

# CANCER DE L'ENDOMETRE

---

Sarah ABDELLAOUI  
5<sup>e</sup> semestre



# CONTEXTE

- 5ème cancer chez la femme en France
- 6 000 - 6 500 nouveaux cas par an
- Femme âgée ! Mais pas seulement...
- Environ 1 500 décès par an
- Mais ... grande disparité de pronostic entre les types histologiques
- Classifications histo-pronostiques en évolution
- Nouveaux protocoles thérapeutiques



**BMJ** Journals

INTERNATIONAL JOURNAL OF  
**GYNECOLOGICAL CANCER**

Joint statement

ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma **FREE**

 Nicole Concin<sup>1, 2</sup>, Xavier Matias-Guiu<sup>3, 4</sup>, Ignace Vergote<sup>5</sup>, David Cibula<sup>6</sup>, Mansoor Raza Mirza<sup>7</sup>, Simone Marnitz<sup>8</sup>,  
 Jonathan Ledermann<sup>9</sup>, Tjalling Bosse<sup>10</sup>, Cyrus Chargari<sup>11</sup>, Anna Fagotti<sup>12</sup>,  Christina Fotopoulou<sup>13</sup>, Antonio Gonzalez Martin<sup>14</sup>, Sigurd Lax<sup>15, 16</sup>, Domenica Lorusso<sup>12</sup>, Christian Marth<sup>17</sup>, Philippe Morice<sup>18</sup>, Remi A Nout<sup>19</sup>, Dearbhaile O'Donnell<sup>20</sup>,  Denis Quertu<sup>12, 21</sup>, Maria Rosaria Raspollini<sup>22</sup>, Jalid Sehoui<sup>23</sup>, Alina Sturdza<sup>24</sup>, Alexandra Taylor<sup>25</sup>, Anneke Westermann<sup>26</sup>, Pauline Wimberger<sup>27</sup>, Nicoletta Colombo<sup>28</sup>, François Planchamp<sup>29</sup> and Carien L. Creutzberg<sup>30</sup>

Correspondence to Nicole Concin, Department of Gynecology and Obstetrics, Innsbruck Medical University, Innsbruck 6020, Austria; [nicole.concin@i-med.ac.at](mailto:nicole.concin@i-med.ac.at)

# ARTICLE

## REVIEW ARTICLE

Dan L. Longo, M.D., *Editor*

# Endometrial Cancer

Karen H. Lu, M.D., and Russell R. Broaddus, M.D., Ph.D.

From the Department of Gynecologic Oncology and Reproductive Medicine, the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston (K.H.L.); and the Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill (R.R.B.). Address reprint requests to Dr. Lu at the Department of Gynecologic Oncology and Reproductive Medicine, the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, 1515 Holcombe Blvd., Unit 1362, Houston, TX 77030, or at khlu@mdanderson.org.

N Engl J Med 2020;383:2053-64.

DOI: 10.1056/NEJMra1514010

Copyright © 2020 Massachusetts Medical Society.

NEJM

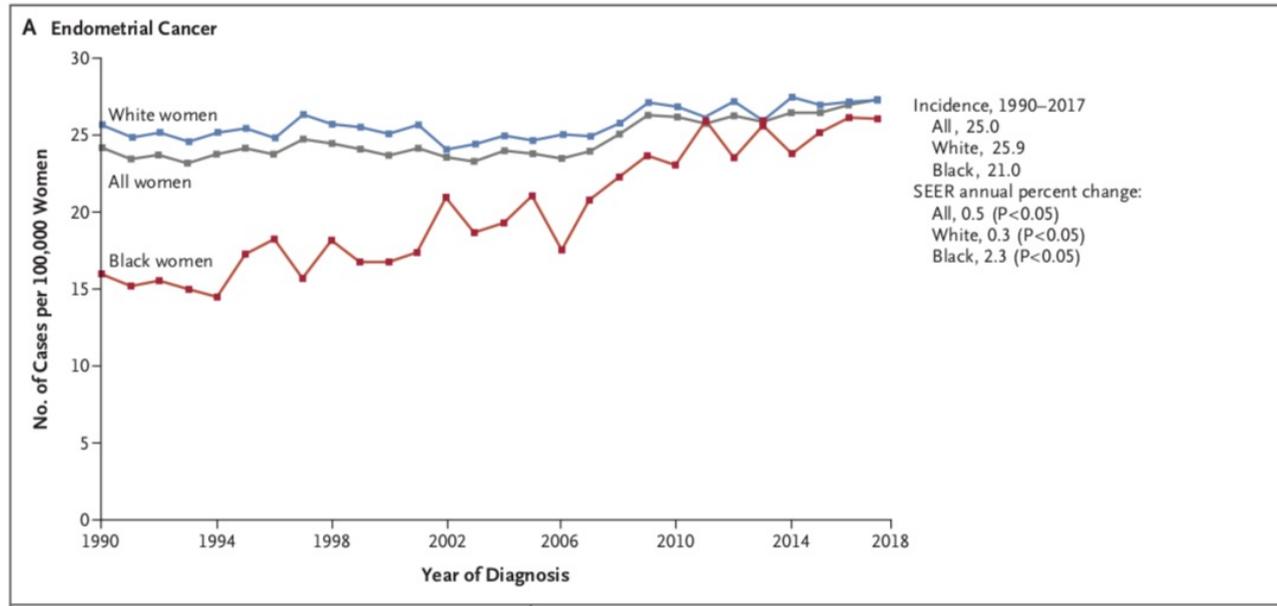
Novembre 2020



# EPIDEMIOLOGIE

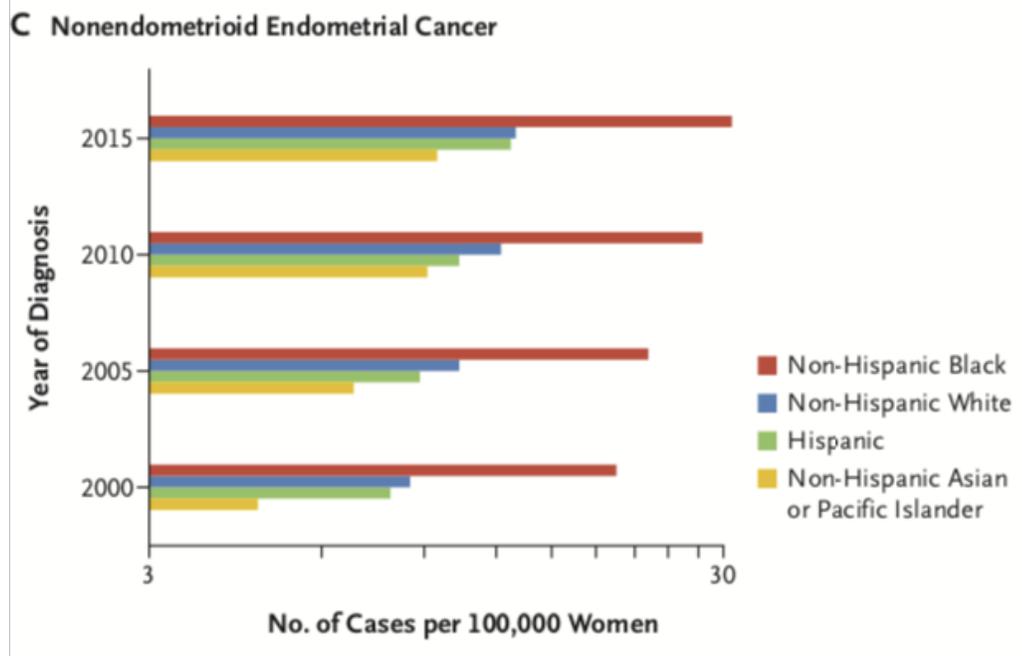
# INCIDENCE

- Aux USA, augmentation de l'incidence globale avec augmentation de la mortalité<sup>1</sup>
- Augmentation de l'incidence chez les femmes noires
- Augmentation du diagnostic chez les femmes jeunes (<50 ans) / Age moyen au diagnostic = 63 ans



# FOCUS CHEZ LES FEMMES NOIRES

- Augmentation de l'incidence avec plus de tumeurs non endométrioïdes agressives
- Mortalité supérieure dans cette population même lorsqu'on ajuste sur le type histologique et le stade tumoral (ex : +24% chez les femmes noires <50 ans avec carcinome séreux de bas grade)



# FACTEURS DE RISQUES ET FACTEURS PROTECTEURS

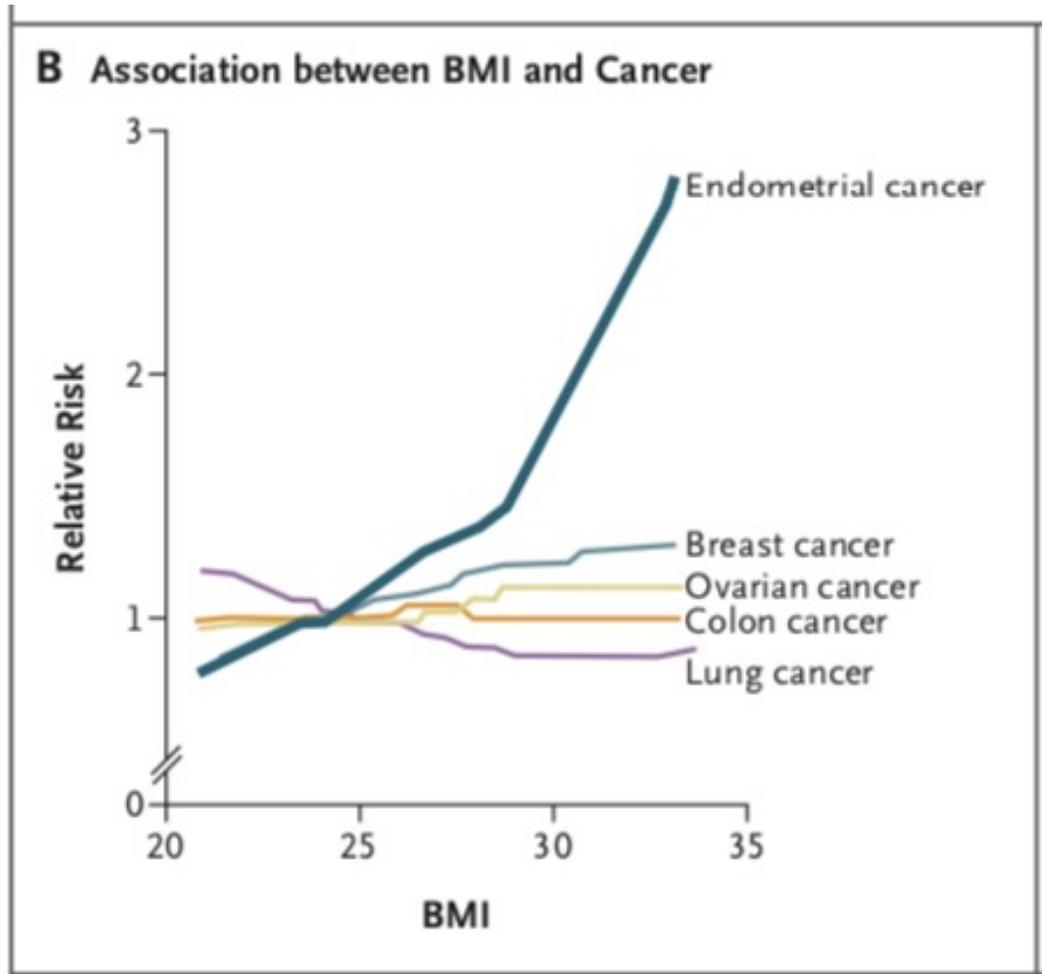
## Facteurs de risques :

- Obésité
- Syndrome métabolique dont Diabète
- SOPK
- Excès en œstrogènes (tumeurs sécrétant des œstrogènes (ovaire) / thérapies oestrogéniques sans progestérone)
- Tamoxifène (x2 ; x5 si utilisé pendant plus de 5 ans)
- Syndrome de Lynch

## Facteurs protecteurs :

- Parité
- Contraception orale (Diminue le risque de 30 à 40%)

# FOCUS SUR L'OBESITÉ



- 57% des cancers de l'endomètre sont attribuables à l'obésité aux USA
- Cancer le plus associé à l'obésité « Women with a normal body-mass index (BMI) have a 3% lifetime risk of endometrial cancer, but for every 5-unit increase in the BMI, the risk of cancer increases by more than 50% »
- Augmentation des cas chez les patientes jeunes et obèses => Fertilité ?

# FOCUS SUR LE SYNDROME DE LYNCH

- Mutation MLH1 / MSH 2 ou MSH 6 (du Système MMR)
- Lynch = 3% de tous les cancers de l'endomètre  
= 9% des cancers de l'endomètre des femmes de moins de 50 ans

## MLH 1 / MSH 2 :

- Risque de cancer de l'endomètre de 40 à 60%
- Age médian au diagnostic = 48 ans

## MSH 6 :

- Risque de cancer de l'endomètre de 40 à 60%
- Age médian au diagnostic = 53 ans



# RECO DECEMBRE 2020

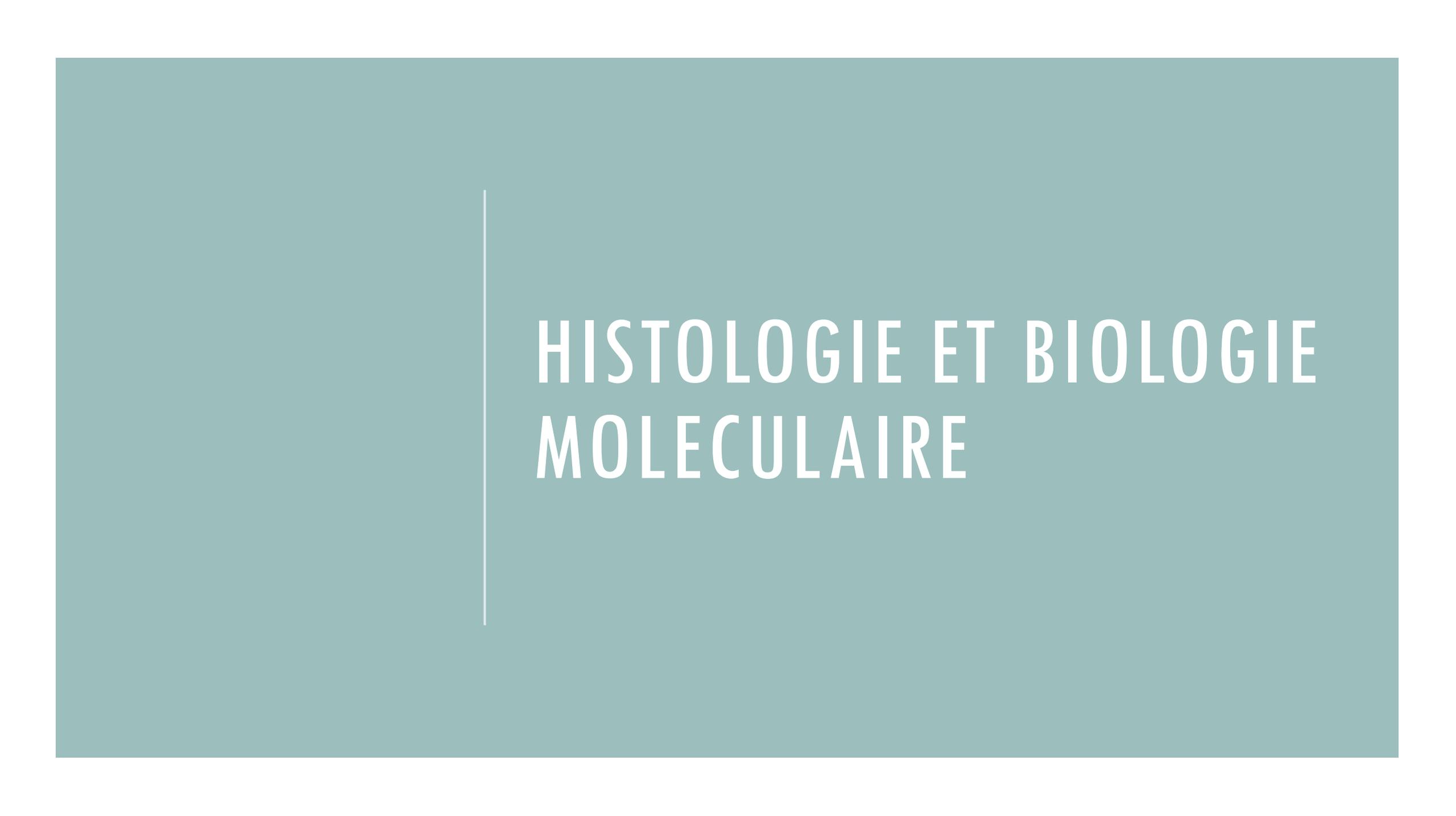
Joint statement

ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma **FREE**

 Nicole Concin<sup>1, 2</sup>, Xavier Matias-Guiu<sup>3, 4</sup>, Ignace Vergote<sup>5</sup>, David Cibula<sup>6</sup>, Mansoor Raza Mirza<sup>7</sup>, Simone Marnitz<sup>8</sup>,  Jonathan Ledermann<sup>9</sup>, Tjalling Bosse<sup>10</sup>, Cyrus Chargari<sup>11</sup>, Anna Fagotti<sup>12</sup>,  Christina Fotopoulou<sup>13</sup>, Antonio Gonzalez Martin<sup>14</sup>, Sigurd Lax<sup>15, 16</sup>, Domenica Lorusso<sup>12</sup>, Christian Marth<sup>17</sup>, Philippe Morice<sup>18</sup>, Remi A Nout<sup>19</sup>, Dearbhaile O'Donnell<sup>20</sup>,  Denis Querleu<sup>12, 21</sup>, Maria Rosaria Raspollini<sup>22</sup>, Jalid Sehouli<sup>23</sup>, Alina Sturdza<sup>24</sup>, Alexandra Taylor<sup>25</sup>, Anneke Westermann<sup>26</sup>, Pauline Wimberger<sup>27</sup>, Nicoletta Colombo<sup>28</sup>, François Planchamp<sup>29</sup> and Carien L Creutzberg<sup>30</sup>

Correspondence to Nicole Concin, Department of Gynecology and Obstetrics, Innsbruck Medical University, Innsbruck 6020, Austria; [nicole.concin@i-med.ac.at](mailto:nicole.concin@i-med.ac.at)

- Le statut MSI doit être recherché dans tous les cancers de l'endomètre ++
- Conseil génétique en cas de syndrome de Lynch
- Surveillance des patientes avec Lynch à partir de 35 ans par échographie trans-vaginale annuelle ou biopsie de l'endomètre tous les 2 ans
- HTNC préventive dès que possible, si possible avant 40 ans avec THS si non ménopausée



# HISTOLOGIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

# CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE

	<b>Type 1</b> <b>Carcinome endométriode</b>	<b>Type 2</b> <b>Carcinome non endométriode</b>
<b>Fréquence</b>	80 %	20%
<b>Lésion précancéreuse</b>	Hyperplasie atypique (CAH)	0
<b>FdR</b>	Obésité – Hormonothérapie sans progestérone – Cancer de l’Ovaire	Pas de lien hormonal
<b>Type histologique</b>	Carcinome Endométriode	Carcinome séreux (le + fréquent) Carcinome à cellules claires Carcinosarcome
<b>Classification FIGO</b>	I : < 6% de zones solides II : 6-50% de zones solides III : > 50% de zones solides	

# L'ATLAS DU GÉNOME DU CANCER « TCGA »

## « the Cancer Genome Atlas project »

Classification des cancers au niveau génomique grâce à des techniques de séquençage nouvelle génération (NGS) pour améliorer le diagnostic, le traitement et la prévention des cancers

- Lancé en 2005 aux USA par l'institut national du cancer (NCI) et l'institut national de recherche sur le génome humain (NHGRI)
- Projet pilote initial de 3 ans sur trois types de cancers humains : le glioblastome multiforme, le cancer du poumon et le cancer de l'ovaire.
- Les données générées à partir du programme ont caractérisé sur le plan moléculaire plus de 20 000 cancers principaux

Harmonized Cancer Datasets

# Genomic Data Commons Data Portal

Get Started by Exploring:

- Projects
- Exploration
- Analysis
- Repository

Q e.g. BRAF, Breast, TCGA-BLCA, TCGA-A5-A0G2

## Data Portal Summary

[Data Release 31.0 - October 29, 2021](#)

PROJECTS

70

PRIMARY SITES

67

CASES

85 415

FILES

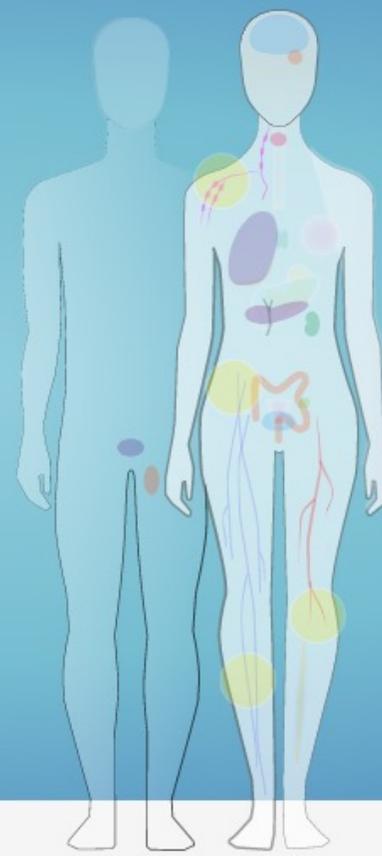
649 152

GENES

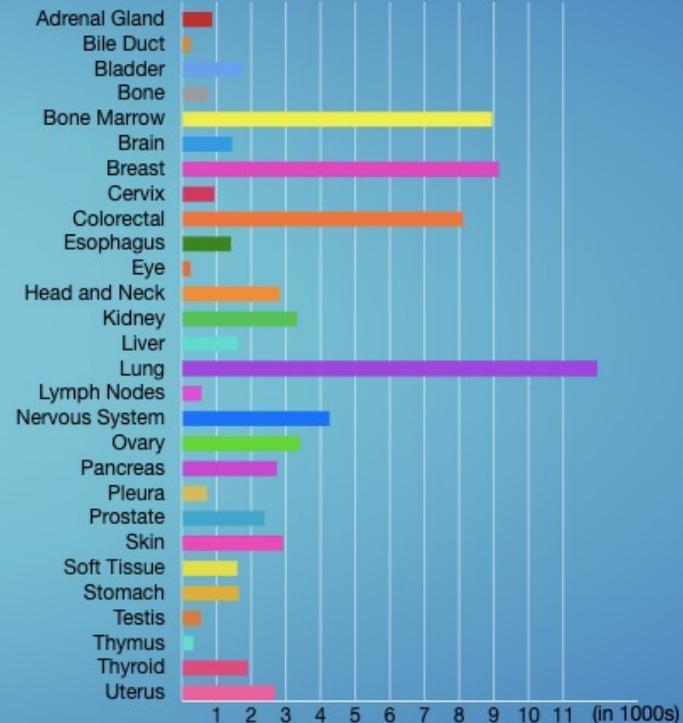
23 621

MUTATIONS

3 599 319



### Cases by Major Primary Site



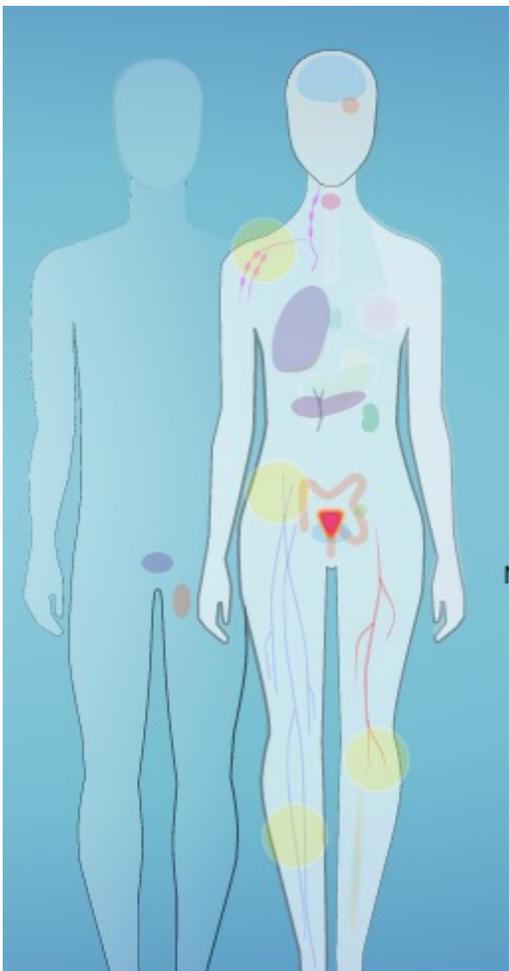
## GDC Applications

The GDC Data Portal is a robust data-driven platform that allows cancer researchers and bioinformaticians to search and download cancer data for analysis. The GDC applications include:

Soft Tissue  
St  
T  
T  
Uterus

**Uterus**  
2 662 cases (28 862 files)

1 2 3 4 5



**NIH NATIONAL CANCER INSTITUTE GDC Data Portal** Home Projects Exploration Analysis Repository Quick Search Manage Sets Login Cart 0 GDC Apps

Cases Clinical Genes Mutations <<

Clear Primary Site IN ( corpus uteri uterus, nos ) AND Tissue Or Organ Of Origin IN ( corpus uteri endometrium ... )

Search Cases: e.g. TCGA-A5-A0G2, 432fe4a9-2...

Upload Case Set

Primary Site

- uterus, nos (1680)
- corpus uteri (780)
- hematopoietic and reticuloendothelial syst... (1)
- unknown (1)

Program

- GENIE (1554)
- TCGA (696)
- FM (368)
- CPTAC (101)
- TARGET (1)

Project

- GENIE-MSK (688)
- GENIE-DFCI (627)
- TCGA-UCEC (776)

Cases (2660) Genes (22418) Mutations (1011893) OncoGrid View Files in Repository

Primary Site Project Disease Type Gender Vital Status

Showing 1 - 20 of 2660 cases

Biospecimen Clinical JSON TSV Save/Edit Case Set

Case ID	Project	Primary Site	Gender	Files	Available Files per Data Category							# Mutations	# Genes	Slides
					Seq	Exp	SNV	CNV	Meth	Clinical	Bio			
<input type="checkbox"/> TCGA-A5-A0G2	<a href="#">TCGA-UCEC</a>	Corpus uteri	Female	61	4	5	16	7	1	10	17	42051	14357	<a href="#">3</a>
<input type="checkbox"/> TCGA-EO-A22U	<a href="#">TCGA-UCEC</a>	Corpus uteri	Female	60	4	5	16	7	1	10	16	26998	12629	<a href="#">2</a>
<input type="checkbox"/> TCGA-FI-A2D5	<a href="#">TCGA-UCEC</a>	Corpus uteri	Female	60	4	5	16	7	1	11	16	26139	12482	<a href="#">2</a>
<input type="checkbox"/> TCGA-AX-A2HC	<a href="#">TCGA-UCEC</a>	Corpus uteri	Female	68	6	10	16	7	2	10	16	24853	12205	<a href="#">2</a>
<input type="checkbox"/> TCGA-EO-A22R	<a href="#">TCGA-UCEC</a>	Corpus uteri	Female	62	4	5	16	7	2	10	17	24276	11920	<a href="#">3</a>
<input type="checkbox"/> TCGA-B5-A3FC	<a href="#">TCGA-UCEC</a>	Corpus uteri	Female	60	4	5	16	7	1	10	16	24584	11902	<a href="#">2</a>
<input type="checkbox"/> TCGA-AP-A1DV	<a href="#">TCGA-UCEC</a>	Corpus uteri	Female	58	4	5	16	5	1	10	16	22664	11431	<a href="#">2</a>
<input type="checkbox"/> TCGA-E6-A1LX	<a href="#">TCGA-UCEC</a>	Corpus uteri	Female	60	4	5	16	7	1	10	16	23542	11397	<a href="#">2</a>

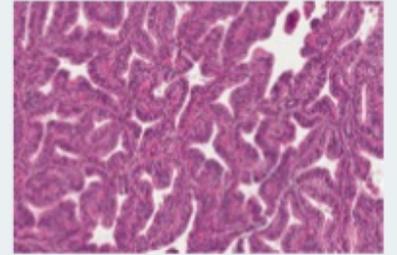
<input type="checkbox"/> Symbol	Name	# SSM Affected Cases in Cohort	# SSM Affected Cases Across the GDC	# CNV Gain	# CNV Loss	# Mutations	Annotations	Survival
<input type="checkbox"/> <a href="#">PTEN</a>	phosphatase and tensin homolog	<a href="#">439</a> / <a href="#">715</a> (61.40%)	<a href="#">1217</a> / <a href="#">13035</a> ◀	18 / 597 (3.02%)	57 / 597 (9.55%)	<a href="#">471</a>		
<input type="checkbox"/> <a href="#">PIK3CA</a>	phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit alpha	<a href="#">333</a> / <a href="#">715</a> (46.57%)	<a href="#">1648</a> / <a href="#">13035</a> ◀	99 / 597 (16.58%)	10 / 597 (1.68%)	<a href="#">188</a>		
<input type="checkbox"/> <a href="#">TTN</a>	titin	<a href="#">326</a> / <a href="#">715</a> (45.59%)	<a href="#">4623</a> / <a href="#">13035</a> ◀	23 / 597 (3.85%)	8 / 597 (1.34%)	<a href="#">3233</a>		
<input type="checkbox"/> <a href="#">TP53</a>	tumor protein p53	<a href="#">307</a> / <a href="#">715</a> (42.94%)	<a href="#">4817</a> / <a href="#">13035</a> ◀	22 / 597 (3.69%)	34 / 597 (5.70%)	<a href="#">213</a>		
<input type="checkbox"/> <a href="#">ARID1A</a>	AT rich interactive domain 1A (SWI-like)	<a href="#">299</a> / <a href="#">715</a> (41.82%)	<a href="#">1089</a> / <a href="#">13035</a> ◀	18 / 597 (3.02%)	76 / 597 (12.73%)	<a href="#">336</a>		
<input type="checkbox"/> <a href="#">PIK3R1</a>	phosphoinositide-3-kinase, regulatory subunit 1 (alpha)	<a href="#">260</a> / <a href="#">715</a> (36.36%)	<a href="#">621</a> / <a href="#">13035</a> ◀	11 / 597 (1.84%)	43 / 597 (7.20%)	<a href="#">306</a>		

# TCGA ET CANCER DE L'ENDOMÈTRE

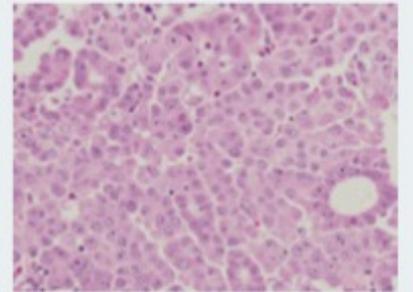
Sur 373 cancers de l'endomètre de type carcinome endométrioïde, carcinome séreux et carcinosarcome.

- ✓ Mise en lumière des mutations moléculaires fréquentes
- ✓ Réfute l'idée que les jeunes femmes obèses ont des cancers de l'endomètre hormonodépendant avec un bon pronostic

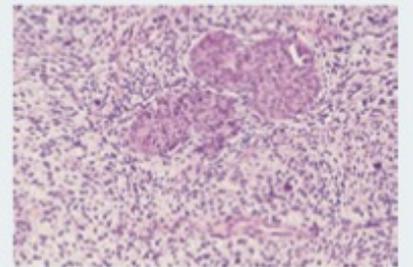
Endometrioid



Serous



Carcinosarcoma



# CARACTERISATION MOLECULAIRE

## Mutations fréquentes :

- Voie (PI3K)-AKT-mTOR
- Mutation *CTNNB1*
- Mutation *KRAS*
- Mutation *POLE*
- Méthylation gène *MLH1*
- Mutation *TP53*

Carcinomes endométrioïdes

Carcinome non endométrioïdes  
ou endométrioïde de haut grade



# A QUOI ÇA SERT ?

## Voie (PI3K)–AKT–mTOR

- Voie de signalisation intracellulaire pour la régulation du cycle cellulaire
- Quand cette voie est hyperactive elle réduit l'apoptose et permet la prolifération

## Mutation CTNNB1

- CTNNB1 code la  $\beta$ -caténine. Sa mutation entraîne un gain de fonction
- Voie Wnt/ $\beta$ -caténine joue un rôle dans la prolifération et la différenciation cellulaire

## Mutation KRAS

- KRAS est une GTPase qui active les voies de la croissance des cellules
- Si elle est mutée, la protéine KRAS est activée de manière persistante, donnant aux cellules un avantage de croissance

## Mutation POLE

- POLE est une unité catalytique de l'ADN polymérase  $\epsilon$  impliquée dans la réplication et la réparation de l'ADN

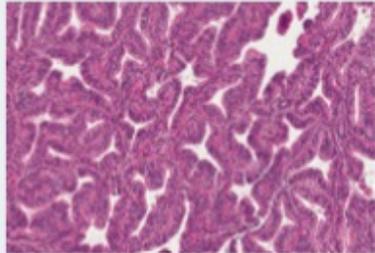
## Méthylation gène MLH1

- Le gène MLH1 code pour un membre du complexe de réparation des mésappariements au cours de la réplication de l'ADN
- L'hyperméthylation du promoteur de MLH1 entraîne son inactivation

## Mutation TP53

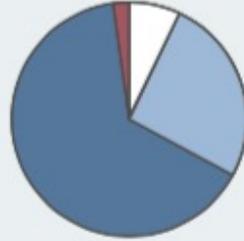
- Le gène TP53 est un gène suppresseur de tumeur dont la protéine est un facteur de transcription contrôlant l'expression de gènes de l'apoptose, et de la régulation du cycle cellulaire.
- Son inactivation dans le cancer permet la prolifération cellulaire de manière incontrôlée

## Endometrioid

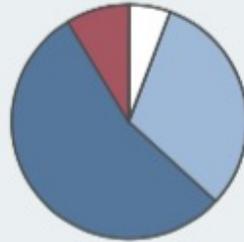


- Ultramutated
- Hypermuted
- Copy number low
- Copy number high

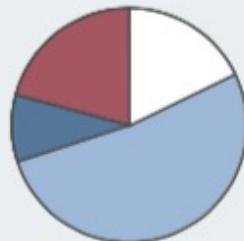
### Grade 1



### Grade 2



### Grade 3



## Molecular Changes (Potential Clinical Implications)

*PTEN* mutation or protein loss  
(treatment)

*PI3KCA* mutation (treatment)

*PI3KR1* mutation (treatment)

*ARID1A* mutation (treatment)

*KRAS* mutation (treatment)

*POLE* mutation (prognosis)

*CTNNB1* mutation (prognosis and  
treatment)

*TP53* mutation (diagnosis and  
prognosis)

DNA mismatch-repair protein loss  
(diagnosis, prognosis, and  
treatment)

L1CAM overexpression (prognosis)

ER expression (diagnosis and  
treatment)

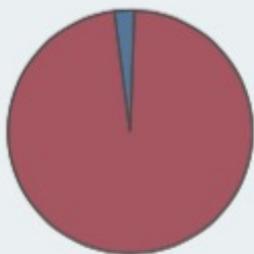
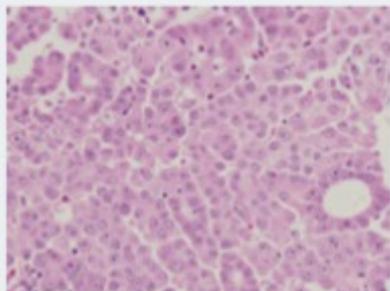
PR expression (diagnosis and  
treatment)

- Ultramutated
- Hypermuted
- Copy number low
- Copy number high

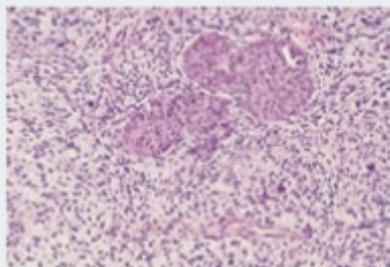
**Molecular Changes  
(Potential Clinical Implications)**

**Nonendometrioid**

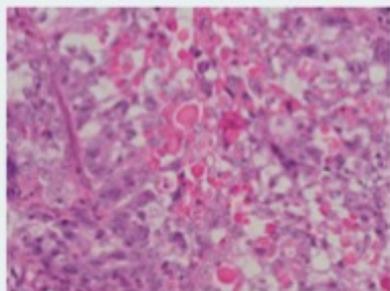
**Serous**



**Carcinosarcoma**



**Clear-Cell Carcinoma**



Not performed

HER2 overexpression (treatment: serous)

ARID1A mutation (treatment: clear-cell)

TP53 mutation (diagnosis)

# CLASSIFICATION GÉNÉTIQUE ET MOLÉCULAIRE

ARTICLE

OPEN

doi:10.1038/nature12113

Nature, 2013

## Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma

The Cancer Genome Atlas Research Network\*

Caractérisation au niveau moléculaire de 373 carcinomes de l'endomètre au niveau génomique et moléculaire en utilisant le séquençage

Résultat : Classification des cancers de l'endomètre en 4 catégories, ce qui pourraient affecter les traitements adjuvants post chirurgicaux.

# CARACTÉRISATION MOLÉCULAIRE

- Ultramutated
- Hypermuted
- Copy number low
- Copy number high

4 grand sous-types tumoraux :

Sous-type tumoral	Fréquence	Caractéristiques moléculaires	Histologie	Pronostic
Ultra-muté	7%	Mutation du <b>gène POLE</b> Fréquence mutationnelle très élevée <i>PTEN (94 %), PIK3R1 (65 %), PIK3CA (71 %), FBXW7 (82 %) et KRAS (53 %).</i>	<b>Carcinome endométrioïde ++</b>  <i>(Pas de cancer non endométrioïde)</i>	TRES BON Meilleure Survie
Hyper-muté	28%	Instabilité microsatellitaire : Tumeurs <b>MSI</b> avec <b>Hyperméthylation du promoteur MLH1</b> Fréquence mutationnelle élevée	Carcinome endométrioïde	INTERMEDIAIRE
Faible nombre de copies	39%	Faible fréquence mutationnelle Tumeurs <b>MSS avec fréquence plus élevée de mutations CTNNB1</b>	Carcinome endométrioïde	INTERMEDIAIRE
Nombre de copies élevé	26%	Faible nombre de mutations Instabilité chromosomique <b>Mutations de TP53</b>	<b>Carcinome séreux +++</b> <b>Carcinome endométrioïde <u>de grade 3</u></b>	MAUVAIS

# CARACTERISATION MOLÉCULAIRE EN PRATIQUE CLINIQUE?

Analyse de l'ensemble du génome au niveau individuel : IMPOSSIBLE

=> *Schémas simplifiés avec recherche des marqueurs clés : Statut MSI ; Présence de la mutation de l'exon 3 du gène CTNNB1 ; Mutation TP53 ; POLE mutation*

## Intérêt pronostique ++++

- Carcinomes endométrioides avec Statut MSI, mutation CTNNB1 (exon 3), Mutation TP53 => Moins bonne survie
- Carcinome endométrioides avec mutation POLE => Meilleure survie

## Intérêt thérapeutique ?

L'essai européen « The prospective Post-Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma 4a (PORTEC-4a) » est en cours pour voir si l'utilisation de ces biomarqueurs simples au diagnostic peuvent orienter la prise en charge thérapeutique

# RECO DECEMBRE 2020

Joint statement

ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma **FREE**

 Nicole Concin<sup>1, 2</sup>, Xavier Matias-Guiu<sup>3, 4</sup>, Ignace Vergote<sup>5</sup>, David Cibula<sup>6</sup>, Mansoor Raza Mirza<sup>7</sup>, Simone Marnitz<sup>8</sup>,  Jonathan Ledermann<sup>9</sup>, Tjalling Bosse<sup>10</sup>, Cyrus Chargari<sup>11</sup>, Anna Fagotti<sup>12</sup>,  Christina Fotopoulou<sup>13</sup>, Antonio Gonzalez Martin<sup>14</sup>, Sigurd Lax<sup>15, 16</sup>, Domenica Lorusso<sup>12</sup>, Christian Marth<sup>17</sup>, Philippe Morice<sup>18</sup>, Remi A Nout<sup>19</sup>, Dearbhaile O'Donnell<sup>20</sup>,  Denis Querleu<sup>12, 21</sup>, Maria Rosaria Raspollini<sup>22</sup>, Jalid Sehoul<sup>23</sup>, Alina Sturdza<sup>24</sup>, Alexandra Taylor<sup>25</sup>, Anneke Westermann<sup>26</sup>, Pauline Wimberger<sup>27</sup>, Nicoletta Colombo<sup>28</sup>, François Planchamp<sup>29</sup> and Carien L Creutzberg<sup>30</sup>

Correspondence to Nicole Concin, Department of Gynecology and Obstetrics, Innsbruck Medical University, Innsbruck 6020, Austria; [nicole.concin@i-med.ac.at](mailto:nicole.concin@i-med.ac.at)

- Encourage la classification moléculaire ++
- Au minimum rechercher p53, Statut MSI, POLE
- Histologie : toujours mentionner le type histologique, le degré d'invasion du myomètre, la présence ou non d'embolies veineux ou lymphatiques



# TRAITEMENTS

# TRAITEMENTS : CHIRURGIE

**CHIRURGIE** = Pierre angulaire du traitement car permet le STAGING de la maladie (TNM)

- Chirurgie laparoscopique ou robot

⇒ Moins de complications post-opératoires et meilleure qualité de vie / chirurgie ouverte (2 études randomisées)<sup>55,56</sup>

⇒ Survie identique / chirurgie ouverte <sup>57,58</sup>

- **HTNC** chez les femmes ménopausées (Exérèse utérus, col, trompes et ovaires)
- **HTC** (préservation ovaires mais ablation trompes systématique) : <45 ans, carcinome endométrioïde de bas grade, infiltration du myomètre <50%. Non recommandée dans le syndrome de Lynch ou ATCD familiaux de cancer de l'ovaire

---

55. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group study LAP2. J Clin Oncol 2009;27:5331-6.

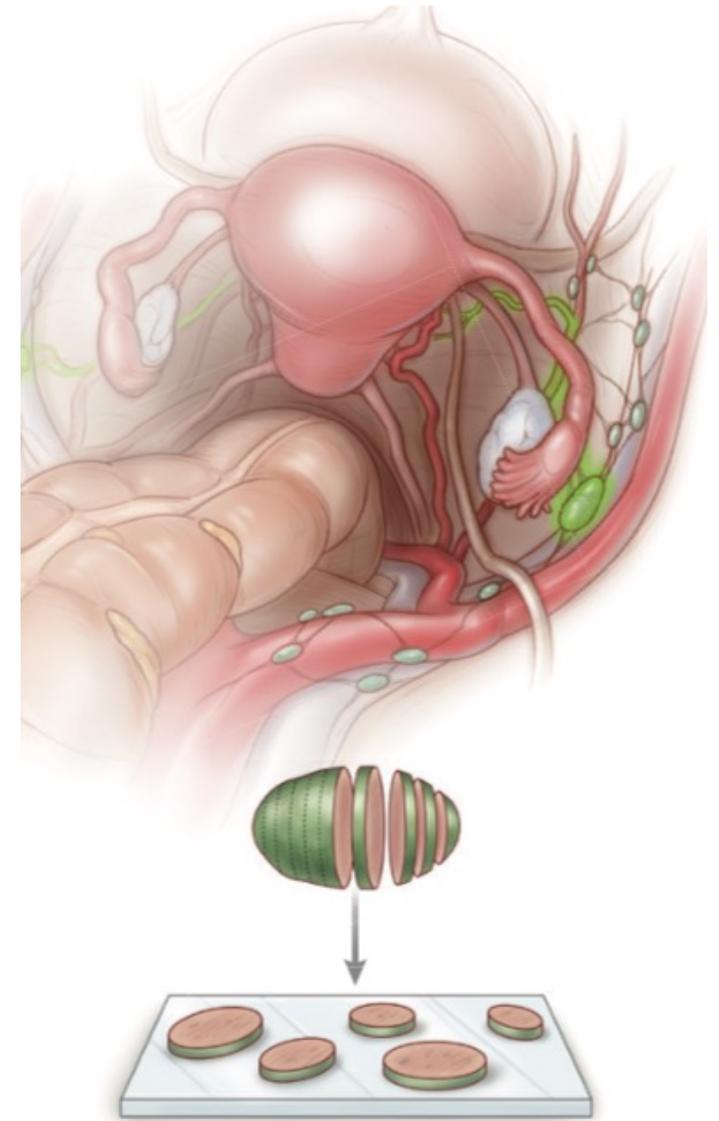
56. Janda M, GebSKI V, Brand A, et al. Quality of life after total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for stage I endometrial cancer (LACE): a randomised trial. Lancet Oncol 2010;11:772-80.

57. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 study. J Clin Oncol 2012;30:695-700.

58. Janda M, GebSKI V, Davies LC, et al. Effect of total laparoscopic hysterectomy vs total abdominal hysterectomy on disease-free survival among women with stage I endometrial cancer: a randomized clinical trial. JAMA 2017;317:1224-33.

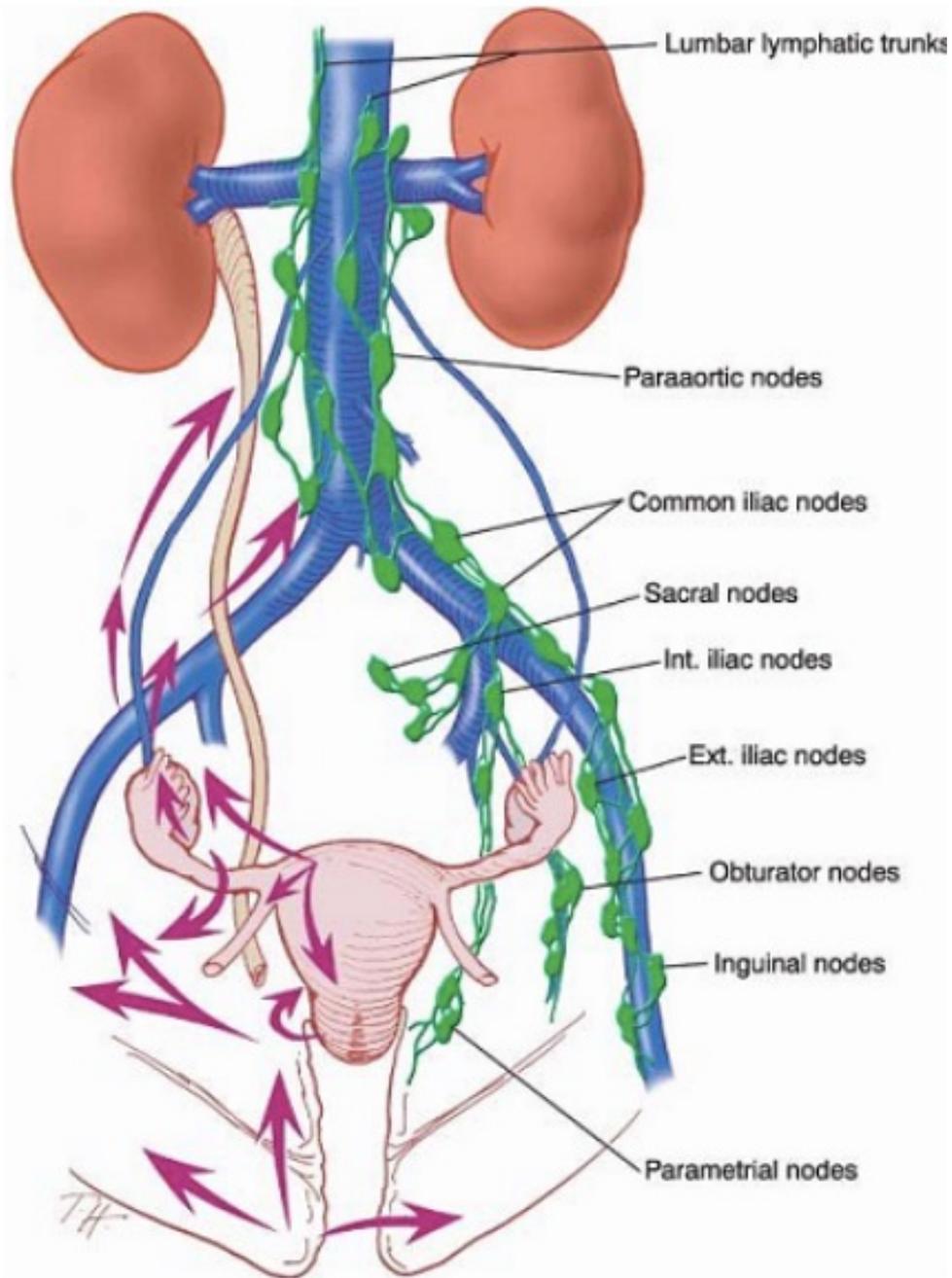
# TRAITEMENTS : CHIRURGIE

- **Ganglion sentinelle** par injection de vert d'indocyanine dans le col cervical et exérèse des ganglions sentinelles bilatéraux.
- Méthode RECENTE (<10 ans)
  - ⇒ Avant : Curage standard adénopathies du pelvis et para-aortiques.  
El : Lymphœdème >30% des patientes
  - ⇒ Evaluation du gg sentinelle dans des études de cohorte prospectives chez 385 patientes : 86% de succès de la cartographie (FN 2,8%)<sup>61</sup>
  - ⇒ 89% chez les femme FIGO 3 ou carcinome séreux (FN 4,3%)<sup>62</sup>



61. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, et al. A comparison of sentinel lymph node bi-opsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multi-centre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2017;18:384-92.

62. Soliman PT, Westin SN, Dioun S, et al. A prospective validation study of sentinel lymph node mapping for high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2017;146: 234-9.



Prélèvement d'un ganglion sentinelle pelvien lors d'une cœlioscopie robot-assistée pour un cancer de l'endomètre. **A.** En lumière blanche. **B.** Fluorescence du ganglion au vert d'indocyanine dans l'infrarouge.

# RECO DECEMBRE 2020

Joint statement

ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma **FREE**

 Nicole Concin<sup>1, 2</sup>, Xavier Matias-Guiu<sup>3, 4</sup>, Ignace Vergote<sup>5</sup>, David Cibula<sup>6</sup>, Mansoor Raza Mirza<sup>7</sup>, Simone Marnitz<sup>8</sup>,  Jonathan Ledermann<sup>9</sup>, Tjalling Bosse<sup>10</sup>, Cyrus Chargari<sup>11</sup>, Anna Fagotti<sup>12</sup>,  Christina Fotopoulou<sup>13</sup>, Antonio Gonzalez Martin<sup>14</sup>, Sigurd Lax<sup>15, 16</sup>, Domenica Lorusso<sup>12</sup>, Christian Marth<sup>17</sup>, Philippe Morice<sup>18</sup>, Remi A Nout<sup>19</sup>, Dearbhaile O'Donnell<sup>20</sup>,  Denis Querleu<sup>12, 21</sup>, Maria Rosaria Raspollini<sup>22</sup>, Jalid Sehouli<sup>23</sup>, Alina Sturdza<sup>24</sup>, Alexandra Taylor<sup>25</sup>, Anneke Westermann<sup>26</sup>, Pauline Wimberger<sup>27</sup>, Nicoletta Colombo<sup>28</sup>, François Planchamp<sup>29</sup> and Carien L. Creutzberg<sup>30</sup>

Correspondence to Nicole Concin, Department of Gynecology and Obstetrics, Innsbruck Medical University, Innsbruck 6020, Austria; [nicole.concin@i-med.ac.at](mailto:nicole.concin@i-med.ac.at)

- RCP
- Chirurgie de référence : HTNC
- HTC si <45 ans possible selon conditions / Si nécessité de préserver la fertilité => Centre experts. Traitements progestatifs mais
- Toujours faire un gg sentinelle en privilégiant le vert d'indocyanine
- Lymphadenectomie systématique n'est pas recommandée de façon systématique si faible risque / risque intermédiaire
- Lymphadenectomie systématique si risque intermédiaire élevé / haut risque

# CLASSIFICATION TNM

Primary Tumor (T)		
TNM system, T category	FIGO system	T criteria
TX		Primary tumor cannot be assessed
T0		No evidence of primary tumor
T1	I	Tumor confined to corpus uteri, including endocervical glandular involvement
T1a	IA	Tumor limited to the endometrium or invading less than half of 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, adnexa, or both (direct extension or metastasis)
T3b	IIIB	Vaginal involvement (direct extension or metastasis) or parametrial involvement
T4	IVA	Tumor invading the bladder mucosa, bowel mucosa, or both Bullous edema is not sufficient to classify a tumor as T4

Regional Lymph Nodes (N)		
TNM system, N category	FIGO system	N criteria
NX		Regional lymph nodes cannot be assessed
N0		No regional lymph node metastasis
N0(i+)		Isolated tumor cells in regional lymph node, $\leq 0.2$ mm in diameter
N1mi	IIIC1	Regional lymph node micrometastasis ( $>0.2$ mm to $2.0$ mm in diameter) to pelvic lymph nodes
N1	IIIC1	Regional lymph node macrometastasis ( $>2.0$ mm in diameter) to pelvic lymph nodes
N2mi	IIIC2	Regional lymph node micrometastasis ( $>0.2$ mm to $2.0$ mm in diameter) to paraaortic lymph nodes, with or without positive pelvic lymph nodes
N2	IIIC2	Regional lymph node macrometastasis ( $>2.0$ mm in diameter) to paraaortic lymph nodes, with or without positive pelvic lymph nodes

Distant Metastasis (M)		
TNM system, M category	FIGO system	M criteria
cM0		No distant metastasis on clinical (c) assessment
cM1	IVB	Distant metastasis (includes metastasis to inguinal lymph nodes, lung, liver, or bone or intraperitoneal disease) Also includes metastasis to pelvic or paraaortic lymph nodes, vagina, uterine serosa, or adnexa
pM1	IVB	Distant metastasis (includes metastasis to inguinal lymph nodes, liver, or bone or intraperitoneal disease) microscopically confirmed on pathological (p) assessment Excludes metastasis to pelvic or paraaortic lymph nodes, vagina, uterine serosa, or adnexa

# STADE FIGO ENDOMETRE ++

STADE	
<b>STADE I : limité au corps utérin</b>	IA : Infiltration <50% du myomètre IB : Infiltration >50% du myomètre
<b>STADE II : Atteinte du col</b>	
<b>STADE III : Extension au-delà de l'utérus, limitée au pelvis</b>	IIIA : atteinte de la séreuse, des annexes ou prélèvements péritonéaux positifs IIIB : envahissement vaginal IIIC : métastases ganglionnaires pelviennes et/ ou lombo-aortiques
<b>STADE IV : Extension à distance</b>	IVA : vessie ou rectum IV B : métastases à distance, incluant les métastases intra abdominales et/ou inguinales

Conditionne le traitement adjuvant !

# CLASSIFICATION ESMO

Classification **ESMO** (type histologique, stage FIGO + données anapath) => Risque de récurrence

	Type 1 Carcinome endométrioïde	Type 2 Carcinome non endométrioïde
Faible risque	Stade IA grade 1-2 sans embolies <b>Stade I-II avec mutation POLE</b>	
Risque intermédiaire	Stade IB grade 1-2 Stade IA grade 3 sans embolies	
Risque intermédiaire élevé	Stade IB grade 3 Stade II Présence d'embolies quelque soit le stade	
Risque élevé	Stades III à IVa <b>Mutation p53</b>	Carcinome séreux Carcinome à cellules claires Carcinosarcome

# TRAITEMENTS ADJUVANTS ?



- **Radiothérapie externe pelvienne**

- **Curiethérapie vaginale**

Technique de radiothérapie interne qui irradie de façon ciblée le fond vaginal pour détruire les cellules cancéreuses qui pourraient subsister après le retrait de l'utérus lors de la chirurgie.

- **Chimiothérapie**

Référence = carboplatine + paclitaxel

# TRAITEMENTS ADJUVANTS SI NO ?

	Type 1 Carcinome endométrioïde	
Faible risque	Stade IA grade 1-2 sans emboles <b>Stade I-II avec mutation POLE 2</b>	Désescalade thérapeutique (PORTEC-3)

## PAS DE TRAITEMENT ADJUVANT<sup>26</sup>

### Radiothérapie externe pelvienne

- 3 essais de radiothérapie adjuvante PORTEC-1, GOG-99 et ASTEC/EN.5 : pas de bénéfice à la RT adjuvante en terme de survie chez les patientes à faible risque

### Curiethérapie

- 1 essai de curiethérapie adjuvante n'a montré aucun bénéfice significatif sur la survie chez les patientes à faible risque

# TRAITEMENTS ADJUVANTS SI NO ?

	Type 1 Carcinome endométriode	
Risque intermédiaire	Stade IB grade 1-2 Stade IA grade 3 sans emboles	Curithérapie (PORTEC-2) : diminue la récidence locale
Risque intermédiaire élevé	Stade IB grade 3 Stade II Présence d'emboles quelque soit le stade	Radiothérapie Curiethérapie (PORTEC-2)

- Risque intermédiaire élevé : Etude PORTEC-2 de non infériorité => Pas de bénéfice à la radiothérapie en terme de survie par rapport à la curiethérapie (désescalade thérapeutique) <sup>66</sup>

# TRAITEMENTS ADJUVANTS SI NO ?

	Type 1 Carcinome endométrioïde
Risque élevé N-	Stades IIIa/b (envahissement local) <b>Mutation p53</b>
Risque élevé N+	Stades IIIc <b>Mutation p53</b>

Radiothérapie



## Risque élevé N- :

- Radiothérapie => 2 études prospectives (GOG)-249 trial ; PORTEC-3 n'ont pas montré d'avantage en survie à un autre traitement par rapport à la radiothérapie<sup>67</sup>

# TRAITEMENTS ADJUVANTS SI N+ ?

	Type 1 Carcinome endométriode	
Risque élevé N+	Stades IIIc <b>Mutation p53</b>	Radiochimiothérapie avec : RT + Cisplatine Puis 4 cures Carboplatine + Taxol

## Risque élevé N+ : Cisplatine concomitant à la RT puis CT 4 cycles de carboplatine et paclitaxel

- Comparé à la RT seule dans PORTEC-3 : meilleure survie sans récurrence à 5 ans et meilleure survie globale<sup>72,73</sup>
- Comparé à la CT seule (6 cycles de carboplatine+ paclitaxel) dans GOG-258 : pas montré de différence sur la survie sans récurrence<sup>74</sup>

## Le + : Dans PORTEC-3, les patientes incluses selon leur sous-type moléculaire

- *Ex : Patients avec mutation p53 avec RTCT + CT avaient une meilleure survie sans récurrence que ceux avec RT seule => bénéfique à la CT si p53 mutés ?*
- *Patientes avec mutation POLE avaient une meilleure survie sans récurrence dans les 2 groupes => désescalade thérapeutique si POLE muté<sup>75</sup>*

72. 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.  
73. de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2019;20:1273-85.  
74. Matei D, Filiaci V, Randall ME, et al. Adjuvant chemotherapy plus radiation for locally advanced endometrial cancer. N Engl J Med 2019;380:2317-26.  
75. León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, et al. Molecular classification of the PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer: impact on prognosis and benefit from adjuvant therapy. J Clin Oncol 2020; 38:3388-97.

# TRAITEMENTS ADJUVANTS TYPE 2 ?

	Type 2 Carcinome non endométrioïde
Risque élevé	Carcinome séreux Carcinome à cellules claires Carcinosarcome

## Chimiothérapie : carboplatine + paclitaxel

- Proposée en association avec la curithérapie vaginale pour les carcinomes séreux et carcinosarcomes localisés même si aucune étude randomisée prospective n'a montré un bénéfice en terme de survie

# TRAITEMENTS ADJUVANTS SI M+ ?

- Malgré bon pronostic : 10-15% de récurrence
- Caractérisation moléculaire ++ : récepteurs hormonaux? Statut MSI ? HER2 (carcinomes séreux) ?
- Intérêt du NGS => réaliser de nouveaux essais cliniques (POLE etc)

	M+
Type 1 Carcinome endométrioïde	<ul style="list-style-type: none"><li>- <b>CT en 1ere ligne</b> (carboplatine + paclitaxel)</li><li>- <b>HT si ER+ et PR+</b> en 2<sup>e</sup> ligne (progestatifs, tamoxifène ou antiaromatases) en 2<sup>e</sup> ligne ⇒ Aucun essai clinique n'a comparé les 2 traitements en 1ere ligne</li><li>- <b>Tumeur MSI : Pembrolizumab</b> en 2<sup>e</sup> ligne ⇒ <i>Essais KEYNOTE-158 montre une réponse à ce traitement de 57% chez des patientes avec un cancer de l'endomètre M+</i></li></ul>
Type 2 Carcinome séreux	<p>Si <b>Hyperexpression HER2 : Trastuzumab</b> en plus du carboplatine + paclitaxel ⇒ <i>Augmente la survie sans récurrence</i></p>
Type 2 Carcinosarcome	CT en 1ere ligne (carboplatine + paclitaxel) est le traitement de référence

# RECO DECEMBRE 2020

Joint statement

ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma **FREE**

 Nicole Concin<sup>1, 2</sup>, Xavier Matias-Guiu<sup>3, 4</sup>, Ignace Vergote<sup>5</sup>, David Cibula<sup>6</sup>, Mansoor Raza Mirza<sup>7</sup>, Simone Marnitz<sup>8</sup>,  Jonathan Ledermann<sup>9</sup>, Tjalling Bosse<sup>10</sup>, Cyrus Chargari<sup>11</sup>, Anna Fagotti<sup>12</sup>,  Christina Fotopoulou<sup>13</sup>, Antonio Gonzalez Martin<sup>14</sup>, Sigurd Lax<sup>15, 16</sup>, Domenica Lorusso<sup>12</sup>, Christian Marth<sup>17</sup>, Philippe Morice<sup>18</sup>, Remi A Nout<sup>19</sup>, Dearbhaile O'Donnell<sup>20</sup>,  Denis Querleu<sup>12, 21</sup>, Maria Rosaria Raspollini<sup>22</sup>, Jalid Sehouli<sup>23</sup>, Alina Sturdza<sup>24</sup>, Alexandra Taylor<sup>25</sup>, Anneke Westermann<sup>26</sup>, Pauline Wimberger<sup>27</sup>, Nicoletta Colombo<sup>28</sup>, François Planchamp<sup>29</sup> and Carien L Creutzberg<sup>30</sup>

Correspondence to Nicole Concin, Department of Gynecology and Obstetrics, Innsbruck Medical University, Innsbruck 6020, Austria; [nicole.concin@i-med.ac.at](mailto:nicole.concin@i-med.ac.at)

- Pas traitement adjuvant si maladie à un stade localisé avec faible risque de récurrence
- Traitement adjuvant si maladie localisée à partir du risque intermédiaire
- Particularités pour les sous-types moléculaires POLE et p53 mutés
- Ajout Cisplatine dans les cancers N+
- Thérapies ciblées selon mutations si M+

# CAS CLINIQUE

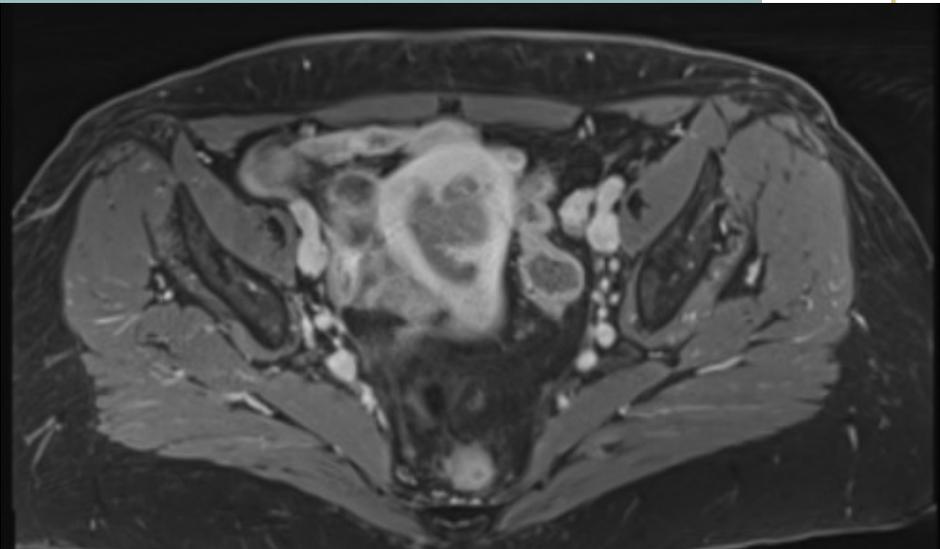
Patiente de 69 ans - IMC 25 kg/m<sup>2</sup>

## Antécédents :

- G3P3
- Contraception orale progestative pendant 5 ans puis ligature tubaire
- Cancer du sein 2018 traité par RT+HT (Létrozole)

## Histoire de la maladie :

- Métrorragies post-ménopausiques. Col d'aspect sain.
- Echo pelvienne : image endocavitaire de 34 mm
- IRM abdomino-pelvienne : formation endocavitaire 50% du myomètre. N0
- Hystérocopie + prélèvements : Adénocarcinome endométrioïde de grade I. RH+ (oestrogènes et progestérone)
- Scanner TAP : Pas d'adénopathies. Pas de lésions à distance. CA 125 125



# CAS CLINIQUE

## RCP :

- Chirurgie

## GG sentinelle + HTNC :

- Injection dans le col de l'utérus 0,5 mL de vert d'indocyanine
- Exérèse de 4 gg fluorescents : 1 sous-veineux iliaque droit / 1 entre artère et veine iliaque externe / 1 iliaque externe sous veineux
- Hystérectomie totale + annexectomie bilatérale

## Histologie :

- Adénocarcinome endométriode de **grade FIGO 2, MSS, p53 sauvage**
- Infiltrant plus de 50% du myomètre
- Absence d'embolies vasculaires ou lymphatique
- Ganglions sentinelles négatifs. **pT1BN0**
- **Adénocarcinome endométriode de l'utérus FIGO 2 risque intermédiaire**

## Traitement adjuvant :

- Curithérapie du fond vaginal



# TAKE HOME MESSAGE

Facteurs de risques : Obésité

Incidence en augmentation chez les femmes obèses & chez les femmes jeunes

- Avec de nombreuses formes agressives => intérêt des traitements conservateurs

2 grands sous-types histologiques majeurs : type 1 et 2

- Indispensable au pronostic

Mais 4 sous-type moléculaires majeurs (TCGA)

- Intérêt diagnostic ET pronostic +++
- Possibles conséquences thérapeutiques
- Pistes de compréhensions des FdR chez les femmes jeunes / obèses

**La compréhension du cancer au niveau de la biologie moléculaire semble donc indispensable pour améliorer les prises en charge**

**MERCI POUR VOTRE  
ATTENTION**

A VOS QUESTIONS

