

# Actualité sur les cancers de l'endomètre

Pr PATRICE MATHEVET<sup>a</sup>, Drs TERESA ALVAREZ<sup>b</sup>, FERNANDA HERRERA<sup>c</sup> et ANITA WOLFER<sup>d</sup>

Rev Med Suisse 2018; 14: 1904-9

**Les cancers de l'endomètre représentent l'un des cancers les plus fréquents de la femme, et leur incidence est en augmentation du fait du vieillissement de la population et des modifications de vie. Heureusement, ces cancers sont habituellement détectés à un stade précoce du fait de métrorragies postménopausiques. Les facteurs pronostiques sont assez bien déterminés: extension tumorale loco-régionale et à distance selon la classification FIGO, grade et type histologique et présence d'invasions lymphovasculaires. Ces cancers sont cependant de bon pronostic du fait habituellement d'un diagnostic à un stade précoce et leur traitement repose sur une chirurgie de préférence mini-invasive dont l'extension est adaptée aux facteurs pronostiques issus du bilan préthérapeutique. L'examen histologique définitif conditionnera les traitements adjuvants.**

## Actualities in endometrial carcinoma

*Endometrial carcinoma is one of the most frequent women cancer. Its incidence is increasing due to the aging of the population and changes in life. Fortunately, these cancers are usually detected at an early stage due to post-menopausal bleeding. The prognostic factors are quite well determined: loco-regional and distant tumoral extension according to the FIGO classification, grade and histological type and the presence of lympho-vascular space invasions. These cancers, however, are usually of good prognosis because of an early diagnosis, and their treatment is based on surgery, preferably minimally invasive approach, whose extension is adapted to the prognostic factors from the pre-therapeutic assessment. The definitive histological examination will condition the adjuvant treatments.*

## INTRODUCTION

Le cancer de l'endomètre est parmi les cancers les plus fréquents chez les femmes. C'est le premier cancer gynécologique, et en termes d'incidence il se place en 4<sup>e</sup> position après le cancer du sein, le cancer du côlon et du poumon. Son incidence est estimée à 16,2 pour 100 000 femmes par an, en Suisse.<sup>1</sup>

Cette incidence semble en croissance en relation avec le vieillissement de la population (l'incidence croît de manière nette avec l'âge de la population) et l'évolution des mœurs. En effet, l'accroissement de l'incidence de l'obésité est un facteur majorant le risque de cancer de l'endomètre.<sup>2</sup>

Les facteurs de risque du cancer de l'endomètre sont bien connus et sont essentiellement en relation avec une imprégnation œstrogénique non compensée par la progestérone. C'est ainsi qu'une ménopause tardive, une puberté précoce, la prise d'œstrogènes seuls sont associées à un risque de cancer endométrial. De même, l'obésité – en particulier après la ménopause – accroît le risque de ce cancer par une hyperœstrogénie relative, observée chez ces patientes, en relation avec la transformation au sein des adipocytes des hormones surrénaliennes en œstrogène par l'aromatase.<sup>2</sup>

Avant la ménopause, les patientes porteuses d'un syndrome des ovaires polykystiques ont elles aussi une hyperœstrogénie relative et sont à risque accru de cancer endométrial. Ces données d'étiopathogénie sont valables pour la forme classique du cancer de l'endomètre, mais bien sûr ne sont pas vérifiées pour les formes histologiques inhabituelles.

## ASPECTS HISTOLOGIQUES ET BIOLOGIQUES

Comme nous l'avons vu, les données épidémiologiques permettent de cerner un type habituel de cancer de l'endomètre qui correspond à des femmes ménopausées âgées présentant des tableaux d'hyperœstrogénie en relation en particulier avec un certain degré d'obésité. Cependant, ces notions ne correspondent pas à la totalité des femmes présentant un cancer de l'endomètre. Aussi depuis un peu plus de dix ans, il a été différencié sur le plan histologique deux types histologiques différents de cancers endométriaux (**tableau 1**):<sup>3</sup>

- les adénocarcinomes endométriaux de type I correspondent à des carcinomes de type endométrioïde classique, présentant des caractéristiques cliniques comparables à ce qui est vu dans la majorité des cas de cancer endométrial. Ces cancers endométriaux sont différenciés en trois grades en fonction des atypies cytonucléaires et surtout architecturales. Ces tumeurs sont de bon pronostic mais bien sûr avec une agressivité qui est fonction du stade et du grade histologique.
- Les adénocarcinomes de type II regroupent des formes histologiques plus rares mais aussi plus agressives, qui ne présentent pas les caractéristiques cliniques épidémiologiques habituelles des cancers de l'endomètre. Ces cancers de type II regroupent les cancers papillaires séreux de l'endomètre et les cancers endométriaux à cellules claires.

Les cancers papillaires séreux ont une agressivité assez importante et évoluent souvent comme des cancers séreux de haut grade de l'ovaire avec des extensions péritonéales fréquentes, y compris dans les stades précoces. Les cancers endométriaux à cellules claires, pathologie encore plus rare,

<sup>a</sup>Centre des tumeurs gynécologiques, Service de gynécologie, CHUV, 1011 Lausanne, <sup>b</sup>Centre des tumeurs gynécologiques, Laboratoire de pathologie, CHUV, 1011 Lausanne, <sup>c</sup>Centre des tumeurs gynécologiques, Service de radiothérapie, CHUV, 1011 Lausanne, <sup>d</sup>Centre des tumeurs gynécologiques, Département d'oncologie, CHUV, 1011 Lausanne  
patrice.mathevet@chuv.ch

<b>TABLEAU 1</b>		<b>Types histologiques des cancers de l'endomètre</b>
	<b>Type I</b>	<b>Type II</b>
Fréquence	77-80%	10-23%
Type histologique	Endométrioïde Mucineux	Papillaires séreux A cellules claires
Grade (FIGO)	Grade 1: ≤ 5% de zones solides Grade 2: 6-50% de zones solides Grade 3: > 50% de zones solides	Haut grade
Immunohistochimie	Récepteurs hormonaux +++ P53 - (ou focalement+) P16 -	Récepteurs hormonaux +/- P53 +++ P16 +++
Précurseur	Hyperplasie atypique	Carcinome intra-épithélial

présentent des risques d'extension ganglionnaire et métastatique à distance importants.

Pour certains auteurs, on rapproche aussi des types II, les carcinosarcomes ovariens qui sont des tumeurs rares présentant un double contingent de type adénocarcinomeux mais aussi sarcomateux. C'est d'ailleurs souvent le contingent sarcomateux (dérivé à partir des cellules musculaires lisses du myomètre) qui établit le pronostic de ces tumeurs rares.

En parallèle de la différenciation de ces types histologiques, il a été progressivement mis en évidence qu'un nombre non négligeable de cancers de l'endomètre (entre 10 et 15%) entraînent dans le cadre de syndrome de Lynch, et étaient en relation avec une mutation congénitale de gènes de réparation de l'ADN (*Mismatch Repair Gene*).<sup>4</sup> Ainsi, actuellement, il est conseillé de faire la recherche d'une anomalie de ces gènes (soit par immunohistochimie, soit par PCR) sur la pièce opératoire en cas de diagnostic d'un cancer de l'endomètre de type I histologique, survenant chez une femme avant 60 ans ou lorsqu'il existe des antécédents familiaux au premier degré de cancer du spectre du syndrome de Lynch (cancer intestinal et/ou cancer urothélial). Ce test peut être réalisé par la plupart des laboratoires d'anatomopathologie et en cas de positivité amène à une consultation d'oncogénétique. Ces données sont étendues aussi aux carcinomes à cellules claires qui pourraient avoir la même relation avec le syndrome de Lynch.<sup>4</sup>

Par contre, les carcinomes papillaires séreux présentent habituellement une mutation du gène p53 et ont donc un aspect biologique très similaire aux carcinomes séreux de haut grade de l'ovaire.<sup>5</sup>

Mais l'évolution la plus récente se fait vers l'identification de différents profils biologiques qui permettent de mieux caractériser les différents évolutions et pronostics de ces tumeurs endométriales. Ainsi, il est actuellement défini quatre types biologiques différents de cancer endométrial (**tableau 2**).<sup>5</sup>

## ASPECTS CLINIQUES ET BILAN DIAGNOSTIQUE

Près de 90% des cancers de l'endomètre sont diagnostiqués après la ménopause. Ils se traduisent habituellement par des métrorragies de sang brun mais différents écoulements peuvent aussi s'observer: du sang brunâtre... voire des hydrorrhées (écoulements liquidiens). Plus exceptionnellement, on peut observer des tensions pelviennes avec parfois un syndrome inflammatoire lorsqu'il existe une sténose du col, associé à une hématométrie.<sup>2</sup>

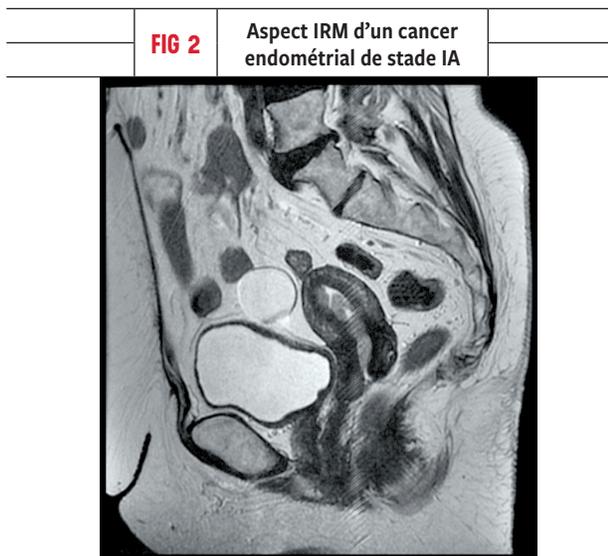
Il existe de rares cas se révélant par une localisation à distance ganglionnaire ou métastatique ou des localisations péritonéales avec ascite (devant faire rechercher un carcinome papillaire séreux de l'endomètre).

Les formes de la patiente non ménopausée sont peu fréquentes mais souvent de diagnostic difficile car elles entrent habituellement dans le cadre de méno-métrorragies de la péri-ménopause qui sont habituellement associées à des pathologies bénignes.

De toute façon, devant l'ensemble de ces symptômes il faut faire en première intention, un ultrason endovaginal pour évaluer la cavité utérine et plus particulièrement l'épaisseur endométriale. Actuellement, il existe des critères précis qui permettent, en fonction de l'épaisseur endométriale, de décider la poursuite des explorations et en particulier des biopsies de l'endomètre.

En effet, le diagnostic repose sur un examen histologique, pratiqué par au minimum une biopsie endométriale. Cette biopsie peut être réalisée, habituellement, en consultation par l'utilisation d'un système de biopsie appropriée de type pipelle de Cornier. Ce dispositif (**figure 1**) permet, sous l'effet d'une dépression de faire une biopsie endométriale fiable par voie transcervicale. Cet examen ne présente pratiquement pas de faux négatifs, mais il y a quelques cas où le matériel n'est pas représentatif. Si la biopsie est non représentative ou si elle n'est pas réalisable en consultation du fait d'une sténose cervicale, il est habituellement recommandé de pratiquer une exploration hystéroscopique avec des biopsies étagées et dirigées par l'hystéroscopie.

<b>TABLEAU 2</b>		<b>Les 4 principaux types biologiques de cancer endométrial</b>		
<b>Type biologique</b>	<b>Groupe 1</b>	<b>Groupe 2</b>	<b>Groupe 3</b>	<b>Groupe 4</b>
<b>Anomalie génétique</b>	• Mutation inactivant POLE exonuclease	• Instabilité des microsattellites (hyperméthylation du promoteur de MLH-1)	• Taux bas d'altérations du nombre de copies	• Mutation de TP53 • Taux de mutation bas
<b>Impact</b>	• Tumeur hypermutée • Cancer endométrial G1	• Génome hypermuté • Cancer endométrial G1-2	• Peu de mutations • Cancer endométrial G1-2	• Peu de mutations • Carcinome séreux papillaire, certains cancers endométriaux G3
<b>Pronostic</b>	• Excellent	• Très bon	• Très bon	• Mauvais



Une fois le diagnostic histologique confirmé, l'extension tumorale doit être évaluée par l'intermédiaire d'explorations complémentaires. La première étape consiste en la réalisation d'une IRM pelvienne qui permet d'évaluer l'extension loco-régionale de la tumeur (figure 2).<sup>2</sup> Il est important que cette IRM évalue le plus grand diamètre de la tumeur, l'extension de cette tumeur éventuellement au col utérin et surtout son extension en profondeur dans la paroi myométriale avec en particulier la différenciation entre l'atteinte de la moitié interne du myomètre ou une atteinte supérieure. Cette IRM doit vérifier aussi l'absence de signe de carcinose péritonéale pelvienne, l'extension aux organes adjacents et en particulier aux ovaires et/ou aux trompes, ainsi que l'absence d'adénopathies pelviennes ou iliaques suspectes.

La majorité des cancers endométriaux étant des cancers de type I et de stade débutant, il n'est pas recommandé de faire des explorations supplémentaires, sauf si le bilan par IRM montre qu'il existe des signes d'extension régionale ou locale importante. Par contre, dans ces hypothèses, ou s'il s'agit d'un type II sur le plan histologique, il est recommandé de compléter le bilan par au minimum un scanner thoraco-

abdomino-pelvien ou mieux par un PET-scan afin d'évaluer l'absence d'extension ganglionnaire, métastatique à distance ou d'atteinte péritonéale.<sup>6</sup>

## FACTEURS PRONOSTIQUES DES CANCERS DE L'ENDOMÈTRE

Plusieurs facteurs pronostiques sont clairement identifiés:<sup>7</sup>

- Sur le plan tumoral, l'extension en profondeur au sein du myomètre, l'extension au col utérin, l'atteinte de la séreuse utérine, les extensions aux organes adjacents ou à distance ainsi que les extensions ganglionnaires sont tous des facteurs de mauvais pronostic. Ceux-ci sont regroupés par la classification FIGO des cancers de l'endomètre qui est une stadification histologique mais qui peut être déterminée en préthérapeutique à partir du bilan d'imagerie et qui guide ensuite la prise en charge thérapeutique. Cette stadification est présentée dans le **tableau 3**.
- Les caractéristiques histologiques tumorales. En effet, même s'il est probable que les profils biologiques tumoraux soient utilisés dans le futur comme éléments pronostiques, actuellement la prise en charge thérapeutique repose sur les types histologiques et sur le grade histologique des cancers endométrioïdes. Les tumeurs de type II sont des tumeurs de mauvais pronostic ayant un risque de récurrence important. De même, le grade histologique impacte de manière notable sur le pronostic et donc sur la prise en charge thérapeutique.
- Le dernier aspect histologique qui modifie le pronostic, est la présence d'invasions lymphovasculaires. Celles-ci accroissent le risque de dissémination ganglionnaire. Cette donnée devra être présente sur le compte rendu anatomopathologique de la biopsie si cela est possible et surtout sur l'histologie définitive.<sup>8</sup>

### Facteurs cliniques plus débattus

Plusieurs études ont mis en évidence que le pronostic tumoral était altéré en cas d'âge supérieur à 60 ans. Il s'agit cependant de données débattues qui n'ont pas d'impact clinique et thérapeutique important.

Au total, les principaux facteurs pronostiques identifiés sont donc le stade FIGO, les caractéristiques histologiques tumorales, la présence d'invasions lymphovasculaires et de manière

<b>TABLEAU 3</b>	<b>Cancers de l'endomètre: stadification FIGO</b>
------------------	---

- **Stade I: tumeur limitée au corps utérin**
  - IA: invasion < à la moitié du myomètre
  - IB: invasion ≥ à la moitié du myomètre
- **Stade II: invasion du stroma cervical**
- **Stade III: extension locale et/ou régionale de la tumeur**
  - III A: atteinte de la séreuse utérine ou des annexes
  - III B: atteinte vaginale ou paramétriale
  - III C: métastases ganglionnaires
    - IIIC1: métastases ganglionnaires pelviennes
    - IIIC2: métastases ganglionnaires lombo-aortiques
- **Stade IV**
  - IVA: base vésicale et/ou paroi intestinale
  - IVB: métastases à distance
- **La cytologie péritonéale positive ne modifie pas le stade**

plus discutable l'âge de la patiente. Ces caractéristiques, lorsqu'elles sont connues en préthérapeutique permettent de guider la démarche des traitements.

## PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

La prise en charge thérapeutique est une prise en charge multidisciplinaire qui passe par l'intermédiaire d'une réunion de concertation pluridisciplinaire avec évaluation éventuellement itérative des propositions thérapeutiques.<sup>7</sup>

Après une évaluation complète tant sur le plan histologique que radiologique, selon les critères précédemment définis, la prise en charge repose, dans une grande majorité des cas, sur une chirurgie première. En effet, la majorité des cancers endométriaux sont de stade I et ils bénéficient d'une intervention chirurgicale à type d'hystérectomie non conservatrice (avec ablation des trompes et des ovaires).

La voie d'abord à privilégier est une voie d'abord minimalement invasive de type laparoscopie ou robotique. Plusieurs études ont montré que cette voie d'abord permettait de diminuer la morbidité opératoire et postopératoire, sans grever le pronostic.<sup>9</sup>

Le problème qui reste ouvert est celui des vérifications ganglionnaires et en particulier en relation avec le risque de dissémination lymphatique. Deux grandes études randomisées et multicentriques ont montré que la réalisation de curages ganglionnaires, dans les stades I de cancers de l'endomètre, aggravait la morbidité opératoire sans modifier le pronostic.<sup>10,11</sup>

Cependant, ces données sont discutables dans le cadre d'une tumeur agressive et en particulier des formes présentant des invasions lymphovasculaires ou les grades 3. Dans ce cadre, quelques données ont montré un bénéfice à la pratique de curages ganglionnaires, à la condition que ceux-ci soient assez extensifs, regroupant les territoires pelviens mais aussi lombo-aortiques jusqu'au niveau des vaisseaux rénaux.<sup>12</sup> Il n'en reste pas moins que la morbidité de tels gestes chirurgicaux n'est pas négligeable même s'ils sont réalisés par laparoscopie et doivent être donc discutés au cas par cas.<sup>13</sup>

Les questionnements actuels concernent surtout le positionnement du ganglion sentinelle dans la prise en charge des cancers de l'endomètre. Celui-ci pourrait permettre de diminuer l'agressivité du geste opératoire et apporter des renseignements intéressants sur le plan pronostique et éventuellement thérapeutique. Bien que nous manquions d'études prospectives pour évaluer de manière fiable l'apport thérapeutique de la recherche du ganglion sentinelle, certaines sociétés savantes ont positionné cette recherche comme une possibilité thérapeutique dans les cancers de l'endomètre de stade I. Des études en cours devraient permettre de clarifier le positionnement de cette approche chirurgicale.<sup>14</sup>

Les traitements adjuvants sont basés sur les résultats histologiques définitifs de l'intervention d'hystérectomie et ceux-ci sont regroupés selon trois cadres pronostiques différents (tableau 4). Ainsi dans les tumeurs d'excellent pronostic,

aucun traitement adjuvant n'est requis. Dans les tumeurs de pronostic intermédiaire, une curiethérapie adjuvante peut être proposée afin de diminuer le risque de rechute locale sans que ce traitement semble modifier de manière importante le pronostic global.<sup>15-17</sup> Dans les formes de plus mauvais pronostic, une radiothérapie adjuvante avec curiethérapie est recommandée.<sup>18</sup>

Pour les stades II, la prise en charge chirurgicale est première et comporte une hystérectomie, éventuellement élargie, associée au prélèvement ganglionnaire puis une radiothérapie adjuvante avec curiethérapie. Dans les stades III, les traitements chirurgicaux sont adaptés en fonction de l'extension tumorale et surtout l'indication d'une chimiothérapie (en particulier lors d'atteinte ganglionnaire) adjuvante est recommandée en association avec une radiothérapie complémentaire. Le type de chimiothérapie habituellement préconisé est l'association du carboplatine et du taxol toutes les trois semaines pendant six cures.

Pour les tumeurs de type II sur le plan histologique, les carcinomes séreux de l'endomètre sont traités comme des tumeurs ovariennes de haut grade et bénéficient donc d'une chirurgie et d'une chimiothérapie. La place de la radiothérapie est discutée au cas par cas. Les cancers à cellules claires sont eux moins chimio-sensibles et la place de la radiothérapie est privilégiée, la chimiothérapie étant réalisée en fonction de l'extension tumorale.

Les cas particuliers sont les patientes présentant un syndrome de Lynch qui doivent bien sûr bénéficier d'une enquête familiale mais aussi d'une surveillance accrue, sur le plan digestif et urothélial.

La dernière problématique correspond aux femmes jeunes souhaitant préserver leur fertilité et présentant un cancer endométrial. Une possibilité de tentative de traitement médical peut être proposée en cas de stade I très débutant sans infiltration notable du myomètre, et de tumeur de grade 1-2, à la condition que le bilan de départ complet permette de confirmer le stade très précoce des lésions. Le traitement repose par un progestatif de type Farlutal, 500 mg/jour en continu, avec une évaluation de l'efficacité du traitement à trois et six mois.<sup>17</sup>

## CONCLUSION

Du fait du vieillissement progressif de la population et des modifications de vie, le cancer de l'endomètre devient un cancer de plus en plus fréquent. Ces aspects biologiques sont

TABLEAU 4			Cadres pronostiques		
Risque bas	Risque intermédiaire	Risque élevé			
Stades IA/T1a, grade 1 ou 2 (type I histologique)	Stade IA/T1a, grade 3 (type I histologique) Stade IB/T1b, grade 1 ou 2 (type I histologique)	Stade IB/T1b, grade 3 (type I histologique) Stade IA-B/T1 (type 2 histologique) Stade I/T1 présentant des embolies lymphatiques			

mieux cernés et en particulier l'application d'anomalie congénitale génétique de type syndrome de Lynch doit faire partie de la démarche diagnostique. Heureusement, la plupart des cancers endométriaux sont découverts à un stade débutant et facilement curables grâce à des traitements relativement peu agressifs. Ces données ne plaident pas pour un dépistage de ce cancer, sujet qui reste encore très débattu.

**Conflit d'intérêts:** Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

**IMPLICATIONS PRATIQUES**

- Des métrorragies postménopausiques sont en relation habituellement avec le cancer endométrial
- Le pronostic de ce cancer est basé sur le stade, le grade et le type histologique, et la présence d'éventuelles invasions lymphovasculaires
- La base du traitement est une hystérectomie totale non conservatrice par une approche mini-invasive
- Les prélèvements ganglionnaires ainsi que la place de la technique du ganglion sentinelle sont débattus et essentiellement réservés aux formes de mauvais pronostic
- Les traitements adjuvants reposent surtout sur des techniques de radiothérapie et l'analyse des résultats histologiques d'hystérectomie

1 [www.liguecancer.ch/a-propos-du-cancer/les-chiffres-du-cancer/-dl-/fileadmin/downloads/sheets/chiffres-le-cancer-en-suisse.pdf](http://www.liguecancer.ch/a-propos-du-cancer/les-chiffres-du-cancer/-dl-/fileadmin/downloads/sheets/chiffres-le-cancer-en-suisse.pdf)

2 \*\* Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27:16-41.

3 McCluggage, WG. Pathologic staging of endometrial carcinomas: Selected areas of difficulty. *Adv Anat Pathol* 2018;25:71-84.

4 Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *JAMA* 2011;305:2304-10.

5 \* Piulats JM, Guerra E, Gil-Martín M, et al. Molecular approaches for classifying endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2017;145:200-7.

6 Musto A, Grassetto G, Marzola MC, et al. Role of 18F-FDG PET/CT in the carcinoma of the uterus: A review of literature. *Yonsei Med J* 2014;55:1467-72.

7 \*\* INCa Cancer de l'endomètre, Collection Recommandations et référentiels; 2017, Paris.

8 AlHilli MM, Podratz KC, Dowdy SC, et al. A Risk-scoring system for the individualized prediction of lymphatic dissemination in patients with endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2013;131:103-8.

9 Gao H, Zhang Z. Laparoscopy versus laparotomy in the treatment of high-risk endometrial cancer. A propensity score matching analysis. *Medicine* 2015;9430:1-6.

10 \* ASTEC study group, et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009;373:125-36.

11 Bendetti Panici P, Basile S, Maneschi F, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy versus no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1707-16.

12 Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, et al. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 2010;375:1165-72.

13 Chan JK, Cheung MK, Huh WK, et al. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer. A study of 12,333 patients. *Cancer* 2006;107:1823-30.

14 Papadia A, Imboden S, Siegenthaler F, et al. Laparoscopic indocyanine green sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Ann Surg Oncol* 2016;23:2206-11.

15 \* Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. 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;355:1404-11.

16 Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;92:744-51.

17 Nout RA, Smit VTHB, Putter H, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2010;375:816-23.

18 \* De Boer SM, Powell ME, Mileskin L, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:295-309.

19 Zola P, Macchi C, Cibula D, et al. Follow-up in gynecological malignancies: A State of Art. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25:1151-64.

\* à lire  
\*\* à lire absolument