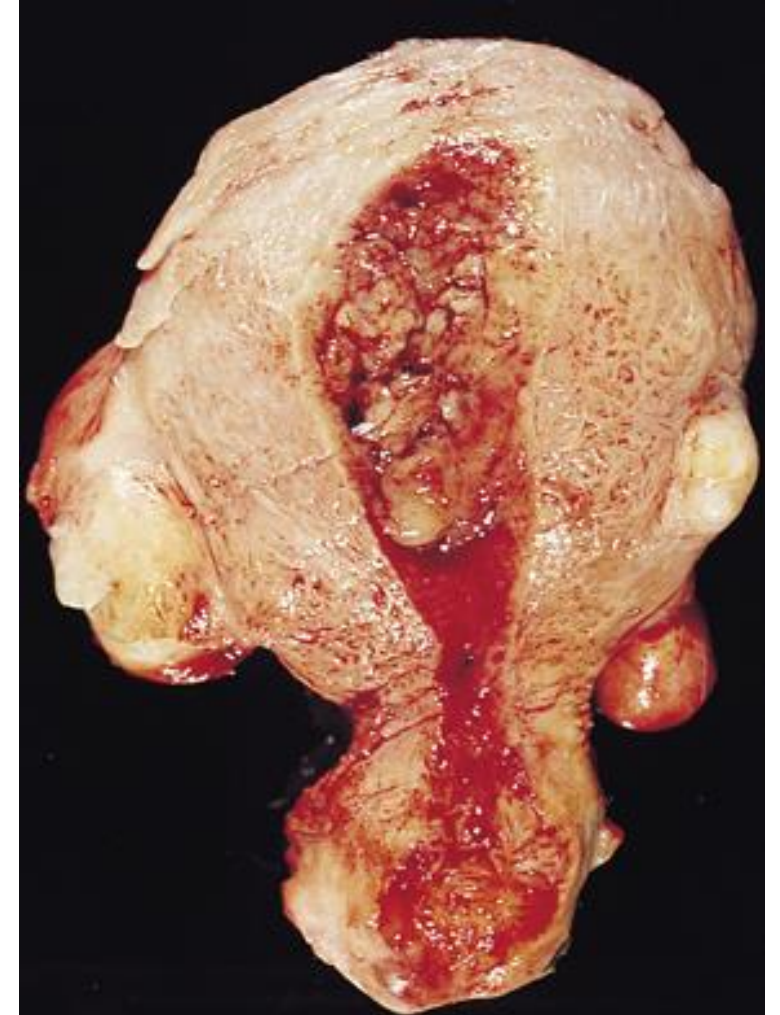


Cancer de l'endomètre

A.Mekarnia. H.Mahfouf
SOMUR

5^{ème} Cours d'Oncologie Médicale (COM4)
Hôtel El-Djazair, le 17/11/2021



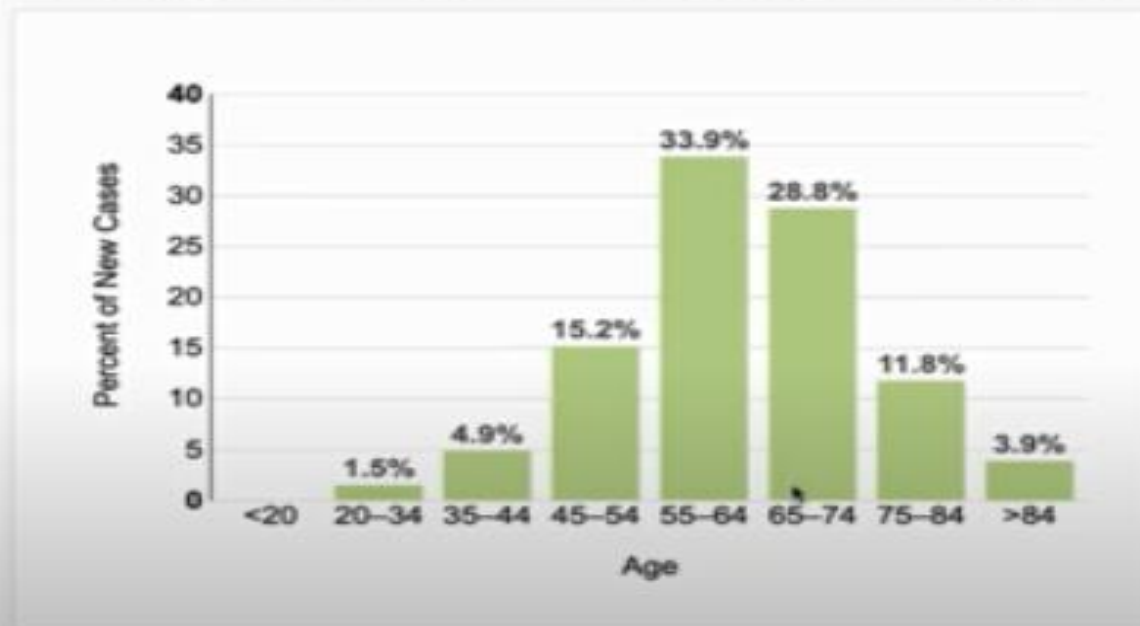
Introduction

- Cancer des pays industrialisés
- Cancer de la femme ménopausée Age moyen: 68 ans
- Fréquent: 6^{ème} rang des cancers de la femme
- Stade précoce
- Chirurgie
- Relativement bon pronostic



Épidémiologie

Endometrial cancer most frequently diagnosed in women aged 55-64



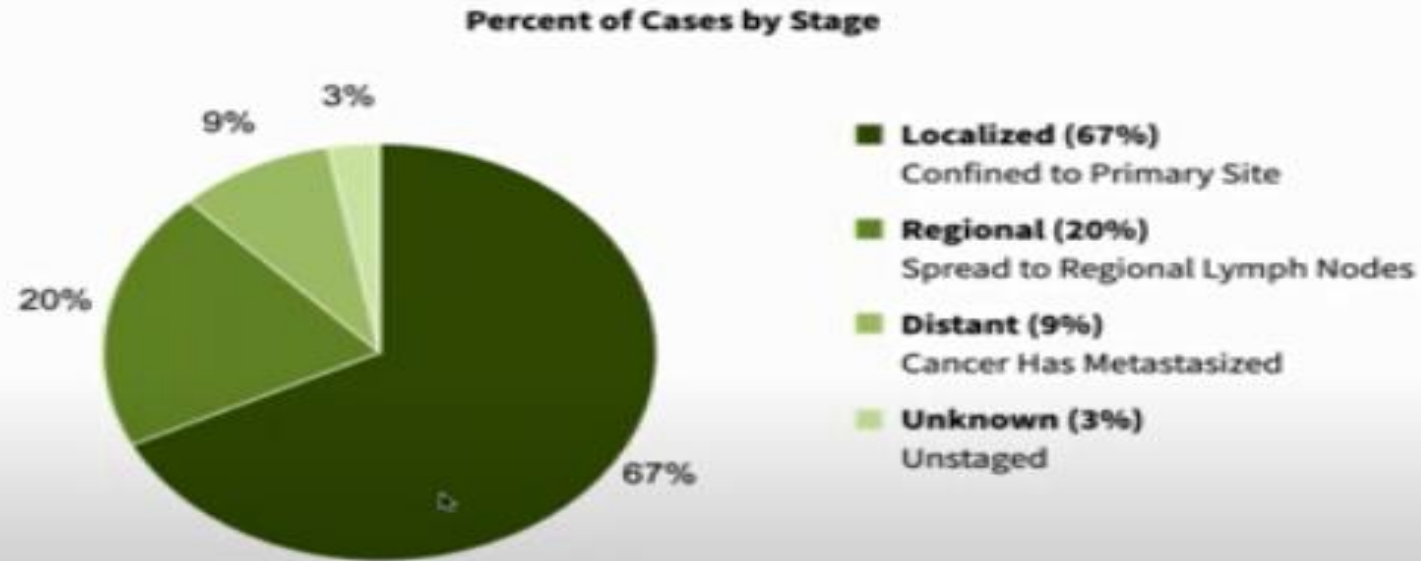
Uterine cancer is most frequently diagnosed among women aged 55-64.

Median Age
At Diagnosis

63

Épidémiologie

Two thirds of women will present with stage I



Épidémiologie

Patients with stage I endometrial cancer have an excellent prognosis



SEER.cancer.gov/statfacts/

| Stade | Survie à 5 ans |
|-------|----------------|
| I | 90 % |
| II | 60 % |
| III | 40 % |
| IV | 20 % |

De Vita, 2001

Risk factors for endometrial cancer

| Risk factor | Relative risk (RR) (other statistics are noted when used) |
|---|--|
| Increasing age | 1.4% endometrial cancer prevalence in women 50 to 70 years old |
| Unopposed estrogen therapy | 2 to 10 |
| Tamoxifen therapy | 2 Délai= 3 à 4 ans |
| Early menarche | NA |
| Late menopause (after age 55) | 2 |
| Nulliparity | 2 |
| Polycystic ovary syndrome (chronic anovulation) | 3 |
| Obesity 50 à 80 % Aromatisation des androgènes | For type I endometrial cancer: OR 1.5 for overweight (BMI 25.0 to <30 kg/m ²), 2.5 for class 1 obesity (30.0 to <35 kg/m ²), 4.5 for class 2 obesity (35.0 to 39.9 kg/m ²), and 7.1 for class 3 obesity (≥40.0 kg/m ²). For type II: OR 1.2 for overweight (BMI 25.0 to <30 kg/m ²), 1.7 for class 1 obesity (30.0 to <35 kg/m ²), 2.2 for class 2 obesity (35.0 to 39.9 kg/m ²), and 3.1 for class 3 obesity (≥40.0 kg/m ²). |
| Diabetes mellitus +HTA | 2 |
| Estrogen-secreting tumor | NA |
| Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) | 22 to 50% lifetime risk |
| Cowden syndrome | 13 to 19% lifetime risk |
| Family history of endometrial, ovarian, breast, or colon cancer | NA |

Circonstances de découverte

- **Métrorragies postménopausiques** ou péri-ménopausiques (95 % des cas)
Spontanées, indolores et peu abondantes.

Elles peuvent être atypiques (pertes brunâtres ou noirâtres ou suintements minimes).

Toute métrorragie= exploration endo-utérine.

- Autres signes cliniques : Leucorrhées, les douleurs pelviennes + Troubles urinaires sont souvent révélateur d'une forme déjà évoluée
- Découverte fortuite a l'imagerie: endomètre épaissi a l'échographie, TDM ,IRM:

Examen clinique

- **L'interrogatoire :**
 - importance des métrorragies
 - Recherche des antécédents P et F, facteurs de risque .

- **L'examen général :** apprécie l'état général
(il s'agit le plus souvent de patientes âgées)

Examen clinique

L'examen gynécologique :

- Au spéculum:

- Col le plus souvent normal
- l'envahissement tumoral du col peut être visible s'il s'agit d'un cancer de l'endomètre stade II,

- Au toucher vaginal :

le plus souvent normal. On peut retrouver un utérus gros et mou.

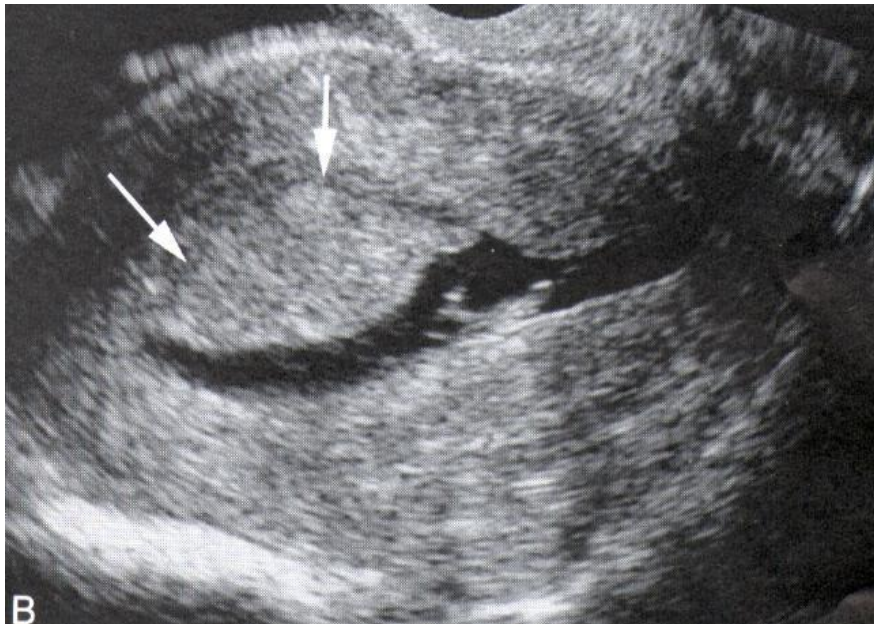
On recherchera une masse annexielle.

L'examen des sein: systématique

Examens complémentaires

Échographie

- Par voie abdominale et vaginale
- une muqueuse épaisse avec un bourgeon tumoral irrégulier



Examens complémentaires

- Biopsie à l'aveugle ou mieux sous hystéroscopie ciblée
- **Curetage biopsique**: le moyen le plus utilisé diagnostic et thérapeutiques si saignements abondants

Seule la biopsie (l'examen histologique) va assurer le diagnostic positif de cancer de l'endomètre (++++).

Anatomo-pathologie

- Tumeurs endométrioïdes (80-90%)

- l'Organisation mondiale de la santé (OMS 2014) a défini trois grades :

- grade 1 : 5 % ou moins de contingent indifférencié

- grade 2 : 6 à 50 % de contingent indifférencié

- grade 3 : plus de 50 % de contingent indifférencié



Bas grade

- Hormono-dépendant.

- Bon pronostic.

Anatomo-pathologie

- **Non endométriöide:** haut grade
 - On distingue 3 formes principales :
 - les **carcinomes séreux** idem à la forme ovarienne (diagnostic différentiel mais prise en charge thérapeutique comparable)
 - les **carcinomes à cellules claires**
 - les **carcinosarcomes** : tumeurs d'origine épithéliale caractérisées par la présence d'une double différenciation maligne : l'une épithéliale (carcinomateuse), l'autre mésenchymateuse maligne
 - Non-hormono-dépendant.
 - Ces tumeurs surviennent chez des patientes plus âgées que les endometriöides , de moins bon pronostic
- **Carcinome mixte** ont au moins deux composants histologiques distincts, généralement de l'endométriöide et un modèle non endométriöide de haut grade (généralement des cellules séreuses, parfois claires)

Classification histologique

Tableau 1.

Caractéristiques cliniques, histologiques et biologiques des deux types d'adénocarcinome de l'endomètre (d'après^[1-3]).

| | Carcinome de type 1 | Carcinome de type 2 |
|-------------------------------|---|---|
| Répartition | 70–80 % | 30–20 % |
| Terrain | Excès estrogénique exogène ou endogène (obésité) Post-ménopause | Absence d'excès estrogénique Patientes plus âgées |
| Type histologique | Endométrioïde de bas grade | Endométrioïde de haut grade Séropapillaire Cellules claires |
| Stade au diagnostic | Stade I : 73 % Stade II : 11 % Stade III : 13 % Stade IV : 3 % | Stade I : 54 % Stade II : 8 % Stade III : 22 % Stade IV : 16 % |
| Taux de survie à 5 ans | Stade I : 85–90 % Stade II : 70 % Stade III : 40–50 % Stade IV : 15–20 % | Stade I : 60 % Stade II : 50 % Stade III : 20 % Stade IV : 5–10 % |
| Caractéristiques moléculaires | Positivité des RE et RP Inactivation de <i>PTEN</i> (50–80 %) Instabilité microsatellitaire (20–40 %) Mutation de <i>Kras</i> (15–30 %) Mutation de β -caténines, 20–40 % | Aneuploïdie Mutation de <i>p53</i> (80–90 %) Sur expression de <i>HER2-Neu</i> (40–80 %) et de <i>EGFR</i> Inactivation de <i>p16</i> (40 %) Mutation de la E-cadhérine (60–90 %) |
| Part dans les rechutes | 50 % | 50 % |

RE : récepteurs aux estrogènes ; RP : récepteurs à la progestérone.

Analyse génomique

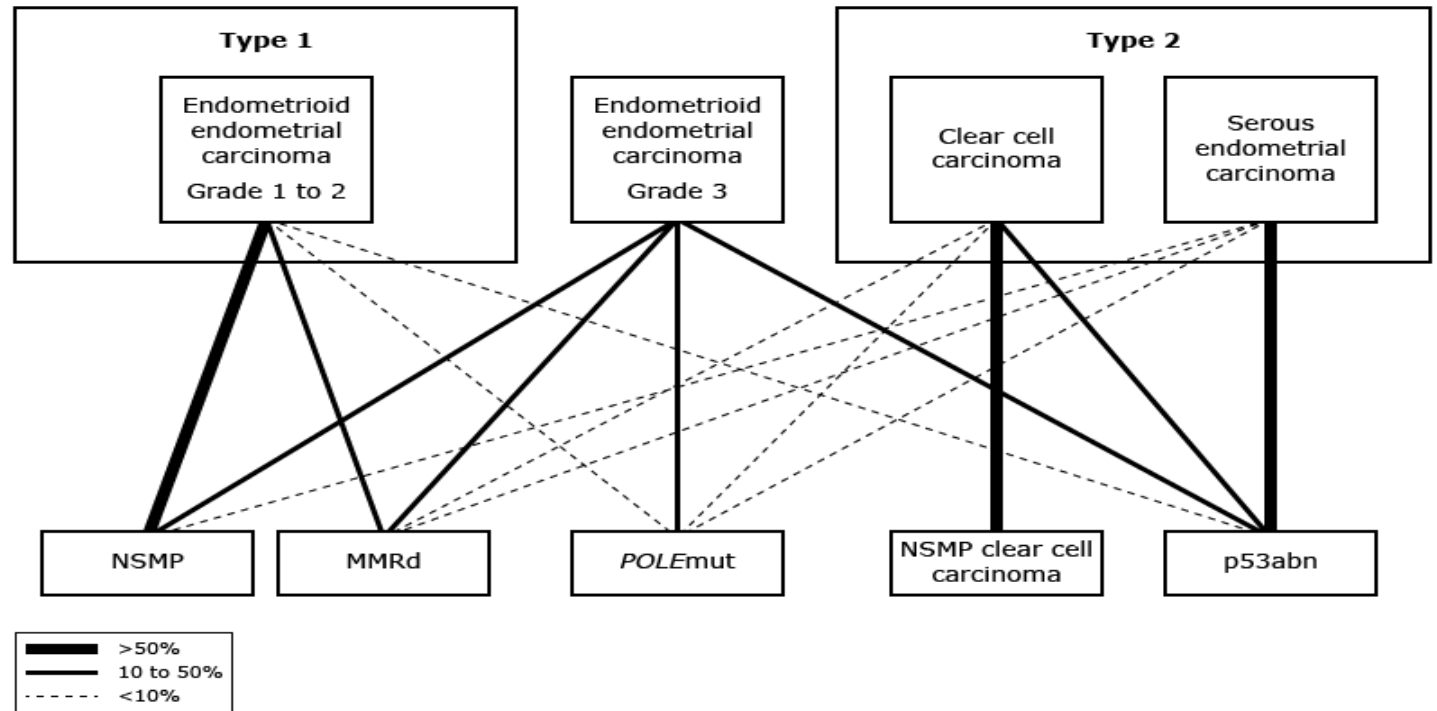
En 2013, **l'Atlas du génome du cancer (TCGA)** a utilisé des analyses génomiques, transcriptomiques et protéomiques pour caractériser plus de 370 CE, identifiant quatre sous-types moléculaires basés sur l'architecture génomique des cellules tumorales avec des résultats pronostiques distincts et des caractéristiques clinicopathologiques

| | POLE | MSI | Copy-number low | Copy-number high |
|---------------------|--|---|---|---|
| MSI/MLH methylation | Mixed MSI high Low, stable | MSI high | MSI stable | MSI stable |
| Molecular profile | POLE (100%) PTEN (94%) PIK3CA (71%) FBXW7 (82%) ARID1A (76%) KRAS (53%) PD1/PD-L1 overexpression | PTEN (88%) RPL22 (37%) KRAS (35%) PIK3CA (54%) ARID1A (37%) PD1/PD-L1 overexpression | PTEN (77%) CTNNB1 (52%) PIK3CA (53%) ARID1A (42%) FGFR2 (10.9%) | TP53 (92%) PPP2R1A (22%) FBXW7 (22%) PIK3CA (47%) PTEN (11%) FGFR (7%) HER2 (25%) |
| Potential drugs | PI3K/PTEN/AKT/ mTOR pathway PARP-I Anti-PD1/PD-L1 Hormones | PI3K/PTEN/AKT/ mTOR pathway PARP-I Anti-PD1/PD-L1 Hormones | PI3K/PTEN/AKT/ mTOR pathway PARP-I Hormones FGFR-I | HER2-I PI3K-I PARP-I Wee-1 I FGFR-I |

Nouvelle classification moléculaire

Les 5^{ème} édition de la Classification des tumeurs du tractus génital féminin de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), publiée en 2020, met en évidence le nouveau système de classification moléculaire proposé pour les CE et son lien avec la classification histomorphologique traditionnelle

Type 1 and 2 classification and relationship to histomorphologic and molecular endometrial carcinoma classification



The relationship between type 1/2 endometrial carcinoma, histomorphologic classification, and molecular classification. The thickness of the lines between boxes indicates the percentage of type 1 or type 2 carcinomas that are of the corresponding molecular subtypes below. Note that grade 3 endometrioid endometrial carcinoma is considered to be type 1 by some authors and type 2 by others and has therefore been left separate from either of these categories.

NSMP: no specific molecular profile; MMRd: mismatch repair deficient; *POLE*: DNA polymerase epsilon; mut: mutation; abn: abnormal expression.

Courtesy of Jessica N McAlpine, MD, and Jutta Huvila, MD, PhD.

Bilan d'extension

- Examen clinique: **gynécologique, abdominal** et des **aires ganglionnaires**.
- **IRM lombo-pelvienne**: l'examen de référence avec pour objectifs d'apprécier :
 - La degré d'envahissement du myomètre (IA /IB)
 - l'atteinte éventuelle du col (II)
 - l'atteinte des organes du voisinage (III)
 - l'appréciation du volume tumoral
 - les ganglions pelviens et lombo-aortiques

Bilan d'extension

- **Le scanner (thoraco)abdominopelvien** ne fait pas partie du bilan d'extension, sauf :
 - contre-indication à l'IRM
 - en cas de stade avancé (maladie lombo-aortique...) ou de suspicion de carcinose péritonéale.
 - En cas de tumeur non endométrioïde (séreux), il faut réaliser un scanner (thoraco-)abdomino-pelvien systématique, comme pour une tumeur de l'ovaire.
- **Le PET-Scan n'a pas d'indication en première intention** malgré une excellente performance dans l'évaluation initiale de l'extension ganglionnaire et systémique du cancer de l'endomètre et des récives.

La Chirurgie

- La chirurgie, première étape du traitement, aura pour but
 - l'exérèse de la tumeur
 - l'identification des facteurs pronostiques nécessaire à la justification des traitements complémentaires.

hystérectomie totale + salpingo-ovariectomie bilatérale. +/- élargie +/- curage

- voie d'abord :
 - voie coelioscopique ou coeliovaginale : privilégier la coelioscopie dans les stades précoces.
 - voie laparotomique : gros volume tumoral
 - voie vaginale exclusive : patientes à très haut risque chirurgical

Chirurgie: curage +++

- Année 80: curage systématique
- Ainsi, pour les stades précoces IA, de type endométrioides, de grades 1 et 2, le risque d'atteinte ganglionnaire reste faible (entre 0 et 7 %) avec des taux de récurrence pelvienne faibles (entre 3 et 6 %) et ce même quand les curages ne sont pas réalisés .
- Complications:
 - Troubles de la sensibilité dans le territoire fémoro-cutané.
 - Lymphoedème +++
- L'indication du curage est basée sur les éléments du bilan préopératoire définissant des groupes à risque selon la **probabilité d'envahissement ganglionnaire**
- En cas de curage ganglionnaire, l'ablation systématique des ganglions pelviens et para-aortiques jusqu'au niveau des veines rénales doit être envisagé

Indication de stadification ganglionnaire en fonction du risque dans le cancer de l'endomètre de stade présumé précoce (INCa 2009).

| | Type 1 | | | Type 2 | Emboles lymphatiques |
|------------------|-------------------|---------|----------------------|--------|-------------------------|
| | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | | |
| Stade IA* | Pas de curage | | Pas de curage ou GS* | Curage | Curage |
| Stade IB* | Pas curage ou GS* | | Curage | | |

* Classification FIGO : stade IA : envahissement du myomètre < 50 %, stade IB : envahissement myomètre ≥ 50 % ;
curage : curage lombo-aortique ± pelvien

Bas risque
 Risque moyen
 Haut risque

Particularités

Chirurgie des stades avancées

Chez les patients qui présentent des signes cliniques ou radiographiques de maladie métastatique, la chirurgie est généralement effectuée pour

- établir un diagnostic définitif,
 - pour la palliation des symptômes et des signes de la maladie
 - et / ou pour améliorer les résultats oncologiques .
-
- En général, ces procédures sont effectuées par laparotomie à travers une incision médiane. La cytoréduction est réalisée chez certains patients.

Chirurgie cytoréductrice pour le cancer de l'endomètre avancé ou récidivant: méta-analyse. Barlin JN, Puri I, Bristow RE, Gynecol Oncol. 2010;118(1):14.

Préservation de la fertilité

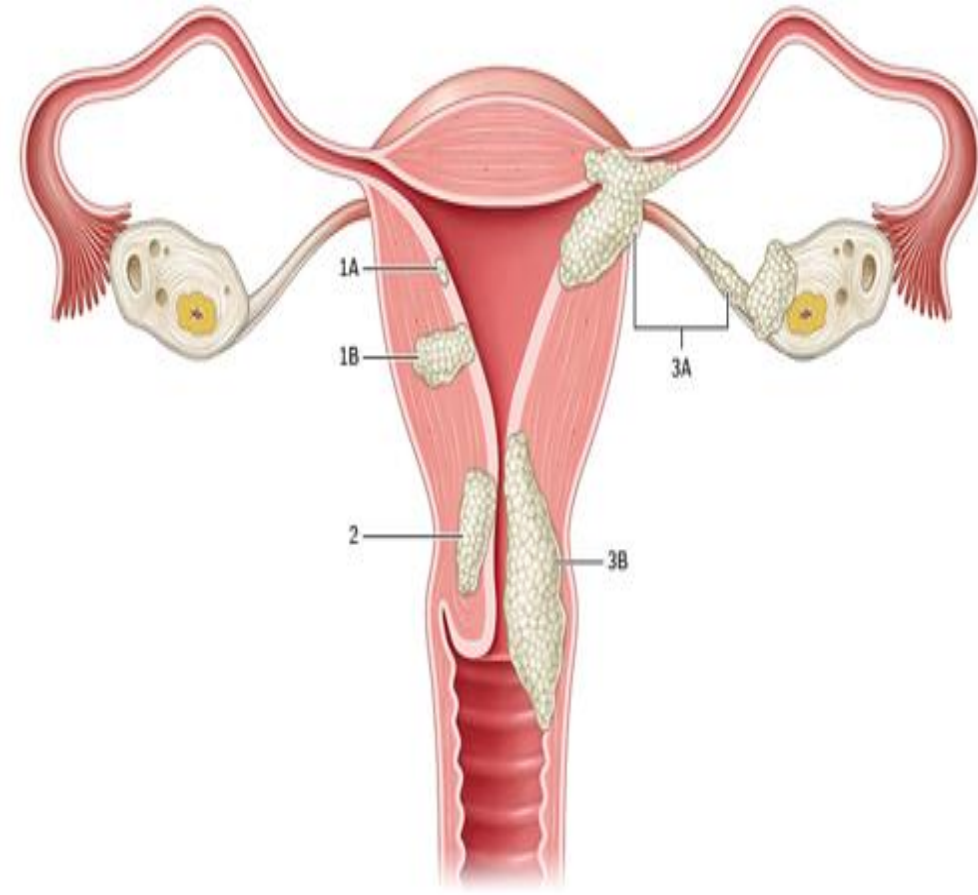
- centres spécialisés
- carcinome endométroïde de grade 1 sans invasion myomètre confirmé/diagnostiqué par un pathologiste expérimenté en pathologie gynécologique
- sans facteurs de risque génétiques
- biopsie de l'endomètre par hystéroscopie
- l'extension de la maladie doit être effectuée: IRM pelvienne
- Les patients doivent être informés que ce n'est pas un traitement standard. Et disposées à accepter un suivi étroit et être informées de la nécessité d'une hystérectomie future en cas d'échec du traitement et/ou après une grossesse (V, A).

Patientes médicalement inaptes

- les comorbidités médicales, qui incluent de plus en plus l'obésité morbide, peuvent empêcher la chirurgie en raison de risques opératoires et périopératoires élevés.
- l'évaluation devrait être effectuée dans un centre ayant une expérience spécialisée en anesthésie dans la prise en charge de ces patients à haut risque.
- La curiethérapie, la radiothérapie externe (EBRT) ou la combinaison des deux modalités peuvent être envisagées.

Classification FIGO 2018 anatomo-chirurgicale

| | |
|----------------------------|---|
| Stade I ^[1] | Tumeur limitée au corps utérin |
| IA | Tumeur limitée à l'endomètre ou envahissant moins de la moitié du myomètre |
| IB | Tumeur envahissant la moitié ou plus du myomètre |
| Stade II ^[2] | Tumeur envahissant le stroma cervical sans dépasser les limites de l'utérus |
| Stade III ^[1] | Extensions locales et/ou régionales selon les caractéristiques suivantes : |
| IIIA | Envahissement tumoral de la séreuse du corps utérin ou des annexes (extension directe ou métastatique) ^[3] |
| IIIB | Envahissement vaginal ou des paramètres (extension directe ou métastatique) ^[3] |
| IIIC | Atteinte des ganglions lymphatiques pelviens ou para-aortiques ^[3] |
| | IIIC1 Atteinte des ganglions lymphatiques pelviens |
| | IIIC2 Atteintes des ganglions lymphatiques para-aortiques avec ou sans atteinte des ganglions pelviens |
| Stade IV ^{[1][4]} | Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale et/ou métastases à distance |
| IVA | Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale |
| IVB | Métastases à distance incluant les métastases intra-abdominales et/ou ganglions inguinaux excluant les métastases vaginales, annexielles ou séreuses pelviennes |



TNM stadification AJCC UICC 8e édition

Corpus uteri: Carcinoma and carcinosarcoma TNM staging AJCC UICC 8th edition

The definitions of the T categories correspond to the stages accepted by the Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO). Both systems are included for comparison.

| Primary tumor (T) | | | |
|--|--|---|----------------------------|
| T category | FIGO stage | T criteria | |
| TX | | Primary tumor cannot be assessed | |
| T0 | | No evidence of primary tumor | |
| T1 | I | Tumor confined to the corpus uteri, including endocervical glandular involvement | |
| T1a | IA | Tumor limited to the endometrium or invading less than half the myometrium | |
| T1b | IB | Tumor invading one half or more of the myometrium | |
| T2 | II | Tumor invading the stromal connective tissue of the cervix but not extending beyond the uterus. Does NOT include endocervical glandular involvement. | |
| T3 | III | Tumor involving serosa, adnexa, vagina, or parametrium | |
| T3a | IIIA | Tumor involving the serosa and/or adnexa (direct extension or metastasis) | |
| T3b | IIIB | Vaginal involvement (direct extension or metastasis) or parametrial involvement | |
| T4 | IVA | Tumor invading the bladder mucosa and/or bowel mucosa (bulous edema is not sufficient to classify a tumor as T4) | |
| T suffix (n) if synchronous primary tumors are found in a single organ. | | | |
| Regional lymph nodes (N) | | | |
| N category | FIGO stage | N criteria | |
| NX | | Regional lymph nodes cannot be assessed | |
| N0 | | No regional lymph node metastasis | |
| N0(+) | | Isolated tumor cells in regional lymph node(s) no greater than 0.2 mm | |
| N1 | IIIC1 | Regional lymph node metastasis to pelvic lymph nodes | |
| N1mi | IIIC1 | Regional lymph node metastasis (greater than 0.2 mm but not greater than 2.0 mm in diameter) to pelvic lymph nodes | |
| N1a | IIIC1 | Regional lymph node metastasis (greater than 2.0 mm in diameter) to pelvic lymph nodes | |
| N2 | IIIC2 | Regional lymph node metastasis to para-aortic lymph nodes, with or without positive pelvic lymph nodes | |
| N2mi | IIIC2 | Regional lymph node metastasis (greater than 0.2 mm but not greater than 2.0 mm in diameter) to para-aortic lymph nodes, with or without positive pelvic lymph nodes | |
| N2a | IIIC2 | Regional lymph node metastasis (greater than 2.0 mm in diameter) to para-aortic lymph nodes, with or without positive pelvic lymph nodes | |
| Suffix (sn) is added to the N category when regional lymph node metastasis is identified by sentinel lymph node biopsy only. Suffix (f) is added to the N category when metastasis is identified by fine needle aspiration (FNA) or core needle biopsy only. | | | |
| Distant metastasis (M) | | | |
| M category | FIGO stage | M criteria | |
| M0 | | No distant metastasis | |
| M1 | IVB | Distant metastasis (includes to inguinal lymph nodes, intraperitoneal disease, lung, liver, or bone). (It excludes metastasis to pelvic or para-aortic lymph nodes, vagina, uterine serosa, or adnexa.) | |
| M1 | IVB | Distant metastasis (includes to inguinal lymph nodes, intraperitoneal disease, liver, or bone) microscopically confirmed. (It excludes metastasis to pelvic or para-aortic lymph nodes, vagina, uterine serosa, or adnexa.) | |
| Prognostic stage groups | | | |
| When T is... | And N is... | And M is... | Then the stage group is... |
| T1 | N0 | M0 | I |
| T1a | N0 | M0 | IA |
| T1b | N0 | M0 | IB |
| T2 | N0 | M0 | II |
| T3 | N0 | M0 | III |
| T3a | N0 | M0 | IIIA |
| T3b | N0 | M0 | IIIB |
| T1-T3 | N1/N1mi/N1a | M0 | IIIC1 |
| T1-T3 | N2/N2mi/N2a | M0 | IIIC2 |
| T4 | Any N | M0 | IVA |
| Any T | Any N | M1 | IVB |
| Histologic grade (G) | | | |
| G | G definition | | |
| GX | Grade cannot be assessed | | |
| G1 | Well differentiated | | |
| G2 | Moderately differentiated | | |
| G3 | Poorly differentiated | | |
| Histopathology: Degree of differentiation | | | |
| Cases of carcinoma of the corpus uteri should be grouped according to the degree of differentiation of the endometrioid adenocarcinoma: | | | |
| G | G definition | | |
| G1 | 5% or less of a nonsquamous or nonnodular solid growth pattern | | |
| G2 | 6-50% of a nonsquamous or nonnodular solid growth pattern | | |
| G3 | More than 50% of a nonsquamous or nonnodular solid growth pattern. Papillary serous, clear cell, and carcinosarcoma are considered high grade. | | |
| NOTES on pathologic grading: 1. Notable nuclear atypia exceeding that which is routinely expected for the architectural grade increases the tumor grade by 1 (ie, 1 to 2 and 2 to 3). 2. Serous, clear cell, and mixed mesodermal tumors are high risk and considered grade 3. 3. Adenocarcinomas with benign squamous elements (squamous metaplasia) are graded according to the nuclear grade of the glandular component. | | | |
| Lymphovascular invasion (LVI) | | | |
| Component of LVI coding | Description | | |
| 0 | LVI not present (absent)/not identified | | |
| 1 | LVI present/identified, NOS | | |
| 2 | Lymphatic and small vessel invasion only (L) | | |
| 3 | Venous (large vessel) invasion only (V) | | |
| 4 | BOTH lymphatic and small vessel AND venous (large vessel) invasion | | |
| 9 | Presence of LVI unknown/indeterminate | | |

TNM: Tumor, Node, Metastasis; NOS: not otherwise specified.

Used with permission of the American College of Surgeons, Chicago, Illinois. The original source for this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer International Publishing.

Les lignes directrices 2020 de la Société européenne d'oncologie gynécologique (ESGO), de la Société européenne de radiothérapie et d'oncologie (ESTRO) et de la Société européenne de pathologie (ESP) attribuent un groupe à risque et un traitement direct en fonction de ces sous-types moléculaires, lorsqu'ils sont connus.

Les principaux changements comprennent le regroupement de tous les EC *polemut* de stade précoce (stade I/II) comme étant à faible risque sans traitement adjuvant recommandé et la classification des EC de stade IA *p53abn* avec toute invasion myométrique comme présentant un risque élevé, recommandant une chimiothérapie (avec ou sans radiothérapie) pour ces personnes

| Risk Group | Molecular Classification Unknown | Molecular Classification Known ^{4,*} |
|----------------------------|--|---|
| Low | <ul style="list-style-type: none"> • Stage IA endometrioid + low-grade** + LVSI negative or focal | <ul style="list-style-type: none"> • Stage I-II <i>POLEmut</i> endometrial carcinoma, residual disease • Stage IA MMRd/NSMP endometrioid carcinoma low-grade** + LVSI negative or focal |
| Intermediate | <ul style="list-style-type: none"> • Stage IB endometrioid + low-grade** + LVSI negative or focal • Stage IA endometrioid + high-grade** + LVSI negative or focal • Stage IA non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) without myometrial invasion | <ul style="list-style-type: none"> • Stage IB MMRd/NSMP endometrioid carcinoma low-grade** + LVSI negative or focal • Stage IA MMRd/NSMP endometrioid carcinoma high-grade** + LVSI negative or focal • Stage IA p53abn and/or non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) without myometrial invasion |
| High-Intermediate | <ul style="list-style-type: none"> • Stage I endometrioid + substantial LVSI, regardless of grade and depth of invasion • Stage IB endometrioid high-grade**, regardless of LVSI status • Stage II | <ul style="list-style-type: none"> • Stage I MMRd/NSMP endometrioid carcinoma substantial LVSI, regardless of grade and depth of invasion • Stage IB MMRd/NSMP endometrioid carcinoma high-grade**, regardless of LVSI status • Stage II MMRd/NSMP endometrioid carcinoma |
| High | <ul style="list-style-type: none"> • Stage III-IVA with no residual disease • Stage I-IVA non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) with myometrial invasion, and with no residual disease | <ul style="list-style-type: none"> • Stage III-IVA MMRd/NSMP endometrioid carcinoma with no residual disease • Stage I-IVA p53abn endometrial carcinoma with myometrial invasion, with no residual disease • Stage I-IVA NSMP/MMRd serous, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma with myometrial invasion, with no residual disease |
| Advanced Metastatic | <ul style="list-style-type: none"> • Stage III-IVA with residual disease • Stage IVB | <ul style="list-style-type: none"> • Stage III-IVA with residual disease of any molecular type • Stage IVB of any molecular type |

Traitement adjuvants

Armes thérapeutiques

Prise en charge thérapeutique = **RCP++++**

Tenir compte des facteurs pronostiques

liés à la maladie: Age,
PS
ATCD

Lié à la maladie: stade
type histologique
grade



Radiothérapie externe

- La radiothérapie sera le plus souvent indiquée en postopératoire afin de diminuer le risque de récurrence locorégionale = haut risque
- Radiothérapie exclusive (sde I inopérable)
- Modalités pratiques :
 - radiothérapie conformationnelle selon les recommandations du Radiation therapy oncology group (RTOG) 8
 - photons de très haute énergie (≥ 10 MV).
 - Doses:
 - 45 à 50 Gy (5 fractions hebdomadaires de 1,8 à 2 Gy)
 - ≥ 60 Gy (en cas d'irradiation exclusive).

Curithérapie

- Curiethérapie vaginale seule :
 - à haut débit de dose : 21 à 24 Gy (3 séances de 7 Gy ou 4 séances de 5 à 6 Gy) ;
 - pulsée ou à bas débit de dose seule : 50 Gy.
- Curiethérapie en complément de la radiothérapie externe :
 - à haut débit de dose : 10 Gy (2 séances de 5 Gy) ;
 - pulsée ou à bas débit de dose : 15 Gy.

Risque de récurrence au niveau du vagin

Chimiothérapie

- Les agents actifs :
 - Cisplatine
 - Carboplatine
 - Paclitaxel
 - Doxorubicine
 - Ifosfamide (carcinosarcome)
- Taux de réponse 21 à 36% en monothérapie

(Humber et al., 2007)

(Berton-Rigaud et al., 2014)

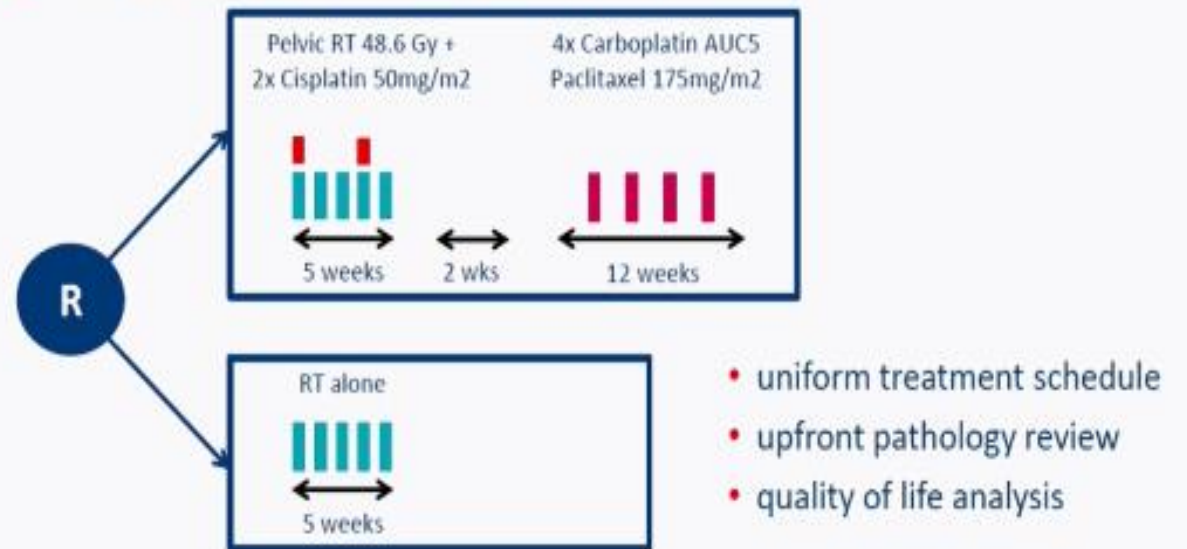
Phase III Trials in Advanced/Metastatic Disease Chemotherapy

| | <i>RT agent vs. Doublet</i> | <i>Single agent vs. Doublet</i> | | <i>Doublet vs. Doublet</i> | <i>Doublet vs. Triplet</i> | <i>TAP vs. TC</i> |
|---------------------------|---|--|---------------------------------------|---|---------------------------------------|--------------------------------------|
| | <i>GOG Randall et al. JCO '06</i> | <i>EORTC55872 Van Wijk Ann Onc '03</i> | <i>GOG107 Thigpen JCO '04</i> | <i>GOG Fleming. Ann Onc '04</i> | <i>GOG Fleming JCO '03</i> | <i>GOG209 Miller SGO '12</i> |
| Population (Stage) | III-IV | Stage 3-4 & Relapsed | Stage 3-4 & Relapsed | Stage 3-4 & Relapsed | Stage 3-4 & Relapsed | Stage 3-4 |
| n | 396 | 177 | 299 | 317 | 273 | |
| Regimen | WART A ⁶⁰ p ⁵⁰ x 8 | Dox vs. Dox-Cisplat | Dox vs. Dox-Cisplat | Dox-Cisplat vs. Dox-Paclitax | Dox-Cisplat vs. Dox-Cisplat-Tax | Carbo-Tax vs. Dox-Cisplat-Tax |
| PFS | Signif HR 0.71 | NS | Signif HR 0.73 | NS | Signif P < 0.01 | 13 M Equall |
| OS | Signif HR 0.68 | NS | NS | NS | Signif P < 0.037 | 37 vs 40 M Equall |

PORTEC-3 phase III

- Endometrial carcinoma
 - stage I grade 3, with deep invasion or LVSI+
 - stage II - III
 - stage I-III serous or clear cell cancers (>25%)
- WHO PS 0-2
- No residual macroscopic tumor after surgery
- Pathology review before randomisation

➤ High risk Endometrial Cancer (HREC)

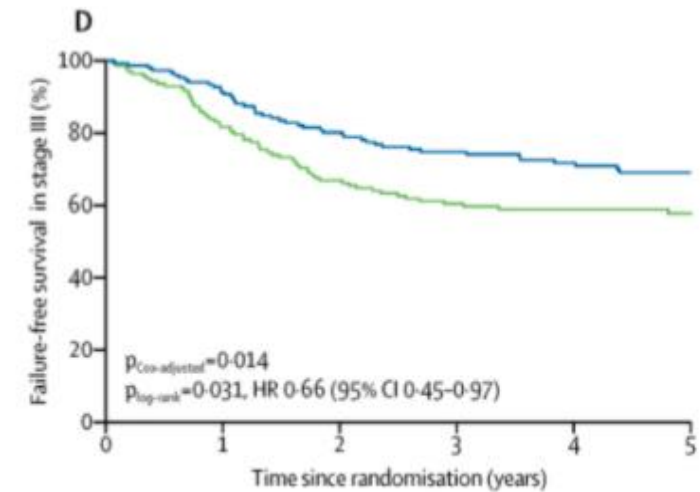
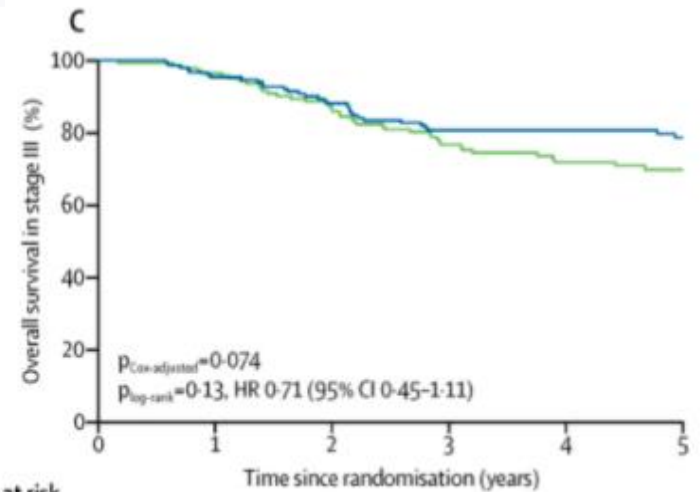
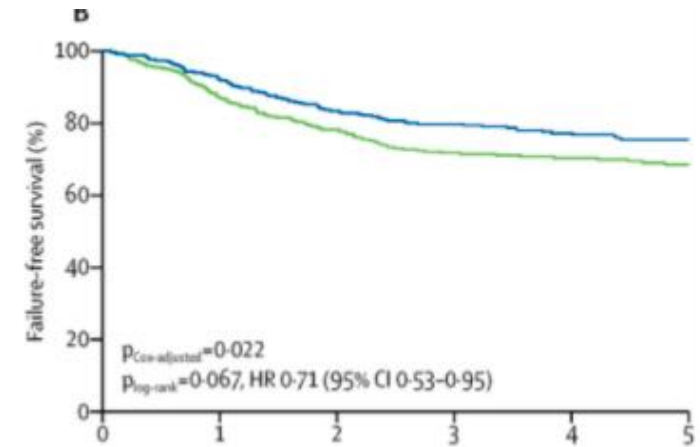
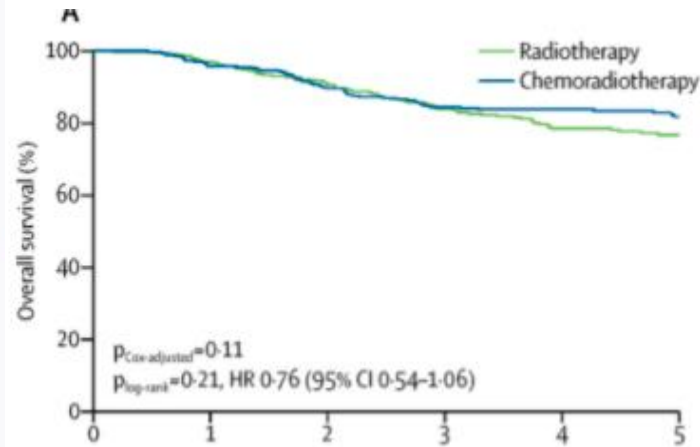


Portec 3

Survival results per stage

Patients with stage III EC:

- Lower 5-year FFS and OS:
 - FFS: 64% stage III versus 79% for stage I-II ($p < 0.001$)
 - OS: 74% vs 83% ($p = 0.003$)
- Greatest benefit of CTRT
 - 5-year FFS 69% for CTRT vs 58% for RT [HR 0.66, 95% CI 0.45-0.97, $p = 0.032$]
 - 5-year OS 79% vs 70% [HR 0.69, 0.44-1.09, $p = 0.114$]



Portec 3

Conclusions

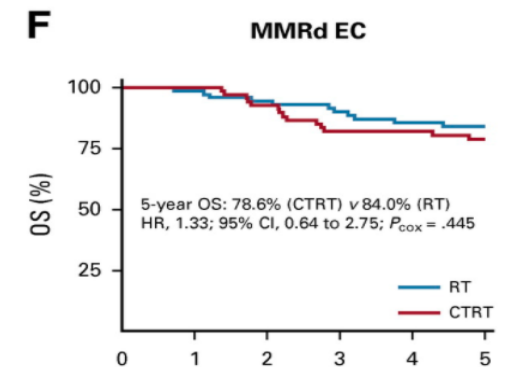
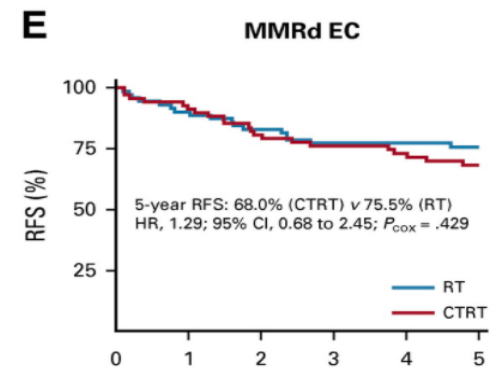
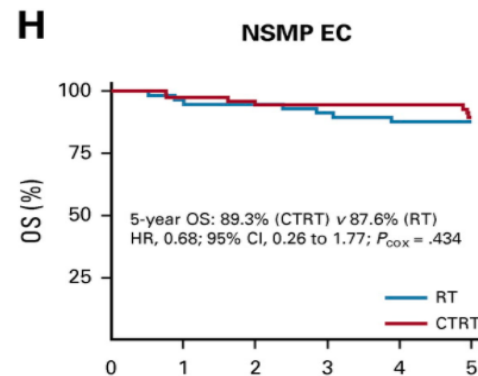
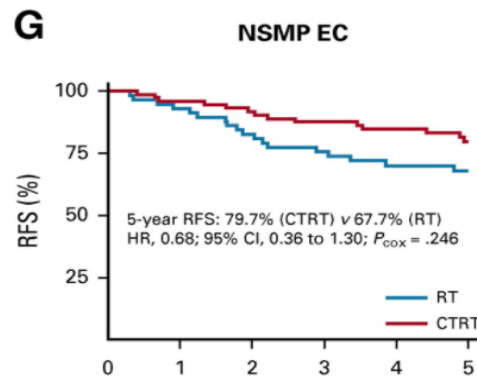
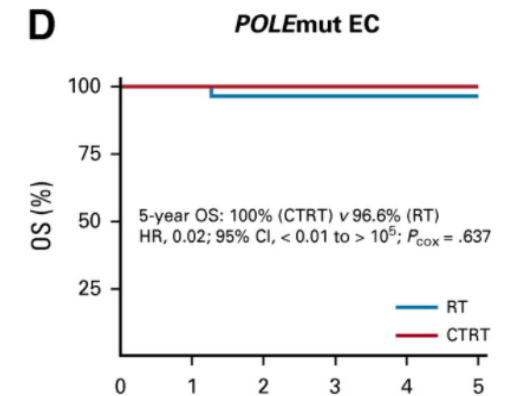
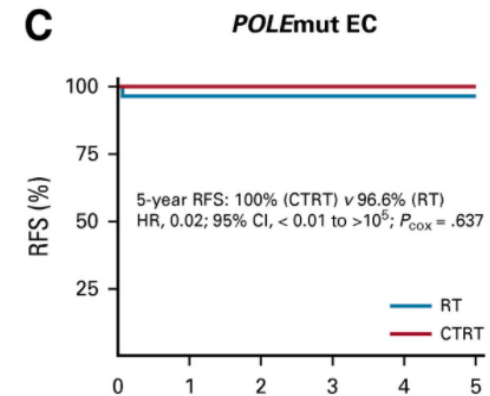
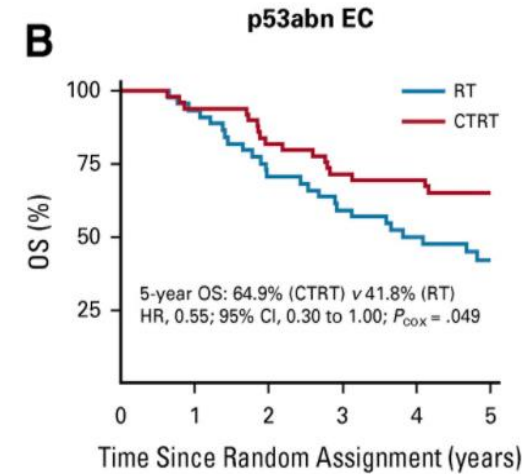
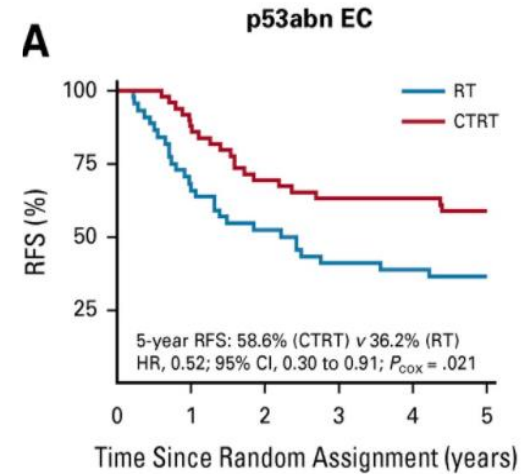
- Risk reduction of 7% (FFS) and 5% (OS)
- **Significant 11% FFS benefit with CTRT for stage III → Recommended**
- Significant more toxicity with CTRT in the first 12 mos
- 25% of grade 2 peripheral neuropathy at 24 mos
- Good pelvic control with RT alone
- OS analysis may need a longer follow up

Classification moléculaire de l'essai PORTEC-3 pour le cancer de l'endomètre à haut risque : impact sur le pronostic et le bénéfice du traitement adjuvant

[Alicia León-Castillo, M.D.¹](#); [Stéphanie M. de Boer, MD²](#); [Melanie E. Powell, M.D.³](#); [Linda R. Mileshkin, MBBS⁴](#); [Helen J. Mackay, M.D.⁵](#); [Alexandra Leary, MD, PhD⁶](#); ...

Les 410 CE ont été classés dans 1 des 4 sous-groupes moléculaires :

- 1.93 (22,7 %) étaient p53abn
- 2.51 (12,4 %) étaient *muets pole*
- 3.137 (33,4 %) étaient MMRd
- 4.129 (31,5 %) étaient des CENS.

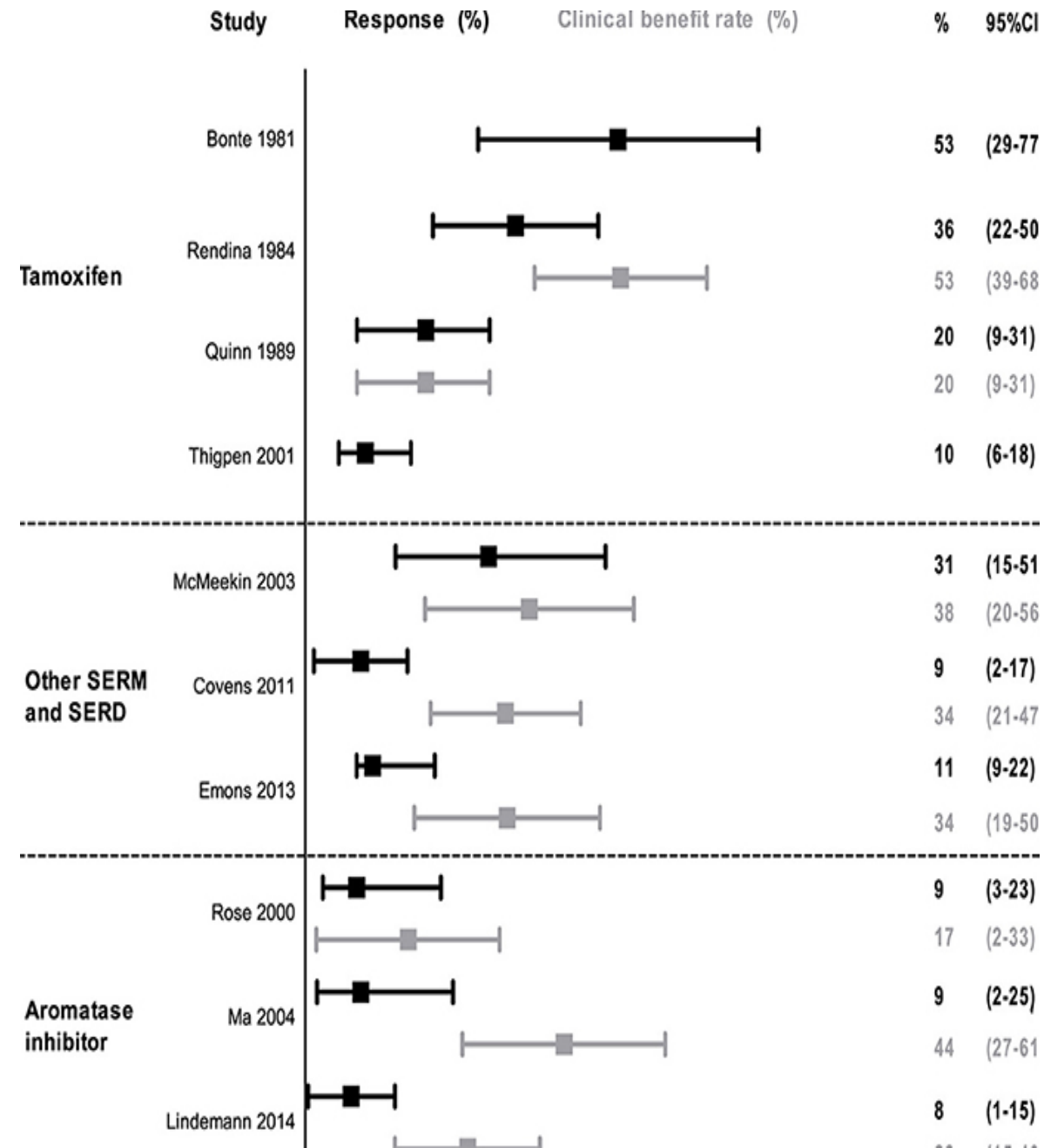


Hormonothérapie

RO=20 à 50%

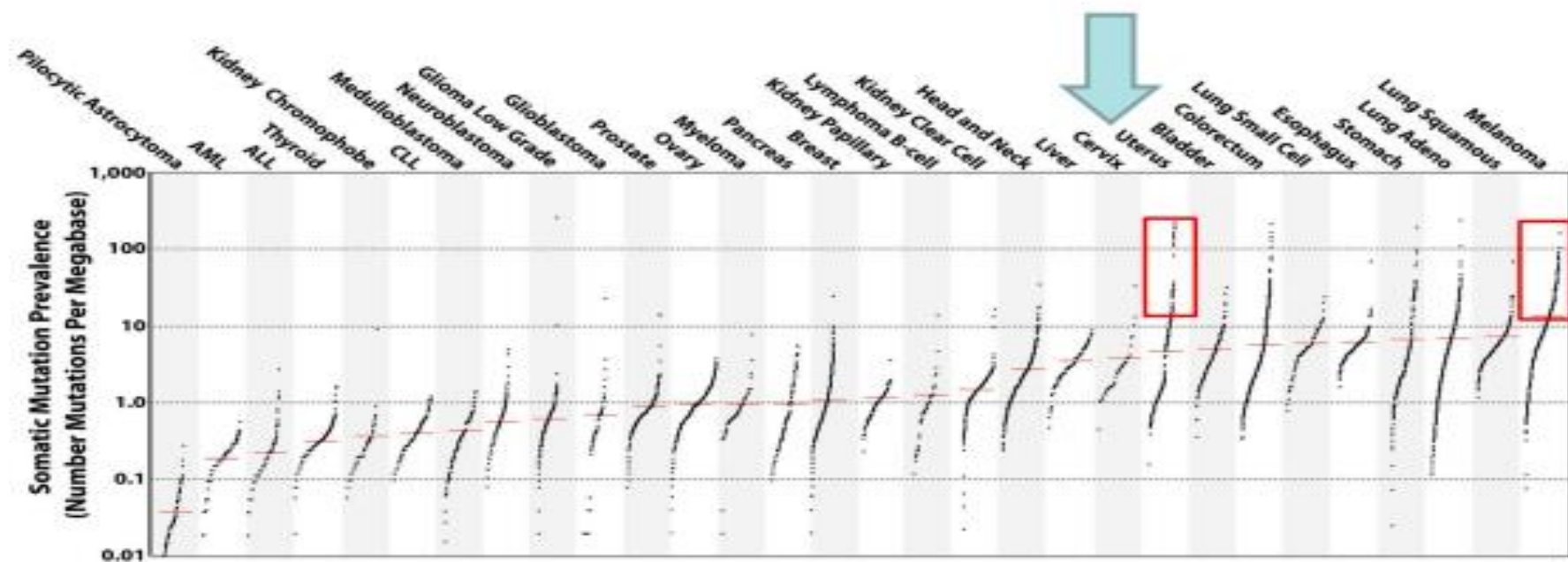
bas grade

- Progestatifs: +++
 - Medroxyprogestérone
 - Acétate de Megestrol 160 mg par jour
- Anti-oestrogènes
 - Tamoxifene 20 mg 2x/j
 - Fulvestrant
- Anti-aromatases
 - Anastrozol



Immunothérapie : un rationnel +++ pour les tumeurs MSI et Pôle mutées

POLE mutant and MSI high resemble melanoma in mutation prevalence



Alexandrov et al, Nature 2013

Nb élevés de néo-antigènes et de Tils

RÉSULTATS

233 patients recrutés, 27 types de tumeurs

- endomètre
- Estomac
- Cholangiocarcinome
- pancréas.

Le suivi médian était de 13,4 mois.

Le taux RO:34,3 %

SSP:4,1 mois

SG:23,5 mois

approuvé par la Food and Drug Administration (FDA)

rapid communications

Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/ Mismatch Repair–Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study

Aurelien Marabelle, MD, PhD¹; Dung T. Le, MD²; Paolo A. Ascierto, MD³; Anna Maria Di Giacomo, MD⁴; Ana De Jesus-Acosta, MD²; Jean-Pierre Delord, MD, PhD⁵; Ravit Geva, MD, MSc⁶; Maya Gottfried, MD⁷; Nicolas Penel, MD, PhD⁸; Aaron R. Hansen, MBBS⁹; Sarina A. Piha-Paul, MD¹⁰; Toshihiko Doi, MD, PhD¹¹; Bo Gao, MBBS, PhD¹²; Hyun Cheol Chung, MD, PhD¹³; Jose Lopez-Martin, MD, PhD¹⁴; Yung-Jue Bang, MD, PhD¹⁵; Ronnie Shapira Frommer, MD¹⁶; Manisha Shah, MD¹⁷; Razi Ghorri, PhD¹⁸; Andrew K. Joe, MD¹⁸; Scott K. Pruitt, MD, PhD¹⁸; and Luis A. Diaz Jr, MD¹⁹

TABLE 3. Antitumor Activity for Tumor Types With Greatest Enrollment

| Tumor Type | No. | CR, No. | PR, No. | ORR, % (95% CI) | Median PFS, Months (95% CI) | Median OS, Months (95% CI) | Median DOR, Months (range) |
|--------------------|-----|---------|---------|---------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Endometrial | 49 | 8 | 20 | 57.1 (42.2 to 71.2) | 25.7 (4.9 to NR) | NR (27.2 to NR) | NR (2.9 to 27.0+) |
| Gastric | 24 | 4 | 7 | 45.8 (25.6 to 67.2) | 11.0 (2.1 to NR) | NR (7.2 to NR) | NR (6.3 to 28.4+) |
| Cholangiocarcinoma | 22 | 2 | 7 | 40.9 (20.7 to 63.6) | 4.2 (2.1 to NR) | 24.3 (6.5 to NR) | NR (4.1+ to 24.9+) |
| Pancreatic | 22 | 1 | 3 | 18.2 (5.2 to 40.3) | 2.1 (1.9 to 3.4) | 4.0 (2.1 to 9.8) | 13.4 (8.1 to 16.0+) |
| Small intestine | 19 | 3 | 5 | 42.1 (20.3 to 66.5) | 9.2 (2.3 to NR) | NR (10.6 to NR) | NR (4.3+ to 31.3+) |
| Ovarian | 15 | 3 | 2 | 33.3 (11.8 to 61.6) | 2.3 (1.9 to 6.2) | NR (3.8 to NR) | NR (4.2 to 20.7+) |
| Brain | 13 | 0 | 0 | 0.0 (0.0 to 24.7) | 1.1 (0.7 to 2.1) | 5.6 (1.5 to 16.2) | – |

- étude de phase Ib/II. 108 patients . L2
- lenvatinib 20 mg/J PO+ pembrolizumab 200 mg IV. J1=J21.
- Le critère principal:le taux de réponse objective (ORR) à 24 semaines (ORR)_{Wk24});
- les critères d'évaluation secondaires la durée de réponse (DOR), la survie sans progression (SSP) la survie globale (SG).

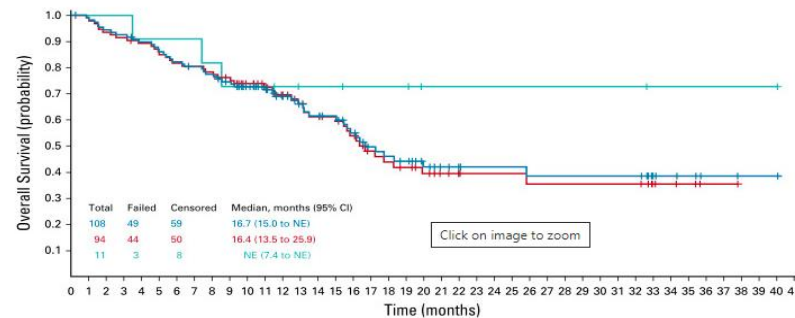
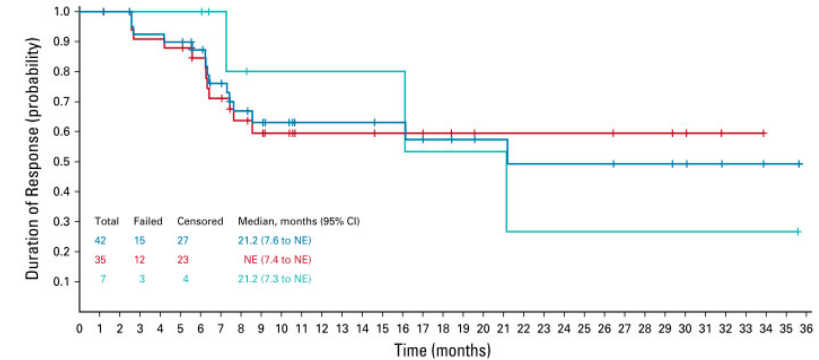
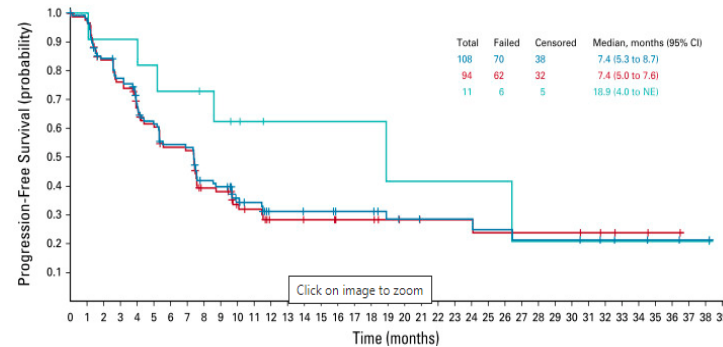
original rep

Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Endometrial Cancer

Vicky Makker, MD¹; Matthew H. Taylor, MD²; Carol Aghajanian, MD¹; Ana Oaknin, MD, PhD³; James Mier, MD⁴; Allen L. Cohn, MD⁵; Margarita Romeo, MD, PhD⁶; Raquel Bratos, MD⁷; Marcia S. Brose, MD, PhD⁸; Christopher DiSimone, MD⁹; Mark Messing, MD¹⁰; Daniel E. Stepan, MD¹¹; Corina E. Dutcus, MD¹²; Jane Wu, PhD¹²; Emmett V. Schmidt, MD, PhD¹³; Robert Orlowski, MD¹³; Pallavi Sachdev, PhD¹²; Robert Shumaker, PhD¹¹; and Antonio Casado Herraes, MD, PhD¹⁴

Résultats

- L'ORR_{Wk24} était de 38,0 %
- Parmi les sous-groupes, 63,6 % chez MSI 36,2 % chez MSS.
- DOR médiane était de 21,2 mois
- SSP médiane était de 7,4 mois et la SG médiane était de 16,7 mois



Traitement adjuvants

indications

- Endométrioïde de stade IA + bas grade‡ + LVSI négatif ou focal
- Carcinome de l'endomètre mut *pole* de stade I à II, pas de maladie résiduelle
- Carcinome endométrioïde de stade IA MMRd/NSMP + faible grade‡ + LVSI négatif ou focal

- Pour les patients atteints d'un carcinome de l'endomètre à faible risque, aucun traitement adjuvant n'est recommandé (I, A).
- Lorsque la classification moléculaire est connue :
 - stade I à II, *POLE muté*, pas de traitement adjuvant (III, A).
 - Rares stade III-IVA *pole muté*, il n'existe aucune donnée de résultat du traitement adjuvant. L'inscription prospective est recommandée (IV, C).

Intermédiaire

- Endométrioïde de stade IB + bas grade \ddagger + LVSI négatif ou focal
- Stade IA endométrioïde + haut grade \ddagger + LVSI négatif ou focal
- Stade IA non endométrioïde (séreux, cellules claires, carcinome indifférencié, carcinosarcome, mixte) sans invasion myométrique
- Carcinome endométrioïde de stade IB MMRd/NSMP + faible grade \ddagger + LVSI négatif ou focal
- Carcinome endométrioïde de stade IA MMRd/NSMP + de haut grade \ddagger + LVSI négatif ou focal
- Stade IA p53abn et/ou non endométrioïde (séreux, cellules claires, carcinome indifférencié, carcinosarcome, mixte) sans invasion myométrique

- La curiethérapie adjuvante peut être recommandée pour diminuer la récurrence vaginale (I, A). (l'essai PORTEC-2: RT vs curi)

- Lorsque la classification moléculaire est connue

Pour les carcinomes p53abn limités à un polype ou sans invasion myomètre, le traitement adjuvant n'est généralement pas recommandé (III, C) peu de données

Élevé à

intermédiaire

- Endométrioïde de stade I + LVSI substantiel indépendamment du grade et de la profondeur de l'invasion
- Stade IB endométrioïde de haut grade‡ quel que soit le statut LVSI
- Étape II
- Carcinome endométrioïde MMRd/NSMP de stade I + LVSI important, quel que soit le grade et la profondeur de l'invasion
- Stade IB MMRd/NSMP carcinome endométrioïde de haut grade‡ quel que soit le statut LVSI
- Carcinome endométrioïde MMRd/NSMP de stade II

- Recommandations pN0
- La curiethérapie adjuvante peut être recommandée pour diminuer la récurrence vaginale (II, B).
- L'EBRT peut être envisagé pour l'ICV et pour le stade II (I, B).
- Une chimiothérapie adjuvante peut être envisagée, en particulier pour les LVSI de haut grade (II, C).
- Pas d'intérêt à une CT pour les MSI (L'analyse moléculaire des tissus de l'essai PORTEC-3)

Élevé à

intermédiaire

- Endométrioïde de stade I + LVSI substantiel indépendamment du grade et de la profondeur de l'invasion
- Stade IB endométrioïde de haut grade‡ quel que soit le statut LVSI
- Étape II
- Carcinome endométrioïde MMRd/NSMP de stade I + LVSI important, quel que soit le grade et la profondeur de l'invasion
- Stade IB MMRd/NSMP carcinome endométrioïde de haut grade‡ quel que soit le statut LVSI
- Carcinome endométrioïde MMRd/NSMP de stade II

- Recommandations cN0/pNx
- L'EBRT adjuvant est recommandé, en particulier pour les LVSI importants et/ou pour les stades II (I, A).
- Une chimiothérapie adjuvante supplémentaire peut être envisagée, en particulier pour les LVSI de haut grade et/ou importants (II, B).(PORTEC-3)
- La curiethérapie adjuvante seule peut être envisagée pour les carcinomes endométrioïdes de stade II de grade 1 (II, B).

- Stade III–IVA sans maladie résiduelle
- Stade I–IVA non endométrioïde (séreux, à cellules claires, carcinome indifférencié, carcinosarcome, mixte) avec invasion myométrique et sans maladie résiduelle
- Carcinome endométrioïde de stade III–IVA MMRd/NSMP sans maladie résiduelle
- Carcinome de l'endomètre de stade I–IVA p53abn avec invasion myométrique, sans maladie résiduelle
- Carcinome séreux, indifférencié, NSMP/MMRd de stade I–IVA, avec invasion myométrique, sans maladie résiduelle

- L'EBRT avec chimiothérapie concomitante et adjuvante (I, A) ou alternativement une chimiothérapie séquentielle et une radiothérapie est recommandée (I, B) .(PORTEC-3) (essais NSGO-EORTC et MANGO-ILIADE)
- La chimiothérapie seule est une option alternative (I, B).(GOG-258: 6xCT vs RTCT)
- Les carcinosarcomes doivent être traités comme des carcinomes à haut risque (et non comme des sarcomes) (IV, B).

Métastatique
avancée

- Stade III–IVA avec maladie résiduelle
- Étape IVB

- Stade III–IVA avec maladie résiduelle de tout type moléculaire
- Stade IVB de tout type moléculaire

- L'hormonothérapie est le traitement systémique de première ligne préféré des patients atteints de carcinomes de bas grade sans maladie à évolution rapide (II, A). (Tx R 55%)
- Les progestatifs (acétate de médroxyprogestérone 200–300 mg et acétate de mégésterol 160 mg) sont recommandés (III, A).
- Les options alternatives pour les hormonothérapies comprennent les inhibiteurs des aromatasés, le tamoxifène, le fulvestrant (III, C).
- La chimiothérapie standard est carboplatine 5–6 + paclitaxel 175 mg/m² tous les 21 jours pendant six cycles (I, A).
- Il n'y a pas de norme de soins pour la chimiothérapie de deuxième ligne. La doxorubicine est considéré comme les thérapies les plus actives (IV, C).
- Chez les patients ayant un long intervalle sans platine, une réintroduction du platine peut être envisagée (IV, C).

Métastatique
avancée

- Stade III–IVA avec maladie résiduelle
- Étape IVB

- Stade III–IVA avec maladie résiduelle de tout type moléculaire
- Stade IVB de tout type moléculaire

Un traitement immunothérapie anti-PD1 avec le pembrolizumab pourrait être envisagé pour le traitement de deuxième intention des carcinomes MSI/MMRd.

L'association du pembrolizumab et de l'inhibiteur multi-tyrosine-kinase lenvatinib pourrait être envisagée pour le traitement de deuxième intention des carcinomes MSI (III, B).

Cependant, son utilisation peut être limitée en raison des approbations réglementaires ou du remboursement dans différents pays.

La participation aux essais cliniques devrait être offerte à tous les patients atteints d'une maladie de rechute (V, B).

Surveillance

- Examen clinique et gynécologique tous les 6 mois pendant 3 années puis 1 fois par an pendant 5 années.
- En cas de forme histologique séro-papillaire, on se reportera au protocole de surveillance des tumeurs ovariennes

Follow-up/Surveillance

• Non-Fertility-Sparing Treatment

- › Imaging should be based on symptomatology and clinical concern for metastatic disease.⁹
- › For patients with treated FIGO stage III-IV disease optional chest/abdominal/pelvic CT every 6 months for the first 3 years and then every 6–12 months for the next 2 years.

Suspected Recurrence or Metastasis

- Abdominal/pelvic and/or chest CT based upon symptoms or physical exam findings⁹
- Consider whole body PET/CT in select patients who may be candidates for surgery/locoregional therapy
- Consider pelvic MRI for patients who still retain their uterus

Pronostic

Uterine carcinoma: FIGO surgical stage and overall survival

| FIGO stage | Five-year overall survival, % |
|------------|-------------------------------|
| IA | 90.3 |
| IB | 80.8 |
| II | 80.5 |
| IIIA | 68.5 |
| IIIB | 53.1 |
| IIIC1 | 58.3 |
| IIIC2 | 51.2 |
| IVA | 22.0 |
| IVB | 21.1 |

Data from: SEER database for patients treated in 1988 through 2006, staging in these patients includes lymphadenectomy, staged according to the 2010 FIGO staging system (from *Obstet Gynecol* 2010; 116:1141).

Conclusion

- Cancer de la femme ménopausée
- Evoqué devant toute hémorragie post-ménopausique.
- Diagnostic Histologique++++
- Traitement essentiellement chirurgical
- Décision thérapeutique: Facteurs pronostiques
- La surveillance est clinique
- Le pronostic est bon pour les stades précoces
- Inclure le profile moléculaire dans la prise en charge thérapeutique

Cancer de l'endomètre cas clinique

A.Mekarnia, H.Mahfouf

SOMUR

5^{ème} Cours d'Oncologie Médicale le 16/11/2021

Cas clinique

- MH, 70 ans
- Antécédents:
 - Hypertension artérielle depuis 15 ans sous traitement
 - Hypercholestérolémie
 - Diabète de type 2 sous régime

Cas clinique

- Avril 2019: Consulte chez un médecin généraliste pour des métrorragies depuis plusieurs semaines
- A l'examen:
 - OMS : 0
 - Poids : 85 kg
 - Taille : 1.59 m IMC = 33
 - Examen gynécologique sans anomalie
 - Examen sans particularité
- Echographie pelvienne normale

Cas clinique

- Conduite à tenir?

Cas clinique

- Conduite à tenir?
 - Anémie? Retentissement?
 - FCV
 - Gynécologie: Exploration endo-utérine

Toute métrorragie, notamment après la ménopause, nécessite une exploration endo-utérine.

Cas clinique

- Persistance de la symptomatologie => re-consulte
- Septembre 2019: **IRM pelvienne**
 - **épaississement de l'endomètre**
 - infiltration latérale droite de l'utérus > **50 %** du myomètre mais sans franchissement de la séreuse.
- Biopsie endométriale (Octobre 2019):
adénocarcinome endométrioïde bien différencié de grade 1

Cas clinique

- MH, 70 ans
- Antécédents:
 - Hypertension artérielle depuis 15 ans sous traitement
 - Hypercholestérolémie
 - Diabète de type 2 sous régime
- Métrorragies depuis plusieurs semaines
- A l'examen:
 - – OMS : 0 , Poids : 85 kg , Taille : 1.59 m IMC = 33
 - – Examen sans particularité
- Septembre 2019: IRM pelvienne
 - épaissement de l'endomètre > 50 % du myomètre mais sans franchissement de la séreuse.
 - Biopsie endométriale (octobre 2019): adénocarcinome endométrioïde bien différencié de grade 1

Facteurs de risque?

Risk factors for endometrial cancer

| Risk factor | Relative risk (RR) (other statistics are noted when used) |
|---|---|
| Increasing age | 1.4% endometrial cancer prevalence in women 50 to 70 years old |
| Unopposed estrogen therapy | 2 to 10 |
| Tamoxifen therapy | 2 |
| Early menarche | NA |
| Late menopause (after age 55) | 2 |
| Nulliparity | 2 |
| Polycystic ovary syndrome (chronic anovulation) | 3 |
| Obesity | <p>For type I endometrial cancer: OR 1.5 for overweight (BMI 25.0 to <30 kg/m²), 2.5 for class 1 obesity (30.0 to <35 kg/m²), 4.5 for class 2 obesity (35.0 to 39.9 kg/m²), and 7.1 for class 3 obesity (≥40.0 kg/m²).</p> <p>For type II: OR 1.2 for overweight (BMI 25.0 to <30 kg/m²), 1.7 for class 1 obesity (30.0 to <35 kg/m²), 2.2 for class 2 obesity (35.0 to 39.9 kg/m²), and 3.1 for class 3 obesity (≥40.0 kg/m²).</p> |
| Diabetes mellitus | 2 |
| Estrogen-secreting tumor | NA |
| Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) | 22 to 50% lifetime risk |
| Cowden syndrome | 13 to 19% lifetime risk |
| Family history of endometrial, ovarian, breast, or colon cancer | NA |

Cas clinique

- MH, 70 ans
- Antécédents:
 - Hypertension artérielle depuis 15 ans sous traitement
 - Hypercholestérolémie
 - Diabète de type 2 sous régime
- Métrorragies depuis plusieurs semaines
- A l'examen:
 - – OMS : 0 , Poids : 85 kg , Taille : 1.59 m IMC = 33
 - – Examen sans particularité
- Septembre 2019: IRM pelvienne
 - épaissement de l'endomètre > 50 % du myomètre mais sans franchissement de la séreuse.
 - Biopsie endométriale (octobre 2019): adénocarcinome endométrioïde bien différencié de grade 1

Examens complémentaires demandez-vous?

Bilan d'extension

- TDM ?
- **Le scanner (thoraco)abdominopelvien** ne fait pas partie du bilan d'extension, sauf en cas de contre-indication à l'IRM ou en cas de stade avancé (maladie lombo-aortique...) ou de suspicion de carcinose péritonéale. Dans ce cas, il doit être associé à l'échographie pelvienne.
- En cas de tumeur non endométriode (séreux), il faut réaliser un scanner (thoraco-)abdomino-pelvien systématique, comme pour une tumeur de l'ovaire.
- **Le PET-Scan n'a pas d'indication en première intention** malgré une excellente performance dans l'évaluation initiale de l'extension ganglionnaire et systémique du cancer de l'endomètre et des récives.

Cas clinique

- Echographie cardiaque: FE = 65%.
- Mammographie / échographie en décembre 2020 : ACR2
- TDM TAP : sans anomalie

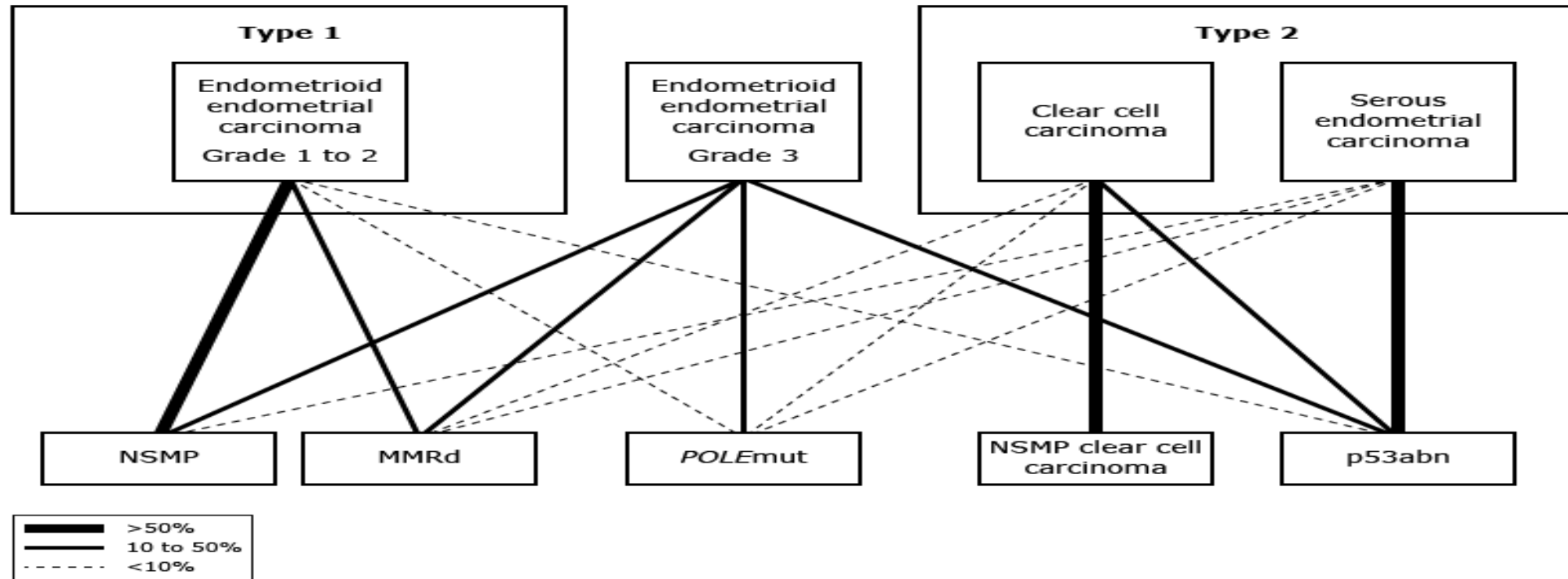
Cas clinique

- MH, 70 ans
- Antécédents:
 - Hypertension artérielle depuis 15 ans sous traitement
 - Hypercholestérolémie
 - Diabète de type 2 sous régime
- Métrorragies depuis plusieurs semaines
- A l'examen:
 - OMS : 0 , Poids : 85 kg , Taille : 1.59 m IMC = 33
 - Examen sans particularité
- Septembre 2019: IRM pelvienne
 - épaissement de l'endomètre > 50 % du myomètre mais sans franchissement de la séreuse.
 - Biopsie endométriale (octobre 2019): adénocarcinome endométrioïde bien différencié de grade 1

Comment classez-vous le résultat anapath?

Nouvelle classification moléculaire

Type 1 and 2 classification and relationship to histomorphologic and molecular endometrial carcinoma classification



The relationship between type 1/2 endometrial carcinoma, histomorphologic classification, and molecular classification. The thickness of the lines between boxes indicates the percentage of type 1 or type 2 carcinomas that are of the corresponding molecular subtypes below. Note that grade 3 endometrioid endometrial carcinoma is considered to be type 1 by some authors and type 2 by others and has therefore been left separate from either of these categories.

NSMP: no specific molecular profile; MMRd: mismatch repair deficient; *POLE*: DNA polymerase epsilon; mut: mutation; abn: abnormal expression.

Courtesy of Jessica N McAlpine, MD, and Jutta Huvila, MD, PhD.

Cas clinique

- MH, 70 ans
- Antécédents:
 - Hypertension artérielle depuis 15 ans sous traitement
 - Hypercholestérolémie
 - Diabète de type 2 sous régime
- Métrorragies depuis plusieurs semaines
- A l'examen:
 - OMS : 0 , Poids : 85 kg , Taille : 1.59 m IMC = 33
 - Examen sans particularité
- Septembre 2019: IRM pelvienne
 - épaissement de l'endomètre > 50 % du myomètre mais sans franchissement de la séreuse.
 - Biopsie endométriale (octobre 2019): adénocarcinome endométrioïde bien différencié de grade 1

Comment classez-vous cette tumeur?

Corpus uteri: Carcinome et carcinosarcome TNM stadification AJCC UICC 8e édition

Les définitions des catégories T correspondent aux étapes acceptées par la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO). Les deux systèmes sont inclus à des fins de comparaison.

| Tumeur primitive (T) | | |
|----------------------|------------|--|
| Catégorie T | Étape FIGO | Critères T |
| TX | | La tumeur primitive ne peut pas être évaluée |
| T0 | | Aucune preuve de tumeur primaire |
| T1 | IE | Tumeur confinée au corps utérin, y compris l'atteinte glandulaire endocervicale |
| T1a | I' | Tumeur limitée à l'endomètre ou envahissant moins de la moitié du myomètre |
| T1b | IB | Tumeur envahissant la moitié ou plus du myomètre |
| T2 | II | Tumeur envahissant le tissu conjonctif stromal du col de l'utérus mais ne s'étendant pas au-delà de l'utérus. N'inclut PAS l'atteinte glandulaire endocervicale. |
| T3 | III | Tumeur impliquant séreuse, annexée, vagin ou paramétrie |

| | |
|---------------------------|---|
| Stade I ⁽¹⁾ | Tumeur limitée au corps utérin |
| IA | Tumeur limitée à l'endomètre ou envahissant moins de la moitié du myomètre |
| IB | Tumeur envahissant la moitié ou plus du myomètre |
| Stade II ⁽²⁾ | Tumeur envahissant le stroma cervical sans dépasser les limites de l'utérus |
| Stade III ⁽¹⁾ | Extensions locales et/ou régionales selon les caractéristiques suivantes : |
| IIIA | Envahissement tumoral de la séreuse du corps utérin ou des annexes (extension directe ou métastatique) ⁽³⁾ |
| IIIB | Envahissement vaginal ou des paramètres (extension directe ou métastatique) ⁽³⁾ |
| IIIC | Atteinte des ganglions lymphatiques pelviens ou para-aortiques ⁽³⁾ |
| | IIIC1 Atteinte des ganglions lymphatiques pelviens |
| | IIIC2 Atteintes des ganglions lymphatiques para-aortiques avec ou sans atteinte des ganglions pelviens |
| Stade IV ^(1/4) | Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale et/ou métastases à distance |
| IVA | Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale |
| IVB | Métastases à distance incluant les métastases intra-abdominales et/ou ganglions inguinaux excluant les métastases vaginales, annexielles ou séreuses pelviennes |

Cas clinique

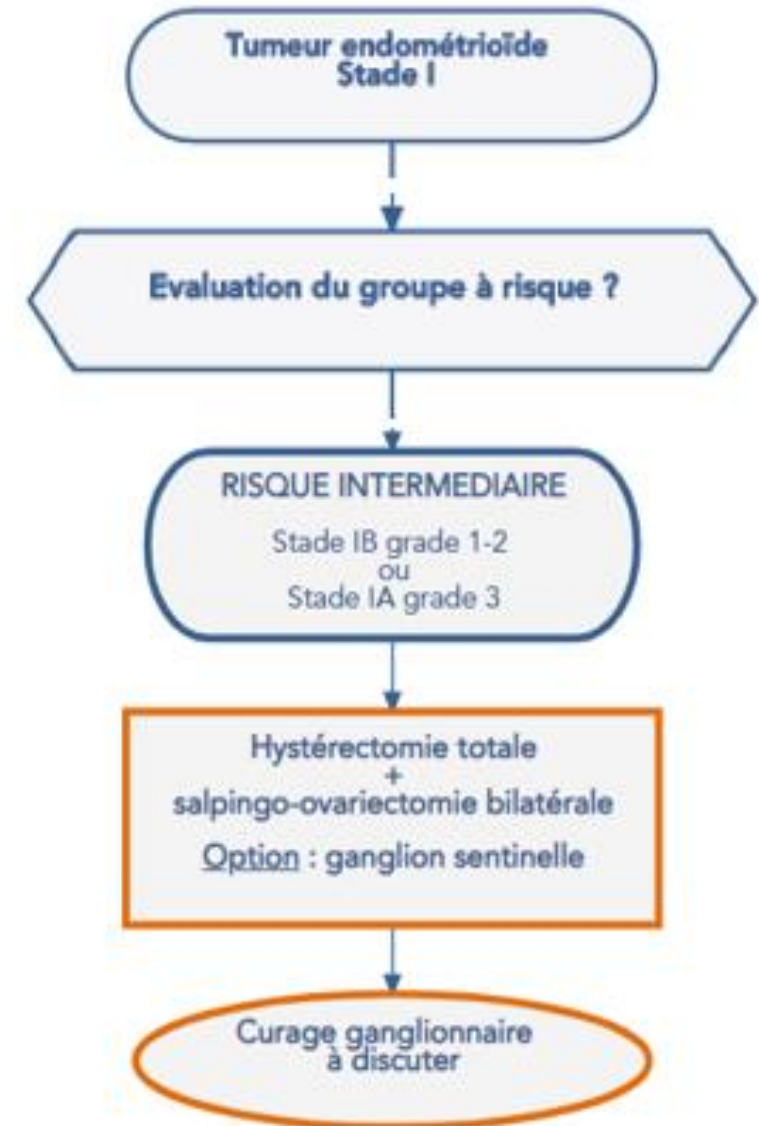
- MH, 70 ans
- Antécédents: HTA, Diabète
- OMS=0
- Septembre 2019: IRM pelvienne •
 - épaissement de l'endomètre > 50 % du myomètre mais sans franchissement de la séreuse.
 - pas d'atteinte ganglionnaire
- Biopsie endométriale (octobre 2019): adénocarcinome endométrioïde bien différencié de grade 1
- **Question : Proposition thérapeutique initiale**
 - 1) Hystérectomie totale + annexectomie bilatérale + curage lombo-aortique**
 - 2) Hystérectomie totale + annexectomie bilatérale**
 - 4) Radiothérapie pelvienne**
 - 5) Traitement médical**

**Indication de stadification ganglionnaire
en fonction du risque dans le cancer de l'endomètre
de stade présumé précoce (INCa 2009).**

| | Type 1 | | | Type 2 | Emboles lymphatiques |
|------------------|-------------------|---------|----------------------|--------|----------------------|
| | Grade 1 | Grade 2 | Grade 3 | | |
| Stade IA* | Pas de curage | | Pas de curage ou GS* | Curage | Curage |
| Stade IB* | Pas curage ou GS* | | Curage | | |

* Classification FIGO : stade IA : envahissement du myomètre < 50 %, stade IB : envahissement myomètre ≥ 50 % ;
curage : curage lombo-aortique ± pelvien

■ Bas risque ■ Risque moyen ■ Haut risque



Cas clinique

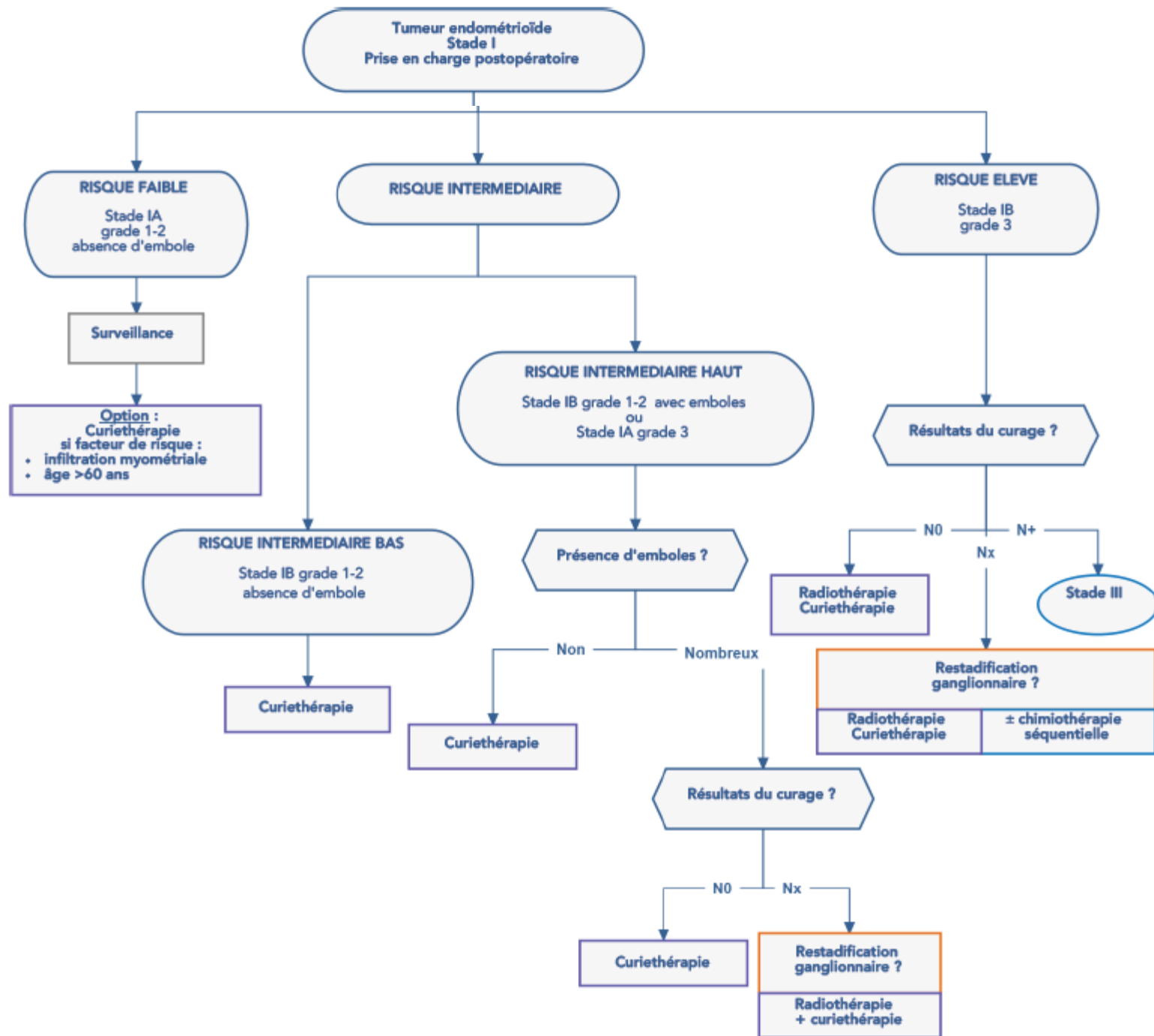
- Chirurgie en Mars 2020 : Hystérectomie totale extra-faciale avec annexectomie bilatérale.
- Anapath:
 - Adénocarcinome de l'endomètre de type endométrioïde de grade II
 - infiltrant > 50% du myomètre
 - Absence d'embole carcinomateux
 - Cytologie péritonéale négative
 - Pas d'atteinte des annexes

Risque de récurrence?

| Risk Group | Molecular Classification Unknown | Molecular Classification Known ^{A,*} |
|----------------------------|--|---|
| Low | <ul style="list-style-type: none"> • Stage IA endometrioid + low-grade** + LVSI negative or focal | <ul style="list-style-type: none"> • Stage I-II POLEmut endometrial carcinoma, residual disease • Stage IA MMRd/NSMP endometrioid carcinoma low-grade** + LVSI negative or focal |
| Intermediate | <ul style="list-style-type: none"> • Stage IB endometrioid + low-grade** + LVSI negative or focal • Stage IA endometrioid + high-grade** + LVSI negative or focal • Stage IA non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) without myometrial invasion | <ul style="list-style-type: none"> • Stage IB MMRd/NSMP endometrioid carcinoma low-grade** + LVSI negative or focal • Stage IA MMRd/NSMP endometrioid carcinoma high-grade** + LVSI negative or focal • Stage IA p53abn and/or non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) without myometrial invasion |
| High-Intermediate | <ul style="list-style-type: none"> • Stage I endometrioid + substantial LVSI, regardless of grade and depth of invasion • Stage IB endometrioid high-grade**, regardless of LVSI status • Stage II | <ul style="list-style-type: none"> • Stage I MMRd/NSMP endometrioid carcinoma substantial LVSI, regardless of grade and depth of invasion • Stage IB MMRd/NSMP endometrioid carcinoma high-grade**, regardless of LVSI status • Stage II MMRd/NSMP endometrioid carcinoma |
| High | <ul style="list-style-type: none"> • Stage III-IVA with no residual disease • Stage I-IVA non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) with myometrial invasion, and with no residual disease | <ul style="list-style-type: none"> • Stage III-IVA MMRd/NSMP endometrioid carcinoma with no residual disease • Stage I-IVA p53abn endometrial carcinoma with myometrial invasion, with no residual disease • Stage I-IVA NSMP/MMRd serous, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma with myometrial invasion, with no residual disease |
| Advanced Metastatic | <ul style="list-style-type: none"> • Stage III-IVA with residual disease • Stage IVB | <ul style="list-style-type: none"> • Stage III-IVA with residual disease of any molecular type • Stage IVB of any molecular type |

Cas clinique

- Traitement adjuvant?
 - Curiethérapie vaginale de clôture
 - Chimiothérapie adjuvante
 - Radiothérapie adjuvante
 - Hormonothérapie adjuvante



Surveillance

- Examen clinique et gynécologique tous les 6 mois pendant 3 années puis 1 fois par an pendant 5 années.
- En cas de forme histologique séro-papillaire, on se reportera au protocole de surveillance des tumeurs ovariennes

Follow-up/Surveillance

• Non-Fertility-Sparing Treatment

- › Imaging should be based on symptomatology and clinical concern for metastatic disease.⁹
- › For patients with treated FIGO stage III-IV disease optional chest/abdominal/pelvic CT every 6 months for the first 3 years and then every 6–12 months for the next 2 years.

Suspected Recurrence or Metastasis

- Abdominal/pelvic and/or chest CT based upon symptoms or physical exam findings⁹
- Consider whole body PET/CT in select patients who may be candidates for surgery/locoregional therapy
- Consider pelvic MRI for patients who still retain their uterus

Cas clinique

- TDM TAP (Mars 2021): carcinose péritonéale
- Biopsies d'un nodule de carcinose: localisation péritonéale d'un carcinome bien différencié d'origine gynécologique

Cas clinique

- Question : Proposition(s) thérapeutique(s)
 - 1) Chimiothérapie
 - 2) Hormonothérapie
 - 3) Essai thérapeutique
 - 4) Chirurgie
 - 5) Surveillance avec TDM TAP vu évolutivité et contexte

Cas clinique

- Paclitaxel-Carboplatine

2 cures puis arrêt pour asthénie importante

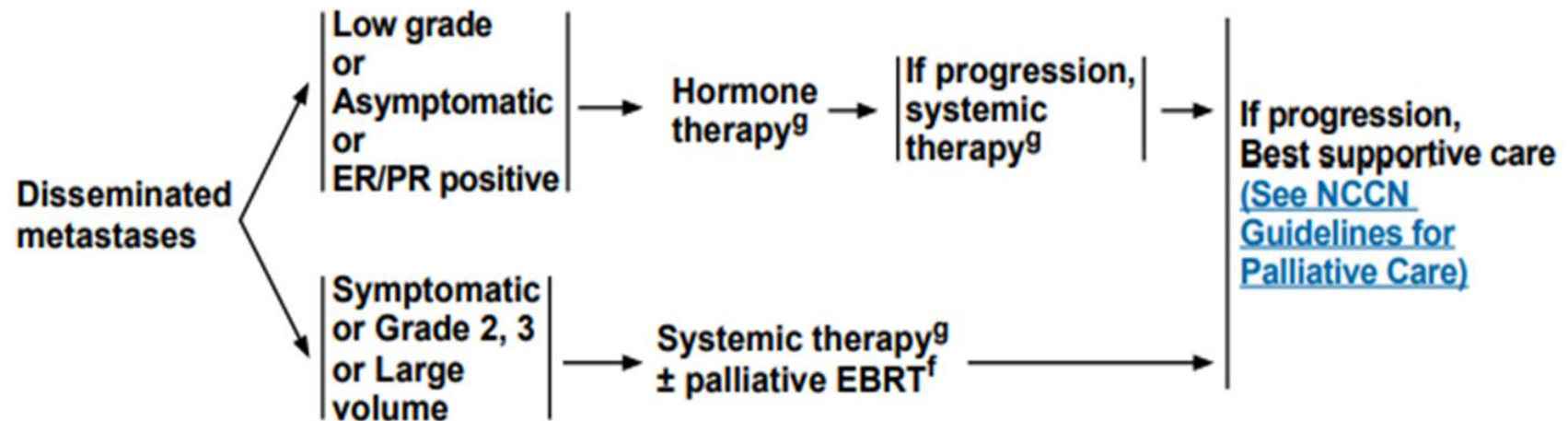
- Profil moléculaire : RH+ : Mise sous Anastrozol

Hormonothérapie

Une OPTION, sur une population bien ciblée :

- Maladie hormonosensible RH+ (donc type 1 principalement)
- Faible grade histologique
- Asymptomatique / paucisymptomatique

Bonne tolérance +++



MERCI POUR VOTRE
ATTENTION

