

Surveillance des cancers gynécologiques, rationnel pour la surveillance : corps utérin

T. GAUTHIER *¹, J. MONTEIL ^{2a}, I. JAMMET ^{2b}, N. SAIDI ^{2c},
N. TUBIANA ^{2d}, Y. AUBARD ¹
(Limoges)

Résumé

Peu de choses ont évolué concernant la surveillance du cancer de l'endomètre en l'absence d'études prospectives bien menées. La plupart des récurrences surviennent dans les 3 ans suivant le traitement et sont symptomatiques. Aucun examen complémentaire n'est préconisé à titre systématique en dehors des symptômes. En cas de suspicion de récurrence, le TEP scanner semble être l'examen le plus sensible et le plus spécifique. Les données sont insuffisantes pour conclure sur la pertinence et l'impact sur la survie de la fréquence des visites de suivi. Un suivi adapté au risque considéré de récurrence nécessite d'être discuté.

Mots clés : cancer, endomètre, utérus, surveillance, récurrence

- 1 - CHU Limoges - Hôpital de la mère et de l'enfant - Service gynécologie-obstétrique - 8 avenue Dominique Larrey - 87042 Limoges cedex
- 2 - CHU Dupuytren - 2 avenue Martin Luther-King - 87042 Limoges cedex
 - a. Service de médecine nucléaire
 - b. Service d'imagerie médicale
 - c. Service de radiothérapie
 - d. Service d'oncologie médicale

* Correspondance : tristan.gauthier@chu-limoges.fr

Déclaration publique d'intérêt

Je soussigné, Tristan Gauthier, déclare ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial avec le sujet présenté.

INTRODUCTION

Le cancer du corps utérin est le premier cancer gynécologique et le quatrième cancer de la femme avec plus de 7 275 cas par an en France en 2012 selon les données épidémiologiques de l'INCa (Institut national du cancer). La plupart des cas de cancer de l'endomètre sont diagnostiqués à un stade précoce, soit au stade 1 de la classification de la FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*). Ceci explique le relatif bon pronostic de ce cancer avec une survie à 5 ans supérieure à 80 % et 70 % respectivement pour les stades 1 et 2 [1]. La survie nette à 5 ans est de 72 % selon les données du réseau Francim (France-cancer-incidence et mortalité) [2]. Toutefois sa mortalité n'est pas négligeable avec 2 025 décès par an, soit le cinquième cancer de la femme en termes de mortalité (données INCa).

Le risque de récurrence varie en fonction du degré d'envahissement utérin, du grade, de la présence d'emboles, du stade et du type histologique. Les cancers stade 1 à bas risque (1A grade 1-2 ou 1B grade 1) ont un risque de récurrence inférieur à 3 % [3] comparativement aux hauts risques (1B grade 3 ou emboles) dont les risques de récurrence est supérieur à 20 % [4-7]. Dans l'essai Portec 2, la survie sans récurrence à 5 ans était supérieure à 80 % en cas de risque intermédiaire [6]. La radiothérapie et la curiethérapie permettent de réduire le risque de récurrence locorégionale à 5 ans à 5 % dans les formes à risque intermédiaires [4, 6, 8] et à 14 % dans les stades 1B grade 3 [7]. En cas de stades avancés (3 et 4), la survie sans récurrence ne dépasse pas 50 % à 5 ans [9].

En raison d'une survie prolongée fréquente, les modalités de surveillance sont de toute importance. L'objectif de la surveillance du cancer de l'endomètre est de détecter le plus précocement les récurrences

dans l'espoir de diminuer la morbidité des traitements et d'améliorer la survie. Les autres objectifs concernent la recherche de complications des différents traitements et la détection de second cancer. Les examens complémentaires, dont le coût pour la société est important, doivent être justifiés. Malheureusement le réel bénéfice du suivi n'a pas été clairement démontré.

Nous proposons, à travers une revue de la littérature, une mise au point sur les différentes modalités de surveillance et leur rationnel dans le cancer de l'endomètre après traitement.

I. SURVEILLANCE CLINIQUE

Les sites de récurrences sont locaux (vaginal et pelvien) et/ou à distance (abdomen, poumon, os, cerveau), ces derniers étant les plus fréquents [3, 10-13]. La majorité des récurrences surviennent précocement. Plus de soixante-dix pour cent des récurrences sont diagnostiquées dans les 3 ans suivant le diagnostic [3, 12, 13]. Après 5 ans de suivi, plus de 90 % des récurrences seraient diagnostiquées [10].

Les rechutes sont symptomatiques dans environ 70 % des cas [3, 5, 10, 14]. Les patientes rapportent des saignements vaginaux, des troubles respiratoires, des douleurs abdominopelviennes, une asthénie ou une perte de poids [11, 12, 15, 16].

Dans la série de 317 cancers de l'endomètre de Shumsky *et al.*, 58,5 % et 70 % des 53 récurrences étaient diagnostiquées respectivement à 2 et à 3 ans de la fin du traitement. Soixante-quinze pour cent des récurrences étaient symptomatiques. Smith *et al.*, dans une série plus importante de 2 637 patientes, ont décrit que 71,1 % des 280 récurrences étaient symptomatiques [10]. Dans la série de Morice *et al.* comprenant 390 cancers de l'endomètre stades 1 et 2, les symptômes étaient présents dans 81 % des récurrences. Parmi les 5 récurrences non symptomatiques, 3 étaient diagnostiquées après biopsies du fond vaginal d'aspect anormal [12].

Salani *et al.* se sont intéressés à la surveillance des cas à bas risques stade 1A grade 1. Sur 154 patientes, 4 récurrences (2,6 %) ont été diagnostiquées après un suivi médian de 46 mois. Parmi ces récurrences, 1 seule était asymptomatique. La lésion vaginale avait été retrouvée lors de l'examen gynécologique de routine. Les 3 autres récurrences étaient diagnostiquées lors de visites non programmées en raison de symptômes. Deux d'entre elles étaient métastatiques [17].

Combiné à des symptômes, l'examen clinique pourrait détecter plus de 80 % des récurrences [12, 15, 18]. En l'absence de symptômes, la visite de routine permettrait le diagnostic de récurrences asymptomatiques dans 5 à 33 % des cas [3]. En cas de formes à bas risque pour lesquelles le risque de récurrence est faible (< 3 %), l'examen de routine ne permettrait de diagnostiquer que moins de 1 % des récurrences. Parmi ce 1 %, 60 % environ seront associées à des lésions métastatiques pour lesquelles l'intérêt d'un diagnostic précoce reste à démontrer [3].

Le saignement vaginal est révélateur d'une récurrence locale. Les récurrences vaginales sont le plus souvent détectées à l'examen clinique [19, 20]. Elles sont le plus souvent curables si elles s'avèrent isolées [15, 16, 18, 21].

En dehors des saignements vaginaux, les autres symptômes moins spécifiques regroupent les douleurs abdominales et/ou pelviennes, l'asthénie, la perte de poids, la toux, les troubles respiratoires ou les céphalées [10]. Les patientes récidivant de façon métastatique seraient symptomatiques dans 70 % des cas [15, 16, 22]. La réalisation d'examen clinique rigoureux lors de chaque visite paraît indispensable. Il devrait logiquement inclure un examen au speculum, les touchers pelviens, l'examen abdominal, l'exploration des aires ganglionnaires sus-claviculaires et inguinales et une auscultation pulmonaire.

En conclusion, les récurrences du cancer de l'endomètre sont peu fréquentes, souvent symptomatiques et surviennent majoritairement dans les 3 premières années. Malgré des visites programmées tous les 3-4 mois, les découvertes de récurrences ont lieu le plus souvent en dehors du programme de surveillance en raison de la symptomatologie [5, 10, 12, 13, 18, 22].

Il semble primordial d'informer et de sensibiliser les patientes aux symptômes cliniques évoquant un risque de récurrence et nécessitant une consultation.

II. EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

II.1. Frottis vaginal

Les récurrences locales étant souvent vaginales, l'utilisation du frottis vaginal a souvent été préconisée. Cependant, en raison de la faible incidence des récurrences locales après radiothérapie et de leur diagnostic clinique dans près de 80 % des cas, les récurrences infracliniques ne

seraient diagnostiquées que dans approximativement 1 % des cas limitant l'intérêt du frottis vaginal [5, 19, 23].

Par ailleurs, l'utilisation du frottis vaginal est peu efficace dans la détection des récurrences infracliniques du cancer de l'endomètre [3, 14, 17, 19]. Ainsi 0 à 4 % des récurrences asymptomatiques avaient été révélées par le frottis dans la revue de Fung-Kee-Fung [3]. Dans l'étude française réalisée à l'institut Gustave Roussy, les frottis réalisés plusieurs fois par an n'avaient retrouvé aucune récurrence [12].

La faible rentabilité du frottis a été décrite par Bristow *et al.* Parmi 377 patientes, tous stades confondus, 16,2 % avaient récidivé après un suivi médian de 30,4 mois. Une récurrence vaginale isolée était présente dans seulement 2,9 % des cas, soit 11 patientes. Le frottis avait permis de diagnostiquer 2 récurrences asymptomatiques sur un total de 2 134 frottis réalisés. Les auteurs concluaient que le frottis ne bénéficiait qu'à moins de 1 % des patientes et que son omission permettait des économies significatives [19]. Ceci confirmait les conclusions d'autres auteurs [12, 16, 23].

Dans la récente série rétrospective de Novetsky *et al.* (seule étude utilisant la terminologie de Bethesda), l'utilisation de la cytologie vaginale en phase liquide semblait également limitée. Parmi les 433 patientes de la série, 51 ont récidivé dont 41 (80 %) au niveau pelvien ou à distance et seulement 10 (20 %) au niveau vaginal. La cytologie vaginale était anormale chez 55 patientes (13 %). Après biopsie, 9 récurrences vaginales ont été diagnostiquées. Cependant dans les 3 cas de récurrences vaginales uniques, les lésions étaient visibles. Parmi les 378 patientes ayant une cytologie normale, 6 récurrences étaient diagnostiquées. La sensibilité et la spécificité du test étaient respectivement de 40 % et 87,9 %. L'intérêt de la colposcopie semblait limité et ne permettait pas d'augmenter la sensibilité du frottis. La radiothérapie postopératoire augmentait significativement le risque d'atypies [20].

II.2. Marqueurs tumoraux

Peu d'études se sont intéressées à la valeur du CA 125 dans la recherche de récurrences dans le cancer de l'endomètre [14, 24-26].

Le CA 125 serait élevé dans plus de 50 % des récurrences en cas de formes à haut risque (stade ≥ 2 , haut grade ou type 2 papillaire séreux et cellules claires) dans l'étude de Rose *et al.* publiée en 1994 [24]. Dans la plupart de ces situations, le CA 125 était initialement élevé. Cependant, une seule récurrence avait été diagnostiquée par la seule élévation du marqueur [24]. Chez des patientes sélectionnées, le CA125

permettrait le diagnostic de récurrence dans 15 % des cas [3]. À l'inverse, le rôle du CA 125 paraît négligeable pour les patientes à bas risque [11, 14, 24]. L'antécédent de radiothérapie pourrait également être une cause de faux positif [24, 26]. Par ailleurs, il semblerait que les récurrences associées à un marqueur élevé seraient toutes métastatiques [25, 26]. En raison du caractère incurable et de l'absence de preuve de l'amélioration de la survie en fonction de la précocité du diagnostic, la surveillance par CA 125 ne semble pas justifiée [12]. La surveillance utilisant le CA 125 devrait actuellement concerner uniquement les cas à haut risque ayant un marqueur initialement élevé, les formes avancées et les composantes séreuses [15].

II.3. Imagerie

La radiographie pulmonaire, ayant l'avantage d'être peu coûteuse, a été proposée pour la recherche de récurrences pulmonaires asymptomatiques. Son taux de détection était toutefois faible entre 0 et 20 % [3, 12, 21, 22] ainsi que sa rentabilité, 0,34 % des radiographies pratiquées étant positives dans la série d'Agboola *et al.* [16]. En conséquence, la radiographie pulmonaire n'est pas recommandée dans le suivi du cancer de l'endomètre [15, 27].

Dans la revue de la littérature menée par Fung Kee Fung *et al.*, le scanner n'était pas plus intéressant. Les récurrences asymptomatiques étaient retrouvées au scanner dans 5 à 21 % des cas [3]. La survie n'était pas différente, que la rechute soit retrouvée cliniquement ou par scanner [22, 28]. La tomodensitométrie n'est par conséquent pas recommandée dans le cadre de la surveillance systématique du cancer de l'endomètre [15, 27]. À l'inverse, son utilisation en cas de symptômes est intéressante avec un taux de détection proche de 50 % [28]. L'utilisation de l'échographie abdominopelvienne dans la recherche systématique de récurrences locorégionales n'est également pas recommandée. Son efficacité est modeste, la plupart des récurrences locales étant diagnostiquées par l'examen clinique [3, 12, 13, 15]. Dans l'étude de l'institut Gustave Roussy, l'échographie annuelle réalisée chez 390 patientes n'avait pu révéler qu'une seule récurrence [12].

Aucune donnée n'existe concernant la réalisation d'IRM systématique dans le cadre de recherche de récurrences locorégionales. Ceci est expliqué par la difficulté pour l'IRM et le scanner à différencier une récurrence d'une image post-thérapeutique après chirurgie et radiothérapie [29]. L'IRM est pourtant l'examen de choix dans l'évaluation locorégionale d'une récurrence pelvienne [30]. Cette omission de la

littérature sera en partie corrigée par l'étude multicentrique française Robot-Gyn (comparant la chirurgie robotique à la chirurgie coelioscopique en oncologie pelvienne) au cours de laquelle des IRM pelviennes sont réalisées à titre systématique tous les 6 mois pendant les 2 premières années postopératoires.

II.4. TEP scanner

L'utilisation de la TEP au 18FDG est cohérente dans le cancer de l'endomètre, celle-ci ayant une glycolyse et une fixation du 18FDG augmentées [31]. La sensibilité de la TEP a été démontrée dans la stadification ganglionnaire des cancers de l'endomètre [32].

Une synthèse de la précision de la TEP au 18FDG dans le suivi du cancer de l'endomètre a été réalisée par une récente méta-analyse de 11 études rétrospectives et 541 patientes [33]. La TEP était utilisée dans le cadre de la surveillance stricte dans 1 seule étude concernant 127 patientes. La sensibilité et la spécificité de la TEP étaient respectivement de 100 % et 88 % [34]. Dans trois études, les indications de TEP concernaient à la fois la simple surveillance ou la suspicion de récurrence [35-37]. Dans les 7 autres études, la TEP était réalisée uniquement en cas de suspicion de récurrence [38-43]. La méta-analyse retrouvait une sensibilité de la TEP de 95,8 % [92,2-98,1] et une spécificité de 92,5 % [89,3-94,9] [33]. La TEP était performante dans la détection des récurrences locales et à distance avec une sensibilité supérieure à 91 %. La sensibilité était cependant sub-optimale en cas de récurrences ganglionnaires lombo-aortiques (80 %) [33].

La TEP couplée à la TDM, semblait plus performante que la TEP seule mais seulement une étude de faible effectif (30 patientes) comparait les 2 techniques [39]. En cas de suspicion de récurrence, la TEP/TDM était plus performante que le scanner ou le CA 125 avec des sensibilités respectives de 100 %, 46 % et 27 % [42]. Dans l'étude récente de Sharma *et al.* la sensibilité était comparable entre la TEP et l'imagerie conventionnelle, mais la spécificité était nettement supérieure (96 % *versus* 62 %) [43].

L'impact de la TEP dans la prise en charge des récurrences semble être considérable, le traitement étant modifié dans 22 à 35 % des cas [33].

L'utilisation de la TEP/TDM paraît séduisante. Cependant, l'ensemble des études disponibles est rétrospectif. Des études prospectives plus puissantes sont nécessaires afin d'évaluer l'impact sur la survie et de justifier l'utilisation de la TEP/TDM, examen coûteux, en routine.

III. EFFETS SUR LA SURVIE

En cas de récurrence du cancer de l'endomètre, le pronostic est sombre [10, 12, 14, 16, 22]. La survie à 5 ans est approximativement de 30 % [10, 11]. Elle est fonction du site de récurrence, du grade, du délai entre la fin du traitement et la survenue de la récurrence et du traitement adjuvant [11, 21, 22]. La survie à 5 ans des récurrences vaginales, pelviennes ou à distance sont respectivement de 68 %, 29 % et 8 % dans la revue de la littérature de Sartori *et al.* [44]. L'objectif principal de la surveillance de patientes traitées pour un cancer de l'endomètre est de faciliter la détection précoce de récurrence et d'améliorer la survie, les récurrences locales étant majoritairement curables [21, 44]. Ainsi, la détermination de la fréquence de la surveillance et des outils disponibles est primordiale pour espérer avoir un impact sur la survie. Mais il n'y a pas de preuve évidente de la supériorité d'un suivi intensif par rapport à un suivi simple sans examens systématiques associés. La revue de 12 études rétrospectives comprenant de 8 à 32 visites sur 5 ans ne retrouvait pas de différence en termes de survie selon le programme de suivi [3].

La présence ou l'absence de symptômes en cas de récurrence ne semblent pas avoir d'impact sur la survie [5, 15, 16, 22, 45-47]. Toutefois l'étude de Sartori *et al.* retrouvait un gain de 13 mois en cas de récurrence découverte de façon asymptomatique [13].

Dans l'étude de Smith *et al.* les formes initialement localisées (stades 1 et 2) bénéficiaient davantage d'un diagnostic précoce en dehors de symptômes. À l'inverse les formes avancées et les types 2 histologiques n'avaient pas de survie modifiée en fonction de la présence ou non de symptômes [10].

IV. RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES

Malgré l'absence de preuve évidente sur la pertinence de la surveillance, plusieurs instances ont établi des « guidelines ».

L'INCa recommande de réaliser tous les 4-6 mois une surveillance clinique seule durant les 3 premières années puis annuellement pour les stades 1 et 2. Concernant les stades avancés 3 et 4, une surveillance rapprochée est poursuivie jusqu'à 5 ans puis annuellement [27]. La *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) et l'*American Congress of*

Obstetricians and Gynecologists (ACOG) recommandent un examen clinique tous les 3 à 6 mois les 2 premières années puis tous les 6 à 12 mois [48, 49]. La NCCN préconise de réaliser un dosage du CA 125 si celui-ci était initialement élevé. Le frottis vaginal est également recommandé tous les 6 mois les 2 premières années puis tous les ans [49].

Le *Gynecological Oncology Working Group* (AGO) recommande des intervalles de 3 mois entre chaque suivi pendant les 2-3 premières années [50].

Le *Cancer Care Ontario* (CCO) recommande une surveillance clinique seule en fonction du risque de récurrence. En cas de bas risque (stade 1A grades 1 et 2), une surveillance clinique est préconisée de façon semi-annuelle ou annuelle pendant 3 ans puis annuelle jusqu'à 5 ans. En cas de risque intermédiaire ou élevé ou de stade avancé, une visite tous les 3 à 6 mois est recommandée pendant 3 ans puis semi-annuellement les 2 années suivantes [51].

V. RISQUE DE DEUXIÈME CANCER

La surveillance ne se résume pas au seul risque de récurrence. En effet le risque de deuxième cancer est accru chez les patientes en cours de suivi pour un cancer [52]. Les localisations de second cancer statistiquement les plus fréquentes après un cancer de l'endomètre sont la vessie, le colon et le sein (risques relatifs : 1,42 ; 1,12-1,84 ; 1,04-1,39) [27, 53]. Cependant, il n'existe pas de données dans la littérature justifiant d'une surveillance particulière.

Le médecin ou chirurgien oncologue, le gynécologue ou le médecin traitant doivent garder à l'esprit ce sur-risque. Il est important d'encourager les mesures préventives telles que l'arrêt du tabac ou de l'alcool, la pratique d'activité sportive et la lutte contre l'obésité [15]. Il conviendra également d'inciter les patientes à réaliser le dépistage du cancer du sein et du cancer colorectal respectivement par les mammographies et la recherche de sang occulte dans les selles [27].

Le syndrome de Lynch ou HNPCC (*hereditary non polyposis colon cancer*) est caractérisé par la survenue précoce de plusieurs cas familiaux de cancers, notamment colorectaux et endométriaux. Le diagnostic de ce syndrome repose sur les critères d'Amsterdam II suivants : au moins 3 sujets atteints de cancers appartenant au spectre étroit du syndrome

(cancers colorectaux, de l'intestin grêle, de l'endomètre, de l'ovaire ou des voies urinaires), unis deux à deux par un lien de parenté au premier degré sur 2 générations et la survenue d'un des cancers avant l'âge de 50 ans [54]. Le syndrome de Lynch est responsable de 6 % des cancers de l'endomètre, de 2 % des cancers de l'ovaire et de 1 à 3 % des cancers colorectaux parmi les patientes de moins de 60 ans [54, 55]. Lorsque le cancer de l'endomètre est la première manifestation de la mutation, le risque d'avoir un cancer colorectal varie de 50 à 70 % [54, 56, 57]. En conséquence une coloscopie tous les 2 ans est recommandée. Le bénéfice d'une chirurgie colique prophylactique n'est pas établi par rapport au dépistage précoce des lésions cancéreuses [58].

VI. ORGANISATION DE LA SURVEILLANCE

Étant donné le risque accru de récurrence lors des 3 premières années, un suivi plus intensif au cours de cette période est légitime comme le préconise l'INCa. Cependant cette surveillance semble devoir être adaptée au risque estimé de récurrence. Les formes à bas risque ne nécessitent probablement pas le même suivi que les formes à haut risque [15]. Un suivi plus rapproché des formes à haut risque paraît légitime en raison du risque accru de récurrence et de la nécessité de surveiller les effets de la radiothérapie [5]. Par ailleurs en raison de la rareté des diagnostics de rechute en dehors de symptômes, il est primordial d'informer les patientes au sujet des signes cliniques nécessitant une consultation urgente. Jusqu'à 15 % des patientes symptomatiques ne consulteraient pas en urgence et attendraient le rendez-vous programmé [10].

En dépit de l'absence de compétences particulières soulignée par l'INCa [27], il est classique de réaliser initialement une surveillance rapprochée en milieu spécialisé les 2-3 premières années puis d'impliquer la médecine de ville [15]. En dehors des gynécologues médicaux, il est important de sensibiliser les médecins traitants aux symptômes nécessitant un avis spécialisé. Des formations telles que les diplômes universitaires de pratique de la gynécologie ou de surveillance des cancers sont utiles, dans un objectif de suivi de proximité des patientes mais également de souci d'économies de santé afin d'éviter toute inflation d'examen non justifié. La communication aux médecins

correspondants du mode de suivi édité par la RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire) semble être intéressante.

Nous proposons une surveillance résumée dans le tableau 1.

Tableau 1 - Proposition de surveillance du cancer de l'endomètre

	0-36 mois	3 à 5 ans	> 5 ans
En cas de symptômes	Examen clinique systématique		
Examen clinique de routine			
• Risque faible	/ 6 mois	/ an	/ an
• Risque intermédiaire	/ 6 mois	/ an	/ an
• Risque élevé et stades avancés	/ 4 mois	/ 6 mois	/ an
Frottis vaginal	Non indiqué		
CA 125	Uniquement si formes séreuses ou récidives métastatiques. Fréquence identique à celle des examens cliniques		
Imagerie systématique	Non indiquée		
Si récurrence pelvienne suspectée	IRM pelvienne et TEP/TDM		
Si récurrence abdominale ou thoracique suspectée	TEP/TDM		

CONCLUSION

Peu de données concernant la surveillance ont évolué depuis le rapport de l'INCa sur le cancer de l'endomètre en 2010. Malheureusement la plupart des études disponibles sont rétrospectives limitant les preuves du bénéfice de la surveillance et des examens réalisés. Il semble toutefois que les modalités de surveillance nécessitent d'être adaptées au risque considéré de récurrence. Le suivi pourrait être validé par la réunion pluridisciplinaire de cancérologie comme l'est actuellement le traitement. Un effort est probablement à réaliser concernant l'information et la sensibilisation des patientes et de leurs médecins traitants aux symptômes justifiant un avis spécialisé.

Des études prospectives sont nécessaires afin d'établir les méthodes les plus rentables en termes d'efficacité et de coût pour détecter précocement les récurrences.

Bibliographie

- [1] Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedet JL, Heintz AP, Ngan HY, Pecorelli S. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95(1):S105-43.
- [2] *Survie des personnes atteintes d'un cancer en France 1989-2007. Études à partir des registres des cancers du réseau Francim.* Institut National du Cancer 2013 Février.
- [3] Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, Lukka H, Chambers A, Oliver T. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2006;101:520-9.
- [4] Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, Pearlman A, Maiman MA, Bell JG. A phase III trial of surgery with or without adjuvant external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2004; 92:744-51.
- [5] Shumsky AG, Stuart GC, Brasher PM, Nation JG, Robertson DI, Sangkarat S. An evaluation of routine follow-up of patients treated for endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994;55:229-33.
- [6] Nout RA, Smit VT, Putter H, Jurgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, van der Steen-Banasik EM, Mens JW, Slot A, Kroese MC, van Bunningen BN, Ansink AC, van Putten WL, Creutzberg CL. 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.
- [7] Creutzberg CL, van Putten WL, Warlam-Rodenhuis CC, van den Bergh AC, de Winter KA, Koper PC, Lybeert ML, Slot A, Lutgens LC, Stenfert Kroese MC, Beerman H, van Lent M. Outcome of high-risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: the postoperative radiation therapy in endometrial carcinoma trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1234-41.
- [8] Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC, De Winter KA, Lutgens LC, van den Bergh AC, van de Steen-Banasik E, Beerman H, van Lent M. Surgery and postoperative radiotherapy *versus* surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC study group. Postoperative radiation therapy in endometrial carcinoma. *Lancet* 2000;355:1404-11.
- [9] Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spirtos NM, Mannel RS, Fowler J, Thigpen JT, Benda JA. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation *versus* doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2006;24:36-44.
- [10] Smith CJ, Heeren M, Nicklin JL, Perrin LC, Land R, Crandon AJ, Obermair A. Efficacy of routine follow-up in patients with recurrent uterine cancer. *Gynecol Oncol* 2007;107:124-9.
- [11] Sartori E, Laface B, Gadducci A, Maggino T, Zola P, Landoni F, Zanagnolo V. Factors influencing survival in endometrial cancer relapsing patients: a cooperation task force (CTF) study. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13:458-65.
- [12] Morice P, Levy-Piedbois C, Ajaj S, Pautier P, Haie-Meder C, Lhomme C, Duvillard P, Castaigne D. Value and cost evaluation of routine follow-up for patients with clinical stage I/II endometrial cancer. *Eur J Cancer* 2001;37:985-90.
- [13] Sartori E, Pasinetti B, Carrara L, Gambino A, Odicino F, Pecorelli S. Pattern of failure and value of follow-up procedures in endometrial and cervical cancer patients. *Gynecol Oncol* 2007;107:S241-7.
- [14] Reddoch JM, Burke TW, Morris M, Tornos C, Levenback C, Gershenson DM. Surveillance for recurrent endometrial carcinoma: development of a follow-up scheme. *Gynecol Oncol* 1995;59:221-5.
- [15] Salani R, Backes FJ, Fung MF, Holschneider CH, Parker LP, Bristow RE, Goff BA. Post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of gynecologic oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:466-78.

- [16] Agboola OO, Grunfeld E, Coyle D, Perry GA. Costs and benefits of routine follow-up after curative treatment for endometrial cancer. *CMAJ* 1997;157:879-86.
- [17] Salani R, Nagel CI, Drennen E, Bristow RE. Recurrence patterns and surveillance for patients with early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2011;123:205-7.
- [18] Tjalma WA, van Dam PA, Makar AP, Cruickshank DJ. The clinical value and the cost-effectiveness of follow-up in endometrial cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:931-7.
- [19] Bristow RE, Purinton SC, Santillan A, Diaz-Montes TP, Gardner GJ, Giuntoli RL, 2nd. Cost-effectiveness of routine vaginal cytology for endometrial cancer surveillance. *Gynecol Oncol* 2006;103:709-13.
- [20] Novetsky AP, Kuroki LM, Massad LS, Hagemann AR, Thaker PH, Powell MA, Mutch DG, Zigelboim I. The utility and management of vaginal cytology after treatment for endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2013;121:129-35.
- [21] Berchuck A, Anspach C, Evans AC, Soper JT, Rodriguez GC, Dodge R, Robboy S, Clarke-Pearson DL. Postsurgical surveillance of patients with FIGO stage I/II endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1995;59:20-4.
- [22] Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A, Cristofani R, Genazzani AR. An intensive follow-up does not change survival of patients with clinical stage I endometrial cancer. *Anticancer Res* 2000;20:1977-84.
- [23] Cooper AL, Dornfeld-Finke JM, Banks HW, Davey DD, Modesitt SC. Is cytologic screening an effective surveillance method for detection of vaginal recurrence of uterine cancer? *Obstet Gynecol* 2006;107:71-6.
- [24] Rose PG, Sommers RM, Reale FR, Hunter RE, Fournier L, Nelson BE. Serial serum CA 125 measurements for evaluation of recurrence in patients with endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1994;84:12-6.
- [25] Lo SS, Khoo US, Cheng DK, Ng TY, Wong LC, Ngan HY. Role of serial tumor markers in the surveillance for recurrence in endometrial cancer. *Cancer Detect Prev* 1999;23:397-400.
- [26] Patsner B, Orr JW, Jr., Mann WJ, Jr. Use of serum CA 125 measurement in post-treatment surveillance of early-stage endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:427-9.
- [27] Cancer de l'endomètre. Recommandations et référentiels, INCa, Boulogne Billancourt 2010.
- [28] Connor JP, Andrews JI, Anderson B, Buller RE. Computed tomography in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 2000;95:692-6.
- [29] Kinkel K, Ariche M, Tardivon AA, Spatz A, Castaigne D, Lhomme C, Vanel D. Differentiation between recurrent tumor and benign conditions after treatment of gynecologic pelvic carcinoma: value of dynamic contrast-enhanced subtraction MR imaging. *Radiology* 1997;204:55-63.
- [30] Houvenaeghel G, Delpero JR, Rosello R, Resbeut M, Viens P, Jacquemier J, Noirclerc M, Guerinel G. Results of a prospective study with comparison of clinical, endosonographic, computed tomography, magnetic resonance imaging and pathologic staging of advanced gynecologic carcinoma and recurrence. *Surg Gynecol Obstet* 1993;177:231-6.
- [31] Lerman H, Metser U, Grisaru D, Fishman A, Lievshitz G, Even-Sapir E. Normal and abnormal 18F-FDG endometrial and ovarian uptake in pre- and postmenopausal patients: assessment by PET/CT. *J Nucl Med* 2004;45:266-71.
- [32] Chang MC, Chen JH, Liang JA, Yang KT, Cheng KY, Kao CH. 18F-FDG PET or PET/CT for detection of metastatic lymph nodes in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2012;81:3511-7.
- [33] Kadkhodayan S, Shahriari S, Treglia G, Yousefi Z, Sadeghi R. Accuracy of 18-F-FDG PET imaging in the follow-up of endometrial cancer patients: systematic review and meta-analysis of the literature. *Gynecol Oncol* 2013;128:397-404.
- [34] Ryu SY, Kim K, Kim Y, Park SI, Kim BJ, Kim MH, Choi SC, Lee ED, Lee KH, Kim BI. Detection of recurrence by 18F-FDG PET in patients with endometrial cancer showing no evidence of disease. *J Korean Med Sci* 2010;25:1029-33.
- [35] Belhocine T, De Barsey C, Hustinx R, Willems-Foidart J. Usefulness of (18)F-FDG PET in the post-therapy surveillance of endometrial carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:1132-9.
- [36] Saga T, Higashi T, Ishimori T, Mameda M, Nakamoto Y, Mukai T, Fujita T, Togashi K,

- Yura S, Higuchi T, Kita M, Fujii S, Konishi J. Clinical value of FDG-PET in the follow-up of postoperative patients with endometrial cancer. *Ann Nucl Med* 2003;17:197-203.
- [37] Park JY, Kim EN, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Clinical impact of positron emission tomography or positron emission tomography/computed tomography in the post-therapy surveillance of endometrial carcinoma: evaluation of 88 patients. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:1332-8.
- [38] Sironi S, Picchio M, Landoni C, Galimberti S, Signorelli M, Bettinardi V, Perego P, Mangioni C, Messa C, Fazio F. Post-therapy surveillance of patients with uterine cancers: value of integrated FDG PET/CT in the detection of recurrence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:472-9.
- [39] Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, Hagiwara S, Fukasawa I, Inaba N, Kaji Y, Sugimura K. Performance of FDG-PET/CT in the diagnosis of recurrent endometrial cancer. *Ann Nucl Med* 2008;22:103-9.
- [40] Chung HH, Kang WJ, Kim JW, Park NH, Song YS, Chung JK, Kang SB. The clinical impact of [(18)F]FDG PET/CT for the management of recurrent endometrial cancer: correlation with clinical and histological findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1081-8.
- [41] Kitajima K, Suzuki K, Nakamoto Y, Onishi Y, Sakamoto S, Senda M, Kita M, Sugimura K. Low-dose non-enhanced CT *versus* full-dose contrast-enhanced CT in integrated PET/CT studies for the diagnosis of uterine cancer recurrence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:1490-8.
- [42] Ozcan Kara P, Kara T, Kaya B, Gedik GK, Sari O. The value of FDG-PET/CT in the post-treatment evaluation of endometrial carcinoma: a comparison of PET/CT findings with conventional imaging and CA 125 as a tumour marker. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2012 Sep;31(5):257-60.
- [43] Sharma P, Kumar R, Singh H, Jeph S, Sharma DN, Bal C, Malhotra A. Carcinoma endometrium: role of 18-FDG PET/CT for detection of suspected recurrence. *Clin Nucl Med* 2012;37:649-55.
- [44] Sartori E, Pasinetti B, Chiudinelli F, Gadducci A, Landoni F, Maggino T, Pivano E, Zola P. Surveillance procedures for patients treated for endometrial cancer: a review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:985-92.
- [45] Sartori E, Gadducci A, Landoni F, Lissoni A, Maggino T, Zola P, Zanagnolo V. Clinical behavior of 203 stage-II endometrial cancer cases: the impact of primary surgical approach and of adjuvant radiation therapy. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11:430-7.
- [46] Salvesen HB, Akslen LA, Iversen T, Iversen OE. Recurrence of endometrial carcinoma and the value of routine follow-up. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1302-7.
- [47] Kew FM, Roberts AP, Cruickshank DJ. The role of routine follow-up after gynecological malignancy. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:413-9.
- [48] ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, n° 65, August 2005: management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005; 106:413-25.
- [49] NCCN guidelines on uterine cancer. Version 1, 2003.
- [50] Emons G, Kimmig R. Interdisciplinary S2k guidelines on the diagnosis and treatment of endometrial carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135:1387-91.
- [51] Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, Lukka H, Chambers A, Oliver T. Gynecologic cancer disease site group. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a clinical practice guideline. Toronto, On: Cancer Care Ontario (CCO) 2006;26.
- [52] Jacobs LA, Palmer SC, Schwartz LA, DeMichele A, Mao JJ, Carver J, Gracia C, Hill-Kayser CE, Metz JM, Hampshire MK, Vachani C, Pucci D, Meadows AT. Adult cancer survivorship: evolution, research, and planning care. *CA Cancer J Clin* 2009;59:391-410.
- [53] Hemminki K, Aaltonen L, Li X. Subsequent primary malignancies after endometrial carcinoma and ovarian carcinoma. *Cancer* 2003;97:2432-9.
- [54] Olschwang S, Bonaiti C, Feingold J, Frebourg T, Grandjouan S, Lasset C, Laurent-Puig P, Lecuru F, Millat B, Sobol H, Thomas G, Eisinger F. Identification and management of HNPCC syndrome (hereditary non polyposis colon cancer), hereditary predisposition to colorectal and endometrial adenocarcinomas. *Bull Cancer* 2004;91:303-15.
- [55] Coupier I, Pujol P. Hereditary predispositions to gynaecological cancers. *Gynecol Obstet Fertil* 2005;33:851-6.

[56] Lu KH, Dinh M, Kohlmann W, Watson P, Green J, Syngal S, Bandipalliam P, Chen LM, Allen B, Conrad P, Terdiman J, Sun C, Daniels M, Burke T, Gershenson DM, Lynch H, Lynch P, Broaddus RR. Gynecologic cancer as a "sentinel cancer" for women with hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Obstet Gynecol* 2005;105:569-74.

[57] Magri K, Millon G. Lynch syndrome and gynaecologic's cancer: follow-up recommendations. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2007;36:68-71.

[58] Recommandations professionnelles. Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique - Syndrome HNPCC/lynch. Institut National du Cancer. Août 2009.

