

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique**

—

**TOME XXXII
publié le 3.12.2008**



*TRENTE-DEUXIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2008*

Traitement chirurgical du cancer de l'endomètre

M. CANIS¹, B. RABISCHONG², K. JARDON², N. BOURDEL²,
R. BOTCHORISHVILI², J.-L. POULY², G. MAGE²
(Clermont-Ferrand)

INTRODUCTION

Le cancer de l'endomètre est le cancer gynécologique le plus fréquent dans les pays développés. Sa fréquence devrait augmenter du fait du vieillissement de la population et de l'épidémie d'obésité qui concernent un nombre croissant de pays. Aux USA, cette augmentation reste limitée, le nombre estimé de cas par an est passé de 35 000 en 1988 à environ 40 000 en 2006. Le nombre de décès a augmenté de façon plus nette, il est passé de 3 000 par an dans les années 80, à 5 000 dans les années 90 et à environ 7 000 en 2006 [1]. Cette évolution serait due à une augmentation des maladies de stade avancé et des histologies à haut risque [1].

1 - PU-PH - Service de Gynécologie Obstétrique et Médecine de la Reproduction - CHU Clermont-Ferrand - Polyclinique de l'Hôtel Dieu - Boulevard Léon Malfreyt - 63058 Clermont-Ferrand cedex 1 - E-mail : mcanis@chu-clermontferrand.fr

2 - PH - Université d'Auvergne - Clermont 1 - UER Médecine - 28 place Henri Dunant - 63003 Clermont-Ferrand

Le traitement chirurgical est la pierre angulaire du traitement du cancer de l'endomètre. Le fait de réaliser une hystérectomie avec castration améliore le pronostic même chez les patientes âgées de plus de 85 ans [2]. Le geste chirurgical doit si possible comporter une cytologie péritonéale et un staging adapté. La survie des patientes est corrélée à la classification FIGO. Cette classification ne peut être établie qu'après le staging chirurgical dont les modalités restent discutées, en particulier la place et les modalités des lymphadénectomies pelviennes et lombo-aortiques.

La fréquence des lésions intra-abdominales extra-utérines, en particulier ganglionnaires, a été démontrée de manière claire par des études très anciennes. Malgré cela, la lymphadénectomie n'est pas toujours réalisée. Aux USA, le pourcentage de patientes qui subissent une lymphadénectomie augmente mais il était, tous stades confondus, de seulement 53 % entre 2000 et 2003 [3].

Plusieurs raisons expliquent cette notion

- Globalement, le risque de métastase ganglionnaire ne concerne qu'environ 10 % des patientes qui ont une tumeur de stade I clinique [4]. Certains groupes de patientes à bas risque (grade 1 et/ou infiltration myométriale limitée) ont un risque de métastases ganglionnaires très faible. Cependant, le grade et la profondeur d'infiltration retrouvés sur la pièce histologique définitive sont différents de ceux des prélèvements préopératoires dans près de 25 % des cas [5, 6].
- Le risque de complication de la lymphadénectomie est souvent subjectivement surestimé par les chirurgiens, en particulier chez les patientes âgées et obèses. Cependant, dans de nombreuses études, les pertes sanguines maximales rapportées sont supérieures à 1 000 ml, témoignant du risque de blessure vasculaire.
- Les chirurgiens qui opèrent ces patientes ne sont pas tous des chirurgiens oncologues. Il s'agit d'un cancer fréquent, la centralisation des 5 000 patientes qui doivent être opérées chaque année dans notre pays n'est pas simple.
- Les données de la littérature évoluent rapidement. Les données rétrospectives de Chan et al., et Smith et al. suggèrent que la lymphadénectomie améliore le pronostic de certains groupes de patientes et que le nombre de ganglions retiré est un facteur de pronostic pour les patientes à haut risque [7-12]. Les résultats

préliminaires d'une étude prospective randomisée ne confirment pas les bénéfiques, en termes de survie, de la lymphadénectomie [13].

Le développement de la chirurgie endoscopique a transformé la prise en charge de ces patientes en permettant d'obtenir un staging équivalent à celui de la laparotomie au prix d'une morbidité comparable à celle de la voie vaginale [14]. Cette morbidité réduite justifie-t-elle un recours plus systématique à un staging très complet ou permet-elle d'envisager plus souvent un restaging décidé après l'examen histologique définitif ?

LE BILAN PRÉOPÉRATOIRE

Ce bilan a trois buts : le diagnostic histologique de la lésion, son extension dans l'utérus et à distance, et l'évaluation de l'état général de la patiente.

Le diagnostic histologique

Le diagnostic positif est histologique. Il peut être établi soit avec une biopsie d'endomètre, soit après une hystéroscopie et un curetage. Tout geste intra-utérin comportant un risque au moins potentiel de dissémination de la lésion, on tend généralement à limiter ces investigations au strict nécessaire. Mais une revue récente de la littérature ne montre pas d'augmentation du taux de cytologie péritonéale positive chez les patientes qui ont subi une hystéroscopie [15].

La biopsie doit aussi établir le grade de la lésion, facteur pronostic clé dans la prise en charge de cette pathologie. Le grade histologique est significativement corrélé à la profondeur d'infiltration myométriale et à l'extension ganglionnaire. Le grade retrouvé lors de l'examen définitif est plus élevé que celui du bilan préopératoire dans près de 25 % des cas des tumeurs classées grade 1 avant l'intervention, parmi ceux-ci 3 % seront finalement classés comme étant des tumeurs de grade 3. De même, 19 % des tumeurs de grade 2 sont finalement classées comme grade 3 [5, 6]. Dans un centre expert, le grade définitif de lésions initialement classées grade 1 est plus élevé dans 14,7 % des cas [6].

Cette difficulté du grading préopératoire est logique. En effet, dans le système histologique de la classification FIGO, la présence de zones tumorales solides sans dilatation glandulaire est un caractère architectural. Si cet aspect est présent dans 5 % ou moins de la tumeur, il s'agit d'un grade 1, de 6 à 50 % il s'agit d'un grade 2, et d'un grade 3 au-delà. Ce paramètre est difficile à évaluer tant que l'on ne dispose pas de la plus grande partie, voire de l'intégralité de la tumeur. Cette notion plaiderait en faveur de prélèvements histologiques plus représentatifs de la lésion que ceux obtenus avec une simple biopsie d'endomètre. Mais 15 % des patientes qui ont subi un curetage biopsique ont un grade histologique plus élevé lors de l'examen histologique définitif [16, 17]. La réalisation systématique du curetage ne paraît donc pas justifiée. Le grading per-opératoire réalisé en extemporané ne paraît pas plus fiable [16] puisque les lésions de grade 1 sont reclassées avec un grade plus sévère dans 61 %.

L'extension utérine, ganglionnaire et métastatique

Le bilan doit évaluer l'extension utérine et ganglionnaire de la lésion. L'IRM paraît être l'examen le plus utile dans le bilan d'extension myométriale de la tumeur. Les études qui comparent l'échographie endovaginale, le scanner et l'IRM montrent des résultats concordants en faveur de l'IRM qui est plus précise que l'échographie, elle-même plus fiable que le scanner [18-20]. Certaines situations rendent cette évaluation plus difficile du fait des modifications utérines qu'elles entraînent, ce sont les polypes volumineux, les pyométries, les fibromes et l'adénomyose.

L'évaluation de l'endocol est importante. L'IRM est l'examen le plus performant pour évaluer l'extension de la tumeur au stroma cervical, mais ne peut pas identifier l'atteinte de la muqueuse cervicale. En fait, une étude récente montre que l'IRM et l'hystérocopie sont des techniques complémentaires dans le bilan de l'extension au col. L'hystérocopie aurait la meilleure valeur prédictive négative et l'IRM la meilleure valeur prédictive positive [21]. On considère que l'atteinte de la muqueuse cervicale est bien évaluée par l'hystérocopie. Mais cette notion est peut-être théorique dans la mesure où les patientes qui ont cette évaluation subissent en général un curetage qui modifie la pièce opératoire et limite les possibilités de vérification histologique de l'image hystérocopique. On connaît le caractère aveugle du curetage dit « étagé ».

Dans le bilan de l'extension ganglionnaire, le scanner et l'IRM sont utilisés. Une revue récente suggère que l'IRM est plus précise que le scanner [22]. Les deux méthodes utilisent jusqu'à maintenant la taille (diamètre supérieur à 1 cm) comme critère de diagnostic d'un ganglion suspect ou métastaté. L'apparition des USPIO (ultrasmall superparamagnetic iron oxyde particle) devrait, si les résultats des études initiales sont confirmés, améliorer significativement les résultats de l'IRM [23]. Le TEP Scan semble moins intéressant dans le diagnostic des métastases ganglionnaires de petite taille. L'intérêt du TEP réside plutôt dans le bilan métastatique à distance des patientes porteuses d'une tumeur endométriale de stade avancé III ou IV [24].

Le ganglion sentinelle

Comme dans le cancer du col, de nombreuses équipes ont proposé l'utilisation du ganglion sentinelle dans cette indication. Cette approche est très attractive dans la mesure où le drainage lymphatique du corps utérin se fait en partie par la voie des ligaments lombo-ovariens avec une atteinte théoriquement plus fréquente des ganglions para-aortiques. La grande variété des sites anatomiques possibles en ferait même une indication privilégiée de cette méthode. Trois approches ont été proposées pour l'injection du produit destiné à permettre l'identification du ganglion sentinelle : la voie péricervicale comme dans les tumeurs du col, [25] une voie intramyométriale sous-séreuse [26], et une voie hystéroscopique [27]. Les données actuellement disponibles ont été revues récemment par Barranger et al. [25]. Leurs conclusions sur le site d'injection qui devra être utilisé sont simples. Dans les trois études qui ont utilisé l'injection péricervicale ou sous-séreuse, aucun ganglion sentinelle para-aortique n'a été identifié alors que les taux sont de 15 % à 38 % des patients avec l'injection intra-utérine. Cette dernière voie est donc la seule voie possible, comme le confirme une étude publiée plus récemment [28]. Cette méthode qui pourrait permettre de limiter l'étendue de la dissection ganglionnaire, tout en préservant la fiabilité dans le staging, mérite des études complémentaires avant d'être proposée en routine.

Le bilan d'opérabilité

Ce bilan doit être réalisé avec soin en collaboration étroite avec les anesthésistes chez ces patientes souvent âgées et/ou obèses. Dans

le cadre du cancer de l'endomètre, nous disposons de peu d'alternatives vraiment efficaces au traitement chirurgical de l'utérus. L'expérience clinique montre qu'il n'est pas rare de devoir opérer quelques mois ou quelques années plus tard une patiente qui avait été initialement récusée et laissée sans traitement chirurgical du fait de son âge ou de ses antécédents médicaux ou chirurgicaux. Les patientes très âgées doivent être opérées si leur état général le permet. Le risque opératoire plus important doit être expliqué à la patiente et à son entourage. Les conséquences des complications per- et postopératoires sont plus souvent graves, voire très graves chez les gens très âgés, mais le bénéfice thérapeutique justifie ce risque. Il a été confirmé même chez les patientes très âgées de plus de 85 ans [2]. Pour limiter les risques au maximum, cette chirurgie doit être réalisée par des opérateurs très expérimentés qui tiennent compte de la « fragilité » de ces patientes. Outre le traitement du cancer, le but de la chirurgie est aussi le maintien ou le rétablissement du degré d'autonomie qui existait en préopératoire.

La voie vaginale peut être une alternative intéressante chez les patientes qui présentent une obésité morbide. Les limites de la cœlioscopie dans ce cadre sont encore mal connues. La voie vaginale et la cœlioscopie limitent la morbidité de la chirurgie, leurs avantages doivent être pris en compte dans la décision, en sachant qu'ils disparaissent complètement en cas de complications sévères dont les conséquences pour la patiente restent les mêmes, quelle que soit la voie d'abord utilisée.

LA CHIRURGIE DE STADE I CLINIQUE

Le traitement doit comporter au minimum une hystérectomie totale extra-fasciale, une annexectomie bilatérale réalisée après une cytologie péritonéale et une évaluation macroscopique de la cavité péritonéale. Toutes les anomalies péritonéales macroscopiques observées doivent être biopsiées [29]. Le rendement des biopsies de péritoine macroscopiquement normal est faible [30]. Il est probablement plus faible encore si l'on opère par cœlioscopie. L'effet loupe du cœlioscope rend la définition de péritoine normal plus stricte.

La voie d'abord est discutée dans un autre chapitre de cet ouvrage. Les données actuelles suggèrent que la voie cœlioscopique

permette d'obtenir des résultats comparables à ceux de la laparotomie, tout en gardant les avantages d'une chirurgie peu invasive comparable sur ce plan à la chirurgie vaginale [31-33]. Chez les patientes qui présentent une obésité morbide, l'association d'une panniculectomie à la chirurgie de staging paraît possible sans augmentation majeure de la morbidité. Elle permettrait de réaliser le geste intrapéritonéal dans de meilleures conditions techniques au prix de complications pariétales postopératoires moins fréquentes que chez les patientes opérées par laparotomie traditionnelle [34]. Ces résultats devront être confirmés. Plus récemment, Ghering et al. suggèrent que chez les patientes présentant une obésité sévère ou morbide, l'utilisation de la robotique diminue la durée opératoire, le saignement et augmente le nombre de ganglions prélevés [35]. Ces résultats devront être confirmés dans des essais prospectifs et réévalués en fonction du coût très élevé de cette technologie. Mais ils doivent être pris en compte par ceux qui organiseront la prise en charge des cancers gynécologiques dans le futur.

Quel staging chirurgical faut-il réaliser ?

La réalisation des gestes associés à l'hystérectomie est à l'origine de discussions nombreuses et complexes [4]. Par exemple, les recommandations de 2000 concluaient que la lymphadénectomie ne devait pas être réalisée pour les tumeurs de grade 3 ou pour les lésions qui infiltrèrent le myomètre en profondeur dans la mesure où ces deux facteurs font poser l'indication d'une radiothérapie postopératoire systématique [29]. À l'inverse, le travail de Chan montre dans une analyse multivariable que la réalisation de la lymphadénectomie et le nombre de ganglions retirés améliorent le pronostic des patientes à haut risque de localisation extra-utérine (infiltration myométriale profonde, grade 3...) [7-12]. Ces données rétrospectives ne sont pas confirmées par les données prospectives de l'étude ASTEC, publiées uniquement sous forme de résumé, et qui comportent un nombre plus faible de patientes, ce qui ne permet probablement pas une analyse aussi précise des différents sous-groupes de patientes [13].

Il existe plusieurs groupes de patientes dont le risque métastatique est très différent. Si l'on considère que le risque de complication de la lymphadénectomie est de 3 %, qu'il augmente probablement avec l'augmentation des difficultés opératoires que l'on rencontre chez les obèses, et que dans certains groupes de patientes le risque de métastase ganglionnaire est de 2 à 3 %, l'intérêt d'un geste qui reste invasif est peu évident [36]. Mais l'utilisation de la radiothérapie postopératoire

peut être réduite par la réalisation d'une lymphadénectomie systématique et complète. Cette radiothérapie comporte aussi un risque de complications probablement plus important après une laparotomie [37, 38].

En fait deux conceptions s'opposent, pour les uns la lymphadénectomie est utile quand elle permet de décider une radiothérapie chez des patientes à risque faible qui n'en auraient pas au vu des résultats histologiques de l'utérus, pour les autres la lymphadénectomie doit permettre d'éviter une radiothérapie postopératoire chez des patientes pour lesquelles elle serait a priori indiquée. Ces deux attitudes n'ont pas été comparées dans des études prospectives. Les taux de survie favorables dans de nombreux groupes de patientes imposeraient l'organisation d'études coûteuses comportant de nombreuses patientes. Ces recommandations et ces conclusions contradictoires sont aussi expliquées par le fait que le terme de dissection ganglionnaire a des significations très variables d'une étude à l'autre. Le nombre de ganglions prélevés varie de 1 à plus de 40. Dans les recommandations du GOG, la dissection n'inclut que les ganglions para-aortiques situés en-dessous de l'artère mésentérique inférieure [36], attitude qui n'est pas très logique si l'on considère que le drainage de la cavité utérine suit les vaisseaux lombo-ovariens et que selon Mariani et al., 77 % des métastases para-aortiques sont observées au-dessus de l'artère mésentérique inférieure [39].

Au vu de ces controverses, on peut proposer quelques réflexions pour la pratique clinique.

1. Il faut peser avec soin les indications de la lymphadénectomie en tenant compte des antécédents médico-chirurgicaux de la patiente. L'intérêt diagnostic incontestable et thérapeutique potentiel de la lymphadénectomie ne justifie pas un risque chirurgical majeur dans la mesure où la radiothérapie postopératoire peut être indiquée en tenant compte des caractéristiques de la tumeur [4].
2. Il existe un groupe de patientes qui ont une tumeur de bon pronostic chez qui le risque de métastases ganglionnaires est très faible [40]. Sont incluses dans ce groupe :
 - les patientes dont la tumeur n'infiltré pas le myomètre, quels que soient le grade et le diamètre tumoral,
 - les patientes qui ont une tumeur de type endométrioïde de grades 1 et 2 qui infiltrent moins de 50 % du myomètre et qui ont un diamètre inférieur à 2 cm [40].

Cette notion est confirmée par le travail de Chan qui montre que chez les patientes qui ont une infiltration de moins de 50 % du myomètre, la survie n'augmente ni avec la réalisation d'une lymphadénectomie, ni avec le nombre de ganglions que l'on prélève [11]. De même, Chi et al. ne retrouvent pas de métastases ganglionnaires dans les tumeurs de grade 1 stade I, quel que soit le degré d'infiltration myométriale [41].

Dans ces groupes, on peut proposer de poser l'indication de la lymphadénectomie sur les données pré et per-opératoire. L'utilisation de l'examen extemporané de la pièce opératoire a des limites bien connues, mais allonge peu la durée opératoire. Sa durée correspond à peu près à la durée de la suture vaginale et des vérifications d'hémostase, cet examen peut être proposé pour compléter les notions préopératoires, en particulier pour évaluer le degré d'infiltration du myomètre.

Dans ce groupe à bas risque, après avoir exclu les patientes où aucune infiltration myométriale n'est retrouvée, deux attitudes sont possibles :

- La lymphadénectomie systématique immédiate dès le stade IB pour que toutes les patientes (environ 20 %) dont les lésions seront reclassées, du fait d'un grade plus élevé lors de l'examen définitif, aient un staging optimal. Cette approche pourrait également être justifiée par les risques de métastases ganglionnaires, qui sont compris entre 0 et 4 % dans certaines études, chez les patientes sans aucun envahissement myométrial [39-43].
- La réalisation d'une lymphadénectomie de restaging chez les patientes qui ont une lésion plus grave au vu de l'histologie définitive. Ce geste est généralement réalisable par voie coelioscopique, ce qui limite la morbidité de la réintervention [44]. L'intérêt en sera bien sûr discuté au cas par cas en fonction de l'état général de la patiente, des données de l'examen des annexes et du résultat de la cytologie péritonéale. Cette deuxième attitude garde l'avantage de pouvoir centraliser les patientes qui doivent bénéficier d'un geste plus invasif dans des centres entraînés à la dissection para-aortique et bénéficiant des équipements technologiques permettant de le réaliser dans les meilleures conditions.

Il faut insister sur l'importance de la qualité de l'examen histologique qui exclut l'infiltration du myomètre, donnée qui peut expliquer le fait que des métastases ganglionnaires soient retrouvées dans quelques cas de lésions sans invasion myométriale [43].

3. Pour les autres groupes de patientes qui ont un risque métastatique plus élevé, les recommandations publiées en 2000 peuvent être rediscutées au vu des données de la littérature qui plaident en faveur d'un rôle thérapeutique de la lymphadénectomie. Aux USA, la survie après traitement d'une tumeur du corps de l'utérus a peu évolué aux cours des 20 dernières années [45, 46], ce qui plaide en faveur d'une évolution des prises en charge.

La discussion peut s'organiser de la manière suivante.

Ces patientes ont-elles un risque de métastases ganglionnaires ?

La réponse est positive. Dans le travail de Mariani, les cancers endométrioïdes dits à haut risque ont un taux de métastases ganglionnaires de 16 %, les tumeurs non endométrioïdes de 40 % [39]. Il est établi depuis de nombreuses années qu'une extension en profondeur de plus de 50 % du myomètre augmente très significativement le risque de métastases ganglionnaires. Le travail de Creasman avait montré que, dans ce groupe, le risque de métastases ganglionnaires était de 25 % en pelvien et de 17 % en para-aortique [47]. Plus récemment, le travail de Chi et al. montre que pour les grades 2 et 3, le risque de métastases ganglionnaires est respectivement de 10 et 28 % lorsqu'il existe une infiltration de plus de la moitié de l'épaisseur du myomètre [41].

Beaucoup des données actuellement disponibles sous-estiment peut-être le risque d'atteinte ganglionnaire. Elles sont anciennes et s'appuient sur des dissections ganglionnaires qui n'étaient probablement pas toujours aussi extensives que celles réalisées actuellement, et qui ne prenaient pas en compte les ganglions situés entre les veines rénales et l'artère mésentérique inférieure dont l'atteinte semble plus élevée que ce que l'on considèrerait généralement, ce qui est anatomiquement parfaitement logique [39, 48]. Par exemple, le taux de patientes avec des métastases ganglionnaires pelviennes qui ont aussi une extension para-aortique était de 47 % pour une étude réalisée avant 1993 et de 59 % pour des patientes opérées entre 2004 et 2006 [39, 48]. Les patientes opérées plus récemment avaient subi une dissection jusqu'à la veine rénale.

La présence de ces métastases ganglionnaires influence les taux de survie et les risques de récurrence. Ainsi, le taux de récurrence en para-aortique est de 1 % dans un groupe de 308 patientes sans métastases

ganglionnaires et de 33 % dans un groupe de 62 patientes qui avaient une atteinte ganglionnaire [49].

Quels sont les risques de la lymphadénectomie ?

La lymphadénectomie augmente la durée opératoire et le risque de pertes sanguines importantes. Même dans des équipes expérimentées le risque de plaie vasculaire existe, comme en témoignent par exemple les écarts types importants de pertes sanguines de 20 à 2 500 ml dans le travail de Mariani et al. [39]. Dans l'étude LAP 2, la fréquence de cette complication est de 4 % [33]. La gestion de cet événement doit être prévue avant le début de l'intervention, les sutures et les instruments nécessaires doivent être disponibles. Cette complication est d'autant plus fréquente que la dissection est plus exhaustive. Ainsi, le travail de Cragun a montré que la durée d'intervention, d'hospitalisation, les pertes sanguines et le taux de transfusion sont plus élevés en cas de lymphadénectomie para-aortique [50]. Cet auteur retrouve des taux de complications digestives et de phlébite de 2,6 %. Même si ces risques ne sont pas confirmés dans toutes les études [11], il est logique de penser que la procédure la plus complexe expose à un risque plus élevé de complication. Dans l'étude ASTEC, la mortalité liée au traitement est de 8/704 dans le groupe lymphadénectomie et de 2/704 dans le groupe contrôle [37]. Les risques de lymphœdème ou de lymphocèle ont été évalués à 3,4 % dans une étude rétrospective [51].

L'ablation des ganglions a-t-elle un rôle thérapeutique ?

De nombreuses études rétrospectives anciennes suggèrent un rôle thérapeutique de la lymphadénectomie [50-53]. Plus récemment, l'étude rétrospective de Chan et al., à propos de 12 333 patientes porteuses d'une tumeur endométrioïde, montre que la survie des patientes à risque intermédiaire et élevé de métastases augmente avec le nombre de ganglions qui ont été enlevés pendant la dissection [7-9]. Plusieurs études montrent que la lymphadénectomie allonge la survie chez les patientes qui ont des métastases ganglionnaires [54-57]. Bristow et al. montrent que la résection complète de métastases ganglionnaires macroscopiques allonge la médiane de survie des patientes [54]. Dans l'étude de Chan, le nombre de ganglions retirés garde une influence statistiquement significative sur la survie chez les patientes porteuses de métastases ganglionnaires [7]. L'effet thérapeutique de la lymphadénectomie persiste même si on réalise une analyse multivariable prenant en compte l'âge, le grade, et la radiothérapie associée. Dans l'ancienne étude du GOG, les patientes porteuses de métastases

ganglionnaires ont un taux de survie à long terme de 70 % pour les ganglions pelviens, et de 30 à 40 % pour les ganglions para-aortiques, ce résultat n'est pas négligeable et suggère qu'une attitude thérapeutique active dans ce groupe de patientes peut avoir un intérêt [58]. L'intérêt thérapeutique de la lymphadénectomie est aussi suggéré par le travail de Yabushita et al. qui montre que les récidives sont moins fréquentes lorsque les études immunohistochimiques des ganglions sont négatives et éliminent la présence de micro-métastases non identifiées en histologie classique [59].

Ces données rétrospectives restent fragiles. Smith et al., à partir de la même base de données que celle utilisée par Chan et al., se sont intéressés au bénéfice de la lymphadénectomie sur la survie globale et sur la survie spécifique à la maladie utérine [60]. Ce travail confirme le bénéfice de la lymphadénectomie sur la survie globale, ce bénéfice est même retrouvé pour les tumeurs de stade I et de grade 1 si plus de 11 ganglions ont été enlevés. Cependant, si l'on s'intéresse à la survie spécifiquement liée à la maladie utérine, ce bénéfice n'est confirmé que pour les stades II à IV et pour les tumeurs de grades 2 et 3. De plus, l'analyse multivariable montre aussi que la survie spécifique de maladie cardiaque ou d'autre cause que le cancer de l'utérus est statistiquement liée au fait que la lymphadénectomie ait été réalisée et que plus de 11 ganglions aient été enlevés. Comme il est évident que la réalisation de la lymphadénectomie n'améliore pas l'état cardiovasculaire de la patiente, cela souligne les biais qui existent dans les études rétrospectives. Il est probable que l'on peut interpréter ces données étonnantes de manière simple. La lymphadénectomie a été réalisée de manière plus systématique et plus complète chez les patientes en meilleur état général et/ou plus jeunes qui risquent moins de mourir de causes cardiaques associées.

La seule étude prospective connue sur le rôle thérapeutique de la lymphadénectomie n'a été publiée que sous forme de résumé, elle ne montre pas de différence mais elle n'inclut que 1 408 patientes, ce qui ne permet pas l'étude de tous les sous-groupes de patientes [13].

Que faire des résultats de la lymphadénectomie ?

Un des avantages théoriques de la lymphadénectomie est d'éviter la réalisation d'une radiothérapie postopératoire aux patientes qui n'ont pas de métastases ganglionnaires. Il est évident que cela n'est possible que si le nombre de ganglions prélevés est suffisant pour affirmer qu'il n'existe pas de métastases ganglionnaires. Chan et al. ont montré que le pourcentage de métastases ganglionnaires que l'on identifie augmente avec le nombre de ganglions que l'on retire [8].

L'exérèse de 20 à 25 ganglions augmente la probabilité de faire le diagnostic d'une métastase ganglionnaire [8]. Ce n'est qu'à la condition d'un geste suffisant que l'on peut éviter la radiothérapie aux patientes à haut risque. Si ces conditions de nombre de ganglions ne sont pas remplies, on ne peut pas se fier à ce résultat pour éliminer la radiothérapie postopératoire. Les indications de la curiethérapie ne peuvent probablement pas être posées sur ce seul résultat négatif puisque dans l'essai 99 du GOG sur l'intérêt de la radiothérapie chez les patientes sans métastase ganglionnaire, le taux de récurrence vaginale est plus élevé dans le groupe non traité [61, 62]. Selon un rapport de la FIGO 2006, plus de 80 % des stades Ic chez qui le curage est négatif reçoivent un traitement postopératoire [4]. Cela montre les limites de l'impact de la lymphadénectomie sur le traitement postopératoire et confirme la nécessité de nouvelles évaluations prospectives.

Quelle lymphadénectomie ?

Il est établi et accepté que le « sampling » ganglionnaire n'a pas d'intérêt pour les patientes [4]. Pour remplir ces conditions de dissection complète, il semble que le geste doit être réalisé par des opérateurs entraînés, qui sont plus enclins à réaliser une lymphadénectomie exhaustive [63, 64].

La dissection pelvienne devrait comporter l'exérèse de toutes les chaînes iliaques externes, y compris des ganglions situés le long du nerf obturateur en dehors des vaisseaux iliaques externes [4, 39]. Cette approche est différente de la lymphadénectomie souvent très limitée que l'on réalise en France.

La place de la lymphadénectomie para-aortique reste discutée. Mais la notion de métastases lombo-aortiques chez des patientes indemnes de métastase ganglionnaire pelvienne n'est pas nouvelle. Dans l'essai 33 du GOG, 35 % des patientes avec des métastases para-aortiques n'avaient pas d'atteinte pelvienne [47]. La dissection ne concernait pas les zones situées au-dessus de la mésentérique inférieure et n'était peut-être pas aussi exhaustive au niveau du pelvis. Plus récemment, Hirahatake retrouve une atteinte para-aortique haute dans 64 % des atteintes de cette région [65]. Dans le travail de Mariani parmi 26 patientes qui ont des métastases lombo-aortiques, 77 % ont une atteinte située au-dessus du niveau de l'artère mésentérique inférieure ; 46 % ont cette atteinte haute sans atteinte para-aortique en dessous de la mésentérique inférieure [39]. Dans un groupe de 63 patientes avec des métastases ganglionnaires, 10 (16 %) avaient des métastases para-aortiques isolées [39]. Pour interpréter correctement les résultats de cette étude, il faut se souvenir que dans ce groupe, la

lymphadénectomie n'est pas réalisée chez les patientes à bas risque. Ce travail comportait 281 patientes à haut risque, le risque de métastases para-aortiques isolées est donc de seulement 3,5 % [39], celui rapporté par le groupe japonais était de 1 % [65]. Ce pourcentage est voisin de celui du GOG 33 qui comportait une dissection pelvienne probablement moins complète [47].

L'atteinte ganglionnaire pelvienne reste un facteur de risque de métastases ganglionnaires hautes, 60 % des patientes N+ pelviens sont aussi N+ para-aortiques [39]. De même, l'atteinte annexielle augmente le risque de métastases ganglionnaires et para-aortiques. Dans ces deux situations, la dissection para-aortique a sans doute une place. En effet, toutes ces patientes n'ont pas besoin d'une radiothérapie para-aortique dont la morbidité est plus élevée.

Une dissection ganglionnaire pour qui ?

Au vu de ces données sur la topographie des métastases ganglionnaires, des notions sur le rôle thérapeutique de la lymphadénectomie et de son rôle dans la décision de traitement postopératoire, on peut conclure que si la lymphadénectomie est nécessaire et si elle est faite, elle devrait être complète. Mais cette indication oncologique très stricte doit être discutée en fonction de l'état général de la patiente. Il serait intéressant de savoir quel pourcentage de patientes subit réellement une dissection de ce type dans un service expert, seules des données prospectives permettront de répondre à cette question. Les études épidémiologiques rétrospectives retrouvent des taux de lymphadénectomie de l'ordre de 50 % pour les périodes les plus récentes. Dans un service de gynécologie oncologique reconnu, le travail de Mariani montre une grande variation du nombre de ganglions recueillis par un même chirurgien 21 mois après la mise en place d'une étude prospective de la qualité de la chirurgie évaluée sur le nombre de ganglions retirés [39]. Si le bénéfice de la lymphadénectomie ne s'adresse qu'à une population très sélectionnée, l'intérêt de ce geste paraît discutable et il serait peut-être préférable de proposer un traitement postopératoire qui permettrait de traiter toutes les patientes à haut risque sans dissection complexe. Mais faut-il prévoir une radiothérapie pelvienne et lombo-aortique chez toutes les patientes à haut risque ? Les risques de ce traitement sont-ils acceptables chez les patientes opérées par laparotomie qui ont un risque élevé d'adhérences postopératoires [37, 66], même si le bénéfice de la radiothérapie sur les récidives est confirmé chez les patientes qui ont subi une lymphadénectomie [37, 66, 67].

Il paraît difficile de proposer une dissection para-aortique exhaustive à tous les cancers de l'endomètre. Même les plus farouches partisans de cette attitude montrent que cela n'est pas réalisable chez toutes les patientes. Il reste que plus nous disposons d'un staging précis, plus le traitement peut être adapté avec précision, plus les chances de succès thérapeutique augmentent. Le bénéfice en termes de survie du curage paraît logique.

En conclusion pour les patientes à risque

Dans l'idéal, il faudrait centraliser toutes les patientes à risque dans des centres experts où un staging exhaustif serait évalué en termes de faisabilité. Puis il faudrait mettre en place des essais prospectifs dans les groupes à risque pour établir le rôle exact du chirurgien oncologue et le bénéfice clinique de cette centralisation. Il est évident qu'il faut de très larges études pour répondre aux questions qui sont actuellement posées. Mais sans ces études prospectives les questions resteront sans réponse. À l'inverse, proposer des règles trop strictes n'amènera rien, si elles ne peuvent être appliquées du fait du manque de formation chirurgicale ou du manque de disponibilité de salle d'intervention.

Une alternative pourrait être de réaliser une lymphadénectomie pelvienne complète chez les patientes à risque et de n'indiquer la dissection para-aortique complète qu'en cas de ganglions pelviens positifs, de métastases annexielles, de ganglions para-aortiques augmentés de volume et/ou pour les tumeurs de stade Ic grade 3.

À long terme, la réponse appartiendra à l'imagerie qui permettra soit de localiser les métastases, soit de diriger la dissection par identification des ganglions sentinelles.

Lomentectomie infracolique

On sait qu'il existe des métastases épiploïques chez les patientes opérées pour une tumeur de stade I. La fréquence estimée était de 6 à 8 % [68]. Mais cette étude comportait des tumeurs non endométrioïdes, en particulier papillaires séreuses. Trois études récentes viennent de rapporter le taux de métastases épiploïques chez des patientes porteuses d'un adénocarcinome endométrioïde de stade I clinique. Ces trois études incluent respectivement 51, 134 et 65 patientes et retrouvent des pourcentages d'atteinte épiploïque de 6 %, 6,2 % et 3 % [69-71]. Malgré des résultats similaires, les conclusions des auteurs sont contradictoires, pour les uns la palpation de l'épiploon doit être

soigneuse et elle est suffisante, pour les autres l'omentectomie doit faire partie de l'évaluation chirurgicale systématique. Cette extension métastatique est plus fréquente en cas de cytologie péritonéale positive, et/ou de facteur de mauvais pronostic tels que les métastases annexielles, ganglionnaires ou l'invasion myométriale profonde. Il est probable que le taux d'épiploon positif dépend aussi de la motivation et de l'implication du pathologiste qui va, comme le chirurgien, inspecter l'épiploon et le palper pour choisir les sites qui seront examinés histologiquement. Il est évident que le pathologiste ne peut pas faire des coupes sériées de l'épiploon dans son ensemble, cela prendrait trop de temps. Il fera donc quelques coupes au hasard en dehors des zones palpables. Usubütün et al. estiment qu'en l'absence de lésion macroscopique, 3 à 5 prélèvements sont suffisants et que l'examen macroscopique reste l'étape clé de l'examen anatomopathologique [72].

La réalisation de l'omentectomie est logique en cas d'atteinte annexielle, de dissémination péritonéale, de lésion palpable ou visible, de tumeur non endométrioïde. Dans les autres situations, la réalisation systématique de ce geste ne paraît pas nécessaire dans l'état actuel de nos connaissances. Chez ces patientes obèses, l'omentectomie peut être un geste long et fastidieux, l'évaluation macroscopique de l'épiploon est difficile autant pour le chirurgien que pour la pathologiste, ce qui complique l'interprétation des données.

LES TUMEURS DE STADE II

L'extension cervicale documentée par un examen histologique n'est retrouvée que dans environ 10 % des cas. Il n'existe pas de données prospectives comparant la survie après hystérectomie simple (extra-fasciale) et hystérectomie élargie. Il est peu probable qu'une étude de ce type soit entreprise un jour. Toutes les études dont nous disposons sont rétrospectives, toutes retrouvent une amélioration significative de la survie chez les patientes qui ont subi une hystérectomie élargie plutôt qu'une hystérectomie extra-fasciale [73-76]. Les données dont nous disposons ne montrent pas de bénéfice thérapeutique clair lié à l'utilisation d'une radiothérapie postopératoire. Mais les études bien que multicentriques et assez étendues dans le temps pourraient ne pas être numériquement assez nombreuses pour mettre en évidence l'intérêt de ce traitement. L'intérêt d'une brachythérapie

préopératoire administrée 72 heures avant l'intervention n'a pas été étudiée récemment.

De manière étonnante, deux études ne retrouvent pas de différence statistiquement significative en comparant la survie de stade IIA et celle de stade IIB [75, 76]. Dans le travail de Sartori et al., la survie à 10 ans est respectivement de 82 % et 68 % pour les stades IIA et IIB (différence statistiquement non significative) [75]. Dans le travail de Cohn, les survies à 5 ans sont de 89 % et 85 % [76]. Malgré ces notions, aucun auteur ne propose la réalisation systématique d'une hystérocopie et d'un curetage de l'endocol pour rechercher une extension cervicale superficielle qui pourrait justifier une hystérectomie élargie dans la mesure où la survie ne semble pas dépendre du type d'extension cervicale que l'on traite. L'atteinte cervicale occulte découverte sur la pièce opératoire sera le plus souvent traitée par radiothérapie postopératoire.

Le bénéfice de cette chirurgie plus radicale est retrouvé quelles que soient les modalités de la prise en charge thérapeutique postopératoire. Les hystérectomies élargies réalisées sont des hystérectomies de type II plus rarement de type III dans la classification de Piver [77]. La morbidité supplémentaire associée avec l'hystérectomie élargie paraît justifiée. Mais certaines études comportent un biais de sélection, puisque le BMI des patientes qui ont eu une hystérectomie élargie est plus bas [74], notion que l'on ne retrouve pas dans l'étude multicentrique récente de Cohn et al. [76].

LES STADES III ET IV

Ce groupe de patientes est très hétérogène puisqu'il inclut des patientes qui ont une cytologie péritonéale positive, des patientes qui ont des métastases ganglionnaires, une atteinte de la vessie ou du rectum, qui posent toutes des problèmes chirurgicaux très différents. De plus, il peut s'agir soit de tumeurs de type endométrioïde, soit de tumeurs papillaires séreuses dont le comportement clinique et métastatique est considéré comme très proche de celui des tumeurs papillaires séreuses de l'ovaire et qui sont de ce fait traitées comme des tumeurs de l'ovaire dans de nombreux centres.

Si l'imagerie ou la clinique évoque une tumeur disséminée dans la cavité péritonéale ou une extension vésicale ou digestive, il faut compléter le bilan métastatique à la recherche de lésions pulmonaire,

hépatique, voire ganglionnaire. C'est probablement dans ce cadre que le TEP scan trouve sa meilleure indication [24]. Le résultat de ce bilan déterminera le choix entre une chirurgie éventuellement agressive de « debulking » et une chirurgie palliative. La place et l'intérêt d'une attitude chirurgicale agressive chez les patientes qui ont un bilan métastatique négatif restent mal évalués, cela d'autant plus que les patientes à qui l'on propose ce type de geste sont des patientes sélectionnées parce qu'elles peuvent tolérer une chirurgie extensive, ce qui ne permet pas d'évaluer la place exacte de cette attitude si l'on se réfère à l'ensemble des patientes porteuses d'une forme avancée de la maladie.

Ces réserves faites, il reste que la plupart des études rétrospectives dont nous disposons montrent l'intérêt d'une chirurgie agressive. Nous avons vu plus haut que la lymphadénectomie a un intérêt thérapeutique chez les patientes qui ont des métastases ganglionnaires, y compris si ces lésions sont macroscopiquement palpables.

Pour les lésions étendues dans la cavité péritonéale ou dans le pelvis, le debulking améliore le pronostic, et le volume tumoral résiduel paraît être, comme dans les tumeurs de l'ovaire, un facteur pronostic majeur en particulier dans le cadre des tumeurs papillaires séreuses [78-81]. Mais l'état général de la patiente est aussi un facteur de pronostic [79]. Une étude de Thomas et al. montre que dans ce cadre, la distribution initiale de la tumeur dans la cavité péritonéale est moins importante pour le pronostic de la patiente que le volume tumoral résiduel en fin d'intervention [81]. La médiane de survie était de 51 mois chez les patientes qui avaient une résection tumorale complète et de seulement 14 mois pour les patientes qui avaient un résidu tumoral inférieur à 1 cm [81]. Pour en arriver à un résidu optimal, certaines patientes ont subi une exentération postérieure ou une splénectomie, voire une résection de coupole diaphragmatique.

Malgré les résultats encourageants d'essais récents de chimiothérapie, ce traitement reste moins efficace dans le cancer de l'endomètre que dans le cancer de l'ovaire [82, 83].

La chirurgie des récidives

Chez les patientes qui ont reçu une radiothérapie pendant le traitement initial, la chirurgie radicale représente la seule possibilité thérapeutique dans le traitement des récidives vaginales. Cette approche ne peut être décidée que si l'imagerie permet d'exclure formellement toute localisation métastatique. La réalisation d'une laparoscopie de diagnostic péritonéal est logique, elle permet d'exclure une carcinose

diffuse qui contre-indiquerait la réalisation d'une exentération pelvienne. Enfin, cette chirurgie très lourde est grevée d'une morbidité importante et elle ne peut être proposée qu'à des patientes sélectionnées dont l'état général permet d'envisager une survie postopératoire dans de bonnes conditions, dans le cas où le résultat carcinologique obtenu est satisfaisant. Une patiente guérie qui a perdu toute autonomie et dont la qualité de vie est très altérée, du fait des complications ou des conséquences de la chirurgie, ne tire peut-être pas d'avantages évidents de l'intervention. Dans cette population sélectionnée, des séries anciennes rapportent une survie à 5 ans de 20 à 45 % [78].

Chez les patientes qui présentent une récurrence abdominale à distance du vagin dans le rétropéritoine ou dans la cavité péritonéale, quelques séries suggèrent qu'une prise en charge chirurgicale de debulking sans exentération pourrait être efficace, en particulier chez les patientes qui ont une récurrence unique pelvienne ou rétropéritonéale. Ces gestes chirurgicaux sont grevés d'une morbidité importante et la durée de survie obtenue reste non négligeable mais limitée. Des taux de survie à 5 ans de 36 % et des durées de survie moyenne de 28 mois ont été rapportés.

Les indications chez ces patientes ne peuvent être posées que dans des centres spécialisés, la réalisation d'un examen sous anesthésie générale peut être utile, la prise en compte des résultats espérés en termes de qualité de vie est essentielle.

Résumé

La chirurgie est la pierre angulaire du traitement du cancer de l'endomètre. Le bilan préopératoire doit comporter une IRM pelvienne et abdominale. La réalisation d'une hystéroscopie permet l'évaluation de l'endocol et ne semble pas comporter de risque de dissémination péritonéale de la lésion.

L'hystérectomie extra-fasciale avec annexectomie bilatérale après cytologie péritonéale doit être réalisée chaque fois que cela est possible. Le traitement chirurgical doit être adapté à la patiente, à son âge, à son état général et à sa morphologie.

Le geste chirurgical devrait également comporter un staging péritonéal et ganglionnaire complet. Mais la réalisation de ce geste n'est pas toujours possible et reste l'objet de controverses même si des études rétrospectives récentes suggèrent que la réalisation de la lymphadénectomie améliore la survie des patientes, en particulier dans les groupes à haut risque métastatique. En pratique on pourrait proposer l'attitude suivante :

Chez les patientes à bas risque métastatique ganglionnaire au vu du bilan préopératoire, la réalisation du curage n'est pas indispensable. Si le risque métastatique est

plus élevé au vu des risques histologiques définitifs, un restaging cœlioscopique peut être proposé.

Chez les patientes à haut risque métastatique, le curage ganglionnaire devrait être complet pelvien et para-aortique. Cette attitude doit être évaluée de manière prospective en termes de faisabilité, de morbidité et d'impact sur la survie. Pour cela, une centralisation des patientes dans des centres de référence est souhaitable. Sinon un curage pelvien complet est nécessaire, le curage lombo-aortique étant réservé aux patientes qui ont un curage pelvien positif, des métastases annexielles, des ganglions para-aortiques augmentés de volume, une tumeur de stade Ic grade 3.

Le futur de la prise en charge de ces patientes repose sur les progrès de l'imagerie pré et/ou per-opératoire.

Mots clés : cancer de l'endomètre, chirurgie, staging

Bibliographie

- [1] Ueda SM, Kapp DS, Cheung MK, Shin JY, Osann K, Husain A, Teng NN, Berek JS, Chan JK. Trends in demographic and clinical characteristics in women diagnosed with corpus cancer and their potential impact on the increasing number of deaths. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:218.e1-6.
- [2] Ahmed A, Zamba G, Degeest K, Lynch CF. The impact of surgery on survival of elderly women with endometrial cancer in the SEER program from 1992-2002. *Gynecol Oncol* 2008 Aug 14.
- [3] Smith DC, Macdonald OK, Lee CM, Gaffney DK. Survival impact of lymph node dissection in endometrial adenocarcinoma: a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:255-61.
- [4] Boronow RC. Endometrial cancer and lymph node surgery: the spins continue - A case for reason. *Gynecol Oncol* 2008;111:3-6.
- [5] Leitao MM. Current and future surgical approaches in the management of endometrial carcinoma. *Future Oncol* 2008;4:389-401.
- [6] Leitao MM Jr, Kehoe S, Barakat RR, Alektiar K, Gattoc LP, Rabbitt C, Chi DS, Sollow RA, Abu-Rustum NR. Accuracy of preoperative endometrial sampling diagnosis of FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2008 Aug 26.
- [7] Chan JK, Cheung MK, Huh WK, Osann K, Husain A, Teng NN, Kapp DS. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12 333 patients. *Cancer* 2006;107:1823-30.
- [8] Chan JK, Urban R, Cheung MK, Shin JY, Husain A, Teng NN, Berek JS, Walker JL, Kapp DS, Osann K. Lymphadenectomy in endometrioid uterine cancer staging: how many lymph nodes are enough? A study of 11 443 patients. *Cancer* 2007;109:2454-60.

- [9] Chan JK, Kapp DS, Cheung MK, Osann K, Shin JY, Cohn D, Seid PL. The impact of the absolute number and ratio of positive lymph nodes on survival of endometrioid uterine cancer patients. *Br J Cancer* 2007;97:605-11.
- [10] Chan JK, Wu H, Cheung MK, Shin JY, Osann K, Kapp DS. The outcomes of 27 063 women with unstaged endometrioid uterine cancer. *Gynecol Oncol* 2007;106:282-8.
- [11] Chan JK, Kapp DS. Role of complete lymphadenectomy in endometrioid uterine cancer. *Lancet Oncol* 2007;8:831-41.
- [12] Chan JK, Kapp DS, Cheung MK, Shin JY, Stieglitz D, Husain A, Teng NN, Berek JS, Osann K, Guo H. Prognostic factors and risk of extrauterine metastases in 3 867 women with grade 1 endometrioid corpus cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(2):216.e1-5.
- [13] Kitchener H, Redman CW, Swart AM, Amos CL on behalf of ASTEC study group. ASTEC. A study in the treatment of endometrial cancer. A randomised trial of lymphdenectomy in the treatment of endometrial cancer *Gynecol Oncol* 2006;101(Suppl 1):S21-S22.
- [14] Canis M, Jardon K, Niro J, Rabischong B, Bourdel N, Botchorishvili R, Pouly JL, Mage G. Endoscopic management of gynecological malignancies: an update. 2007 *Bull Acad Natl Med* 2007;191:1357-65.
- [15] Yazbeck C, Dhainaut C, Batallan A, Benifla JL, Thoury A, Madelenat P. Diagnostic hysteroscopy and risk of peritoneal dissemination of tumor cells. *Gynecol Obstet Fertil* 2005;33:247-52.
- [16] Case AS, Rocconi RP, Straughn JM Jr, Conner M, Novak L, Wang W, Huh WK. A prospective blinded evaluation of the accuracy of frozen section for the surgical management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2006;108:1375-9.
- [17] Frumovitz M, Singh DK, Meyer L, Smith DH, Wertheim I, Resnik E, Bodurka DC. Predictors of final histology in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2004;95:463-8.
- [18] Barwick TD, Rockall AG, Barton DP, Sohaib SA. Imaging of endometrial adenocarcinoma. *Clin Radiol* 2006;61:545-555.
- [19] Sala E, Wakely S, Senior E, Lomas D. MRI of malignant neoplasms of the uterine corpus and cervix. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:1577-8.
- [20] Messiou C, Spencer JA, Swift SE. MR staging of endometrial carcinoma. *Clin Radiol* 2006;61:822-32.
- [21] Cicinelli E, Marinaccio M, Barba B, Tinelli R, Colafiglio G, Pedote P, Rossi C, Pinto V. Reliability of diagnostic fluid hysteroscopy in the assessment of cervical invasion by endometrial carcinoma: a comparative study with transvaginal sonography and MRI. *Gynecol Oncol* 2008;111:55-61.
- [22] Selman TJ, Mann CH, Zamora J, Khan KS. A systematic review of tests for lymph node status in primary endometrial cancer. *BMC Womens Health* 2008;8:8.
- [23] Rockall AG, Sohaib SA, Harisinghani MG, Babar SA, Singh N, Jeyarajah AR, Oram DH, Jacobs IJ, Shepherd JH, Reznick RH. Diagnostic performance of nanoparticle-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis of lymph node metastases in patients with endometrial and cervical cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:2813-21.
- [24] Park JY, Kim EN, Kim DY, Suh DS, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Comparison of the validity of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the preoperative evaluation of patients with uterine corpus cancer. *Gynecol Oncol* 2008;108:486-92.
- [25] Barranger E, Delpuch Y, Coutant C, Dubernard G, Uzan S, Darai E. Laparoscopic sentinel node mapping using combined detection for endometrial cancer: a study of 33 cases-is it a promising technique? *Am J Surg* 2008 Jun 14.
- [26] Frumovitz M, Bodurka DC, Broaddus RR, Coleman RL, Sood AK, Gershenson DM, Burke TW, Levenback CF. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in women with high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007;104:100-3.
- [27] Raspagliesi F, Ditto A, Kusamura S, Fontanelli R, Vecchione F, Maccauro M, Solima E. Hysteroscopic injection of tracers in sentinel node detection of endometrial cancer: a feasibility study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:435-9.
- [28] Perrone AM, Casadio P, Formelli G, Levorato M, Ghi T, Costa S, Meriggiola MC, Pelusi G. Cervical and hysteroscopic injection for identification of sentinel lymph node in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2008;111:62-67.
- [29] Standards, Options et Recommandations. Cancer de l'endomètre, stade non métastatiques. Fédération des centres de lutte contre le cancer Janvier 2000. http://www.fnclcc.fr/fr/sor/pdf/rapport_abrege/endometre_abregee_0100.pdf

- [30] Marino BD, Burke TW, Tornos C, Chuang L, Mitchell MF, Tortolero-Luna G, Morris M, Gershenson DM. Staging laparotomy for endometrial carcinoma: assessment of peritoneal spread. *Gynecol Oncol* 1995;56:34-8.
- [31] Tozzi R, Malur S, Koehler C, Schneider A. Laparoscopy *versus* laparotomy in endometrial cancer: first analysis of survival of a randomized prospective study. *J Minim Invasive Gynecol* 2005;12:130-6.
- [32] Lin F, Zhang QJ, Zheng FY, Zhao HQ, Zeng QQ, Zheng MH, Zhu HY. Laparoscopically assisted *versus* open surgery for endometrial cancer - a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Gynecol Cancer* 2008 Jan 22.
- [33] Walker J, Mannel R, Piedmonte M, Schlaert J, Spirtos N, Spiegel G. Phase III trial of laparoscopy *versus* laparotomy for surgical resection and comprehensive surgical staging of uterine cancer: a Gynecologic Oncology Group study funded by the National Cancer Institute. *Gynecol Oncol* 101 (Suppl 1), S11-S12, 2006.
- [34] Eisenhauer EL, Wypych KA, Mehrara BJ, Lawson C, Chi DS, Barakat RR, Abu-Rustum NR. Comparing surgical outcomes in obese women undergoing laparotomy, laparoscopy, or laparotomy with panniculectomy for the staging of uterine malignancy. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2384-91.
- [35] Gehrig PA, Cantrell LA, Shafer A, Abaid LN, Mendivil A, Boggess JF. What is the optimal minimally invasive surgical procedure for endometrial cancer staging in the obese and morbidly obese woman? *Gynecol Oncol* 2008;111:41-45.
- [36] Kohler MF, Creasman WT. Controversies surrounding lymphadenectomy and postoperative radiotherapy in the treatment of carcinoma of the endometrium. *Future Oncol* 2008;4:379-87.
- [37] Kong A, Johnson N, Cornes P, Simera I, Collingwood M, Williams C, Kitchener H. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD003916.
- [38] Occelli B, Narducci F, Lanvin D, Querleu D, Coste E, Castelain B, Gibon D, Le Blanc E. De novo adhesions with extraperitoneal endosurgical para-aortic lymphadenectomy *versus* transperitoneal laparoscopic para-aortic lymphadenectomy: a randomized experimental study. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:529-33.
- [39] Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, Podratz KC. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008;109:11-8.
- [40] Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Haddock MG, Calori G, Podratz KC. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1506-19.
- [41] Chi DS, Barakat RR, Palayekar MJ, Levine DA, Sonoda Y, Alektiar K, Brown CL, Abu-Rustum NR. The incidence of pelvic lymph node metastasis by FIGO staging for patients with adequately surgically staged endometrial adenocarcinoma of endometrioid histology. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:269-73.
- [42] Orr JW Jr, Taylor PT Jr. Surgical management of endometrial cancer: how much is enough? *Gynecol Oncol* 2008;109:1-3.
- [43] Takeshima N, Hirai Y, Tanaka N, Yamawaki T, Yamauchi K, Hasumi K. Pelvic lymph node metastasis in endometrial cancer with no myometrial invasion. *Obstet Gynecol* 1996;88:280-2.
- [44] Querleu D, Leblanc E, Cartron G, Narducci F, Ferron G, Martel P. Audit of preoperative and early complications of laparoscopic lymph node dissection in 1 000 gynecologic cancer patients. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1287-92.
- [45] Silverberg E, Lubera JA. Cancer statistics, 1988. *CA Cancer J Clin* 1988;38:5-22.
- [46] Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71-96.
- [47] Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987;60:2035-41.
- [48] Mariani A, Keeney GL, Aletti G, Webb MJ, Haddock MG, Podratz KC. Endometrial carcinoma: paraaortic dissemination. *Gynecol Oncol* 2004;92:833-8.
- [49] Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Aletti G, Podratz KC. Predictors of lymphatic failure in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2002;84:437-42.
- [50] Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B, Synan I, Secord AA, Soper JT, Clarke-Pearson DL, Berchuck A. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3668-75.

- [51] Abu-Rustum NR, Alektiar K, Iasonos A, Lev G, Sonoda Y, Aghajanian C, Chi DS, Barakat RR. The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies: a 12-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Gynecol Oncol* 2006;103:714-8.
- [52] Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, Austin JM, Shingleton HM, Noojin F 3rd, Conner W. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol* 1995;56:29-33.
- [53] Mariani A, Webb MJ, Galli L, Podratz KC. Potential therapeutic role of para-aortic lymphadenectomy in node-positive endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2000;76:348-56.
- [54] Bristow RE, Zahurak ML, Alexander CJ, Zellars RC, Montz FJ. FIGO stage IIIC endometrial carcinoma: resection of macroscopic nodal disease and other determinants of survival. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:664-72.
- [55] Havrilesky LJ, Cragun JM, Calingaert B, Synan I, Secord AA, Soper JT, Clarke-Pearson DL, Berchuck A. Resection of lymph node metastases influences survival in stage IIIC endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005;99:689-95.
- [56] Fujimoto T, Nanjyo H, Nakamura A, Yokoyama Y, Takano T, Shoji T, Nakahara K, Yamada H, Mizunuma H, Yaegashi N, Sugiyama T, Kurachi H, Sato A, Tanaka T. Para-aortic lymphadenectomy may improve disease-related survival in patients with multipositive pelvic lymph node stage IIIC endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007;107:253-9.
- [57] Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Haddock MG, Keeney GL, Lesnick TG, Podratz KC. Efficacy of systematic lymphadenectomy and adjuvant radiotherapy in node-positive endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol* 2006;101:200-8.
- [58] Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, Graham JE. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991;40:55-65.
- [59] Yabushita H, Shimazu M, Yamada H, Sawaguchi K, Noguchi M, Nakanishi M, Kawai M. Occult lymph node metastases detected by cytokeratin immunohistochemistry predict recurrence in node-negative endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2001;80:139-44.
- [60] Smith DC, Macdonald OK, Lee CM, Gaffney DK. Survival impact of lymph node dissection in endometrial adenocarcinoma: a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:255-61.
- [61] Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, Pearlman A, Maiman MA, Bell JG; Gynecologic Oncology Group. 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.
- [62] Bottke D, Wiegel T, Kreienberg R, Kurzeder C, Sauer G. Stage IB endometrial cancer. Does lymphadenectomy replace adjuvant radiotherapy? *Strahlenther Onkol* 2007;183:600-4.
- [63] Roland PY, Kelly FJ, Kulwicki CY, Blitzer P, Curcio M, Orr JW Jr. The benefits of a gynecologic oncologist: a pattern of care study for endometrial cancer treatment. *Gynecol Oncol* 2004;93:125-30.
- [64] Macdonald OK, Sause WT, Lee RJ, Dodson MK, Zempolich K, Gaffney DK. Does oncologic specialization influence outcomes following surgery in early stage adenocarcinoma of the endometrium? *Gynecol Oncol* 2005;99:730-5.
- [65] Hirahatake K, Hareyama H, Sakuragi N, Nishiya M, Makinoda S, Fujimoto S. A clinical and pathologic study on para-aortic lymph node metastasis in endometrial carcinoma. *J Surg Oncol* 1997;65:82-7.
- [66] Johnson N, Cornes P. Survival and recurrent disease after postoperative radiotherapy for early endometrial cancer: systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2007;114:1313-20.
- [67] Creutzberg CL, van Putten WL, Wärlam-Rodenhuis CC, van den Bergh AC, de Winter KA, Koper PC, Lybeert ML, Slot A, Lutgens LC, Stenfort Kroese MC, Beerman H, van Lent M. Postoperative radiation therapy in endometrial carcinoma trial. 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.
- [68] Chen SS, Spiegel G. Stage I endometrial carcinoma. Role of omental biopsy and omentectomy. *J Reprod Med* 1991;36:627-9.

- [69] Dilek S, Dilek U, Dede M, Devenci MS, Yeneni MC. The role of omentectomy and appendectomy during the surgical staging of clinical stage I endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:795-8.
- [70] Fujiwara H, Saga Y, Takahashi K, Ohwada M, Enomoto A, Konno R, Tanaka A, Suzuki M. Omental metastases in clinical stage I endometrioid adenocarcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:165-7.
- [71] Metindir J, Dilek GB. The role of omentectomy during the surgical staging in patients with clinical stage I endometrioid adenocarcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008;134:1067-70.
- [72] Usubütün A, Ozseker HS, Himmetoglu C, Balci S, Ayhan A. Omentectomy for gynecologic cancer: how much sampling is adequate for microscopic examination? *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:1578-81.
- [73] Cornelison TL, Trimble EL, Kosary CL. SEER data, corpus uteri cancer: treatment trends *versus* survival for FIGO stage II, 1988-1994. *Gynecol Oncol* 1999;74:350-5.
- [74] Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Calori G, Podratz KC. Role of wide/radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection in endometrial cancer with cervical involvement. *Gynecol Oncol* 2001;83:72-80.
- [75] Sartori E, Gadducci A, Landoni F, Lisoni 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.
- [76] Cohn DE, Woeste EM, Cacchio S, Zanagnolo VL, Havrilesky LJ, Mariani A, Podratz KC, Huh WK, Whitworth JM, McMeekin DS, Powell MA, Boyd E, Phillips GS, Fowler JM. Clinical and pathologic correlates in surgical stage II endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 2007; 109:1062-7.
- [77] Piver MS, Rutledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol* 1974;44: 265-72.
- [78] Holland CM. The role of radical surgery in carcinoma of the endometrium. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008;20:448-56.
- [79] Chi DS, Welshinger M, Venkatraman ES, Barakat RR. The role of surgical cytoreduction in Stage IV endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1997;67:56-60.
- [80] Bristow RE, Zerbe MJ, Rosenshein NB, Grumbine FC, Montz FJ. Stage IVB endometrial carcinoma: the role of cytoreductive surgery and determinants of survival. *Gynecol Oncol* 2000;78:85-91.
- [81] Thomas MB, Mariani A, Cliby WA, Keeney GL, Podratz KC, Dowdy SC. Role of cytoreduction in stage III and IV uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007; 107:190-3.
- [82] Ozyar E, Genc M. Relapse pattern of GOG 122 trial should be more informative. *J Clin Oncol* 2006;24:3709-10.
- [83] Hogberg T. Adjuvant chemotherapy in endometrial carcinoma: overview of randomised trials. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008; 20:463-9.