

**Traitement néoadjuvant et adjuvant du
cancer de l'endomètre**

Comité de l'évolution des pratiques en
oncologie (CEPO)

Novembre 2012

Le présent rapport ne lie pas le ministère de la Santé et des Services sociaux et ne constitue pas ses orientations. Il représente l'opinion des membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie. Son contenu n'engage que ses auteurs.

Ce document n'est disponible qu'en version électronique à l'adresse suivante :

www.msss.gouv.qc.ca/cancer.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2012

Bibliothèque et Archives Canada, 2012

ISBN 978-2-550-66348-5 (version PDF)

Tous droits réservés pour tous pays. La reproduction, par quelque procédé que ce soit, la traduction ou la diffusion de ce document, même partielles, sont interdites sans l'autorisation préalable des Publications du Québec. Cependant, la reproduction de ce document ou son utilisation à des fins personnelles, d'étude privée ou de recherche scientifique, mais non commerciales, sont permises à condition d'en mentionner la source.

© Gouvernement du Québec, 2012

Le *Guide sur le traitement néoadjuvant et adjuvant du cancer de l'endomètre* a été préparé par le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie. La production de ce document a été rendue possible grâce au soutien financier de la Direction québécoise de cancérologie du ministère de la Santé et des Services sociaux.

Rédaction

D^r William Foster, radio-oncologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)
 D^r Marc Lalancette, hématologue et oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)
 M^{me} Nathalie Letarte, pharmacienne, Hôpital Notre-Dame (CHUM)
 M^{me} Mélanie Morneau, M. Sc., MBA, méthodologiste, Direction québécoise de cancérologie (MSSS)
 D^{re} Thu Van Nguyen-Huynh, radio-oncologue, Hôpital Notre-Dame (CHUM)
 D^{re} Marie-Claude Renaud, gynéco-oncologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)
 D^{re} Vanessa Samouëlian, gynéco-oncologue, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

Révision externe

D^r Vincent Castonguay, hématologue et oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)
 D^{re} Danielle Charpentier, hématologue et oncologue médicale, Hôpital Notre-Dame (CHUM)
 D^r Walter Henri Gotlieb, gynéco-oncologue, Hôpital général juif
 D^{re} Marjory Jolicoeur, radio-oncologue, Hôpital Charles LeMoine
 D^{re} Korine Lapointe-Milot, *fellow* en gynéco-oncologie, Hôpital général d'Ottawa
 D^{re} Lorraine Portelance, radio-oncologue, Université de Miami, Sylvester Comprehensive Cancer Center

Révision interne et adoption

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie

Exécutif :	D ^r Félix Couture, président, hématologue et oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec) D ^{re} Isabelle Roy, vice-présidente jusqu'en août 2012, radio-oncologue, Hôpital Notre-Dame (CHUM) D ^r Ghislain Cournoyer, vice-président depuis septembre 2012, hématologue et oncologue médical, Hôpital régional de Saint-Jérôme (CSSS de Saint-Jérôme) M ^{me} Mélanie Kavanagh, coordonnatrice, Ph. D., Direction québécoise de cancérologie (MSSS)
Membres :	M ^{me} Karine Almanric, pharmacienne, Hôpital Cité de la Santé de Laval M. Gino Boily, Ph. D., méthodologiste, CEPO M. Philippe Bouchard, pharmacien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont M. Jim Boulanger, Ph. D., méthodologiste, CEPO M ^{me} Suzanne Frenette, pharmacienne, Hôpital Maisonneuve-Rosemont (membre jusqu'en juin 2012) D ^r Normand Gervais, chirurgien oncologue, Centre hospitalier régional du Grand-Portage (CSSS de Rivière-du-Loup) M ^{me} Stéphanie Goulet, Ph. D., méthodologiste, Direction québécoise de cancérologie (MSSS) M ^{me} Marie-Pascale Guay, pharmacienne, Hôpital général juif D ^{re} Julie Lemieux, hématologue et oncologue médicale, Hôpital du Saint-Sacrement (CHU de Québec) D ^r Bernard Lespérance, hématologue et oncologue médical, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, représentant du GEOQ M. Sylvain L'Espérance, Ph. D., méthodologiste, CEPO M ^{me} Nathalie Letarte, pharmacienne, Hôpital Notre-Dame (CHUM), représentante du PGTM M ^{me} Mélanie Morneau, M. Sc., MBA, méthodologiste, Direction québécoise de cancérologie (MSSS) D ^r Jean-François Ouellet, chirurgien oncologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec) D ^r Gilles Pineau, directeur, Direction adjointe en oncologie, représentant de l'INESSS D ^r Raghu Rajan, hématologue et oncologue médical, Hôpital général de Montréal (CUSM) D ^r Benoît Samson, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles LeMoine D ^r Lucas Sidéris, chirurgien oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont M ^{me} Lucie Surprenant, pharmacienne, Centre hospitalier St. Mary's (membre jusqu'en juin 2012) D ^r François Vincent, radio-oncologue, Pavillon Sainte-Marie (CSSS de Trois-Rivières)

TABLE DES MATIERES

Résumé.....	6
Summary.....	8
1. Question clinique	10
2. Introduction	10
3. Méthode.....	12
4. Résultats.....	13
4.1. Résultats de la revue des données probantes.....	14
4.1.1. Traitement néoadjuvant.....	14
4.1.2. Traitement adjuvant de radiothérapie externe.....	14
4.1.2.1 Études de phase III.....	14
4.1.2.2 Qualité de vie	20
4.1.3. Curiethérapie adjuvante	21
4.1.3.1 Études de phase III.....	21
4.1.3.2 Qualité de vie	23
4.1.4. Chimiothérapie adjuvante	25
4.1.4.1 Étude de phase III	25
4.1.5. Traitement adjuvant de chimiothérapie et radiothérapie concomitantes ou séquentielles.....	25
4.1.5.1 Études de phase III comparant la radiothérapie seule à la chimiothérapie et la radiothérapie combinées.....	25
4.1.5.2 Étude de phase III comparant deux combinaisons de chimiothérapie et de radiothérapie.....	29
4.1.6. Chimiothérapie adjuvante versus radiothérapie adjuvante	30
4.1.6.1 Études de phase III.....	30
4.1.6.2 Qualité de vie	33
4.1.7. Hormonothérapie adjuvante	35
4.1.7.1 Études de phase III.....	35
4.1.8. Carcinosarcomes.....	39
4.1.8.1 Études de phase III.....	39
4.1.9. Méta-analyses	41
4.1.9.1 Radiothérapie.....	41
4.1.9.2 Chimiothérapie.....	43
4.1.9.3 Hormonothérapie	45
4.2. Résultats de la revue des recommandations pour la pratique clinique	46
4.2.1. Guides de pratique clinique	46
4.2.1.1 European Society for Medical Oncology	46
4.2.1.2 Alberta Health Services.....	47

4.2.1.3	British Columbia Cancer Agency.....	48
4.2.1.4	Institut national du cancer	49
4.2.1.5	Japan Society of Gynecologic Oncology	52
4.2.1.6	Cancer Care Ontario	53
4.2.1.7	American Congress of Obstetricians and Gynecologists	53
4.2.2.	Revue systématique	53
4.2.3.	Consensus d'experts.....	54
4.2.3.1	National Comprehensive Cancer Network.....	54
4.2.3.2	Asian Oncology Summit	55
5.	Discussion.....	56
5.1.	Adénocarcinomes endométrioides	57
5.1.1.	Risque faible (stade IA de grades 1 et 2)	57
5.1.2.	Risque intermédiaire (stade IA de grade 3 et stade IB de grades 1 et 2).....	57
5.1.3.	Risque élevé (stade IB de grade 3, stade II et certains stades III)	59
5.1.4.	Maladie avancée (certains stades III et stade IV)	60
5.2.	Carcinomes séreux ou à cellules claires	61
5.3.	Carcinosarcomes.....	62
6.	Conclusion.....	63
7.	Recommandations	63
8.	Références	65
	Annexe I. Systèmes de classification du cancer de l'endomètre	71
	Annexe II. Niveaux de données probantes et échelle de recommandations traduits de l'ASCO..	72
	Annexe III. Conflits d'intérêt	73

RÉSUMÉ

La Société canadienne du cancer estime qu'en 2012, 1 200 nouveaux cas de cancer de l'endomètre seront diagnostiqués au Québec (5 300 cas au Canada), et que 200 décès seront enregistrés (900 décès au Canada). Au moment du diagnostic, environ 68 % des patientes présentent une maladie localisée, 20 % présentent une atteinte des ganglions régionaux et 8 % présentent une maladie à distance. La survie globale relative à 5 ans de ces patientes est de 96 %, 67 % et 16 %, respectivement.

Le traitement standard du cancer de l'endomètre est la chirurgie. Malgré le très bon pronostic général pour ce cancer, un certain nombre de patientes avec une maladie initialement localisée présenteront une récurrence à la suite de la chirurgie. Diverses avenues thérapeutiques complémentaires à la chirurgie, incluant la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie ou une combinaison de ces traitements, ont donc été étudiées. L'objectif de ce guide de pratique est d'évaluer l'efficacité d'un traitement néoadjuvant ou adjuvant chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre résécable.

Une revue de la littérature scientifique publiée de janvier 1990 à juin 2012 a été effectuée dans l'outil de recherche PubMed. La recherche s'est limitée aux essais cliniques de phase II et de phase III et aux méta-analyses évaluant l'efficacité d'un traitement néoadjuvant ou adjuvant chez les patientes atteintes d'un carcinome ou d'un carcinosarcome de l'endomètre. Les abrégés de communication présentés lors des principaux congrès internationaux de même que les sites Internet d'organismes effectuant des revues systématiques, des lignes directrices et des consensus d'experts ont également été consultés.

La revue de la documentation scientifique a permis d'identifier 36 publications rapportant les résultats de 22 études randomisées de phase III, d'une étude transversale de qualité de vie, et de cinq méta-analyses, de même qu'un abrégé. De plus, 13 études de phase II ont été répertoriées. Toutefois, compte tenu du nombre suffisant de preuves scientifiques de niveau I disponibles, ces dernières n'ont pas été considérées. Toutes les études recensées portaient sur le traitement adjuvant.

La littérature retenue a permis de démontrer que chez les patientes présentant un risque faible de récurrence, l'observation à la suite de la chirurgie est sécuritaire et est recommandée dans la majorité des cas. L'arsenal du clinicien pour le traitement des cancers à risque plus élevé de récurrence comprend plusieurs options, incluant la curiethérapie vaginale, la radiothérapie externe, la chimiothérapie ou une combinaison de ces traitements.

Considérant les données probantes disponibles à ce jour, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) recommande, en se basant sur la classification FIGO de 2009 :

- 1) Pour les patientes présentant un adénocarcinome endométrioïde à faible risque de récurrence (stade IA de grades 1 et 2) :
 - a. Que l'observation à la suite de la chirurgie soit recommandée chez la majorité des patientes (recommandation de grade A);
 - b. Qu'un traitement adjuvant de curiethérapie vaginale puisse être envisagé dans l'optique d'améliorer le contrôle local de la maladie en présence de facteurs de mauvais pronostic (envahissement glandulaire cervical) (recommandation de grade B);
- 2) Pour les patientes présentant un adénocarcinome endométrioïde à risque intermédiaire de récurrence (stade IA de grade 3 ou stade IB de grades 1 et 2), qu'un traitement adjuvant de curiethérapie vaginale soit considéré dans l'optique d'améliorer le contrôle local de la maladie (recommandation de grade A);
- 3) Pour les patientes présentant un adénocarcinome endométrioïde à risque élevé de récurrence (stade IB de grade 3, stades II et IIIA-B) :

- a. Qu'un traitement adjuvant de radiothérapie pelvienne avec ou sans curiethérapie vaginale soit considéré dans l'optique d'améliorer le contrôle local de la maladie (recommandation de grade B);
 - b. Qu'un traitement adjuvant de chimiothérapie puisse être envisagé chez certaines patientes sélectionnées (excellente classe fonctionnelle, absence de comorbidités significatives et présentant des facteurs de mauvais pronostic¹) dans l'optique d'un gain de survie sans maladie modeste, mais en l'absence de gain de survie globale significatif (recommandation de grade C);
- 4) Pour les patientes présentant une maladie avancée (stades IIIC et IV sans maladie résiduelle extensive) :
- a. Qu'un traitement adjuvant de chimiothérapie soit considéré (recommandation de grade A);
 - b. Qu'un traitement adjuvant de radiothérapie pelvienne avec ou sans curiethérapie, accompagné d'une irradiation para-aortique en cas d'atteinte des ganglions para-aortiques, soit considéré en complément de la chimiothérapie (recommandation de grade C);
- 5) Pour les patientes présentant un carcinome à cellules claires ou séreux, que le traitement adjuvant soit sélectionné sur la base des mêmes critères utilisés pour les adénocarcinomes endométrioides à risque élevé, considérant que ces types histologiques sont d'emblée classés comme tel, peu importe le stade (recommandation de grade D);
- 6) Pour les carcinosarcomes :
- a. Qu'un traitement adjuvant de radiothérapie pelvienne soit considéré dans l'optique d'améliorer le contrôle local de la maladie (recommandation de grade A);
 - b. Qu'un traitement adjuvant de chimiothérapie puisse également être envisagé chez les patientes à haut risque (résection incomplète, envahissement myométrial, maladie avancée) (recommandation de grade D);
- 7) Lorsqu'un traitement de chimiothérapie est envisagé, les protocoles suivants peuvent être considérés :
- a. La combinaison doxorubicine et cisplatine (recommandation de grade A);
 - b. La combinaison doxorubicine, cisplatine et paclitaxel ne devrait pas être utilisée, compte tenu de son absence de supériorité démontrée comparativement à la combinaison doxorubicine et cisplatine et de sa plus grande toxicité (recommandation de grade A);
 - c. La combinaison paclitaxel et carboplatine, compte tenu de sa toxicité plus faible et de sa facilité d'administration, considérant toutefois l'incertitude de son efficacité (recommandation de grade D);
- 8) Qu'une hormonothérapie ne soit pas utilisée en contexte adjuvant en dehors d'essais cliniques (recommandation de grade A).

La littérature actuelle ne permet pas de déterminer la place d'un traitement adjuvant de chimiothérapie chez les patientes présentant un cancer de l'endomètre à risque faible ou intermédiaire de récurrence. Pour cette raison, celle-ci ne devrait pas être utilisée en dehors d'essais cliniques chez ces patientes (recommandation de grade D).

¹ Grade 3, âge avancé, envahissement lymphovasculaire, envahissement myométrial profond, envahissement cervical.

SUMMARY

According to estimates by the Canadian Cancer Society, 1,200 new cases of endometrial cancer will be diagnosed in Quebec in 2012 (5,300 in Canada), and 200 deaths reported (900 in Canada). At the time of diagnosis, approximately 68% of patients present with localized disease, 20% with metastases to regional lymph nodes, and 8% with distant metastases. The overall five-year survival rate in these patients is 96%, 67%, and 16%, respectively.

Surgery is the treatment of choice for endometrial cancer. Despite the very good general prognosis for endometrial cancer, a number of patients with localized disease relapse following surgery. Therefore, various complementary therapeutic approaches - including radiation, chemotherapy, hormone therapy, or a combination of these treatments - have been studied as supplements to surgery. The objective of this clinical guideline is to evaluate the efficacy of neoadjuvant and adjuvant therapies in patients with resectable endometrial cancer.

A review of the scientific literature published between January 1990 and June 2012 was carried out using the PubMed search tool. The search was limited to Phase II and III clinical studies and meta-analyses evaluating the efficacy of neoadjuvant or adjuvant therapies in patients with endometrial carcinoma or carcinosarcoma. Other sources consulted included abstracts presented at major international conferences, as well as the websites of organizations performing systematic reviews, clinical guidelines and expert-issued consensus.

The review of scientific literature identified 36 publications reporting results of 22 Phase III randomized studies, a cross-sectional quality of life study, and five meta-analyses, as well as an abstract. In addition, 13 Phase II studies were identified. However, given the sufficient quantity of high-level evidence available, the latter were not considered. All studies reviewed reported on adjuvant therapy.

The selected literature has shown that in patients with a low risk of recurrence, post-surgical observation is safe and recommended in most cases. There are several therapeutic modalities available to clinicians treating endometrial cancers with higher risk of recurrence - including vaginal brachytherapy, external beam radiotherapy, chemotherapy, or a combination of these.

Considering the evidence available to date, the Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) recommends the following, based on the 2009 FIGO classification:

- 1) For patients with endometrioid adenocarcinoma and a low recurrence risk (Stage 1A grades 1-2):
 - a. Post-surgical observation is recommended for most patients (Grade A recommendation);
 - b. Adjuvant vaginal brachytherapy may be considered for improving local control of the disease in patients with a poor prognosis, such as a cervical invasion (Grade B recommendation);
- 2) For patients with endometrioid adenocarcinoma and an intermediate recurrence risk (Stage 1A grade 3 or Stage 1B grades 1-2), that adjuvant vaginal brachytherapy be considered for improving local control of the disease (Grade A recommendation);
- 3) For patients with endometrioid adenocarcinoma and a high recurrence risk (Stage 1B grade 3, Stages II or IIIA-B):
 - a. That adjuvant pelvic radiotherapy with or without vaginal brachytherapy be considered for improving local control of the disease (Grade B recommendation);
 - b. Adjuvant chemotherapy may be considered as an option for selected patients (those with excellent functional status, no significant co-morbidities and poor prognostic factors¹) for a

¹ Grade 3, advanced age, lymphovascular invasion, deep myometrial invasion, cervical invasion.

modest disease-free survival benefit but with no significant increase in overall survival (Grade C recommendation);

- 4) For patients with advanced disease (Stages IIIC and IV without extensive residual disease):
 - a. That adjuvant chemotherapy be considered (Grade A recommendation);
 - b. That adjuvant pelvic radiotherapy with or without brachytherapy, accompanied by para-aortic irradiation in the event of para-aortic lymph node invasion, be considered in addition to chemotherapy (Grade C recommendation);
- 5) For patients with clear cell or serous carcinoma, that adjuvant therapy be chosen based on the same criteria used for endometrioid adenocarcinoma with a high recurrence risk, considering that these histological types are classified as such, regardless of disease stage (Grade D recommendation);
- 6) For carcinosarcoma:
 - a. That adjuvant pelvic radiotherapy be considered for improving local control of the disease (Grade A recommendation);
 - b. Adjuvant chemotherapy may also be considered for high risk patients (incomplete resection, myometrial invasion, advanced disease) (Grade D recommendation);
- 7) When chemotherapy is envisaged, the following protocols may be considered:
 - a. Combination of doxorubicin and cisplatin (Grade A recommendation);
 - b. Combination of doxorubicin, cisplatin, and paclitaxel should not be used, given its greater toxicity and the fact that it does not show better results than the doxorubicin and cisplatin combination (Grade A recommendation);
 - c. Combination of paclitaxel and carboplatin given its lower toxicity and greater ease of administration, taking into account, however, its uncertain efficacy (Grade D recommendation);
- 8) Hormone therapy should not be used as an adjuvant treatment outside of a clinical trial setting (Grade A recommendation).

Based on the current literature the efficacy of adjuvant chemotherapy for patients with endometrial cancer and a low or intermediate risk of recurrence cannot be evaluated. Therefore, it should not be used with these patients outside of a clinical trial setting (Grade D recommendation).

1. QUESTION CLINIQUE

Déterminer l'efficacité d'un traitement de radiothérapie, de chimiothérapie, de chimioradiothérapie et d'hormonothérapie, en contexte néoadjuvant et adjuvant, chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre résécable.

2. INTRODUCTION

Le cancer de l'endomètre est le quatrième type de cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la huitième plus importante cause de décès par cancer chez la femme au Canada. La Société canadienne du cancer estime qu'en 2012, 1 200 nouveaux cas de cancer de l'endomètre seront diagnostiqués au Québec (5 300 cas au Canada), et que 200 décès seront enregistrés (900 décès au Canada) [1].

Plus de 90 % des cancers de l'endomètre surviennent chez les femmes de 50 ans et plus, l'âge médian étant d'environ 63 ans. Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés, incluant la ménarche à un âge précoce, l'obésité, la nulliparité, la ménopause tardive, le diabète, l'hypertension, l'infertilité et l'exposition au tamoxifène ou à des thérapies de remplacement hormonal à l'œstrogène. De plus, jusqu'à 5 % des cas de cancer de l'endomètre sont associés au syndrome de Lynch de type II [2]. Au moment du diagnostic, environ 68 % des patientes présentent une maladie localisée, 20 % présentent une atteinte des ganglions régionaux et 8 % présentent une maladie à distance. La survie globale relative¹ à 5 ans de ces patientes est de 96 %, de 67 % et de 16 %, respectivement [3].

Le cancer de l'endomètre se présente sous diverses formes histologiques. L'adénocarcinome endométrioïde est l'histologie la plus fréquente, représentant plus de 80 % des cas. Les carcinomes séreux et à cellules claires présentent un moins bon pronostic, avec une survie globale à 5 ans respective de 53 % et de 63 %, comparativement à 83 % pour les carcinomes endométrioïdes [4]. Les carcinosarcomes, aussi dénommés tumeurs mixtes mullériennes malignes, forment un type histologique particulier peu commun, ont tendance à être agressifs et présentent un pronostic plus réservé, avec une survie globale médiane de l'ordre de 21 mois [5]. On rencontre également des sarcomes utérins, mais leur traitement n'est pas discuté dans le présent guide.

Le stade du cancer de l'endomètre est généralement déterminé selon la classification chirurgicale de la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (FIGO). Bien qu'une nouvelle version de la classification FIGO ait été développée en 2009, la majorité des études portant sur le traitement adjuvant du cancer de l'endomètre ont utilisé la classification de 1988. Ce système de classification incorpore plusieurs facteurs de risque associés au pronostic et à la récurrence, incluant le grade de différenciation histopathologique, le degré d'envahissement myométrial, l'envahissement stromal ou glandulaire cervical, les métastases au vagin et aux annexes, l'atteinte des ganglions pelviens ou para-aortiques, et la présence de métastases intra-abdominales ou à distance. De plus, la cytologie positive était prise en compte dans la classification de 1988, mais pas dans celle de 2009, vu l'absence de données claires sur l'effet pronostique de cette trouvaille [6]. Les classifications FIGO de 1988 et de 2009, de même que celle du TNM, sont présentées à l'annexe I.

Le traitement standard du cancer de l'endomètre est la chirurgie. De plus, depuis 1988, la FIGO recommande qu'une stadification chirurgicale soit réalisée. La procédure consiste généralement en des lavages péritonéaux, une hystérectomie, une salpingo-ovariectomie bilatérale et une évaluation des ganglions lymphatiques. La résection des ganglions suspects peut également être effectuée. Toutefois, la lymphadénectomie systématique demeure un sujet de controverse; bien qu'elle permette de mieux

¹ Survie des patients atteints de cancer en comparaison avec celle de la population générale.

caractériser la maladie et de sélectionner le traitement adjuvant en conséquence, cette procédure n'a pas démontré de bénéfice thérapeutique dans deux études randomisées [7-9].

Malgré le très bon pronostic général du cancer de l'endomètre, un certain nombre de patientes avec une maladie initialement localisée présenteront une récurrence. Dans le but d'améliorer la survie globale et la survie sans maladie de ces patientes, diverses avenues thérapeutiques complémentaires à la chirurgie ont été expérimentées. Traditionnellement, pour un cancer de stade I de grade 2 ou 3 ou avec envahissement myométrial ou lymphovasculaire, un traitement adjuvant de radiothérapie pelvienne était utilisé chez la majorité des patientes. Cependant, ce traitement étant accompagné de toxicités non négligeables, des études randomisées ont été conduites afin de préciser le bénéfice d'un tel traitement et de cibler davantage les populations de patientes pouvant le plus en bénéficier. Parce que les récurrences sont souvent situées au niveau vaginal, d'autres études ont également cherché à déterminer si un traitement de curiethérapie vaginale pourrait donner des résultats similaires à la radiothérapie externe, tout en occasionnant moins d'effets indésirables.

Un certain nombre de séries de cas ont démontré que les cancers de l'endomètre à un stade avancé ou récidivant étaient sensibles à un traitement de chimiothérapie. Les résultats encourageants de la chimiothérapie adjuvante dans le traitement de certaines tumeurs solides (sein, ovaire) ont favorisé la conduite d'essais randomisés portant sur un traitement adjuvant de chimiothérapie dans le cancer de l'endomètre, en remplacement ou en complément de la radiothérapie [10]. Considérant les données favorables à l'utilisation de l'hormonothérapie dans un contexte métastatique [11-14], cette option thérapeutique a également été explorée dans divers essais cliniques à titre de traitement adjuvant du cancer de l'endomètre en complément de la chirurgie.

Malgré la publication de plusieurs études portant sur le traitement adjuvant du cancer de l'endomètre, plusieurs controverses persistent sur la pratique optimale à adopter. Le tableau 1 présente la fréquence d'utilisation de diverses interventions pour le traitement du cancer de l'endomètre en fonction du stade de la maladie selon les données du 26^e rapport annuel de la FIGO [4].

Tableau 1. Distribution du mode de traitement en fonction du stade de la maladie [4]

Stade	Chirurgie seule	Chirurgie + radiothérapie adjuvante	Chirurgie + chimiothérapie adjuvante	Hormonothérapie adjuvante	Autre
I	43 %	44 %	9 %	-	3 %
II	14 %	66 %	14 %	1 %	5 %
III	12 %	54 %	25 %	1 %	8 %
IV	17 %	14 %	43 %	4 %	22 %

Ce guide de pratique fait état de la documentation scientifique pertinente sur ce sujet et vise à évaluer l'efficacité d'un traitement néoadjuvant ou adjuvant de chimiothérapie, de radiothérapie, de chimioradiothérapie ou d'hormonothérapie, en complément de la chirurgie, chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre résécable.

3. MÉTHODE

Une revue de la documentation scientifique a été effectuée en utilisant les mots clés *endometrial neoplasms* (MeSH), *endometrial cancer*, *neoadjuvant therapy* (MeSH), *radiotherapy, adjuvant* (MeSH), *radiotherapy* (MeSH), *radiation oncology* (MeSH), *chemotherapy, adjuvant* (MeSH), *antineoplastic combined chemotherapy protocols* (MeSH), *combined modality therapy* (MeSH), *progestins* (MeSH), *chemotherapy, radiotherapy*, et *endocrine therapy* dans l'outil de recherche PubMed. La recherche s'est limitée aux essais cliniques prospectifs de phases II et III et aux méta-analyses publiés en anglais ou en français. La période couverte s'est étendue de janvier 1990 à juin 2012, inclusivement. Seules les études portant sur le cancer de l'endomètre évaluant l'efficacité d'un traitement néoadjuvant ou adjuvant ont été répertoriées. Les histologies considérées étaient les carcinomes et les carcinosarcomes. Les études à caractère économique, celles portant sur le traitement du sarcome utérin et celles évaluant l'efficacité de la chirurgie n'ont pas été retenues. Les abrégés de communication présentés lors des congrès de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO), de l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO), de l'*European Society of Gynaecological Oncology* (ESGO) et de l'*International Gynecologic Cancer Society* (IGCS) de 2010 à 2012 ont été consultés. Seuls les abrégés rapportant les résultats d'efficacité et d'innocuité d'études de phase III ont été retenus. La base de données *ClinicalTrials.gov* a également été consultée afin de recenser les études de phase III complétées, mais non publiées, ainsi que celles en cours.

Les recommandations pour la pratique clinique, les revues systématiques et les consensus d'experts émis par certains organismes internationaux et agences de cancer ont également été répertoriés. Notamment, les sites Internet suivants ont été consultés : l'ASCO, *Cancer Care Ontario* (CCO), la *British Columbia Cancer Agency* (BCCA), l'*Alberta Health Services*, l'ESMO, la *National Guideline Clearinghouse*, le *National Institute for Health and Clinical Excellence*, la *Cochrane Library of Systematic Reviews*, le *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) et l'Institut national du cancer. Les recommandations pour la pratique clinique antérieures à 2005 ont été considérées comme n'étant plus à jour et n'ont pas été retenues. La bibliographie des articles sélectionnés a permis de compléter la revue de la documentation scientifique.

Les niveaux de données probantes et grades de recommandations utilisés par l'ASCO et l'ESMO ont servi de référence pour l'évaluation de la validité des études et la gradation des recommandations émises dans ce guide (annexe II). En ce qui concerne les abrégés de communication, le niveau des données probantes ne peut être déterminé, puisque certaines des informations requises pour juger de la qualité de l'étude ne sont pas disponibles. Conséquemment, aucun grade n'est attribué aux recommandations découlant d'abrégés de communication.

Un sous-comité du CEPO a rédigé le présent guide et un groupe d'experts indépendants du CEPO a par la suite effectué la révision externe. Le CEPO a finalement révisé et adopté l'analyse et les recommandations du présent document.

4. RÉSULTATS

La revue de la documentation scientifique a permis d'identifier 36 publications rapportant les résultats de 22 études randomisées de phase III, d'une étude transversale de qualité de vie et de cinq méta-analyses. Un abrégé a également été répertorié. Plus spécifiquement :

- six études de phase III [15-27], un abrégé [28], une étude transversale de qualité de vie [29] et deux méta-analyses [30-32] ont évalué un traitement adjuvant de radiothérapie seule (radiothérapie pelvienne et/ou curiethérapie);
- une étude de phase III [33] a évalué un traitement adjuvant de chimiothérapie seule;
- cinq études de phase III [34-38] et une méta-analyse [10] ont évalué un traitement adjuvant de chimiothérapie et de radiothérapie concomitantes ou séquentielles;
- trois études de phase III [39-42] et une méta-analyse [10] ont comparé un traitement adjuvant de chimiothérapie à un traitement adjuvant de radiothérapie;
- cinq études de phase III [43-47] et deux méta-analyses [48, 49] ont évalué l'efficacité d'un traitement adjuvant d'hormonothérapie;
- deux études de phase III [50, 51] ont évalué un traitement adjuvant dans le contexte particulier des carcinosarcomes;
- aucune étude n'a évalué l'efficacité d'un traitement néoadjuvant.

De plus, 13 études de phase II ont été répertoriées lors de la revue de littérature [52-70]. Toutefois, compte tenu du nombre suffisant de preuves scientifiques de niveau I disponibles, celles-ci n'ont pas été retenues.

La recherche dans la base de données *ClinicalTrials.gov* a permis de répertorier une étude de phase III du *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) fermée en 2004 à cause d'un faible taux de recrutement, pour laquelle aucune publication n'est disponible. Cette étude a comparé un traitement adjuvant de radiothérapie avec ou sans chimiothérapie (cisplatine-paclitaxel) chez des patientes présentant un cancer de l'endomètre de stade I ou II. De plus, quatre études de phase III sont en cours :

- PORTEC-3 : étude comparant un traitement de chimioradiothérapie suivi d'une combinaison de chimiothérapie (paclitaxel-carboplatine) à un traitement de radiothérapie pelvienne seule chez des patientes présentant un cancer de l'endomètre à risque élevé de récurrence de stade I, II ou III;
- GOG-0249 : étude comparant un traitement de radiothérapie pelvienne seule à un traitement de curiethérapie vaginale suivi d'une chimiothérapie (paclitaxel-carboplatine) chez des patientes présentant un cancer de l'endomètre de stade précoce à risque élevé de récurrence;
- GOG-0258 : étude comparant un traitement adjuvant de chimioradiothérapie suivi d'une chimiothérapie (paclitaxel-carboplatine) à un traitement adjuvant de chimiothérapie seule (paclitaxel-carboplatine) chez des patientes présentant un cancer de l'endomètre de stade avancé;
- ENGOT-EN2-DGCG/EORTC55102 : étude comparant un traitement de chimiothérapie (paclitaxel-carboplatine) à l'observation chez des patientes présentant un cancer de l'endomètre de stade I ou II à risque intermédiaire ou élevé de récurrence.

Huit guides de pratique clinique [2, 6, 71-76], une revue systématique [77] et deux consensus d'experts [78, 79] ont également été répertoriés.

4.1. Résultats de la revue des données probantes

Cette section présente une brève description des études retenues, qui sont regroupées en fonction du type de traitement évalué. Les études portant spécifiquement sur les carcinosarcomes font l'objet d'une sous-section séparée. Dans chaque sous-section, les études de phase III sont présentées en ordre chronologique inverse et sont suivies des données de qualité de vie lorsque celles-ci sont disponibles. Les méta-analyses sont présentées à la fin de la section. Lorsqu'elles sont disponibles, les valeurs *p* associées aux résultats sont présentées dans le texte.

4.1.1. Traitement néoadjuvant

Aucune étude évaluant l'efficacité d'un traitement néoadjuvant chez des patients atteints d'un cancer de l'endomètre résécable n'a satisfait aux critères de sélection du présent guide.

4.1.2. Traitement adjuvant de radiothérapie externe

4.1.2.1 Études de phase III

Sorbe *et al.* ont publié en 2012 les résultats d'une étude randomisée multicentrique visant à comparer l'efficacité d'un traitement adjuvant de radiothérapie pelvienne combiné à une curiethérapie vaginale à celle d'un traitement de curiethérapie vaginale seule chez des patientes présentant un carcinome de l'endomètre de risque intermédiaire (données probantes de niveau I) [15]. Dans cette étude, le risque intermédiaire était défini selon les critères suivants : 1) stade chirurgical I; 2) histologie endométrioïde; 3) présence d'un des facteurs de risque suivants : grade 3, envahissement myométrial $\geq 50\%$ ou aneuploïdie; 4) grade nucléaire 1 ou 2; 5) ganglions lymphatiques négatifs selon la pathologie; et 6) cytologie abdominale négative. Toutefois, les critères 5 et 6 étaient optionnels, l'information n'étant pas toujours disponible. Les objectifs primaires de l'étude étaient d'évaluer le contrôle locorégional (récidives pelviennes et vaginales) et la survie globale, alors que les objectifs secondaires concernaient la survie spécifique du cancer, le délai jusqu'à la récurrence, la survie sans maladie et la toxicité.

Entre janvier 1997 et février 2008, 527 des 562 patientes recrutées ont été évaluées et aléatoirement assignées au traitement adjuvant de radiothérapie pelvienne combinée à la curiethérapie ($n = 264$) ou à la curiethérapie adjuvante seule ($n = 263$). Dans le groupe assigné à la thérapie combinée, 9,9 % des patientes présentaient un cancer de stade IA, 37,5 %, un cancer de stade IB et 52,7 %, un cancer de stade IC. Dans le groupe assigné à la curiethérapie seule, ces proportions étaient respectivement de 6,8 %, de 38,0 % et de 55,1 %. La chirurgie a consisté en une hystérectomie abdominale, une salpingo-ovariectomie bilatérale, une appendicectomie, une biopsie des ganglions augmentés de volume et des lavages péritonéaux avec cytologie. L'intervalle entre la chirurgie et la curiethérapie était de quatre à huit semaines. Toutes les patientes ont reçu une curiethérapie à haut débit de dose (HDR, quatre centres sur cinq) ou à bas débit de dose (LDR, un centre sur cinq), pour une dose totale de 17,7 à 20,0 Gy prescrite à 5 mm de la surface vaginale sur les deux tiers supérieurs du vagin. Le traitement de radiothérapie pelvienne était d'une dose totale de 46 Gy administrée en fractions quotidiennes de 1,8 à 2,0 Gy. Cinq patientes (1,9 %) n'ont pas reçu la dose totale de radiothérapie pelvienne planifiée.

Après un suivi médian de 62 mois, une récurrence du cancer a été observée chez 5,7 % des patientes assignées au traitement combiné et chez 10,3 % des patientes assignées à la curiethérapie seule ($p = 0,05$). La fréquence par site de récurrence pour les deux groupes est présentée au tableau 2. Le taux de récurrence locorégionale à cinq ans a été évalué à 1,5 % dans le groupe assigné à la thérapie combinée et à

5 % dans le groupe assigné à la curiethérapie seule ($p = 0,01$). Le délai médian jusqu'à la récurrence a été de 19,5 mois pour toutes les patientes, sans différence significative entre les deux groupes.

Tableau 2. Fréquence de récurrences par site [15]

Site de récurrence	Radiothérapie et curiethérapie	Curithérapie seule	Valeur p
À distance	4,6 %	6,5 %	$p = 0,33$
Locorégionale	2,3 %	6,8 %	$p = 0,01$
Vaginale	1,9 %	2,7 %	$p = 0,56$
Pelvienne (excluant vaginale)	0,4 %	5,3 %	$p = 0,0006$

La survie globale à cinq ans a été évaluée à 88,9 % dans le groupe thérapie combinée et à 88,8 % dans le groupe curiethérapie seule (rapport de risque instantané [*hazard ratio*], $HR = 1,15$ [IC 95 % : 0,73-1,80]; $p = 0,55$), la survie sans maladie à cinq ans, à 86,7 % et à 86,2 % ($HR = 1,17$ [IC 95 % : 0,77-1,77]; $p = 0,46$), et la survie spécifique du cancer, à 96,4 % et à 93,1 %, respectivement ($HR = 1,79$ [IC 95 % : 0,83-3,87]; $p = 0,14$).

Les toxicités ont été statistiquement plus fréquentes chez les patientes assignées à la thérapie combinée, comparativement à celles assignées à la curiethérapie seule (tableau 3).

Tableau 3. Fréquence des principales toxicités [15]

Toxicité	Radiothérapie et curiethérapie	Curithérapie seule	Valeur p
Intestinale tardive	Grade 1 Grade 2 Grade 3	2,3 % 0,4 % 0 %	$p < 0,0001$
Tractus urinaire	Grade 1 Grade 2 Grade 3	20,2 % 2,7 % 0,8 %	$p < 0,05$
Vaginale	Grade 1 Grade 2 Grade 3	4,1 % 0,8 % 0,8 %	$p < 0,01$

Le **groupe d'étude ASTEC/EN.5** a publié en 2009 les résultats combinés de deux essais cliniques randomisés multicentriques (ASTEC et EN.5) visant à évaluer l'efficacité d'un traitement adjuvant de radiothérapie pelvienne chez des patientes présentant un cancer de l'endomètre de stade précoce, et des caractéristiques pathologiques suggérant un risque intermédiaire ou élevé de récurrence (données probantes de niveau I) [16]. Les patientes devaient présenter un cancer de l'endomètre de stade I ou IIA et répondre à au moins un des critères suivants : stade IA ou IB de grade 3; stade IC de tout grade; histologie séreuse; et histologie à cellules claires de tout stade ou grade. La lymphadénectomie n'était pas obligatoire pour déterminer le stade chirurgical. Les patientes présentant des ganglions pelviens positifs étaient éligibles à l'étude ASTEC mais pas à l'étude EN.5. L'objectif primaire de ces études était d'évaluer la survie globale et les objectifs secondaires concernaient la survie spécifique du cancer, la survie sans maladie, la récurrence locorégionale et la toxicité.

Entre juillet 1996 et mars 2005, 905 patientes (ASTEC : $n = 789$ et EN.5 : $n = 116$) ont été recrutées et aléatoirement assignées au traitement de radiothérapie pelvienne ($n = 452$) ou à l'observation ($n = 453$). De ce nombre, 3 % des patientes étaient de stade IA, 17 % de stade IB, 76 % de stade IC, 4 % de stade IIA et < 1 % de stade IIB. De plus, 28 % des patientes présentaient une histologie séreuse ou à cellules claires. Les deux groupes de patientes étaient généralement bien équilibrés en regard des principales caractéristiques étudiées, à l'exception de la proportion de patientes à risque élevé (stades IC et IIA de

grade 3, stade IIB et/ou histologie séreuse ou à cellules claires), plus élevée dans le groupe observation (25 % contre 20 %). Le traitement de radiothérapie était commencé entre six et huit semaines suivant la chirurgie, et a consisté en une dose totale de 40 à 46 Gy administrée en 20 à 25 fractions quotidiennes, cinq fois par semaine. La curiethérapie était permise si le centre l'offrait à toutes les patientes de stade I ou IIA sans égard au traitement assigné. Au total, 92 % des patientes dans le groupe radiothérapie ont reçu le traitement auquel elles étaient assignées. De plus, 54 % des patientes du groupe radiothérapie et 52 % des patientes du groupe observation ont reçu un traitement de curiethérapie.

Après un suivi médian de 58 mois, la survie globale a été similaire dans les deux groupes (HR = 1,05 [IC 95 % : 0,75-1,48]; $p = 0,77$). La survie globale à cinq ans a été de 84 %. La survie spécifique du cancer à cinq ans a été évaluée à 89 % dans le groupe radiothérapie et à 90 % dans le groupe observation, et la survie sans maladie à cinq ans, à 85,3 % et à 84,7 %, respectivement. Des incidences cumulatives de récurrence vaginale ou pelvienne de 3,2 % dans le groupe radiothérapie et de 6,1 % dans le groupe observation ont également été observées (HR = 0,46 [IC 95 % : 0,24-0,89]; $p = 0,02$).

Davantage de toxicités aiguës ont été rapportées dans le groupe radiothérapie comparativement au groupe observation (57 % contre 27 %). Quatorze patientes du groupe radiothérapie pelvienne (3 %) et trois patientes du groupe observation (< 1 %) ont présenté des toxicités aiguës sévères ou qui ont mis leur vie en danger. De même, davantage de patientes assignées à la radiothérapie comparativement à celles assignées à l'observation ont présenté des toxicités tardives, majoritairement d'ordre gastro-intestinal et urogénital (61 % contre 45 %). Quatre patientes, toutes dans le groupe radiothérapie pelvienne, ont présenté des toxicités tardives qui ont mis leur vie en danger.

Keys et al. ont publié en 2004 les résultats d'une étude randomisée de phase III (GOG-99) visant à évaluer l'efficacité d'un traitement adjuvant de radiothérapie pelvienne chez des patientes présentant un cancer de l'endomètre de risque intermédiaire (stade IB, IC ou II occulte) (données probantes de niveau I) [17]. Les patientes présentant un adénocarcinome à cellules claires ou séreux étaient exclues. L'objectif primaire de l'étude était d'évaluer le délai jusqu'à la récurrence, et les objectifs secondaires concernaient la survie globale, la survie sans maladie et les probabilités de première récurrence, de récurrence locale (vaginale ou pelvienne), de récurrence à distance et de décès du cancer de l'endomètre.

Entre juin 1987 et juillet 1995, 392 patientes ont été recrutées et aléatoirement assignées au traitement de radiothérapie pelvienne ($n = 190$) ou à l'observation ($n = 202$). La chirurgie devait minimalement avoir inclus une hystérectomie abdominale totale, une salpingo-ovariectomie bilatérale et une lymphadénectomie pelvienne et para-aortique sélective, avec résection de tout ganglion augmenté de volume ou suspect. Les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie par laparoscopie étaient exclues. Le traitement de radiothérapie était commencé au plus huit semaines après la chirurgie et correspondait à une dose totale de 50,4 Gy administrée en 28 fractions de 1,8 Gy chacune. Aucun des deux groupes n'a reçu de curiethérapie vaginale. Treize patientes (6,8 %) du groupe radiothérapie ont refusé le traitement et pour cinq patientes additionnelles (2,6 %), moins de 90 % de la dose prescrite de radiothérapie a été administrée. De plus, deux patientes (1 %) assignées à l'observation ont reçu une dose complète de radiothérapie.

Après un suivi médian de 68 mois, le délai jusqu'à la récurrence a été plus long dans le groupe assigné à la radiothérapie comparativement au groupe assigné à l'observation (HR = 0,42 [IC 90 % : 0,25-0,73]; $p = 0,007$). L'incidence cumulative de récurrence estimée à 24 mois a été de 3 % pour le groupe radiothérapie contre 12 % pour le groupe contrôle. L'incidence cumulative de récurrence locale (vaginale ou pelvienne) à 24 mois a été estimée à 1,6 % dans le groupe radiothérapie contre 7,4 % dans le groupe

contrôle. Le taux de survie globale à 48 mois a été de 92 % chez les patientes assignées à la radiothérapie et de 86 % chez celles assignées à l'observation (HR = 0,86 [IC 90 % : 0,57-1,29]; $p = 0,55$).

Deux patientes du groupe radiothérapie sont décédées des suites de complications intestinales attribuées au traitement de radiothérapie. Une plus grande fréquence et sévérité des toxicités hématologiques, gastro-intestinales, génito-urinaires et cutanées a été observée à la suite de la radiothérapie comparativement à l'observation ($p < 0,001$). Six patientes du groupe radiothérapie et une du groupe contrôle ont rapporté des obstructions intestinales de grade 3 ou 4.

Creutzberg *et al.* ont publié en 2000 les résultats de l'étude de phase III multicentrique *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma* (PORTEC), visant à déterminer le bénéfice d'un traitement adjuvant de radiothérapie pelvienne chez des patientes présentant un cancer de l'endomètre de stade I (données probantes de niveau I) [18]. Les patientes devaient présenter une tumeur de grade 1 avec envahissement myométrial profond ($\geq 50\%$), de grade 2 ou de grade 3 avec envahissement myométrial superficiel ($< 50\%$). Le stade était déterminé en fonction des résultats chirurgicaux et pathologiques sur la base de la classification FIGO de 1988. Les adénocarcinomes de toute histologie étaient inclus, incluant les adénocarcinomes avec différenciation squameuse, de même que les carcinomes adénoquameux, séreux et à cellules claires. Les objectifs primaires de l'étude étaient d'évaluer la récurrence locorégionale et la survie globale, alors que les objectifs secondaires concernaient la morbidité et la survie suivant une récurrence.

Entre juin 1990 et décembre 1997, 715 patientes ont été recrutées et aléatoirement assignées au traitement adjuvant de radiothérapie pelvienne ($n = 354$) ou à l'observation ($n = 361$). De ce nombre, 39 % des patientes présentaient une tumeur de stade IB et 61 %, une tumeur de stade IC. Les patientes devaient avoir eu une hystérectomie abdominale totale et une salpingo-ovariectomie; la lymphadénectomie n'était pas exécutée de routine. Le traitement de radiothérapie a été administré selon un protocole standardisé, et a consisté en une dose totale de 46 Gy administrée en fractions de 2 Gy, cinq jours par semaine. Les patientes ne recevaient pas de curiethérapie. Le délai médian entre la chirurgie et le début de la radiothérapie a été de 42 jours. Au total, 96 % des patientes assignées à la radiothérapie ont reçu le traitement selon le protocole et 4 % des patientes ont eu des déviations mineures. Des violations majeures du protocole sont survenues chez 21 patientes (2,9 %), incluant 15 patientes assignées à la radiothérapie qui n'ont pas reçu le traitement et six patientes du groupe observation qui ont demandé à recevoir la radiothérapie. Les analyses ont été effectuées selon le principe en intention de traiter.

Après un suivi médian de 52 mois, le taux de récurrence locorégionale à cinq ans a été de 4 % dans le groupe radiothérapie, comparativement à 14 % dans le groupe contrôle ($p < 0,001$). Le taux d'incidence de métastases à distance a été de 8 % dans le groupe radiothérapie et de 7 % dans le groupe contrôle. Le taux de survie globale à cinq ans a quant à lui été évalué à 81 % dans le groupe radiothérapie et à 85 % dans le groupe contrôle ($p = 0,31$). Des analyses multivariées ont démontré que le taux de récurrence locorégionale était plus élevé chez les patientes de 60 ans et plus comparativement à celles de moins de 60 ans (HR = 3,2 [IC 95 % : 1,3-7,5]; $p = 0,003$), de même que chez les patientes du groupe contrôle comparativement à celles du groupe radiothérapie (HR = 3,9 [IC 95 % : 2,0-7,6]; $p < 0,0001$). De même, le risque de décès spécifique du cancer de l'endomètre était plus élevé chez les patientes de 60 ans et plus (HR = 3,1 [IC 95 % : 1,2-8,0]; $p = 0,02$) et chez celles présentant une tumeur de grade 3 (HR = 4,9 [IC 95 % : 1,9-12,5]; $p = 0,0008$).

Creutzberg *et al.* ont publié en 2001 les résultats de morbidité de l'étude PORTEC précédemment décrite après un suivi médian de 60 mois (données probantes de niveau I) [19]. Des effets secondaires liés au traitement ont été observés chez 85 patientes du groupe radiothérapie (25 %) et chez 12 patientes du groupe contrôle (3 %). Le délai médian jusqu'à l'apparition d'une complication a été de huit mois. Le taux de complications rapportées à cinq ans a été de 26 % dans le groupe radiothérapie, comparativement à 4 % dans le groupe contrôle ($p < 0,0001$). Plus spécifiquement, le taux de complications de grade 1 a été de 17 % et de 4 %, le taux de complications de grade 2, de 7 % et de 1 %, et le taux de complications sévères (grades 3 et 4), de 3 % et de 0 %, respectivement. Les symptômes gastro-intestinaux ont été l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté à la suite du traitement de radiothérapie, avec un taux à cinq ans de 20 %. Le taux de complications génito-urinaires a été de 8 % dans le groupe radiothérapie et de 4 % dans le groupe contrôle ($p = 0,02$). Des complications vaginales ont été rapportées chez trois patientes du groupe radiothérapie et chez une patiente du groupe contrôle, et des complications osseuses, chez quatre patientes, toutes dans le groupe radiothérapie.

Creutzberg *et al.* ont publié en 2003 une mise à jour des résultats de l'étude PORTEC après un suivi médian de 73 mois, de même que les résultats de survie suivant une récurrence (données probantes de niveau I) [20]. Le taux de récurrence locorégionale à huit ans a été évalué à 4 % dans le groupe radiothérapie et à 15 % dans le groupe contrôle ($p < 0,0001$), alors que le taux de survie globale à huit ans a été de 71 % et de 77 %, respectivement ($p = 0,18$). La plupart des récurrences dans le groupe contrôle ont été vaginales (10 % à huit ans), alors que la plupart des récurrences dans le groupe radiothérapie ont été à distance (10 % contre 6 % dans le groupe contrôle; $p = 0,20$). Le délai médian jusqu'à la récurrence a été de 21 mois, avec 60 % des récurrences diagnostiquées à l'intérieur de deux ans et 76 %, à l'intérieur de trois ans. Une récurrence vaginale a été diagnostiquée chez 39 patientes, parmi lesquelles 35 ont été traitées avec une visée curative et 31 (89 %) ont obtenu une rémission complète. Après un suivi médian de 44 mois, 77 % de ces 31 patientes n'avaient toujours pas présenté de récurrence. Les traitements reçus à la récurrence ont inclus une radiothérapie ($n = 27$), une chirurgie ($n = 2$), une combinaison de chirurgie et de radiothérapie ($n = 5$) ou une combinaison de radiothérapie et d'hormonothérapie ($n = 1$).

Creutzberg *et al.* ont publié en 2004 les résultats des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre de stade IC de grade 3 recrutées dans le cadre de l'étude PORTEC ($n = 99$) (données probantes de niveau III) [21]. Ces patientes avaient été exclues de la randomisation et des analyses initiales, puisqu'elles ont toutes reçu un traitement adjuvant de radiothérapie pelvienne. Après un suivi médian de 73 mois, le taux de récurrence locorégionale à cinq ans a été de 14 %, le taux de récurrence à distance, de 31 %, et le taux de survie globale à cinq ans, de 58 %.

Scholten *et al.* ont publié en 2005 une deuxième mise à jour des résultats de l'étude PORTEC (données probantes de niveau I) [22]. Le taux de récurrence locorégionale à 10 ans a été évalué à 5 % dans le groupe radiothérapie et à 14 % dans le groupe contrôle ($p < 0,001$). Le taux de survie globale à 10 ans a été de 66 % et de 73 % ($p = 0,09$), et le taux de décès spécifique du cancer de l'endomètre, de 11 % et de 9 %, respectivement ($p = 0,47$). Des analyses multivariées ont démontré que l'absence de radiothérapie adjuvante était un facteur pronostique indépendant pour la récurrence locorégionale ($p < 0,0001$), mais pas pour le décès spécifique du cancer de l'endomètre. Les auteurs ont également effectué une analyse des résultats ajustés en fonction de la révision pathologique centrale, à la suite de laquelle 134 tumeurs ne répondaient plus aux critères d'inclusion de l'étude (tumeur de grade 1 avec envahissement myométrial

superficiel). Lors de l'analyse excluant ces 134 cas, le taux de récurrence à 10 ans a été de 5 % et de 17 % ($p < 0,0001$), et le taux de survie globale à 10 ans, de 65 % et de 70 % ($p = 0,23$) dans les groupes radiothérapie et contrôle, respectivement.

Nout et al. ont publié en 2011 une troisième mise à jour des résultats de l'étude PORTEC (données probantes de niveau I) [27]. Après un suivi médian de 13,3 ans, le taux de récurrence locorégionale a été évalué à 5,8 % dans le groupe radiothérapie, comparativement à 15,5 % dans le groupe contrôle (HR = 3,46 [IC 95 % : 1,93-6,18]; $p < 0,001$). Le taux de récurrence à distance à 15 ans a été de 9,3 % et de 7,1 % (HR = 0,73 [IC 95 % : 0,43-1,25]; $p = 0,65$) et le taux de survie globale à 15 ans, de 52 % et de 60 %, respectivement (HR = 0,84 [IC 95 % : 0,67-1,06]; $p = 0,14$).

Tableau 4. Résumé des résultats de PORTEC

Temps de mesure	Survie globale		Décès spécifique du cancer		Récidive locorégionale		Récidive à distance	
	Rx	Obs	Rx	Obs	Rx	Obs	Rx	Obs
À 5 ans [18]	81 %	85 %	----		4 %	14 %	8 %	7 %
	p = 0,31				HR = 3,9 [1,3-7,5] p < 0,0001		----	
À 8 ans [20]	71 %	77 %	----		4 %	15 %	10 %	6 %
	p = 0,18				p < 0,0001		p = 0,20	
À 10 ans [22]	66 %	73 %	11 %	9 %	5 %	14 %	----	
	p = 0,09		p = 0,47		p < 0,001			
À 15 ans [27]	52 %	60 %	----		5,8 %	15,5 %	9,3 %	7,1 %
	HR = 0,84 [0,67-1,06] p = 0,14				HR = 3,46 [1,93-6,18] p < 0,001		HR = 0,73 [0,43-1,25] p = 0,65	

Les rapports de risque instantané (HR) sont indiqués avec leurs intervalles de confiance à 95 %.

Obs : observation; Rx : radiothérapie; ---- : données non disponibles.

Lindemann et al. ont présenté dans un abrégé du congrès de l'ASCO de 2012 la mise à jour des résultats de l'étude randomisée de phase III Oslo, initialement publiée en 1980 [80], après un suivi médian de 21 ans [28]. L'objectif était d'évaluer la survie et la prévalence de seconds cancers à long terme. Entre 1968 et 1974, 568 patientes présentant un cancer de l'endomètre de stade I ont été recrutées et aléatoirement assignées à un traitement adjuvant de curiethérapie vaginale suivi d'une radiothérapie pelvienne d'une dose totale de 40 Gy ($n = 288$) ou à un traitement de curiethérapie seule ($n = 280$). En date du 1^{er} novembre 2011, 45 patientes (7,9 %) étaient toujours en vie. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes pour la survie globale (HR = 1,12 [IC 95 % : 0,95-1,33]) ou pour la survie sans maladie (HR = 0,88 [IC 95 % : 0,55-1,40]). Les patientes qui ont reçu une radiothérapie pelvienne ont présenté un risque significativement plus faible de développer une récurrence locorégionale ($p < 0,001$). En revanche, les patientes de moins de 60 ans ont présenté une moins bonne survie à la suite de la radiothérapie pelvienne (HR = 1,36 [IC 95 % : 1,06-1,76]), de même qu'un risque significativement plus élevé de développer un deuxième cancer (HR = 1,9 [IC 95 % : 1,23-3,03]).

4.1.2.2 Qualité de vie

Nout et al. ont publié en 2011 les résultats de qualité de vie de l'étude PORTEC après un suivi médian de 13,3 ans (données probantes de niveau I) [27]. Puisque l'analyse de la qualité de vie n'était pas prévue dans le protocole initial, une approbation du comité d'éthique a été obtenue. Les patientes considérées comme étant en vie et sans maladie et pour qui une adresse était disponible ($n = 351$) ont reçu un questionnaire. La version allemande du questionnaire *Medical Outcomes Study Short Form 36-item* (SF-36) a été utilisée, de même que les échelles de symptômes de l'intestin et de la vessie retrouvées dans le module du cancer de la prostate de la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC PR-25), l'échelle de fonction et de symptômes sexuels du module du cancer de l'ovaire de l'EORTC (OV-28) et des items additionnels provenant du module du cancer du col de l'utérus (CX-24). Tous les résultats ont été convertis sur une échelle de 0 à 100; un score élevé sur une échelle globale ou de fonction indique un meilleur niveau de qualité de vie, alors qu'un score plus élevé sur une échelle de symptômes correspond à une moins bonne qualité de vie.

Au total, 70 % (246/351) des patientes ont répondu au questionnaire. Les patientes qui avaient reçu un traitement de radiothérapie ont rapporté des scores plus faibles comparativement au groupe contrôle pour toutes les échelles du questionnaire SF-36. Ces différences ont été statistiquement et cliniquement significatives pour la fonction physique (50,5 contre 61,6; $p = 0,004$) et le rôle physique (40,3 contre 58,5; $p = 0,003$). De plus, les patientes traitées avec la radiothérapie ont rapporté des niveaux significativement supérieurs d'urgence urinaire (45,6 contre 31,7; $p < 0,001$) et d'incontinence urinaire (30 contre 16; $p < 0,001$), un besoin plus grand de rester à proximité d'une toilette (26 contre 10; $p < 0,001$) et davantage de limitations dans les activités quotidiennes causées par les symptômes de la vessie (11 contre 4; $p = 0,006$). De même, les patientes traitées avec la radiothérapie ont rapporté davantage de diarrhée (25 contre 10; $p < 0,001$), d'incontinence fécale (19 contre 8; $p = 0,002$) et de limitations dans les activités quotidiennes causées par les symptômes intestinaux (25,8 contre 14,6; $p = 0,006$). L'utilisation de matériel d'incontinence « jour et nuit » a été rapportée par 42,9 % des patientes traitées avec la radiothérapie comparativement à 15,2 % des patientes du groupe contrôle, et 39,0 % et 60,0 % des patientes, respectivement, ont rapporté ne jamais en utiliser ($p < 0,001$).

Van de Poll-Franse et al. ont publié en 2007 les résultats d'une étude transversale visant à comparer la qualité de vie de survivantes à long terme (5 à 10 ans) du cancer de l'endomètre de stade I ou II traitées par chirurgie et radiothérapie adjuvante ou par chirurgie seule (données probantes de niveau III) [29]. Les patientes toujours en vie qui avaient été diagnostiquées pour un cancer de l'endomètre entre 1994 et 1998 ont été considérées dans cette étude. Les données de qualité de vie ont été recueillies par l'intermédiaire des versions allemandes du questionnaire *Medical Outcomes Study Short Form 36-item Health Survey* (SF-36) et de l'instrument *Quality of Life – Cancer Survivors* (QOL-CS). Le questionnaire SF-36 mesure la qualité de vie générique; les scores ont été convertis sur une échelle de 0 à 100, un score plus élevé indiquant une meilleure qualité de vie. Le QOL-CS comprend 45 éléments sous forme d'échelle visuelle analogique de 0 à 10, 10 étant associé au meilleur état. Quatre éléments additionnels portant sur l'activité sexuelle des quatre dernières semaines ont été ajoutés à l'aide d'une échelle de 1 à 4.

Les données de qualité de vie de 264 patientes étaient disponibles pour les analyses finales; 184 patientes avaient eu une chirurgie seule et 80 avaient reçu une radiothérapie externe adjuvante accompagnée ou non de curiethérapie vaginale. Les patientes ayant reçu une radiothérapie adjuvante ont généralement présenté un stade et un grade tumoral plus élevés au diagnostic comparativement aux patientes ayant eu une chirurgie seule ($p < 0,0001$), et elles avaient en moyenne un délai plus long entre la date du diagnostic et l'entrée dans l'étude (8,1 contre 7,1 ans; $p = 0,04$). Les patientes assignées à la radiothérapie adjuvante ont rapporté des scores plus faibles de qualité de vie pour toutes les sous-

échelles des questionnaires SF-36 et QOL-CS, comparativement aux patientes assignées à la chirurgie seule. Plus spécifiquement dans le questionnaire SF-36, la vitalité (59,1 contre 65,7; $p = 0,01$), la fonction sociale (76,1 contre 82,2; $p = 0,04$) et la santé mentale (70,1 contre 75,7; $p = 0,02$) ont été significativement plus faibles chez les patientes ayant reçu une radiothérapie adjuvante, alors que dans le questionnaire QOL-CS, le bien-être physique (7,5 contre 7,8; $p = 0,04$), le bien-être social (7,2 contre 7,6; $p = 0,03$) et le score total (6,5 contre 6,8; $p = 0,02$) ont été plus faibles chez ces patientes. Aucune différence entre les deux groupes n'a été rapportée au niveau de l'activité sexuelle.

4.1.3. Curiethérapie adjuvante

4.1.3.1 Études de phase III

Nout et al. ont publié en 2010 les résultats de l'étude randomisée de non-infériorité PORTEC-2, visant à déterminer si la curiethérapie vaginale est aussi efficace que la radiothérapie pelvienne pour la prévention de récidives vaginales du cancer de l'endomètre, tout en occasionnant moins d'effets indésirables et une meilleure qualité de vie (données probantes de niveau I) [24]. Les patientes devaient présenter un carcinome de l'endomètre de stade I ou IIA à risque intermédiaire ou élevé de récurrence, défini par : 1) âge > 60 ans et maladie de stade IC grades 1-2; 2) âge > 60 ans et maladie de stade IB grade 3; ou 3) maladie de stade IIA de tous âges, à l'exclusion des grades 3 avec envahissement myométrial > 50 %. Les patientes présentant un carcinome séreux ou à cellules claires étaient exclues. L'objectif primaire de l'étude était d'évaluer la récurrence vaginale, et les objectifs secondaires concernaient les récidives locorégionales (pelviennes, vaginales ou combinées), les métastases à distance, la survie globale et sans maladie, l'innocuité et la qualité de vie. La puissance de l'étude devait permettre de rejeter l'hypothèse de non-infériorité sur la base d'une différence supérieure ou égale à 6 % de récurrence vaginale entre les deux traitements.

Entre mai 2002 et septembre 2006, 427 patientes ont été recrutées et aléatoirement assignées à la curiethérapie vaginale ($n = 213$) ou à la radiothérapie pelvienne ($n = 214$). Les patientes ont été stratifiées en fonction du stade FIGO, du centre de radiothérapie, du traitement de curiethérapie (haut débit de dose [HDR] contre bas débit de dose [LDR]) et de l'âge (< 60 ans contre ≥ 60 ans), et les deux groupes étaient bien équilibrés en regard des principales caractéristiques considérées. Au total, 8 % des patientes présentaient un cancer de stade IB, 80 %, un cancer de stade IC et 11 %, un cancer de stade IIA. Les patientes devaient avoir bénéficié d'une hystérectomie abdominale totale et d'une salpingo-ovariectomie; les ganglions pelviens ou péri-aortiques suspects étaient prélevés, mais la lymphadénectomie de routine n'était pas effectuée. Le traitement de radiothérapie pelvienne a consisté en une dose totale de 46 Gy donnée en fractions de 2 Gy, cinq fois par semaine. La curiethérapie a été administrée au moyen d'un cylindre vaginal couvrant la moitié proximale du vagin prescrit à 5 mm de la surface du cylindre. Trois débits de dose ont été utilisés, équivalent à une dose de 45-50 Gy à la muqueuse vaginale : 21 Gy en trois doses de 7 Gy espacées d'une semaine (haut débit; HDR), 30 Gy à un débit de 50-70 cGy/h (bas débit; LDR) et 28 Gy à un débit de 100 cGy/h (débit intermédiaire; MDR). Des violations au protocole sont survenues dans 23 cas (5 %), dont 12 (3 %) étaient majeures (sept dans le groupe radiothérapie pelvienne et cinq dans le groupe curiethérapie).

Après un suivi médian de 45 mois, le taux de récurrence vaginale à cinq ans a été estimé à 1,8 % à la suite de la curiethérapie et à 1,6 % à la suite de la radiothérapie pelvienne ($HR = 0,78$ [IC 95 % : 0,17-3,49]; $p = 0,74$). La limite supérieure de l'intervalle de confiance correspond à une différence absolue de récurrence vaginale de 4,8 %, ce qui confirme l'hypothèse de non-infériorité posée par le devis de l'étude (différence inférieure à 6 % entre les deux traitements pour le taux de récurrence vaginale). La fréquence de récurrences par site pour les deux groupes est présentée au tableau 5.

Tableau 5. Fréquence de récurrences par site [24]

Site de récurrence	Curiethérapie seule	Radiothérapie et curiethérapie	Valeur p
Locorégionale	5,1 %	2,1 %	p = 0,17
Pelvienne	3,8 %	0,5 %	p = 0,02
À distance	8,3 %	5,7 %	p = 0,46

La survie globale à cinq ans a été évaluée à 84,8 % à la suite de la curiethérapie comparativement à 79,6 % à la suite de la radiothérapie pelvienne (HR = 1,17 [IC 95 % : 0,69-1,98]; p = 0,57). La survie sans maladie a quant à elle été évaluée à 82,7 % et à 78,1 %, respectivement (HR = 1,09 [IC 95 % : 0,66-1,78]; p = 0,74).

Au moment de l'analyse, 86 % (n = 367) des patientes avaient bénéficié d'une révision centralisée des résultats de pathologie. Le grade pathologique a démontré une faible reproductibilité, particulièrement pour les cancers de grade 2. Lors de la révision centrale, 34 patientes ont été classées comme présentant un cancer à risque élevé et 27, comme présentant un cancer de faible risque. L'analyse des résultats excluant ces 61 patientes (n = 366) et l'analyse *per protocole* ont confirmé les résultats initialement obtenus lors de l'analyse en intention de traiter.

Les toxicités gastro-intestinales de grades 1 et 2 ont été significativement plus fréquentes à la suite de la radiothérapie pelvienne, comparativement à la curiethérapie (53,8 % contre 12,6 %). Cette différence a diminué pour atteindre un niveau non significatif à 24 mois de suivi. Des toxicités gastro-intestinales de grade 3 ont été rapportées chez quatre patientes (2 %) assignées à la radiothérapie pelvienne et chez une patiente (< 1 %) assignée à la curiethérapie. La fréquence d'atrophie des muqueuses a augmenté à partir de six mois de suivi. L'atrophie de grade 2 a été significativement plus fréquente à la suite de la curiethérapie (p < 0,05). Une atrophie de grade 3 a été rapportée chez une patiente (< 1 %) assignée à la radiothérapie pelvienne et chez quatre patientes (2 %) assignées à la curiethérapie.

Sorbe et al. ont publié en 2009 les résultats d'un essai randomisé multicentrique visant à déterminer l'efficacité d'un traitement de curiethérapie endo-vaginale chez des patientes présentant un carcinome de l'endomètre de stade IA ou IB à faible risque de récurrence (données probantes de niveau I) [26]. Le faible risque était défini comme suit : histologie endométrioïde, grade 1 ou 2, grade nucléaire 1 ou 2, envahissement myométrial < 50 %, profil d'ADN diploïde, ganglions lymphatiques négatifs selon les résultats pathologiques et cytologie abdominale négative. Les objectifs de l'étude concernaient la survie globale.

Entre janvier 1995 et décembre 2004, 645 patientes ont été recrutées et aléatoirement assignées à la chirurgie suivie de curiethérapie vaginale (n = 319) ou à la chirurgie seule (n = 326). Une stratification a été faite en fonction du centre traitant. La chirurgie a consisté en une hystérectomie abdominale totale ou par laparoscopie, une salpingo-ovariectomie, une appendicectomie, une biopsie des ganglions augmentés de volume et un lavage péritonéal; la lymphadénectomie a été effectuée dans un centre seulement. La curiethérapie était commencée entre quatre et six semaines suivant la chirurgie. Dans cinq centres, un haut débit de dose (HDR) d'une dose totale entre 18 et 24 Gy prescrite à 5 mm de la surface en fractions de 3 à 8 Gy a été utilisé, alors que dans un centre supplémentaire, un faible débit de dose (LDR) d'une dose totale de 40 Gy prescrite à la surface de l'applicateur a été administré sur une période de 36 heures.

La survie globale et la survie spécifique du cancer à cinq ans ont été évaluées à 98,4 % et à 96,1 %, respectivement, pour toutes les patientes. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes (p = 0,86 pour la survie globale). Au total, 12 récurrences (3,8 %) ont été observées dans le groupe assigné à

la curiethérapie comparativement à 14 récidives (4,3 %) dans le groupe contrôle ($p = 0,73$). La survie à long terme des patientes ayant présenté une récidive à distance a été similaire dans les deux groupes ($p = 0,89$). De plus, aucune différence n'a été observée pour le site d'apparition des récidives. Des récidives vaginales ont été observées chez 1,2 % des patientes assignées à la curiethérapie comparativement à 3,1 % des patientes assignées à l'observation ($p = 0,11$). La fréquence des effets indésirables a été similaire dans les deux groupes, à l'exception des réactions vaginales, qui ont été plus fréquentes chez les patientes assignées à la curiethérapie (8,8 % contre 1,5 %; $p = 0,00004$); toutefois, elles ont été majoritairement de grade 1.

4.1.3.2 Qualité de vie

Nout et al. ont publié en 2009 les résultats de qualité de vie de l'étude PORTEC-2, après un suivi médian de 2,7 ans (données probantes de niveau I) [25]. Cette étude a porté sur 348 patientes qui ont répondu au questionnaire C30 de l'EORTC (QLQ-C30), aux échelles de symptômes de l'intestin et de la vessie retrouvées dans le module du cancer de la prostate de l'EORTC (PR-25), et à l'échelle de fonction et de symptômes sexuels du module du cancer de l'ovaire de l'EORTC (OV-28). Tous les résultats ont été convertis sur une échelle de 0 à 100; un score élevé sur une échelle globale ou de fonction indique une meilleure qualité de vie, alors qu'un score élevé sur une échelle de symptômes correspond à une moins bonne qualité de vie. Les questionnaires ont été administrés lors de la première consultation avec le radio-oncologue (généralement trois à quatre semaines suivant la chirurgie), deux à quatre semaines suivant la fin du traitement de radiothérapie, puis à 6, 12, 18, 24, 36, 48 et 60 mois.

Les patientes assignées à la curiethérapie ont rapporté des scores de fonction sociale significativement plus élevés que les patientes assignées à la radiothérapie pelvienne. La différence maximale a été observée à la fin du traitement de radiothérapie (89,3 contre 82,5; $p = 0,002$), et est demeurée sensiblement au même niveau au cours de la première année de suivi. Les patientes ayant reçu une radiothérapie pelvienne ont rapporté des scores de symptômes plus élevés pour la diarrhée à la fin du traitement de radiothérapie (30 % contre 9 %; $p < 0,001$). Même si les scores de diarrhée du groupe assigné à la radiothérapie pelvienne ont diminué dans le temps, ils sont demeurés à des niveaux significativement supérieurs comparativement aux scores du groupe assigné à la curiethérapie lors des suivis subséquents. De plus, les patientes assignées à la radiothérapie pelvienne ont rapporté des scores plus élevés d'incontinence fécale à six mois (10 % contre 2 %; $p < 0,001$).

Nout et al. ont publié en 2012 la mise à jour des résultats de qualité de vie de l'étude PORTEC-2, après un suivi médian de 65 mois (données probantes de niveau I) [23]. Des 348 patientes qui avaient initialement répondu au questionnaire, 268 étaient toujours en vie, et 206 d'entre elles (76 %) ont rempli le questionnaire à cinq ans de suivi. L'intérêt et l'activité sexuels n'ont pas été statistiquement différents entre les deux groupes; ils étaient toutefois moins élevés que ceux d'une population contrôle de même âge (différence moyenne entre six et 10 points pour l'intérêt et entre quatre et huit points pour l'activité). Les scores de diarrhée dans le groupe assigné à la radiothérapie pelvienne, quoiqu'ils aient diminué progressivement en fonction du temps, sont demeurés à des niveaux significativement plus élevés que les scores du groupe assigné à la curiethérapie pour toute la période de suivi de cinq ans ($p < 0,001$). Les scores de diarrhée des patientes assignées à la curiethérapie ont été similaires à ceux de la population contrôle. Les patientes assignées à la radiothérapie pelvienne ont également rapporté davantage d'incontinence fécale (11 % contre 3 %; $p < 0,001$) et de limitations dans les activités quotidiennes causées par des problèmes intestinaux (23 % contre 7 %; $p < 0,001$) comparativement à celles assignées à la curiethérapie.

Tableau 6 : Résumé des résultats de radiothérapie (pelvienne et curiethérapie)

Étude (Suivi méd.)	Stade ¹	Traitements adjuvants	Survie globale	Survie sans maladie	Survie spécifique du cancer	Récidive
Curiethérapie						
Sorbe 2009 [26] (68 mois ²)	IA-B grades 1-2	Cux (n = 319)	À 5 ans : Cux + Obs : 98,4 % p = 0,86	À 5 ans : Cux + Obs 96,1%	----	Totale : 3,8 % vs 4,3 %; p = 0,73
		Obs (n = 326)				Vaginale : 1,2 % vs 3,1 %; p = 0,11
PORTEC-2 [24] (45 mois)	IB grade 3 IC grades 1-2 IIA	Cux (n = 213)	À 5 ans : 84,8 % vs 79,6 % HR = 1,17 [0,69-1,98] p = 0,57	À 5 ans : 82,7 % vs 78,1 % HR = 1,09 [0,66-1,78] p = 0,74	----	Vaginale³ à 5 ans : 1,8 % vs 1,6 % HR = 0,78 [0,17-3,49] p = 0,74
		Rx pelvienne (n = 214)				Locorégionale : 5,1 % vs 2,1 %; p = 0,17
						À distance : 8,3 % vs 5,7 %; p = 0,46
Radiothérapie pelvienne						
Sorbe 2012 [15] (62 mois)	IA-B grade 3 IC tous grades	Rx pelvienne + Cux (n = 264)	À 5 ans : 88,9 % vs 88,8 % HR = 1,15 [0,73-1,80] p = 0,55	À 5 ans : 86,7 % vs 86,2 % HR = 1,17 [0,77-1,77] p = 0,46	À 5 ans 96,4 % vs 93,1 % HR = 1,79 [0,83-3,87] p = 0,14	Totale : 5,7 % vs 10,3 %; p = 0,05
		Cux (n = 263)				Locorégionale : 2,3 % vs 6,8 %; p=0,01
Oslo [28] (21 ans)	I ⁴	Rx pelvienne + Cux (n = 288)	HR = 1,12 [0,95-1,33]	HR = 0,88 [0,55-1,40]	----	Locorégionale : p < 0,001
		Cux (n = 280)	< 60 ans : HR⁵ = 1,36 [1,06-1,76]			
ASTEC/EN.5 [16] (58 mois)	IA-B grade 3 IC tous grades	Rx pelvienne ⁶ (n = 452)	À 5 ans : 84 % vs 84 % HR = 1,05 [0,75-1,48] p = 0,77	À 5 ans : 85,3 % vs 84,7 % HR = 0,93 [0,66 -1,31] p = 0,68	À 5 ans 89 % vs 90 % HR = 1,13 [0,74-1,72] p = 0,57	Vaginale/pelvienne : 3,2 % vs 6,1 % HR = 0,46 [0,24-0,89] p = 0,02
		Obs ⁶ (n = 453)				
GOG99 [17] (68 mois)	IB-C II occulte	Rx pelvienne (n = 190)	À 4 ans : 92 % vs 86 % HR ⁷ = 0,86 [0,57-1,29] p = 0,55	----	----	Totale à 2 ans : 3 % vs 12 % HR⁷ = 0,42 [0,25-0,73] p = 0,007
		Obs (n = 202)				
PORTEC [27] (13,3 ans)	IA-B grades 2-3 IC grades 1-2	Rx pelvienne (n = 354)	À 15 ans : 52 % vs 60 % HR = 0,84 [0,67-1,06] p = 0,14	----	----	Locorégionale à 15 ans 5,8 % vs 15,5 % HR = 3,46 [1,93-6,18] p < 0,001
		Obs (n = 361)				À distance à 15 ans : 9,3 % vs 7,1 % HR = 0,73 [0,43-1,25] p = 0,65
PORTEC [21] (83 mois)	IC grade 3	Rx pelvienne (n = 99)	À 5 ans : 58 %	----	----	Locorégionale : 14 % À distance : 31 %

Sauf lorsque c'est indiqué autrement, les rapports de risque instantané (HR) sont indiqués avec leurs intervalles de confiance à 95 %. Les résultats en gras sont statistiquement significatifs. ¹ Basé sur la classification FIGO de 1988; ² Suivi moyen; ³ Test de non-infériorité; ⁴ Classification FIGO antérieure à 1988; ⁵ Résultat en défaveur de la radiothérapie pelvienne; ⁶ Environ 50 % des patientes ont également reçu une curiethérapie; ⁷ Intervalle de confiance à 90 %.

Cux : curiethérapie; méd. : médian; Obs : observation; Rx : radiothérapie; ---- : données non disponibles.

Cux : curiethérapie; méd : médian; Obs : observation; Rx : radiothérapie

4.1.4. Chimiothérapie adjuvante

4.1.4.1 Étude de phase III

Fujimura *et al.* ont publié en 2000 les résultats d'une étude de phase III randomisée visant à comparer deux combinaisons de chimiothérapie dans le traitement adjuvant de patientes présentant un adénocarcinome de l'endomètre de stade IC ou plus (données probantes de niveau II) [33]. Les objectifs principaux étaient d'évaluer la survie globale et la survie sans maladie à cinq ans. Le premier traitement à l'étude (CAP) consistait en des doses de 250 mg/m² de cyclophosphamide, de 30 mg/m² de pirarubicine (une anthracycline) et de 70 mg/m² de cisplatine, administrées au jour 1 d'un cycle de 21 jours. Le deuxième traitement à l'étude (EP) consistait en trois doses de 30 mg/m² d'étoposide administrées aux jours 1, 3 et 5 et une dose de 70 mg/m² de cisplatine administrée au jour 1 d'un cycle de 21 jours. Dans les deux cas, le traitement était commencé trois semaines après la chirurgie, pour cinq cycles. La procédure standard de chirurgie comprenait une hystérectomie radicale modifiée (non définie par les auteurs), une ovariectomie bilatérale et une lymphadénectomie pelvienne.

Entre janvier 1992 et juin 1996, 134 patientes présentant un adénocarcinome endométrioïde de stade IC à IV ont été recrutées et aléatoirement assignées pour recevoir le traitement CAP (n = 55) ou EP (n = 43). De ce nombre, 29 % présentaient une tumeur de stade IC, 14 %, une tumeur de stade II, 50 %, une tumeur de stade III et 7 %, une tumeur de stade IV, comme il a été déterminé cliniquement selon la classification FIGO de 1988. Les doses totales moyennes de cisplatine reçues ont été de 540 ± 175 mg dans le groupe CAP et de 540 ± 225 mg dans le groupe EP. Aucune patiente n'a arrêté le traitement en raison d'effets indésirables.

Le taux de survie globale à cinq ans a été de 88,4 % dans le groupe CAP comparativement à 95,1 % dans le groupe EP (p = 0,35). La survie sans maladie a été évaluée à 80,3 % dans le groupe CAP et à 84,8 % dans le groupe EP (p = 0,45). Des récurrences ont été observées chez 10 patientes du groupe CAP et chez cinq patientes du groupe EP. Les sites de récurrence les plus fréquents ont été la cavité intra-pelvienne et les ganglions lymphatiques.

4.1.5. Traitement adjuvant de chimiothérapie et radiothérapie concomitantes ou séquentielles

4.1.5.1 Études de phase III comparant la radiothérapie seule à la chimiothérapie et la radiothérapie combinées

Hogberg *et al.* ont publié en 2010 les résultats de l'essai clinique randomisé de phase III NSGO-EC-9501/EORTC-55991, visant à déterminer si un traitement adjuvant de chimiothérapie et de radiothérapie séquentielles permet d'améliorer la survie sans maladie comparativement à un traitement de radiothérapie adjuvante seule chez des patientes présentant un cancer de l'endomètre à risque élevé (données probantes de niveau I) [34]. Les patientes devaient initialement présenter un cancer de stade I, mais un amendement a été apporté en août 2002 afin d'inclure les tumeurs de stade II occulte, de stade IIIA (cytologie péritonéale positive seulement) et de stade IIIC (ganglions pelviens positifs sans tumeur macroscopique résiduelle postopératoire seulement). Les patientes présentant un carcinome séreux, à cellules claires ou anaplasique étaient éligibles. L'objectif primaire de l'étude était d'évaluer la survie sans maladie, et les objectifs secondaires concernaient la survie globale, le délai jusqu'au décès, la survie spécifique du cancer et le délai jusqu'au décès causé par le cancer de l'endomètre.

Entre mai 1996 et janvier 2007, 383 patientes ont été recrutées et aléatoirement assignées au traitement séquentiel de radiothérapie et de chimiothérapie (n = 187) ou au traitement de radiothérapie seule (n = 191). Au total, 91 % des patientes présentaient une tumeur de stade I, 6 %, une tumeur de

stade II et 1 %, une tumeur de stade III. De plus, 60 % des patientes présentaient une histologie endométriode, 20 %, une histologie séreuse, 17 %, une histologie à cellules claires et 2 %, une histologie adénosquameuse. La chirurgie a consisté en une hystérectomie abdominale totale et une salpingo-ovariectomie; la lymphadénectomie était optionnelle. Le traitement de radiothérapie pelvienne a été administré selon les lignes directrices départementales (≥ 44 Gy). Dans le traitement séquentiel, la radiothérapie était administrée avant la chimiothérapie, mais un amendement au protocole a permis de choisir la séquence de chimiothérapie et de radiothérapie avant la randomisation. L'administration de curiethérapie vaginale était optionnelle, mais devait être décidée avant la randomisation. Le traitement de chimiothérapie a consisté en quatre cycles de doxorubicine/épirubicine (50 mg/m^2) et de cisplatine (50 mg/m^2) administrées toutes les quatre semaines. Un amendement au protocole effectué en août 2004 a permis d'utiliser d'autres protocoles de chimiothérapie, incluant une combinaison de paclitaxel (175 mg/m^2) et d'épirubicine (60 mg/m^2), ou de doxorubicine (40 mg/m^2) et de carboplatine (AUC 5), ou de paclitaxel (175 mg/m^2) et de carboplatine (AUC 5-6). Au total, 95 % des patientes dans les deux groupes ont reçu une dose de radiothérapie ≥ 44 Gy, 73 % des patientes assignées à la chimiothérapie ont reçu les quatre cycles planifiés, et 9,6 % d'entre elles n'ont reçu aucune chimiothérapie. La combinaison de chimiothérapie reçue était la doxorubicine/épirubicine + cisplatine dans 83 % des cas, l'épirubicine + carboplatine dans 3,6 % des cas, le paclitaxel + épirubicine + carboplatine dans 3 % des cas, et le paclitaxel + carboplatine dans 10 % des cas. La curiethérapie a été utilisée chez 44 % des patientes du groupe radiothérapie et chimiothérapie et chez 39 % des patientes du groupe radiothérapie seule.

Une récurrence de la maladie a été observée chez 15 % des patientes du groupe radiothérapie et chimiothérapie et chez 24 % des patientes du groupe radiothérapie seule. Une différence statistiquement significative de survie sans maladie à cinq ans a été observée en faveur des patientes assignées au traitement de radiothérapie et de chimiothérapie séquentielles (79 % contre 72 %; HR = 0,64 [IC 95 % : 0,41-0,99]; $p = 0,04$). Toutefois, la différence de survie globale n'a pas été statistiquement significative (83 % contre 76 %; HR = 0,66 [IC 95 % : 0,40-1,08]; $p = 0,10$). La survie spécifique du cancer a été de 88 % dans le groupe chimiothérapie et radiothérapie, comparativement à 79 % dans le groupe radiothérapie seule (HR = 0,51 [IC 95 % : 0,28-0,90]; $p = 0,02$). Un décès lié au traitement a été observé dans le groupe radiothérapie. De plus, huit effets indésirables sévères dans le groupe radiothérapie et chimiothérapie (deux cas de diarrhée, dont un combiné à une neutropénie; trois cas de neutropénie, dont un combiné à une pneumonie et un autre associé à des nausées et vomissements; un cas de réaction allergique au paclitaxel; un cas de fibrillation auriculaire; un cas d'embolies pulmonaires bilatérales) et un, dans le groupe radiothérapie (réaction intestinale avec diarrhée) ont été rapportés.

Hogberg *et al.* ont également présenté dans leur publication de 2010 les résultats de l'étude randomisée de phase III MaNGO ILIAD-III, dont l'objectif était le même que celui de l'étude NSGO/EORTC (données probantes de niveau I) [34]. Les patientes devaient présenter un carcinome endométriode de stade IIB ou IIIA-C, à l'exclusion des tumeurs de stade IIIA avec une cytologie positive comme seul facteur de risque.

Entre octobre 1998 et juillet 2007, 157 patientes ont été recrutées et aléatoirement assignées au traitement séquentiel de radiothérapie et de chimiothérapie ($n = 80$) ou au traitement de radiothérapie seule ($n = 76$). Au total, 33 % des patientes présentaient une tumeur de stade II et 65 %, une tumeur de stade III. La chirurgie consistait minimalement en une hystérectomie abdominale totale et une salpingo-ovariectomie; la lymphadénectomie était optionnelle. Le traitement de chimiothérapie devait commencer dans les 30 jours suivant la chirurgie et a consisté en des doses de 60 mg/m^2 de

doxorubicine et de 50 mg/m² de cisplatine administrées toutes les trois semaines pour trois cycles. L'intervalle entre la chimiothérapie et la radiothérapie devait être de moins de quatre semaines, alors que les patientes assignées à la radiothérapie seule devaient commencer le traitement dans les 40 jours suivant la chirurgie. Le traitement de radiothérapie pelvienne a consisté en une dose totale de 45 Gy administrée en fractions de 1,8 Gy. Pour les patientes présentant des métastases para-aortiques, le champ de radiation était étendu jusqu'aux vertèbres L1/L2. Un traitement de curiethérapie vaginale était administré aux patientes présentant un envahissement du stroma cervical. Huit patientes (5,1 %) n'ont pu bénéficier de radiothérapie, et 89 % des patientes assignées à la chimiothérapie ont reçu trois cycles. De plus, 28 % des patientes assignées à la radiothérapie seule et 31 % des patientes assignées au traitement de chimiothérapie et radiothérapie séquentielles ont reçu une curiethérapie vaginale.

Une récurrence de la maladie a été observée chez 19 % des patientes du groupe chimiothérapie et radiothérapie et chez 32 % des patientes du groupe radiothérapie. Chez les patientes assignées au traitement de chimiothérapie et de radiothérapie séquentielles et chez celles assignées à la radiothérapie seule, la probabilité de survie sans maladie à cinq ans a été évaluée à 74 % et à 61 % (HR = 0,61 [IC 95 % : 0,33-1,12]; p = 0,10), la probabilité de survie globale à cinq ans, à 78 % et à 73 % (HR = 0,74 [IC 95 % : 0,36-1,52]; p = 0,41), et la probabilité de survie spécifique du cancer à cinq ans, à 82 % et à 76 %, respectivement (HR = 0,65 [IC 95 % : 0,30-1,44]; p = 0,29). Aucun décès lié au traitement n'a été observé. Les toxicités suivantes ont été rapportées pour les 74 patientes ayant reçu au moins un cycle de chimiothérapie : alopecie de grades 2 et 3 (50 %), neutropénie de grades 3 et 4 (30 %), leucopénie de grades 3 et 4 (16 %), thrombocytopénie de grade 2 (9 %), anémie de grade 2 (9 %), et nausées et vomissements de grades 3 et 4 (5 %).

Kuoppala *et al.* ont publié en 2008 les résultats d'une étude de phase III randomisée visant à comparer l'efficacité d'un traitement adjuvant de radiothérapie seule ou combinée à une chimiothérapie à base de cisplatine chez des patientes présentant un cancer de l'endomètre à risque élevé (données probantes de niveau I) [35]. Les patientes devaient présenter un carcinome de stade IA-B de grade 3 ou de stade IC à IIIA de grades 1 à 3. Les objectifs de l'étude étaient d'évaluer la survie globale, la survie sans maladie et le taux de récurrence.

Entre avril 1992 et avril 1996, 156 patientes ont été recrutées et aléatoirement assignées aux traitements de chimiothérapie et radiothérapie séquentielles (n = 84) ou de radiothérapie seule (n = 72). Au total, 66 % des patientes présentaient une tumeur de stade I, 22 %, une tumeur de stade II, et 12 %, une tumeur de stade III. De plus, 93 % des patientes présentaient un adénocarcinome (sous-type histologique non spécifié), 4 %, un carcinome à cellules claires et 3 %, un carcinome adénosquameux. La chirurgie incluait une hystérectomie abdominale totale, une salpingo-ovariectomie bilatérale et minimalement une lymphadénectomie pelvienne pour 80 % des patientes. Le traitement de radiothérapie pelvienne était commencé entre quatre et cinq semaines suivant la chirurgie et a consisté en une dose totale de 56 Gy administrée en fractions quotidiennes de 2 Gy pour deux cycles de 28 Gy chacun, séparés d'une pause de trois semaines. Les patientes assignées à la chimiothérapie ont également reçu trois cycles à base de cisplatine (50 mg/m²), d'épirubicine (60 mg/m²) et de cyclophosphamide (500 mg/m²). Le premier cycle a été administré dès que le rapport histopathologique était disponible, le deuxième cycle, lors de la pause entre les deux traitements de radiothérapie et le troisième cycle, à l'intérieur de deux semaines suivant le dernier traitement de radiothérapie. Au total, 94,4 % des patientes assignées à la radiothérapie seule et 92,9 % des patientes assignées à la chimioradiothérapie ont reçu le premier cycle de radiothérapie, et 91,6 % des patientes dans les deux groupes ont reçu le deuxième cycle. De plus, 94,0 %, 83,3 % et 76,2 % des patientes assignées au traitement de chimiothérapie ont reçu les premier, deuxième et troisième cycles, respectivement.

Après un suivi de cinq ans, le taux de récurrence a été de 22,6 % dans le groupe assigné à la chimioradiothérapie, et de 18,0 % dans le groupe assigné à la radiothérapie seule ($p = 0,50$). Le taux de récurrence à distance a été de 20,2 % et de 13,8 %, respectivement, et le délai médian jusqu'à la récurrence, de 20 mois et de 15 mois ($p = 0,17$). La survie spécifique du cancer à cinq ans a été évaluée à 82,1 % dans le groupe chimioradiothérapie et à 84,7 % dans le groupe radiothérapie seule. Aucune différence de survie n'a été observée entre les deux groupes ($p = 0,77$). La survie globale a été d'une durée médiane de 37 mois dans le groupe chimioradiothérapie, comparativement à 23 mois dans le groupe radiothérapie seule ($p = 0,15$), alors que la survie médiane sans maladie a été de 25 mois et de 18 mois, respectivement ($p = 0,13$).

Lors des deux cycles de radiothérapie, les patientes assignées au traitement de chimioradiothérapie ont été plus fréquemment anémiques et leur taux de sédimentation des érythrocytes a été plus élevé. Le taux de leucopénie n'a toutefois pas été différent entre les deux groupes. Les fréquences maximales des principales toxicités rapportées durant les trois cycles de chimiothérapie sont présentées au tableau 7.

Tableau 7. Fréquence maximale des principales toxicités rapportées lors du traitement de chimiothérapie [35]

Toxicité	Tous grades	Grades 3-4
Nausées et vomissements	71,7 %	8,4 %
Diarrhée	26,4 %	5,3 %
Alopécie	83,6 %	49,1 %
Infection	13,4 %	6,2 %
Anémie	86 %	2 %
Leucopénie	56,5 %	16,6 %

Morrow *et al.* ont publié en 1990 les résultats de l'étude randomisée de phase III GOG34 visant à déterminer si les patientes présentant un cancer de l'endomètre à risque élevé de récurrence pourraient bénéficier de l'ajout d'un traitement adjuvant de chimiothérapie en supplément de la chirurgie et de la radiothérapie adjuvante (données probantes de niveau II) [36]. Les patientes devaient présenter un carcinome de l'endomètre de stade I ou II (occulte), de tout grade histologique, avec un ou plusieurs des facteurs de risque suivants : envahissement myométrial ≥ 50 %, métastase ganglionnaire aortique ou pelvienne histologiquement documentée, extension cervicale sans évidence macroscopique clinique d'envahissement cervical et/ou métastases dans les annexes. Les objectifs de l'étude étaient d'évaluer la survie globale, la survie sans maladie, la récurrence et la toxicité.

Entre novembre 1977 et juillet 1986, 181 patientes ont été recrutées et aléatoirement assignées au traitement de radiothérapie et de chimiothérapie séquentielles ($n = 92$) ou au traitement de radiothérapie seule ($n = 89$). L'étude a été terminée prématurément en 1986, compte tenu d'un meilleur taux de survie sans maladie qu'initialement prévu et du faible taux de recrutement. De plus, plusieurs amendements ont été faits au protocole en cours d'étude, les principaux étant l'augmentation de la dose cumulative maximale de chimiothérapie permise et la nécessité d'avoir les données complètes au sujet du stade chirurgical au moment du recrutement. Au total, 37 % des patientes présentaient un cancer de stade IA, 38 %, un cancer de stade IB et 26 %, un cancer de stade II. De plus, 74 % des patientes présentaient un adénocarcinome (sous-type histologique non spécifié), 19 %, un carcinome adénoquameux, 3 %, un carcinome à cellules claires et 3 %, un adéno-acanthome. Dans le groupe assigné à la chimiothérapie, une plus grande proportion de patientes présentait des métastases dans les ganglions pelviens (20,7 % contre 11,2 %) ou une tumeur de grade 3 (39,1 % contre 27,0 %), comparativement au groupe assigné à la chirurgie et radiothérapie seules. Les patientes devaient avoir bénéficié d'une hystérectomie abdominale totale, d'une exérèse bilatérale des annexes, d'une biopsie sélective des ganglions para-aortiques et pelviens et d'une cytologie péritonéale. Le traitement adjuvant

de radiothérapie pelvienne devait être commencé dans un délai de six semaines suivant la chirurgie et a consisté en une dose totale de 50 Gy administrée en fractions quotidiennes de 1,6 à 1,8 Gy. Les patientes présentant des métastases dans les ganglions aortiques recevaient une dose de 45 Gy dans le champ aortique. La curiethérapie n'était pas permise. Les patientes assignées à la chimiothérapie ont reçu en plus de la radiothérapie de la doxorubicine à une dose initiale de 45 mg/m², la dose cumulative ne devant pas dépasser 400 mg/m². Le nombre maximal de cycles reçus n'a pas été précisé par les auteurs. Parmi les patientes assignées à la chimiothérapie, 68,5 % ont reçu au moins deux cycles, et pour 50,8 % d'entre elles, des réductions de doses ont été requises.

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes concernant le taux de survie globale et la durée de l'intervalle sans maladie. La survie globale à cinq ans a été évaluée à 61 % dans le groupe assigné à la radiothérapie combinée à la doxorubicine, comparativement à 66 % dans le groupe assigné à la radiothérapie seule. De même, aucune différence n'a été observée pour les sites de récurrence, le taux de récurrence extra-pelvienne se chiffrant à 16,3 % dans le groupe ayant reçu de la doxorubicine, comparativement à 22,5 % dans le groupe assigné à la radiothérapie seule. Aucune toxicité cardiaque de grade 3 ou 4 n'a été rapportée à la suite de la chimiothérapie. Douze patientes (6,9 %) ont présenté une obstruction du petit intestin à la suite de la radiothérapie, dont quatre faisaient partie du groupe assigné à la doxorubicine et huit, du groupe assigné à la radiothérapie seule. Cinq décès ont été associés au traitement, trois dans le groupe doxorubicine et deux dans le groupe radiothérapie seule.

4.1.5.2 Étude de phase III comparant deux combinaisons de chimiothérapie et de radiothérapie

Homesley *et al.* ont publié en 2009 les résultats d'une étude randomisée de phase III (GOG184) visant à comparer l'efficacité d'un traitement adjuvant de radiothérapie suivi d'une combinaison de chimiothérapie à base de cisplatine et de doxorubicine avec ou sans paclitaxel chez des patientes présentant un cancer de l'endomètre de stade avancé (données probantes de niveau I) [37]. Les patientes devaient présenter un carcinome de toute histologie, de stade III ou IV, confiné au pelvis et à l'abdomen, et une tumeur résiduelle d'au plus 2 cm de diamètre à la suite de la chirurgie. L'objectif primaire de l'étude était d'évaluer la survie sans maladie, et les objectifs secondaires concernaient l'incidence cumulative de récurrences locorégionales, l'incidence cumulative de récurrences à distance et l'innocuité. Au moment de l'analyse, les données n'étaient pas suffisamment matures pour évaluer la survie globale.

Entre juillet 2000 et septembre 2004, 552 patientes ont été recrutées et aléatoirement assignées au traitement adjuvant de radiothérapie et de chimiothérapie séquentielles avec (groupe CDP; n = 282) ou sans (groupe CD; n = 270) paclitaxel. Environ 88 % des patientes présentaient une tumeur de stade III, 12 %, une tumeur de stade IV, et 90 % avaient une maladie résiduelle microscopique ou absente. De plus, les tumeurs de 69 % des patientes présentaient une histologie endométrioïde, 13 %, une histologie séreuse, 10 %, une histologie épithéliale mixte, et 4,5 %, une histologie à cellules claires. La chirurgie devait avoir inclus minimalement une hystérectomie et une salpingo-ovariectomie; la biopsie des ganglions pelviens ou para-aortiques n'était pas requise. Le traitement de radiothérapie était commencé dans un délai de huit semaines suivant la chirurgie, et le traitement de chimiothérapie, à l'intérieur de huit semaines suivant la radiothérapie. Les patientes avec ganglions para-aortiques négatifs recevaient une radiation pelvienne seulement, d'une dose totale de 50,4 Gy en fractions quotidiennes de 1,8 Gy. Lorsque les ganglions para-aortiques étaient atteints, une radiothérapie au niveau para-aortique à une dose de 43,5 Gy était administrée en fractions de 1,5 à 1,8 Gy dans le champ para-aortique. Lorsque la tumeur s'était étendue au vagin, la patiente recevait également un traitement de curiethérapie endo-vaginale d'une dose de 7 Gy en une fraction ou de 10 Gy à un débit de 0,4-0,65 Gy/h, prescrite à 5 mm

de la surface. Le traitement de chimiothérapie CD a consisté en une dose de 45 mg/m² de doxorubicine suivie immédiatement par une dose de 50 mg/m² de cisplatine, avec administration optionnelle de filgrastim (5 mcg/kg/jour) aux jours 2 à 11 d'un cycle de 21 jours. La durée maximale du traitement était de six cycles. Le traitement de chimiothérapie CDP a consisté en des doses de 45 mg/m² de doxorubicine et de 50 mg/m² de cisplatine au jour 1 et de 160 mg/m² de paclitaxel au jour 2 d'un cycle de 21 jours, pour un maximum de six cycles. Du filgrastim (5 mcg/kg/jour) aux jours 3 à 12 ou du pegfilgrastim (6 mg) au jour 3 devait également être administré. Au total, 97 % des patientes ont reçu entre 45 et 55,5 Gy de radiothérapie pelvienne, 49 % ont reçu une radiothérapie para-aortique et 49 % ont reçu une curiethérapie vaginale. De plus, 80 % des patientes ont complété six cycles de chimiothérapie.

Après un suivi médian de 47 mois, la survie sans maladie a été évaluée à 64 % dans le groupe CDP, comparativement à 62 % dans le groupe CD (HR = 0,90 [IC 95 % : 0,69-1,17]; p = 0,21). Environ 30 % des patientes ont présenté une récurrence à distance et 10 %, une récurrence locorégionale. Une plus grande fréquence d'événements indésirables aigus a été observée dans le groupe CDP comparativement au groupe CD (tableau 8). La probabilité de présenter un effet indésirable gastro-intestinal tardif de grade 3 ou plus a été de 5 %. Afin d'évaluer la neurotoxicité périphérique, le questionnaire FACT/GOG-Ntx a été rempli par les patientes au début de l'étude, à la fin du traitement de chimiothérapie et six mois suivant le traitement. Ce questionnaire consiste en une échelle de 0 à 44, où un score plus faible indique une neuropathie plus sévère. Une plus grande neurotoxicité a été rapportée dans le groupe CDP comparativement au groupe CD à la fin du traitement (n = 389, 32,9 contre 38,1; p < 0,001) et à six mois (n = 345, 35,6 contre 37,1; p = 0,014).

Tableau 8. Fréquence des événements indésirables aigus liés à la chimiothérapie [37]

Événement indésirable		Groupe CD	Groupe CDP
Leucopénie	Grade 4	12 %	42 %
Neutropénie	Grade 4	23 %	47 %
Neutropénie fébrile	Grade 3	0 %	5 %
	Grade 4	0 %	< 1 %
Thrombocytopénie	Grade 3	10 %	22 %
	Grade 4	< 1 %	2 %
Anémie	Grade 3	11 %	15 %
Infection	Grade 3	1 %	7 %
	Grade 4	< 1 %	1 %
Neuropathie	Grade 3	1 %	8 %
Douleur	Grade 3	6 %	10 %
Myalgie	Grade 3	0 %	3 %

4.1.6. Chimiothérapie adjuvante versus radiothérapie adjuvante

4.1.6.1 Études de phase III

Susumu *et al.* ont publié en 2008 les résultats d'une étude randomisée multicentrique de phase III du groupe *Japanese Gynecologic Oncology Group* (JGOG 2033), comparant l'efficacité d'un traitement adjuvant de radiothérapie pelvienne à celle d'un traitement adjuvant de chimiothérapie à base de platine chez des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre de stade IC à IIIC, avec envahissement myométrial > 50 % (données probantes de niveau I) [39]. L'objectif primaire de l'étude était d'évaluer la survie globale et les objectifs secondaires concernaient la survie sans maladie et la toxicité.

Entre 1994 et 2000, 385 patientes ont été recrutées et aléatoirement assignées au traitement de radiothérapie (n = 193) ou au traitement de chimiothérapie (n = 192). Les patientes présentaient un

cancer de l'endomètre de risque intermédiaire ou élevé de stades IC (61 %), IIA (5 %), IIB (9 %), IIIA (13 %), IIIB (0,3 %) ou IIIC (12 %). La chirurgie devait minimalement inclure une hystérectomie abdominale totale, une salpingo-ovariectomie et, idéalement, une lymphadénectomie pelvienne et/ou para-aortique. Le traitement adjuvant était commencé dans les quatre semaines suivant la chirurgie. Le traitement de radiothérapie pelvienne a consisté en une dose totale de 45 à 50 Gy administrée durant quatre à six semaines. Le traitement de chimiothérapie (CAP) a consisté en l'administration de doses de 333 mg/m² de cyclophosphamide, de 40 mg/m² de doxorubicine et de 50 mg/m² de cisplatine toutes les quatre semaines pour au moins trois cycles. Le traitement a été complété dans 98,9 % des cas pour la radiothérapie et dans 97,3 % des cas pour la chimiothérapie. Le nombre médian de cycles de chimiothérapie reçus a été de trois, et le nombre maximal de cycles reçus, de sept.

Après un suivi médian de 59,5 mois pour le groupe radiothérapie et de 60,8 mois pour le groupe chimiothérapie, la survie globale à cinq ans a été évaluée à 85,3 % dans le groupe radiothérapie et à 86,7 % dans le groupe chimiothérapie (HR = 0,72 [IC 95 % : 0,40-1,29]; p = 0,27). Le taux de survie sans maladie a été de 83,5 % et de 81,8 %, respectivement (HR = 1,07 [IC 95 % : 0,65-1,76]; p = 0,73). Des récurrences sont survenues chez 15,5 % des patientes du groupe radiothérapie et chez 17,2 % des patientes du groupe chimiothérapie; les sites de récurrence ont été similaires entre les deux groupes. Plus spécifiquement, l'incidence de récurrence intra-pelvienne (pelvis ou vagin) a été de 6,7 % dans le groupe radiothérapie et de 7,3 % dans le groupe chimiothérapie, alors que l'incidence de récurrence extra-pelvienne a été de 13,5 % et de 16,1 %, respectivement.

Des toxicités de grades 3 et 4 sont survenues chez 1,6 % des patientes du groupe radiothérapie et chez 4,7 % des patientes du groupe chimiothérapie. Les obstructions intestinales ont été la principale complication dans le groupe radiothérapie, et la myélo-suppression a été observée dans le groupe chimiothérapie. Aucun décès attribuable au traitement n'a été observé dans les deux groupes.

Randall et al. ont publié en 2006 les résultats de l'étude randomisée de phase III GOG122, visant à comparer l'efficacité d'un traitement adjuvant de radiothérapie abdominale complète à celle d'un traitement de chimiothérapie à base de doxorubicine et de cisplatine, chez des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre de stade III ou IV avec une maladie résiduelle postopératoire d'au plus 2 cm (données probantes de niveau I) [40]. L'objectif primaire de l'étude était d'évaluer la survie sans progression et la survie globale était un objectif secondaire.

Entre mai 1992 et février 2000, 388 patientes ont été recrutées et aléatoirement assignées au traitement de radiothérapie (n = 198) ou de chimiothérapie (n = 190). Au total, 23 % des patientes présentaient une tumeur de stade IIIA, 2 %, de stade IIIB, 48 %, de stade IIIC et 27 %, de stade IV. De plus, 50 % des patientes présentaient une histologie endométrioïde, 21 %, une histologie séreuse, 13 %, une histologie épithéliale mixte, 6 %, une histologie adénosquameuse, et 4 %, une histologie à cellules claires. À la suite de la chirurgie, 86 % des patientes présentaient une maladie résiduelle microscopique ou absente. De légères différences ont été observées entre les groupes radiothérapie et chimiothérapie concernant les types cellulaires mixtes (9,4 % contre 16,0 %), le stade (IIIA : 28,2 % contre 18,0 %; IIIC : 44,6 % contre 51,5 %), l'atteinte ganglionnaire (45,1 % contre 58,2 %) et les sites individuels de maladie, tous en faveur d'un moins bon pronostic dans le groupe chimiothérapie. Le traitement adjuvant était commencé dans un délai de huit semaines suivant la chirurgie. La chirurgie a consisté en une hystérectomie abdominale totale et une salpingo-ovariectomie. Le traitement de radiothérapie abdominale a consisté en une dose de 30 Gy administrée en 20 fractions quotidiennes. Les patientes présentant des ganglions para-aortiques et pelviens positifs ont également reçu dans ces deux régions un surdosage d'une dose totale de 15 Gy administrée en huit fractions. Le traitement de chimiothérapie a consisté en des doses de 60 mg/m² de doxorubicine et de 50 mg/m² de cisplatine administrées toutes les trois semaines pour

sept cycles, suivis d'un cycle supplémentaire de cisplatine seule. Environ 84 % des patientes assignées à la radiothérapie ont complété leur traitement, et 63 % des patientes assignées à la chimiothérapie ont reçu huit cycles. Dans le groupe radiothérapie, 65 % des patientes n'ont reçu aucun traitement additionnel; les traitements administrés en cas de progression incluaient la chimiothérapie (21 %), la radiothérapie (6 %), l'hormonothérapie (7 %) et une chirurgie (0,5 %). Dans le groupe chimiothérapie, 55 % des patientes n'ont reçu aucun traitement additionnel; en cas de progression, 21 % ont reçu de la chimiothérapie, 12 % ont reçu de la radiothérapie, 9 % ont reçu une hormonothérapie et 3 % ont eu une chirurgie.

Après un suivi médian de 74 mois, une récurrence a été rapportée chez 54 % des patientes assignées à la radiothérapie et chez 50 % des patientes assignées à la chimiothérapie. Les principaux sites de récurrences ont été le pelvis (13 % contre 18 %), l'abdomen (16 % contre 14 %) et la région extra-abdominale ou le foie (22 % contre 18 %). La survie sans progression à cinq ans a été évaluée à 38 % dans le groupe radiothérapie et à 50 % dans le groupe chimiothérapie (HR = 0,71 [IC 95 % : 0,55-0,91]; $p = 0,007$). La survie globale à cinq ans a été évaluée à 42 % et à 55 %, respectivement (HR = 0,68 [IC 95 % : 0,52-0,89]; $p = 0,004$).

Les principales toxicités de grade 3 ou 4 observées dans les groupes radiothérapie et chimiothérapie ont été d'ordre hématologique (14 % contre 88 %), gastro-intestinal (13 % contre 20 %), hépatique (3 % contre 1 %), cardiaque (0 % contre 15 %) et neurologique (< 1 % contre 7 %). Selon les investigateurs, le traitement a probablement contribué au décès de huit patientes du groupe chimiothérapie et de cinq patientes du groupe radiothérapie.

Maggi et al. ont publié en 2006 les résultats d'une étude randomisée de phase III (GICOG) visant à comparer l'efficacité d'un traitement adjuvant de chimiothérapie à celle d'un traitement adjuvant de radiothérapie chez des patientes présentant un cancer de l'endomètre à risque élevé et sans présence de tumeur résiduelle à la suite de la chirurgie (données probantes de niveau I) [41]. Les patientes devaient présenter un carcinome endométrioïde, de l'adéno-acanthome ou adénosquameux, de stade IC de grade 3, IIA-B de grade 3 avec envahissement myométrial ≥ 50 %, ou de stade III. Les objectifs primaires de l'étude étaient d'évaluer la survie globale et la survie sans maladie, et les objectifs secondaires concernaient les incidences cumulatives de récurrences locales et à distance.

Entre janvier 1990 et décembre 1997, 345 patientes ont été recrutées et aléatoirement assignées aux traitements de radiothérapie ($n = 168$) ou de chimiothérapie ($n = 177$). Environ le tiers des patientes présentaient un cancer de stade I-II, les deux tiers présentaient un cancer de stade III et 70 % présentaient un envahissement myométrial > 50 %. Le traitement chirurgical standard a consisté en une hystérectomie abdominale totale et une salpingo-ovariectomie bilatérale, avec ou sans colpectomie partielle et biopsie sélective des ganglions pelviens et lombo-aortiques. Le traitement adjuvant devait commencer à l'intérieur de 30 jours suivant la chirurgie. Le traitement de radiothérapie pelvienne a consisté en une dose totale de 45 à 50 Gy administrée en fractions quotidiennes de 1,7 à 2,0 Gy durant une période de cinq à sept semaines. Les patientes présentant un envahissement ganglionnaire ont reçu une irradiation additionnelle des ganglions lombo-aortiques d'une dose de 45 Gy administrée durant une période de cinq à sept semaines. Le traitement de chimiothérapie (CAP) a consisté en des doses de 600 mg/m² de cyclophosphamide, de 45 mg/m² d'adriamycine et de 50 mg/m² de cisplatine administrées tous les 28 jours pour cinq cycles. Parmi les patientes assignées à la radiothérapie, 88 % ont reçu le traitement comme planifié. Parmi les patientes assignées à la chimiothérapie, 75 % ont reçu cinq cycles et 89 %, au moins un cycle.

Après un suivi médian de 95,5 mois, le taux de survie globale à trois, à cinq et à sept ans a été de 76 %, de 66 % et de 62 % dans le groupe chimiothérapie et de 78 %, de 69 % et de 62 % dans le groupe radiothérapie, respectivement (HR = 0,95 [IC 95 % : 0,66-1,36]; $p = 0,78$). Le taux de survie sans maladie à trois, à cinq et à sept ans a été de 68 %, de 63 % et de 60 % dans le groupe chimiothérapie et de 69 %, de 63 % et de 56 % dans le groupe radiothérapie, respectivement (HR = 0,88 [IC 95 % : 0,63-1,23]; $p = 0,45$). Dans le groupe radiothérapie, une incidence cumulative de 21 % pour les récurrences à distance (extra-abdominale ou foie), de 7 % pour les récurrences locales et de 5 % pour les récurrences à la fois locales et à distance a été observée. Dans le groupe chimiothérapie, les incidences cumulatives de récurrence correspondantes ont été de 16 %, de 11 % et de 5 %, respectivement.

Les toxicités les plus fréquemment rapportées dans le groupe radiothérapie ont été gastro-intestinales (16 %) et urinaires (5 %). Dans le groupe chimiothérapie, les principales toxicités rapportées ont inclus une neutropénie (grade 2 : 18 %, grade 3 : 31 % ou grade 4 : 4 %), une anémie (grade 2 : 29 % ou grade 3 : 4 %), une thrombocytopénie (grade 2 : 4 % ou grade 3 : 2 %) et des nausées et vomissements (grade 2 : 24 % ou grade 3 : 10 %). D'autres toxicités sévères (grade 3) sont survenues chez moins de 3 % des patientes assignées à la chimiothérapie. Aucun décès n'a été associé au traitement.

4.1.6.2 Qualité de vie

Bruner et al. ont publié en 2007 des résultats de qualité de vie issus de l'étude GOG122 (données probantes de niveau I) [42]. La qualité de vie a été évaluée à quatre moments (préalablement au traitement, à la fin du traitement, à trois mois et à six mois suivant le traitement), à l'aide de trois instruments primaires (*Fatigue Scale*, FS; *Assessment for Peripheral Neuropathy Scale*, APN; *Functional Alterations due to Changes in Elimination*, FACE) et un instrument secondaire (*Functional Assessment of Cancer Therapy – General*, FACT-G). Dans les trois premiers instruments, un score plus élevé indique une moins bonne qualité de vie, alors que dans l'instrument FACT-G, un score plus élevé indique une meilleure qualité de vie.

Des données de qualité de vie étaient disponibles pour 317 patientes (radiothérapie, $n = 163$ et chimiothérapie, $n = 154$). Les évaluations de qualité de vie ont été complétées pour 91 % des patientes préalablement au traitement, et par environ 70 % à 80 % des patientes toujours vivantes à la fin du traitement, à trois mois et à six mois, respectivement. Les patientes assignées à la radiothérapie ont présenté une plus grande fatigue à la fin du traitement comparativement à celles assignées à la chimiothérapie (différence moyenne du score FS : 3,1; $p = 0,02$). La fatigue est demeurée cliniquement problématique six mois après le traitement pour 18 % des patientes du groupe radiothérapie et pour 13 % des patientes du groupe chimiothérapie. Au contraire, le groupe chimiothérapie a présenté une plus grande neuropathie comparativement au groupe radiothérapie à la fin du traitement (différence moyenne du score APN : 2,4; $p < 0,001$), à trois mois (différence moyenne du score APN : 4,5; $p < 0,001$) et à six mois (différence moyenne du score APN : 4,1; $p < 0,001$). Le groupe radiothérapie a présenté de moins bons résultats que le groupe chimiothérapie avec l'instrument FACE à la fin du traitement (différence moyenne du score : 3,7; $p < 0,001$) et à trois mois (différence moyenne du score : 2,3; $p = 0,004$). Plus particulièrement, le score urinaire a été plus élevé dans le groupe radiothérapie à la fin du traitement ($p = 0,001$) et le score intestinal a été plus élevé à la fin du traitement ($p < 0,001$) et à trois mois ($p = 0,004$). Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes pour le score FACT-G à tous les temps de mesure; toutefois, les patientes assignées à la radiothérapie ont présenté de moins bons scores pour la sous-échelle de bien-être physique à la fin du traitement comparativement à celles assignées au groupe chimiothérapie (différence moyenne de scores : 2,8; $p = 0,001$). Six mois suivant la fin du traitement, 21 % des patientes assignées à la radiothérapie et 18 % des patientes assignées à la chimiothérapie ont présenté une détérioration cliniquement significative de leur qualité de vie selon l'instrument FACT-G.

Tableau 9 : Résumé des résultats de chimiothérapie, avec ou sans radiothérapie

Étude (Suivi méd.)	Stade ¹	Traitements adjuvants	Survie globale	Survie sans maladie	Survie spécifique du cancer	Récidive
Comparaison chimiothérapie – radiothérapie						
JGOG 2933 [39] (60 mois)	IC à IIIC	CAP (n = 192)	À 5 ans : 86,7 % vs 85,3 % HR = 0,72 [0,40-1,29] p = 0,27	À 5 ans 81,8 % vs 83,5 % HR = 1,07 [0,65-1,76] p = 0,73	----	Totale : 17,2 % vs 15,5 %
		Rx pelvienne (n = 193)				Intra-pelvienne : 7,3 % vs 6,7 %
						Extra-pelvienne : 13,5 % vs 16,1 %
GICOG [41] (95,5 mois)	IC grade 3 IIA-B grade 3 et ≥ 50 % e.m. III	CAP (n = 177)	À 5 ans : 66 % vs 69 % HR = 0,95 [0,66-1,36] p = 0,78	À 5 ans : 63 % vs 63 % HR = 0,88 [0,63-1,23] p = 0,45	----	À distance : 21 % vs 26 %
		Rx pelvienne ± lomboaortique (n = 168)				Locale : 16 % vs 12 %
GOG122 [40] (74 mois)	III ou IV ≤2cm post- Cx	CD (n = 190)	À 5 ans : 55 % vs 42 % HR = 0,68 [0,52-0,89] p = 0,004	À 5 ans : 50 % vs 38 % HR = 0,71 [0,55-0,91] p = 0,007	----	Totale : 50 % vs 54 %
		Rx abdominale ± pelvienne et para- aortique (n = 198)				
Comparaison combinaison de chimiothérapie + radiothérapie – radiothérapie seule						
NSGO- EORTC [34]	I (91 %)	Chx + Rx pelvienne ± Cux (n = 187)	À 5 ans : 83 % vs 76 % HR = 0,66 [0,40-1,08] p = 0,10	À 5 ans : 79 % vs 72 % HR = 0,64 [0,41-0,99] p = 0,04	À 5 ans : 88 % vs 79 % HR = 0,51 [0,28-0,90] p = 0,02	Totale : 15 % vs 24 %
		Rx pelvienne ± Cux (n = 191)				
MaNGO ILIAD-III [34]	IIB IIIA-C	CD + Rx pelvienne ± Cux (n = 80)	À 5 ans : 78 % vs 73 % HR = 0,74 [0,36-1,52] p = 0,41	À 5 ans : 74 % vs 61 % HR = 0,61 [0,33-1,12] p = 0,10	À 5 ans : 82 % vs 76 % HR = 0,65 [0,30-1,44] p = 0,29	Totale : 19 % vs 32 %
		Rx pelvienne ± Cux (n = 76)				
Kuoppala [35] (5 ans)	IA-B grade 3 IC-IIIA tous grades	Cis-Épi-Cyclo + Rx pelvienne (n = 84)	méd. : 37 mois vs 23 mois p = 0,15	méd. : 25 mois vs 18 mois p = 0,13	À 5 ans : 82,1 % vs 84,7 % p = 0,77	Totale : 22,6 % vs 18,0 % p = 0,50
		Rx pelvienne (n = 72)				À distance : 20,2 % vs 13,8 %
GOG 34 [36]	I-II occulte ²	Dox + Rx pelvienne ± para-aortique (n = 92)	À 5 ans : 61 % vs 66 %	----	----	Extra-pelvienne : 16,3 % vs 22,5 %
		Rx pelvienne ± para-aortique (n = 89)				
Comparaison de deux combinaisons de chimiothérapie						
Fujimura [33]	IC ou plus	CAP (n = 55)	À 5 ans : 88,4 % vs 95,1 % p = 0,35	À 5 ans : 80,3 % vs 84,8 % p = 0,45	----	Totale : 18 % vs 12 %
		EP (n = 43)				
GOG184 [37] (47 mois)	III ou IV ≤2cm post- Cx	CDP + Rx pelvienne ± para-aortique ± Cux (n = 282)	----	À 3 ans : 64 % vs 62 % HR = 0,90 [0,69-1,17] p = 0,21	----	À distance : 30 %
		CD + Rx pelvienne ± para-aortique ± Cux (n = 270)				Locorégionale : 10 %

Les rapports de risque instantané (HR) sont indiqués avec leurs intervalles de confiance à 95 %. Les résultats en gras sont statistiquement significatifs. ¹ Basé sur la classification FIGO de 1988; ² Classification antérieure à FIGO 1988.

CAP : cyclophosphamide, pirarubicine/doxorubicine et cisplatine; CD : doxorubicine et cisplatine; CDP : doxorubicine, cisplatine et paclitaxel; Chx : chimiothérapie (divers protocoles); Cis : cisplatine; Cux : curiethérapie; Cx : chirurgie; Cyclo : cyclophosphamide; Dox : doxorubicine; e.m. : envahissement myométtrial; EP : étoposide et cisplatine; Épi : épirubicine; méd. : médian(e); Rx : radiothérapie; ---- : données non disponibles.

4.1.7. Hormonothérapie adjuvante

4.1.7.1 Études de phase III

Von Minckwitz *et al.* ont publié en 2002 une étude randomisée multicentrique de phase III visant à évaluer l'efficacité d'un traitement adjuvant de médroxyprogestérone acétate (MPA) ou de tamoxifène, comparativement à l'observation chez des patientes présentant un cancer de l'endomètre de stade précoce (données probantes de niveau I) [43]. Les patientes devaient présenter un carcinome de l'endomètre de stade I ou II sans tumeur résiduelle à la suite de la chirurgie. L'objectif de l'étude était d'évaluer la survie sans maladie et la survie globale. Les analyses ont été effectuées *per protocole*.

Entre avril 1983 et octobre 1989, 388 patientes ont été recrutées et aléatoirement assignées selon un ratio 1 : 1 : 1 à un traitement de MPA à une dose orale quotidienne de 500 mg (n = 133), à un traitement de tamoxifène à une dose orale quotidienne de 30 mg (n = 121) ou à l'observation (n = 134). Au total, 83 % des patientes présentaient un cancer de stade I et 17 % des patientes présentaient un cancer de stade II. Le traitement chirurgical a consisté en une hystérectomie abdominale, une salpingo-ovariectomie bilatérale et une colpectomie partielle. De plus, des biopsies des ganglions pelviens ont été effectuées chez 60 patientes présentant des ganglions positifs à la palpation. La thérapie endocrine était commencée dans un délai de deux semaines suivant la chirurgie et poursuivie pour deux ans ou jusqu'à la progression de la maladie. Les patientes présentant un envahissement du col de l'utérus (stades IIA ou IIB) ont pu bénéficier de radiothérapie vaginale et celles présentant une tumeur de grade 3, un envahissement musculaire profond (stade IC) et/ou une tumeur de stade II ont reçu une radiothérapie pelvienne d'une dose totale de 56 Gy. Une discontinuation du traitement hormonal a été notée pour 28 patientes, due à la non-adhésion au traitement (MPA, n = 5 et tamoxifène, n = 6) ou à la toxicité du traitement (MPA, n = 15 et tamoxifène, n = 2).

Après un suivi médian de 56 mois, une incidence de récurrence de 8,3 % dans le groupe tamoxifène, de 9,7 % dans le groupe MPA et de 11,2 % dans le groupe contrôle a été observée. Le taux de survie globale a été de 70,2 %, de 66,1 % et de 66,5 %, respectivement. La survie globale (p = 0,7) et la survie sans maladie (p = 0,8) n'ont pas été statistiquement différentes entre les groupes. Au total, huit patientes du groupe contrôle, neuf patientes du groupe MPA et deux patientes du groupe tamoxifène ont présenté un deuxième cancer primaire à la suite de la randomisation.

Des effets indésirables sont survenus chez 59 % des patientes traitées avec le MPA, chez 49 % des patientes traitées avec le tamoxifène et chez 40 % des patientes soumises à l'observation. Les événements indésirables sévères rapportés sont présentés au tableau 10.

Tableau 10. Fréquence des événements indésirables sévères liés au traitement d'hormonothérapie [43]

Événement indésirable	Groupe MPA (n)	Groupe tamoxifène (n)	Groupe observation (n)
Thrombose veineuse profonde	4	3	2
Embolie pulmonaire	1	1	0
Accident vasculaire cérébral	3	0	1
Bouffées de chaleur	8	12	----
Détérioration du diabète	----	1	5
Attaque cardiaque	----	2	7

Les groupes d'étude en cancer de l'endomètre COSA-NZ-UK ont publié en 1998 les résultats d'une étude de phase III randomisée multicentrique dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité d'un traitement hormonal adjuvant à base de MPA chez des patientes présentant un cancer de l'endomètre à risque élevé de récurrence (données probantes de niveau I) [44]. Les patientes devaient présenter un

adénocarcinome endométrioïde faiblement différencié, un carcinome à cellules claires ou séreux, un envahissement myométrial > 33 % ou impliquant le col de l'utérus, et/ou l'atteinte des annexes de l'utérus avec excision complète. Les objectifs de l'étude étaient d'évaluer la survie globale, la survie sans maladie et la récurrence.

Entre avril 1982 et novembre 1990, 1 012 patientes ont été recrutées et aléatoirement assignées au traitement de MPA (n = 505) ou à l'observation (n = 507). Au total, 80 % des patientes présentaient un cancer de stade I, 15 % un cancer de stade II et 6 %, un cancer de stade III. De plus, 67 % des patientes présentaient un adénocarcinome (sous-type histologique non spécifié), 12 %, une histologie adénoquameuse, 6 %, une histologie séreuse et 3 %, une histologie à cellules claires. Toutes les patientes n'ayant pas eu de lymphadénectomie complète, de même que celles présentant des ganglions pelviens positifs, ont reçu un traitement adjuvant de radiothérapie pelvienne d'une dose totale de 45 à 50 Gy suivi d'un traitement de curiethérapie endo-vaginale d'une dose totale de 20 Gy à la surface de l'applicateur, qui étaient commencés dans un délai de six semaines suivant la chirurgie, alors que les patientes présentant des ganglions négatifs ont reçu un traitement adjuvant de curiethérapie endo-vaginale seulement, d'une dose totale de 60 Gy à la surface de l'applicateur. Les auteurs ne mentionnent pas si les traitements de radiothérapie reçus étaient équivalents dans les deux groupes. Les patientes assignées au traitement hormonal ont également reçu une dose de 200 mg de MPA deux fois par jour. Le traitement était commencé dans un délai de six semaines suivant la chirurgie et poursuivi pour au moins trois ans, ou jusqu'à la progression de la maladie. Les patientes assignées à l'observation pouvaient recevoir de façon optionnelle le MPA à la progression de la maladie, et 96 patientes ont effectivement profité de ce traitement.

Après un suivi moyen de 5,4 ans, aucune différence significative n'a été observée entre le groupe MPA et le groupe contrôle en ce qui concerne la survie globale (74,5 % contre 72 %) et la survie sans maladie (83,5 % contre 78 %) à cinq ans. Une analyse séparée a été effectuée à la suite de la révision pathologique, au cours de laquelle 117 patientes ont été considérées comme non éligibles à l'étude. Après exclusion de ces patientes, les deux groupes étaient toujours équivalents en regard des principales caractéristiques considérées. Le taux de récurrence a été de 16 % dans le groupe MPA et de 22 % dans le groupe contrôle. Les patientes assignées au MPA ont présenté un plus long intervalle sans maladie ($p = 0,03$) et une plus longue survie ($p = 0,03$), comparativement au groupe contrôle (valeurs absolues non présentées). Une comparaison entre les patientes du groupe contrôle qui ont reçu le MPA à la suite d'une récurrence et celles qui n'en ont pas reçu a également été effectuée. Ces deux groupes étaient bien balancés en regard des principales caractéristiques étudiées. La survie médiane a été de 10 mois pour les patientes ayant reçu le MPA, comparativement à quatre mois pour celles n'en ayant pas bénéficié ($p = 0,03$).

De Palo et al. ont publié en 1993 les résultats d'une étude randomisée multicentrique visant à déterminer un plan de traitement sur la base de l'extension pathologique de la maladie et d'évaluer l'efficacité d'un traitement adjuvant de MPA chez des patientes présentant un cancer de l'endomètre de stade I (données probantes de niveau I) [45]. À leur entrée dans l'étude, les patientes étaient classées selon cinq groupes de risque (R0-R3 et RE; voir tableau 11).

Tableau 11. Traitement assigné en fonction du groupe de risque des patientes [45]

Groupe	Caractéristiques des tumeurs	Traitement assigné
R0	Absence d'envahissement myométrial	Aucun traitement adjuvant
R1	Envahissement myométrial (1/3) et grade 1 ou 2	Randomisation : A : Aucun traitement adjuvant B : MPA
R2	Envahissement myométrial (2/3 ou plus) et grade 1 ou 2 Tout envahissement myométrial et grade 3	Randomisation : A : Radiothérapie pelvienne (50 Gy) B : Radiothérapie pelvienne (50 Gy) + MPA
R3	Atteinte rétro-péritonéale	Randomisation : A : Radiothérapie pelvienne (50 Gy) et des ganglions para-aortiques (45 Gy) B : Radiothérapie pelvienne (50 Gy) et des ganglions para-aortiques (45 Gy) + MPA
RE	Stades II (occulte), III ou IV	Traitement personnalisé

Entre février 1980 et décembre 1983, 1 055 patientes ont été recrutées et classées dans les groupes de risque R0 (n = 163), R1 (n = 382), R2 (n = 341), R3 (n = 23) et RE (n = 146). Les patientes des groupes R1, R2 et R3 ont également été aléatoirement assignées au traitement de MPA (R1, n = 175; R2, n = 162 et R3, n = 11) ou à l'observation (R1, n = 192; R2, n = 166 et R3, n = 12). Deux unités opératoires ont dû être exclues des analyses finales, de sorte que les données de 856 patientes ont pu être utilisées. Le traitement de radiothérapie était commencé dans un délai de 45 jours suivant la chirurgie. L'irradiation des régions pelvienne et para-aortique était généralement exécutée simultanément. Les patientes assignées au traitement hormonal ont reçu une dose orale de 100 mg de MPA deux fois par jour, pour un an. Des 348 patientes assignées au traitement de MPA, 76 % ont reçu le traitement sans interruption ou réduction de dose, 12 % ont eu une interruption ou une réduction de dose et 12 % ont discontinué le traitement.

La fréquence de récurrence totale a été similaire entre les patientes assignées au traitement de MPA et celles n'en ayant pas reçu (29 patientes dans les deux groupes), alors que les récurrences à distance ou à la fois locales et à distance ont été plus fréquentes chez les patientes ayant reçu le MPA (20 patientes contre 10). Au total, 81 patientes sont décédées au cours de l'étude, parmi lesquelles 39 avaient reçu le MPA et 42 n'en avaient pas bénéficié. L'incidence cumulative de récurrence chez les patientes assignées au traitement de MPA a été de 5,4 %, de 12 % et de 18,2 % dans les groupes R1, R2 et R3, respectivement, alors qu'elle a été de 4,2 %, de 8 % et de 33,4 % chez les patientes n'ayant pas reçu d'hormonothérapie. La différence entre les deux traitements n'a pas été statistiquement significative pour les groupes R1 (p = 0,72) et R2 (p = 0,18), alors que le nombre de patientes était trop faible dans le groupe R3 pour effectuer des analyses statistiques. Des effets indésirables légers à modérés ont été observés chez 11,6 % des patientes assignées au traitement de MPA, les plus communs étant les nausées, le syndrome dyspeptique, le surplus de poids et la phlébite.

Urbański *et al.* ont publié en 1993 les résultats d'une étude randomisée visant à évaluer l'efficacité d'un traitement adjuvant d'hormonothérapie dans le traitement du cancer de l'endomètre (données probantes de niveau II) [46]. Les patientes devaient présenter un carcinome de l'endomètre de stade I, II ou III. Les objectifs de l'étude étaient d'évaluer la survie globale et la survie sans maladie.

Un total de 205 patientes ont été recrutées et aléatoirement assignées au traitement adjuvant d'hormonothérapie (n = 100) ou au groupe contrôle (n = 105). Dans le groupe hormonothérapie, 78 % des patientes présentaient un cancer de stade I, 10 %, un cancer de stade II, et 12 %, un cancer de stade III, alors que dans le groupe contrôle, respectivement 62 %, 20 % et 18 % des patientes ont présenté un

cancer de stades I, II et III (valeurs p non présentées). Les patientes présentant des facteurs de mauvais pronostic ont reçu un traitement adjuvant de radiothérapie pelvienne et/ou de radium intra-cavité. Davantage de patientes du groupe contrôle ont reçu une radiothérapie pelvienne comparativement au groupe assigné à l'hormonothérapie (52 % contre 43 %); la proportion de patientes ayant reçu une curiethérapie était toutefois similaire (64 % dans les deux groupes). Le traitement hormonal était commencé de quatre à six semaines après la chirurgie et a consisté en des injections intramusculaires d'hydroxyprogestérone caproate (HPC) à une dose de 500 mg, deux fois par semaine, pour une durée d'un an. Certaines patientes ont reçu des progestatifs oraux.

La survie globale à cinq ans a été évaluée à 97,0 % dans le groupe assigné au traitement hormonal comparativement à 68,6 % dans le groupe contrôle ($p < 0,001$). De même, sept patientes du groupe hormonothérapie contre 24 patientes du groupe contrôle ont présenté une récurrence de leur cancer ($p < 0,001$). Les analyses multivariées ont révélé un rapport de risque instantané (HR) pour la survie spécifique du cancer de 10,28 [IC 95 % : 2,35-44,93] en faveur de l'hormonothérapie ($p = 0,002$).

Vishnevsky *et al.* ont publié en 1993 les résultats d'un essai clinique randomisé visant à évaluer l'efficacité d'un traitement hormonal chez des patientes présentant un cancer de l'endomètre de stade I à III (données probantes de niveau II) [47]. Au total, 540 patientes ont été recrutées et aléatoirement assignées à aucun traitement hormonal ($n = 263$) ou à un traitement hormonal d'oxyprogestérone caproate (OPC) seul ($n = 240$) ou en combinaison avec le tamoxifène ($n = 37$). Le traitement d'OPC avec ou sans tamoxifène était commencé précédemment à la chirurgie à une dose de 500 mg/jour (OPC) et de 60 mg/jour (tamoxifène) pour une durée de 20 ou 21 jours. À la suite de la chirurgie, les patientes avec un pronostic favorable poursuivaient le traitement d'OPC pour au moins six mois. Lorsque le pronostic était mauvais, les patientes recevaient de façon concomitante à la suite de la chirurgie un traitement adjuvant de radiothérapie et un traitement d'OPC combiné ou non au tamoxifène (10-20 mg/jour). Le traitement hormonal était poursuivi pour une durée maximale de 36 mois. Au total, 31,9 % des patientes du groupe contrôle et 33,5 % des patientes assignées au traitement hormonal ont reçu un traitement adjuvant de radiothérapie d'une dose endo-vaginale de 25-30 Gy et d'une dose externe de 35-40 Gy.

À cinq ans, un meilleur indice cumulatif de survie corrigée a été observé chez les patientes assignées au traitement d'OPC et à la chirurgie (99,3 %) ou à la chirurgie et radiothérapie (93,5 %) comparativement aux patientes assignées à la chirurgie seule (88,6 %) ou à la chirurgie et radiothérapie seules (75,0 %) ($p = 0,01$). Les patientes assignées au traitement d'OPC combiné au tamoxifène ont également présenté une meilleure survie corrigée à cinq ans que les patientes assignées à la chirurgie et radiothérapie seules ($p = 0,01$).

Tableau 12 : Résumé des résultats d'hormonothérapie

Étude (Suivi méd.)	Stade ¹	Traitements adjuvants	Survie globale	Survie sans maladie	Survie spécifique du cancer	Récidive totale
von Minckwitz [43] (56 mois)	I-II	MPA (n = 133)	66,1 % vs	p = 0,8	----	9,7 % vs 8,3 % vs 11,2%
		Tam (n = 121)	70,2 % vs			
		Obs (n = 134)	66,5 % p = 0,7			
COSA-NZ- UK [44] (5,4 ans ²)	I-III à risque élevé	MPA (n = 505)	À 5 ans : 74,5 % vs 72 % p = NS	À 5 ans : 83,5 % vs 78 % p = NS	----	16 % vs 22 %
		Obs (n = 507)				
De Palo [45] (84 mois)	I	MPA + Tx (n = 348)	----	----	----	R1 : 5,4 % vs 4,2 % p = 0,72
		Tx (n = 370)				R2 : 12 % vs 8 % p = 0,18
						R3 : 18,2 % vs 33,4 % p = NS
Urbański [46] (5 ans)	I-III	HPC (n = 100)	À 5 ans : 97,0 % vs 68,6 % p < 0,001	----	HR = 10,28 [2,35-44,93] p = 0,002	7 % vs 23 % p < 0,001
		Obs (n = 105)				
Vishnevsky [47] (5 ans ³)	I-III	OPC ± Rx (n = 277)	corrigée à 5 ans - Rx : 99,3 % vs 88,6 % + Rx : 93,5 % vs 75,0 % p = 0,01	----	----	----
		Obs ± Rx (n = 263)				

Les rapports de risque instantané (HR) sont indiqués avec leurs intervalles de confiance à 95 %. Les résultats en gras sont statistiquement significatifs. ¹Tel que spécifié par les auteurs; ²suivi moyen; ³suivi minimal.

HPC : hydroxyprogestérone carpoate; méd : médian; MPA : médroxyprogestérone acétate; NS : non statistiquement significatif; Obs : observation; OPC : oxyprogestérone carpoate; Rx : radiothérapie; Tam : tamoxifène; Tx : traitement adjuvant déterminé en fonction du risque de maladie (R1-R3); ---- : données non disponibles.

4.1.8. Carcinosarcomes

4.1.8.1 Études de phase III

Reed et al. ont publié en 2008 les résultats d'une étude randomisée de phase III du *Gynaecological Cancer Group* de l'EORTC visant à évaluer l'efficacité d'un traitement adjuvant de radiothérapie pelvienne chez les patientes présentant un sarcome utérin de stade I ou II, incluant les léiomyosarcomes, les carcinosarcomes et les sarcomes du stroma endométrial (données probantes de niveau I) [50]. L'objectif primaire de l'étude était d'évaluer le taux de récurrence pelvienne, et les objectifs secondaires concernaient la survie globale et sans maladie, de même que l'innocuité.

Entre juillet 1988 et juillet 2001, 224 patientes ont été recrutées et aléatoirement assignées au traitement de radiothérapie pelvienne (n = 112) ou à l'observation (n = 112). De ce nombre, 41,1 % présentaient un carcinosarcome, 44,2 %, un léiomyosarcome et 13,4 %, un sarcome du stroma endométrial. Les patientes devaient avoir bénéficié d'une hystérectomie abdominale totale et d'une salpingo-ovariectomie; la biopsie des ganglions était recommandée. Le traitement de radiothérapie pelvienne devait idéalement être commencé dans un délai de huit semaines suivant la chirurgie, et a consisté en une dose totale de 50,4 Gy administrée en 28 fractions de 1,8 Gy, durant cinq à six semaines.

Au total, 93 % des patientes assignées à la radiothérapie ont reçu la dose planifiée, et deux patientes assignées à l'observation ont reçu une radiothérapie pelvienne.

Après un suivi médian de 6,8 ans, la proportion de patientes ayant présenté une récurrence de leur maladie a été de 47 % dans le groupe radiothérapie et de 50 % dans le groupe observation. Plus spécifiquement, le taux de récurrence locale a été de 22 % dans le groupe radiothérapie comparativement à 40 % dans le groupe observation ($p = 0,004$) et le taux de récurrence à distance a été de 46 % et de 32 %, respectivement. L'incidence cumulative de récurrence locorégionale a été évaluée à 18,8 % dans le groupe radiothérapie contre 35,9 % dans le groupe observation ($p = 0,001$), et l'incidence cumulative de métastases à distance a été de 45,3 % et de 33,6 %, respectivement ($p = 0,26$). Une survie médiane sans maladie de 6,2 ans dans le groupe radiothérapie et de 4,9 ans dans le groupe observation a été rapportée (HR = 1,19 [IC 95 % : 0,82-1,72]; $p = 0,35$); à trois ans, la survie sans maladie a été évaluée à 57,7 % dans le groupe radiothérapie et à 51,9 % dans le groupe observation. La survie globale médiane a été évaluée à 8,5 ans dans le groupe radiothérapie et à 6,8 ans dans le groupe observation (HR = 1,02 [IC 95 % : 0,68-1,53]; $p = 0,92$).

Des analyses de sous-groupes ont été effectuées en fonction du type cellulaire. Les auteurs ne mentionnent pas si ces analyses étaient planifiées; toutefois, lors de la randomisation, une stratification en fonction du type cellulaire avait été effectuée. Spécifiquement chez les patientes présentant un carcinosarcome ($n = 91$), le taux de récurrence locale et à distance a été respectivement de 24 % et de 35 % dans le groupe radiothérapie, et de 47 % et de 29 % dans le groupe observation. La différence de survie globale en faveur du traitement de radiothérapie n'est pas statistiquement significative (HR = 1,58 [IC 95 % : 0,83-3,01]). Aucune toxicité sérieuse n'a été rapportée, et aucun décès n'a été attribué au traitement. Par ailleurs, 24 % des patientes ont rapporté éprouver des symptômes transitoires lors du traitement de radiothérapie, et trois patientes ont rapporté des problèmes gastro-intestinaux sérieux et tardifs à la suite de ce traitement, dont deux ont nécessité une chirurgie.

Wolfson et al. ont publié en 2007 les résultats d'une étude de phase III randomisée visant à comparer un traitement adjuvant de radiothérapie abdominopelvienne à une combinaison de chimiothérapie à base de cisplatine, d'ifosfamide et de mesna, chez des patientes présentant un carcinosarcome de l'utérus de stades I à IV (données probantes de niveau I) [51]. Les objectifs de l'étude étaient d'évaluer la survie globale, l'incidence de récurrences et l'innocuité.

Entre décembre 1993 et mars 2005, 206 patientes ont été recrutées et aléatoirement assignées au traitement de radiothérapie abdominopelvienne ($n = 105$) ou à la combinaison de chimiothérapie ($n = 101$). De ce nombre, 31 % présentaient une tumeur de stade I, 13 %, une tumeur de stade II, 45 %, une tumeur de stade III et 12 %, une tumeur de stade IV. Les patientes devaient avoir bénéficié d'une hystérectomie abdominale totale, d'une salpingo-ovariectomie bilatérale et d'une résection maximale de toute maladie intra-abdominale ou pelvienne macroscopique, incluant les ganglions pelviens et para-aortiques atteints, laissant une maladie résiduelle maximale de 1 cm. Le traitement adjuvant devait être commencé dans un délai de huit semaines suivant la chirurgie. Le traitement de radiothérapie abdominopelvienne a consisté en une dose totale de 30 Gy administrée en fractions de 1 Gy deux fois par jour ou de 1,5 Gy une fois par jour. Un surdosage additionnel d'une dose totale de 19,8-20 Gy a également été administré dans la région pelvienne. Le traitement de chimiothérapie a consisté en des doses quotidiennes de 20 mg/m² de cisplatine aux jours 1 à 4, de 1,5 mg/m² d'ifosfamide aux jours 1 à 4, de 120 mg/m² de mesna au jour 1 et de 1,5 mg/m² de mesna aux jours 1 à 4 d'un cycle de 21 jours, pour trois cycles. Sept patientes du groupe radiothérapie et deux patientes du groupe chimiothérapie n'ont pas reçu le traitement planifié. Par ailleurs, 85 % des patientes assignées à la chimiothérapie ont complété les trois cycles.

Après un suivi médian de 5,3 ans, l'incidence cumulative de récurrence à cinq ans a été évaluée à 58 % dans le groupe radiothérapie et à 52 % dans le groupe chimiothérapie (HR = 0,79 [IC 95 % : 0,53-1,18]; $p = 0,25$). La survie globale à cinq ans a été évaluée à 35 % et à 45 %, respectivement (HR = 0,71 [IC 95 % : 0,48-1,05]; $p = 0,09$). Au total, 60 patientes du groupe radiothérapie et 52 patientes du groupe chimiothérapie ont présenté une récurrence de leur cancer. Les principaux sites de première récurrence sont présentés au tableau 13. Le délai médian jusqu'au décès à la suite d'une récurrence a été de quatre mois et 25 % des patientes ayant présenté une récurrence ont survécu plus d'un an après cette récurrence.

Tableau 13. Fréquence d'apparition de la première récurrence par site [51]

Site de récurrence	Groupe radiothérapie	Groupe chimiothérapie
Vagin	3,8 %	9,9 %
Pelvis	13,3 %	13,8 %
Abdomen	27,6 %	18,8 %
Sites à distance	25,7 %	23,8 %

Chez les patientes assignées à la chimiothérapie, davantage d'anémie de grade 3 ou 4 (11 patientes contre une; $p < 0,01$) et de neuropathie de grade 3 ou 4 (neuf patientes contre zéro; $p < 0,01$) ont été observées. Au contraire, davantage de toxicités gastro-intestinales de grade 2, 3 ou 4 ont été observées dans le groupe radiothérapie (10 patientes contre zéro; $p < 0,001$). Trois décès ont été associés au traitement, deux dans le groupe radiothérapie (hépatites causées par la radiation) et un dans le groupe chimiothérapie (infection sanguine systémique originaire du site de trocart et compliquée par une neutropénie).

4.1.9. Méta-analyses

4.1.9.1 Radiothérapie

Johnson et Cornes ont publié en 2007 une méta-analyse visant à déterminer l'effet d'un traitement adjuvant de radiothérapie pelvienne pour différents grades de cancer de l'endomètre précoce (stades I et II) (données probantes de niveau I) [30]. Une revue de la littérature effectuée jusqu'en mars 2005 a permis de recenser cinq études randomisées, qui ne présentaient pas d'hétérogénéité statistiquement significative ($I^2 < 25\%$). Les principaux résultats de cette méta-analyse sont présentés au tableau 14.

Tableau 14. Synthèse des résultats d'efficacité d'un traitement adjuvant de radiothérapie [30]

Résultat clinique	Groupe de risque	N (études)	N (patientes)	Rapport ¹ [IC 95 %]	Différence absolue
Survie globale	Faible ou faible-intermédiaire	4	1 524	OR = 0,71 [0,52-0,96] p = 0,03	1 décès supplémentaire pour 30 patientes
Survie sans maladie	Intermédiaire-élevé	2	557	OR = 0,85 [0,59-1,24] p = 0,41	----
	Élevé	3	350	OR = 1,76 [1,07-2,89] p = 0,03	----
Risque de décès par cancer	Élevé	2	----	OR = 0,59 [0,30-1,17]	-10 %
Récidive pelvienne	Tous	4	1 864	OR = 0,27 [0,16-0,44] p < 0,00001	----
Métastases à distance	Tous	5	1 868	OR = 1,58 [1,07-1,35] p = 0,02	----

¹ Pour les données de survie globale et sans maladie, un rapport > 1 est en faveur du traitement de radiothérapie, alors que pour les données de décès par cancer, de récidive pelvienne et de métastases à distance, un rapport < 1 est en faveur du traitement de radiothérapie.

OR : rapport de cotes (*odds ratio*); ---- : données non disponibles.

Kong *et al.* ont publié en 2007 une méta-analyse de la collaboration Cochrane visant à évaluer l'efficacité d'un traitement adjuvant de radiothérapie chez des patientes présentant un cancer de l'endomètre de stade I (données probantes de niveau I) [31]. La revue de la littérature a permis de recenser quatre essais randomisés comparant la chirurgie combinée à un traitement de radiothérapie pelvienne et la chirurgie seule, totalisant 1 770 patientes [17, 18, 80, 81]. Lors de la méta-analyse, aucune différence concernant le taux de décès de toute cause n'a été observée entre les patientes assignées au traitement adjuvant de radiothérapie et celles assignées à la chirurgie seule (risque relatif [RR] en faveur de la chirurgie seule = 1,01 [IC 95 % : 0,71-1,43]; p = 0,97; hétérogénéité : $I^2 = 49,1\%$, p = 0,12). Le traitement de radiothérapie a permis de réduire l'incidence de récidive locorégionale (RR = 0,28 [IC 95 % : 0,17-0,44]; p < 0,00001; hétérogénéité : $I^2 = 0\%$, p = 0,81), ce qui correspond à une réduction absolue du risque de récidive de 6 %. Aucune différence dans la fréquence de récidive à distance n'a été observée entre les deux groupes (RR = 1,28 [IC 95 % : 0,89-1,83]; p = 0,18; hétérogénéité : $I^2 = 0\%$, p = 0,45). Une méta-analyse effectuée pour trois des quatre études (n = 1 646) pour lesquelles des données de mortalité causée par le cancer de l'endomètre étaient disponibles a révélé un RR de 1,22 [IC 95 % : 0,88-1,68] (p = 0,23; hétérogénéité : $I^2 = 0\%$, p = 0,57).

Des analyses de sous-groupes ont également été effectuées en fonction de la présence ou non de facteurs de risque (stade IC ou grade 3), de même que chez les patientes ayant eu une lymphadénectomie pelvienne et para-aortique. Les résultats de ces analyses de sous-groupes sont présentés au tableau 15.

Tableau 15. Analyses de sous-groupes [31]

Sous-groupe	N (études)	N (patientes)	RR ¹ décès de toute cause [IC 95 %]	RR ¹ décès spécifique du cancer [IC 95 %]	RR ¹ récurrences totales [IC 95 %]
Aucun facteur de risque	2 [17, 80]	517	1,49 [0,56-3,95] p = 0,42	2,64 [1,05-6,66] p = 0,04	----
Au moins un facteur de risque	3 [17, 18, 80]	784	1,00 [0,80-1,26] p = 0,98	0,88 [0,62-1,24] p = 0,45	----
Au moins deux facteurs de risque	2 [17, 80]	227	0,76 [0,49-1,19] p = 0,24	0,65 [0,38-1,14] p = 0,13	----
Lymphadénectomie	2 [17, 81]	515	0,72 [0,26-1,97] p = 0,52	----	0,47 [0,28-0,77] p = 0,003

¹ Un rapport < 1 est en faveur du traitement de radiothérapie.

RR : risque relatif; ---- : données non disponibles.

Kong *et al.* ont publié en 2012 la mise à jour de la méta-analyse de la collaboration Cochrane initialement publiée en 2007 [32]. Lors de cette mise à jour, huit études totalisant 4 273 patientes ont été recensées [15-18, 24, 26, 80, 81]. Les résultats relatifs au traitement adjuvant de radiothérapie externe sont présentés au tableau 16.

Tableau 16. Synthèse des résultats d'efficacité d'un traitement adjuvant de radiothérapie externe [32]

Résultat clinique	Groupe de risque	N (études)	N (patientes)	Rapport ¹ [IC 95 %]
Survie globale	Tous	5 [15-18, 24]	2 965	HR = 0,99 [0,82-1,20]
		7 [15-18, 24, 80, 81]	3 628	RR = 0,98 [0,83-1,15]
	Faible	1 [17]		RR = 1,03 [0,51-2,08]
	Intermédiaire	5 [15-18, 24]	2 560	HR = 1,05 [0,85-1,31]
		7 [15-18, 24, 80, 81]	2 944	RR = 0,98 [0,82-1,18]
	Élevé	2	334	HR = 0,91 [0,60-1,39]
		3 [16, 17, 80]	429	RR = 0,88 [0,63-1,22]
	Lymphadénectomie	3 [16, 17, 81]	781	RR = 0,87 [0,51-1,47]
Survie spécifique du cancer	Tous	5 [15-18, 24]	2 965	HR = 0,96 [0,72-1,28]
		7 [15-18, 24, 80, 81]	3 628	RR = 1,02 [0,81-1,29]
	Faible	2 [17, 80]	517	RR = 2,64 [1,05-6,66]
	Intermédiaire	5	2 560	HR = 1,03 [0,70-1,51]
		6	2 821	RR = 1,08 [0,77-1,51]
	Élevé	2	334	HR = 0,84 [0,51-1,40]
		3 [16, 17, 80]	429	RR = 0,80 [0,54-1,18]
Récidive locorégionale	Tous	5 [15-18, 24]	2 965	HR = 0,36 [0,25-0,52]
		7 [15-18, 24, 80, 81]	3 628	RR = 0,33 [0,23-0,47]
Récidive à distance	Tous	3 [15, 17, 24]	1 346	HR = 0,71 [0,46-1,09]
		7 [15-18, 24, 80, 81]	3 628	RR = 1,03 [0,77-1,38]
Toxicités aiguës sévères	Tous	2	1 328	RR = 4,68 [1,35-16,16]
Toxicités tardives sévères	Tous	6	3 501	RR = 2,58 [1,61-4,11]

¹ Un rapport < 1 est en faveur du traitement de radiothérapie. RR : risque relatif (données dichotomiques); HR : rapport de risque instantané (données dépendantes du temps).

4.1.9.2 Chimiothérapie

Johnson *et al.* ont publié en 2011 une méta-analyse visant à évaluer l'efficacité d'une chimiothérapie adjuvante dans le traitement du cancer de l'endomètre, en complément de la radiothérapie adjuvante ou en remplacement de celle-ci (données probantes de niveau I) [10]. Une revue de la littérature effectuée jusqu'en août 2010 a permis de recenser neuf études randomisées, parmi lesquelles cinq ont étudié l'effet de l'ajout d'un traitement de chimiothérapie à la suite de la chirurgie et de la radiothérapie

[34-36], et quatre ont comparé une combinaison de chimiothérapie à base de platine à un traitement adjuvant de radiothérapie [39-42, 51]. Plus particulièrement, une étude a porté sur les carcinosarcomes [51], deux études ont utilisé un traitement de chimiothérapie qui n'est plus utilisé dans la pratique conventionnelle [35, 36], et deux études ont ajouté la radiothérapie abdominale à la radiothérapie pelvienne [40, 51]. Les principaux résultats de cette méta-analyse sont présentés au tableau 17.

Tableau 17. Synthèse des résultats d'efficacité d'un traitement adjuvant de chimiothérapie [10]

Comparaison/études	Résultat clinique	N (études)	N (patientes)	Rapport ¹ [IC 95 %]	Différence absolue
Chimiothérapie (avec ou sans radiothérapie) contre radiothérapie					
Toutes les études	Survie globale	6 [34, 39-41, 51]	----	HR = 0,74 [0,62-0,89] p = 0,0009	----
	Survie globale à 5 ans	8 [34-36, 39-41, 51]	2 197	RR = 0,88 [0,79-0,99] p = 0,03	-3 % p = 0,08
	Survie sans maladie	7 [34, 39-41, 51]	----	HR = 0,75 [0,64-0,89] p = 0,0009	----
	Récidive à distance	7 [27, 30, 31, 33-35, 44]	2 198	RR = 0,79 [0,68-0,92] p = 0,002	-5 % p = 0,005
Exclusion des cas de carcinosarcomes	Survie globale	5 [34, 39-41]	----	HR = 0,74 [0,62-0,89] p = 0,001	----
	Survie globale à 5 ans	7 [34-36, 39-41]	1 991	RR = 0,89 [0,78-1,02] p = 0,09	----
	Récidive à distance	6 [34-36, 39-41]	1 992	RR = 0,79 [0,67-0,94] p = 0,006	----
Cas de carcinomes séreux/à cellules claires seulement	Survie globale	2 [34, 40]	----	HR = 0,98 [0,68-1,40] p = 0,9	----
	Survie sans maladie	2 [34, 40]	----	HR = 0,84 [0,57-1,23] p = 0,4	----
Études utilisant une chimiothérapie conventionnelle seulement	Survie globale à 5 ans	6 [34, 39-41, 51]	1 860	RR = 0,85 [0,76-0,96] p = 0,01	-4 % p = 0,02
Chimiothérapie + radiothérapie contre radiothérapie					
Toutes les études	Survie globale	2 [34]	----	HR = 0,68 [0,45-1,02] p = 0,06	----
	Survie globale à 5 ans	4 [34-36]	871	RR = 0,94 [0,72-1,22] p = 0,6	-2 % p = 0,4
	Survie sans maladie	3 [34]	----	HR = 0,63 [0,44-0,89] p = 0,01	----
	Récidive pelvienne	2 [34, 35]	690	RR = 0,48 [0,20-1,18] p = 0,1	----
	Récidive totale	4 [34-36]	869	RR = 0,64 [0,49-0,84] p = 0,001	----
Chimiothérapie contre radiothérapie					
Toutes les études	Survie globale	4 [39-41, 51]	----	HR = 0,76 [0,62-0,92] p = 0,005	----
	Survie globale à 5 ans	4 [39-41, 51]	1 326	RR = 0,87 [0,76-0,99] p = 0,03	-4 % p = 0,2
	Survie sans maladie	4 [39-41, 51]	----	HR = 0,80 [0,66-0,97] p = 0,02	----
	Récidive pelvienne	4 [39-41, 51]	1 327	RR = 1,28 [0,97-1,68] p = 0,08	----
	Récidive totale	4 [39-41, 51]	1 327	RR = 0,95 [0,83-1,08] p = 0,4	----

¹ Un rapport < 1 est en faveur du traitement de chimiothérapie. RR : risque relatif (données dichotomiques); HR : rapport de risque instantané (données dépendantes du temps); ---- : données non disponibles.

4.1.9.3 Hormonothérapie

Martin-Hirsch *et al.* ont publié en 1996 une méta-analyse des essais cliniques randomisés évaluant l'efficacité d'un traitement adjuvant de progestatifs chez des patientes présentant un cancer de l'endomètre (données probantes de niveau I) [48]. La revue de littérature a été effectuée jusqu'en janvier 1995, et six essais cliniques randomisés ont été répertoriés [45, 46, 82-85]. Les thérapies hormonales utilisées étaient le HPC ou le MPA. Dans trois études, seulement les patientes présentant un cancer de stade I étaient recrutées [45, 82, 84], alors que les autres études incluaient également des patientes avec une maladie plus sévère [46, 83, 85]. Une seule publication a décrit spécifiquement la méthode de randomisation [83] et deux études ont utilisé une randomisation centralisée [45, 82]. Ces trois études ont été considérées comme réellement randomisées par les auteurs et ont fait l'objet de méta-analyses spécifiques, dénommées ultérieurement « méta-analyse M1 ».

Les six études recensées ont répertorié les décès. L'étude d'Urbanski *et al.* a été la seule à démontrer un avantage fortement significatif du traitement hormonal sur la survie, avec un rapport de cotes (OR) de 0,07 (IC 95 % : 0,01-0,24). L'analyse des facteurs de risque des patientes recrutées a révélé un déséquilibre en faveur du groupe assigné au traitement [46]. L'hétérogénéité des études incluses dans la méta-analyse était élevée lorsque l'étude d'Urbanski était considérée ($p = 0,001$), mais était beaucoup moindre si elle était exclue ($p = 0,41$). La méta-analyse M1 (OR = 1,25 [IC 95 % : 0,95-1,65]) ou des études ayant effectué une analyse en intention de traiter (OR = 1,16 [IC 95 % : 0,84-1,58]) n'a pas révélé d'effet statistiquement significatif de la thérapie hormonale sur la survie. Quatre études ont fourni des données sur l'incidence de décès causé par le cancer de l'endomètre [45, 83-85]. Une augmentation non significative du risque de décès chez les patientes assignées au traitement hormonal a été observée lors de la méta-analyse M1 (OR = 1,38 [IC 95 % : 0,89-2,15]; $p = 0,69$) ou incluant toutes les études (OR = 1,11 [IC 95 % : 0,83-1,47]; $p = 0,58$). Enfin, quatre études ont rapporté des données sur les décès de toute autre cause [45, 83-85], et aucune différence n'a été démontrée entre les deux groupes avec la méta-analyse (OR = 1,26 [IC 95 % : 0,96-1,7]).

Martin-Hirsch *et al.* ont publié en 2011 la mise à jour d'une méta-analyse de la collaboration Cochrane, initialement publiée en 2000, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité d'un traitement adjuvant de progestatifs (MPA ou HPC) chez des patientes présentant un cancer de l'endomètre (données probantes de niveau I) [49]. Une revue de la littérature publiée entre 1966 et avril 2009 a permis de répertorier 7 essais randomisés totalisant 4 556 patientes [45, 46, 82-85]. Tout comme dans la méta-analyse de 1996, une forte hétérogénéité était constatée lorsque l'étude d'Urbanski *et al.* était considérée ($I^2 = 79\%$), mais celle-ci était considérablement réduite lorsque cette étude n'était pas considérée dans les analyses de sensibilité ($I^2 = 7\%$). Le tableau 18 résume les principaux résultats issus de cette méta-analyse.

Tableau 18. Synthèse des résultats d'efficacité d'un traitement adjuvant de progestatifs [49]

Résultat clinique	Temps de mesure	Nombre d'études	Nombre de patientes	Rapport ¹ [IC 95 %]
Survie globale	En continu	1 [83]	346	HR = 1,09 [0,70-1,72]
Décès de toute cause	À 4 ans	1 [82]	570	RR = 1,63 [1,00-2,67] p = 0,05
	À 5 ans	5 [46, 82-85]	2 682	RR = 0,86 [0,56-1,32]
	Analyse de sensibilité	4 [82-85]	2 477	RR = 1,00 [0,85-1,18]
	À 7 ans	1 [45]	718	RR = 1,15 [0,75-1,17]
Décès du cancer de l'endomètre	À 5 ans	1 [84]	35	RR = 1,89 [0,19-18,97]
	À 7 ans	1 [45]	718	RR = 1,48 [0,82-2,66]
Décès non lié au cancer	À 7 ans	1 [45]	718	RR = 0,99 [0,47-2,07]
Décès d'une maladie cardio-vasculaire	À 2 ans	1 [85]	1 084	RR = 3,52 [0,99-12,55] p = 0,05
	À 4 ans	1 [85]	1 084	RR = 1,03 [0,49-2,18]
	À 7 ans	1 [45]	718	RR = 0,83 [0,83-2,20]
Survie sans maladie	En continu	1 [44]	895	HR = 0,71 [0,52-0,97]
Récidive	À 5 ans	1 [44]	1 012	RR = 0,74 [0,58-0,96]
	À 7 ans	1 [45]	718	RR = 1,34 [0,79-2,27]
Effets indésirables	-	1 [85]	1 084	RR = 1,12 [0,88-1,42]

¹ Un rapport < 1 est en faveur du traitement hormonal. RR : risque relatif (données dichotomiques); HR : rapport de risque instantané (données dépendantes du temps).

4.2. Résultats de la revue des recommandations pour la pratique clinique

4.2.1. Guides de pratique clinique

4.2.1.1 European Society for Medical Oncology

L'ESMO a publié en septembre 2011 un guide de pratique clinique sur le diagnostic, le traitement et le suivi du cancer de l'endomètre [2]. Il y est mentionné qu'il existe actuellement une grande incertitude concernant le traitement adjuvant optimal pour le cancer de l'endomètre localisé. Une étude randomisée ayant comparé la curiethérapie vaginale à l'observation pour le traitement des cancers de stade IA de grades 1-2 a démontré un taux de récurrence, une survie globale et des toxicités similaires dans les deux groupes [26]. Il a également été démontré que la radiothérapie pelvienne réduisait le taux de récurrence locorégionale chez les patientes présentant un cancer de risque intermédiaire, sans toutefois améliorer la survie globale ou spécifique du cancer [16-18]. La comparaison de la radiothérapie pelvienne et de la curiethérapie vaginale chez cette population n'a révélé aucune différence de survie globale ou sans progression [24]. La qualité de vie était toutefois meilleure chez les patientes ayant reçu une curiethérapie.

Une chimiothérapie à base de platine peut être considérée chez les patientes présentant un cancer de stade I de grade 3 et des facteurs de mauvais pronostic (âge avancé, envahissement de l'espace lymphovasculaire, large volume tumoral) et chez les patientes présentant un cancer de stade II ou III (recommandation de grade B). Deux études randomisées ont évalué l'utilisation d'un traitement de chimiothérapie et de radiothérapie séquentielles comparativement à un traitement de radiothérapie seule. Le traitement combiné était associé à une diminution de 36 % du risque de récurrence ou de décès (HR = 0,64 [IC 95 % : 0,35-0,88]; p = 0,01) [34].

Les preuves scientifiques actuellement disponibles ne soutiennent pas l'utilisation de progestatifs dans le traitement adjuvant du cancer de l'endomètre (recommandation de grade A). Le tableau 19 présente les recommandations de l'ESMO en fonction des différents stades de la maladie.

Tableau 19. Synthèse des recommandations de l'ESMO concernant le traitement adjuvant [2]

Stade	Traitement
Stade IA grades 1-2	Observation
Stade IA grade 3 Stade IB grades 1-2	Observation ou curiethérapie vaginale Si présence de facteurs de mauvais pronostic, une radiothérapie pelvienne et/ou une chimiothérapie concomitante pourraient être considérées
Stade IB grade 3	Radiothérapie pelvienne Si présence de facteurs de mauvais pronostic, une combinaison de radiothérapie et de chimiothérapie pourrait être considérée
Stade II	Radiothérapie pelvienne et curiethérapie vaginale Si tumeur de grades 1-2, envahissement myométrial < 50 %, envahissement lympho-vasculaire négatif et stadification chirurgicale complète : curiethérapie seule Si présence de facteurs de mauvais pronostic : chimiothérapie ± radiothérapie
Stades III-IV	Chimiothérapie Si ganglions positifs : radiothérapie séquentielle

4.2.1.2 Alberta Health Services

L'*Alberta Health Services* a révisé en août 2011 son guide de pratique clinique sur le cancer de l'endomètre, initialement développé en novembre 2009 [71]. Pour les adénocarcinomes avec une stadification chirurgicale complète, les traitements recommandés sont :

- Stade IA : le traitement peut varier en fonction de la présence de facteurs de risque, incluant l'envahissement lymphovasculaire, la taille de la tumeur, l'atteinte glandulaire cervicale et l'âge > 65 ans :
 - o Grade 1 : observation;
 - o Grade 2 : observation ou radiothérapie pelvienne si la patiente présente un envahissement lymphovasculaire;
 - o Grade 3 : si présence de facteurs de risque, curiethérapie vaginale ou considérer le recrutement dans l'étude PORTEC-3/EN.7 si envahissement lymphovasculaire;
- Stade IB :
 - o Grades 1 et 2 : observation ou curiethérapie vaginale;
 - o Grade 3 : curiethérapie vaginale ± radiation pelvienne ou considérer le recrutement dans l'étude PORTEC-3/EN.7;
- Stade II :
 - o Grade 1 : observation si une hystérectomie radicale, une salpingo-oophorectomie et une lymphadénectomie ont été pratiquées, radiothérapie pelvienne et curiethérapie vaginale dans les autres cas, ou considérer le recrutement dans l'étude PORTEC-3/EN.7;
 - o Grades 2 et 3 : radiothérapie pelvienne et curiethérapie vaginale ou considérer le recrutement dans l'étude PORTEC-3/EN.7;
- Stade III :
 - o IIIA-B : chimiothérapie ± radiothérapie ± thérapie hormonale, ou radiothérapie adjuvante ± chimiothérapie ± thérapie hormonale, ou radiothérapie pelvienne ± curiethérapie vaginale, ou considérer le recrutement dans l'étude PORTEC-3/EN.7;
 - o IIIC1 et C2 : chimiothérapie ± radiothérapie externe ± curiethérapie vaginale ± thérapie hormonale, ou considérer le recrutement dans l'étude PORTEC-3/EN.7;
- Stade IV :
 - o IVA : chimiothérapie ± thérapie hormonale ± radiothérapie externe; la participation à des essais cliniques est fortement encouragée;

- IVB : chimiothérapie ± thérapie hormonale ± considération de radiothérapie palliative; la participation à des essais cliniques est fortement encouragée;
- Cytologie positive (absence d'autre maladie extra-utérine) : observation, ou considérer curiethérapie vaginale ou radiothérapie pelvienne ± curiethérapie vaginale ± chimiothérapie si présence d'autres facteurs pronostiques.

Le traitement de chimiothérapie recommandé est de quatre à six cycles de carboplatine (AUC 5) et de paclitaxel (175 mg/m²). En présence d'hypersensibilité au paclitaxel, le docetaxel (75 mg/m²) devrait être considéré. La thérapie hormonale recommandée est la médroxyprogestérone (200-400 mg/jour) ou le Megestrol (160 mg/jour).

Pour les carcinomes séreux et à cellules claires avec une stadification chirurgicale complète, les traitements recommandés sont :

- Stade IA : observation si absence d'envahissement myométrial, ou chimiothérapie ± curiethérapie vaginale si présence d'envahissement myométrial, ou considérer le recrutement dans l'étude PORTEC-3/EN.7;
- Stades IB, II, III et IV (adéquatement réséqué) : chimiothérapie ± radiothérapie, ou considérer le recrutement dans l'étude PORTEC-3/EN.7.

Le traitement de chimiothérapie recommandé est de quatre à six cycles de carboplatine (AUC 5) et de paclitaxel (175 mg/m²). En présence d'hypersensibilité au paclitaxel, le docetaxel (75 mg/m²) devrait être considéré.

Pour les patientes qui n'ont pu bénéficier d'une stadification chirurgicale complète, une tomodensitométrie thoracique, de l'abdomen et du pelvis est recommandée. La ré-opération de la patiente devrait également être considérée. Chez ces patientes, les traitements adjuvants recommandés sont :

- Stade IB :
 - Grades 1-2 : curiethérapie vaginale ± radiothérapie pelvienne si l'imagerie est négative, ou stadification chirurgicale si l'imagerie est positive;
 - Grade 3 : radiothérapie pelvienne et curiethérapie vaginale ± radiothérapie para-aortique et possibilité d'ajouter une chimiothérapie si l'imagerie est négative, ou stadification chirurgicale et radiothérapie pelvienne ± curiethérapie vaginale si l'imagerie est positive, ou considérer le recrutement dans l'étude PORTEC-3/EN.7 si envahissement lymphovasculaire;
- Stade II : radiothérapie pelvienne et curiethérapie vaginale ± radiothérapie para-aortique et possibilité d'ajouter une chimiothérapie si l'imagerie est négative, ou radiothérapie pelvienne ± curiethérapie vaginale ± chimiothérapie si l'imagerie est positive, ou considérer le recrutement dans l'étude PORTEC-3/EN.7.

4.2.1.3 British Columbia Cancer Agency

La BCCA a mis à jour en juillet 2011 ses lignes directrices pour la prise en charge du cancer de l'endomètre [72]. Chez les patientes avec une stadification chirurgicale complète basée sur la classification FIGO de 2009, de même que chez les patientes présentant un carcinome séreux ou à cellules claires, les traitements adjuvants de radiothérapie recommandés sont :

- Stade IA de grades 1-2 : observation;
- Stades IA de grade 3 et IB de grades 1-2 : curiethérapie vaginale;

- Stade II : radiothérapie pelvienne inférieure et curiethérapie vaginale;
- Stades IB de grade 3 et IIIA-B : radiothérapie pelvienne et curiethérapie vaginale;
- Stade IIIA – cytologie seule : traitement sélectionné sur la base de l'extension de la maladie utérine;
- Stade IIIC : considération de radiothérapie pelvienne $\pm$ para-aortique à la suite d'une référence pour un traitement de chimiothérapie.

Chez les patientes n'ayant pas bénéficié d'une stadification chirurgicale complète, les traitements adjuvants de radiothérapie recommandés sont :

- Stade IA de grades 1-2 : observation;
- Stades IA de grade 3 et IB grades 1-2 : curiethérapie vaginale;
- Stades IB de grade 3, II et IIIA-B : radiothérapie pelvienne et curiethérapie vaginale;
- Stade IIIC : radiothérapie pelvienne et curiethérapie vaginale $\pm$ radiothérapie para-aortique;
- Envahissement lymphovasculaire : radiothérapie pelvienne et curiethérapie vaginale.

La BCCA recommande également de considérer un traitement adjuvant de chimiothérapie pour les cancers endométrioides de stades IB de grade 3, II de grade 3, IIIA de grades 2-3, IIIB, IIIC, IVA et IVB. Un traitement adjuvant de chimiothérapie est également recommandé pour les cancers séreux et les carcinosarcomes de tous stades à l'exception du stade IA sans envahissement myométrial, et pour les carcinomes à cellules claires de tous stades à l'exception du stade IA. Le protocole de chimiothérapie recommandé est la combinaison carboplatine-paclitaxel, sur la base de la supériorité démontrée des combinaisons taxane-platine comparativement aux combinaisons platine-anthracycline et d'une plus faible toxicité comparativement à la combinaison cisplatine-adriamycine-paclitaxel.

4.2.1.4 Institut national du cancer

L'Institut national du cancer, en partenariat avec la Société française d'oncologie gynécologique, a publié en novembre 2010 des recommandations professionnelles sur le traitement du cancer de l'endomètre [73]. En contexte adjuvant, les recommandations en regard des diverses modalités thérapeutiques sont les suivantes :

Radiothérapie

- Une irradiation de la tumeur peut être réalisée par radiothérapie externe ou par curiethérapie.
- La radiothérapie externe est réalisée suivant des modalités conformationnelles, avec des photons de très haute énergie (au moins égale à 10 MV). Le volume d'irradiation dépend de l'extension tumorale; il se limite au pelvis en l'absence d'atteinte ganglionnaire, alors qu'en présence d'atteinte ganglionnaire lombo-aortique, il inclut la région lombo-aortique. La dose totale est de 45 à 50 Gy, avec cinq fractions hebdomadaires de 1,8 à 2 Gy.
- La curiethérapie vaginale postopératoire est effectuée, de préférence, à haut débit de dose. Une dose de 21 à 24 Gy est délivrée en trois séances de 7 Gy ou en quatre séances de 5 à 6 Gy, calculées à 5 mm d'épaisseur.
- En cas de curiethérapie pulsée ou à bas débit de dose, une dose de 50 Gy est délivrée, calculée à 5 mm d'épaisseur.
- Lorsque la curiethérapie à haut débit de dose est effectuée en complément de la radiothérapie externe, une dose de 10 Gy est délivrée en deux séances de 5 Gy, calculée à 5 mm d'épaisseur. En cas de curiethérapie pulsée ou à bas débit de dose, une dose de 15 Gy est délivrée, calculée à 5 mm d'épaisseur.

Chimiothérapie

- En cas d'indication d'une chimiothérapie, les protocoles utilisés sont :
 - L'association cisplatine (50 mg/m²) – doxorubicine (60 mg/m²) est la plus étudiée, mais compte tenu de sa toxicité hématologique, l'association carboplatine (AUC = 5) – paclitaxel (175 mg/m²) est préférée, notamment pour les patientes fragiles, pour quatre à six cycles.
 - L'association cisplatine – paclitaxel – doxorubicine n'est pas recommandée, compte tenu de sa toxicité hématologique et neurologique.
 - En cas de carcinosarcomes, les associations utilisées sont l'ifosfamide (5 000 mg/m²) – doxorubicine (50 à 70 mg/m²) ou la cisplatine (20 mg/m²) – ifosfamide (1 500 mg/m²) ou la cisplatine (75 mg/m²) – doxorubicine (60 mg/m²). L'association cisplatine (75 mg/m²) – ifosfamide (3 000 mg/m²) – doxorubicine (50 mg/m²) peut également être discutée.
- Si une chimiothérapie adjuvante est proposée, elle doit être administrée avant ou après la radiothérapie, de façon séquentielle. Si la patiente n'est pas en mesure de supporter le traitement séquentiel, la radiothérapie seule sera préférée. L'inclusion dans des essais thérapeutiques doit être privilégiée dans la mesure où il existe peu de données sur la chimiothérapie adjuvante dans le traitement du cancer de l'endomètre.

Hormonothérapie

- L'hormonothérapie adjuvante n'est jamais recommandée.

Le tableau 20 résume les principales recommandations de l'Institut national du cancer en regard du choix du traitement adjuvant en fonction du stade de la maladie.

Tableau 20. Synthèse des recommandations de l'Institut national du cancer concernant le traitement adjuvant [73]

Stade		Traitement recommandé
I	IA de grades 1-2	La curiethérapie adjuvante n'est pas recommandée sauf en cas d'envahissement myométrial, où elle peut être envisagée. La radiothérapie externe n'est pas recommandée. Une chimiothérapie adjuvante n'est pas recommandée.
	IA de grade 3 IB de grades 1-2	Une curiethérapie adjuvante à haut débit de dose est recommandée. La radiothérapie externe n'est pas recommandée. Une chimiothérapie adjuvante n'est pas recommandée.
	IB de grade 3 I présentant des emboles lymphatiques	Une radiothérapie externe pelvienne conformationnelle (45 Gy) adjuvante est recommandée. Une curiethérapie vaginale de surimpression peut être discutée. Une chimiothérapie adjuvante n'est pas recommandée hors essai clinique.
	Carcinomes à cellules claires, carcinomes séreux ou carcinosarcomes	Une radiothérapie externe pelvienne conformationnelle (45 Gy) adjuvante est recommandée. Une chimiothérapie intraveineuse adjuvante séquentielle peut être discutée. Une curiethérapie vaginale de surimpression peut être discutée.
II		Une radiothérapie pelvienne conformationnelle (45 Gy) adjuvante associée à une curiethérapie vaginale à haut débit de dose est recommandée.
	Carcinomes à cellules claires, carcinomes séreux ou carcinosarcomes	Une chimiothérapie intraveineuse adjuvante séquentielle peut être discutée en complément de la radiothérapie.
	Atteinte de gros volume du col de l'utérus	Une radiothérapie préopératoire externe pelvienne conformationnelle (45 Gy) avec ou sans curiethérapie préopératoire (15 Gy) peuvent être discutées.
III	IIIA	En cas d'atteinte isolée de la séreuse, une radiothérapie externe pelvienne conformationnelle (45 Gy) adjuvante associée à une curiethérapie vaginale à haut débit de dose est recommandée. En cas d'atteinte cervicale, une curiethérapie adjuvante à haut débit de dose est recommandée. En cas d'atteinte annexielle, une chimiothérapie adjuvante séquentielle est recommandée.
	IIIB	Une radiothérapie externe pelvienne conformationnelle (45 Gy) suivie d'une curiethérapie utéro-vaginale (15 Gy) est recommandée. Une chimiothérapie intraveineuse concomitante peut être discutée par analogie au cancer du col de l'utérus.
	IIIC1	Une radiothérapie externe pelvienne conformationnelle (45 Gy) suivie d'une curiethérapie vaginale sont recommandées. Une chimiothérapie adjuvante séquentielle peut être discutée.
	IIIC2	Une radiothérapie externe pelvienne et lombo-aortique conformationnelle (45 Gy) suivie d'une surimpression ganglionnaire et d'une curiethérapie utéro-vaginale sont recommandées. Une chimiothérapie séquentielle doit être discutée.
IV	IVA	Une radiothérapie externe pelvienne conformationnelle (45 Gy) suivie d'une curiethérapie est recommandée. Une chimiothérapie intraveineuse concomitante peut être discutée par analogie au cancer du col de l'utérus.

4.2.1.5 Japan Society of Gynecologic Oncology

La *Japan Society of Gynecologic Oncology* a publié en novembre 2010 la mise à jour de ses lignes directrices portant sur le traitement du cancer de l'endomètre [74]. Les recommandations émises sont les suivantes¹ :

- Un traitement adjuvant de radiothérapie pelvienne externe peut être utile pour les patientes présentant de multiples risques de récurrence (recommandation de grade C1).
- Un traitement adjuvant de radiothérapie pelvienne externe n'est pas recommandé pour les patientes sans facteur de risque de récurrence (recommandation de grade D).
- Un traitement de curiethérapie peut être offert pour réduire le taux de récurrence vaginale, toutefois il n'est pas clair si ce traitement permet de prolonger la survie globale (recommandation de grade C1).
- L'irradiation de la région des ganglions para-aortiques peut être considérée, toutefois les preuves scientifiques sont insuffisantes pour démontrer ses bénéfices (recommandation de grade C1).
- Le traitement adjuvant de radiothérapie abdominopelvienne n'est pas clairement bénéfique, et son usage n'est pas recommandé dans la pratique de routine (recommandation de grade C2).
- La radiothérapie adjuvante n'est pas indiquée chez les patientes qui ont reçu un traitement précédent de radiothérapie pelvienne (recommandation de grade A).
- Un traitement adjuvant de radiothérapie peut être considéré chez les patientes présentant une maladie rhumatoïde ou une maladie intestinale inflammatoire concomitante si celles-ci sont considérées comme étant à risque élevé de récurrence. Ces patientes doivent être étroitement surveillées pour l'apparition d'effets indésirables causés par la radiation (recommandation de grade B).
- La chimiothérapie adjuvante est recommandée pour les patientes présentant un risque élevé et une tumeur résiduelle inférieure à 2 cm (recommandation de grade B).
- La chimiothérapie adjuvante peut améliorer le pronostic des patientes de risque intermédiaire (recommandation de grade C1).
- La chimiothérapie adjuvante n'est pas recommandée pour les patientes de faible risque (recommandation de grade D).
- Les protocoles à base d'anthracyclines et de platines sont recommandés (recommandation de grade B).
- Les taxanes peuvent également être utilisées en combinaison avec les anthracyclines et les platines, toutefois les preuves scientifiques sont insuffisantes pour recommander cette combinaison (recommandation de grade C1).
- Un traitement adjuvant de progestatifs de haute dose n'est pas recommandé pour les patientes présentant un faible risque de récurrence (recommandation de grade D).
- Il est avisé d'offrir un traitement adjuvant de chimiothérapie ou de radiothérapie aux patientes présentant un adénocarcinome séreux de stade IB ou II confirmé chirurgicalement (recommandation de grade C1). Les preuves scientifiques sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de routine d'un traitement adjuvant pour les adénocarcinomes à cellules claires.

¹ Recommandation de grade A : intervention fortement recommandée pour les patients éligibles (preuve basée sur des données probantes de niveau I); grade B : intervention recommandée pour les patients éligibles (preuve basée sur des données probantes de niveau II); grade C1 : données insuffisantes pour recommander l'intervention, décision à la discrétion du clinicien (preuve basée sur des données probantes de niveau III); grade C2 : données insuffisantes pour recommander l'intervention dans la pratique de routine; grade D : intervention non recommandée.

- Dans le cas des carcinosarcomes, si un traitement adjuvant de chimiothérapie est offert, les protocoles à base d'ifosfamide, de platines et de paclitaxel sont préférables (recommandation de grade C1).
- La radiothérapie pelvienne peut également être considérée pour le traitement des carcinosarcomes (recommandation de grade C1).

4.2.1.6 Cancer Care Ontario

En octobre 2007, CCO a publié un guide de pratique sur le traitement adjuvant d'hormonothérapie chez des patientes présentant un cancer de l'endomètre de stade I [75]. Sur la base des données provenant de neuf essais randomisés et d'une méta-analyse, l'utilisation d'une thérapie hormonale n'est pas recommandée comme traitement adjuvant de ces patientes. Les preuves scientifiques ne démontrent aucun bénéfice de cette thérapie.

En mars 2006, CCO a publié un guide de pratique sur le traitement adjuvant de radiothérapie chez des patientes présentant un cancer de l'endomètre de stade I [76]. CCO a conclu qu'il y a un manque d'essais randomisés contrôlés bien conçus et consistants en lien avec cette question. Les recommandations émises sont les suivantes :

- Sans considération du stade chirurgical, la radiothérapie externe :
 - o est recommandée pour les patientes présentant un risque élevé de récurrence;
 - o n'est pas recommandée chez les patientes présentant un faible risque de récurrence;
 - o est une option de traitement raisonnable pour les patientes présentant un risque intermédiaire de récurrence.
- Les preuves scientifiques sont insuffisantes pour évaluer l'utilisation de la curiethérapie, seule ou en combinaison avec la radiothérapie externe.
- La stadification chirurgicale complète fournit une information pathologique additionnelle et peut aider à guider les décisions en regard du traitement adjuvant.
- Compte tenu du potentiel de changement substantiel au niveau du grade au moment de la révision pathologique qui peut influencer les décisions en regard de la radiothérapie adjuvante, il pourrait être important pour chaque juridiction d'établir un niveau d'assurance qualité avec des indications spécifiques pour la révision pathologique.

4.2.1.7 American Congress of Obstetricians and Gynecologists

L'*American Congress of Obstetricians and Gynecologists* a publié en août 2005 des lignes directrices sur la prise en charge du cancer de l'endomètre [6]. Il est recommandé que les patientes présentant un cancer de stade I confirmé chirurgicalement soient informées qu'un traitement adjuvant de radiothérapie peut réduire le risque de récurrence locale, mais le coût et la toxicité de ce traitement devraient être balancés en regard de la démonstration que ce traitement n'améliore pas la survie et ne réduit pas l'incidence de métastases à distance.

4.2.2. Revue systématique

Deeks a publié en septembre 2007 une revue systématique sur le traitement local du cancer de l'endomètre [77]. Cinq essais contrôlés randomisés, une revue de la collaboration Cochrane et deux revues systématiques ont été répertoriés. Sur la base de ces données, l'auteur conclut qu'un traitement adjuvant de radiothérapie externe réduit l'incidence de récurrences locorégionales chez les patientes

présentant un cancer de stades I-II (risque faible et intermédiaire) comparativement à l'observation, mais ne réduit pas l'incidence de récurrence à distance ni ne procure d'avantage de survie. Ainsi, une radiothérapie pelvienne pourrait être davantage appropriée chez les patientes présentant un risque élevé de récurrence. La sélection des patientes pour la radiothérapie adjuvante doit aussi prendre en considération les toxicités de ce traitement en relation avec ses bénéfices potentiels. L'auteur conclut également que chez les patientes présentant un cancer de risque intermédiaire et élevé, la chimiothérapie adjuvante n'a pas démontré de bénéfice de survie globale comparativement au traitement de radiothérapie, et qu'aucune preuve scientifique ne démontre actuellement que la chimiothérapie diminue le risque de récurrence à distance.

4.2.3. Consensus d'experts

4.2.3.1 National Comprehensive Cancer Network

En 2012, le NCCN a publié la mise à jour de son consensus d'experts sur les tumeurs utérines [78]. Les tableaux 21, 22 et 23 résument les principales recommandations en fonction du stade de la maladie.

Tableau 21. Synthèse des recommandations du NCCN concernant le traitement adjuvant des carcinomes avec stadification chirurgicale complète [78]

Stade	Grade	Traitement
IA (absence de facteurs de mauvais pronostic ¹)	1	Observation
	2-3	Observation ou curiethérapie vaginale
IA (présence de facteurs de mauvais pronostic)	1	Observation ou curiethérapie vaginale
	2-3	Observation ou curiethérapie vaginale et/ou radiothérapie pelvienne
IB (absence de facteurs de mauvais pronostic)	1-2	Observation ou curiethérapie vaginale
	3	Observation ou curiethérapie vaginale et/ou radiothérapie pelvienne
IB (présence de facteurs de mauvais pronostic)	1-2	Observation ou curiethérapie vaginale et/ou radiothérapie pelvienne
	3	Observation ou radiothérapie pelvienne et/ou curiethérapie vaginale ± chimiothérapie
II	1	Curithérapie vaginale et/ou radiothérapie pelvienne
	2	Radiothérapie pelvienne + curiethérapie vaginale
	3	Radiothérapie pelvienne + curiethérapie vaginale ± chimiothérapie
IIIA	1-3	Chimiothérapie ± radiothérapie OU radiothérapie dirigée à la tumeur ± chimiothérapie OU radiothérapie pelvienne ± curiethérapie vaginale
IIIB, IIIC1, IIIC2	----	Chimiothérapie et/ou radiothérapie dirigée à la tumeur
IVA, IVB	----	Chimiothérapie ± radiothérapie

¹ Les facteurs de mauvais pronostic potentiels incluent l'âge, un envahissement lymphovasculaire positif, la taille de la tumeur et un envahissement de la région inférieure de l'utérus (col, glandulaire).

Tableau 22. Synthèse des recommandations du NCCN concernant le traitement adjuvant des carcinomes avec stadification chirurgicale incomplète [78]

Stade	Imagerie	Traitement
IA de grades 1-2 (pas d'envahissement myométrial)	----	Observation
IA de grades 1-2 (envahissement myométrial < 50 %)	Négative	Observation ou curiethérapie vaginale ± radiothérapie pelvienne
	Positive	Restadification chirurgicale (traitement selon les recommandations pour la stadification chirurgicale complète [tableau 21])
IA de grade 3, IB, II	Négative	Radiothérapie pelvienne + curiethérapie vaginale ± radiothérapie para-aortique (± chimiothérapie pour les tumeurs de grade 3)
	Positive	Restadification chirurgicale (traitement selon les recommandations pour la stadification chirurgicale complète [tableau 21])

Tableau 23. Synthèse des recommandations du NCCN concernant le traitement adjuvant des carcinomes séreux, des carcinomes à cellules claires et des carcinosarcomes [78]

Stade	Traitement
IA (pas d'envahissement myométrial)	Observation ou chimiothérapie ou radiothérapie dirigée à la tumeur
IA (envahissement myométrial), IB, II III, IV (résection adéquate)	Chimiothérapie ± radiothérapie dirigée à la tumeur ou radiothérapie abdominopelvienne ± curiethérapie vaginale
III, IV (résection inadéquate)	Chimiothérapie

4.2.3.2 Asian Oncology Summit

L'*Asian Oncology Summit* a publié en novembre 2009 un consensus d'experts sur la prise en charge du cancer de l'endomètre [79]. Compte tenu qu'un bénéfice de survie n'a pas été démontré pour un traitement adjuvant de radiothérapie externe chez les patientes à risque faible et intermédiaire, l'observation est une option raisonnable chez cette population. La curiethérapie vaginale pourrait également être considérée. Pour les patientes présentant un risque intermédiaire ou élevé et pour qui une stadification chirurgicale complète n'est pas disponible, un traitement adjuvant de radiothérapie est recommandé. En effet, chez les patientes de risque intermédiaire-élevé et de risque élevé, la radiothérapie externe semble être associée à une réduction du taux de récurrence locale et du risque de décès causé par le cancer.

La thérapie hormonale n'a aucun rôle dans le traitement adjuvant du cancer de l'endomètre de stade précoce et n'est pas recommandée. Par ailleurs, aucun bénéfice de survie n'a été démontré avec l'utilisation d'un traitement adjuvant de chimiothérapie. La chimiothérapie peut être considérée dans le contexte de recherche clinique. Les protocoles de chimiothérapie recommandés sont le paclitaxel-carboplatine, la cisplatine-doxorubicine et le paclitaxel-cisplatine-doxorubicine avec filgrastim en soutien.

5. DISCUSSION

Malgré le très bon pronostic général du cancer de l'endomètre pour la majorité des patientes à la suite de la chirurgie (survie relative¹ à cinq ans de 82 % [3]), un certain nombre de patientes présenteront une récurrence de ce cancer malgré la résection de celui-ci. Diverses avenues thérapeutiques complémentaires à la chirurgie ont donc été étudiées dans l'objectif d'améliorer la survie de ces patientes. Le présent guide vise à émettre des lignes directrices quant aux applications possibles d'un traitement néoadjuvant et adjuvant dans le traitement du cancer de l'endomètre, en fonction des données scientifiques disponibles à ce jour.

La prise en charge des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre varie en fonction du stade de la maladie et du type histologique. Les études répertoriées ont étudié des populations de patientes avec des critères d'inclusion très variables, de sorte qu'il est difficile de comparer leurs résultats entre eux. De plus, la stadification chirurgicale n'a pas été effectuée de façon uniforme dans toutes les études, étant donné que certaines d'entre elles ont préconisé l'utilisation de la lymphadénectomie pelvienne et/ou para-aortique pour la majorité des patientes [33, 35, 39, 50], d'autres ont préconisé la biopsie sélective des ganglions augmentés de volume [15, 17, 26, 36, 43, 45, 51], alors que pour les autres études, la lymphadénectomie était optionnelle ou non requise [16, 18, 24, 34, 37, 40, 41, 44]. Bien que la lymphadénectomie n'ait démontré aucun bénéfice thérapeutique, elle pourrait avoir un rôle dans la détermination du pronostic de la maladie et le choix du traitement adjuvant. Cette procédure est toutefois associée à un risque de lymphœdème ou de lymphocèle [9]. Par ailleurs, la biopsie des ganglions sentinelles pourrait être une alternative prometteuse à la lymphadénectomie systématique, étant associée à un taux de détection des ganglions métastatiques acceptable et à moins de morbidités [86, 87].

La disparité des procédures chirurgicales utilisées entre les études, et même parfois à l'intérieur d'une même étude, complexifie l'interprétation des résultats d'efficacité des thérapies adjuvantes. Notamment, l'exactitude et la reproductibilité de la stadification déterminée chirurgicalement doit être remise en question. En ce sens, la révision centralisée des résultats de pathologie effectuée dans le cadre des études PORTEC-1 et PORTEC-2 a démontré une faible reproductibilité, puisque respectivement 19 % (134/715) et 17 % (61/367) des patientes ne répondaient plus aux critères d'inclusion de ces études à la suite de la révision centrale [22, 24]. Les résultats d'efficacité du traitement adjuvant du cancer de l'endomètre doivent donc être interprétés avec précaution dans le contexte d'une absence de standard défini pour la chirurgie.

Malgré les disparités observées entre les études, cette section résume les principaux résultats des études répertoriées en fonction des types histologiques et stades de la maladie, afin d'être en mesure d'émettre des recommandations spécifiques à chaque sous-groupe de patientes. En effet, malgré que les résultats des études aient été présentés dans la section précédente en fonction de la modalité thérapeutique, il nous apparaissait plus logique d'en discuter et d'émettre des recommandations par stade de la maladie, comme il est dicté par la pratique clinique.

Globalement, la chimiothérapie et la radiothérapie ont démontré un certain niveau d'efficacité chez certaines populations de patientes, tel qu'il est discuté dans les sections suivantes. De plus, cinq études de phase III ont évalué un traitement adjuvant d'hormonothérapie [43-47]; seulement deux d'entre elles ont démontré l'efficacité de ce traitement [46, 47]. Ces études ont toutefois fait l'objet de nombreuses critiques : une présentait un déséquilibre des caractéristiques des deux groupes en faveur du traitement hormonal, alors que l'autre a utilisé des tests statistiques non standards. Une méta-analyse

¹ Survie des patients atteints de cancer en comparaison avec la population générale.

de la collaboration Cochrane n'a démontré aucun bénéfice de la thérapie hormonale en contexte adjuvant chez les patientes présentant un cancer de l'endomètre [49] et, en ce sens, nous concluons que ce traitement ne peut être recommandé en dehors d'essais cliniques. De même, il n'existe à notre connaissance aucune étude randomisée ayant évalué un traitement de chimiothérapie ou de radiothérapie en contexte néoadjuvant pour les néoplasies utérines. Pour cette raison, son utilisation n'est pas recommandée.

5.1. Adénocarcinomes endométrioïdes

Les adénocarcinomes endométrioïdes représentent le type le plus fréquent de cancers de l'endomètre (plus de 80 % de tous les nouveaux cas). Traditionnellement, la radiothérapie pelvienne a été couramment utilisée en contexte adjuvant pour le traitement des cancers précoces, avec des bénéfices modestes. Par la suite, divers facteurs de risque ont été identifiés afin de mieux cibler les patientes qui pourraient le plus bénéficier d'un traitement adjuvant de radiothérapie, tout en épargnant des toxicités inutiles aux patientes à plus faible risque de récurrence. Chaque étude répertoriée a utilisé son propre système de classification en fonction du risque de récurrence. En général, les facteurs de risque identifiés incluaient un âge avancé (≥ 50 , ≥ 60 ou ≥ 70 selon les études), une tumeur de grade histologique 3, l'envahissement myométrial profond (≥ 50 %), l'aneuploïdie, l'atteinte ganglionnaire et la cytologie péritonéale positive. Pour ce guide de pratique, les définitions de l'ESMO, basées sur la classification FIGO de 2009, ont été retenues :

- Risque faible : stade IA de grades 1 et 2;
- Risque intermédiaire : stade IA de grade 3, stade IB de grades 1 et 2;
- Risque élevé : stade IB de grade 3 et plus [2].

5.1.1. Risque faible (stade IA de grades 1 et 2)

Puisque les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre de risque faible présentent généralement un excellent pronostic, il est légitime de se questionner sur le bénéfice réel d'un traitement adjuvant chez cette population. Une méta-analyse de la collaboration Cochrane, publiée en 2007, a démontré qu'un traitement adjuvant de radiothérapie pelvienne avait un effet délétère sur la survie spécifique du cancer chez cette population [31]. D'autres études ont démontré que la curiethérapie, comparativement à l'observation, ne permettait pas d'améliorer la survie globale à cinq ans, ni de diminuer significativement les récurrences locorégionales, et qu'elle était associée à davantage de réactions vaginales, urogénitales et gastro-intestinales [26, 54, 55]. Compte tenu de l'absence d'efficacité démontrée de la curiethérapie vaginale et de la radiothérapie pelvienne chez les patientes à faible risque de récurrence et de leurs toxicités potentielles, l'observation à la suite de la chirurgie est recommandée dans la majorité des cas chez cette population de patientes. La curiethérapie pourrait toutefois être considérée en présence de facteurs de mauvais pronostic (stades IIA de la classification FIGO de 1988, c'est-à-dire envahissement limité à la partie glandulaire du col). En effet, ces patientes étaient incluses dans les études ASTEC/EN.5, GOG99 et PORTEC-2, qui ont démontré l'efficacité d'un traitement adjuvant de radiothérapie et la non-infériorité de la curiethérapie par rapport à la radiothérapie pelvienne [16, 17, 24]. La chimiothérapie adjuvante n'a pas été étudiée spécifiquement chez cette population dans les études répertoriées et ne peut donc être recommandée.

5.1.2. Risque intermédiaire (stade IA de grade 3 et stade IB de grades 1 et 2)

Radiothérapie pelvienne

Trois études de phase III ont évalué un traitement adjuvant de radiothérapie pelvienne chez des patientes à risque intermédiaire de récurrence [16-18]. L'étude PORTEC est celle qui présente la meilleure

qualité méthodologique, avec une bonne validité interne (absence de facteurs confondants sur l'efficacité du traitement) et un suivi à long terme de plus de 13 ans. Dans cette étude, la lymphadénectomie n'était pas requise. Cette étude a démontré que le traitement de radiothérapie pelvienne était associé à une plus faible proportion de récurrences locorégionales, qui n'était toutefois pas accompagnée d'un bénéfice de survie globale [27]. Par ailleurs, une mise à jour de l'étude PORTEC a démontré que les patientes présentant une récurrence vaginale ont pu pour la plupart bénéficier d'un traitement à visée curative, qui incluait dans plusieurs cas une radiothérapie pelvienne, et obtenir une rémission complète dans 89 % des cas. Ces résultats ont été obtenus dans un contexte où les patientes ont bénéficié d'un suivi trimestriel les trois premières années, semestriel les quatrième et cinquième années et annuel par la suite [20]. Il aurait été intéressant de connaître les morbidités associées aux traitements de rattrapage utilisés dans le contexte d'une récurrence afin de mieux évaluer les conséquences de ne pas donner de traitement adjuvant, sachant que ces traitements peuvent être associés à une plus grande toxicité. Cette information n'a toutefois pas été documentée par les auteurs.

L'étude GOG99 et une méta-analyse de la collaboration Cochrane ont corroboré les résultats de survie et de récurrence de l'étude PORTEC [17, 31]. L'étude ASTEC/EN.5 a obtenu des résultats plus modestes que les études précédentes, ce qui pourrait possiblement s'expliquer par le fait qu'une grande proportion de patientes ont reçu une curiethérapie vaginale en cours d'étude (environ 50 % dans les deux groupes), confondant ainsi le bénéfice du traitement de radiothérapie pelvienne [16].

Dans les diverses études répertoriées, la radiothérapie pelvienne était associée à certaines toxicités, majoritairement d'ordre gastro-intestinal et génito-urinaire. Des données de qualité de vie issues de l'étude PORTEC ont révélé que les patientes assignées à la radiothérapie avaient globalement rapporté une moins bonne qualité de vie que les patientes ayant bénéficié d'une chirurgie seule. Plus spécifiquement, la fonction physique, le rôle physique, l'urgence et l'incontinence urinaires, la diarrhée et l'incontinence fécale étaient détériorées chez les patientes ayant reçu une radiothérapie, et un plus grand nombre de ces patientes ont affirmé être limitées dans leurs activités quotidiennes en raison de ces symptômes [27].

Curiethérapie vaginale

Compte tenu des toxicités non négligeables de la radiothérapie pelvienne, l'étude de phase III PORTEC-2 a été réalisée afin de déterminer si un traitement de curiethérapie vaginale procurait les mêmes bénéfices que la radiothérapie pelvienne, tout en occasionnant moins d'effets indésirables. Les patientes assignées à la curiethérapie et à la radiothérapie pelvienne ont présenté des résultats similaires de survie globale, de survie sans maladie et de récurrences (vaginales, locorégionales et à distance); seule la fréquence de récurrences pelviennes était supérieure dans le groupe curiethérapie (3,8 % contre 0,5 %; $p = 0,02$). Davantage de toxicités gastro-intestinales ont été observées à la suite de la radiothérapie, alors qu'une plus grande fréquence d'atrophie de la muqueuse vaginale a été observée à la suite de la curiethérapie [24]. L'atrophie de la muqueuse est toutefois considérée comme un effet indésirable mineur comparativement aux toxicités de la radiothérapie pelvienne. L'évaluation de la qualité de vie a révélé que les patientes assignées à la radiothérapie pelvienne ont rapporté une moins bonne fonction sociale, davantage de diarrhée et davantage d'incontinence fécale que les patientes assignées à la curiethérapie vaginale [25]. Puisque la curiethérapie vaginale a été démontrée non inférieure à la radiothérapie pelvienne pour la récurrence vaginale et qu'elle est associée à moins de toxicités et à une meilleure qualité de vie, celle-ci devrait être privilégiée chez les patientes présentant un risque intermédiaire de récurrence.

Chimiothérapie et chimioradiothérapie

Les preuves scientifiques portant spécifiquement sur l'efficacité d'un traitement de chimiothérapie ou de chimioradiothérapie chez les patientes à risque intermédiaire de récurrence sont peu nombreuses et généralement de faible qualité méthodologique. Plus spécifiquement, dans l'étude GOG34, plusieurs amendements ont été apportés au protocole, qui a de surcroît été terminé prématurément, ce qui diminue grandement la qualité des résultats. De plus, cette étude datant de 1990, le système de classification utilisé n'a pas été précisé par les auteurs. Toutefois, les auteurs mentionnent que la stadification chirurgicale complète n'a été rendue obligatoire qu'en cours d'étude, induisant ainsi une hétérogénéité dans les critères d'inclusion des patientes [36]. L'étude réalisée par Kuoppala *et al.* a utilisé une chimioradiothérapie concomitante non standard qui n'est pas employée dans la pratique québécoise, et n'a donc pas été considérée lors de l'élaboration des recommandations [35]. Susumu *et al.* ont démontré par des analyses de sous-groupes que spécifiquement chez les patientes présentant un cancer de stade IB de grades 1-2, la survie globale (90,8 % contre 95,1 %; $p = 0,281$) et la survie sans maladie (87,6 % contre 94,5 %; $p = 0,110$) à cinq ans étaient similaires à la suite d'un traitement de chimiothérapie (CAP) ou d'un traitement de radiothérapie pelvienne. Toutefois, la portée de ces résultats est limitée, compte tenu que ces analyses n'étaient pas planifiées [39]. Enfin, dans l'étude NSGO/EORTC, qui a inclus une majorité de patientes de stade I (91 %), l'ajout de chimiothérapie à un traitement de radiothérapie pelvienne comparativement à la radiothérapie seule a été associé à une meilleure survie sans maladie et à une meilleure survie spécifique du cancer, mais pas à une meilleure survie globale. Dans cette étude, plusieurs protocoles de chimiothérapie étaient permis. En l'absence de données plus solides chez cette population de patientes, la chimiothérapie adjuvante ne peut être recommandée en dehors d'essais cliniques chez les patientes à risque intermédiaire de récurrence.

5.1.3. Risque élevé (stade IB de grade 3, stade II et certains stades III)

La prise en charge des patientes présentant un risque élevé de récurrence est complexe et peut inclure une chimiothérapie, une radiothérapie (vaginale, pelvienne, lombo-pelvienne ou abdominopelvienne) ou une combinaison de ces divers traitements. Cette complexité se traduit dans la littérature répertoriée, où diverses combinaisons de traitements ont été étudiées.

Radiothérapie pelvienne

Dans la majorité des études répertoriées, la radiothérapie pelvienne a été considérée comme le comparateur (standard de traitement), malgré le peu de preuves scientifiques de haut niveau appuyant son utilisation chez ce groupe spécifique de patientes. La reconnaissance de l'efficacité de la radiothérapie vient principalement de l'étude d'Aalders *et al.* publiée en 1980, dans laquelle une analyse de sous-groupes a révélé que les patientes présentant un cancer de stade I de grade 3 et > 50 % d'envahissement myométrial, traitées avec une radiothérapie pelvienne et une curiethérapie combinées, avaient une fréquence plus faible de décès causés par le cancer (18 % contre 31,4 %) et de récurrences pelviennes et vaginales (4,8 % contre 19,6 %), comparativement à la curiethérapie seule [80]. Dans une analyse de sous-groupes de la méta-analyse de la collaboration Cochrane portant spécifiquement sur cette population, l'avantage de survie globale et de survie spécifique du cancer conféré par la radiothérapie n'était pas statistiquement significatif [32]. Tout comme dans le cas des cancers à risque plus faible de récurrence, la radiothérapie semble donc surtout agir au niveau du contrôle local de la maladie chez les patientes à risque élevé.

Chimiothérapie et chimioradiothérapie

Deux études randomisées ont comparé un traitement adjuvant de radiothérapie pelvienne à une combinaison de chimiothérapie à base de cyclophosphamide, de doxorubicine et de cisplatine (CAP) chez des patientes présentant un cancer de l'endomètre de stades IC à III. Dans ces deux études, les résultats de survie et de récurrence étaient similaires à la suite de la radiothérapie et de la chimiothérapie [39, 41]. Bien qu'aucune différence d'efficacité entre la radiothérapie et la chimiothérapie n'ait été démontrée, il est possible que ces deux traitements puissent avoir un effet additif dans la prise en charge du cancer de l'endomètre. Cette hypothèse a été testée dans les études de phase III NSGO/EORTC et MaNGO ILIAD-III, qui ont comparé un traitement de chimiothérapie suivi d'une radiothérapie pelvienne à une radiothérapie pelvienne seule. L'étude NSGO/EORTC a démontré un avantage de survie sans maladie et spécifique du cancer avec le traitement combiné. Cette étude a inclus une certaine proportion de patientes de risque élevé, qu'il est toutefois impossible de quantifier. Dans l'étude MaNGO ILIAD-III, qui a inclus des patientes présentant un cancer de stade IIB ou III, les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs [34]. Hogberg *et al.* ont effectué une analyse combinée des résultats des patientes présentant un carcinome endométrioïde de ces deux études, qui a démontré la supériorité du traitement combiné par rapport à la radiothérapie seule pour la survie sans maladie (80 % contre 69 %; HR = 0,53 [IC 95 % : 0,34-0,83]; $p = 0,005$) et la survie spécifique du cancer (87 % contre 77 %; HR = 0,51 [IC 95 % : 0,29-0,91]; $p = 0,02$), mais pas pour la survie globale (84 % contre 74 %; HR = 0,60 [IC 95 % : 0,36-1,00]; $p = 0,05$) [34]. La supériorité de la chimiothérapie a également été démontrée dans une méta-analyse de la collaboration Cochrane pour la survie globale, la survie sans maladie et la récurrence à distance. Ces résultats pourraient toutefois être biaisés par l'inclusion des données de l'étude GOG122, dont les patientes présentaient une maladie avancée [40].

Par ailleurs, les résultats de l'étude PORTEC portant spécifiquement sur les patientes présentant un cancer de stade IB de grade 3 ont démontré un taux de récurrence important (31 %) et une faible survie globale à cinq ans (58 %) à la suite d'un traitement adjuvant de radiothérapie pelvienne, ce qui suggère que ce traitement est sous-optimal [21]. Toutefois, en l'absence d'avantage de survie globale démontré avec l'utilisation de chimiothérapie chez les patientes présentant une maladie localisée à risque élevé de récurrence, celle-ci ne peut être reconnue comme un standard de traitement. La chimiothérapie adjuvante pourrait toutefois être envisagée chez certaines patientes jeunes, présentant un bon indice fonctionnel, sans comorbidités significatives et présentant des facteurs de risque indépendants de récurrence (grade 3, âge avancé, envahissement lymphovasculaire, envahissement myométrial profond, envahissement cervical), dans la perspective que seul un avantage modeste de survie sans maladie ait été démontré avec ce traitement.

L'étude de phase III PORTEC-3, présentement en cours, vise à comparer un traitement de chimioradiothérapie suivi d'une chimiothérapie à base de paclitaxel et de carboplatine à un traitement de radiothérapie seule chez des patientes présentant un cancer à risque élevé de récurrence. Les études GOG-0258 et EORTC55102 évaluent aussi ce traitement chez une population à risque intermédiaire ou élevé de récurrence. Les résultats de ces études devraient donc permettre de confirmer la place de la chimiothérapie dans le traitement adjuvant de ces patientes.

5.1.4. Maladie avancée (certains stades III et stade IV)

Tout comme pour les cancers à risque élevé de récurrence, la radiothérapie est régulièrement considérée comme un standard de traitement adjuvant du cancer de l'endomètre de stade avancé, malgré que les preuves scientifiques démontrant son efficacité chez cette population spécifique soient peu nombreuses. Celles-ci sont surtout tirées d'études rétrospectives [88-90], et l'utilisation de ce traitement est

principalement basée sur les preuves indirectes obtenues chez des patientes présentant un cancer de l'endomètre de stade plus précoce.

Deux études de phase III ont évalué l'efficacité d'un traitement adjuvant spécifiquement chez des patientes présentant un cancer avancé (stades III, IV ou maladie récidivante) sans maladie résiduelle extensive à la suite de la chirurgie. L'étude GOG122 a comparé un traitement de radiothérapie abdominopelvienne à une combinaison de chimiothérapie à base de doxorubicine et de cisplatine. De meilleures survie globale et survie sans maladie à cinq ans ont été observées à la suite de la chimiothérapie, comparativement à la radiothérapie [40]. Toutefois, les doses de radiothérapie utilisées dans cette étude étaient sous-optimales. De plus, la radiothérapie abdominopelvienne n'est désormais plus utilisée dans la pratique courante. L'étude GOG184 a quant à elle comparé deux combinaisons de chimiothérapie (cisplatine et doxorubicine avec ou sans paclitaxel) administrées à la suite d'un traitement de radiothérapie pelvienne. La survie sans maladie était similaire dans les deux groupes; toutefois, le traitement CDP était associé à davantage de toxicités de toutes sortes (toxicités hématologiques, infection, neuropathie, douleurs, neurotoxicité) [37].

Ces résultats tendent à démontrer que la chimiothérapie a sa place dans le traitement adjuvant du cancer de l'endomètre de stade avancé. Dans la pratique clinique, la chimiothérapie est généralement donnée en complément d'une radiothérapie pelvienne, afin d'assurer un bon contrôle local de la maladie en ajout au traitement systémique. Les patientes présentant une atteinte des ganglions para-aortiques devraient également bénéficier d'un surdosage para-aortique, tel que spécifié dans les protocoles des études GOG122 et GOG184.

Le protocole de chimiothérapie le plus utilisé dans les études cliniques est la combinaison doxorubicine et cisplatine. Toutefois, dans la pratique clinique, la combinaison paclitaxel et carboplatine est fréquemment utilisée compte tenu de ses toxicités moindres, malgré le peu de preuves scientifiques disponibles soutenant son utilisation en contexte adjuvant. L'utilisation de ce protocole est principalement basée sur les résultats d'études de phase II réalisées en contexte métastatique, qui ont observé des taux de réponse objective de l'ordre de 60 % à 78 % [91-94]. De plus, une analyse rétrospective a révélé que chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre à risque élevé de récurrence, la combinaison paclitaxel et carboplatine était associée à une survie globale et sans progression similaire à la combinaison cisplatine et doxorubicine, mais à moins de toxicités de grades 3 et 4 (thrombocytopénie, anémie, neutropénie, leucopénie, toxicités gastro-intestinales) [95]. Les études en cours permettront de valider l'utilisation de ce protocole.

5.2. Carcinomes séreux ou à cellules claires

Aucune des études répertoriées n'a porté spécifiquement sur les carcinomes séreux ou à cellules claires. Certains auteurs ont choisi de les exclure d'emblée, alors que d'autres études ont inclus une certaine proportion de patientes présentant ces types histologiques peu communs. Les données relatives à ce groupe de patientes sont limitées compte tenu du faible nombre de patientes et qu'elles sont pour la plupart tirées d'analyses de sous-groupes issues d'études couvrant une population plus large. Par ailleurs, compte tenu du faible nombre de patientes que ces types histologiques représentent (environ 10 % de tous les cas de cancers de l'endomètre), il est peu probable que des études randomisées portant spécifiquement sur cette population soient réalisées dans le futur.

Une méta-analyse de la collaboration Cochrane a inclus des analyses de sous-groupes visant à déterminer l'efficacité d'un traitement adjuvant de chimiothérapie spécifiquement chez des patientes atteintes d'un cancer non endométrioïde (séreux et à cellules claires). Dans ces analyses, la chimiothérapie n'a pas été associée à une meilleure survie globale ou à une meilleure survie sans maladie [10]. De même, l'étude NSGO/EORTC a comparé un traitement combiné de radiothérapie

pelvienne et de chimiothérapie à la radiothérapie pelvienne seule chez des patientes présentant un cancer de l'endomètre majoritairement de stade I. Dans une analyse de sous-groupes portant spécifiquement sur les carcinomes séreux et à cellules claires (n = 140), les deux traitements ont obtenu des résultats similaires concernant la survie globale, la survie sans maladie et la survie spécifique du cancer [34]. En l'absence de données solides pour cette population de patientes présentant un cancer de l'endomètre séreux ou à cellules claires, le traitement adjuvant de radiothérapie devrait être sélectionné selon les mêmes critères utilisés pour les adénocarcinomes. Il en est de même pour le traitement adjuvant de chimiothérapie, considérant toutefois que l'ESMO classe les cancers d'histologie non endométrioïde de tous stades comme étant des tumeurs à risque élevé de récurrence [2].

5.3. Carcinosarcomes

Les carcinosarcomes forment un type histologique peu commun qui présente un moins bon pronostic. Deux études de phase III ont évalué l'efficacité d'un traitement adjuvant de radiothérapie et/ou de chimiothérapie spécifiquement chez cette population. Reed *et al.* ont observé une fréquence plus faible de récurrences locales chez des patientes présentant un carcinosarcome de stade I ou II ayant reçu un traitement de radiothérapie pelvienne, comparativement à celles assignées à l'observation [50]. Wolfson *et al.* ont comparé un traitement adjuvant de radiothérapie abdominopelvienne à une combinaison de chimiothérapie à base de cisplatine et d'ifosfamide chez des patientes de stades I à IV. La survie globale à cinq ans et l'incidence cumulative de récurrence étaient similaires dans les deux groupes [51].

Ces résultats semblent indiquer que la radiothérapie adjuvante permet d'améliorer le contrôle local de cette maladie. Sur la base de ces seules données, toutefois, il n'est pas possible de conclure sur l'efficacité d'un traitement adjuvant systémique pour les carcinosarcomes. Dans la pratique clinique, on recommande souvent un traitement adjuvant de chimiothérapie chez les patientes à haut risque (résection incomplète, envahissement myométrial, maladie avancée). Ces recommandations ne sont toutefois essentiellement basées que sur des opinions d'experts et sur des preuves indirectes obtenues en contexte métastatique. En effet, une méta-analyse de la collaboration Cochrane incluant deux études de phase III a démontré que les patientes présentant un cancer de stade III ou IV non éligible à la chirurgie curative et ayant reçu une combinaison de chimiothérapie avaient de meilleures survie globale et survie sans progression que celles ayant reçu l'ifosfamide seul [5]. En contexte adjuvant, deux études de phase II ont évalué une combinaison de chimiothérapie chez des patientes atteintes d'un carcinosarcome de stade I ou II ont observé un taux de survie globale de 62 % à cinq ans et de 92 % après un suivi médian de 32 mois, respectivement [69, 70]. En l'absence de comparateur, toutefois, la signification de ces résultats est difficile à évaluer.

6. CONCLUSION

Malgré le très bon pronostic général du cancer de l'endomètre à la suite de la chirurgie, un certain nombre de patientes présenteront une récurrence de ce cancer. Diverses avenues thérapeutiques complémentaires à la chirurgie qui tiennent compte du risque de récurrence ont donc été étudiées dans l'objectif d'améliorer la survie globale et la survie sans maladie de ces patientes. Chez les patientes présentant un risque faible de récurrence, l'observation à la suite de la chirurgie est sécuritaire et devrait être favorisée dans la majorité des cas. L'arsenal du clinicien pour le traitement des cancers à risque plus élevé de récurrence comprend plusieurs options thérapeutiques, incluant la curiethérapie vaginale, la radiothérapie externe, la chimiothérapie, ou une combinaison de ces traitements. L'hormonothérapie n'a démontré aucun bénéfice et en ce sens, elle ne devrait pas être utilisée en dehors d'essais cliniques. Enfin, les carcinomes à cellules claires, les carcinomes séreux et les carcinosarcomes sont des types histologiques peu communs qui présentent un moins bon pronostic et qui devraient faire l'objet de considérations thérapeutiques particulières.

7. RECOMMANDATIONS

Considérant les données probantes disponibles à ce jour, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) recommande, en se basant sur la classification FIGO de 2009 :

- 1) Pour les patientes présentant un adénocarcinome endométrial à faible risque de récurrence (stade IA de grades 1 et 2) :
 - a. Que l'observation à la suite de la chirurgie soit recommandée chez la majorité des patientes (recommandation de grade A) [26, 31];
 - b. Qu'un traitement adjuvant de curiethérapie vaginale puisse être envisagé dans l'optique d'améliorer le contrôle local de la maladie en présence de facteurs de mauvais pronostic (envahissement glandulaire cervical) (recommandation de grade B) [24];
- 2) Pour les patientes présentant un adénocarcinome endométrial à risque intermédiaire de récurrence (stade IA de grade 3 ou stade IB de grades 1 et 2), qu'un traitement adjuvant de curiethérapie vaginale soit considéré dans l'optique d'améliorer le contrôle local de la maladie (recommandation de grade A) [24];
- 3) Pour les patientes présentant un adénocarcinome endométrial à risque élevé de récurrence (stade IB de grade 3, stades II et IIIA-B) :
 - a. Qu'un traitement adjuvant de radiothérapie pelvienne avec ou sans curiethérapie vaginale soit considéré dans l'optique d'améliorer le contrôle local de la maladie (recommandation de grade B) [17, 21, 80];
 - b. Qu'un traitement adjuvant de chimiothérapie puisse être envisagé chez certaines patientes sélectionnées (excellente classe fonctionnelle, absence de comorbidités significatives et présentant des facteurs de mauvais pronostic¹) dans l'optique d'un gain de survie sans maladie modeste, mais en l'absence de gain de survie globale significatif (recommandation de grade C) [34];

¹ Grade 3, âge avancé, envahissement lymphovasculaire, envahissement myométrial profond, envahissement cervical.

- 4) Pour les patientes présentant une maladie avancée (stades IIIC et IV sans maladie résiduelle extensive) :
 - a. Qu'un traitement adjuvant de chimiothérapie soit considéré (recommandation de grade A) [40];
 - b. Qu'un traitement adjuvant de radiothérapie pelvienne avec ou sans curiethérapie, accompagné d'une irradiation para-aortique en cas d'atteinte des ganglions para-aortiques, soit considéré en complément de la chimiothérapie (recommandation de grade C) [88-90];
- 5) Pour les patientes présentant un carcinome à cellules claires ou séreux, que le traitement adjuvant soit sélectionné sur la base des mêmes critères utilisés pour les adénocarcinomes endométrioides à risque élevé, considérant que ces types histologiques sont d'emblée classés comme tel, peu importe le stade (recommandation de grade D);
- 6) Pour les carcinosarcomes :
 - a. Qu'un traitement adjuvant de radiothérapie pelvienne soit considéré dans l'optique d'améliorer le contrôle local de la maladie (recommandation de grade A) [50];
 - b. Qu'un traitement adjuvant de chimiothérapie puisse également être envisagé chez les patientes à haut risque (résection incomplète, envahissement myométrial, maladie avancée) (recommandation de grade D);
- 7) Lorsqu'un traitement de chimiothérapie est envisagé, les protocoles suivants peuvent être considérés :
 - a. combinaison doxorubicine et cisplatine (recommandation de grade A) [34, 40];
 - b. la combinaison doxorubicine, cisplatine et paclitaxel ne devrait pas être utilisée, compte tenu de son absence de supériorité démontrée comparativement à la combinaison doxorubicine et cisplatine et de sa plus grande toxicité (recommandation de grade A) [37];
 - c. combinaison paclitaxel et carboplatine, compte tenu de sa toxicité plus faible et de sa facilité d'administration, considérant toutefois l'incertitude de son efficacité (recommandation de grade D);
- 8) Qu'une hormonothérapie ne soit pas utilisée en contexte adjuvant en dehors d'essais cliniques (recommandation de grade A) [49].

La littérature actuelle ne permet pas de déterminer la place d'un traitement adjuvant de chimiothérapie chez les patientes présentant un cancer de l'endomètre à risque faible ou intermédiaire de récurrence. Pour cette raison, celle-ci ne devrait pas être utilisée en dehors d'essais cliniques chez ces patientes (recommandation de grade D).

8. RÉFÉRENCES

1. Comité directeur de la Société canadienne du cancer. *Statistiques canadiennes sur le cancer 2011*. Toronto (Ontario) : Société canadienne du cancer, 2012.
2. Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini C, Sessa C. *Endometrial cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol 2011; 22(Supplement 6): vi35-vi39.
3. National Cancer Institute. *SEER stats fact sheets: Corpus and uterus, NOS*. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>. Consulté en ligne le 18 janvier 2012.
4. 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 Suppl 1: S105-143.
5. Galaal K, Godfrey K, Naik R, Kucukmetin A, Bryant A. *Adjuvant radiotherapy and/or chemotherapy after surgery for uterine carcinosarcoma*. Cochrane Database Syst Rev 2011(1): CD006812.
6. ACOG practice bulletin. *Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists*, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. Obstet Gynecol 2005; 106(2): 413-425.
7. Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. *Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): A randomised study*. Lancet 2009; 373(9658): 125-136.
8. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, Angioli R, Tateo S, Mangili G, Katsaros D, Garozzo G, Campagnutta E, Donadello N, Greggi S, Melpignano M, Raspagliesi F, Ragni N, Cormio G, Grassi R, Franchi M, Giannarelli D, Fossati R, Torri V, Amoroso M, Croce C, Mangioni C. *Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: Randomized clinical trial*. J Natl Cancer Inst 2008; 100(23): 1707-1716.
9. May K, Bryant A, Dickinson HO, Kehoe S, Morrison J. *Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer*. Cochrane Database Syst Rev 2010(1): CD007585.
10. Johnson N, Bryant A, Miles T, Hogberg T, Cornes P. *Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer after hysterectomy*. Cochrane Database Syst Rev 2011(10): CD003175.
11. Lentz SS, Brady MF, Major FJ, Reid GC, Soper JT. *High-dose megestrol acetate in advanced or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study*. J Clin Oncol 1996; 14(2): 357-361.
12. Piver MS, Barlow JJ, Lurain JR, Blumenson LE. *Medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera) vs. hydroxyprogesterone caproate (Delalutin) in women with metastatic endometrial adenocarcinoma*. Cancer 1980; 45(2): 268-272.
13. Podratz KC, O'Brien PC, Malkasian GD, Jr., Decker DG, Jefferies JA, Edmonson JH. *Effects of progestational agents in treatment of endometrial carcinoma*. Obstet Gynecol 1985; 66(1): 106-110.
14. Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, Adelson MD, Homesley HD, Manetta A, Soper JT, Given FT. *Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: A dose-response study by the Gynecologic Oncology Group*. J Clin Oncol 1999; 17(6): 1736-1744.
15. Sorbe B, Horvath G, Andersson H, Boman K, Lundgren C, Pettersson B. *External pelvic and vaginal irradiation versus vaginal irradiation alone as postoperative therapy in medium-risk endometrial carcinoma – a prospective randomized study*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; 82(3): 1249-1255.
16. Blake P, Swart AM, Orton J, Kitchener H, Whelan T, Lukka H, Eisenhauer E, Bacon M, Tu D, Parmar MK, Amos C, Murray C, Qian W. *Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): Pooled trial results, systematic review, and meta-analysis*. Lancet 2009; 373(9658): 137-146.
17. 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 adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: A Gynecologic Oncology Group study*. Gynecol Oncol 2004; 92(3): 744-751.
18. 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. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. Lancet 2000; 355(9213): 1404-1411.

19. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC, De Winter KA, Lutgens LC, van den Bergh AC, van der Steen-Banasik E, Beerman H, van Lent M. *The morbidity of treatment for patients with Stage I endometrial cancer: Results from a randomized trial.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 51(5): 1246-1255.
20. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC, De Winter KA, Lutgens LC, van den Bergh AC, van der Steen-Banasik E, Beerman H, van Lent M. *Survival after relapse in patients with endometrial cancer: Results from a randomized trial.* Gynecol Oncol 2003; 89(2): 201-209.
21. 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(7): 1234-1241.
22. Scholten AN, van Putten WL, Beerman H, Smit VT, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC, De Winter KA, Lutgens LC, van Lent M, Creutzberg CL. *Postoperative radiotherapy for Stage 1 endometrial carcinoma: Long-term outcome of the randomized PORTEC trial with central pathology review.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 63(3): 834-838.
23. Nout RA, Putter H, Jurgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, van der Steen-Banasik EM, Mens JW, Slot A, Stenfert Kroese MC, Nijman HW, van de Poll-Franse LV, Creutzberg CL. *Five-year quality of life of endometrial cancer patients treated in the randomised Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Cancer (PORTEC-2) trial and comparison with norm data.* Eur J Cancer 2011.
24. 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(9717): 816-823.
25. Nout RA, Putter H, Jurgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, van der Steen-Banasik EM, Mens JW, Slot A, Stenfert Kroese MC, van Bunningen BN, Smit VT, Nijman HW, van den Tol PP, Creutzberg CL. *Quality of life after pelvic radiotherapy or vaginal brachytherapy for endometrial cancer: First results of the randomized PORTEC-2 trial.* J Clin Oncol 2009; 27(21): 3547-3556.
26. Sorbe B, Nordstrom B, Maenpaa J, Kuhelj J, Kuhelj D, Okkan S, Delaloye JF, Frankendal B. *Intravaginal brachytherapy in FIGO stage I low-risk endometrial cancer: A controlled randomized study.* Int J Gynecol Cancer 2009; 19(5): 873-878.
27. Nout RA, van de Poll-Franse LV, Lybeert ML, Warlam-Rodenhuis CC, Jobsen JJ, Mens JW, Lutgens LC, Pras B, van Putten WL, Creutzberg CL. *Long-term outcome and quality of life of patients with endometrial carcinoma treated with or without pelvic radiotherapy in the post operative radiation therapy in endometrial carcinoma 1 (PORTEC-1) trial.* J Clin Oncol 2011; 29(13): 1692-1700.
28. Lindemann K, Onsrud M, Kristensen G, Trope C. *Survival after radiation therapy for early-stage endometrial carcinoma: The Oslo study revisited after up to 43 years of follow-up.* J Clin Oncol 2012; 30(suppl; abstr 5008).
29. van de Poll-Franse LV, Mols F, Essink-Bot ML, Haartsen JE, Vingerhoets AJ, Lybeert ML, van den Berg HA, Coebergh JW. *Impact of external beam adjuvant radiotherapy on health-related quality of life for long-term survivors of endometrial adenocarcinoma: A population-based study.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 69(1): 125-132.
30. Johnson N, Cornes P. *Survival and recurrent disease after postoperative radiotherapy for early endometrial cancer: Systematic review and meta-analysis.* BJOG 2007; 114(11): 1313-1320.
31. 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.
32. Kong A, Johnson N, Kitchener HC, Lawrie TA. *Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer.* Cochrane Database Syst Rev 2012; 3: CD003916.
33. Fujimura H, Kikkawa F, Oguchi H, Nakashima N, Mizutani S. *Adjuvant chemotherapy including cisplatin in endometrial carcinoma.* Gynecol Obstet Invest 2000; 50(2): 127-132.
34. Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, Fossati R, Lissoni AA, Sorbe B, Andersson H, Grenman S, Lundgren C, Rosenberg P, Boman K, Tholander B, Scambia G, Reed N, Cormio G, Tognon G, Clarke J, Sawicki T, Zola P,

- Kristensen G. *Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer – results from two randomised studies*. Eur J Cancer 2010; 46(13): 2422-2431.
35. Kuoppala T, Maenpää J, Tomas E, Puistola U, Salmi T, Grenman S, Lehtovirta P, Fors M, Luukkaala T, Sipila P. *Surgically staged high-risk endometrial cancer: Randomized study of adjuvant radiotherapy alone vs. sequential chemo-radiotherapy*. Gynecol Oncol 2008; 110(2): 190-195.
 36. Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Creasman WT, Hornback NB, Kurman R, Thigpen JT. *Doxorubicin as an adjuvant following surgery and radiation therapy in patients with high-risk endometrial carcinoma, stage I and occult stage II: A Gynecologic Oncology Group Study*. Gynecol Oncol 1990; 36(2): 166-171.
 37. Homesley HD, Filiaci V, Gibbons SK, Long HJ, Cella D, Spirtos NM, Morris RT, DeGeest K, Lee R, Montag A. *A randomized phase III trial in advanced endometrial carcinoma of surgery and volume directed radiation followed by cisplatin and doxorubicin with or without paclitaxel: A Gynecologic Oncology Group study*. Gynecol Oncol 2009; 112(3): 543-552.
 38. Cella D, Huang H, Homesley HD, Montag A, Salani R, De Geest K, Lee R, Spirtos NM. *Patient-reported peripheral neuropathy of doxorubicin and cisplatin with and without paclitaxel in the treatment of advanced endometrial cancer: Results from GOG 184*. Gynecol Oncol 2010; 119(3): 538-542.
 39. Susumu N, Sagae S, Udagawa Y, Niwa K, Kuramoto H, Satoh S, Kudo R. *Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer: A Japanese Gynecologic Oncology Group study*. Gynecol Oncol 2008; 108(1): 226-233.
 40. 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(1): 36-44.
 41. Maggi R, Lissoni A, Spina F, Melpignano M, Zola P, Favalli G, Colombo A, Fossati R. *Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: Results of a randomised trial*. Br J Cancer 2006; 95(3): 266-271.
 42. Bruner DW, Barsevick A, Tian C, Randall M, Mannel R, Cohn DE, Sorosky J, Spirtos NM. *Randomized trial results of quality of life comparing whole abdominal irradiation and combination chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study*. Qual Life Res 2007; 16(1): 89-100.
 43. von Minckwitz G, Loibl S, Brunnert K, Kreienberg R, Melchert F, Mosch R, Neises M, Schermann J, Seufert R, Stiglmayer R, Stosiek U, Kaufmann M. *Adjuvant endocrine treatment with medroxyprogesterone acetate or tamoxifen in stage I and II endometrial cancer – a multicentre, open, controlled, prospectively randomised trial*. Eur J Cancer 2002; 38(17): 2265-2271.
 44. COSA-NZ-UK Endometrial Cancer Groups. *Adjuvant medroxyprogesterone acetate in high-risk endometrial cancer*. International Journal of Gynecological Cancer 8: 387-391.
 45. De Palo G, Mangioni C, Periti P, Del Vecchio M, Marubini E. *Treatment of FIGO (1971) stage I endometrial carcinoma with intensive surgery, radiotherapy and hormonotherapy according to pathological prognostic groups. Long-term results of a randomised multicentre study*. Eur J Cancer 1993; 29A(8): 1133-1140.
 46. Urbanski K, Karolewski K, Kojs Z, Klimek M, Dyba T. *Adjuvant progestagen therapy improves survival in patients with endometrial cancer after hysterectomy. Results of one-institutional prospective clinical trial*. Eur J Gynaecol Oncol 1993; 14 Suppl: 98-104.
 47. Vishnevsky AS, Bokhman Ya V, Loutfi G. *Favourable influence of adjuvant hormone therapy by oxyprogesterone caproate (OPC) and by its combination with tamoxifen on 5-year survival rate of surgical and combined treatment of primary endometrial carcinoma patients*. Eur J Gynaecol Oncol 1993; 14(2): 150-153.
 48. Martin-Hirsch PL, Lilford RJ, Jarvis GJ. *Adjuvant progestagen therapy for the treatment of endometrial cancer: Review and meta-analyses of published randomised controlled trials*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996; 65(2): 201-207.
 49. Martin-Hirsch PP, Bryant A, Keep SL, Kitchener HC, Lilford R. *Adjuvant progestagens for endometrial cancer*. Cochrane Database Syst Rev 2011(6): CD001040.
 50. Reed NS, Mangioni C, Malmstrom H, Scarfone G, Poveda A, Pecorelli S, Tateo S, Franchi M, Jobsen JJ, Coens C, Teodorovic I, Vergote I, Vermorken JB. *Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: An European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874)*. Eur J Cancer 2008; 44(6): 808-818.

51. Wolfson AH, Brady MF, Rocereto T, Mannel RS, Lee YC, Futoran RJ, Cohn DE, Ioffe OB. *A gynecologic oncology group randomized phase III trial of whole abdominal irradiation (WAI) vs. cisplatin-ifosfamide and mesna (CIM) as post-surgical therapy in stage I-IV carcinosarcoma (CS) of the uterus.* Gynecol Oncol 2007; 107(2): 177-185.
52. Gibbons S, Martinez A, Schray M, Podratz K, Stanhope R, Garton G, Weiner S, Brabbins D, Malkasian G. *Adjuvant whole abdominopelvic irradiation for high risk endometrial carcinoma.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21(4): 1019-1025.
53. Martinez AA, Weiner S, Podratz K, Armin AR, Stromberg JS, Stanhope R, Sherman A, Schray M, Brabbins DA. *Improved outcome at 10 years for serous-papillary/clear cell or high-risk endometrial cancer patients treated by adjuvant high-dose whole abdomino-pelvic irradiation.* Gynecol Oncol 2003; 90(3): 537-546.
54. Noyes WR, Bastin K, Edwards SA, Buchler DA, Stitt JA, Thomadsen BR, Fowler JF, Kinsella TJ. *Postoperative vaginal cuff irradiation using high dose rate remote afterloading: A phase II clinical protocol.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 32(5): 1439-1443.
55. Sorbe B, Straumits A, Karlsson L. *Intravaginal high-dose-rate brachytherapy for stage I endometrial cancer: A randomized study of two dose-per-fraction levels.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 62(5): 1385-1389.
56. Stewart KD, Martinez AA, Weiner S, Podratz K, Stromberg JS, Schray M, Mitchell C, Sherman A, Chen P, Brabbins DA. *Ten-year outcome including patterns of failure and toxicity for adjuvant whole abdominopelvic irradiation in high-risk and poor histologic feature patients with endometrial carcinoma.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 54(2): 527-535.
57. Sutton G, Axelrod JH, Bundy BN, Roy T, Homesley H, Lee RB, Gehrig PA, Zaino R. *Adjuvant whole abdominal irradiation in clinical stages I and II papillary serous or clear cell carcinoma of the endometrium: A phase II study of the Gynecologic Oncology Group.* Gynecol Oncol 2006; 100(2): 349-354.
58. Sutton G, Axelrod JH, Bundy BN, Roy T, Homesley HD, Malfetano JH, Mychalczak BR, King ME. *Whole abdominal radiotherapy in the adjuvant treatment of patients with stage III and IV endometrial cancer: A Gynecologic Oncology Group study.* Gynecol Oncol 2005; 97(3): 755-763.
59. Burke TW, Gershenson DM, Morris M, Stringer CA, Levenback C, Tortolero-Luna G, Baker VV. *Postoperative adjuvant cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide (PAC) chemotherapy in women with high-risk endometrial carcinoma.* Gynecol Oncol 1994; 55(1): 47-50.
60. Egawa-Takata T, Ueda Y, Kuragaki C, Miyake T, Miyatake T, Fujita M, Yoshino K, Nakashima R, Okazawa M, Tsutsui T, Morishige K, Kimura T, Yamasaki M, Nishizaki T, Nagamatsu M, Ito K, Asada M, Ogita K, Wakimoto A, Yamamoto T, Nishio Y, Enomoto T. *Chemotherapy for endometrial carcinoma (GOGO-EM1 study): TEC (paclitaxel, epirubicin, and carboplatin) is an effective remission-induction and adjuvant therapy.* Cancer Chemother Pharmacol 2011; 68(6): 1603-1610.
61. Stringer CA, Gershenson DM, Burke TW, Edwards CL, Gordon AN, Wharton JT. *Adjuvant chemotherapy with cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide (PAC) for early-stage high-risk endometrial cancer: A preliminary analysis.* Gynecol Oncol 1990; 38(3): 305-308.
62. De Marzi P, Frigerio L, Cipriani S, Parazzini F, Busci L, Carlini L, Vigano R, Mangili G. *Adjuvant treatment with concomitant radiotherapy and chemotherapy in high-risk endometrial cancer: A clinical experience.* Gynecol Oncol 2010; 116(3): 408-412.
63. Geller MA, Ivy JJ, Ghebre R, Downs LS, Jr., Judson PL, Carson LF, Jonson AL, Dusenbery K, Vogel RI, Boente MP, Argenta PA. *A phase II trial of carboplatin and docetaxel followed by radiotherapy given in a "Sandwich" method for stage III, IV, and recurrent endometrial cancer.* Gynecol Oncol 2011; 121(1): 112-117.
64. Greven K, Winter K, Underhill K, Fontenesci J, Cooper J, Burke T. *Preliminary analysis of RTOG 9708: Adjuvant postoperative radiotherapy combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy after surgery for patients with high-risk endometrial cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 59(1): 168-173.
65. Greven K, Winter K, Underhill K, Fontenesci J, Cooper J, Burke T. *Final analysis of RTOG 9708: Adjuvant postoperative irradiation combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy following surgery for patients with high-risk endometrial cancer.* Gynecol Oncol 2006; 103(1): 155-159.
66. Mangili G, De Marzi P, Beatrice S, Rabaiotti E, Vigano R, Frigerio L, Gentile C, Fazio F. *Paclitaxel and concomitant radiotherapy in high-risk endometrial cancer patients: Preliminary findings.* BMC Cancer 2006; 6: 198.

67. Scribner DR, Jr., Puls LE, Gold MA. *A phase II evaluation of docetaxel and carboplatin followed by tumor volume directed pelvic plus or minus paraaortic irradiation for stage III endometrial cancer*. Gynecol Oncol 2012.
68. Haylock BJ, Murrell DS, Bourne H, Acworth P. *Stage I endometrial carcinoma: The role of neoadjuvant progesterone therapy*. Clin Oncol (R Coll Radiol) 1993; 5(2): 102-106.
69. Resnik E, Chambers SK, Carcangiu ML, Kohorn EI, Schwartz PE, Chambers JT. *A phase II study of etoposide, cisplatin, and doxorubicin chemotherapy in mixed mullerian tumors (MMT) of the uterus*. Gynecol Oncol 1995; 56(3): 370-375.
70. Sutton G, Kauderer J, Carson LF, Lentz SS, Whitney CW, Gallion H. *Adjuvant ifosfamide and cisplatin in patients with completely resected stage I or II carcinosarcomas (mixed mesodermal tumors) of the uterus: A Gynecologic Oncology Group study*. Gynecol Oncol 2005; 96(3): 630-634.
71. Alberta Health Services, Alberta Provincial Gynecologic Oncology Tumour Team. *Clinical practice guideline GYNE-002: Endometrial Cancer*. Développé en novembre 2009 et révisé en août 2011. <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-gyne002-endometrial.pdf>. Consulté en ligne le 13 décembre 2011.
72. British Columbia Cancer Agency. Gynecology - 3. Endometrium 5) Management. 2011. <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/CancerManagementGuidelines/Gynecology/Endometrium/Mngmt.htm>. Consulté en ligne le 13 décembre 2011.
73. Institut national du cancer et Société française d'oncologie gynécologique. ©Cancer de l'endomètre, Collection Recommandations et référentiels, INCa, Boulogne-Billancourt, novembre 2010. <http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations/cancers-gynecologiques>. Consulté en ligne le 13 décembre 2011.
74. Nagase S, Katabuchi H, Hiura M, Sakuragi N, Aoki Y, Kigawa J, Saito T, Hachisuga T, Ito K, Uno T, Katsumata N, Komiyama S, Susumu N, Emoto M, Kobayashi H, Metoki H, Konishi I, Ochiai K, Mikami M, Sugiyama T, Mukai M, Sagae S, Hoshiai H, Aoki D, Ohmichi M, Yoshikawa H, Iwasaka T, Udagawa Y, Yaegashi N. *Evidence-based guidelines for treatment of uterine body neoplasm in Japan: Japan Society of Gynecologic Oncology (JSGO) 2009 edition*. Int J Clin Oncol 2010; 15(6): 531-542.
75. Gien L, Kwon J, Oliver T, Fung-Kee-Fung M, the Gynecology Cancer Disease Site Group. *Adjuvant Hormonal Therapy for Stage I Endometrial Cancer: Recommendations*. 2007. <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=34218>. Consulté en ligne le 13 décembre 2011.
76. Lukka H, Chambers A, Fyles A, Thephamongkhon K, Elit L, Fung-Kee-Fung M, Kwon J, Oliver T, members of the Gynecology Cancer Disease Site Group. *Adjuvant Radiotherapy in Women with Stage I Endometrial Cancer: A Clinical Practice Guideline*. 2006. <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=34216>. Consulté en ligne le 13 décembre 2011.
77. Deeks E. *Local therapy in endometrial cancer: Evidence based review*. Curr Opin Oncol 2007; 19(5): 512-515.
78. National Comprehensive Cancer Network. *Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine Neoplasms*. Version 2.2012. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf. Consulté en ligne le 14 décembre 2012.
79. Tangjitgamol S, Anderson BO, See HT, Lertbutsayanukul C, Sirisabya N, Manchana T, Ilancheran A, Lee KM, Lim SE, Chia YN, Domingo E, Kim YT, Lai CH, Dali AZ, Supakapongkul W, Wilailak S, Tay EH, Kavanagh J. *Management of endometrial cancer in Asia: Consensus statement from the Asian Oncology Summit 2009*. Lancet Oncol 2009; 10(11): 1119-1127.
80. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Onsrud M. *Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: Clinical and histopathologic study of 540 patients*. Obstet Gynecol 1980; 56(4): 419-427.
81. Soderini A, Anchezar JP, Sardi JE. *Role of adjuvant radiotherapy (RT) in intermediate risk (1b G2-3-1C) endometrioid carcinoma (EC) after extended staging surgery (ESS). Preliminary reports of a randomised trial*. International Journal of Gynecological Cancer 2003; 13 (Supp 1): 78 (Abstract P0147).
82. Lewis GC, Jr., Slack NH, Mortel R, Bross ID. *Adjuvant progestogen therapy in the primary definitive treatment of endometrial cancer*. Gynecol Oncol 1974; 2(2-3): 368-376.

83. Macdonald RR, Thorogood J, Mason MK. *A randomized trial of progestogens in the primary treatment of endometrial carcinoma*. Br J Obstet Gynaecol 1988; 95(2): 166-174.
84. Malkasian GD, Jr., Bures J. *Adjuvant progesterone therapy for stage I endometrial carcinoma*. Int J Gynaecol Obstet 1978; 16(1): 48-49.
85. Vergote I, Kjorstad K, Abeler V, Kolstad P. *A randomized trial of adjuvant progestagen in early endometrial cancer*. Cancer 1989; 64(5): 1011-1016.
86. Ballester M, Dubernard G, Lecuru F, Heitz D, Mathevet P, Marret H, Querleu D, Golfier F, Leblanc E, Rouzier R, Darai E. *Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: A prospective multicentre study (SENTI-ENDO)*. Lancet Oncol 2011; 12(5): 469-476.
87. Kang S, Yoo HJ, Hwang JH, Lim MC, Seo SS, Park SY. *Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer: Meta-analysis of 26 studies*. Gynecol Oncol 2011; 123(3): 522-527.
88. Nelson G, Randall M, Sutton G, Moore D, Hurteau J, Look K. *FIGO stage IIIC endometrial carcinoma with metastases confined to pelvic lymph nodes: Analysis of treatment outcomes, prognostic variables, and failure patterns following adjuvant radiation therapy*. Gynecol Oncol 1999; 75(2): 211-214.
89. Patel S, Portelance L, Gilbert L, Tan L, Stanimir G, Duclos M, Souhami L. *Analysis of prognostic factors and patterns of recurrence in patients with pathologic stage III endometrial cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 68(5): 1438-1445.
90. Schorge JO, Molpus KL, Goodman A, Nikrui N, Fuller AF, Jr. *The effect of postsurgical therapy on stage III endometrial carcinoma*. Gynecol Oncol 1996; 63(1): 34-39.
91. Hoskins PJ, Swenerton KD, Pike JA, Wong F, Lim P, Acquino-Parsons C, Lee N. *Paclitaxel and carboplatin, alone or with irradiation, in advanced or recurrent endometrial cancer: A phase II study*. J Clin Oncol 2001; 19(20): 4048-4053.
92. Nomura H, Aoki D, Takahashi F, Katsumata N, Watanabe Y, Konishi I, Jobo T, Hatae M, Hiura M, Yaegashi N. *Randomized phase II study comparing docetaxel plus cisplatin, docetaxel plus carboplatin, and paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma: A Japanese Gynecologic Oncology Group study (JGOG2041)*. Ann Oncol 2011; 22(3): 636-642.
93. Sorbe B, Andersson H, Boman K, Rosenberg P, Kalling M. *Treatment of primary advanced and recurrent endometrial carcinoma with a combination of carboplatin and paclitaxel-long-term follow-up*. Int J Gynecol Cancer 2008; 18(4): 803-808.
94. Vandenput I, Vergote I, Leunen K, Berteloot P, Neven P, Amant F. *Leuven dose-dense paclitaxel/carboplatin regimen in patients with primary advanced or recurrent endometrial carcinoma*. Int J Gynecol Cancer 2009; 19(6): 1147-1151.
95. Kim HS, Kim JW, Wu HG, Chung HH, Park NH, Song YS, Kang SB, Lee HP. *Comparison of the efficacy between paclitaxel/carboplatin and doxorubicin/cisplatin for concurrent chemoradiation in intermediate- or high-risk endometrioid endometrial cancer: A single institution experience*. J Obstet Gynaecol Res 2010; 36(3): 598-604.
96. Cook DJ, Guyatt GH, Laupacis A, Sackett DL. *Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents*. Chest 1992; 102(4 Suppl): 305S-311S.

ANNEXE I. Systèmes de classification du cancer de l'endomètre

Tableau 24. Systèmes de classification du cancer de l'endomètre [73]

FIGO (2009)	FIGO (1988)	TNM (2009)	Description
Stade I	Stade I	T1	Tumeur limitée au corps utérin
IA	IA-B	T1a	Tumeur limitée à l'endomètre ou ne dépassant pas la moitié du myomètre
IB	IC	T1b	Tumeur envahissant la moitié du myomètre ou plus
Stade II	Stade IIA-B	T2	Tumeur envahissant le stroma cervical mais ne s'étendant pas au-delà de l'utérus
Stade III	Stade III	T3 et/ou N1	Extensions locales et/ou régionales comme suit :
IIIA	IIIA	T3a	Séreuse et/ou annexes ¹
IIIB	IIIB	T3b	Envahissement vaginal et/ou paramétrial ¹
IIIC	IIIC	N1	Atteinte des ganglions lymphatiques régionaux ¹
IIIC1	----	----	Ganglions pelviens
IIIC2	----	----	Ganglions lomboaortiques ± ganglions pelviens
Stade IV	Stade IV	T4 et/ou M1	Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale et/ou métastases à distance
IVA	IVA	T4	Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale
IVB	IVB	M1	Métastases à distance incluant les métastases intra-abdominales et/ou ganglions inguinaux

¹ Les résultats de la cytologie péritonéale doivent être rapportés séparément et ne modifient pas la classification (la classification FIGO de 1988 incluait les résultats d'une cytologie positive pour les stades IIA).

ANNEXE II. Niveaux de données probantes et échelle de recommandations traduits de l'ASCO¹

Niveaux de données probantes

Niveau	Type de preuve
I	Preuve obtenue par méta-analyse de multiples essais cliniques, contrôlés et bien conçus. Essais avec répartition aléatoire (randomisés) présentant un faible taux de résultats faussement positifs et faussement négatifs (puissance élevée).
II	Preuve obtenue au moyen d'au moins un essai expérimental bien conçu. Essai avec répartition aléatoire présentant un taux élevé de résultats faussement positifs ou négatifs (faible puissance).
III	Preuve obtenue au moyen d'essais quasi-expérimentaux bien conçus tels essais sans répartition aléatoire (non randomisés), avec simple témoin, avant-après, de cohortes, chronologiques, ou encore essais cas-témoins appariés.
IV	Preuve obtenue au moyen d'essais observationnels bien conçus tels essais comparatifs et descriptifs corrélatifs ainsi qu'études de cas.
V	Preuve issue de rapport de cas et d'exemples cliniques.

Échelle de recommandations

Grade	Recommandation
A	Preuves de type I ou observations concordantes provenant de multiples essais de types II, III ou IV.
B	Preuves de types II, III ou IV et observations généralement concordantes.
C	Preuves de types II, III ou IV mais observations non concordantes.
D	Peu, sinon aucune preuve empirique systématique.

¹Adapté de Cook *et al.*, 1992 [96].

ANNEXE III. Conflits d'intérêt

Aucun conflit d'intérêt n'a été déclaré.