉSERVER LA FERTILITE DANS LE CANCER DE L'ENDOMETRE ?

J. SQUIFFLET

Le cancer de l'endomètre est le cancer invasif le plus fréquent du tractus génital interne de la femme. Aux Etats-Unis, plus de 45.000 cas d'adénocarcinome de l'endomètre ont été diagnostiqués en 2011 pour près de 8.000 décès. Cette pathologie est rare avant 40 ans (moins de 5%) mais son incidence ne fait que croître entre 40 et 65 ans. Après 65 ans, il n'y a plus d'augmentation de l'incidence de la pathologie.

KEY WORDS  
????

Les facteurs de risques de l'adénocarcinome endométrial sont :

- Les traitements oestrogéniques à long terme non contrebalancés.
- Un traitement par Tamoxifène.
- Un syndrome des ovaires micropolykystiques.
- Les tumeurs oestrogéno-sécrétantes.
- Une absence de grossesse ou une infertilité.
- Des cycles menstruels irréguliers.
- Un âge précoce de la ménarche.
- Un âge tardif de la ménopause.
- Une obésité.
- Un diabète.
- Une hypertension

Si un saignement utérin normal est présent dans 90% des cas d'adénocarcinome de l'endomètre, la probabilité de développer un adénocarcinome de l'endomètre chez une patiente présentant des saignements de la post-ménopause est de 10%.

Si 15% des adénocarcinomes de l'endomètre sont diagnostiqués avant la ménopause, on estime que 4% seulement des lésions sont diagnostiquées avant 40 ans.

Si, en 1985, Kurman rapportait une probabilité de progression vers un adénocarcinome des lésions d'hyperplasie endométriale avec atypies dans 29% des cas, plus récemment Trimble *et al.* rapportaient une incidence de 43% de cancers endométriaux chez des patientes présentant un diagnostic préopératoire d'hyperplasie endométriale avec atypies.

L'évaluation préopératoire de ces patientes doit comporter un examen clinique minutieux du vagin et du col ainsi que l'exploration.

Un traitement conservateur chez une patiente présentant un cancer endométrial peut être une option thérapeutique chez les patientes sélectionnées présentant un cancer endométrial bien différencié, en l'absence d'infiltration myométriale et de lésion extra-utérine.

Pour pouvoir valider un traitement conservateur chez une patiente présentant une hyperplasie complexe de l'endomètre avec atypies ou un adénocarcinome de l'endomètre, plusieurs critères doivent être présents :

- Age inférieur à 40 ans.
- Double lecture anatomo-pathologique.
- Bilan complet devant exclure une infiltration myométriale et une lésion extra-utérine.
- Réponse à un traitement médical prouvée par une seconde évaluation histologique.
- Suivi régulier jusqu'au désir de grossesse qui ne devrait pas être postposé.

## TRAITEMENTS MÉDICAUX

### Traitement par progestatifs

Parmi les progestatifs les plus utilisés, l'acétate de médroxyprogestérone et l'acétate de méggestrol ont été le plus utilisés chez les patientes désirant préserver leur fertilité avant 40 ans. Le type de régime utilisé était la prise soit cyclique (au moins 14 jours par mois), soit continue. Les taux de réponse complète étaient de 73% avec une durée médiane de 4 mois (1 à 15 mois). Le *follow-up* était entre 12 et 98 mois. Quarante pourcent des patientes présentant une réponse thérapeutique ont été enceintes. La moitié de ces patientes a bénéficié de procréation médicalement assistée. Le taux de récurrence est de 36% avec un suivi médian de 22 mois (Kalogianidis et Agorastos, 2011).

Koskas rapporte en 2012 le cas d'une patiente diagnostiquée avec une hyperplasie atypique qui a malheureusement présenté une évolution de la maladie sous la forme d'un cancer endométrial de stade IIIa. Dix-sept patientes sur 22 avaient répondu à un traitement de progestatifs continu pendant trois mois. Huit patientes présentant soit une hyperplasie endométriale avec atypies ou cancer endométrial avaient été enceintes.

Mazzon *et al.* en 2010 proposent un traitement médical à base d'acétate de méggestrol 160 mg/jour pendant 6 mois après la réalisation de la résection transhystéroscopique de la tumeur, de son endomètre adjacent ainsi que du myomètre sous l'adénocarcinome. Après un suivi de 50 mois,

les 6 patientes présentant un adénocarcinome endométrial sans infiltration du myomètre ont répondu au traitement médical, sans récurrence (suivi hystéroscopique à 3, 6, 9 et 12 mois avec biopsies). Quatre des 6 patientes ont été enceintes.

### Traitement par progestatifs intra-utérins

Montz *et al.* décrivent en 2012 la prise en charge d'un cancer de l'endomètre chez des patientes présentant un adénocarcinome de l'endomètre de grade 1 sans évidence d'infiltration myométriale à l'imagerie (patientes classées ASA III et IV selon la classification américaine de la Société d'Anesthésiologie). Les patientes ont bénéficié d'une hystéroscopie curetage avec mise en place d'un stérilet avec progestatifs et d'un suivi par biopsies endométriales tous les trois mois pendant un an. Aucune récurrence n'avait été observée chez les 6 patientes ayant présenté une régression complète de la lésion au-delà de 36 mois. Cette étude démontre qu'un progestatif intra-utérin est capable de faire régresser complètement des lésions stadifiées de grade endométrial 1 chez des patientes présentant un risque opératoire significatif.

Une étude réalisée par Kim *et al.* en 2011 confirme que l'association d'un dispositif intra-utérin avec progestérone et de l'acétate de médroxyprogestérone par voie orale permet la régression des adénocarcinomes de l'endomètre sans infiltration du myomètre chez 4 patientes sur 5, avec une disparition partielle chez l'une d'entre elles (Laurelly *et al.*, 2011).

Les traitements recommandés par l'ESGO 2015 sont l'acétate de médroxyprogestérone 400 à 600 mg/jour ou l'acétate de méggestrol de 160 à 320 mg/jour.

Le traitement de dispositif intra-utérin délivrant du levonogestrel associé ou non à des GnRH agonistes est une alternative selon l'ESGO (Int J Gynecol Cancer, 2005).

## ÉVALUATION DE LA RÉPONSE

La réponse au traitement est définie par la disparition histologique d'hyperplasie complexe avec atypies et/ou de l'adénocarcinome.

L'ESGO recommande l'évaluation de la réponse par la réalisation d'un curetage, d'une hystéroscopie et d'une imagerie à 6 mois.

En cas d'absence de réponse après 6 mois de traitement, un traitement chirurgical standard est proposé.

Pour s'assurer de l'absence de maladie résiduelle, nous recommandons la réalisation d'une hystéroscopie avec résection élective des lésions visibles et réalisation de biopsies pour s'assurer de la normalisation histologique de l'endomètre.

En cas de réponse complète, la patiente doit être encouragée à entreprendre une grossesse rapidement car le risque de récurrence est au moins de 40%.

Si la patiente ne désire pas entreprendre de grossesse à court terme, le traitement doit être maintenu avec une surveillance tous les six mois sous forme d'une hystérocopie avec biopsies. Le DIU-LNG est associé à un risque de récurrences diminué (Park, 2002).

Après le nombre de grossesses désiré, il est recommandé de réaliser une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale. La préservation des ovaires doit être évaluée en fonction de l'âge et des facteurs de risque génétiques.

En effet, dans le syndrome de Lynch, le risque cumulé de développer une néoplasie endométriale ou un cancer colorectal est de 40 à 60% et il est de 9 à 12% pour le cancer de l'ovaire.

Devant l'identification d'un syndrome de Lynch, une surveillance de l'endomètre est recommandée à partir de l'âge de 35 ans par un examen gynécologique, une échographie transvaginale et une biopsie de manière annuelle jusqu'à la chirurgie non conservatrice. Celle-ci correspond à la réalisation d'une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale qui sera réalisée préférentiellement par une voie d'abord endoscopique vers l'âge de 40 ans.

## ÉVALUATION DE L'ABSENCE D'INFILTRATION MYOMÉTRIALE

Le type de prélèvement histologique est important dans l'évaluation du grade histologique de cancer endométrial mais aussi dans l'évaluation du risque d'infiltration du myomètre.

Il a été montré par plusieurs études dans les années 1980 que le risque d'envahissement des ganglions pelviens ou para-aortiques chez les patientes présentant des adénocarcinomes de l'endomètre de grade 1 sans infiltration du myomètre était inférieur au pourcent.

Le pronostic de ces patientes était excellent avec une survie à 5 ans qui excède 95% lorsque ces deux paramètres sont associés, la précaution étant d'établir de manière correcte le grade et le stade de la maladie, sans la réalisation d'une hystérectomie.

Le type de prélèvement histologique est important dans l'évaluation du grade histologique du cancer endométrial mais aussi dans l'évaluation du risque d'infiltration du myomètre.

Dans une étude rétrospective, de 95 patientes ayant bénéficié d'une hystérectomie pour adénocarcinome de l'endomètre, la probabilité d'infiltration du myomètre est de 32% (17/52) lorsque le bilan initial est réalisé par une hystérocopie en consultation associée à une biopsie de l'endomètre

à la curette de Novak. Lorsque ce bilan initial est réalisé suite à une résection endométriale sous anesthésie (hystérocopie opératoire), la probabilité d'observer une infiltration du myomètre sur la pièce d'hystérectomie est de 6.9% (3/43 patientes).

L'indication de l'hystérectomie était posée suite à un diagnostic soit d'une hyperplasie endométriale avec atypies, soit d'un adénocarcinome bien différencié (Novak ou résection endométriale) (Ploteau et al, 2008).

## ÉVALUATION ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Le diagnostic histopathologique par un anatomo-pathologiste expérimenté est également important.

La discordance du grade de l'adénocarcinome entre l'évaluation préopératoire faite soit par biopsie, soit dilatation curetage, par rapport au diagnostic final sur pièce d'hystérectomie est connue.

Leitao confirme la modification du grade histologique chez près de 20% des cancers. Le grade histologique est majoré sur la pièce d'hystérectomie dans 8.7% des cas lorsque le diagnostic préopératoire est fait par dilatation curetage contre 17.4% lorsque celui-ci est fait par simple pipelle (p significatif).

La réalisation d'une dilatation curetage est donc une méthode à préférer, comparé à une simple biopsie.

Néanmoins, comme décrit précédemment, la réalisation d'une résection endométriale partielle de la lésion avec évaluation du myomètre semble encore offrir une sécurité supplémentaire.

L'évaluation de l'infiltration myométriale est un paramètre important puisque la survie à 5 ans, en cas d'infiltration superficielle du myomètre, varie entre 80 et 90% mais tombe à 60% en cas d'infiltration myométriale profonde.

Frey en 2000, dans une méta-analyse, rapporte une probabilité d'invasion myométriale à la résonance de moins de 1% lorsque l'examen radiologique est négatif devant une tumeur de grade 1.

Une échographie transvaginale réalisée par un opérateur expérimenté pourrait être une alternative dans l'évaluation de l'infiltration myométriale dans les équipes ne disposant pas d'une résonance magnétique nucléaire.

L'absence de réponse à un traitement médical reste un facteur de risque d'observer une infiltration myométriale puisque dans une étude prospective, Ushijima en 2007 confirme que chez 19 des 45 patientes (36.8%) ayant bénéficié d'une hystérectomie pour soit une récurrence de la pathologie, soit une absence de réponse au traitement médical, avaient une infiltration myométriale sur la pièce d'hystérectomie.

## RÉPONSE AU TRAITEMENT PROGESTATIF

Si la plupart des réponses au traitement sont observées après 3 mois, le bénéfice de prolonger le traitement au-delà de 6 mois sans réponse histologique offre peu de bénéfices.

Une première évaluation au bout de 3 mois est possible mais sans changement significatif au bout de 6 mois de traitement, il faut modifier la proposition thérapeutique conservatrice.

Les patientes présentant une réponse « partielle » après 6 mois de traitement (hyperplasie complexe avec atypies) peuvent se voir proposer la poursuite d'un traitement par médroxyprogestérone pour une durée de 3 à 6 mois supplémentaires.

Le dosage des récepteurs à la progestérone sur les pièces de biopsie n'est pas recommandé de manière systématique, bien que la présence de récepteurs hormonaux à la progestérone semble être un facteur prédictif de la réponse au traitement. Le fait de présenter des récepteurs à la progestérone négatifs n'est pas une contre-indication à l'essai d'un traitement médical puisqu'une partie significative de ces patientes va répondre au traitement.

## RÉCIDIVE

Les récidives après traitement conservateur varient autour 40% avec un délai moyen de 15 mois.

Plusieurs études confirment des grossesses après un traitement conservateur pour récidive.

Un nouvel essai de traitement médical par progestatifs en cas de récidive peut être proposé à la condition qu'une réponse complète ait été observée lors de la première phase de traitement.

## TUMEUR SYNCHRONE AU NIVEAU OVARIEN

Le risque de tumeur synchrone chez les patientes jeunes en cas d'adénocarcinome de l'endomètre varie entre 3 et 11%. Néanmoins, dans la littérature, il n'existe pas de nombre assez important de cas pour établir un lien entre le grade et le stade de la maladie et la probabilité d'observer une tumeur synchrone.

Néanmoins, Lorelli *et al.* proposent la réalisation d'une laparoscopie pour exclure des tumeurs synchrones chez des patientes bénéficiant d'un traitement conservateur étant donné la mise en évidence de deux carcinomes ovariens (9.5%) chez 21 patientes bénéficiant d'un traitement conservateur malgré l'imagerie rassurante.

À noter que toutes ces patientes avaient bénéficié d'une hystérectomie avec annexectomie bilatérale justifiée par une absence de réponse au traitement conservateur.

Ces tumeurs synchrones sont en général de petite taille, inférieures à 2 cm et intraparenchymateuses.

## RÉFÉRENCES

1. Creasman WT, Morrow CP, Homesley HD, *et al.* Surgical pathologic spread patterns of EC. *Cancer* 1987; 60: 2035–2041.
2. Erkanli S, Ayhan A. Fertility-sparing therapy in young women with EC: 2010 update. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 1170–1187.
3. Koskas M, Uzan J, Luton D, *et al.* Prognostic factors of oncologic and reproductive outcomes in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2014; 101: 785–794.
4. Park JY, Kim DY, Kim JH, *et al.* Long-term oncologic outcomes after fertility-sparing management using oral progestin for young women with EC (KGOG 2002). *Eur J Cancer* 2013; 49: 868–874.
5. Di Saia PJ, Creasman WT, Boronow RC, *et al.* Risk factors and recurrence patterns in stage 1 EC. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 1009–1015.
6. Morrow PC, Bundy BN, Kurman RJ, *et al.* Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynaecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991; 40: 55–65.
7. Leitao MM Jr, Kehoe S, Barakat RR, *et al.* Comparison of D&C and office endometrial biopsy accuracy in patients with FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2009; 113: 105–108.
8. Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, *et al.* Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2798–2803.
9. Frei KA, Kinkel K, Bonél HM, *et al.* Prediction of deep myometrial invasion in patients with EC: clinical utility of contrast-enhanced MR imaging—a meta-analysis and Bayesian analysis. *Radiology* 2000; 216: 444–449.
10. Mazzon I, Corrado G, Masciullo V, *et al.* Conservative surgical management of stage 1A endometrial carcinoma for fertility preservation. *Fertil Steril* 2010; 93: 1286–1289.
11. Ploteau S, Squifflet J, Berlière M, *et al.* Incidence of endometrial carcinoma after hysterectomy for atypical hyperplasia of FIGO stage IA carcinoma diagnosed on endometrial biopsy or endometrial resection. *Bull Cancer* 2008; 95: 556–562.

## Correspondance

PR. JEAN SQUIFFLET

Cliniques universitaires Saint-Luc  
Service de Gynécologie-Andrologie  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles