

Mise à jour 2023 des recommandations pour la pratique clinique Nice/Saint-Paul-de-Vence des cancers gynécologiques

Articles

Mise à jour 2023 des recommandations pour la pratique clinique Nice/Saint-Paul-de-Vence des cancers gynécologiques
F. Joly, I. Ray-Coquard655

Recommandations pour la pratique clinique Nice/Saint-Paul-de-Vence 2022-2023 : Diagnostic histomoléculaire des carcinomes de l'endomètre
C. Jeanne, I. Treilleux, M.-A. Le Frère-Belda, J. Alexandre, F. Joly, E. Rouleau6510

Recommandations pour la pratique clinique Nice/Saint-Paul-de-Vence 2022-2023 : Prise en charge du cancer de l'endomètre métastatique et/ou en rechute
J. Alexandre, M.-A. Le Frère-Belda, A. Angelergues, G. Ferron, I. Treilleux, A.-L. Gaillard, J.-S. Frenel, B. You, E. Rouleau, A. Lortholary, I. Ray-Coquard, F. Joly6520

Recommandations pour la pratique clinique Nice/Saint-Paul-de-Vence 2022-2023 : Prise en charge du cancer du col de l'utérus avancé
P. Pautier, C. Genestie, L. Gladieff, J.-E. Kurtz, A. Lortholary, T. de La Motte Rouge, A.-L. Gaillard, A. Ducassou, C. Dubot, E. Rouleau, F. Narducci, S. Demontoy, C. Hennequin6530

Prise en charge des carcinomes ovariens de haut grade séreux et/ou endométrioïdes de stades avancés (III-IV) et testing HRD-BRCA en 2023 : actualisation selon les données publiées et/ou présentées en 2022
F. Selle, F. Joly, L. Gladieff, K. Prulhière, A. Leary, E. Kalbacher, E. Rouleau, I. Ray-Coquard6537

Recommandations pour la pratique clinique Nice/Saint-Paul-de-Vence 2022-2023 : prise en charge du cancer de l'endomètre localisé
A. Martinez, C. Chargari, E. Kalbacher, A.-L. Gaillard, A. Leary, M. Koskas, N. Chopin, A.-A. Serre, A.-C. Hardy-Bessard, C. Akladios, F. Lecuru6542

Ce numéro a été réalisé avec le soutien institutionnel de GSK, les alliances MSD/AstraZeneca et ESAI/MSD.

Ce numéro a été réalisé en toute indépendance éditoriale et sous la seule responsabilité des auteurs, du coordinateur et du directeur de publication qui sont garants de l'objectivité de l'information publiée. L'objectif de cette publication est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche. Certaines données publiées dans ce supplément peuvent ne pas avoir été validées par les autorités françaises. GSK, les alliances MSD/AstraZeneca et ESAI/MSD ne sont pas intervenus dans le choix et la rédaction des articles.

Updated 2023 French recommendations for the clinical practice of Nice-Saint-Paul-de-Vence for gynecological cancers

Articles

Updated 2023 French recommendations for the clinical practice of Nice-Saint-Paul-de-Vence for gynecological cancers

F. Joly, I. Ray-Coquard6S5

French recommendations for clinical practice Nice-Saint-Paul de Vence 2022-2023: histomolecular diagnosis of endometrial carcinomas

C. Jeanne, I. Treilleux, M.-A. Le Frère-Belda, J. Alexandre, F. Joly, E. Rouleau6S10

Recommendations for clinical practice Nice/Saint-Paul-de-Vence 2022-2023: Management of advanced/relapsing endometrial cancer

J. Alexandre, M.-A. Le Frère-Belda, A. Angelergues, G. Ferron, I. Treilleux, A.-L. Gaillard, J.-S. Frenel, B. You, E. Rouleau, A. Lortholary, I. Ray-Coquard, F. Joly6S20

French recommendations for clinical practice, Nice/Saint-Paul-de-Vence 2022-2023: Management of advanced cervical cancer

P. Pautier, C. Genestie, L. Gladieff, J.-E. Kurtz, A. Lortholary, T. de La Motte Rouge, A.-L. Gaillard, A. Ducassou, C. Dubot, E. Rouleau, F. Narducci, S. Demontoy, C. Hennequin6S30

Management of high grade, serous and/or endometrioid, advanced (stages III-IV) ovarian carcinomas and HRD-BRCA testing in 2023: update according to data published/presented in 2022

F. Selle, F. Joly, L. Gladieff, K. Prulhière, A. Leary, E. Kalbacher, E. Rouleau, I. Ray-Coquard6S37

Recommendations for clinical practice, Nice/Saint-Paul-de-Vence 2022-2023: Management of localized endometrial cancer

A. Martinez, C. Chargari, E. Kalbacher, A.-L. Gaillard, A. Leary, M. Koskas, N. Chopin, A.-A. Serre, A.-C. Hardy-Bessard, C. Akladios, F. Lecuru6S42

This supplement was published with institutional support from GSK, MSD/AstraZeneca and ESAI/MSD alliances.

This supplement has been produced in complete editorial independence and under the sole responsibility of the authors, the coordinator and the director of publication who guarantee the objectivity of the published information.

The objective of this publication is to provide information on the current state of research. Certain data published in this supplement may not have been validated by the French authorities and should therefore not be put into practice.

GSK, MSD/AstraZeneca and ESAI/MSD alliances did not intervene in the choice and writing of the articles

Mise à jour 2023 des recommandations pour la pratique clinique Nice/Saint-Paul-de-Vence des cancers gynécologiques

Numéro coordonné par Florence Joly

Numéro réalisé avec le soutien institutionnel de GSK, les alliances MSD/AstraZeneca et ESAI/MSD.

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Rédacteur en chef

Jacques-Olivier Bay (Clermont-Ferrand)

Rédacteur en chef adjoint

Gilles L'Allemain (Nice)

Comité de rédaction

Audrey Bellesoeur (Paris), Carole Bouleuc (Paris), Christophe Caux (Lyon), Romain Cohen (Paris), Matthieu Delaye (Paris, pour l'AERIO), Frédéric Delom (Bordeaux), Serge Évrard (Bordeaux), Nelly Firmin (Lille), Virginie Gandemer (Rennes), Mohamed Khettab (Saint-Pierre, La Réunion), Nicolas Magné (Saint-Priest-en-Jarez), Nathalie Mazure (Nice), Philippe Morice (Villejuif), Daniel Orbach (Paris), Isabelle Pellier (Angers), Philippe Pourquier (Montpellier), Jacques Robert (Bordeaux), Manuel Rodrigues (Paris), Renaud Sabatier (Marseille), Antoine Thiery-Vuillemin (Besançon), Sébastien Thureau (Rouen), Marie Wislez (Paris)

Comité International

A. Bazarbachi (Liban), A. Bensalem (Algérie), H. Boussen (Tunisie), Y. Chalandon (Suisse), J. Didi-Kouko Coulibaly (Côte d'Ivoire), P.-Y. Dietrich (Suisse), J.-L. Dionne (Québec, Canada), M. Ghosn (Liban), F. Grifi (Algérie), Y.K. Hakobyan (Arménie), G. Jérusalem (Belgique), L. Mahmal (Maroc), J. Roy (Québec, Canada), C. Springael (Belgique), A. Tahri (Maroc), N. Yafour (Algérie)

Secrétariat de rédaction

Fabienne Philippe : f.philippe@elsevier.com

Pour la soumission en ligne : <https://www.editorialmanager.com/bulcan/>

Secrétariat Société française du Cancer

Sophie Charvet : info@sfc.asso.fr

Société française du Cancer : <http://www.sfc.asso.fr>

Hôpital St Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris cedex 10

Bulletin du Cancer (ISSN 0007-4551) 2023 (volume 110) ; un an, 12 numéros.

Tarifs 2023 : France institutionnels : 550 € ; Particuliers : 282 € ; Étudiants : 141 € (TTC).

Prix de vente au numéro : 48 €

Adresser commande et paiement à Elsevier Masson SAS, Service Abonnements, 65, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex. Paiement par chèque, carte de crédit (CB, Mastercard, Eurocard ou Visa : indiquer le n°, la date d'expiration de la carte, le cryptogramme et signer) ou par virement : CIC Saint Augustin GCE SUD, IBAN : FR76 3006 6109 4700 0100 3450 143.

Les abonnements sont mis en service dans un délai maximum de quatre semaines après réception de la commande et du règlement. Ils partent, au choix, du premier numéro de l'année en cours ou du prochain numéro à paraître. Les réclamations pour les numéros non reçus doivent parvenir dans un délai maximum de six mois. Les numéros et volumes antérieurs (jusqu'à épuisement du stock) peuvent être commandés à la même adresse.

Production éditoriale – Fabienne Loÿe. E-mail : BULCAN@elsevier.com

Direction Commerciale France - Head of Content Solutions - Monika Giergielewicz.

E-mail : m.giergielewicz@elsevier.com

Publicité – Nicolas Zarjevski. Tél. : (33) 01 71 16 51 38. E-mail : n.zarjevski@elsevier.com

Partenariats et suppléments – Claire Ebersold. Tél. : (33) 01 71 16 51 14. E-mail : c.ebersold@elsevier.com.

Abonnements – Service Abonnements. Tél. : (33) 01 71 16 55 99. Site web : <http://www.em-consulte.com/infos>

Éditeur – Christine Sempé. Tél. : (33) 01 71 16 54 81. E-mail : c.sempe@elsevier.com

Président et directeur de la publication – Manuel Rodrigues

Imprimé par Dupliprint, 733 rue Saint Léonard, 53100 Mayenne.

Publication périodique mensuelle – CPPAP : 0726 T 81215 – Dépôt légal à date de parution

ISSN : 0007-4551

© 2023 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Société par actions simplifiée à associé unique, au capital social de 47 275 384 € - Associé unique : Elsevier Holding France SAS, Président : Daniel Rodriguez - Siège social : 65, rue Camille-Desmoulins, 92130 Issy-les-Moulineaux. - RCS Nanterre 542 037 031

Cette revue et les contributions individuelles qu'elle contient sont protégées par le droit d'auteur et les dispositions suivantes s'appliquent à leur utilisation, outre les éventuelles conditions de licence Creative Commons ou d'autres licences d'utilisateur que l'éditeur peut appliquer à un article individuel :

Photocopies

Les simples photocopies d'articles isolés sont autorisées pour un usage privé, dans la mesure où les lois nationales relatives au copyright le permettent. L'autorisation de l'éditeur n'est pas requise pour la photocopie d'articles publiés sous licence CC BY ni pour les photocopies réalisées à des fins non commerciales conformément à toute autre licence d'utilisateur appliquée par l'éditeur. L'autorisation de l'éditeur et le paiement de redevances sont obligatoires pour toutes les autres photocopies, y compris les cop-ies multiples ou systématiques, les copies effectuées à des fins promotionnelles ou de publicité, la revente ou toute autre forme de distribution de documents. Des tarifs spéciaux sont disponibles pour les institutions d'enseignement qui souhaitent faire des photocopies à des fins non commerciales d'enseignement. Les personnes peuvent obtenir les autorisations nécessaires et payer les redevances correspondantes auprès du Centre français d'exploitation du droit de la copie (20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris, France).

Œuvres dérivées

Les abonnés sont autorisés à effectuer des copies des tables des matières ou à établir des listes d'articles comprenant des extraits pour un usage interne à l'intérieur de leurs institutions ou entreprises. A l'exclusion des articles publiés sous licence CC BY, l'autorisation de l'éditeur est requise pour toute revente ou divulgation en dehors de l'institution ou de l'entreprise abonnée. Pour les articles accessibles par abonnement ou publiés sous licence CC BY-NC-ND, l'autorisation de l'éditeur est requise pour toutes autres œuvres dérivées, y compris les compilations et les traductions.

Stockage ou utilisation

À l'exception de ce qui est indiqué ci-dessus ou de ce qui peut être prévu dans une licence d'utilisateur applicable, aucune partie de cette publication ne peut être reproduite, stockée dans un système de sauvegarde ou transmise sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, électronique, mécanique, par photocopie, enregistrement ou autre, sans l'autorisation préalable de l'éditeur.

Autorisations

Pour obtenir des informations sur la manière d'obtenir des autorisations, veuillez visiter la page www.elsevier.com/permissions. Vous pouvez envoyer vos demandes à l'adresse permissionsfrance@elsevier.com.








Droits conservés des auteurs

Les auteurs peuvent bénéficier de droits supplémentaires sur leurs articles tels que définis dans leur contrat avec l'éditeur (plus d'information sur la page <http://www.elsevier.com/authorsrights>).

Avertissement

La responsabilité de l'éditeur ne saurait en aucune façon être engagée pour tout préjudice et/ou dommage aux personnes et aux biens, que cela résulte de la responsabilité du fait des produits, d'une négligence ou autre, ou de l'utilisation ou de l'application de tous produits, méthodes, instructions ou idées contenus dans la présente publication. En raison de l'évolution rapide des sciences médicales, l'éditeur recommande qu'une vérification extérieure intervienne pour les diagnostics et la posologie.

Bien que toutes les publicités insérées dans cette revue soient supposées être en conformité avec les standards éthiques et médicaux, l'insertion de publicités dans ce journal ne constitue aucune garantie ou reconnaissance de qualité ou de la valeur d'un produit ou des déclarations faites par le producteur de celui-ci à propos de ce produit.

Les compléments électroniques disponibles pour votre revue sont identifiés par les pictogrammes ci-dessous. Le logo CrossMark ne correspond pas à un complément électronique : en cliquant sur le logo, le lecteur connaît le stade du document lu.			
Image	Description	Image	Description
 Podcast	Podcast	 Cas clinique	Cas clinique
 Vidéo Animation	Vidéo/Animation	 English / French	Article bilingue
 ?+ Auto évaluation	Autoévaluation	 CrossMark	Stade ou version du document
 Info.suppl.	Informations supplémentaires (documents patients, légaux, iconographie, arbre décisionnel...)		

Les recommandations aux auteurs sont disponibles sur www.em-consulte.com/revue/bulcan

Information environmental / Environmental information	
Origine du papier / Paper origin	Allemagne / Germany
Pourcentage des fibres recyclées / Percentage recycled fibre	0%
Certification des fibres / fibre certification	PEFC
Eutrophisation de l'eau / water eutrophication	0.006 kg/t

Disponible en ligne sur

ScienceDirect

www.sciencedirect.com

Mise à jour 2023 des recommandations pour la pratique clinique Nice/Saint-Paul-de-Vence des cancers gynécologiques

Florence Joly^{1,2}, Isabelle Ray-Coquard^{2,3}

1. Département d'oncologie médicale, centre François-Baclesse, 14000 Caen, France
2. Groupe GINECO, Paris, France
3. Département d'oncologie médicale, centre Léon-Bérard, 69000 Lyon, France

Correspondance :

Florence Joly, Département d'oncologie médicale, centre François-Baclesse, 14000 Caen, France.
f.joly@baclesse.unicancer.fr

Mots clés

Cancer de l'endomètre
Cancer du col
de l'utérus
Cancer épithélial
de haut grade
de l'ovaire
Référentiels

■ Résumé

Depuis les précédentes éditions 2016 et 2020 des recommandations pour la pratique clinique (RPC) Nice/Saint-Paul-de-Vence pour les cancers gynécologiques, les stratégies d'incorporation des inhibiteurs de PARP en maintenance dans le traitement de première ligne des cancers de l'ovaire de haut grade se sont précisées. Le choix de l'inhibiteur PARP, l'olaparib seul ou associé au bévacizumab ou le niraparib seul, en maintenance après une chimiothérapie par sels de platine, ou encore une combinaison de chimiothérapie avec du bevacizumab seul, est guidé non seulement par les facteurs cliniques connus mais dorénavant par le profil est guidé par le profil moléculaire incluant le statut *BRCA* (somatique ou constitutionnel), les anomalies de la voie de recombinaison homologue (HRD) et la réponse à la chimiothérapie au platine. Ces nouvelles stratégies nous obligent à revoir nos filières de prise en charge (y compris l'intégration systématique précoce de la recherche de ces anomalies).

La nouvelle classification basée sur la caractérisation moléculaire des cancers de l'endomètre (p53, MMR, POLE) est nécessaire dès le diagnostic afin de mieux adapter le traitement adjuvant en cas de maladie locorégionale. La recherche du ganglion sentinelle est devenue systématique pour les stades I et II permettant de diminuer la morbidité, et le curage ganglionnaire peut être remplacé par une adénomectomie pour les stades III et IV. Dans le cancer de l'endomètre avancé, la connaissance des statuts p53, MMR et des récepteurs hormonaux est également utile pour mieux sélectionner les traitements potentiels (hormonothérapie, chimiothérapie et immunothérapie). Les inhibiteurs de PD-1 (pembrolizumab et dostarlimab) ont démontré une efficacité sans précédent avec de longues réponses chez les patientes atteintes de tumeurs dMMR après une chimiothérapie au platine. Ils ne sont pas encore remboursés en France en tant que monothérapie. L'association pembrolizumab plus lenvatinib est disponible en accès précoce après platine (quel que soit le statut MMR).

L'arrivée de l'immunothérapie (pembrolizumab) en association avec la chimiothérapie +/- bévacizumab en traitement de première ligne du cancer du col avancé exprimant PD-L1 (CPS \geq 1) est également une avancée importante. De même le cémiplimab en rechute post platine peut être prescrit pour les patientes naïves d'immunothérapie quel que soit le statut PD1.

Ainsi, le groupe GINECO propose une mise à jour des RPC pour le traitement médical de première intention du cancer épithélial de l'ovaire de haut grade, la prise en charge des cancers de l'endomètre localisés et avancés, et les cancers du col de l'utérus avancés, en intégrant les nouvelles avancées scientifiques qui ont un impact direct sur notre pratique quotidienne.

Keywords

Advanced cervix cancer
Guidelines
High grade epithelial ovarian cancer
Localized and advanced endometrial cancer

■ Summary

Updated 2023 French recommendations for the clinical practice of Nice-Saint-Paul-de-Vence for gynecological cancers

Since the previous 2016 and 2020 editions of the Nice/Saint-Paul-de-Vence clinical practice guidelines (CPG) for gynecologic cancers, strategies for incorporating PARP inhibitors in maintenance in the first-line treatment of high-grade ovarian cancers have been better defined. The choice of PARP inhibitor, olaparib alone +/- bevacizumab or niraparib alone, in maintenance after platinum chemotherapy or a combination of chemotherapy with bevacizumab alone, is guided not only by known clinical factors, but now also by the profile of is guided by the molecular profile including BRCA status (somatic or constitutional), homologous recombination pathway (HRD) abnormalities and response to platinum chemotherapy. These new strategies will make us review our management pathways (including early systematic integration of research for these anomalies).

The new classification based on the molecular characterization of endometrial cancers (p53, MMR, POLE) is necessary at diagnosis to better adapt adjuvant treatment in case of locoregional disease. Sentinel lymph node biopsy has replaced lymphadenectomy for stages I and II in order to reduce morbidity, and lymph node dissection can be replaced by simple adenomectomy for stages III and IV. In advanced endometrial cancer, knowledge of p53, MMR and hormone receptor status is also useful to better select potential treatments (hormone therapy, chemotherapy and immunotherapy). PD-1 inhibitors (pembrolizumab and dostarlimab) have demonstrated unprecedented efficacy with long responses in patients with dMMR tumors after platinum chemotherapy. They are not yet reimbursed in France as monotherapy. The combination of pembrolizumab plus lenvatinib is available for early access after platinum (regardless of MMR status). Similarly, cemiplimab in post-platinum relapse can be prescribed for immunotherapy-naïve patients regardless of PD1 status.

The arrival of immunotherapy (pembrolizumab) in combination with chemotherapy +/- Bevacizumab in first-line treatment of advanced cervical cancer in tumors expressing PDL1 (CPS ≥1) is also an important advance. Thus, the GINECO group proposes an update of the CPG for first-line medical treatment of high-grade epithelial ovarian cancer, management of localized and advanced endometrial cancer, and advanced cervical cancer, incorporating new scientific advances that have a direct impact on our daily practice.

Ces recommandations ont été présentées et validées au Cours francophone supérieur sur les cancers du sein et les cancers gynécologiques, à Cannes le vendredi 13 janvier 2023.

Les dernières éditions des RPC Nice/Saint-Paul-de-Vence visaient à améliorer la qualité de la prise en charge des patientes traitées pour un cancer gynécologique en fournissant aux praticiens une aide à la décision facilement utilisable. Elles avaient inclus les cancers de l'ovaire de haut grade, du col de l'utérus et de l'endomètre avancés [1-3]. Elles avaient été élaborées selon une méthodologie rigoureuse impliquant un travail en groupes pluridisciplinaires d'experts, reposant sur l'analyse des données de la littérature, puis discutées en session plénière lors des biennales de Nice et validées par

les sociétés savantes en suivant le guide élaboré initialement par le Pr Namer pour les RPC Nice/Saint-Paul-de-Vence [4]. La méthodologie utilisée pour établir le niveau de preuve et le grade des recommandations était celle publiée par la Haute Autorité de Santé (*tableau II*) [5].

Les dernières mises à jour des RPC sur le cancer de l'ovaire avaient permis d'aborder les questions sur la chirurgie du cancer de l'ovaire, ainsi que le traitement médical en première ligne et en rechute incluant l'arrivée des inhibiteurs de PARP. Les RPC pour le cancer du col de l'utérus positionnaient la place de la chimiothérapie associée au bévacizumab en première ligne métastatique et les indications des traitements non médicamenteux. Pour le cancer de l'endomètre avancé, il s'agissait d'intégrer la nouvelle classification moléculaire.

TABLEAU I
Niveau de preuve et grade des recommandations,
d'après HAS 2013 [5].

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins. Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

Cette nouvelle mise à jour de 2023 présente les derniers résultats des essais en première ligne dans le cancer de l'ovaire épithélial de haut grade évaluant la place des inhibiteurs de PARP intégrant l'impact en pratique quotidienne. Elle inclut la mise à jour des traitements des cancers du col de l'utérus et de l'endomètre avancés avec l'arrivée de l'immunothérapie. Une nouvelle recommandation a été développée concernant la prise en charge du cancer de l'endomètre localisé en tenant compte de la classification histomoléculaire.

La communauté oncogynécologique a vécu un tournant ces 5 dernières années avec l'intégration de la médecine de précision dans la stratégie de la prise en charge du cancer de l'ovaire de haut grade, du col de l'utérus et de l'endomètre.

L'arrivée des inhibiteurs de PARP en traitement de maintenance, plus ou moins associés au bévacizumab en complément de la chimiothérapie en première ligne, a transformé le pronostic du **cancer épithélial de l'ovaire de haut grade** avec une efficacité d'autant plus importante qu'il existe une mutation de *BRCA* (somatique ou constitutionnelle) ou une déficience de la voie de la recombinaison homologue (HRD) évaluée à ce jour par des scores d'instabilité génomique (GIS) [6]. Au-delà du score Myriad®, il existe d'autres solutions commerciales ou académiques disponibles en France (voir article « Diagnostic histomoléculaire des carcinomes de l'endomètre »). Ainsi les différentes combinaisons optimales de traitements médicaux de maintenance par inhibiteurs de PARP en monothérapie (olaparib ou niraparib) ou en association avec le bévacizumab (olaparib)

sont conditionnées, au-delà des AMM et des remboursements, par le profil moléculaire des tumeurs, ce qui impose une bonne organisation des filières de diagnostic moléculaire, des prélèvements tumoraux de qualité pour pouvoir définir ces anomalies moléculaires et des discussions pluridisciplinaires étroites entre oncologues médicaux, chirurgiens, pathologistes et oncogénéticiens, nécessitant souvent une RCP experte.

Le démantèlement des **tumeurs de l'endomètre** grâce au Genome Atlas a permis une nouvelle classification fondée sur la caractérisation moléculaire. L'analyse des résultats d'une série d'essais cliniques (études PORTEC) en adjuvant dans le cancer de l'endomètre en fonction des profils moléculaires (p53, MMR, POLE) a permis de proposer des ajustements des traitements post-chirurgicaux [7] ; ainsi, pour les stades localisés, il peut être proposé une désescalade thérapeutique en cas de POLE muté, alors que la chimiothérapie adjuvante est indiquée en cas de mutation de *p53*. Dans le cancer de l'endomètre avancé, la connaissance des statuts p53, MMR et des récepteurs hormonaux permet également d'orienter vers des traitements plus personnalisés (hormonothérapie, chimiothérapie et immunothérapie). Les anti-PD-1 (pembrolizumab et dostarlimab) ont démontré une efficacité sans précédent chez les patientes avec une tumeur dMMR après une ligne de platine avec de longues réponses. Ils ne sont pas encore remboursés en France, en monothérapie. La combinaison pembrolizumab plus lenvatinib est, quant à elle, disponible en accès précoce après sels de platine (quel que soit le statut MMR) [8,9].

Si le **cancer avancé du col de l'utérus** est toujours de pronostic péjoratif, le remboursement en France du bévacizumab et l'arrivée du pembrolizumab en combinaison avec la chimiothérapie par platine +/- bévacizumab en première ligne permet de renforcer l'arsenal thérapeutique et d'améliorer la survie des patientes [10]. De même le cémiplimab en rechute post platine peut être prescrit pour les patientes naïves d'immunothérapie quel que soit le statut PD1 [11].

La mise à jour 2023 des référentiels a été initiée sous l'égide du groupe GINECO selon la même méthodologie que précédemment. Afin de répondre aux évolutions de la prise en charge du cancer épithélial de haut grade de l'ovaire et des cancers de l'utérus, le groupe d'experts multidisciplinaire a organisé les recommandations autour de quatre thématiques : 1) la mise à jour du traitement médical de première ligne dans le cancer de l'ovaire épithélial de haut risque ; 2) le diagnostic histomoléculaire des carcinomes de l'endomètre ; 3) la prise en charge du cancer localisé de l'endomètre (qui est un nouveau chapitre) ; 4) la prise en charge du cancer du col de l'utérus à un stade avancé. Les principales nouveautés et modifications sont résumées dans le **tableau II** et elles seront détaillées dans les articles qui suivent.

Avant de prescrire, il est recommandé de consulter l'accès aux molécules dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr.

Remerciements

Equamed pour la coordination scientifique et logistique.

TABLEAU II
Principales nouveautés ou modifications 2023 des RPC.

Nouveautés, modifications/ajustements	Niveau de preuve/ grade de recommandation
Traitements médicaux en première ligne – cancer de l’ovaire de haut grade	
Traitement de maintenant en première ligne par inhibiteurs de PARP après réponse aux platines * Contre-indication au bévacizumab : BRCAm (olaparib ou niraparib), HRS/GIS positif (niraparib) HRp/GIS négatif (niraparib ou surveillance), statut HR non disponible (niraparib) * Absence de contre-indication au bévacizumab : BRCAm (olaparib plus bévacizumab ou olaparib ou niraparib), HRD/GIS positif (olaparib plus bévacizumab ou niraparib), HRp/GIS négatif (bevacizumab, option niraparib), statut HR non disponible (niraparib, option surveillance)	1A
Diagnostic histomoléculaire des cancers de l’endomètre	
Informations indispensables au diagnostic initial * Type histologique * Grade histologique (haut et bas grade) * Récepteurs hormonaux, p53, MMR en IHC * Statut POLE en NGS ¹	2B
Détermination du statut MMR/MSI * IHC MMR en première intention (MLH1, PMS2, MSH2 et MSH6) * Analyse promoteur MLH1 si perte d’expression MLH1 et PMS2 * Testing MSI par technique de PCR si IHC douteuse ou non interprétable	2B
Consultation d’oncogénétique * Si anomalie autre que MLH1/PMS2 ou si perte MLH1/PMS2 sans hyperméthylation du promoteur MLH1 * Suspicion clinique de syndrome de Lynch ou anomalie MSI	1A
Traitements des cancers de l’endomètre localisés	
Traitement chirurgical des stades I et II * Voie d’abord minimale invasive y compris pour les formes à haut risque * Extension extra-utérine (en dehors des ganglions) : abord par laparotomie * Hystérectomie plus annexectomie bilatérale * Omentectomie infracolique (séreux, carcinosarcome, indifférencié) * La recherche du ganglion sentinelle est recommandée	1A 1A 2A 4B 3B
Traitement chirurgical des stades III et IV * En centre expert, par laparotomie * Debulking initial si la chirurgie peut être complète * Chirurgie à envisager après 3 ou 6 cures de chimiothérapie si non réalisable initialement (et si résection complète possible) * Adénectomie ganglionnaire sans curage complet	1A à B
Traitements adjuvants des stades I et II (selon le risque) * Faible risque : pas de traitement adjuvant * Risque intermédiaire : curiethérapie * Risque intermédiaire haut : curiethérapie si pN0 et radiothérapie si pNX * Haut risque : chimiothérapie et radiothérapie (séquentielles ou en concomitantes selon le schéma PORTEC-3)	1A
Traitements médicaux des cancers de l’utérus avancés (col et endomètre)	
Cancer de l’endomètre * Efficacité de l’association pembrolizumab plus lenvatinib après platine (accès précoce) quel que soit le statut MMR * Efficacité des anti-PD-1 (dostarlimab ou pembrolizumab) en monothérapie après platine si MMRd (pas de remboursement en France)	1A 2A
Cancer du col de l’utérus * Efficacité de l’association pembrolizumab plus chimiothérapie à base de platine (+/- bévacizumab) en première ligne, si CPS ≥ 1 (accès précoce) * Indication du cemiplimab en rechute post platine pour les patientes naïves d’immunothérapie quel que soit le statut PD1	1A 1A

¹Pour les cancers de l’endomètre localisés, stade I et II endometrioides, stades IA (P53 m, LVSI) IB et II (non endométrioïdes)

Liens d’intérêts

F. Joly déclare des liens d’intérêts pour des activités de consulting pour BMS, ESAI, Seagen, Pfizer, AstraZeneca, GSK, MSD, Amgen, Astellas, Janssen, Ipsen, 3A, Bayer ainsi que pour avoir été invitée en qualité d’auditeur à des conférences (frais de déplacement et d’hébergement pris en charge par MSD, GSK, ESAI, Janssen).

I. Ray-Coquard déclare des liens d’intérêts pour des activités de consulting pour Abbvie, Agenus, Advaxis, BMS, ESAI, Daichi, PharmaMar, Genmab, Pfizer, AstraZeneca, Roche/Genentech, GSK, MSD, Deciphera, Mersana, Merck Sereno, Novartis, Amgen, Tesaro and Clovis ; pour des honoraires perçus de la part de Agenus, Blueprint, BMS, PharmaMar, Genmab, Pfizer, AstraZeneca, Roche, GSK, MSD, Deciphera, Mersana, Merck Sereno, Novartis ;

pour des financements de recherche de la part de MSD, Roche et BMS et pour avoir été invitée en qualité d'auditeur à des conférences (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge) par Roche, MSD, AstraZeneca et GSK.

Cet article fait partie du supplément *Mise à jour 2023 des recommandations pour la pratique clinique Nice/Saint-Paul-de-Vence des cancers gynécologiques* réalisé avec le soutien institutionnel de GSK, l'alliance MSD/AstraZeneca et l'alliance ESAI/MSD.

Références

- [1] Alexandre J, Le Frere-Belda MA, Prulhiere K, Treilleux I, Leary A, Pomel C, et al. [Nice-Saint-Paul de Vence 2020 recommendations for clinical practice: Management of metastatic and/or relapsing endometrial cancer]. *Bull Cancer* 2020;107(10):1006-18.
- [2] Joly F, Querleu D, Namer M, Pujade-Lauraine E. Mise à jour 2016 des recommandations pour la pratique clinique de Nice/Saint-Paul-de-Vence dans le cancer de l'ovaire et du col de l'utérus à un stade avancé. *Bull Cancer* 2017;104 Suppl 1:S1-S5.
- [3] Joly F, Ray-Coquard I. Mise à jour 2021 des recommandations pour la pratique clinique de Nice/Saint-Paul-de-Vence dans le cancer de l'ovaire épithélial de haut grade. *Bull Cancer* 2021;108(9s1):S1-S4.
- [4] Premières recommandations sur le cancer de l'ovaire, Nice St Paul. *Oncok*, 2013;5, cahier 2(41):1-38.
- [5] Haute Autorité de santé. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique. 2013. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf. Consulté le 9 octobre 2020.
- [6] Herzog TJ, Vergote I, Gomella LG, Milenkova T, French T, Tonikian R, et al. Testing for homologous recombination repair or homologous recombination deficiency for poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors: A current perspective. *Eur J Cancer* 2023;179:136-46.
- [7] León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, Mileshkin LR, Mackay HJ, Leary A, 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(29):3388-97.
- [8] Di Dio C, Bogani G, Di Donato V, Cuccu I, Muzzi L, Musacchio L, et al. The role of immunotherapy in advanced and recurrent MMR deficient and proficient endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2023;169:27-33.
- [9] Tronconi F, Nero C, Giudice E, Salutati V, Masacchio L, Ricci C, et al. Advanced and recurrent endometrial cancer: State of the art and future perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol* 2022;180:103851.
- [10] Paulino E, Cristina de Melo A, Pinto de Adrade DA, Samora de Almeida M. Systemic therapy for advanced cervical cancer: Leveraging the historical threshold of overall survival. *Crit Rev Oncol Hematol* 2023;183:103925.
- [11] Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, Miller A, de Melo AC, Kim HS, et al. Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2022;386(6):544-55.

Recommandations pour la pratique clinique Nice/Saint-Paul-de-Vence 2022-2023 : Diagnostic histomoléculaire des carcinomes de l'endomètre

Corinne Jeanne¹, Isabelle Treilleux², Marie-Aude Le Frère-Belda³, Jérôme Alexandre⁴, Florence Joly⁵, Etienne Rouleau⁶

1. Laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques, CLCC Baclesse, 14000 Caen, France
2. Laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques, CLCC Léon-Bérard, 69008 Lyon, France
3. Laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques, hôpital européen Georges-Pompidou, 75015 Paris, France
4. Service d'oncologie médicale, AP-HP Centre, université de Paris, site Cochin, 123, boulevard de Port-Royal, 75014 Paris, France
5. Département de médecine, université de Caen, centre François-Baclesse, 3, avenue du Général-Harris, 14000 Caen, France
6. Laboratoire de génétique moléculaire, CLCC Institut Gustave-Roussy, 94805 Villejuif, France

Correspondance :

Corinne Jeanne, Laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques, département de biopathologie, CLCC Baclesse, 3, avenue du Général-Harris, BP 45026, 14076 Caen cedex 5, France.
c.jeanne@baclesse.unicancer.fr

Mots clés

Carcinome
de l'endomètre
Classification
moléculaire
Instabilité
micro-satellitaire
Mutation
du gène *POLE*
Recommandations
pratiques

Résumé

La caractérisation moléculaire des carcinomes de l'endomètre (CE) a enrichi la dernière classification publiée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 2020 : elle constitue un nouvel outil pronostique qui influence désormais la stratégie thérapeutique. Plusieurs informations sont nécessaires au plus tôt pour adapter la prise en charge : type et grade histologiques, analyse immunohistochimique des récepteurs hormonaux (RH), des protéines du système MMR (*Mismatch Repair*) et de la protéine p53, avec analyse moléculaire de l'ADN polymérase Epsilon (*POLE-E*) selon les cas. La fiabilité des analyses immunohistochimiques et moléculaires repose sur une prise en charge optimale du matériel histologique (biopsie, curetage ou pièce opératoire) et une parfaite maîtrise de l'étape pré-analytique. Un panel d'anticorps immunohistochimiques permet de préciser le type histologique, aide au diagnostic différentiel et fournit des informations pronostiques. La détermination du profil MMR/MSI (instabilité micro-satellitaire) obéit à des recommandations précises. La connaissance du statut *POLE* est utile au clinicien quand se pose la question d'une désescalade thérapeutique pour les stades I et II, a fortiori en cas de carcinome de haut grade, sans expression des récepteurs hormonaux, et/ou dMMR (*MMR-deficient/mismatch repair deficient*)-IHC, et/ou au profil p53 aberrant. La consultation d'oncogénétique est recommandée face à un profil dMMR-IHC (sauf méthylation du promoteur MLH1) et/ou en cas d'histoire familiale évocatrice d'un syndrome de Lynch.

Keywords

Endometrial carcinoma
Molecular classification
Microsatellite instability
POLE mutation
Practice guidelines

■ Summary

French recommendations for clinical practice Nice-Saint-Paul de Vence 2022-2023: histomolecular diagnosis of endometrial carcinomas

The characterisation of endometrial carcinomas has been recently modified and enriched by molecular classification, the integration of which now impacts therapeutic decisions on whether adjuvant therapy should be administered or not in localized tumors, and influences treatment selection in advanced disease. Mandatory information includes histological type according to WHO 2020 classification, histological grade, hormone receptors status and molecular classification, the main new elements to provide being analysis of MMR proteins, p53 status and POLE status in selected cases. Sampling and preparation of material must be performed adequately to allow complete analysis. Numerous markers can be used to better define histological type, distinguish between primary lesion or metastases, or provide prognostic information. Determination of MMR/MSI profile is complex but well defined by guidelines that precisely describe techniques to be used and interpretation rules. Knowledge of POLE status is useful to guide therapeutic strategy, especially to consider de-escalation in stages I and II, in particular in case of high grade and/or p53 mutated tumors. This is why indications of POLE determination must be well defined. Finally, oncogenetics consultation is recommended in dMMR tumors (except in case of MLH1 promoter methylation) and in patients with evocative familial history.

Ces recommandations ont été présentées initialement au 21^e Cours francophone supérieur sur les cancers du sein et les cancers gynécologiques, à Nice le 13 janvier 2023. Avant de prescrire, il est recommandé de consulter la place dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr.

Introduction

L'OMS a publié en 2020 une nouvelle version de la classification des CE, comportant notamment l'émergence de nouvelles entités [1]. La caractérisation anatomo-clinique des CE a récemment évolué grâce à l'apport de la classification moléculaire, nouvel outil pronostique, et le compte rendu histologique doit maintenant être enrichi des résultats de l'analyse des protéines MMR et du statut p53, ainsi que, dans certains cas, du statut POLE. En effet, aux différents groupes moléculaires définis par les travaux du *Cancer Genome Atlas* (TCGA), publiés en 2013, correspondent des courbes de survie très différentes, les tumeurs caractérisées

par une mutation du gène *TP53* étant associées au plus mauvais pronostic, à l'inverse des tumeurs caractérisées par une mutation du domaine exonucléase de l'ADN Polymérase Epsilon (*POLE*), de meilleur pronostic (*tableau I*). Les fréquences respectives des groupes moléculaires diffèrent selon que la maladie est au stade localisé ou métastatique [2]. La caractérisation moléculaire des CE permet donc d'adapter la prise en charge avec des options thérapeutiques spécifiques pour certains groupes.

Ce travail s'inscrit dans le cadre des recommandations pour la pratique clinique (RPC) Nice/Saint-Paul-de-Vence pour les cancers gynécologiques visant à l'amélioration de la qualité de la prise en charge clinique des patientes en fournissant aux praticiens une aide à la décision facilement utilisable. Ces recommandations ont été élaborées selon une méthodologie rigoureuse, impliquant un travail en groupe pluridisciplinaire d'experts issus du groupe GINECO (groupe ARCAGY-GINECO : groupe d'Investigateurs National des Etudes des Cancers Ovariens et du sein), qui s'est réuni à trois reprises. Le groupe de travail a élaboré une série de questions

TABLEAU I
Classification moléculaire des cancers de l'endomètre [1].

Classe moléculaire	Prévalence	Anomalies moléculaires	Pronostic	Survie à 5 ans
Ultra-mutée ou <i>POLE</i> mutée	12 %	Mutation <i>POLE</i> Possible MSI et/ou <i>TP53</i> muté Charge mutationnelle très élevée	Excellent	100 %
Sans profil moléculaire spécifique	40 %	MSS Mutations <i>CTNNB1</i> Altérations voie PI3K/Akt	Intermédiaire	80 %
Hyper-mutée ou MSI/dMMR	30 %	MSI +/- <i>TP53</i> muté	Intermédiaire	70 %
p53 mutée/serous like	18 %	<i>TP53</i> muté Faible charge mutationnelle	Mauvais	50 %

correspondant à l'état de l'art actuel, reposant sur l'analyse des données de la littérature. Les réponses ont été proposées, puis discutées et votées en session plénière lors de la biennale de Nice 2023. Cet article a été rédigé sous la forme de questions/réponses.

Quelles sont les informations histologiques nécessaires en amont de la chirurgie, sur le type histologique, le grade, la classification moléculaire ?

Les informations que le pathologiste doit apporter au plus tôt, en amont de la chirurgie, dans la prise en charge d'une patiente atteinte d'un CE, sont les suivantes :

- type histologique en référence à l'édition 2020 de la classification OMS des CE [2] :
 - endométrioïde (70 à 80 % des cancers de l'endomètre),
 - séreux (1-10 % des cancers localisés de l'endomètre mais 25 % des stades avancés),
 - à cellules claires (1 à 6 %),
 - indifférencié/dédifférencié,
 - mixte (au moins 2 composantes différentes dont l'une de type séreux ou à cellules claires, sans notion de pourcentage) [3],
 - carcinosarcome : association de deux contingents de haut grade, l'un carcinomateux (séreux, endométrioïde ou autre) et l'autre sarcomateux (pouvant comporter des éléments hétérologues rhabdomyoblastiques, ostéo-chondroïdes, lipoblastiques...). Le terme de tumeur mixte müllérienne maligne ne doit plus être utilisé,
 - parmi les entités nouvelles et/ou plus rares, figurent dans la version 2020 de l'OMS : l'adénocarcinome (ADK) de type mésonéphrique, le carcinome épidermoïde, le carcinome neuroendocrine à petites ou à grandes cellules, l'ADK mucineux de type intestinal (les carcinomes mucineux ne constituent plus une entité à part, excepté ceux de type intestinal, et doivent être considérés comme des carcinomes endométrioïdes à différenciation mucineuse) ;
- grade histologique :

La FIGO (Fédération internationale de Gynécologie Obstétrique) définit les grades 1, 2 et 3 sur les critères architecturaux uniquement pour les ADK endométrioïdes (plages solides \leq 5 %, comprises entre 6 et 50 %, ou $>$ 50 % respectivement), qu'il convient de majorer (+1) en cas d'atypies cytonucléaires sévères (dans plus de 50 % des cellules) [4]. L'OMS 2020 définit les CE de bas grade (grades 1 et 2 de la FIGO) et les CE de haut grade (grade 3). Bien que les grades FIGO 1 et 2 soient regroupés comme bas grade, il est recommandé de conserver la dénomination 1 ou 2 dans le compte rendu histologique (CRH) en vue de l'inclusion dans certains essais cliniques [4]. Tous les autres sous-types histologiques sont considérés comme de haut grade à l'exception du carcinome mucineux intestinal qui serait plutôt de bas grade.

- classification moléculaire des CE [1] :

Elle comprend quatre groupes distincts (mutation inactivatrice du domaine exonucléase du gène *POLE* ou CE ultra-mutés/défaut MMR ou CE hyper-mutés/*TP53* muté ou de type séreux-like/sans

anomalie moléculaire spécifique NSMP [sans anomalie moléculaire spécifique]), respectivement associés à des pronostics très différents. Il est donc désormais indispensable d'intégrer dans le compte rendu histologique les résultats de l'analyse des protéines MMR et du statut p53 en Immunohistochimie (IHC). La recherche des mutations de *POLE* devrait en théorie être systématique pour appliquer la classification moléculaire aux CE en cas de mutation de p53 et/ou d'instabilité micro-satellitaire, mais en pratique, son accès plus difficile conduit à restreindre les indications (voir Question n° 7).

Sur quel matériel doit-on travailler (pipelle de Cornier vs curetage, pièce opératoire) ? Dans quels délais ?

Le matériel biopsique doit être privilégié par rapport à la pièce opératoire : il est très souvent de meilleure qualité car sa fixation formolée (formol 10 %) immédiate permet une meilleure maîtrise de l'étape pré-analytique. Plusieurs études ont démontré la supériorité ou la qualité équivalente du matériel biopsique comparé aux pièces d'hystérectomie pour l'évaluation du type histologique et du grade (avec une meilleure concordance interobservateur), ainsi que pour l'analyse moléculaire si l'échantillonnage est suffisant [5,6]. Le matériel biopsique autorise un diagnostic morphologique et immunohistochimique rapide, dans un délai de 5 jours ouvrés (délai supplémentaire de 15 jours en cas d'analyse moléculaire). Du fait de la plus grande quantité de matériel tumoral, le curetage biopsique est souvent plus représentatif que la biopsie à la pipelle de Cornier.

Une pièce opératoire doit être acheminée à l'état frais au laboratoire puis rapidement ouverte pour une fixation formolée optimale si le délai de moins de 1 heure pour l'acheminement peut être respecté. Sinon, elle devra être ouverte avant transfert puis plongée dans du formol. De façon générale, toute pièce adressée fraîche doit à réception être ouverte puis fixée dans du formol tamponné à 4 % dans un volume 10 fois supérieur au volume du prélèvement et pendant 24 à 48 heures. Un fragment tumoral sera prélevé d'emblée sur la pièce opératoire pour optimiser la fixation en vue des analyses complémentaires (IHC +/- biologie moléculaire) si nécessaires. Le délai de réponse histologique et immunohistochimique (hors analyse moléculaire) est de 2 semaines.

Quels sont les marqueurs IHC indispensables ?

Les marqueurs immunohistochimiques indispensables sont :

- **les marqueurs diagnostiques pour préciser le type histologique** (voir *tableau II*) ;
- **les marqueurs utiles au diagnostic différentiel entre lésion endométriale primitive ou métastatique, à interpréter en fonction du contexte clinique** : CK7, CK20, PAX8, WT1, RH (récepteurs des œstrogènes [RO] et récepteurs de la progesterone [RP]), p16, ACE...

TABLEAU II
Marqueurs diagnostiques et types histologiques.

Type histologique	Autres marqueurs	RO/RP	Profil p53
Endométrioïde G1 ou G2	CK7 +, PAX8 +, WT1 -, p16 focal	++	Sauvage (hétérogène faible)/profil muté (2 à 5 %)
Endométrioïde G3	CK7 +, PAX8 +, WT1 -, p16 focal	+/-	Profil muté (20 % des cas)
Séreux	PAX8 +, WT1 +/-, p16 + diffus, HER2 3+ (30 % des séreux)	+/-	Profil muté (positif diffus ou négatif ou cytoplasmique diffus)
Cellules claires	PAX8 +, WT1 -, Napsine A +, Racémase +	—	Sauvage/parfois profil muté (22 à 72 % des cas)
Indiff/dédifférencié	PanCK focal, PAX8 souvent -, CK8/18 focal, EMA focal, Cadh-E focal, BRG1 +/-, INI1 +/-	—	Sauvage
Carcinosarcome	Carcinome : panCK diffus, p16 + diffus Sarcome : panCK focal, p16 diffus +/- marqueurs hétérologues	+/-	Profil muté
ADK mésonéphrique	PAX8 +, WT1 -, GATA3 +, CD10 + luminal, TTF1 +	—	Sauvage
ADK mucineux intestinal	PAX8 +, CDX2 +, CK7 +, CK20 +/-, WT1 -, p16 focal	—	Sauvage
Neuroendocrine	1 marqueur NE + dans > 10 % des cellules (chromogranine ou synaptophysine)	—	Sauvage ou profil muté

Pour orienter sur l'origine cervicale vs endométriale ou annexielle, le panel p16, ACE monoclonal, RO/RP, vimentine est utilisé. Les tumeurs d'origine cervicale sont le plus souvent p16+ (marquage homogène, diffus et de forte intensité), ACE+, RO -, RP -, vimentine -, tandis que les ADK d'origine endométriale ou annexielle ont un marquage p16 hétérogène en mosaïque avec des récepteurs positifs (RO+, RP+), ACE -, vimentine+. Ces données doivent toujours être confrontées à la clinique.

WT1 est le marqueur le plus utile pour distinguer un ADK séreux d'origine endométriale d'une origine annexielle mais ce diagnostic différentiel demeure cependant difficile (niveau 2, grade B). Dans les ADK séreux de l'endomètre, l'expression de WT1 étant le plus souvent négative ou focale, la présence d'une expression intense et diffuse de WT1 doit faire rechercher une origine annexielle [7].

La reproductibilité interobservateur est assez médiocre pour la détermination du type histologique de la tumeur y compris pour des pathologistes spécialisés en gynécopathologie. Basée sur la morphologie, elle est améliorée par l'apport de l'immunohistochimie, en particulier dans les carcinomes de haut grade de l'endomètre (kappa entre 0,55 et 0,68) [7].

L'utilisation d'un panel d'anticorps est donc indispensable, car aucun anticorps n'est spécifique d'un type histologique donné, qui est plutôt caractérisé par un profil d'expression, même si des exceptions peuvent exister.

• **les marqueurs pronostiques sont désormais systématiquement testés** : récepteurs hormonaux (RO, RP), protéine p53 et protéines du système MMR (MLH1, PMS2, MSH2 et MSH6) ; L'immunomarquage de la protéine p53 est interprété comme normal (profil sauvage) quand son expression nucléaire apparaît modérée et inconstante. Un profil d'expression est considéré comme aberrant en cas de marquage nucléaire fort de plus de 80 % des noyaux tumoraux, d'absence totale de marquage

de ces noyaux, de marquage cytoplasmique ou de marquage sous-clonal (expression aberrante par > 10 % des cellules carcino-mateuses) [8]. En cas de marquage douteux, il est recommandé de confirmer le statut p53 par la recherche de mutation sur le gène *TP53*, réalisée en NGS.

• d'autres marqueurs peuvent être utiles dans le cadre d'essais thérapeutiques et l'accès à l'innovation mais uniquement dans les stades avancés : statut HER2, recherche de fusion *NTRK1/2/3*, recherche de mutations des gènes *BRCA1/2*, recherche d'amplification ou de mutations des gènes *FGFR1/2/3*.

Quels items exiger pour le compte rendu histologique (CRH) ?

Un CRH devra comporter les items suivants, conformément aux recommandations de l'ESGO/ESTRO/ESP, afin de guider la décision du traitement adjuvant [9,10] :

- type histologique et grade (OMS 2020) ;
- expression des biomarqueurs : récepteurs hormonaux (RO, RP), protéines MMR et protéine p53 ;
- classe moléculaire en 4 groupes : *POLE* muté, MSI/dMMR-IHC, profil moléculaire non spécifique (faible taux de variation du nombre de copies), profil p53 aberrant (taux élevé de variation du nombre de copies) ;
- analyses moléculaires : préciser si certaines analyses sont en cours (MSI, méthylation du promoteur *MLH1*, recherche de mutations sur le gène *POLE*) ;
- critères pronostiques [9] : invasion myométriale et profondeur (< ou \geq 50 % de l'épaisseur du myomètre), invasion vasculaire (absente, focale < 5 emboles, multifocale ou diffuse \geq 5 emboles), atteinte des structures voisines (séreuse, chorien du col, annexes, paramètres, vagin) en précisant si possible

la marge de résection, atteinte épiploïque, péritonéale, digestive ou autre, et atteinte ganglionnaire (site, nombre total de ganglions et nombre de ganglions N+).

Relecture par un expert : dans quelles situations la demander ?

Une relecture histologique peut être sollicitée en cas de tumeur endométriale difficile à classer (diagnostic souvent difficile des carcinomes de haut grade entre un CE endométrioïde, séreux ou à cellules claires notamment, ou des carcinomes mixtes), ou de discordance avec la présentation clinique, auprès d'un pathologiste spécialisé en gynéco-pathologie.

Quelle est la procédure pour déterminer le profil MMR/MSI ? (Figure 1)

La déficience du système MMR a été rapportée dans 28 % des cas dans l'analyse du TCGA mais elle peut être différente selon que l'on étudie des maladies localisées ou métastatiques et selon le type histologique ; elle est associée à une efficacité majeure des anticorps anti-PD-(L)1 en situation de maladie avancée [2,11]. La procédure de détermination du profil MMR/MSI est définie par les recommandations de L'INCA [12] et celles de l'ESGO [9], qui précisent les techniques utilisées, les indications de l'analyse moléculaire et les situations dans lesquelles doit être envisagée une enquête génétique, afin de ne pas méconnaître un syndrome de Lynch.

Les techniques reposent en première intention sur l'immunohistochimie par l'étude de l'expression des 4 protéines du système MMR (MLH1, PMS2, MSH2 et MSH6). La biologie moléculaire est

utile pour confirmer le résultat avec l'étude de l'instabilité des microsatellites et/ou préciser l'origine de la perte d'expression de la protéine MLH1 isolée ou associée à la perte d'expression de PMS2 par la recherche d'une méthylation du promoteur du gène MLH1 (selon indications).

La corrélation entre analyse immunohistochemique du statut MMR et analyse moléculaire des microsatellites est bonne, avec des sensibilités comparables et une concordance proche de 95 % en faveur de l'immunohistochimie [13]. L'instabilité des microsatellites est moins forte que dans le cancer du côlon avec des risques de faux négatif.

La stratégie repose sur l'évaluation immunohistochemique du phénotype MMR (pMMR ou proficient/dMMR ou déficient) en première intention (**niveau 2, grade B**), pour tous les carcinomes endométriaux.

L'interprétation des immunomarquages des protéines MMR obéit aux critères suivants [9,12-15] :

- un marquage nucléaire homogène d'intensité variable dans les tissus normaux adjacents (contrôles internes) doit être vérifié ;
- un marquage nucléaire de toutes les cellules tumorales, de plus forte intensité que les contrôles, est attendu (profil pMMR).

Les immunophénotypes dMMR classiques correspondent aux profils suivants :

- perte d'expression nucléaire de PMS2 et MLH1 ;
- perte d'expression nucléaire de MSH6 et MSH2 ;
- perte d'expression nucléaire de MSH6 ;
- perte d'expression nucléaire de PMS2 ou de MLH1 ;
- perte sous-clonale d'un ou de plusieurs marqueurs ($\geq 10\%$ des cellules néoplasiques).

Les difficultés d'interprétation de l'immunophénotype MMR ne sont pas rares, essentiellement liées à la maîtrise du temps

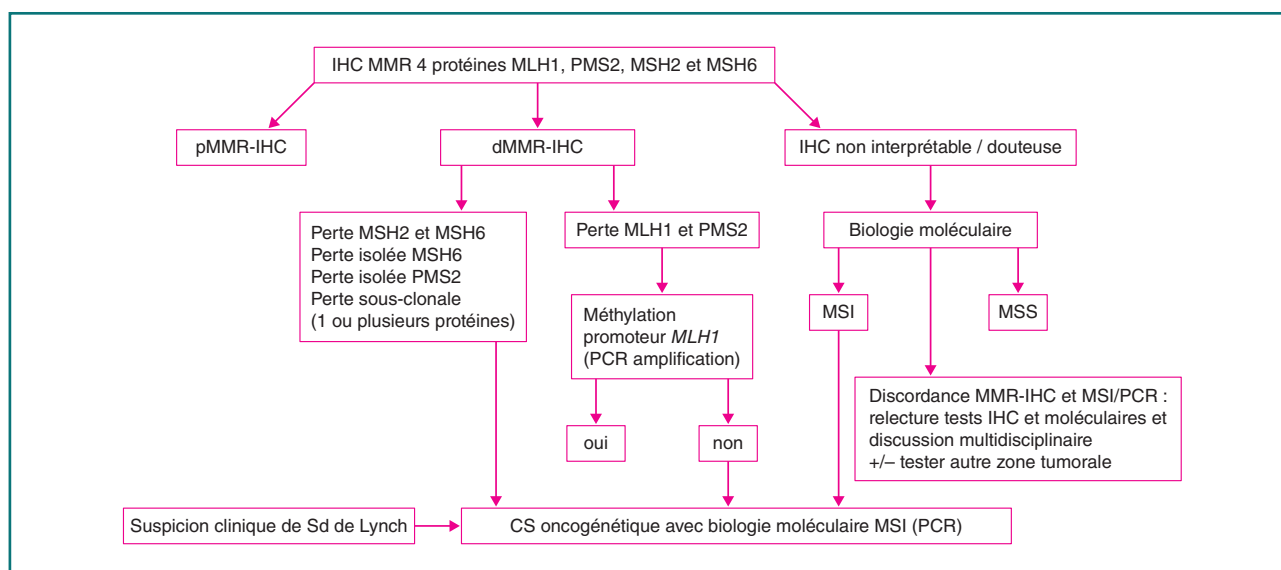


FIGURE 1
Détermination du profil MMR/MSI – indications de l'analyse moléculaire.

pré-analytique (dégradation rapide des protéines MMR, fixation médiocre des pièces opératoires), d'où l'intérêt de privilégier le matériel biopsique mieux fixé et de prélever à part un fragment tumoral sur la pièce opératoire pour les contourner.

L'analyse moléculaire du statut MSI doit compléter l'analyse immunohistochimique dans les indications suivantes :

- profil immunophénotypique dMMR/IHC (voir ci-dessus) ;
- marquage IHC ambigu (intensité faible, marquage hétérogène) ;
- préanalytique douteux ;
- perte d'expression sous-clonale (≥ 10 % cellules) ;
- perte d'expression complexe (3 ou 4 marqueurs, 2 marqueurs n'appartenant pas au même hétérodimère) ;
- Suspicion clinique de syndrome de Lynch ; certains variants faux-sens délétères peuvent avoir une IHC normale et une perte fonctionnelle provoquant une instabilité.

La recherche de l'instabilité des microsatellites par biologie moléculaire se fait après extraction d'ADN à partir de matériel tumoral inclus en paraffine. Pour le cancer de l'endomètre, il est recommandé de comparer les profils de l'ADN tumoral avec ceux de l'ADN issu de tissu sain. Les techniques disponibles sont l'analyse de fragments – approche utilisant 5 locus microsatellites – technique de référence en PCR (MMR/PCR), l'approche par HRM (technique utilisant les courbes de fusion [High Resolution Melting Curve] Idylla, MMR/PCR) et le NGS (Next Generation Sequencing) en utilisant des pipelines d'analyse dédiés comme l'algorithme MSI Sensor par exemple (MMR/NGS).

Les deux dernières approches (HRM et NGS) ont moins de données publiées sur le cancer de l'endomètre et montrent des difficultés en termes de sensibilité par rapport au cancer colorectal [16]. L'approche NGS est moins sensible dans le cancer de l'endomètre que dans le cancer du côlon 100 % vs 95,5 % [17]. L'approche HRM (Idylla) est moins sensible dans le cancer de l'endomètre avec une sensibilité de 72 % versus 100 % dans le cancer colorectal. La concordance est dépendante du gène impliqué (85,4 % pour MLH1, 87,5 % pour MSH2, et seulement 35,3 % pour MSH6) [18]. De ce fait, la technique recommandée est celle par analyse de fragment qui reste pour l'instant la technique de référence.

La recherche d'une méthylation du promoteur du gène *MLH1* est indiquée en cas de perte d'expression de MLH1 et PMS2 ou de perte d'expression isolée de MLH1. Pour 80 % des tumeurs dMMR, la perte d'expression de MLH1 et PMS2 est due à une méthylation somatique du promoteur de *MLH1*.

En l'absence de méthylation du promoteur du gène *MLH1* associée à une perte d'expression de la protéine MLH1, l'orientation de la patiente vers une consultation d'oncogénétique doit être proposée pour rechercher une mutation constitutionnelle du gène *MLH1*. La consultation doit aussi être proposée en cas de perte d'expression isolée de PMS2, de MSH2 ou de MSH6, ou de perte couplée des protéines MSH2 et MSH6 (figure 1).

Cliniquement, les patientes avec une instabilité microsatellitaire associée à la méthylation du promoteur MLH1 sont plus âgées et plus souvent obèses que les patientes avec un déficit MMR associé à une mutation somatique ou constitutionnelle des gènes

MMR [19]. La recherche de la méthylation du promoteur du gène MLH1 se fait après extraction d'ADN à partir de matériel tumoral inclus en paraffine. Elle repose sur une conversion chimique de l'ADN au bisulfite et une analyse par pyroséquençage [20], après PCR quantitative [21], MS-PCR, qPCR, MS-MLPA ou droplet-digital PCR (ddPCR) [22]. Les techniques sont comparables ; le principal enjeu est de vérifier que le locus étudié est bien le locus régulé par la méthylation.

Comment intégrer la classification moléculaire et notamment le statut *POLE* : quand et pour quels stades/grades ?

Le statut *POLE* est intégré dans la classification moléculaire des CE comme le premier marqueur à considérer avant les statuts MMR et p53 (*a fortiori* en cas de tumeur dMMR ou p53 mutée) au moment du diagnostic d'une tumeur localisée (figure 2).

L'association de plusieurs anomalies moléculaires concomitantes a été rapportée dans 3 % à 5 % des CE [23]. Globalement, le statut *POLE* est prioritaire quel que soit le statut des autres gènes, puis le statut MMR et enfin le statut p53. Ainsi, une tumeur avec mutation de *POLE* ayant un statut dMMR et/ou p53 muté reste de bon pronostic, se comportant comme une tumeur *POLE* mutée, les autres altérations moléculaires étant passagères et non pas initiatrices. Une tumeur ayant un statut dMMR et p53 muté partage le pronostic des tumeurs dMMR/MSI hyper-mutées, la mutation de p53 étant considérée comme secondaire à l'instabilité microsatellitaire.

Dans l'objectif de répondre à l'algorithme de la classification moléculaire (figure 3), le pathologiste devra demander l'analyse de *POLE*, au moment du diagnostic, sur le matériel biopsique, pour un carcinome non endométrioïde et en cas de carcinome endométrioïde si l'un des critères suivants est présent : haut grade, absence d'expression des récepteurs hormonaux, profil dMMR/IHC ou perte d'expression sous-clonale, profil p53 aberrant ou expression aberrante sous-clonale.

Certains critères morphologiques et immunophénotypiques sont évocateurs d'un CE *POLE* muté, *a fortiori* chez la patiente jeune : CE de haut grade, avec secteurs solides étendus, morphologie ambiguë entre CE endométrioïde et séreux, TILS nombreux, présence de quelques cellules géantes multinucléées, profil p53 aberrant en IHC (particulièrement sous-clonal) et/ou profil dMMR (particulièrement sous-clonal).

Dans l'objectif d'adapter la prise en charge des patientes dans le sens d'une désescalade thérapeutique, les cliniciens auront besoin du statut *POLE* en cas de CE non endométrioïde aux stades I ou II, ou en cas de CE endométrioïde aux stades IB, II ou IA (si haut grade ou p53 aberrant et/ou invasion vasculaire multifocale ou diffuse ≥ 5).

En revanche, les mutations de *POLE* étant exceptionnelles dans les CE métastatiques, l'évaluation du statut *POLE* n'est en général pas réalisée à ce stade. Une analyse NGS avec des grands panels de gènes peut cependant avoir sa place chez des patientes en échec thérapeutique et en bon état général, dans le cadre de l'accès à

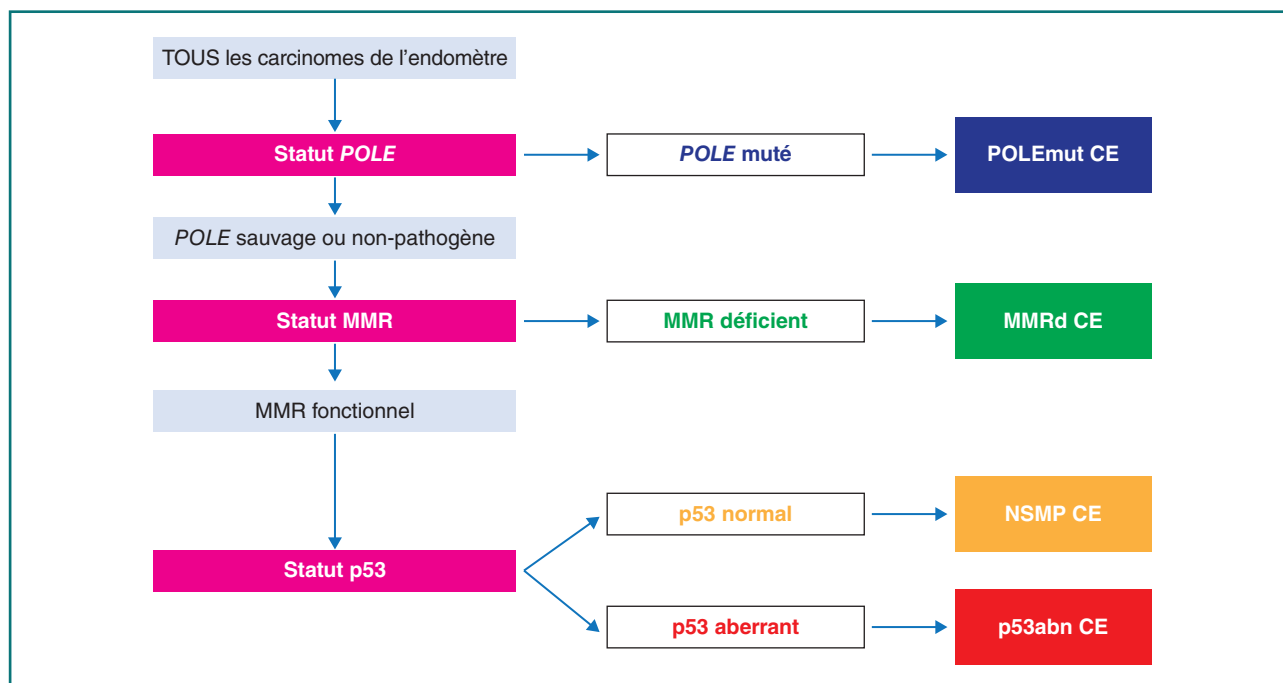


FIGURE 2
Algorithme diagnostique pour la classification histomoléculaire des cancers de l'endomètre, d'après [13].

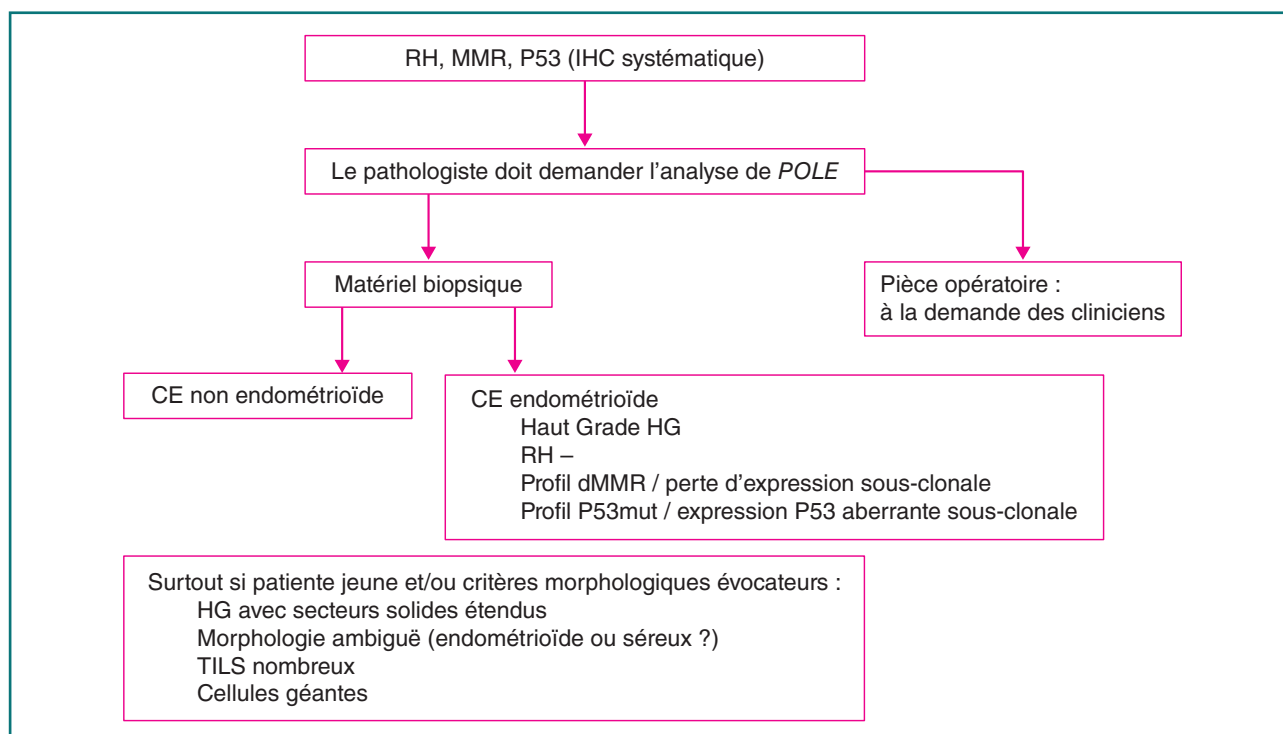


FIGURE 3
Intégration du statut *POLE* pour la classification moléculaire des carcinomes de l'endomètre.
CE : cancer de l'endomètre ; HG : haut grade ; IHC : immunohistochimie ; RH : récepteurs hormonaux ; TILS : lymphocytes infiltrant la tumeur

l'innovation, associée à la recherche d'autres marqueurs comme *ERBB2/ERBB3*, *NTRK1/NTRK2/NTRK3*, *BRCA1/BRCA2*, et *FGFR1/FGFR2/FGFR3* (liste non limitative) (figure 4) [24].

La détermination moléculaire du statut *POLE* est possible après extraction de l'ADN à partir de matériel tumoral inclus en paraffine, et repose sur les techniques de séquençage par NGS ou par techniques ciblées (ddPCR/qPCR) [25,26]. Les variants délétères sur le gène *POLE* sont récurrents et tous localisés uniquement sur le domaine exonucléase du gène [27]. Il est recommandé

de cribler certains variants hotspot ayant fait la preuve de leur impact délétère et se situant sur les exons 9, 11, 12, 13 et 14 du domaine exonucléase du gène *POLE* (tableau III). La recommandation minimale porte sur l'analyse obligatoire de 5 hotspots, le criblage de 11 hotspots apparaissant préférable (fortement recommandé).

Un criblage complet en NGS permet l'analyse des 5 exons du domaine exonucléase du gène *POLE*. Il peut aussi donner d'autres informations concernant le gène *TP53*, le statut MSI et les gènes MMR. La taille des panels utilisés ne permet pas d'avoir une estimation suffisamment précise de la charge mutationnelle tumorale pour cribler les variants *POLE*. À ce jour, les informations concernant *TP53* et MMR peuvent être obtenues avec une sensibilité comparable grâce à l'IHC. L'analyse par NGS n'est donc pas obligatoire pour déterminer le statut moléculaire des cancers localisés de l'endomètre en dehors de *POLE* et doit être proposée dans les cas où le diagnostic IHC est douteux, en fonction de l'organisation des laboratoires ou dans des situations de cancers avancés pour des orientations thérapeutiques.

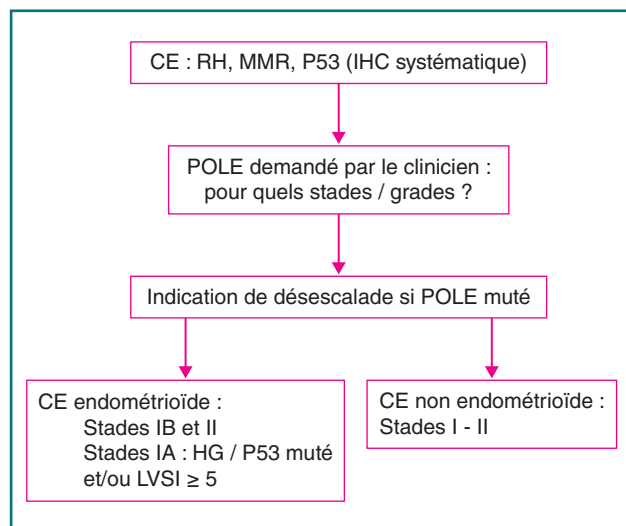


FIGURE 4
Indications de la détermination du statut *POLE* pour l'adaptation des traitements.

CE : cancer de l'endomètre ; HG : haut grade ; IHC : immunohistochimie ; LVSI : invasion de l'espace lymphovasculaire ; RH : récepteurs hormonaux

Technique de l'analyse du ganglion sentinelle

L'analyse macroscopique indique le nombre et la taille des ganglions, leur éventuel marquage coloré et/ou isotopique. Chaque ganglion est inclus en totalité (tranches fines).

Un ganglion non envahi (N-) fera l'objet d'une ultra-stadification (coupes étagées) avec étude immunohistochimique (anticorps anticytokératines). En l'absence de protocole standardisé, on se conformera aux études comportant l'analyse du ganglion sentinelle en gynécologie, avec 3 coupes séparées de 250 à 300 microns, et analyse immunohistochimique.

TABLEAU III
Distribution des variants délétères du gène *POLE* par ordre de fréquence et en fonction des articles [27,32,33].

Impact protéique	Position nucléotidique NM_006231.4	Exon	Recommandations	Pourcentage
p.P286R	c.857C > G	Exon 9	Recherche obligatoire	30-60 %
p.V411L	c.1231G > T c.1231G > C	Exon 13	Recherche obligatoire	20-30 %
p.S459F	c.1376C > T	Exon 14	Recherche obligatoire	3-10 %
p.S297F	c.890C > T	Exon 10	Recherche obligatoire	3-10 %
p.A456P	c.1366G > C	Exon 14	Recherche obligatoire	3-10 %
p.P436R	c.1307C > G	Exon 13	Recherche très fortement recommandée	0-3 %
p.F367S	c.1100T > C	Exon 11	Recherche très fortement recommandée	0-3 %
p.L424I	c.1270C > A	Exon 13	Recherche très fortement recommandée	0-3 %
p.M444K	c.1331T > A	Exon 13	Recherche très fortement recommandée	0-3 %
p.M295R	c.884T > G	Exon 9	Recherche très fortement recommandée	0-3 %
p.D368Y	c.1102G > T	Exon 11	Recherche très fortement recommandée	0-3 %

L'atteinte ganglionnaire est définie comme suit : cellules métastatiques isolées (itc \leq 0,2 mm), micrométastase (mi $>$ 0,2 mm et \leq 2 mm), métastase ($>$ 2 mm).

Quand faut-il demander une consultation oncogénétique ?

Le syndrome de Lynch, lié à une déficience constitutionnelle d'un des gènes du système MMR (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, et *PMS2*), est responsable de 3 % des cancers de l'endomètre qui surviennent plus volontiers avant 50 ans [28]. Le risque cumulatif de cancer de l'endomètre sur une vie entière est de 40 à 60 % selon les gènes mutés impliqués [28]. Il s'agit majoritairement d'ADK endométrioïdes mais tous les types histologiques sont possibles (y compris séreux ou carcinosarcome).

Le lien entre mutation constitutionnelle de *BRCA1* ou *BRCA2* et augmentation du risque de cancer de l'endomètre est plus controversé [29-31]. La série la plus large à ce jour, basée sur le registre hollandais, retrouve un surrisque de cancer de l'endomètre pour les patientes mutées *BRCA1* ou *BRCA2* par rapport à la population générale de 2,83 (IC 95 % : 2,18-3,65). Le surrisque de carcinome de l'endomètre *TP53* muté atteint 15,71 (IC 95 % : 4,62 à 53,40) chez les patientes mutées *BRCA1*. Le risque cumulé de cancer de l'endomètre chez les patientes mutées *BRCA1* ou *BRCA2* n'est cependant que de 3 % [30,31].

D'autres syndromes de susceptibilité impliquant des mutations germinales de *PTEN* (syndrome de Cowden), *POLE* ou *POLD1* sont trop rares pour permettre de déterminer un niveau de risque associé.

Une consultation d'oncogénétique systématique est recommandée dans les situations suivantes (niveau 1, grade A) :

- en cas d'histoire familiale de cancers du côlon, de l'endomètre et du spectre du syndrome de Lynch ou autre syndrome de susceptibilité familiale ou âge de survenue $<$ 50 ans ;
- en cas de statut dMMR en IHC, confirmé en biologie moléculaire. La présence d'une méthylation du promoteur de *MLH1* dispense d'une consultation d'oncogénétique.

L'indication d'une recherche constitutionnelle de mutation *BRCA1/2* est à discuter avec les oncogénéticiens dans les carcinomes séreux de haut grade lorsqu'il existe une histoire familiale ou personnelle de cancers du sein et/ou de l'ovaire.

Remerciements

Equamed pour la coordination scientifique et logistique.

Liens d'intérêts

C. Jeanne, I. Treilleux et M.-A. Lefrère Belda déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

F. Joly déclare des liens d'intérêts pour des activités de consulting pour BMS, ESAI, Seagen, Pfizer, AstraZeneca, GSK, MSD, Amgen, Astellas, Janssen, Ipsen, 3A, Bayer ainsi que pour avoir été invitée en qualité d'auditeur à des conférences (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge par MSD, GSK, ESAI, Janssen).

J. Alexandre déclare des liens d'intérêts pour xxx par Astra Zeneca, Eisai, MSD, GSK, Janssen, Pfizer, Clovis.

E. Rouleau déclare des liens d'intérêts pour xxx.

Cet article fait partie du supplément *Mise à jour 2023 des recommandations pour la pratique clinique Nice/Saint-Paul de-Vence des cancers gynécologiques* réalisé avec le soutien institutionnel de GSK, l'alliance MSD/AstraZeneca et l'alliance ESAI/MSD.

Références

- [1] WHO classification of Tumors Editorial Board. Female Genital Tumors. WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 4. Lyon. 2020.
- [2] Levine DA, Getz G, Gabriel SB, Kandoth C, Schultz N, Akbani R, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497:67-73.
- [3] Li W, Li L, Wu M, Lang J, Bi Y. The Prognosis of Stage IA Mixed Endometrial Carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2019;152:616-24.
- [4] Soslow RA, Tornos C, Park KJ, et al. Endometrial Carcinoma Diagnosis: Use of FIGO Grading and Genomic Subcategories in Clinical Practice: Recommendations of the International Society of Gynecological Pathologists. *Int J Gynecol Pathol* 2019;38 Suppl 1:S64-s74.
- [5] Hoang LN, Kinloch MA, Leo JM, Grondin K, Lee HC, Ewanowich C, et al. Interobserver Agreement in Endometrial Carcinoma Histotype Diagnosis Varies Depending on The Cancer Genome Atlas (TCGA)-based Molecular Subgroup. *Am J Surg Pathol* 2017;41:245-52.
- [6] Talhouk A, Hoang LN, McConechy MK, Nakonechny Q, Leo J, Cheng A, et al. Molecular classification of endometrial carcinoma on diagnostic specimens is highly concordant with final hysterectomy: Earlier prognostic information to guide treatment. *Gynecol Oncol* 2016;143:46-53.
- [7] Murali R, Davidson B, Fadare O, Carlson JA, Crum PC, Gilks CB, et al. High-grade Endometrial Carcinomas: Morphologic and Immunohistochemical Features, Diagnostic Challenges and Recommendations. *Int J Gynecol Pathol* 2019;38 Suppl 1:S40-S63.
- [8] Kobel M, Ronnett BM, Singh N, Soslow RA, Gilks CB, McCluggage WG. Interpretation of P53 Immunohistochemistry in Endometrial Carcinomas: Toward Increased Reproducibility. *Int J Gynecol Pathol* 2019;38 Suppl 1:S123-S31.
- [9] Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza RM, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31:12-39.
- [10] Querleu D, Darai E, Lecuru F, Chereau E, Collinet P, Crochet P, et al. [Primary management of endometrial carcinoma. Joint recommendations of the French society of gynecologic oncology (SFOG) and of the French college of obstetricians and gynecologists (CNGOF)]. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2017;45:715-25.
- [11] Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Jesus-Acosta DA, Delord JP, Geva R, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Non-colorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 2020;38:1-10.
- [12] Evaluation du statut MMR tumoral – synthèse. 2021. (Accessed 9 décembre 2022, at <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Evaluation-du-statut-MMR-tumoral-synthese-2021>)
- [13] Casey L, Singh N. POLE, MMR, and MSI Testing in Endometrial Cancer: Proceedings of the ISGyP Companion Society Session at the USCAP 2020 Annual Meeting. *Int J Gynecol Pathol* 2021;40:5-16.

- [14] Crosbie EJ, Ryan NAJ, Arends MJ, Bosse T, Burn J, Crawford R, et al. The Manchester International Consensus Group recommendations for the management of gynecological cancers in Lynch syndrome. *Genet Med* 2019;21:2390-400.
- [15] Ryan N, Wall J, Crosbie EJ, Arends M, Bosse T, Arif S, et al. Lynch syndrome screening in gynaecological cancers: results of an international survey with recommendations for uniform reporting terminology for mismatch repair immunohistochemistry results. *Histopathology* 2019;75:813-24.
- [16] Dedeurwaerdere F, Claes KB, Van Dorpe J, Meulen JV, Joke Breyne J, Swaerts K, et al. Comparison of microsatellite instability detection by immunohistochemistry and molecular techniques in colorectal and endometrial cancer. *Sci Rep* 2021;11:12880.
- [17] Walker R, Georgeson P, Mahmood K, Joo JE, Makalic E, Clendenning M, et al. Evaluating Multiple Next-Generation Sequencing-Derived Tumor Features to Accurately Predict DNA Mismatch Repair Status. *J Mol Diagn* 2022.
- [18] Ukkola I, Nummela P, Pasanen A, Kera M, Lepistö A, Bützow R, et al. Detection of microsatellite instability with Idylla MSI assay in colorectal and endometrial cancer. *Virchows Arch* 2021;479:471-9.
- [19] Manning-Geist BL, Liu YL, Devereaux KA, Paula ADC, Zhou QC, Ma W, et al. Microsatellite Instability-High Endometrial Cancers with MLH1 Promoter Hypermethylation Have Distinct Molecular and Clinical Profiles. *Clin Cancer Res* 2022;28:4302-11.
- [20] Newton K, Jorgensen NM, Wallace AJ, Buchanan DD, Laloo F, Hill J, et al. Tumour MLH1 promoter region methylation testing is an effective prescreen for Lynch Syndrome (HNPCC). *J Med Genet* 2014;51:789-96.
- [21] Strazzullo M, Cossu A, Balduin P, Satta MP, Tanda F, Bonis MLD, et al. High-resolution methylation analysis of the hMLH1 promoter in sporadic endometrial and colorectal carcinomas. *Cancer* 2003;98:1540-6.
- [22] Wang D, O'Rourke D, Sanchez-Garcia JF, Cai T, Scheuenpflug J, Feng Z. Development of a liquid biopsy based purely quantitative digital droplet PCR assay for detection of MLH1 promoter methylation in colorectal cancer patients. *BMC Cancer* 2021;21:797.
- [23] León-Castillo A, Gilvazquez E, Nout R, Smit VT, Kommos S, Brucker SY, et al. Clinicopathological and molecular characterisation of 'multiple-classifier' endometrial carcinomas. *J Pathol* 2020;250:312-22.
- [24] Arend RC, Jones BA, Martinez A, Goodfellow P. Endometrial cancer: Molecular markers and management of advanced stage disease. *Gynecol Oncol* 2018;150:569-80.
- [25] Van den Heerik AS, Ter Haar N, Horeweg N, Van Wezel T, Creutzberg C, Smit V, et al. 212 Multiplex qPCR hotspot testing of pathogenic POLE mutations: a rapid, simple and reliable approach for POLE assessment in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31(Suppl 3):A367-8.
- [26] Kim G, Lee SK, Suh DH, Kim K, No JH, Kim H, et al. Clinical evaluation of a droplet digital PCR assay for detecting POLE mutations and molecular classification of endometrial cancer. *J Gynecol Oncol* 2022;33:e15.
- [27] Rousseau B, Bieche I, Pasmant E, Hamzaoui N, Leuillot N, Michon L, et al. PD-1 Blockade in Solid Tumors with Defects in Polymerase Epsilon. *Cancer Discov* 2022;12:1435-48.
- [28] Lu KH, Broaddus RR. Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 2020;383:2053-64.
- [29] Kitson SJ, Baffligil C, Ryan NAJ, Woodward ER, Clayton RD, Bolton J, et al. BRCA1 and BRCA2 pathogenic variant carriers and endometrial cancer risk: A cohort study. *Eur J Cancer* 2020;136:169-75.
- [30] Saule C, Mouret-Fourme E, Briaux A, Becette V, Rouzier R, Houdayer C, et al. Risk of Serous Endometrial Carcinoma in Women With Pathogenic BRCA1/2 Variant After Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy. *J Natl Cancer Inst* 2018;110.
- [31] de Jonge MM, de Kroon CD, Jenner DJ, Oosting J, Hullu JA, Mourits MJ, et al. Endometrial Cancer Risk in Women With Germline BRCA1 or BRCA2 Mutations: Multi-center Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 2021;113:1203-11.
- [32] Billingsley CC, Cohn DE, Mutch DG, Stephens JA, Suarez AA, Goodfellow PJ. Polymerase varepsilon (POLE) mutations in endometrial cancer: clinical outcomes and implications for Lynch syndrome testing. *Cancer* 2015;121:386-94.
- [33] León-Castillo A, Britton H, McConechy MK, Nout R, Kommos S, Brucker SY, et al. Interpretation of somatic POLE mutations in endometrial carcinoma. *J Pathol* 2020;250:323-35.

Recommandations pour la pratique clinique Nice/Saint-Paul-de-Vence 2022-2023 : Prise en charge du cancer de l'endomètre métastatique et/ou en rechute

Jérôme Alexandre¹, Marie-Aude Le Frère-Belda², Antoine Angelergues³, Gwenaël Ferron⁴, Isabelle Treilleux⁵,
Anne-Lise Gaillard⁶, Jean-Sébastien Frenel⁷, Benoît You⁸, Etienne Rouleau⁹, Alain Lortholary¹⁰,
Isabelle Ray-Coquard¹¹, Florence Joly¹²

1. Service d'oncologie médicale, AP-HP-centre université de Paris cité, site Cochin, 123 boulevard de Port-Royal, 75014 Paris, France
 2. Service d'anatomie pathologie, AP-HP-centre université de Paris Cité, site HEGP, 20-40 rue Leblanc, 75015 Paris, France
 3. Service d'oncologie médicale, GH Diaconesses Croix Saint-Simon, 125 rue d'Avron, 75020 Paris, France
 4. Département de chirurgie oncologique, Institut Claudius-Regaud – IUCT Toulouse. INSERM CRCT 19 (Oncogénèse des sarcomes), France
 5. Laboratoire d'anatomie et cytologie pathologiques, CLCC centre Léon-Bérard, 69008 Lyon, France
 6. Département d'imagerie, institut Bergonié, 229 cours de l'Argonne, 33076 Bordeaux cedex, France
 7. Département d'oncologie médicale, institut de cancérologie de l'Ouest, boulevard Jacques-Monod, 44805 Saint-Herblain, France
 8. Service d'oncologie médicale, hôpital Lyon Sud, Lyon, France
 9. Laboratoire de génétique moléculaire, CLCC institut Gustave-Roussy, 94805 Villejuif, France
 10. Oncologie médicale, centre Catherine-de-Sienne, hôpital privé du confluent, 44202 Nantes, France
 11. Département d'oncologie médicale, centre Léon-Bérard, université Claude-Bernard, Lyon 1, 69008 Lyon, France
 12. Département de médecine, université de Caen, centre François-Baclesse, 3 avenue du Général-Harris, 14000 Caen, France
- Pour le groupe GINECO

Correspondance :

Jérôme Alexandre, Service d'oncologie médicale, AP-HP Centre, université de Paris Cité, site Cochin – Port-Royal, 123 boulevard de Port-Royal, 75014 Paris, France.
jerome.alexandre@aphp.fr

Mots clés

Chimiothérapie
Hormonothérapie
Lenvatinib
Pembrolizumab
Statut MMR

Résumé

Depuis les premières recommandations de 2020 concernant le cancer de l'endomètre métastatique et/ou en rechute, de nouvelles options de traitements ont montré un bénéfice sur l'espérance de vie des patientes, justifiant leur actualisation. En première ligne, le choix va se faire entre une chimiothérapie par carboplatine/paclitaxel ou une hormonothérapie par progestatif en fonction des caractéristiques tumorales (type histologique, grade, expression des récepteurs hormonaux, rapidité évolutive). En cas de tumeur dMMR, le recours à l'immunothérapie dans le cadre d'un essai thérapeutique est une option. Au-delà de la première ligne de chimiothérapie, le traitement de référence est devenu la combinaison de pembrolizumab et lenvatinib, indiquée quel

que soit le statut MMR. Une surveillance clinique et biologique étroite est cependant nécessaire compte tenu de la toxicité potentielle. La chimiothérapie garde sa place soit en monothérapie (paclitaxel ou doxorubicine) en cas d'échec ou de contre-indication au pembrolizumab-lenvatinib, soit en combinaison avec le carboplatine en cas d'intervalle libre long et de tumeur pMMR. Les nombreux essais cliniques en cours en première ligne évaluant de nouvelles cibles thérapeutiques ou des stratégies adaptées au type moléculaire ou histologique devraient permettre d'améliorer le pronostic des patientes atteintes de cancer de l'endomètre métastatique.

Keywords

Chemotherapy
Hormone therapy
Lenvatinib
MMR status
Pembrolizumab

■ Summary

Recommendations for clinical practice Nice/Saint-Paul-de-Vence 2022-2023 : Management of advanced/relapsing endometrial cancer

Since the first recommendations in 2020 concerning metastatic and/or relapsed endometrial cancer, new treatment options have shown a benefit on patients' life expectancy, justifying their update. In first line, the choice will be made between chemotherapy with carboplatin/paclitaxel or hormone therapy with progestin, depending on tumor characteristics (histological type, grade, expression of hormone receptors, rate of progression). In case of a dMMR tumors, the use of immunotherapy within the framework of a therapeutic trial is an option. Beyond first-line chemotherapy, current standard treatment consists of the combination of pembrolizumab and lenvatinib, regardless of MMR status. Close clinical and biological monitoring is however necessary given the potential toxicity. Chemotherapy retains its place either as monotherapy (paclitaxel or doxorubicin) in the event of failure or contraindication to pembrolizumab-lenvatinib, or in combination with carboplatin in the event of a long free interval and pMMR tumor. The numerous ongoing clinical trials evaluating new therapeutic targets or strategies adapted to molecular or histological types should allow further improvements the prognosis of patients with metastatic endometrial cancer.

Ces recommandations ont été présentées initialement au 21^e cours francophone supérieur sur les cancers du sein et les cancers gynécologiques, à Cannes le 14 janvier 2023.

Avant de prescrire, il est recommandé de consulter la place dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr.

Introduction

Le cancer de l'endomètre est le cancer pelvien féminin le plus fréquent en France avec 8 200 cas en 2018 et 2 400 décès [1]. Il survient dans la majorité des cas après la ménopause (âge moyen de découverte : 69 ans), et la surcharge pondérale est le premier facteur favorisant identifié [1]. Si son incidence est globalement stable, on constate une part croissante des types histologiques les plus agressifs (carcinome séreux, à cellules claires, carcinosarcome) au détriment du carcinome endométrioïde de meilleur pronostic [2]. Le cancer de l'endomètre métastatique et/ou en rechute demeure donc une situation assez fréquente et grave, nécessitant une prise en charge multidisciplinaire.

La fréquence des quatre sous-groupes moléculaires est différente dans les stades localisés et métastatiques, avec pour ces derniers plus de tumeurs *TP53* mutées, moins de tumeurs

avec une déficience du système MMR et pratiquement pas de mutations du domaine exonucléase de l'ADN polymérase epsilon (POLE), ce qui traduit le mauvais pronostic des formes associées à une mutation de *TP53* et à l'inverse le très bon pronostic des tumeurs avec mutation de *POLE* [3]. Certains de ces sous-groupes peuvent être associés à des options thérapeutiques spécifiques.

Les premières recommandations de 2020 concernant le cancer de l'endomètre métastatique et/ou en rechute [4] mettaient l'accent sur l'importance d'une bonne caractérisation tumorale histologique et moléculaire mais constataient également le peu de ressources thérapeutiques au-delà de la première ligne. Depuis, de nouvelles options de traitements ont montré un bénéfice sur l'espérance de vie des patientes, justifiant ces nouvelles recommandations.

Méthodes

Ce travail s'inscrit dans le cadre des recommandations pour la pratique clinique (RPC) Nice/Saint-Paul-de-Vence pour les cancers gynécologiques, visant à l'amélioration de la qualité de la prise en charge clinique des patientes en fournissant aux praticiens une aide à la décision facilement utilisable.

Ces recommandations ont été élaborées selon une méthodologie rigoureuse impliquant un travail en groupe pluridisciplinaire d'experts issus du groupe GINECO, qui s'est réuni à trois reprises. Le groupe de travail a élaboré une série de questions correspondant à l'état de l'art actuel, reposant sur l'analyse des données de la littérature puis discutées et votées en session plénière lors du cours Saint-Paul 2023 et validées par les sociétés savantes en suivant le guide élaboré initialement par le Pr Namer pour les RCP Nice/Saint-Paul-de-Vence [5]. Seules les recommandations significativement modifiées par rapport à 2020 sont détaillées ici.

Diagnostic

Spécificités de l'analyse anatomo-pathologique

Le diagnostic anatomo-moléculaire aura déjà été fait dans la majorité des cas lors du diagnostic de la maladie localisée. La caractérisation du type histologique et du grade reste essentielle pour guider en particulier l'indication d'une hormonothérapie. Pour les carcinomes endométrioïdes, la distinction entre grade 1 et grade 2 au sein des tumeurs de bas grades garde un intérêt pour certains essais cliniques d'hormonothérapie (accord d'experts).

L'analyse immunohistochimique (IHC) est identique à celle réalisée dans la maladie localisée et comporte donc systématiquement la protéine p53, le statut des protéines MMR, et les récepteurs hormonaux (RH). La recherche d'une mutation du domaine exonucléase de POLE par séquençage n'est par contre pas systématique car exceptionnelle au stade avancé [6,7] (niveau 2, grade C).

Chez une patiente en bon état général, des cibles moléculaires d'intérêt peuvent être recherchées par NGS et/ou IHC pour permettre l'accès à l'innovation, incluant HER2, NTRK, BRCA 1-2, FGFR 1-3, POLE (liste non limitative, accord d'experts).

Indications à la réalisation d'une nouvelle biopsie en situation métastatique

Une nouvelle biopsie est à discuter lors de la première rechute métastatique si (avis d'experts) :

- la rechute est tardive ou de présentation clinique atypique. L'objectif est alors de confirmer l'origine endométriale et de réévaluer l'ensemble des marqueurs immunohistochimiques ;
- la métastase est facilement accessible à une biopsie. L'objectif est de réaliser une nouvelle analyse en IHC particulièrement en cas d'évolution discordante avec le profil de la maladie initiale (ex. : adénocarcinome endométrioïde de bas grade RH+ rapidement évolutif avec métastases) viscérales, ou tumeur considérée initialement comme pMMR.

Peu d'études ont comparé les caractéristiques moléculaires de la tumeur primitive avec celles des métastases. Les mutations ayant un rôle majeur dans l'oncogenèse (*TP53*, *PTEN*...) sont généralement bien conservées [8]. Au moins deux études rétrospectives de petite taille ont suggéré la possibilité de l'acquisition d'un statut dMMR en situation métastatique (respectivement 2 cas sur 29 et 3 cas sur 32). La perte d'un statut dMMR en situation métastatique n'a jamais été rapportée [9,10].

Dans tous les cas, la biopsie d'une métastase osseuse est à éviter car les analyses immunohistochimique et moléculaire peuvent être compromises par la décalcification.

Quel bilan d'extension faut-il réaliser ?

Une évaluation précise de l'étendue du cancer, que ce soit lors du bilan initial d'un cancer de l'endomètre métastatique d'emblée ou lors du bilan des rechutes, est fondamentale d'une part pour déterminer le traitement le plus approprié, mais aussi pour établir le pronostic de la maladie et la surveillance ultérieure (niveau 1, grade A) d'autre part.

Le scanner thoraco-abdomino-pelvien est généralement suffisant pour le diagnostic ou le suivi d'un cancer de l'endomètre métastatique et/ou en rechute (accord d'experts).

L'IRM est le meilleur examen d'imagerie pour l'étude anatomique du bassin et constitue la référence pour évaluer l'extension locorégionale. Elle est indiquée en cas de tumeur primitive en place lorsqu'un traitement locorégional ou de suspicion de récurrence locorégionale isolée [6] (niveau 2, grade B).

Le TEP-scanner au ¹⁸F-FDG est l'examen présentant les meilleures performances diagnostiques pour la détection de métastases ganglionnaires et à distance (niveau 1, grade B) [9,11]. Il n'est nécessaire que si son résultat a un impact sur la prise en charge (maladie oligométastatique, récurrence locorégionale en apparence isolée).

Les modalités de réalisation et les performances de l'imagerie sont détaillées dans l'article « Prise en charge du cancer de l'endomètre localisé ».

Le dosage du CA 125 ne fait pas partie du bilan d'extension systématique et n'est pas recommandé en routine (accord d'experts). Il peut être proposé pour permettre le suivi en cours de traitement s'il était élevé initialement [11] (niveau 4, grade B2).

Quelles sont les indications d'une évaluation oncogériatrique ?

Le cancer de l'endomètre est souvent un cancer de la femme âgée (âge moyen au diagnostic de 69 ans). Ces patientes présentent souvent des comorbidités liées à l'obésité et au syndrome métabolique (facteur de risque du cancer de l'endomètre), associant ainsi fréquemment pathologies cardiovasculaires, hypertension et diabète. Il est ainsi primordial de bien définir la fragilité liée à l'âge et aux comorbidités dans ce groupe de patientes avant de proposer des traitements de la maladie avancée dont le but sera le plus souvent palliatif.

Il est recommandé de réaliser systématiquement une évaluation par le questionnaire G8 à toutes les patientes de plus de 70 ans (niveau 2 grade B). Si le score du G8 est inférieur ou égal à 14, une consultation d'oncogériatrie doit être proposée, en mentionnant dans la demande le projet thérapeutique : hormonothérapie, chimiothérapie, autres... [12].

Un bilan cardiovasculaire systématique (dont mesure de la fraction d'éjection du ventricule gauche : FEVG) est recommandé (accord d'experts) en cas de traitement par doxorubicine ou lenvatinib et pembrolizumab.

Traitement systémique

Traitement de première ligne : quels sont les critères de choix entre chimiothérapie et hormonothérapie ?

La chimiothérapie et l'hormonothérapie n'ont jamais été comparées.

La chimiothérapie doit être privilégiée dans les situations où l'hormonothérapie est considérée comme peu efficace (accord d'experts) :

- maladie symptomatique et/ou rapidement évolutive ;
- ou carcinome non endométrioïde ou de haut grade ou muté *TP53* ;
- ou absence d'expression des récepteurs hormonaux.

L'efficacité de l'hormonothérapie est dépendante du niveau d'expression des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone mais il n'y a pas de seuil clairement défini [13,14]. Les recommandations ESGO-ESTRO-ESP mentionnent un seuil de positivité de 1 % en IHC pour considérer que l'expression des RO et/ou des RP est significative [15]. Cependant, dans une étude rétrospective portant sur 81 patientes traitées majoritairement par progestatifs, des réponses objectives n'étaient observées que lorsque les récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone étaient exprimés dans au moins 50 % des cellules tumorales [16]. Des associations anti-aromatases et anti-CDK4/6 sont en cours d'évaluation.

Quelle chimiothérapie utiliser en première ligne de maladie métastatique ?

Les trois cytotoxiques les plus évalués dans les essais thérapeutiques sont le cisplatine (et son dérivé le carboplatine), la doxorubicine et le paclitaxel.

La combinaison carboplatine (AUC5 ou 6) + paclitaxel (175 mg/m²) (J1 = J21) est considérée comme le traitement standard, (niveau 1, grade A). La mise à jour de l'essai de phase III GOG0209 a confirmé la non-infériorité en termes de survie sans progression et de survie globale de l'association carboplatine + paclitaxel comparativement à la trithérapie cisplatine + doxorubicine + paclitaxel, plus toxique [17].

Chez des patientes fragiles, la combinaison du carboplatine (AUC2) avec le paclitaxel (60 mg/m²) fractionné hebdomadaire, ou une monothérapie par carboplatine sont des options (niveau 2, grade B). Cependant, aucune donnée prospective n'est disponible spécifiquement dans le cancer de l'endomètre. Dans le cancer de l'ovaire, chez la femme âgée présentant des critères de fragilité, ces deux protocoles se sont révélés moins efficaces et pas mieux tolérés que le carboplatine-paclitaxel toutes les 3 semaines [18].

Chez les patientes présentant une rechute dans l'année suivant une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante à base de platine, un traitement par lenvatinib plus pembrolizumab est également une option. En effet, ces patientes étaient inclusibles dans l'essai de phase 3, MK775 (comparant l'association lenvatinib plus pembrolizumab vs monochimiothérapie après sels de platines), et une analyse *post hoc* a récemment montré que le bénéfice de la combinaison sur une monochimiothérapie était conservée dans

ce sous-groupe [19] (niveau 1, grade B). Il n'y a pas d'argument solide à ce jour pour adapter le protocole de chimiothérapie au type histologique (accord d'experts). En effet une méta-analyse du GOG sur 1 203 patientes n'a pas retrouvé d'effet dépendant du type histologique sur la réponse aux combinaisons utilisant la doxorubicine, le cisplatine ou le paclitaxel [20]. Cependant des essais cliniques explorent l'efficacité de nouvelles combinaisons thérapeutiques dans des types histologiques ou moléculaires spécifiques. On citera en particulier l'étude de phase 3 Domenica (NCT05201547) comparant un anticorps anti-PD-1, le dostarlimab, à une chimiothérapie par carboplatine + paclitaxel pour les patientes avec un cancer dMMR et l'étude de phase 2 Rocsan (NCT03651206) évaluant un inhibiteur de PARP, le niraparib, donné seul ou en combinaison avec le dostarlimab dans les carcinosarcomes utérins et ovariens en rechute après platine.

Il n'y a pas d'AMM ni de niveau de preuve suffisant pour utiliser une thérapie ciblée seule ou en combinaison avec la chimiothérapie en première ligne. Les résultats de survie sans progression d'une étude de phase 2 randomisée avec le bévacizumab sont négatifs [21]. Environ 20 % des carcinomes séreux de l'endomètre métastatiques présentent une amplification de HER2 [22]. Un essai randomisé de phase II a montré que l'ajout de trastuzumab à une première ligne par carboplatine-paclitaxel chez des patientes avec un cancer de l'endomètre séreux HER2 amplifié apportait un bénéfice sur la survie sans progression et la survie globale [23]. Un essai de phase 3 mené par le groupe NRG oncology est en cours aux USA évaluant l'apport du trastuzumab et de la combinaison trastuzumab-pertuzumab à la chimiothérapie par carboplatine-paclitaxel (NCT05256225). À ce jour, il n'y a pas d'accès dans cette indication en France.

Enfin, les résultats d'essais de phase III évaluant l'intérêt d'un anticorps anti-PD1 à la chimiothérapie par carboplatine paclitaxel (RUBY, NCT03981796) ou de la combinaison lenvatinib-pembrolizumab sans chimiothérapie (LEAP-001, NCT04865289) sont attendus en 2023. Une proposition d'arbre décisionnel concernant la première ligne de traitement systémique est présenté dans la figure 1.

Quelles classes d'hormonothérapie peut-on utiliser ?

Une hormonothérapie peut être proposée en 1^{re} ligne de maladie métastatique pour une patiente avec un cancer de l'endomètre endométrioïde RE et/ou RP-positif peu évolutif (niveau 3, grade B).

En l'absence d'essai randomisé, il n'y a pas de standard validé pour le choix de la molécule.

Le meilleur niveau de preuve est pour l'utilisation d'un progestatif (acétate de mégestrol 160 mg par jour) (niveau 4, grade C) [14,24]. Dans un essai de phase 2 récent, le taux de réponse en première ligne était de 37 % avec une SSP médiane de près de 9 mois [25]. Cependant, cette classe thérapeutique peut être responsable d'une prise de poids, d'une hypertension artérielle, d'une décompensation de diabète et augmente le risque thromboembolique [25]. Ces effets indésirables peuvent être problématiques chez des patientes en surpoids ou présentant des comorbidités cardiovasculaires ou métaboliques.

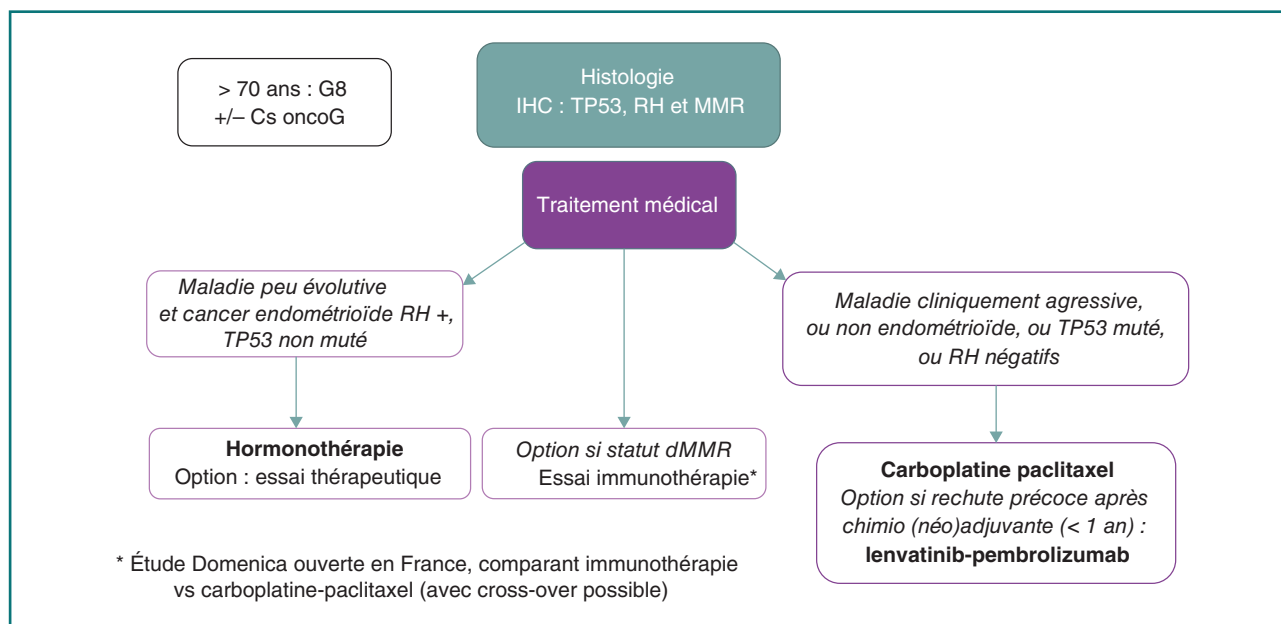


FIGURE 1
Arbre décisionnel pour la 1^{re} ligne de traitement systémique, cancer de l'endomètre métastatique.

La principale alternative est l'utilisation d'un inhibiteur d'aromatase [26]. Une seule étude de phase 2 non comparative a évalué l'anastrozole en première ligne avec un taux de réponse de 7 % et une SSP médiane de 3 mois [27]. On ne dispose pas de données prospectives avec le tamoxifène spécifiquement dans la population RH+ [28].

Chez la femme non ménopausée, il est possible d'associer un agoniste de la LHRH et un inhibiteur d'aromatase (accord d'experts). Le type de récepteurs (RE ou RP) n'est pas un critère de choix pour le type d'hormonothérapie à proposer. Le choix doit par contre être guidé par le profil de la patiente (comorbidités). **En cas de progression après une 1^{re} ligne d'hormonothérapie, une 2^e ligne peut être proposée chez des patientes ayant eu un bénéfice en 1^{re} ligne (réponse objective ou stabilité tumorale prolongées) (niveau 4, grade C).**

Quel traitement systémique de 2^e ligne peut-on proposer ?

Le choix du traitement systémique de 2^e ligne doit être guidé sur le statut MMR, la présence de comorbidités, l'état général des patientes, les traitements reçus préalablement, l'intervalle libre sans platine (au moins 6 mois) et les toxicités résiduelles.

La combinaison lenvatinib (20 mg/j) + pembrolizumab (200 mg toutes les 3 semaines) est la combinaison la plus efficace, à proposer en première intention quels que soient le statut MMR et le type histologique (à l'exception du carcinosarcome) et en l'absence de contre-indication (niveau 1, grade A).

L'étude de phase 3, MK775 a montré en effet la supériorité de cette combinaison en termes de survie sans progression et de

survie globale comparativement à une monochimiothérapie par paclitaxel hebdomadaire ou doxorubicine [29]. Le bénéfice était observé quel que soit le groupe moléculaire mais était plus marqué pour les tumeurs dMMR.

Les carcinosarcomes n'étaient pas inclus dans l'étude MK775. Bien que des données rétrospectives suggèrent une efficacité de la combinaison dans cette indication [30], il est préférable de privilégier l'inclusion dans un essai thérapeutique.

Cette combinaison est cependant associée à une toxicité significative, principalement cardiovasculaire (HTA) et digestive (diarrhée, nausées, anorexie, perte de poids) qui nécessite une surveillance stricte et le respect des contre-indications.

Ce traitement est actuellement disponible via une procédure d'accès précoce pour « le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine reçu quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie » [31].

Lorsque l'intervalle libre est long (au moins 6 mois) et la tumeur pMMR, la réintroduction d'un sel de platine est une option.

Il a en effet été observé dans une étude multicentrique rétrospective que le taux de réponse à une nouvelle chimiothérapie à base de platine et la survie globale étaient significativement meilleurs lorsque l'intervalle libre était supérieur à 6 et surtout 12 mois [32].

En 3^e ligne ou en cas de contre-indication à la combinaison lenvatinib + pembrolizumab chez les patientes présentant

un intervalle de rechute court, une monochimiothérapie peut être utilisée : doxorubicine (60 mg/m² J1 = J21) ou paclitaxel hebdomadaire (80 mg/m² J1J8J15, J1 = J28) (niveau 3, grade B).

Une proposition d'arbre décisionnel concernant le traitement systémique au-delà de la première ligne est présentée dans la *figure 2*.

Combinaison lenvatinib-pembrolizumab : modalités d'utilisation

Avant d'initier le traitement

Un bilan clinique et biologique doit être systématiquement réalisé, incluant :

- Une évaluation clinique : contrôle de la pression artérielle, absence d'antécédent de maladie auto-immune
- Un bilan cardiaque : comprenant au minimum un ECG, complété en cas d'antécédents cardiovasculaires par une consultation spécialisée avec échographie cardiaque incluant la mesure de la FEVG.

NB : le scanner thoracique réalisé dans le cadre du bilan d'extension permettra d'évaluer l'état du parenchyme pulmonaire

- Un bilan biologique comportant systématiquement : hémogramme, coagulation, fonction rénale, ionogramme sanguin avec glycémie, calcémie et albuminémie, bilan hépatique, bilan thyroïdien (TSH et T4L), bandelette urinaire (pour protéinurie), troponine, et sérologies virales de dépistage (HIV, hépatites, CMV). D'autres explorations sont optionnelles : CPK, lipase, BNP, cortisolémie à 8 heures à jeun.

En cours de traitement

Un suivi rapproché de la tolérance clinique est recommandé au cours des 3 premiers mois. Il sera initialement hebdomadaire, puis toutes les 3 semaines, c'est-à-dire à chaque perfusion de Pembrolizumab. On surveillera particulièrement les symptômes cutanés, digestifs, pulmonaires et l'apparition de tout nouveau symptôme d'ordre général (ex : fatigue profonde, faisant craindre une dysrégulation métabolique ou immunitaire).

L'autosurveillance de la pression artérielle est indispensable : quotidienne au début puis hebdomadaire si stable (elle peut être assurée par une infirmière à domicile lors de l'initiation du traitement). Un contrôle biologique est réalisé avant chaque injection de pembrolizumab : au minimum hémogramme, fonction rénale, ionogramme sanguin avec glycémie, calcémie et albuminémie, bilan hépatique. Un bilan de coagulation, une bandelette urinaire (pour protéinurie), un dosage de troponine sont conseillés les 3 premiers mois et un bilan thyroïdien (TSH et T4L) tous les 2 cycles de pembrolizumab.

Principes généraux pour la gestion des toxicités

- Toxicités de grade 1-2
 - Arrêt des deux molécules dès l'observation d'un grade 2 (dès grade 1 si toxicité cardiaque)
 - Si l'arrêt du lenvatinib entraîne une résolution rapide des symptômes (en 48 à 72 heures), il sera possible de reprendre le lenvatinib au palier inférieur et le pembrolizumab à pleine dose. En l'absence d'amélioration rapide, l'imputabilité au pembrolizumab doit être évoquée et un traitement par corticoïdes par voie orale (1 mg/kg/j d'équivalent prednisone)

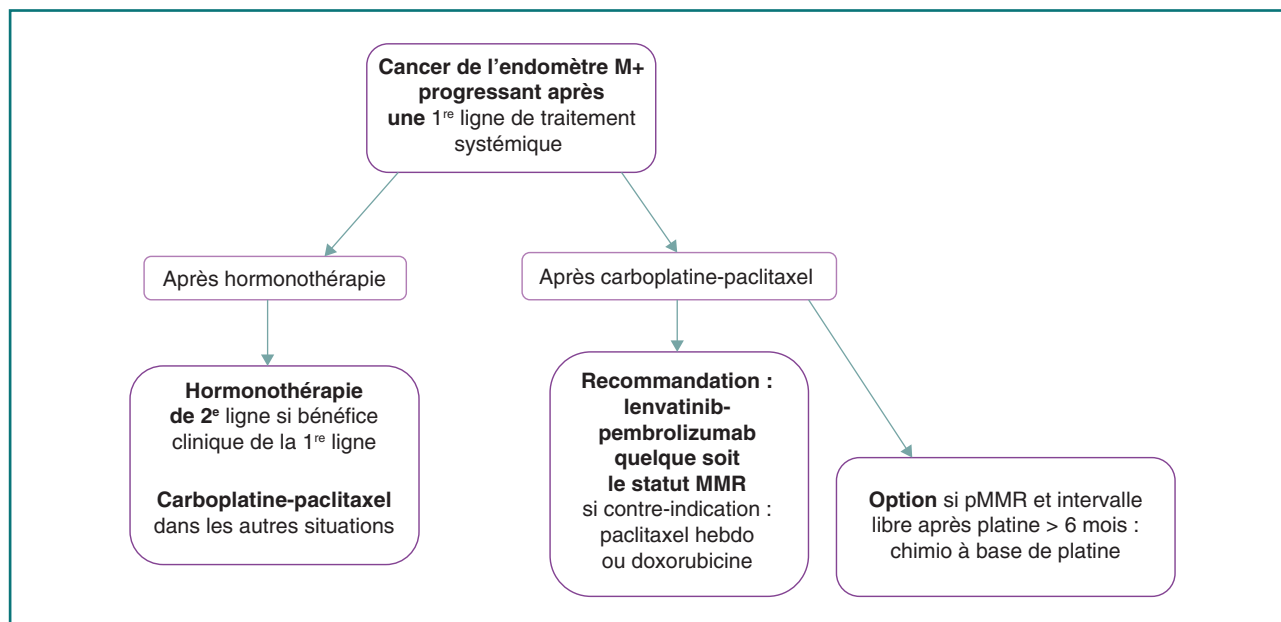


FIGURE 2
Arbre décisionnel du traitement systémique au-delà de la 1^{re} ligne de traitement systémique.

sera prescrit en parallèle de la réalisation d'explorations adaptées en fonction de l'intensité des symptômes et de l'organe en cause (coloscopie, lavage broncho-alvéolaire).

- **Toxicités de grade 3/4** : arrêt des deux traitements, hospitalisation, corticothérapie à débiter par voie intraveineuse (1 mg/kg) même s'il existe un doute sur l'imputabilité au pembrolizumab et avis du spécialiste d'organe concerné (notamment en cas de symptômes digestifs pour une coloscopie)
- **En cas de toxicité digestive non résolutive** (diarrhées) après 4 jours de corticothérapie, un anti-TNF-alfa (infliximab 5 mg/kg) sera introduit, à renouveler 15 jours plus tard si besoin, en concertation avec le spécialiste d'organe compétent. L'avis d'une RCP pour la gestion des toxicités des immunothérapies peut également être sollicité.
- **Une fois l'évènement indésirable résolu**, la décroissance des corticoïdes sera très progressive, sur au moins un mois. La réintroduction éventuelle de l'immunothérapie pourra également être discutée en RCP de recours.

Quelle est la place des traitements locorégionaux dans les cancers de l'endomètre métastatiques ?

Ce chapitre comporte peu d'éléments nouveaux, seuls les conclusions et les paragraphes comportant de nouvelles références bibliographiques sont mentionnés ici. Nous renvoyons donc le lecteur aux recommandations publiées en 2020 pour plus de détails [4] et seul le traitement locorégional des métastases sera abordé ici.

La prise en charge des métastases osseuses par radiothérapie se calque sur les recommandations internationales, sans spécificité relative à la pathologie et/ou à l'histologie. Plusieurs schémas thérapeutiques sont recommandés, d'efficacité antalgique identique quelle que soit la localisation (vertèbres ou os périphériques) : 30 Gy en 10 fr, 24 Gy en 6 fr, 20 Gy en 5 fr, 8 Gy en 1 fr [33] (niveau 2, grade A).

Le traitement local de métastases peut s'envisager à visée « curative », lorsque la maladie est oligométastatique (< 5 métastases), que le traitement (focal ou exérèse complète) de tous les sites métastatiques est possible et que la maladie est d'évolution lente (accord d'experts).

Le traitement local des métastases est surtout indiqué en cas de rechute mais pas en première intention dans les maladies métastatiques d'emblée. Son indication sera discutée au cas par cas en RCP spécialisée.

Un TEP scan au ¹⁸F-FDG peut être utile pour compléter le bilan d'extension.

Plusieurs types de traitements locaux sont possibles :

- **la radiothérapie en conditions stéréotaxiques peut être envisagée** (< 5 métastases), quel que soit le site (os, poumon, foie, cerveau, adénopathies à distance) avec un niveau de toxicité acceptable [34,35] (niveau 3, grade B) ;
- la prise en charge chirurgicale des métastases peut s'envisager lorsque le contrôle général de la maladie est assuré. Nous ne

disposons pas de niveau de preuve de son efficacité en termes de survie globale. **Elle paraît licite lorsque les métastases ne concernent qu'un seul organe, peu nombreuses, et dont la résection peut être complète (accord d'experts) ;**

- les autres traitements ablatifs ont été moins évalués dans ce contexte mais peuvent trouver leur place : radiofréquence, cryothérapie...

Une synthèse des recommandations est présentée dans le (tableau I) et le (tableau II) présente les principales nouveautés apportées par rapport aux précédentes recommandations.

Conclusions

Le pronostic du cancer de l'endomètre au stade avancé continue de s'améliorer grâce à une meilleure prise en charge pluridisciplinaire et à l'accès à de nouvelles stratégies innovantes. Une meilleure connaissance des caractéristiques moléculaires des tumeurs peut permettre dans certains cas de personnaliser le traitement ou d'orienter vers des études cliniques appropriées. L'immunothérapie a fait son apparition avec le pembrolizumab associé au Lenvatinib. Plusieurs essais cliniques sont ouverts (ou vont ouvrir) en France, évaluant le ciblage de HER2, la place des anti-CDK4/6 en association avec l'hormonothérapie ou des traitements adaptés au type histologique ou au statut MMR (dont l'immunothérapie en monothérapie si dMMR) et nous incitent à proposer ces études à nos patientes.

Remerciements

Equamed pour la coordination scientifique et logistique.

Liens d'intérêts

M.-A. Lefrère Belda, I. Treilleux, A.-L. Gaillard déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

J. Alexandre déclare des liens d'intérêts pour xxx par Astra Zeneca, Eisai, MSD, GSK, Janssen, Pfizer, Clovis.

E. Rouleau déclare des liens d'intérêts pour xxx.

A. Angelergues déclare avoir des liens d'intérêts pour des honoraires versés par GSK et pour avoir été invité en qualité d'auditeur à des conférences (frais de déplacement et d'hébergement) pris en charge par Pfizer.

G. Ferron déclare avoir des liens d'intérêts pour un activité de consulting ou participation au board de AstraZeneca et GSK/Tesaro et pour avoir été invité en qualité d'auditeur à des conférences (frais de déplacement et d'hébergement) pris en charge par AstraZeneca, Roche, PharmaMar, Eisai, MSD, Rand Italy, GSK.

J.-S. Frenel déclare avoir des liens d'intérêts pour xxx avec Pfizer, Lilly, Novartis, AstraZeneca, Clovis Oncology, GSK, Gilead, Daiichi Sankyo, Seagen, Exact Science, MSD.

B. You déclare avoir des liens d'intérêts pour des activités de conseil pour MSD, AstraZeneca, GSK/Tesaro, BAYER, Roche/Genentech, ECS Progastrine, Novartis, LEK, Amgen, Clovis Oncology, Merck Serono, BMS, SEAGEN, Myriad, Menarini, Gilead, Eisai.

A. Lortholary déclare des liens d'intérêts pour xxx avec AstraZeneca, MSD, Novartis, Clovis.

I. Ray-Coquard déclare des liens d'intérêts pour des activités de consulting pour Abbvie, Agenus, Advaxis, BMS, Eisai, Daiichi, PharmaMar, Genmab, Pfizer, AstraZeneca, Roche/Genentech, GSK, MSD, Deciphera, Mersana, Merck Sereno, Novartis, Amgen, Tesaro and Clovis ; pour des honoraires perçus de la part de Agenus, Blueprint, BMS, PharmaMar, Genmab, Pfizer, AstraZeneca, Roche, GSK, MSD, Deciphera, Mersana, Merck Sereno, Novartis ; pour des financements de recherche de la part de MSD, Roche et BMS et pour avoir été invitée en qualité d'auditeur à des conférences (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge) par Roche, MSD, AstraZeneca et GSK.

F. Joly déclare des liens d'intérêts pour des activités de consulting pour BMS, ESAI, Seagen, Pfizer, AstraZeneca, GSK, MSD, Amgen, Astellas, Janssen, Ipsen, 3A, Bayer ainsi que pour avoir été invitée en qualité d'auditeur à des conférences (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge par MSD, GSK, ESAI, Janssen).

Cet article fait partie du supplément *Mise à jour 2023 des recommandations pour la pratique clinique Nice/Saint-Paul de-Vence des cancers gynécologiques* réalisé avec le soutien institutionnel de GSK, l'alliance MSD/AstraZeneca et l'alliance ESAI/MSD.

TABLEAU I
Synthèse des recommandations pour la prise en charge du cancer de l'endomètre métastatique et/en rechute.

Recommandations	Niveaux
Diagnostic	
Diagnostic histologique : les informations indispensables sont le type histologique, le grade si endométrioïde En immunohistochimie : récepteurs hormonaux (RO et RP), statuts MMR et TP53. La recherche de mutation de <i>POLE</i> n'est pas systématique	Niveau 2 grade C
Chez une patiente en bon état général, des cibles moléculaires d'intérêts peuvent être recherchées par NGS et/ou IHC pour permettre l'accès à l'innovation, incluant HER2, NTRK, BRCA 1-2, FGFR 1-3, (POLE)	Accord d'experts
La TDM thoraco-abdomino-pelvienne est généralement suffisante pour le diagnostic ou le suivi d'un cancer de l'endomètre métastatique et/ou en rechute (accord d'experts).	Accord d'experts
L'IRM pelvienne est indiquée en cas de tumeur primitive en place lorsqu'un traitement locorégional ou de suspicion de récurrence locorégionale isolée	Niveau 2, grade B
Le TEP-scanner au ¹⁸ F-FDG n'est nécessaire que si son résultat a un impact sur la prise en charge (maladie oligométastatique, récurrence locorégionale en apparence isolée)	Niveau 1 grade B
Le dosage du CA 125 ne fait pas partie du bilan extension systématique	Accord d'experts
Une évaluation oncogériatrique par le questionnaire G8 doit être réalisée dès 70 ans.	Niveau 2, grade B
Un bilan cardiovasculaire systématique avec mesure de la FEVG est recommandé en cas de traitement par doxorubicine ou lenvatinib et pembrolizumab	Accord d'experts
Un suivi rapproché doit être instauré les premiers mois de l'initiation d'un traitement par lenvatinib plus pembrolizumab	Avis d'experts
Traitement systémique de 1^{re} ligne	
La chimiothérapie doit être privilégiée dans les situations où l'hormonothérapie est considérée comme peu efficace	Accord d'experts
La combinaison carboplatine (AUC5) - paclitaxel (175 mg/m ²) (J1 = J21) est le standard	Niveau 1, grade A
La combinaison du carboplatine avec le paclitaxel fractionné, ou une monothérapie par carboplatine sont des options	Niveau 2, grade B
Chez les patientes présentant une rechute dans l'année après une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante à base de platine, un traitement par lenvatinib plus pembrolizumab est une option	Niveau 1 grade B
Une hormonothérapie peut être proposée en 1 ^{re} ligne pour une patiente avec un cancer de l'endomètre endométrioïde de bas grade RE et/ou RP-positif, sans mutation de TP53 et lentement évolutif	Niveau 3, grade B
Le meilleur niveau de preuve avec l'hormonothérapie est pour l'utilisation d'un progestatif (acétate de mégestrol 160 mg par jour)	Niveau 4, grade C
Traitement systémique au-delà de la 1^{re} ligne	
En cas de progression après une 1 ^{re} ligne d'hormonothérapie, une 2 ^e ligne peut être proposée chez des patientes ayant eu un bénéfice en 1 ^{re} ligne (réponse objective ou stabilité tumorale)	Niveau 4, grade C
La combinaison lenvatinib (20 mg/j) + pembrolizumab (200 mg toutes les 3 semaines) est la combinaison la plus efficace, à proposer en première intention quels que soient le statut MMR et le type histologique (à l'exception du carcinosarcome)	Niveau 1, grade A
Lorsque l'intervalle sans platine est long (supérieur à 6 mois), et la tumeur pMMR, la réintroduction d'un sel de platine est une option	Niveau 3, grade B
En 3 ^e ligne ou en cas de contre-indication à la combinaison pembrolizumab + lenvatinib chez les patients avec intervalle de rechute court, une monochimiothérapie peut être proposée : doxorubicine (60 mg/m ² J1 = J21) ou paclitaxel hebdomadaire (80 mg/m ² J1, J8, J15, J1 = J28)	Niveau 3, grade B
Il n'y a aucune indication à une thérapie ciblée dans les cancers de l'endomètre en dehors d'essai thérapeutique (notamment aucune indication au bévacizumab)	Niveau 4, grade C
Traitement locorégional	
La radiothérapie en conditions stéréotaxiques peut être envisagée pour les patientes oligométastatiques (< 5 métastases), à visée « curative », quel que soit le site	Niveau 3, grade B
La chirurgie des métastases paraît licite lorsque les métastases ne concernent qu'un seul organe, peu nombreuses, et dont la résection peut être complète	Accord d'experts

TABLEAU II
Synthèse des nouveautés par rapport aux dernières recommandations.

Recommandations 2020		Recommandations 2023	
Recommandation	Niveau/grade	Recommandation	Niveau/grade
Le seul examen systématique est la TDM thoraco-abdomino-pelvienne	Accord d'experts		
L'IRM pelvienne et la TEP TDM sont réalisées dans certaines situations particulières	Niveau 3, grade C		
La combinaison carboplatine (AUC5) – paclitaxel (175 mg/m ²) (J1 = J21) est devenu un standard de fait	Niveau 2, grade B	La combinaison carboplatine (AUC5) – paclitaxel (175 mg/m ²) (J1 = J21) est le standard	Niveau 1, grade A
Il n'y a pas de traitement standard validé en deuxième ligne et au-delà et il faut favoriser les inclusions dans les essais cliniques	Niveau 3, grade B	La combinaison lenvatinib (20 mg/j) + pembrolizumab (200 mg toutes les 3 semaines) est la combinaison la plus efficace, à proposer en première intention quels que soient le statut MMR et le type histologique (à l'exception du carcinosarcome)	Niveau 1, grade A
		En 3 ^e ligne ou en cas de contre-indication à la combinaison pembrolizumab + lenvatinib chez les patients avec intervalle de rechute court, une monochimiothérapie peut être proposée : doxorubicine (60 mg/m ² J1 = J21) ou paclitaxel hebdomadaire (80 mg/m ² J1, J8, J15, J1 = J28). L'inclusion dans les essais doit être favorisée.	Niveau 3, grade B
		Lorsque l'intervalle libre est long (au moins 6 mois) et la tumeur pMMR, la réintroduction d'un sel de platine est une option. »	Accord d'experts

Références

- [1] Defossez G, Le Guyader-Perou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, Delafosse P, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018, vol. 1: Tumeurs solides : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. 2019; Available from: www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Synthese-Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1990-et-20182.
- [2] Clarke MA, Devesa SS, Harvey SV, Wentzensen N. Hysterectomy-Corrected Uterine Corpus Cancer Incidence Trends and Differences in Relative Survival Reveal Racial Disparities and Rising Rates of Nonendometrioid Cancers. *J Clin Oncol* 2019;37(22):1895-908.
- [3] Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497(7447):67-73.
- [4] Alexandre J, Le Frere-Belda MA, Prulhiere K, Treilleux I, Leary A, Pomel C, et al. Prise en charge du cancer de l'endomètre métastatique et/ou en rechute. Recommandations 2020 pour la pratique clinique (Colloque de Nice-Saint Paul de Vence). *Bull Cancer* (Paris) 2020;107(10):1006-18.
- [5] Namer M, Gligorov J, Luporsi E, Serin D. Premières recommandations pour la pratique clinique sur le cancer du sein. *Oncologie* 2005;7(5):342-79.
- [6] Soumerai TE, Donoghue MTA, Bandlamudi C, Srinivasan P, Chang MT, Zamarin D, et al. Clinical Utility of Prospective Molecular Characterization in Advanced Endometrial Cancer. *Clin Cancer Res* 2018;24(23):5939-47.
- [7] Joly FJ, P-A Vaur D, Asselain B, Jeanne C, Follana P, Cornila C, et al. Histo-molecular characteristics of platinum-sensitive advanced endometrial cancer: data issued from the population included in the GINECO UTOLA study. *Int J Gynecol Cancer* 2022;32(Suppl 2):A1-A504, 2022.
- [8] Gibson WJ, Hoivik EA, Halle MK, Taylor-Weiner A, Cherniack AD, Berg A, et al. The genomic landscape and evolution of endometrial carcinoma progression and abdominopelvic metastasis. *Nat Genet* 2016;48(8):848-55.
- [9] Spinosa DWJ, Whitaker R, Strickland K, Previs R. To Test or Re-Test, that is the Question: Comparison of the Mismatch Repair Deficiency between Primary and Metastatic Sites of Uterine Cancers, in Annual Meeting on Women's Cancer. 2022: Phoenix, March 18-21, 2022.
- [10] Ta RM, Hecht LJ, Lin DI. Discordant loss of mismatch repair proteins in advanced endometrial endometrioid carcinoma compared to paired primary uterine tumors. *Gynecol Oncol* 2018;151(3):401-6.
- [11] Hoskin PJ, Le N, Correa R. CA 125 normalization with chemotherapy is independently predictive of survival in advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2011;120(1):52-5.
- [12] Soubeyran P, Fonck M, Blanc-Bisson C, Blanc JF, Ceccadli J, Mertens C, et al. Predictors of early death risk in older patients treated with first-line chemotherapy for cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(15):1829-34.
- [13] Singh M, Zaino RJ, Filiaci VJ, Leslie KK. Relationship of estrogen and progesterone receptors to clinical outcome in metastatic endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2007;106(2):325-33.
- [14] Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, Adelson MD, Homesley HD, Manetta A, et al. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response

- study by the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999;17(6):1736-44.
- [15] Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31(1):12-39.
- [16] van Weelden WJ, Lalisang RI, Bulten J, Lindemann K, van Beekhuizen HJ, Trum H, et al. Impact of hormonal biomarkers on response to hormonal therapy in advanced and recurrent endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2021;225(4):407 e1-407 e16.
- [17] Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS, Cohn DE, Matsumoto T, Tewari KS, et al. Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). *J Clin Oncol* 2020;38(33):3841-50.
- [18] Falandry C, Rousseau F, Mouret-Reyneir MA, Tinquaut F, Lorusso D, Herrtedt J, et al. Efficacy and Safety of First-line Single-Agent Carboplatin vs Carboplatin Plus Paclitaxel for Vulnerable Older Adult Women With Ovarian Cancer: A GINECO/GCIG Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2021;7(6):853-61.
- [19] Lorusso DMV, Casado Herraez A, Monk B, Mackay H, Santin A, Miller D, et al. The impact of histology, prior therapy, and dMMR status on lenvatinib + pembrolizumab outcomes in patients with advanced endometrial cancer: A subgroup analysis of Study 309/KEYNOTE-775. *Journal of Gynecological Cancer* 32(Suppl 2):A102.1-A102, 2022.
- [20] McMeekin DS, Filiaci VG, Thigpen JT, Gallion HH, Fleming GF, Rodgers WH, et al. The relationship between histology and outcome in advanced and recurrent endometrial cancer patients participating in first-line chemotherapy trials: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2007;106(1):16-22.
- [21] Lorusso D, Ferrandina G, Colombo N, Pignata S, Pietragalla A, Sonetto C, et al. Carboplatin-paclitaxel compared to Carboplatin-Paclitaxel-Bevacizumab in advanced or recurrent endometrial cancer: MITO END-2-A randomized phase II trial. *Gynecol Oncol* 2019;155(3):406-12.
- [22] Grushko TA, Filiaci VL, Mundt AJ, Ridderstråle K, Olopade OI, Fleming GF, et al. An exploratory analysis of HER-2 amplification and overexpression in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2008;108(1):3-9.
- [23] Fader AN, Roque DM, Siegel E, Buza N, Hui P, Abdelghany O, et al. Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Versus Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Uterine Serous Carcinomas That Overexpress Human Epidermal Growth Factor Receptor 2/neu. *J Clin Oncol* 2018;36(20):2044-51.
- [24] Ethier JL, Desautels DN, Amir E, MacKay H. Is hormonal therapy effective in advanced endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2017;147(1):158-66.
- [25] Pautier P, Vergote I, Joly F, Melichar B, Kutarska E, Hall G, et al. A Phase 2, Randomized, Open-Label Study of Irosustat Versus Megestrol Acetate in Advanced Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27(2):258-66.
- [26] Friedlander M, Benson C, O'Connell RL, Reed N, Clamp A, Lord R, et al. Phase 2 study of anastrozole in patients with estrogen receptor/progesterone receptor positive recurrent low-grade endometrial stromal sarcomas: The PARAGON trial (ANZGOG 0903). *Gynecol Oncol* 2021;161(1):160-5.
- [27] Mileskin L, Edmondson R, O'Connell RL, Sjoquist KM, Andrews J, Jyothirmayi R, et al. Phase 2 study of anastrozole in recurrent estrogen (ER)/progesterone (PR) positive endometrial cancer: The PARAGON trial - ANZGOG 0903. *Gynecol Oncol* 2019;154(1):29-37.
- [28] Thigpen T, Brady MF, Homesley HD, Soper JT, Bell J. Tamoxifen in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2001;19(2):364-7.
- [29] Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, Santin AD, Colomba E, Miller DS, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 2022;386(5):437-48.
- [30] How JA, Patel S, Fellman B, Lu KH, Hwu P, Ramondetta LM, et al. Toxicity and efficacy of the combination of pembrolizumab with recommended or reduced starting doses of lenvatinib for treatment of recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2021;162(1):24-31.
- [31] Haute Autorité de Santé. KEYTRUDA (pembrolizumab) - Cancer de l'endomètre. Décision d'accès précoce. 22 décembre 2022]; www.has-sante.fr/jcms/p_3325579/fr/keytruda-pembrolizumab-cancer-de-l-endometre.
- [32] Nagao S, Nishio S, Michimae H, Tanabe H, Okada S, Otsuki T, et al. Applicability of the concept of « platinum sensitivity » to recurrent endometrial cancer: the SGSG-012/GOTIC-004/Intergroup study. *Gynecol Oncol* 2013;131(3):567-73.
- [33] Lutz S, Balboni T, Jones J, Lo S, Petit J, Rich SE, et al. Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol* 2017;7(1):4-12.
- [34] Milano MT, Katz AW, Zhang H, Okunieff P. Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: long-term follow-up of prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(3):878-86.
- [35] Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2020;38(25):2830-8.

Recommandations pour la pratique clinique Nice/Saint-Paul-de-Vence 2022-2023 : Prise en charge du cancer du col de l'utérus avancé

Patricia Pautier¹, Catherine Genestie², Laurence Gladieff³, Jean-Emmanuel Kurtz⁴, Alain Lortholary⁵,
Thibault de La Motte Rouge⁶, Anne-Lise Gaillard⁷, Anne Ducassou⁸, Coraline Dubot⁹, Etienne Rouleau¹⁰,
Fabrice Narducci¹¹, Sylvain Demontoy¹², Christophe Hennequin¹³

1. Département d'oncologie médicale, service de gynécologie, Gustave-Roussy, Villejuif, France
2. Département de biopathologie, Gustave-Roussy, Villejuif, France
3. Département d'oncologie médicale, institut Claudius-Régaud, Toulouse, France
4. Département d'oncologie médicale, institut de cancérologie de Strasbourg, Strasbourg, France
5. Service d'oncologie médicale, institut de cancérologie Catherine-de-Sienne, Nantes, France
6. Département d'oncologie médicale, centre Eugène-Marquis, Rennes, France
7. Département de radiodiagnostic, institut Bergonié, Bordeaux, France
8. Département de radiothérapie, institut Claudius-Régaud, Toulouse, France
9. Département d'oncologie médicale, centre François-Baclesse, Caen, France
10. Service de génétique des tumeurs, Gustave-Roussy, Villejuif, France
11. Département de cancérologie gynécologique, centre Oscar-Lambret, Lille, France
12. Département de radiothérapie, institut du cancer de Montpellier, Montpellier, France
13. Département de radiothérapie, hôpital Saint-Louis, Paris, France

Correspondance :

Patricia Pautier, Département d'oncologie médicale, service de gynécologie,
Gustave-Roussy, 114, rue Édouard-Vaillant, 94805 Villejuif cedex, France.
Patricia.PAUTIER@gustaveroussy.fr

Mots clés

Bévacizumab
Cancer du col utérin
Chimiothérapie
à base de platine
Pembrolizumab

Résumé

Le pronostic du cancer du col utérin au stade avancé est resté globalement péjoratif jusqu'à une date récente, le traitement de première ligne reposant uniquement sur une chimiothérapie à base de sels de platine, associée au bévacizumab lorsque cela était possible, sans autre innovation thérapeutique pendant de longues années. Mais en 2022, l'immunothérapie a fait son apparition dans la stratégie. Le pembrolizumab peut être actuellement prescrit dans le contexte d'un accès précoce, octroyé par la HAS en septembre 2022 chez les patientes ayant une tumeur exprimant PD-L1. En parallèle, le générique du bévacizumab a obtenu un remboursement permettant ainsi de l'associer à la chimiothérapie en plus du pembrolizumab si indication.

Le bilan préthérapeutique comporte une imagerie adaptée avec imagerie par résonance magnétique (IRM) et TEP-scanner ou scanner thoraco-abdomino-pelvien, ainsi qu'une évaluation du statut PD-L1 sur les cellules tumorales et sur les cellules immunitaires afin de définir le score *Combined Positive Score* (CPS) qui déterminera l'éligibilité au traitement par pembrolizumab (CPS > 1).

Les possibilités de traitement locorégional dépendent des situations individuelles et sont discutées au cas par cas en réunion de concertation multidisciplinaire. Enfin des soins de support précoces sont toujours recommandés et l'inclusion dans un essai clinique doit être systématiquement.

Keywords

Bevacizumab
Cervical cancer
Pembrolizumab
Platinum-based
chemotherapy

■ Summary

French recommendations for clinical practice, Nice/Saint-Paul-de-Vence 2022-2023: Management of advanced cervical cancer

The prognosis of cervical cancer remained pejorative until recently, first-line treatment consisting of platinum-based chemotherapy, associated with bevacizumab whenever possible, without any other therapeutic innovation for several years. However in 2022, immunotherapy appeared in the therapeutic landscape. Pembrolizumab can now be prescribed, thanks to the early access status granted by the HAS in September 2022, in patients with PD-L1 positive tumors. In parallel, bevacizumab generic is now reimbursed, allowing its association with chemotherapy on top of pembrolizumab, if indicated.

Pretherapeutic work-up includes imaging combining MRI and PET/CT or CT of the chest, abdomen and pelvis, as well as evaluation of PD-L1 status on tumor and immune cells to define the CPS score that will determine eligibility to pembrolizumab treatment (CPS > 1). Possibilities of loco-regional treatment depend on individual situations and are discussed on a case-by-case basis in multidisciplinary meetings. Early supportive care is always recommended and inclusion in clinical trials must be systematically considered.

Ces recommandations ont été présentées initialement au 21^e Cours francophone supérieur sur les cancers du sein & les cancers gynécologiques, à Cannes le 14 janvier 2023. Avant de prescrire, il est recommandé de consulter la place dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr.

Introduction

L'incidence et la mortalité du cancer du col de l'utérus diminuent en France depuis les années 1990, avec cependant un ralentissement de cette évolution depuis 2005. Il est actuellement responsable d'environ 1 100 décès par an [1]. Le pronostic, lié au stade de la maladie, est défavorable pour les formes avancées avec un taux de survie à 5 ans de 17 % pour les maladies métastatiques [2]. Le traitement systémique des stades avancés a longtemps reposé sur la chimiothérapie seule. L'immunothérapie est apparue récemment dans l'éventail des possibilités thérapeutiques, ouvrant ainsi la voie à des perspectives d'amélioration de la survie de ces patientes.

Pour ces recommandations, la maladie métastatique peut s'inscrire dans plusieurs situations : une récurrence en zone traitée isolée (pelvienne +/- lombo-aortique), une récurrence en zone traitée associée à des métastases à distance, une récurrence métastatique isolée ou une maladie d'emblée métastatique. Selon la situation métastatique, le choix du sel de platine peut être différent puisqu'il y a eu ou non une exposition préalable, et la prise en charge locorégionale peut varier. Mais quel que soit le contexte, les soins de support sont toujours recommandés et

il est important de systématiquement envisager l'inclusion dans une étude clinique.

Bilan préthérapeutique

Lors du bilan initial d'un cancer du col de l'utérus, environ 2 % des patientes présentent des métastases d'emblée avec un envahissement local aux organes adjacents, notamment à la vessie ou au rectum (FIGO IVA), ou des métastases à distance (FIGO IVB) [3] (tableau 1).

Lors de la surveillance des patientes, le pelvis est le premier site de récurrence, suivi par un envahissement ganglionnaire lombo-aortique [3]. Les métastases les plus fréquentes sont secondaires à une extension lymphatique (adénopathies sus-claviculaires gauches ou inguinales), ou à une extension par voie hématogène avec notamment l'existence de métastases pulmonaires, ganglionnaires médiastinales, hépatiques, osseuses ou péritonéales [3,4].

Évaluation locale

La mise à jour parue en 2018 de la classification FIGO du cancer du col utérin place l'imagerie au centre de la réflexion pour la stadification. Plusieurs méta-analyses ont montré que l'IRM pelvienne est l'examen le plus performant pour préciser l'extension locale de la tumeur, avec une sensibilité et spécificité de cet examen à environ 0,71-0,88 et 0,86-0,95 respectivement [5,6]. Cet examen permet de mieux délimiter la propagation de la tumeur au corps utérin, annexes, paramètres, parois latérales,

TABLEAU I
Classification FIGO 2018.

• **Stade I : Carcinome limité au col (les extensions au corps utérin sont ignorées)**

- Stade IA : Carcinome invasif préclinique, diagnostic microscopique, profondeur d'invasion maximale < 5 mm
- Stade IA1 : Invasion stromale mesurée < 3 mm en profondeur
- Stade IA2 : Invasion stromale mesurée \geq 3 mm et < 5 mm en profondeur
- Stade IB : Carcinome invasif limité au col utérin dont l'invasion maximale en profondeur est \geq 5 mm (supérieure au stade IA)
- Stade IB1 : Carcinome invasif avec invasion stromale \geq 5 mm et < 2 cm de plus grande dimension
- Stade IB2 : Carcinome invasif \geq 2 et < 4 cm de plus grande dimension
- Stade IB3 : Carcinome invasif \geq 4 cm de plus grande dimension

• **Stade II : Lésion étendue au-delà de l'utérus mais sans atteindre le tiers inférieur du vagin ni la paroi pelvienne**

- Stade IIA : Extension limitée aux 2/3 supérieurs du vagin sans atteinte paramétriale
- Stade IIA1 : Carcinome invasif < 4 cm de plus grande dimension
- Stade IIA2 : Carcinome invasif \geq 4 cm de plus grande dimension
- Stade IIB : Extension paramétriale sans atteindre la paroi pelvienne

• **Stade III : Lésion infiltrant le tiers inférieur du vagin, et/ou étendue à la paroi pelvienne, et/ou responsable d'une hydronéphrose ou rein muet, et/ou présence d'adénopathies pelviennes et/ou lombo-aortiques**

- Stade IIIA : Atteinte du tiers inférieur du vagin sans extension à la paroi pelvienne
- Stade IIIB : Atteinte de la paroi pelvienne fixée ou non, ou hydronéphrose, ou rein muet
- Stade IIIC : Atteinte ganglionnaire pelvienne et/ou lombo-aortique, quelle que soit la taille de la tumeur et son extension locale
- Stade IIIC1 : Adénopathie pelviennes exclusives
- Stade IIIC2 : Présence d'adénopathies lombo-aortiques
- Préciser le mode de diagnostic r ou p (r = radiologique, p = analyse pathologique)

• **Stade IV : Extension à d'autres organes ou extension au-delà du petit bassin**

- Stade IVA : Invasion de la muqueuse de la vessie ou du rectum prouvée par biopsie
- Stade IVB : Métastase à distance

viscères (vessie, rectosigmoïde), la recherche d'une urétéro-hydronéphrose et d'un envahissement ganglionnaire pelvien ou lombo-aortique [4-6].

Pour espérer obtenir les meilleures performances diagnostiques de cet examen, il est nécessaire de suivre les recommandations de bonne pratique concernant la préparation des patientes et les séquences indispensables établies par les sociétés d'experts [7,8]. Les patientes doivent se présenter à jeun depuis 4 à 6 heures, et un agent antipéristaltique tel que le glucagon est administré par voie sous-cutanée (SC), intramusculaire (IM) voire intraveineuse (IV) (sous réserve de l'absence de contre-indication). L'opacification vaginale par du gel échographique reste optionnelle [7,8].

Le protocole standard, réalisé sur une machine 1,5 ou 3 Tesla, permet une étude de l'abdomen et du pelvis, du hile rénal jusqu'à la symphyse pubienne. Pour l'analyse du pelvis, l'examen doit comporter au minimum deux plans orthogonaux en pondération T2 (une séquence sagittale et une séquence oblique perpendiculaire au col utérin [en cas d'antécédent d'hystérectomie, l'acquisition axiale T2 sera réalisée dans un plan strict]); une séquence pondérée en diffusion (au minimum deux valeurs de b avec un $b = 0/50$ et un $b > 800$ s/mm²), et une séquence T1 avec et sans saturation du signal de la graisse ou séquence DIXON. L'étude abdominale comporte une séquence axiale T1 ou T2 du hile rénal jusqu'à la symphyse pubienne. L'injection IV de chélates de gadolinium est optionnelle, non recommandée pour la recherche d'une récurrence pelvienne [7,8].

Évaluation ganglionnaire et recherche de métastases à distance

En plus de l'IRM pelvienne, le bilan d'extension doit comporter un TEP-scanner ou un scanner thoraco-abdomino-pelvien. La méta-analyse la plus récente incluant 13 999 patientes a montré que l'IRM, le scanner et le TEP-scanner présentaient une forte spécificité (0,88-0,98) mais une faible sensibilité pour la recherche de métastases ganglionnaires (0,29-0,69) [5]. Même si elle concluait à l'absence de différence significative entre ces examens, deux récentes méta-analyses ont suggéré une tendance de la TEP à surpasser les autres modalités et notamment le scanner en termes de détection des métastases ganglionnaires [9,10]. Ces examens sont à relire, idéalement, lors d'une RCP dédiée par des radiologues spécialisés.

Si une chirurgie de type exentération est envisagée, un examen sous anesthésie générale dans un centre de recours peut se discuter au cas par cas en RCP, pour définir les possibilités d'exentération et réaliser des biopsies de façon à s'assurer de la progression et dans la perspective d'une éventuelle prise en charge ultérieure (inclusion dans un essai clinique) (accord d'experts).

Bilan anatomopathologique complémentaire : la recherche du statut PD-L1

La détermination du statut PD-L1 est indiquée lorsque l'on veut pouvoir prescrire une immunothérapie. Elle est faite sur du tissu archivé sur la pièce opératoire initiale, ou sur une nouvelle biopsie si aucun tissu archivé n'est disponible. Les clones 22C3 ou SP263

peuvent être utilisés. L'expression de PD-L1 est déterminée sur les cellules tumorales (marquage complet ou incomplet, quelle que soit l'intensité) et sur les cellules immunitaires mononucléées (lymphocytes et macrophages) qui font l'objet d'un marquage membranaire et/ou cytoplasmique. Le CPS est établi, défini par le nombre de cellules tumorales marquées + lymphocytes marqués + macrophages marqués divisé par le nombre de cellules tumorales viables (marquées ou non, un minimum de 100 cellules étant recommandé) [11]. Le seuil de positivité est de 1 (approbation de la FDA, avis favorable de l'EMA).

Traitement de première ligne

Chimiothérapie : monothérapie ou association

Le traitement de référence de la maladie métastatique a été très longtemps le cisplatine en monothérapie à la dose de 50 mg/m² toutes les 3 semaines. Plusieurs essais d'association ont été réalisés et une première étude en 2005 a montré la supériorité de l'association cisplatine topotécan par rapport au cisplatine seul avec une augmentation de la survie globale [12]. L'étude du Gynecologic Oncology Group (GOG) publiée en 2009 qui a comparé 4 doublets a montré un meilleur rapport bénéfices/risques pour l'association cisplatine/paclitaxel [13]. Dans une étude comparant cisplatine seul vs cisplatine + paclitaxel, la qualité de vie n'était pas significativement différente entre les 2 bras après 4 cycles de chimiothérapie [14].

Une méta-analyse publiée en 2010 a évalué l'efficacité et la tolérance de différents schémas dans les cancers du col utérin métastatiques ou en rechute [15]. La plupart des études analysées étaient anciennes, hétérogènes quant à la qualité méthodologique et aux schémas utilisés. Le niveau de preuve est donc faible. Globalement, le taux de réponse n'était pas différent entre monothérapie et association, ni entre schéma avec platine ou sans platine, mais avec une grande hétérogénéité entre les études. Le cisplatine en association est apparu supérieur au cisplatine seul (RR = 0,60 ; IC 95 % : 0,44-0,81), au prix d'une toxicité majorée. La survie sans progression et la survie globale étaient d'environ 3 mois et 6,5 à 9 mois respectivement pour le cisplatine seul, de 4,6 à 4,9 mois et 7 à 10 mois respectivement pour le cisplatine en association et de 5,8 à 7,9 mois et 12,9 à 15,4 mois respectivement en cas d'association avec un taxane. Les auteurs de la méta-analyse concluaient qu'une polychimiothérapie à base de cisplatine était une option pertinente mais sans preuve d'un bénéfice en survie par rapport aux autres combinaisons et au prix d'une toxicité significative [15].

Au total, l'association cisplatine + paclitaxel est à privilégier.

Choix du sel de platine

Bien que le cisplatine soit généralement recommandé, le choix du sel de platine dépend de l'exposition préalable au cisplatine (le plus souvent lors de l'association à la radiothérapie externe lors du traitement par radiochimiothérapie [RCT]) :

- en cas d'exposition préalable au cisplatine, le standard est le carboplatine AUC5 qui a démontré sa non-infériorité par rapport

au cisplatine (HR = 0,99 ; IC 95 % : 0,79-1,25 ; $p = 0,032$) (niveau 1, grade B) [16]. L'association carboplatine topotécan n'est pas recommandée (accord d'experts) ;

- en l'absence d'exposition préalable, le standard est le cisplatine 50 mg/m². En effet, les patientes non antérieurement traitées par cisplatine ont une survie plus courte sous carboplatine dans un essai de phase III (13 vs 23,2 mois, HR = 1,57) (niveau 1, grade B) [16].

L'association au bévécizumab

En association avec la chimiothérapie de première ligne, le bévécizumab a montré dans une étude de phase 3 randomisée (GOG 240) une amélioration du taux de réponse (48 % vs 36 %, $p = 0,008$), un allongement de la survie sans progression (8,2 vs 5,9 mois, $p = 0,002$) et de la survie globale (17 vs 13,3 mois ; HR = 0,71 ; IC 95 % : 0,54-0,95 ; $p = 0,004$) [17]. Il n'y avait pas de différence d'efficacité selon qu'il y ait eu exposition préalable au platine ou non, ou qu'il s'agisse d'une maladie persistante ou d'une rechute en zone irradiée. Le bénéfice en survie sans progression était plus important chez les patientes ayant reçu cisplatine + paclitaxel que chez celles ayant reçu paclitaxel + topotécan (7,6 vs 5,7 mois, $p = 0,008$), sans différence significative de survie globale. Dans cette même étude, il a également été montré que l'ajout de bévécizumab n'altérait pas significativement la qualité de vie en dépit d'un surcroît de toxicité [18].

Il est donc recommandé d'ajouter le bévécizumab à la bichimiothérapie. Cependant, la prescription de bévécizumab doit être validée en RCP spécialisée en cas de localisation pelvienne, et la patiente doit être informée du risque accru de fistules. Le bévécizumab bénéficie d'une AMM en association à la chimiothérapie selon les modalités de l'étude GOG 240, et le générique est récemment remboursé en France dans cette association.

Recommandation pour les tumeurs n'exprimant pas PD-L1 (CPS < 1) ou en cas de contre-indication au pembrolizumab

Le traitement standard est une bichimiothérapie associant un sel de platine, le paclitaxel 175 mg/m²/3 h et le bévécizumab, en cycles de 21 jours, jusqu'à progression (mais à ajuster selon la toxicité) (niveau 1, grade A).

D'autres schémas sont possibles en option :

- cisplatine 50 mg/m² J2 + paclitaxel 135 mg/m²/24 h J1, en cycles de 21 jours ;
- cisplatine 50 mg/m² J1 + topotécan 0,75 mg/m² J1-3, en cycles de 21 jours ;
- paclitaxel 175 mg/m²/3 h J1 + topotécan 0,75 mg/m² J1-3 +/- bévécizumab, en cycles de 21 jours.

Cas des tumeurs exprimant PD-L1 (CPS ≥ 1)

Dans l'étude KEYNOTE-826 positive sur ses 2 critères principaux (survie sans progression et survie globale), le pembrolizumab en association à la chimiothérapie par platine avec ou sans bévécizumab a démontré, dans la population avec CPS ≥ 1, un bénéfice en survie sans progression comparativement à la chimiothérapie avec ou sans bévécizumab avec un HR à 0,62 (IC 95 % :

0,50-0,77 ; $p < 0,001$) (médianes de survie sans progression de 10,4 et 8,2 mois respectivement), et un bénéfice en survie globale avec un HR à 0,64 (IC 95 % : 0,50-0,81 ; $p < 0,001$), et un taux de survie à 2 ans de 53,0 et 41,7 % respectivement [19]. Les résultats dans la population en intention de traiter ou dans la population avec CPS \geq étaient similaires.

L'analyse en sous-groupe a montré un bénéfice plus important pour la survie sans progression chez les patientes ayant reçu le bévacizumab (HR = 0,61 ; IC 95 % : 0,47-0,79) que chez celles ne l'ayant pas reçu (HR = 0,74 ; IC 95 % : 0,54-1,01). Le bénéfice en survie globale était également plus prononcé pour les patients traités par le bévacizumab (HR = 0,63 ; IC 95 % : 0,47-0,87) que pour ceux non traités par bévacizumab (HR = 0,74 ; IC 95 % : 0,53-1,04). Il est donc recommandé d'associer le bévacizumab à la chimiothérapie + pembrolizumab (niveau 1, grade A). La durée du traitement était de 6 cycles de chimiothérapie et de 35 cycles de pembrolizumab. La durée de traitement par bévacizumab n'étant pas clairement définie, il est habituel de l'administrer jusqu'à progression ou toxicité.

Les événements indésirables dans l'étude KEYNOTE-826 étaient essentiellement liés à la chimiothérapie (anémie grade \geq 3 : 30,3 % ; neutropénie grade \geq 3 : 12,4 % ; diarrhée tous grades : 35,5 %, grade \geq 3 : 2,0 % ; asthénie tous grades, 20,5 % ; HTA grade \geq 3 : 9,4 %, en lien avec le bévacizumab).

Le pembrolizumab peut être prescrit dans le contexte d'un accès précoce, octroyé par la HAS le 21 septembre 2022 avec l'indication suivante : « traitement en association à une chimiothérapie avec ou sans bévacizumab des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS \geq 1 ».

Le traitement standard des patientes ayant une tumeur exprimant PD-L1 associe une polychimiothérapie d'induction par sel de platine (carboplatine AUC5 ou cisplatine 50 mg/m²), paclitaxel 175 mg/m²/3 h et pembrolizumab 200 mg +/- bévacizumab 15 mg/kg à J1 tous les 21 jours pour 6 cycles, suivie d'une maintenance par pembrolizumab (au moins 2 cycles en cas de réponse complète, au maximum 35 cycles) +/- bévacizumab tous les 21 jours (jusqu'à toxicité ou progression) (niveau 1, grade A).

Traitement de la rechute localisée ou de la poursuite évolutive

Récidive pelvienne isolée

La prise en charge est établie selon un accord d'experts en l'absence d'études de haut niveau de preuve. La stratégie thérapeutique globale, discutée en RCP, est toujours associée aux soins de support. En cas de RCT préalable, les possibilités chirurgicales locorégionales sont évaluées selon les conditions locales. Le bénéfice de la chimiothérapie en « pseudo-adjuvant » n'est pas démontré. En l'absence de radiothérapie préalable, il est recommandé de privilégier la RCT. Si aucun traitement local à visée curative n'est réalisable, il convient de discuter une association chimiothérapie +/- pembrolizumab +/- bévacizumab.

Métastases avec récidive pelvienne

Le traitement recommandé est une chimiothérapie première +/- pembrolizumab +/- bévacizumab (accord d'experts). Les possibilités de traitements localisés (lésion pelvienne et métastases si elles sont accessibles) doivent être discutées au cas par cas.

Traitement de la maladie d'emblée métastatique

En dehors du traitement systémique dont le choix dépend de l'expression de PD-L1 (voir sections 3.1 et 3.2), les possibilités de traitement local sont discutées au cas par cas. Les différentes options sont (accord d'experts) :

- une RCT (cisplatine hebdomadaire) pelvienne (et lombo-aortique au besoin) suivie d'une curiethérapie utéro-vaginale et irradiation du ou des sites oligométastatiques à visée de contrôle optimal, en cas de bonne réponse à la chimiothérapie ;
- une radiothérapie pelvienne ou utérine à visée symptomatique en cas de réponse insuffisante après 6 cycles avec poursuite du pembrolizumab mais suspension du bévacizumab (au moins 1 cycle avant RCT) puis poursuite +/- pembrolizumab +/- bévacizumab.

Traitement au-delà de la première ligne

Si la patiente n'a pas reçu d'immunothérapie en première ligne, on peut lui proposer si possible l'inclusion dans un essai thérapeutique d'immunothérapie. Le cemiplimab, anticorps anti-PD1 a montré une efficacité après platine et a reçu une autorisation de mise sur le marché européenne et vient d'obtenir un ASMR III autorisant le remboursement en France, ce qui devrait le rendre disponible rapidement dans l'indication : en monothérapie, en traitement de deuxième ligne du cancer du col de l'utérus récidivant ou métastatique et ayant une progression de la maladie pendant ou après une chimiothérapie à base de platine sans que celle-ci ait été associée au pembrolizumab et quelque soit le statut PDL-1 (niveau 1, grade A). Le cemiplimab a montré dans une étude de phase 3 randomisée un allongement de la survie globale (12,0 vs 8,5 mois ; HR = 0,69 ; IC 95 % : 0,56-0,84 ; $p < 0,001$) et de la survie sans progression (HR = 0,75 ; IC 95 % : 0,63-0,89 ; $p < 0,001$) comparativement à une chimiothérapie au choix de l'investigateur chez des patientes ayant un cancer du col de l'utérus en progression après une première ligne à base de platine [20]. Si la patiente a reçu une immunothérapie en première ligne, il n'y a pas de recommandation validée en deuxième ligne et au-delà. Différents schémas de chimiothérapie peuvent être envisagés mais les données ne reposent que sur des études de phase II, dont les résultats de survie sans progression et survie globale sont résumés dans le [tableau II](#) [21]. Les médianes de survie sans progression et de survie globale sont de l'ordre de 2,5 à 5 et de 6 à 9 mois respectivement. Les autres options thérapeutiques à discuter, toujours en RCP spécialisée, sont la chirurgie des métastases, la radiologie interventionnelle et l'irradiation stéréotaxique, dans une démarche globale associant les soins palliatifs. L'inclusion dans les essais cliniques doit toujours être favorisée et les soins de support restent fondamentaux (accord d'experts).

TABLEAU II

Survie sans progression et survie globale de différents schémas de chimiothérapie en 2^e ligne, d'après Valdivia et al. [21].

Chimiothérapie	Auteur, année	N	Taux de réponse (%)	Survie sans progression médiane (mois)	Survie globale médiane (mois)
Irinotécan	Verschraegen, 1997 [22]	42	21	5,5	6,4
Topotécan	Bookman, 2000 [23]	45	13	2,1	6,4
Topotécan	Muderspach, 2001 [24]	49	19	2,4	6,6
Gemcitabine	Schilder, 2005 [25]	22	5	2,1	6,5
Doxorubicine liposomale	Rose, 2006 [26]	27	11	3,2	8,9
Docétaxel	Garcia, 2007 [27]	23	9	3,8	7
Pémétréxed	Lorusso, 2010 [28]	43	15	3,1	8,8
Nab-paclitaxel	Alberts, 2012 [29]	35	29	5	9,4

Remerciements

Equamed pour la coordination scientifique et logistique.

Liens d'intérêts

A.-L. Gaillard, A. Ducassou, C. Dubot, F. Narducci, S. Demontoy déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts.

P. Pautier déclare des conflits d'intérêts pour versement d'honoraires de la part de AstraZeneca, MSD, PharmaMar et Esai ; pour avoir été invitée en qualité d'auditeur à des conférences (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge) par AstraZeneca, MSD, Novartis, Tesaro, PharmaMar, Amgen, GSK ; ainsi que pour des activités de conseil (advisory board) pour AstraZeneca, Roche, GenMab, MSD, PharmaMar, Onxeo.

C. Genestie déclare des liens d'intérêts pour avoir été invitée en qualité d'auditeur à des conférences (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge) par AstraZeneca, MSD et GSK.

L. Gladiéff déclare des liens d'intérêts pour versement d'honoraires de la part de AstraZeneca, MSD, PharmaMar, Roche, GSK et Esai ; pour avoir été invitée en qualité d'auditeur à des conférences (frais de déplacement et

d'hébergement pris en charge) par GSK, MSD, Roche, PharmaMar et Viatrix ; ainsi que pour des activités de conseil (advisory board) pour AstraZeneca, Clovis Oncology, GSK, MSD.

J.-E. Kurtz déclare des liens d'intérêts pour xxx par Astra-Zeneca, Chugai-Pharma, Clovis Oncology, Dragonfly Therapeutics, Eisai, GSK, Mersana, MSD, Roche, Pharmamar, Tesaro.

A. Lortholary déclare des liens d'intérêts pour xxx avec AstraZeneca, MSD, Novartis, Clovis.

T. de la Motte Rouge déclare des liens d'intérêts pour xxx par Roche, MSD, Clovis Oncology, GSK, AstraZeneca, Daichi, Gilead, Sanofi, Seagen.

C. Hennequin déclare des liens d'intérêts pour xxx par Amgen, Astellas, Bayer, Bouchara-Recordati, Ferring, Ipsen, Janssen, Lilly, Pfizer.

E. Rouleau déclare des liens d'intérêts pour xxx.

Cet article fait partie du supplément *Mise à jour 2023 des recommandations pour la pratique clinique Nice/Saint-Paul de-Vence des cancers gynécologiques* réalisé avec le soutien institutionnel de GSK, l'alliance MSD/AstraZeneca et l'alliance ESAI/MSD.

Références

- Defossez GLG-P, Uhry S, Grosclaude Z, Colonna P, Dantony M, Delafosse E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. 2019. www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Rapport-Volume-1-Tumeurs-solides-Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1990-et-2018-juillet-2019
- SEER. 2022. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html>
- Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet* 2021;155 Suppl 1(Suppl 1):28-44.
- Lee SI, Atri M. 2018 FIGO Staging System for Uterine Cervical Cancer: Enter Cross-sectional Imaging. *Radiology* 2019;292(1):15-24.
- Woo S, Atun R, Ward Z, Scott AM, Hricak H, Vargas HA. Diagnostic performance of conventional and advanced imaging modalities for assessing newly diagnosed cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2020;30(10):5560-77.
- Xiao M, Yan B, Li Y, Lu J, Qiang J. Diagnostic performance of MR imaging in evaluating prognostic factors in patients with cervical cancer: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2020;30(3):1405-18.
- Salib MY, Russell JHB, Stewart VR, Barwick TD, Rockall AG, Bharwani N, et al. 2018 FIGO Staging Classification for Cervical Cancer: Added Benefits of Imaging. *Radiographics* 2020;40(6):1807-22.
- Manganaro L, Lakhman Y, Bharwani N, Barwick TD, Rockall AG, Bharwani N, et al. Staging, recurrence and follow-up of uterine cervical cancer using MRI: Updated Guidelines of the European Society of Urogenital Radiology after revised FIGO staging 2018. *Eur Radiol* 2021;31(10):7802-16.
- Atri M, Zhang Z, Dehdasht F, Marques H, Koh WJ, Moore K, et al. Utility of PET-CT to evaluate retroperitoneal lymph node metastasis in advanced cervical cancer: Results of ACRIN6671/GOG0233 trial. *Gynecol Oncol* 2016;142(3):413-9.
- Luo Q, Luo L, Tang L. A Network Meta-Analysis on the Diagnostic Value of Different Imaging Methods for Lymph Node Metastases in Patients With Cervical Cancer. *Technol Cancer Res Treat* 2018;17:1533034617742311.
- Kulangara K, Zhang N, Corigliano E, Guerrero L, Waldroup S, Jaiswal D, et al. Clinical Utility of the Combined Positive Score for Programmed Death Ligand-1 Expression and the Approval of Pembrolizumab for Treatment of Gastric Cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2019;143(3):330-7.

- [12] Long HJ 3rd, Bundy BN, Grendys EC Jr, Sorosky J, Miller DS, Eaton AL, et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005;23(21):4626-33.
- [13] Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, Boardman CH, Benda J, Cella D, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009;27(28):4649-55.
- [14] McQuellon RP, Thaler HT, Cella D, Moore DH. Quality of life (QOL) outcomes from a randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus paclitaxel in advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006;101(2):296-304.
- [15] Scatchard K, Forrest JL, Flubacher M, Cornes P, Williams C. Chemotherapy for metastatic and recurrent cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10(10):CD006469.
- [16] Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, Nakanishi T, Nishimura S, Ushijima K, et al. Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. *J Clin Oncol* 2015;33(19):2129-35.
- [17] Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, Ramondetta LM, Landrum LM, Oaknin A, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 2014;370(8):734-43.
- [18] Penson RT, Huang HQ, Wenzel LB, Long HJ 3rd, Ramondetta LM, Landrum LM, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: patient-reported outcomes of a randomised, phase 3 trial (NRG Oncology-Gynecologic Oncology Group protocol 240). *Lancet Oncol* 2015;16(3):301-11.
- [19] Colombo N, Dubot C, Lorusso D, Hasegawa K, Shapira-Frommer R, Tewari KS, et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2021;385(20):1856-67.
- [20] Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, Kim HS, Kim YM, Lisyanskaya A, et al. Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2022;386(6):544-55.
- [21] Valdivia AG-B JF, García-Durán C, Oaknin A. Treatment strategies in cervical cancer: treatment of advanced disease. *J Cancer Metastasis Treat* 2022;8:35.
- [22] Verschraegen CF, Levy T, Kudelka AP, Steger M, Kaplan AL, Kieback D, et al. Phase II study of irinotecan in prior chemotherapy-treated squamous cell carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 1997;15(2):625-31.
- [23] Bookman MA, Blessing JA, Hanjani P, Herzog TJ, Andersen WA. Topotecan in squamous cell carcinoma of the cervix: A Phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2000;77(3):446-9.
- [24] Muderspach LI, Blessing JA, Levenback C, Moore JL Jr. A Phase II study of topotecan in patients with squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2001;81(2):213-5.
- [25] Schilder RJ, Blessing J, Cohn DE. Evaluation of gemcitabine in previously treated patients with non-squamous cell carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2005;96(1):103-7.
- [26] Rose PG, Blessing JA, Lele S, Abulafia O. Evaluation of pegylated liposomal doxorubicin (Doxil) as second-line chemotherapy of squamous cell carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2006;102(2):210-3.
- [27] Garcia AA, Blessing JA, Vaccarello L, Roman LD. Phase II clinical trial of docetaxel in refractory squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *Am J Clin Oncol* 2007;30(4):428-31.
- [28] Lorusso D, Ferrandina G, Pignata S, Ludovisi M, Viganò R, Scalone S, et al. Evaluation of pemetrexed (Alimta, LY231514) as second-line chemotherapy in persistent or recurrent carcinoma of the cervix: the CERVIX 1 study of the MITO (Multicentre Italian Trials in Ovarian Cancer and Gynecologic Malignancies) Group. *Ann Oncol* 2010;21(1):61-6.
- [29] Alberts DS, Blessing JA, Landrum LM, Warshal DP, Martin LP, Rose SL, et al. Phase II trial of nab-paclitaxel in the treatment of recurrent or persistent advanced cervix cancer: A gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2012;127(3):451-5.

Prise en charge des carcinomes ovariens de haut grade séreux et/ou endométrioïdes de stades avancés (III-IV) et testing HRD-BRCA en 2023 : actualisation selon les données publiées et/ou présentées en 2022

Frédéric Selle^{1,2}, Florence Joly^{2,3}, Laurence Gladieff^{2,4}, Karine Prulhière^{2,5}, Alexandra Leary^{2,6}, Elsa Kalbacher^{2,7}, Etienne Rouleau⁸, Isabelle Ray-Coquard^{2,9}

1. Service d'oncologie médicale, groupe hospitalier Diaconesses Croix Saint-Simon, 75020 Paris, France
2. Groupe d'investigateurs nationaux pour les études des cancers de l'ovaire, 8 rue Lamennais, 75008 Paris, France
3. Département d'oncologie médicale, centre François-Baclesse, 14000 Caen, France
4. Département d'oncologie médicale, IUCT-Oncopole, 1 avenue Irène-Joliot-Curie IUCT, 31059 Toulouse cedex 9, France
5. Service d'oncologie, Polyclinique de Courlancy, Reims, France
6. Service d'oncologie médicale, Gustave-Roussy, Villejuif, France
7. Département d'oncologie médicale, institut Gustave-Roussy, France
8. Laboratoire de génétique moléculaire, CLCC institut Gustave-Roussy, 94805 Villejuif, France
9. Département d'oncologie médicale, centre Léon-Bérard, université Claude-Bernard, Lyon 1, 69008 Lyon, France

Correspondance :

Frédéric Selle, Service d'oncologie médicale, groupe hospitalier Diaconesses Croix Saint-Simon, 75020 Paris, France.
FSelle@hopital-dcss.org

Mots clés

Analyse moléculaire
Cancer ovaire
haut grade avancé
Inhibiteurs de PARP
Score d'instabilité génomique
Statut BRCA

Résumé

Les carcinomes ovariens doivent à l'heure actuelle faire l'objet d'une analyse moléculaire systématique afin d'évaluer le statut des gènes *BRCA1* et *BRCA2* ainsi que le score d'instabilité génomique. Plusieurs types de test sont disponibles. Sur le plan clinique, de nouvelles données d'études de phase III ont été présentées au cours de l'année 2022 ce qui confirme la place des inhibiteurs de PARP dans la prise en charge médicale de 1^{re} ligne des cancers ovariens séreux de haut grade. Un nouvel algorithme, intégrant tous ces éléments nouveaux, est proposé pour le choix du traitement de 1^{re} ligne.

Keywords

BRCA status
High grade advanced
ovarian cancer
Genomic instability
score
Molecular analysis
PARP inhibitors

■ Summary

Management of high grade, serous and/or endometrioid, advanced (stages III-IV) ovarian carcinomas and HRD-BRCA testing in 2023: update according to data published/presented in 2022

Molecular analysis of ovarian carcinomas must be now systematically performed to determine BRCA1 and BRCA2 status as well as genomic instability score. Several types of tests are available. From a clinical perspective, new data from phase III clinical trials presented in 2022 confirm the key role of PARP inhibitors in first-line medical treatment of high-grade serous ovarian cancers. A new algorithm that includes all new evidence is proposed for selection of first-line therapy.

Ces recommandations ont été présentées initialement au 21^e Cours francophone supérieur sur les cancers du sein et les cancers gynécologiques, à Cannes le 14 janvier 2023. Avant de prescrire, il est recommandé de consulter la place dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr.

L'année 2022 a été celle de la confirmation de la stratégie d'analyse moléculaire systématique pour les carcinomes ovariens de haut grade et de l'arrivée de nouveaux tests équivalents au test MyChoice[®] de Myriad. L'analyse moléculaire doit comprendre à la fois un panel de gènes ciblant au minimum les gènes *BRCA1* et *BRCA2* et des données pangénomiques donnant une information sur l'instabilité génomique. L'analyse des autres gènes de la voie de la recombinaison homologue n'est pour l'instant pas justifiée pour la prise en charge thérapeutique, mais le reste pour la prise en charge familiale [1].

L'évaluation de l'instabilité génomique (GI) s'exprime sous forme d'un score spécifique (GI score ou GIS) et validé pour chaque approche. Pour le score Myriad MyChoice[®], le seuil est déterminé à 42. En dessous de ce score, on considère que la tumeur n'est pas instable (instabilité génomique négative ou basse) et que son système de réparation des cassures homologues est fonctionnel (*Homologous Recombination Proficient* : HRP). Au-dessus de ce score, on considère que la tumeur est instable (instabilité génomique positive ou élevée) et que son système de réparation des cassures homologues est non fonctionnel (*Homologous Recombination Deficient* : HRD).

Plusieurs approches techniques et algorithmiques pour déterminer l'instabilité génomique (GIS) sont maintenant disponibles. Sur le plan technique, les approches peuvent se baser sur un panel de gènes, sur une approche SNP-array ou sur un *Shallow Whole Genome* (SWGS). Les approches académiques et commerciales ont des niveaux de validation comparables au niveau technique et clinique pour ceux qui ont bénéficié des échantillons de la cohorte ENGOT-PAOLA-1 (accord d'expert). Les échantillons peuvent être techniqués directement dans le laboratoire qui utilise les réactifs et effectue le séquençage ou envoyés à des laboratoires centraux (Myriad Genetics). L'accès à l'algorithme peut aussi être centralisé pour le calcul du GIS. Le premier test non Myriad ayant bénéficié de cette validation clinique a été un panel de gènes développé à l'université de Leuven ([tableau 1](#)) [2].

Les présentations et/ou publications faites durant cette année 2022 ont permis de confirmer l'importante avancée thérapeutique que constitue l'arrivée des inhibiteurs de PARP (iPARP) dans la prise en charge médicale de 1^{re} ligne des cancers ovariens séreux de haut grade (COHSG).

Les résultats de l'étude PRIME (essai de phase III randomisé, en double aveugle, évaluant la maintenance par niraparib en monothérapie vs placebo pour les patientes nouvellement diagnostiquées avec un COHSG en réponse à une première ligne de chimiothérapie à base de platine), réalisée dans une population de patientes chinoises exclusivement, ont été présentés à la SGO 2022 [3]. Cette étude a démontré que le niraparib administré à dose individualisée améliorerait de façon statistiquement et cliniquement significative la survie sans progression (SSP) par rapport au placebo, quel que soit le statut des biomarqueurs (test HR réalisé par BGI Genomics, Shenzhen, China) et de la maladie résiduelle. Les médianes de SSP ont été respectivement dans les bras niraparib et placebo de 24,8 vs 8,3 mois (HR = 0,45 ; $p < 0,001$) dans la population en intention de traitement (ITT), non atteinte vs 11,0 mois (HR = 0,48, $p < 0,001$) dans le sous-groupe HRD, non atteinte vs 10,8 mois (HR = 0,40 ; $p < 0,001$) chez les patientes ayant une mutation germinale d'un gène *BRCA* (gBRCAmut), et de 19,3 vs 8,3 mois (HR = 0,48 ; $p < 0,001$) chez les patientes non gBRCAmut.

Une actualisation des résultats de l'étude PRIMA (essai de phase III randomisé en double aveugle comparant le niraparib en monothérapie pendant 3 ans à un placebo en maintenance de 1^{re} ligne, quel que soit le statut mutationnel) a été présentée à l'ESMO 2022, portant notamment sur les résultats de SSP à long terme avec un recul médian de 3,5 ans [4]. Le bénéfice net a été confirmé et maintenu dans la population HRD. Le bénéfice du traitement était maximal chez les patientes atteintes de tumeurs avec une mutation *BRCA* (HR = 0,45 ; IC 95 % : 0,32-0,64). En revanche, chez les patientes HRP, les courbes se rejoignent, avec cependant une différence qui reste statistiquement significative (HR = 0,65 ; IC 95 % : 0,49-0,87) [4]. Les données de survie globale (SG) sont encore immatures. Le niraparib a obtenu une AMM avec remboursement en octobre 2021 sur la base de cette étude, quel que soit le statut mutationnel et quel que soit le résultat du test HRD.

TABLEAU 1
Approches pour la recherche d'instabilité génomique.

Approche	Approche	Disponibilité	Commercial/ Académique	Comparaison clinique	Utilisation
swGS V2	swGS Algorithme	France <i>via</i> Curie	Académique	Cohorte ENGOT-PAOLA-1	Favorable
GIScar	Panel de gènes Algorithme	France <i>via</i> centre Baclesse	Académique	Cohorte ENGOT-PAOLA1	Favorable [10]
SOPHiA DDM HRD Solution	swGS Panel de gènes Algorithme	France	Commercial	Cohorte ENGOT-PAOLA1	Favorable [11]
Thermo Fisher OncoScan	SNP-array Algorithme	France	Commercial	Cohorte ENGOT-PAOLA1	Favorable [12]
Myriad MyChoice	Panel de gènes Algorithme	États-Unis Dijon	Commercial	Cohorte ENGOT-PAOLA1	Favorable
SeqOne	swGS Panel de gènes Algorithme	France	Commercial	Cohorte ENGOT-PAOLA1	Favorable
Illumina TSO500 + HRD	Panel de gènes Algorithme	France	Commercial	Pas d'évaluation	En cours
AmoyDx HRD Focus	Panel de gènes Algorithme	France	Commercial	Pas d'évaluation	En cours

Les données de SG de l'essai SOLO-1 (étude de phase III randomisée en double aveugle comparant olaparib monothérapie pendant 2 ans et placebo en maintenance de 1^{re} ligne chez des patientes avec mutation délétère *BRCA*) ont été présentées en session orale à l'ESMO 2022 et publiées immédiatement [5]. On rappelle que l'olaparib a obtenu une AMM en 2018, dans l'indication correspondant aux critères d'inclusion de cette étude, au vu des résultats d'efficacité [6]. L'objectif principal de l'étude a été très largement atteint avec une médiane de SSP de 56 mois dans le bras olaparib vs 13,8 mois dans le bras placebo (HR = 0,33 ; IC 95 % : 0,25-0,45 ; $p < 0,0001$) [7]. Les résultats de SG, critère secondaire de l'étude, sont cliniquement impressionnants bien que non statistiquement significatifs (borne de significativité à 0,0001) [5]. En effet, après un suivi de plus de 7 ans, la médiane de SG n'est pas atteinte dans le bras olaparib et elle est de 75,5 mois dans le bras placebo (HR = 0,55 ; IC 95 % : 0,40-0,76 ; $p = 0,0004$), alors que presque la moitié des patientes du bras placebo ont reçu ultérieurement un iPARP. Les taux de survie à 7 ans sont respectivement de 77 et 46,5 %. Les données de tolérance sont plutôt rassurantes, sans augmentation du taux de myélodysplasie (1,5 %) avec un suivi plus long [5]. L'aplatissement au fil du temps de la courbe de SG de l'olaparib laisse espérer de très longues réponses, et aussi de possibles guérisons.

Enfin, les données de SG et les données actualisées de SSP de l'étude PAOLA-1 (avec un recul de 5 ans) ont été également présentées en session orale à l'ESMO 2022 [8]. Il s'agit d'une étude de phase III randomisée en double aveugle, ayant évalué chez des patientes en réponse complète ou partielle après

la séquence chirurgie et chimiothérapie une maintenance par bévaccizumab seul (bras contrôle) ou associé à l'olaparib pendant 2 ans. Une amélioration significative de la SSP avait déjà été rapportée dans la population des patientes HRD (Myriad MyChoice[®] HRD Plus assay) avec mutation délétère *BRCA* ou non, mais avec un GIS élevé (≥ 42) [9]. En revanche, il n'y avait pas d'amélioration de la SSP pour la combinaison comparativement au bévaccizumab seul dans la population de patientes HRP. Sur la base de ces résultats, une AMM a été obtenue uniquement dans la population HRD, définie par une mutation d'un gène *BRCA* et/ou une instabilité génomique. L'analyse actualisée de la SSP pour les patientes HRD a confirmé le bénéfice observé initialement, avec une SSP médiane de 46,8 mois pour la combinaison olaparib + bévaccizumab vs 17,6 mois pour le bras bévaccizumab seul (HR = 0,41 ; IC 95 % : 0,32-0,54) [8]. On constate que l'incidence des leucémies, myélodysplasies et nouveaux cancers est similaire dans les 2 bras. Compte tenu du bénéfice en SG dans cette population HRD en dépit du nombre important de patientes du bras placebo + bévaccizumab ayant reçu un iPARP dans les lignes ultérieures, la combinaison olaparib + bévaccizumab doit être considérée comme un traitement standard des cancers de l'ovaire de stade avancé en 1^{re} ligne. Parmi les questions non résolues dans cette population HRD reste notamment celle de l'intérêt de cette combinaison vs un iPARP en monothérapie en présence d'une mutation délétère *BRCA*.

En conclusion, toutes les données présentées confirment l'efficacité majeure des iPARP dans la population des patientes HRD. En conséquence, une analyse *BRCA* et HRD doit être

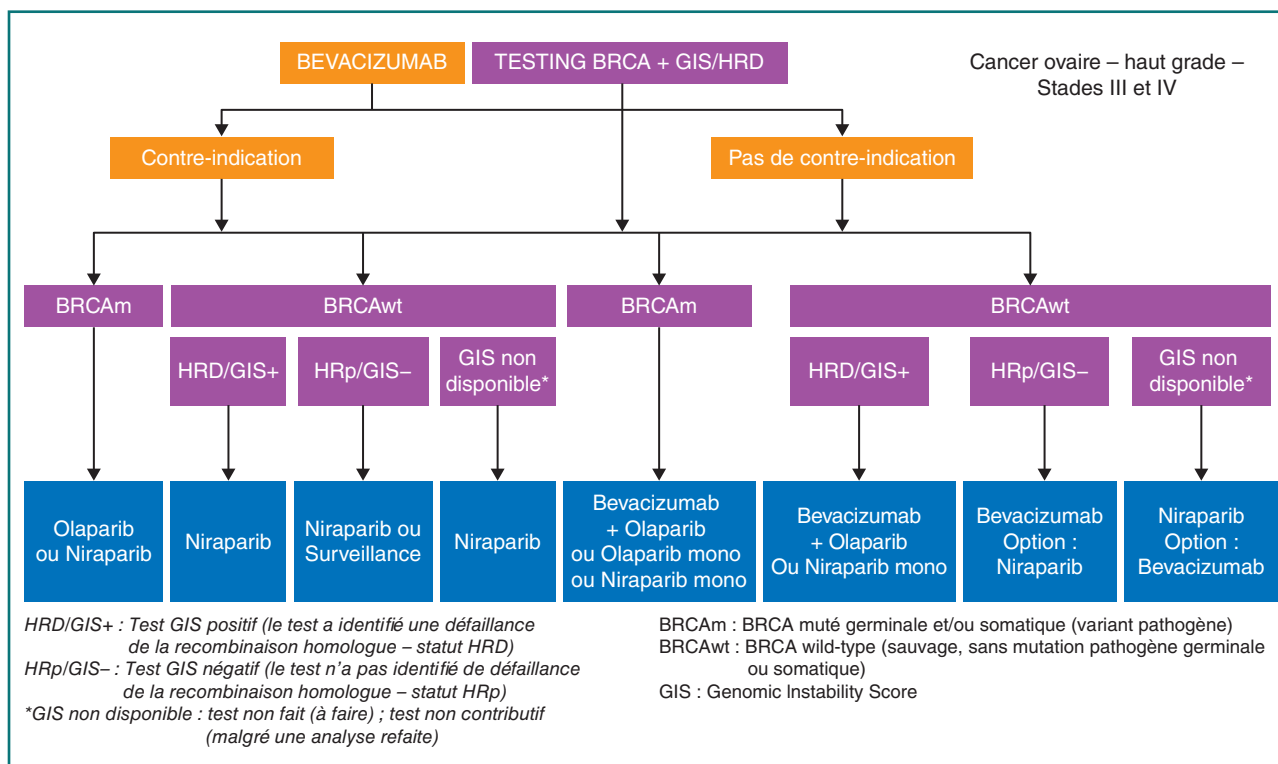


FIGURE 1
Algorithme de choix thérapeutique, cancer de l'ovaire avancé 1^{re} ligne.

systématiquement proposée en pratique clinique, avec actuellement six tests HRD validés et disponibles sur nos plateformes de biologie moléculaire. Si ces données ne sont pas disponibles, le traitement proposé aux patientes ne sera pas optimal. Ces résultats ont établi, et l'on s'en félicite, l'existence de plusieurs options thérapeutiques, et laissent aussi espérer plus de guérisons. Ainsi, dans le raisonnement du meilleur choix de traitement, nous devons tenir compte de la chirurgie (première ou d'intervalle avec la notion de résidu ou non), du bévacizumab et du testing *BRCA* et HRD. Nous proposons ici un algorithme de choix du traitement de 1^{re} ligne des cancers de l'ovaire de haut grade et de stades III-IV établi selon l'état des connaissances en ce début d'année 2023 (figure 1).

Remerciements

Equamed pour la coordination scientifique et logistique.

Liens d'intérêts

K. Prulhière déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.
 F. Selle déclare des liens d'intérêts pour versement d'honoraires de la part de AstraZeneca, MSD, Clovis Oncology, Sandoz, GSK/Tesaro ; pour avoir été invité en qualité d'auditeur à des conférences (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge) par GSK/Tesaro, MSD, Roche, AstraZeneca ; pour sa participation au speaker's bureau d'AstraZeneca, MSD et GSK/

Tesaor ; ainsi que pour des activités de conseil pour AstraZeneca, MSD et GSK/Tesaro.

L. Gladiéff déclare des liens d'intérêts pour versement d'honoraires de la part de AstraZeneca, MSD, PharmaMar, Roche, GSK et Esai ; pour avoir été invitée en qualité d'auditeur à des conférences (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge) par GSK, MSD, Roche, PharmaMar et Viatrix ; ainsi que pour des activités de conseil (advisory board) pour AstraZeneca, Clovis Oncology, GSK, MSD.

F. Joly déclare des liens d'intérêts pour des activités de consulting pour BMS, ESAI, Seagen, Pfizer, AstraZeneca, GSK, MSD, Amgen, Astellas, Janssen, Ipsen, 3A, Bayer ainsi que pour avoir été invitée en qualité d'auditeur à des conférences (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge) par MSD, GSK, ESAI, Janssen.

E. Kalbacher déclare des liens d'intérêts pour xxx avec AstraZeneca, Roche, Sanofi, Tesaro, GSK.

I. Ray-Coquard déclare des liens d'intérêts pour des activités de consulting pour Abbvie, Agenus, Advaxis, BMS, ESAI, Daichi, PharmaMar, Genmab, Pfizer, AstraZeneca, Roche/Genentech, GSK, MSD, Deciphera, Mersana, Merck Sereno, Novartis, Amgen, Tesaro and Clovis ; pour des honoraires perçus de la part de Agenus, Blueprint, BMS, PharmaMar, Genmab, Pfizer, AstraZeneca, Roche, GSK, MSD, Deciphera, Mersana, Merck Sereno, Novartis ; pour des financements de recherche de la part de MSD, Roche et BMS et pour avoir été invitée en qualité d'auditeur à des conférences (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge) par Roche, MSD, AstraZeneca et GSK.

A. Leary déclare des liens d'intérêts pour xxx.

E. Rouleau déclare des liens d'intérêts pour xxx.

Cet article fait partie du supplément *Mise à jour 2023 des recommandations pour la pratique clinique Nice/Saint-Paul de-Vence des cancers gynécologiques* réalisé avec le soutien institutionnel de GSK, l'alliance MSD/AstraZeneca et l'alliance ESAI/MSD.

Références

- [1] Vergote I, Gonzalez-Martin A, Ray-Coquard I, Harter P, Colombo N, Pujol P, et al. European experts consensus: BRCA/homologous recombination deficiency testing in first-line ovarian cancer. *Ann Oncol* 2022;33:276-87.
- [2] Loverix L, Vergote I, Busschaert P, Vanderstichelle A, Boeckx B, Venken T, et al. Predictive value of the Leuven HRD test compared with Myriad myChoice PLUS on 468 ovarian cancer samples from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial (LBA 6). *Gynecol Oncol* 2022;166(Suppl 1):S51-S2.
- [3] Li N, Zhu J, Yin R, Wang J, Pan L, Kong B, et al. Efficacy and safety of niraparib as maintenance treatment in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer using an individualized starting dose (PRIME Study): A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (LBA 5). *Gynecol Oncology* 2022;166(Suppl 1):S50-S1.
- [4] González Martín AJ, Vergote BI, Graybill W, Mirza MR, McCormick C, et al. PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 Study: Updated Long-term PFS and Safety. *Ann Oncol* 2022;33(Suppl 7):S789
- [5] DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, et al. Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial. *J Clin Oncol* 2022;41(3):609-17;Jco2201549.
- [6] Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2018;379(26):2495-505.
- [7] Banerjee SM, Colombo K, Scambia N, Kim G, Oaknin B, Friedlander A, et al. Maintenance olaparib for patients (pts) with newly diagnosed, advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA mutation (BRCAm): 5-year (y) follow-up (f/u) from SOLO1. *Ann Oncol* 2020;31(Suppl 4):S551-89.
- [8] Ray-Coquard IL A, Pignata S, Cropet C, Gonzalez Martin A, Bogner G, Yoshida H, et al. Final overall survival (OS) results from the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial evaluating maintenance olaparib (ola) plus bevacizumab (bev) in patients (pts) with newly diagnosed advanced ovarian cancer (AOC). *Annals of Oncology* 2022;33(Suppl 7):S808-69.
- [9] Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019;381(25):2416-28.
- [10] Ovejero-Sánchez M, González-Sarmiento R, Herrero AB. DNA Damage Response Alterations in Ovarian Cancer: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Opportunities. *Cancers (Basel)* 2023;15(2):448.
- [11] Andre G, Coletta T, Pozzorini C, et al. A deep learning approach for improved detection of homologous recombination deficiency from shallow genomic profiles. *bioRxiv* 2022:2022.07.06.498851.
- [12] Christinat Y, Ho L, Clément S, et al. Normalized LST is an efficient biomarker for homologous recombination deficiency and Olaparib response in ovarian carcinoma. *medRxiv* 2022:2022.08.22.22278669.

Recommandations pour la pratique clinique Nice/Saint-Paul-de-Vence 2022-2023 : prise en charge du cancer de l'endomètre localisé

Alejandra Martinez^{1,2}, Cyrus Chargari³, Elsa Kalbacher⁴, Anne-Lise Gaillard⁵, Alexandra Leary⁶, Martin Koskas⁷,
Nicolas Chopin⁸, Anne-Agathe Serre⁹, Anne-Claire Hardy-Bessard¹⁰, Chérif Akladios¹¹, Fabrice Lecuru¹²

1. Département de chirurgie oncologique, institut Claudius-Regaud, institut universitaire du cancer Toulouse Oncopole, France
2. Centre de recherche en cancérologie de Toulouse, UMR 1037 INSERM, France
3. Département d'oncologie-radiothérapie, hôpital de la Pitié Salpêtrière, France
4. Département d'oncologie médicale, hôpital de Besançon, France
5. Département de radiologie, institut Bergonié, France
6. Département d'oncologie médicale, institut Gustave-Roussy, France
7. Département de gynécologie-obstétrique, hôpital Bichat, France
8. Département de gynécologie-obstétrique, centre Léon-Bérard, France
9. Département de radiothérapie, centre Léon-Bérard, France
10. Oncologie médicale, hôpital privé des Côtes-d'Armor, Plérin, France
11. Département de gynécologie-obstétrique, hôpitaux universitaires de Strasbourg, France
12. Département de chirurgie, institut Curie, France

Correspondance :

Alejandra Martinez, Institut universitaire du cancer de Toulouse, Oncopole,
1, avenue Joliot-Curie, 31100 Toulouse, France.
martinez.alejandra@iuct-oncopole.fr

Mots clés

Chimiothérapie
adjuvante
Chirurgie
Ganglion sentinelle
Radiothérapie
Voie mini-invasive

■ Résumé

Le cancer de l'endomètre est le cancer gynécologique le plus fréquent dans les pays développés et son incidence augmente. La nouvelle classification moléculaire permet de déterminer le risque de récurrence et de moduler la prise en charge thérapeutique. La chirurgie reste la pierre angulaire du traitement. La voie d'abord mini-invasive doit être privilégiée pour les stades I/II. Le geste opératoire repose sur l'hystérectomie avec annexectomie bilatérale, le ganglion sentinelle (GS) y compris pour les formes à haut risque et l'omentectomie pour les formes non endométrioïdes (à exception des tumeurs à cellules claires). Une préservation de la fertilité peut être proposée pour les tumeurs de bas grade de stade IA sans envahissement myométrial. Pour les stades III/IV, une adénectomie sélective sans lymphadénectomie complète est indiquée. En cas de carcinose péritonéale, une chirurgie de cytoréduction première est recommandée si la résection peut être complète. Les traitements adjuvants ne sont pas indiqués dans les tumeurs à bas risque. Pour les tumeurs à risque intermédiaire, une curiethérapie est indiquée. Pour les tumeurs à risque intermédiaire-haut, une curiethérapie ou une radiothérapie externe sont indiquées en fonction des facteurs pronostiques (stade II, embolies) ; la chimiothérapie adjuvante peut se discuter au cas par cas en fonction des facteurs de risque. Pour les tumeurs à risque haut, une chimiothérapie et une radiothérapie externe sont recommandées, de façon concomitante ou selon un schéma séquentiel.

Keywords

Adjuvant
chemotherapy
Minimally invasive
approach
Radiotherapy
Surgery
Sentinel lymph node

Summary**Recommendations for clinical practice, Nice/Saint-Paul-de-Vence 2022-2023: Management of localized endometrial cancer**

Endometrial cancer is the most frequent gynecological cancers in industrialized countries and its incidence increases. The new molecular classification allows determination of the risk of recurrence and helps orienting therapeutic management. Surgery remains the cornerstone of treatment. Minimally invasive approach must be preferred for stages I and II. Surgery includes hysterectomy with bilateral adnexectomy, sentinel lymph node biopsy even in high risk diseases and omentectomy for non-endometrioid tumors (except in case of clear cells tumors). Fertility preservation can be proposed in low grade, stage I tumors without myometrial involvement. In stage III/IV disease, lymph node debulking without total lymphadenectomy is indicated. In case of peritoneal carcinomatosis, first-line cytoreductive surgery is recommended if complete resection can be achieved. Adjuvant therapy is not recommended in low risk tumors. In intermediate risk tumors, curietherapy is indicated. In tumors with high-intermediate risk, curietherapy and external radiotherapy are indicated according to prognostic factors (stage II, lymphovascular invasion); adjuvant chemotherapy can be considered on a case-by-case basis. In high risk tumors, chemotherapy and external radiotherapy are recommended using a concomitant or sequential approach.

Ces recommandations ont été présentées initialement au 21^e Cours francophone supérieur sur les cancers du sein & les cancers gynécologiques, à Cannes le 14 janvier 2023. Avant de prescrire, il est recommandé de consulter la place dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr.

Introduction

Le cancer de l'endomètre est le cancer le plus fréquent de l'appareil reproducteur féminin et le quatrième cancer en termes d'incidence chez la femme en France [1]. Le taux d'incidence est en augmentation, en lien avec l'obésité, le diabète et le vieillissement de la population.

La prise en charge des cancers de l'endomètre a évolué grâce à l'intégration des données moléculaires dans la stratégie thérapeutique. Faisant suite aux résultats de l'étude PROMISE, l'ESGO/ESTRO/ESP a publié en 2021 une nouvelle classification permettant d'intégrer la classification moléculaire dans la définition des groupes selon le risque de récurrence : bas risque, risque intermédiaire, risque intermédiaire-haut, haut risque. Cette nouvelle classification détermine l'approche thérapeutique des traitements adjuvants (postchirurgicaux), marquée par une intensification thérapeutique pour les tumeurs p53 mutées et une désescalade pour les tumeurs *POLE* mutées. Les nouveautés de la prise en charge chirurgicale concernent surtout la stadification ganglionnaire avec la réalisation de la technique du GS comme alternative à la dissection des ganglions lymphatiques pour les stades localisés.

Diagnostic et bilan d'extension par imagerie

L'évaluation précise de l'étendue du cancer et la détection de la maladie résiduelle postopératoire chez les patientes à haut risque

sont fondamentales, d'une part pour déterminer le traitement adjuvant le plus approprié, mais aussi pour établir le pronostic de la maladie et la surveillance ultérieure. En préopératoire, cette évaluation repose sur la stadification de la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (FIGO), révisée en 2009, qui place l'imagerie au cœur du bilan initial (niveau 1, grade A) [2].

Évaluation locale

L'IRM est l'examen d'imagerie le plus performant pour l'étude anatomique du bassin. Elle permet l'évaluation de la profondeur de l'envahissement myométrial et du stroma cervical avec une précision estimée à 83 % [3]. En cas de contre-indication à l'IRM, l'échographie pelvienne est l'examen de seconde intention. Cet examen a une précision pour l'envahissement myométrial supérieure à 80 %, mais la précision est limitée chez les patientes présentant une adénomyomatose interne, des léiomyomes ou un utérus volumineux. L'échographie est opérateur-dépendante, avec une variabilité interobservatrice modérée et ne permet pas une évaluation ganglionnaire précise (niveau 2, grade B) [3].

Afin d'obtenir les meilleures performances diagnostiques de l'IRM, les patientes doivent se présenter à jeun depuis 4 à 6 heures, et un agent antipéristaltique tel que le glucagon peut être administré par voie sous-cutanée (SC), intramusculaire (IM), voire intraveineuse (IV) (sous réserve de l'absence de contre-indication). La vessie doit être en semi-réplétion permettant une position idéale de l'utérus et une meilleure qualité des images en diminuant les artéfacts (avis d'experts) [4].

Le protocole standard, réalisé sur une machine 1,5 Tesla au minimum, permet une étude de l'abdomen et du pelvis, du hile rénal jusqu'à la symphyse pubienne. Pour l'analyse du pelvis, l'examen doit comporter au minimum deux séquences en pondération T2, dont une séquence sagittale et une séquence axiale oblique perpendiculaire au corps utérin, puis une séquence pondérée

en diffusion avec au minimum deux valeurs de b ($= 0/50$ et un $b > 800$ s/mm²), et une séquence T1 avec et sans saturation du signal de la graisse ou séquence DIXON. L'acquisition d'une séquence 3DT1 avec saturation du signal de la graisse (ou DIXON) est recommandée 2 minutes 30 après l'injection IV de chélate de gadolinium. Enfin, l'étude abdominale, permettant l'évaluation des adénopathies lombo-aortiques, comporte une séquence T2 ou T1 du hile rénal jusqu'à la symphyse pubienne. La Société européenne d'imagerie urogénitale propose une séquence axiale diffusion sur l'abdomen pour l'évaluation des tumeurs non endométrioïdes ou des carcinomes endométrioïdes de grade III (avis experts) [4].

Lors du bilan initial, les points clés du compte rendu sont l'épaisseur de l'endomètre, les dimensions de la tumeur, le pourcentage d'envahissement du myomètre, l'existence ou non d'un envahissement du stroma cervical, une éventuelle extension aux annexes, à la séreuse utérine, au vagin, aux paramètres, ainsi que l'existence d'une urétérohydronéphrose, et d'une atteinte de la muqueuse de la vessie ou du rectum. Il est également recommandé de préciser la présence ou non d'une atteinte ganglionnaire pelvienne ou lombo-aortique. La disposition modale ou l'existence d'une variante anatomique de la veine rénale gauche est à signaler au chirurgien [2].

Évaluation ganglionnaire et recherche de métastases à distance

Le bilan d'extension est indiqué si la tumeur est classée FIGO \geq IB ou en cas de tumeur à haut risque (grade 3, tumeur non endométrioïde) (accord d'experts) et peut comporter un TEP-scanner ou un scanner thoraco-abdomino-pelvien [2]. Dans l'ensemble, le TEP-scanner est l'examen présentant les meilleures performances diagnostiques pour la détection de métastases ganglionnaires et à distance. En effet, deux méta-analyses et une étude prospective multicentrique ont estimé la sensibilité du TEP-scanner pour la recherche de métastases ganglionnaires pelviennes et lombo-aortiques entre 63 et 72 % avec une spécificité entre 88 et 95 % [5-7]. La sensibilité du scanner était estimée entre 48 et 50 % avec une spécificité entre 89 et 93 % [5,8] et l'IRM aurait une sensibilité estimée entre 63 et 72 % et une spécificité entre 95 et 97 % (niveau 1, grade A) [8,9].

En cas de suspicion d'atteinte vésicale ou digestive, une cystoscopie et/ou une endoscopie sont réalisées.

Chirurgie des stades I et II

Principes généraux

Voie d'abord et geste chirurgical

Deux études randomisées ne montrent pas de différence de survie entre l'abord par voie mini-invasive et l'abord par laparotomie pour les stades I/II. La voie mini-invasive est associée à une diminution des complications postopératoires et à une meilleure qualité de vie (études LAP2 et LACE) (niveau 1, grade A) [10,11]. Plusieurs études rétrospectives, prospectives et 3 études randomisées ont évalué la place du robot en

comparaison à la laparoscopie [12-15]. Même si le risque de conversion en laparotomie est inférieur par voie robot-assistée dans certaines études chez les patientes obèses, il n'y a pas de bénéfice démontré de la chirurgie robotique au niveau du risque de complications per- et postopératoires [13,15].

En cas d'extension extra-utérine, la voie d'abord préférée est la laparotomie sauf en cas d'atteinte ganglionnaire isolée. La dissémination péritonéale doit absolument être évitée. Ainsi, le morcellement de la pièce est interdit, même dans un sac. S'il y a un risque de rupture pendant l'extraction vaginale, il est conseillé d'utiliser un sac et/ou une mini-laparotomie. Des mesures de protection peuvent être envisagées : absence de manipulateur intra-utérin, extraction systématique dans un sac +/- cerclage +/- coagulation des trompes (accord d'experts).

Le geste chirurgical consiste en une hystérectomie de type A de la classification de Querleu & Morrow avec annexectomie bilatérale [16]. Pour les tumeurs de stade II, l'hystérectomie élargie n'améliore pas le contrôle locorégional ni la survie globale et n'est pas recommandée [17]. Un geste élargi peut être uniquement réalisé pour l'obtention des marges *in sano* en cas d'envahissement cervical stromal.

En conclusion, la voie d'abord mini-invasive est la voie préférée pour les stades I/II y compris pour les formes à haut risque (niveau 1, grade A). La chirurgie repose sur l'hystérectomie simple et l'annexectomie bilatérale (niveau 1, grade A). Tout risque de dissémination péritonéale est à éviter (niveau 3, grade C).

Stadification ganglionnaire

L'information ganglionnaire est essentielle car elle permet d'adapter le traitement adjuvant et apporte de l'information pronostique. Le risque d'envahissement oscille entre 5 et 40 % en fonction des niveaux de risque [18,19]. Le prélèvement du GS est une alternative à la lymphadénectomie aortique et pelvienne de stadification. Une méta-analyse de la Cochrane pour les stades I-II rapporte que cette technique permet une réduction significative de la morbidité postopératoire à court et à long terme. La lymphadénectomie présente par rapport au prélèvement des GS un allongement du temps opératoire, des pertes sanguines, un risque significativement plus élevé de morbidité liée à la chirurgie (RR : 3,72 ; IC 95 % : 1,04-13,27) et de survenue de lymphœdème/lymphocèle (RR : 8,39 ; IC 95 % : 4,06-17,33) (niveau 1, grade A) [20,21]. En cas d'envahissement du GS, la maladie est classée stade IIIC1 et un curage aortique de stadification peut être discuté après PET/CT négatif (voir chapitre 4.3 Traitement ganglionnaire pour les stades III/IV).

Deux études randomisées ont évalué le rôle thérapeutique de la lymphadénectomie dans les stades précoces [22,23]. La méta-analyse de la Cochrane [21] et ces deux études n'ont pas montré d'amélioration de la survie sans récurrence ni de la survie globale chez les femmes atteintes d'une maladie présumée de stade I ayant bénéficié d'une lymphadénectomie. Ces études avaient cependant des limites car elles ont inclus majoritairement des patientes à bas risque, sans contrôle de la qualité chirurgicale et le traitement adjuvant n'était pas bien équilibré entre les bras.

Le risque d'envahissement ganglionnaire chez les patientes avec une tumeur à bas risque a été évalué à 6 % des cas, diminuant jusqu'à 0 % en l'absence d'envahissement ganglionnaire myométrial dans une cohorte de 425 patientes [24].

La place du GS dans les groupes à risque intermédiaire-haut et haut de stade I-II a été évaluée dans plusieurs études prospectives. Une méta-analyse de 9 études prospectives avec 429 patientes montre des taux de détection du GS similaires à ceux observés dans les tumeurs à bas risque [18]. La sensibilité du GS est décrite entre 92-95 %, le taux de détection bilatérale entre 65-88 %, et le taux de faux négatifs entre 3-8 % pour les groupes à risque intermédiaire-haut et haut [18,19]. Une localisation atypique du GS est identifiée dans environ 15 % des cas [19]. L'étude FIRES avec 385 patientes décrit une supériorité du GS par rapport à la lymphadénectomie par détection du drainage atypique chez 20 % des patientes [19]. L'étude prospective SCHREC, avec 257 patientes à haut risque, décrit une sensibilité et une valeur prédictive négative du GS de 98 et 99,5 % respectivement [25]. Cette étude rapporte un taux d'envahissement du GS chez 18,7 % des patientes pour les formes endométrioïdes et 27,5 % pour les formes non endométrioïdes. Une extension para-aortique est décrite dans 10 % des tumeurs endométrioïdes et 12 % des non endométrioïdes. Le taux d'envahissement lombo-aortique sans extension ganglionnaire pelvienne est de 0 % pour les tumeurs endométrioïdes et 2 % pour non endométrioïdes. Trente-sept pour cent des métastases sur les GS correspondent à une maladie micrométastatique. Dans ce sous-groupe des patientes, 16 % ont des métastases ganglionnaires para-aortiques associées. Il y a deux études randomisées en cours qui évaluent la place du GS dans les risques intermédiaire-haut et haut : l'essai ECLAT (NCT 03438474) [26] et l'étude SENTIRAD (NCT 02598219) dont les résultats sont en attente.

L'examen extemporané n'est pas recommandé car il reste peu sensible et ne modifie pas la stratégie. La détection du GS se fait par injection cervicale de vert d'indocyanine (ICG). Une étude randomisée a montré une augmentation du taux de détection du GS par hémipelvis de plus de 26,5 % avec l'utilisation de l'ICG en comparaison au bleu de méthylène (niveau 2, grade B) [27]. Une double injection, cervicale et utérine, peut être également utilisée (accord d'expert).

La proportion des patientes de stade I/II avec stadification ganglionnaire par GS est un critère de qualité de prise en charge. La technique du GS nécessite des compétences techniques spécifiques en imagerie, chirurgie et anatomopathologie pour avoir un taux de détection optimale, réduire le risque de faux négatifs et diminuer la morbidité opératoire. La procédure doit se faire ou doit être supervisée par un chirurgien onco-gynécologue qui réalise au minimum 10 procédures par an. L'utilisation d'ICG pour la détection du GS est définie comme un indicateur de qualité de prise en charge. Les taux de détection peropératoire du GS et de détection bilatérale souhaitables par centre sont de 95 et 75 % respectivement. Finalement, l'analyse anatomopathologique du GS doit se faire par ultrastadification avec marquage en IHC.

Pour les stades I/II, l'évaluation ganglionnaire par GS doit être réalisée chez toutes les patientes avec risque bas ou intermédiaire (niveau 1, grade A) ou avec risque intermédiaire-haut et haut risque (niveau 3, grade C).

Pour les patientes à bas risque en l'absence d'envahissement myométrial (qui ne présentent pas de risque d'extension ganglionnaire), le GS peut être omis (niveau 2, grade B).

Pour les formes à risque intermédiaire-haut et haut risque, il n'a pas été démontré de bénéfice pronostique de la lymphadénectomie mais une morbidité plus élevée que le GS.

La performance diagnostique du GS est homogène dans tous les groupes de risque. La détection du GS se fait par injection cervicale d'ICG (niveau 2, grade B). En cas d'échec de détection du GS en préopératoire, un curage homolatéral pelvien est recommandé en l'absence de contre-indication sauf pour les tumeurs à bas risque (niveau 2, grade A).

Stadification péritonéale

Si l'atteinte de l'épiploon est rare en cas de carcinome endométrioïde, voire à cellules claires de stade débutant, elle est significativement plus fréquente en cas de carcinome séreux de haut grade, de carcinosarcome et de carcinome indifférencié. Aucune étude prospective n'a été identifiée dans la littérature sur la place de l'omentectomie en cas de tumeur non endométrioïde. Kaban et al. rapportent dans une étude rétrospective de 218 patientes opérées pour carcinome de l'endomètre non endométrioïde débutant, un taux de métastases épiploïques de 15,1 % dont 44,1 % étaient microscopiques [28]. Cette atteinte microscopique est retrouvée par Ross et al. dans une proportion semblable dans une série rétrospective de 153 patientes opérées de carcinosarcome [29]. Cette atteinte influençait la survie globale de manière significative. La réalisation d'une omentectomie de stadification pour les carcinomes de type carcinosarcome, séreux de haut grade ou indifférencié de l'endomètre est un indicateur de qualité de prise en charge.

En conclusion, la stadification péritonéale avec omentectomie infracolique est recommandée pour tous les types non endométrioïdes sauf pour les tumeurs à cellules claires (niveau 4, grade C).

Place de la restadification épiploïque et ganglionnaire

La restadification épiploïque

Chez les patientes ayant un carcinosarcome, un carcinome séreux de haut grade ou un carcinome indifférencié de l'endomètre méconnu lors de la première chirurgie, y compris lorsqu'une évaluation ganglionnaire a été réalisée, une nouvelle stadification chirurgicale comportant une stadification péritonéale avec omentectomie infracolique devrait être envisagée en cas de stadification initiale incomplète (c'est-à-dire exploration péritonéale complète avec omentectomie infracolique) et cette restadification doit prendre en compte les facteurs de comorbidité de ces patientes [30].

En conclusion, la restadification péritonéale avec omentectomie infracolique est recommandée pour les tumeurs de type

séreux, les carcinosarcomes et les carcinomes indifférenciés (niveau 4, grade C), si stadification incomplète initiale.

La problématique de la restadification ganglionnaire pour les patientes pNx

La lymphadénectomie pelvienne et aortique n'a pas de valeur thérapeutique et ne modifie pas la survie selon les résultats des deux études randomisées [22,23]. En l'absence d'information sur le statut ganglionnaire par GS ou curage, l'intérêt de la restadification chirurgicale repose sur la modification du choix de la stratégie adjuvante. En absence de stadification chirurgicale ganglionnaire initiale, une TEP/TDM doit être réalisée. Si la TEP/TDM est négative, une reprise chirurgicale pourra être discutée chez les patientes à risque d'extension ganglionnaire.

Le taux d'envahissement ganglionnaire est dépendant du groupe de risque. L'envahissement ganglionnaire varie de moins de 1 % en absence d'envahissement myométrial à plus de 25 % pour les tumeurs à haut risque avec envahissement profond [31] ou avec présence d'embolies multiples [32]. En cas d'envahissement ganglionnaire, la moitié des patientes ont une atteinte à la fois pelvienne et lombo-aortique [33].

La reprise chirurgicale pour une stadification ganglionnaire (en cas d'absence de geste ganglionnaire lors de la première chirurgie) n'est pas à proposer pour les groupes à risque bas ou intermédiaire et est à discuter chez les patientes à risque intermédiaire-haut ou à haut risque. En cas de radiothérapie externe pelvienne prévue, la chirurgie de restadification ganglionnaire ne comportera qu'une stadification lombo-aortique (accord d'experts). En cas de métastase ganglionnaire lombo-aortique identifiée, cette stadification conduira à une modification des traitements adjuvants avec l'ajout d'une chimiothérapie pour les groupes à risque intermédiaire-haut ou à une extension des champs pour les patientes à haut risque. La morbidité associée à la restadification chirurgicale et le risque de décaler les traitements adjuvants sont à prendre en considération [34,35].

Après chirurgie de restadification ganglionnaire, le risque de complication peropératoire est d'environ 22 % vs 8 % si la lymphadénectomie est réalisée d'emblée et le risque de complication postopératoire est décrit jusqu'à 50 % des cas [34].

En conclusion, la restadification ganglionnaire doit être uniquement envisagée après TEP-scanner négative et prise en compte des comorbidités des patientes. La restadification ganglionnaire est à discuter uniquement pour les patientes à risque intermédiaire-haut et haut risque (niveau 4, grade C). Le curage pelvien n'est pas recommandé si une RT pelvienne est prévue (accord d'experts).

Préservation ovarienne et utérine

La préservation ovarienne avec salpingectomie est possible chez les patientes âgées de moins de 45 ans, avec tumeur de bas grade et stade IA ; elle est contre-indiquée en cas de haut risque génétique (mutation *BRCA*, syndrome de Lynch) (niveau 4, grade C).

La préservation utérine nécessite une prise en charge dans un centre expert et une demande d'avis auprès du centre

PREFERE est recommandée (<https://hopital-bichat.aphp.fr/centre-prefere/>). Cette stratégie conservatrice est habituellement réservée aux patientes ayant une tumeur de bas grade, non mutée p53, de stade IA et sans infiltration myométriale [36]. La patiente doit être compliant et accepter un suivi strict (avis expert). Le bilan préthérapeutique repose alors sur une IRM abdominopelvienne (niveau 3, grade C), une biopsie obtenue par hystérocopie (niveau 2, grade B), une relecture de la biopsie par un pathologiste expert (niveau 4, grade C) (la relecture histologique est systématiquement proposée par l'intermédiaire du centre PREFERE). La coelioscopie exploratrice initiale doit vérifier l'absence de carcinose péritonéale, exceptionnellement observée (accord d'expert).

En cas de préservation utérine, la patiente reçoit un traitement progestatif par acétate de médroxyprogestérone (400-600/j), acétate de mégesterol (160-320 mg/j), ou acétate de chlormadinone (10 mg/j), pouvant être combiné avec un dispositif intra-utérin au lévonorgestrel et/ou un agoniste de la GnRH. La résection hystérocopique est recommandée (niveau 3, grade C) puisqu'elle semble associée à un meilleur taux de réponse complète [37]. De même, l'adjonction de metformine au traitement antigonadotrope paraît licite puisqu'elle permet un taux de réponse complète plus élevée lorsqu'elle est associée au progestatif en cas d'hyperplasie atypique [38].

La réponse au traitement antigonadotrope est évaluée par contrôle hystérocopique entre 3 et 6 mois avec la réalisation d'une biopsie d'endomètre (l'IRM est optionnelle) (niveau 4, grade C). En cas de persistance lésionnelle après 6 mois, la réalisation d'une IRM est recommandée et une hystérectomie doit être envisagée, voire nécessaire en cas d'infiltration myométriale certaine. En cas de réponse complète et souhait de retarder la grossesse, une surveillance tous les 4 mois est recommandée, par hystérocopie et biopsie d'endomètre. Une fois la rémission lésionnelle obtenue, une grossesse est possible et une prise en charge par procréation médicalement assistée est autorisée puisque dans ce cas, il n'a pas été mis en évidence de majoration du risque de récurrence et l'hystérectomie est recommandée après l'accouchement (niveau 4, grade C).

Tumeurs synchrones de l'ovaire et de l'endomètre

Dans le cas particulier des tumeurs endométrioïdes synchrones de l'ovaire et de l'endomètre, aucun traitement adjuvant n'est recommandé s'il s'agit d'une tumeur endométrioïde de bas grade non mutée p53 et de stade IA pour les deux localisations, avec absence d'embolies (niveau 3, grade C). En absence de l'un de ses critères, la tumeur sera considérée de stade IIIA et un traitement adjuvant devra être proposé.

Place de la chirurgie pour les stades III/IV

Les stades III/IV représentent environ 20 % des cancers de l'endomètre au diagnostic. Les formes non endométrioïdes et de haut grade sont plus fréquentes et représentent jusqu'à 50 % des cas [39]. La chirurgie doit se faire en centre expert. La

proportion des patientes en résection complète après chirurgie de cytoréduction est un critère de qualité de prise en charge. *A minima*, 75 % des patientes opérées doivent avoir une résection macroscopiquement complète en fin d'intervention.

Place de la chirurgie première

Aucune étude randomisée n'a évalué la place de la chirurgie pour les stades III/IV. Les recommandations internationales ESGO/ESMO préconisent une prise en charge multidisciplinaire, avec une chirurgie de cytoréduction première si celle-ci peut être complète [30].

Une méta-analyse récente ayant inclus 34 études et plus de 3 600 patientes montre qu'environ la moitié des patientes de stade III/IV opérées ont un résidu tumoral en fin d'intervention, sans différence entre les types histologiques. La présence d'un résidu macroscopique en fin d'intervention est associée à une survie globale défavorable (HR : 2,57 ; IC 95 % : 2,13-3,31), tout comme la chirurgie avec résidu supracentimétrique (HR : 2,62 ; IC 95 % : 2,2-3,11) [40]. Une large série rétrospective ayant inclus 3 197 patientes a montré le bénéfice de la cytoréduction chez les patientes de stade IVB traitées par chirurgie et chimiothérapie comparativement à la chimiothérapie exclusive [41]. Après un suivi médian de 13,4 mois la médiane de survie était de 20 mois pour le groupe chirurgie avec chimiothérapie vs 11 mois pour le groupe chimiothérapie seule. Les limites de cette étude sont sa méthodologie rétrospective, l'absence de données sur la qualité chirurgicale, l'existence de plusieurs protocoles de chimiothérapie ainsi qu'un probable déséquilibre entre les deux groupes, avec des maladies moins avancées chez les patientes opérées. Selon la méta-analyse de Barlin et al. ayant inclus 14 études et 672 patientes, une majoration de 10 % de cytoréduction complète se traduit par une amélioration de 9,3 mois de la médiane de SG [42].

En conclusion, la chirurgie de cytoréduction première est recommandée pour les patientes ayant une tumeur de stade III/IV quel que soit le type histologique si la résection peut être complète et la morbidité acceptable (niveau 4, grade C). Les gestes chirurgicaux dépendent de l'extension de la maladie. En cas de carcinose, on réalise *a minima* hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale, omentectomie, et debulking en cas d'adénopathie, auxquels on associe des gestes de péritonectomie ou toute autre résection nécessaire pour l'exérèse complète de la maladie.

La chirurgie doit être réalisée dans un centre de référence et par laparotomie, sauf en cas d'atteinte ganglionnaire exclusive (stade IIIC) (niveau 4, grade C).

Traitement ganglionnaire pour les stades III/IV.

La problématique de la lymphadénectomie aortique des stades IIIC1

La lymphadénectomie pelvienne et aortique systématique n'a pas montré d'amélioration de la survie dans les cancers de l'endomètre [43]. Cette lymphadénectomie qui n'a pas de valeur thérapeutique ni pronostique n'est pas recommandée, mais une résection des adénopathies doit être réalisée si la chirurgie est complète.

Dans les stades IIIC1 (atteinte ganglionnaire pelvienne exclusive), il n'y a pas de bénéfice à la réalisation d'un curage pelvien complet, et le rôle de la lymphadénectomie aortique reste controversé. La découverte d'une extension lombo-aortique entraîne une modification des champs de radiothérapie. La place de la lymphadénectomie aortique dans les stades III/IV a été évaluée uniquement dans des études rétrospectives. La première étude ayant inclus 82 patientes de stade IIIC-IVB n'a pas montré de différence de survie selon le nombre de ganglions réséqués, métastatiques ou non. En analyse multivariée, le seul paramètre ayant un impact pronostique était la réalisation d'un traitement adjuvant [43]. L'étude japonaise de Todo et al. a inclus 93 patientes de stade IIIC, dont 69,9 % de stade IIIC1 et 30,1 % de stade IIIC2, parmi lesquelles 39 (41,9 %) ont bénéficié d'une stadification ganglionnaire pelvienne et 54 (58,1 %) d'une stadification ganglionnaire pelvienne et lombo-aortique [44]. Le groupe avec stadification complète présentait une survie à 5 ans significativement supérieure à celle des patientes opérées sans curage aortique (89,3 % vs 46,5 %). Dans cette étude, les auteurs ont rapporté un déséquilibre entre deux groupes au niveau du traitement adjuvant. Enfin l'étude coréenne de Yoon et al. ayant inclus 160 patientes a évalué l'apport de la lymphadénectomie aortique chez les patientes de stade IIIC1 [45]. Si la lymphadénectomie para-aortique permet de réduire de manière significative le risque de récurrence aortique et à distance chez les patientes traitées par radiothérapie seule, l'ajout de la chimiothérapie diminue ce bénéfice. Le taux de récurrence aortique chez les patientes traitées par radiochimiothérapie pelvienne, de 12,8 % vs 19,5 %, était diminué de manière significative chez les patientes traitées avec une extension des champs de radiothérapie. Dans le groupe traité par radiochimiothérapie concomitante, il n'y avait pas de différence significative en survie sans maladie ni survie globale à 5 ans entre le bras curage et le bras sans curage aortique.

L'expérience du MSKCC et de la Mayo Clinic, avec deux pratiques chirurgicales de stadification différentes, n'a pas montré de majoration du risque de récurrence chez les patientes de stade IIIC traitées par technique du GS sans curage aortique [46]. Néanmoins, le taux de métastases ganglionnaires para-aortiques détectées chez les patientes avec des tumeurs endométriales et envahissement myométrial profond était de 3,7 % vs 16,8 % dans les groupes GS et curage, respectivement [47]. Dans l'étude rétrospective de Multinu et al. ayant inclus 104 patientes (48 avec curage et 56 avec GS), le risque de progression n'était pas significativement différent entre les deux groupes. En analyse multivariée, seuls les caractéristiques tumorales et le type non endométrioïde étaient indépendamment associés à une survie sans progression plus courte [46]. Finalement, le MSKCC a également rapporté dans une étude rétrospective monocentrique chez 207 patientes de stade IIIC1 sans curage aortique un taux de récurrence aortique isolé de 3,9 % [48].

En conclusion, la lymphadénectomie pelvienne et aortique systématique n'est pas recommandée. L'adénectomie sans curage complet peut être proposée en cas d'adénopathie à l'imagerie aux patientes de stade III/IV (niveau 4, grade C).

La lymphadénectomie n'a pas d'impact thérapeutique ou pronostique pour les stades et n'est pas recommandée. Il n'y a pas d'indication à faire la recherche du GS dans les stades III et IV.

Pour les patientes de stade IIIC1, la lymphadénectomie para-aortique ne paraît pas modifier la survie chez les patientes recevant un traitement adjuvant par radiothérapie et chimiothérapie. Trois situations sont possibles pour le curage aortique :

- **stade IIIC1 découvert sur l'imagerie préopératoire : une adénectomie ganglionnaire (sans curage pelvien) avec stadification par curage lombo-aortique peut être proposée uniquement si la patiente est en bon état général, mais elle reste optionnelle (niveau 4, grade C) ;**
- **stade IIIC1 par envahissement du GS avec découverte peropératoire (stades < III au diagnostic initial) : une lymphadénectomie aortique sans curage pelvien par voie mini-invasive peut être envisagée si elle est techniquement possible par voie transpéritonéale et si la morbidité semble acceptable mais elle reste optionnelle (niveau 4, grade C) ;**
- **stade IIIC1 par envahissement du GS avec découverte post-opératoire (stade < III au diagnostic initial) : une restadification lombo-aortique sans curage pelvien sous couvert d'une imagerie négative par TEP/TDM est à pondérer avec le risque peropératoire, les comorbidités et le risque de retarder le traitement adjuvant. La morbidité associée au curage aortique se majore significativement en cas de reprise. Elle reste également optionnelle (niveau 4, grade C).**

Place de la chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP)

Les études sur l'utilisation de la CHIP pour carcinose péritonéale sont limitées, rétrospectives et comportent un faible nombre de patientes. L'étude multicentrique française du groupe RENAPE n'a pas montré de bénéfice oncologique à la réalisation d'une CHIP chez les patientes avec carcinose péritonéale d'origine endométriale [49]. Dans cette étude, la majorité des patientes dans le groupe chirurgie avec CHIP était traitée pour une récurrence, contrairement au groupe chirurgie seule composé de patientes en primo-traitement. Dans l'étude du groupe espagnol GECOP qui a inclus 43 patientes, l'absence de chimiothérapie néoadjuvante (CTNA), la réalisation d'une CHIP au cisplatine et l'absence d'extension ganglionnaire étaient des facteurs pronostiques favorables [50]. Une revue de la littérature de 2019 ayant inclus 8 études et 68 patientes a rapporté une survie sans maladie médiane de 7 à 18 mois et une survie globale de 12 à 33 mois [51]. Le taux de chirurgie complète était de 70 % et les protocoles de CHIP variables. Les auteurs concluaient à la nécessité d'études prospectives pour évaluer le bénéfice de la CHIP.

En conclusion, compte tenu de l'absence de données solides dans la littérature et de l'absence de preuve sur le bénéfice oncologique de la CHIP dans les carcinoses d'origine endométriale, la CHIP n'est pas recommandée (niveau 4, grade C).

Place de la chirurgie pour les stades III/IV après traitement médical

Chirurgie de cytoréduction après chimiothérapie première

Une revue de la littérature ayant inclus 9 études et 5 844 patientes, dont 1 317 traitées par CTNA et 4 527 par chirurgie de cytoréduction, n'a pas montré de différence en survie sans récurrence ou en survie globale entre la chirurgie première et la chirurgie intervalle si elle est complète/optimale [52]. Les patientes étaient traitées par chirurgie première lorsqu'elle était possible ou par chirurgie d'intervalle si elles n'étaient pas opérables d'emblée. Cette étude est limitée par le caractère rétrospectif des séries, sauf pour l'une d'entre elles [53], par le faible effectif de ces études et par l'hétérogénéité des schémas de chimiothérapie en termes d'agent thérapeutique et nombre de cycles. Une autre revue de la littérature réalisée par Rabinovich et al. a conclu de manière similaire que la CTNA suivie d'une chirurgie intervalle pouvait être proposée aux patientes non opérables ou non résécables d'emblée [54].

La série multicentrique de Lange et al. a inclus 102 patientes traitées par CTNA et chirurgie d'intervalle [55]. Les auteurs ont rapporté un taux de réponse partielle à la CTNA de 72 %, dont 64 % pour les tumeurs de type endométrioïde et de 80 % pour les tumeurs de type séreux. Deux tiers des patientes ont été opérées après 3 cycles de CTNA. La chirurgie complète a été possible dans plus de la moitié des cas (62 % pour les tumeurs de type endométrioïde et 56 % pour les tumeurs de type séreux). La survie sans progression était de 18 et de 13 mois et la survie globale de 24 et 28 mois pour les types endométrioïdes et séreux respectivement. Dans cette étude, la chirurgie avec résection complète ou optimale (résidu inférieur à 1 cm) apportait un bénéfice en survie de 25 à 28 mois comparativement à la chirurgie avec résidu macroscopique ou au traitement par chimiothérapie exclusive.

Tumeur localement inopérable d'emblée

La radiochimiothérapie néoadjuvante suivie de chirurgie a été évaluée dans une étude rétrospective qui a analysé 34 patientes présentant un cancer non endométrioïde avec affection cervicale ou paramétriale. La radiochimiothérapie concomitante a permis la réalisation d'une chirurgie moins extensive avec marges négatives dans 94 % des cas [56]. D'autres séries rétrospectives à faible effectif ont rapporté des résultats similaires [57].

En conclusion, la chirurgie de cytoréduction doit être envisagée en cas de bonne réponse à la CTNA si cette chirurgie peut être complète (niveau 4, grade C). Elle est alors réalisée après 3 ou 6 cycles de chimiothérapie.

En cas de tumeur localement inopérable, la chirurgie après radiochimiothérapie, suivie d'une curiethérapie, peut être proposée au cas par cas. Cette dernière recommandation repose sur des petites études rétrospectives à faible effectif (niveau 4, grade C).

Traitement adjuvant des cancers de l'endomètre stades I-III

L'indication de traitement adjuvant est posée en fonction du risque de rechute évalué selon le référentiel ESTRO/ESGO/ESP (classification moléculaire) (*tableau I*).

L'irradiation adjuvante des cancers de l'endomètre repose soit sur une curiethérapie, qui a pour objectif la diminution du risque de rechute vaginale, soit sur une radiothérapie externe en cas de risque de rechute ganglionnaire, soit sur l'association des deux traitements. La place de la radiothérapie et de la curiethérapie a été évaluée dans plusieurs études randomisées, mais conduites avant l'intégration de la classification moléculaire ; seuls les critères histopronostiques usuels (grade, infiltration myométriale, stade, présence d'embolies lympho-vasculaires) étaient donc utilisés.

Traitement adjuvant des cancers à bas risque

Dans la nouvelle classification moléculaire, les cancers à bas risque sont les tumeurs endométrioïdes IA sans embolies, ou les tumeurs POLE E mutées IA, B II. Dans les essais thérapeutiques cette prise en compte de la mutation de POLE n'existait pas et les tumeurs à bas risque étaient surtout les tumeurs endométrioïdes de bas grade.

Un essai prospectif randomisé ayant inclus 645 patientes évaluables pour un cancer de l'endomètre à faible risque a comparé surveillance ($n = 319$) et curiethérapie en haut débit ou bas débit de dose ($n = 326$) en postopératoire [58]. Les tumeurs présentaient une infiltration myométriale inférieure à 50 % et l'histologie était de type endométrioïde, avec des lésions de bas grade. Au total, 26 récidives (4,0 %) ont été observées. Le taux de récidives vaginales était de 1,2 % dans le groupe curiethérapie

et de 3,1 % dans le groupe surveillance (différence non statistiquement significative [$p = 0,114$]). Les effets secondaires étaient peu nombreux et légers (grade 1-2). Aucun avantage en contrôle local ou survie globale n'était rapporté, et il n'y avait pas non plus de différence en termes de séquelles tardives (confirmant l'excellente tolérance d'une curiethérapie vaginale postopératoire). Cette étude permet de conclure à l'absence de bénéfice d'un traitement complémentaire en cas de tumeur à bas risque et donc à l'absence d'indication à un traitement adjuvant dans cette situation.

Pour les tumeurs endométrioïdes à risque faible (sans embolies), il n'y a pas d'indication à un traitement adjuvant, ni par radiothérapie (niveau 1, grade A), ni par chimiothérapie.

Cancers à risque intermédiaire ou intermédiaire/haut

Radiothérapie

Plusieurs essais randomisés ont évalué la place d'une radiothérapie externe chez les patientes opérées pour une tumeur à risque intermédiaire.

Dans l'essai PORTEC-1, la radiothérapie externe a été comparée à la surveillance chez 714 patientes traitées pour un adénocarcinome à risque faible ou intermédiaire/élevé de stade I (exclusion des patientes présentant une tumeur avec infiltration myométriale supérieure à 50 % de haut grade ou une tumeur avec infiltration myométriale inférieure à 50 % de grade 1) [59]. Les histologies séropapillaires et les tumeurs à cellules claires étaient éligibles. L'étude a montré à 5 ans une amélioration du contrôle locorégional pour la radiothérapie externe, avec un taux de rechutes pelviennes de 4 % vs 14 % en cas de surveillance ($p < 0,001$). Aucun effet n'était rapporté sur la survie globale à 5 ans (85 % vs 81 %) ou la probabilité de survenue de métastases

TABLEAU I
Risque de rechute selon la classification moléculaire [30].

	ENDOMETRIOID								NON-ENDOMETRIOID MMRd/NSMP
	POLEmut		MMRd/NSMP				p53abn		
	LOW GRADE	HIGH GRADE	LOW GRADE		HIGH GRADE		LOW GRADE	HIGH GRADE	
		LVS1 -	LVS1 +	LVS1 -	LVS1 +				
STAGE IA	LOW		LOW	H-I	INTERM	H-I	MYO- : INTERM		MYO- : INTERM
							MYO+ : HIGH		MYO+ : HIGH*
STAGE IB	LOW		INTERM	H-I		H-I	HIGH		HIGH*
STAGE II	LOW			H-I			HIGH		HIGH*
STAGE III-IVA	Insufficient data			HIGH			HIGH		HIGH*
STAGE III-IVA with residual disease	ADVANCED			ADVANCED			ADVANCED		ADVANCED
STAGE IVB	ADVANCED			ADVANCED			ADVANCED		ADVANCED

53abn : p53 anormal ; H-I : intermédiaire haut ; INTERM : intermédiaire ; LVS1 : invasion lymphovasculaire ; MMRd : déficit MMR ; MYO : myomètre ; NSMP : non spécifique

à 5 ans (7,9 % vs 7 %). Des effets secondaires modérés liés à la radiothérapie étaient rapportés chez 26 % des patientes ayant reçu une irradiation pelvienne, principalement à type de séquelles gastro-intestinales. Les facteurs de risque de récurrence étaient l'âge > 60 ans, la présence d'une tumeur de haut grade, et l'infiltration myométriale supérieure à 50 %. L'analyse en sous-groupe a montré un bénéfice significatif pour le contrôle locorégional à 10 ans (rechutes locorégionales : 23,1 % dans le bras observation vs 4 % après radiothérapie) chez les patientes considérées comme à risque intermédiaire-élevé, présentant au moins deux facteurs de mauvais pronostic parmi ceux décrits précédemment.

L'essai randomisé GOG-99 a comparé surveillance et radiothérapie externe à la dose de 50,4 Gy [60]. Contrairement à l'essai PORTEC-1, la chirurgie comprenait un curage systématique. L'étude a montré une diminution du risque de rechutes pelviennes à 2 ans pour la radiothérapie externe (3 % vs 12 %, $p < 0,01$), sans impact sur la survie globale. L'administration d'une radiothérapie augmentait cependant la morbidité (13 % de toxicités sévères à 4 ans). En analyse en sous-groupe dans une population considérée comme à risque intermédiaire-haut, représentant 33 % des patientes de l'étude (grade 3, infiltration du tiers interne du myomètre, embolies vasculaires, âge > 70 ans), une différence en survie sans rechute à 4 ans (13 % vs 27 %), et une diminution majeure de l'incidence des rechutes cumulées (6 % après traitement adjuvant vs 26 % sans traitement adjuvant, HR : 0,42) ont été observées.

L'essai randomisé PORTEC-2 a comparé radiothérapie externe et curiethérapie postopératoire chez les patientes opérées pour un adénocarcinome endométrioïde de l'endomètre de risque intermédiaire-haut, sans stadification chirurgicale ganglionnaire [61]. Les patientes avec atteinte glandulaire cervicale étaient inclusables, sauf en cas d'infiltration myométriale supérieure à 50 % ou de haut grade tumoral. Le taux de rechutes vaginales à 5 ans était de 1,6 % après radiothérapie et de 1,8 % après curiethérapie (non significatif). Le taux de rechutes pelviennes isolées était de 0,5 et 3,8 % respectivement ($p = 0,02$ %), sans différence en termes de rechutes à distance, survie sans maladie ou survie globale. La qualité de vie était mieux préservée après curiethérapie (en particulier concernant les symptômes digestifs). L'analyse avec 10 ans de recul des résultats de l'étude PORTEC-2 a montré la valeur pronostique de l'expression anormale de p53 et L1CAM et de la présence d'embolies lymphatiques, associés à un risque de rechute accru. La radiothérapie diminuait le risque de rechutes pelviennes en présence de ces facteurs péjoratifs [62]. Un essai randomisé suédois a comparé curiethérapie seule et/ou en association de radiothérapie chez 527 patientes ayant une tumeur endométrioïde à risque intermédiaire-haut, sans stadification ganglionnaire chirurgicale. Il a été montré que la radiothérapie diminuait le risque de rechutes pelviennes non vaginales à 5 ans (0,4 % vs 5,3 % dans le bras observation, $p = 0,0006$), sans différence en rechutes locales ou en survie globale à 5 ans [63].

Ces 4 études randomisées, conduites avant la classification moléculaire, ont donc montré qu'un traitement adjuvant par

irradiation diminue le risque de rechute après chirurgie en cas de tumeur à risque intermédiaire ou intermédiaire-haut, avec une efficacité similaire de la curiethérapie et de la radiothérapie externe en termes de rechutes vaginales mais une supériorité de la radiothérapie externe sur le contrôle ganglionnaire, au prix de davantage d'effets secondaires digestifs (dans un contexte de techniques anciennes de radiothérapie). Le bénéfice de la radiothérapie externe est surtout retrouvé dans le sous-groupe de patientes à risque intermédiaire-haut.

Pour les tumeurs à risque intermédiaire, une curiethérapie est indiquée (niveau 1, grade A) mais la surveillance est une option possible chez les patientes âgées de moins de 60 ans, que l'on informe alors du risque accru de rechute vaginale (niveau 3, grade C).

Pour les tumeurs à risque intermédiaire haut, une curiethérapie est indiquée en cas de tumeur pN0 (niveau 2, grade B), une radiothérapie externe est indiquée en cas de tumeur pNx (niveau 1, grade A) et reste optionnelle pour les tumeurs pN0 en cas de cofacteurs de risque comme le stade II ou la présence d'embolies (niveau 1, grade B).

Chimiothérapie

Dans les tumeurs de l'endomètre réséquées avec critères de mauvais pronostic, plusieurs essais ont étudié l'ajout de chimiothérapie plus ou moins associée à la radiothérapie. La place de la chimiothérapie s'est modifiée au cours du temps, ainsi que le type de molécules. Les anthracyclines et le cisplatine utilisés auparavant ont été peu à peu remplacés par le carboplatine et le paclitaxel, moins toxiques (moins de toxicités hématologiques, cardiaques, digestives et neurologiques notamment).

Une méta-analyse *Cochrane* publiée en 2011, réalisée à partir de 9 études randomisées incluant 197 patientes opérées d'un cancer de l'endomètre, a montré un bénéfice de la chimiothérapie adjuvante avec une amélioration de la survie globale (HR : 0,74 ; IC 95 % : 0,64-0,89) et de la survie sans récurrence en particulier au-delà du pelvis (réduction de 5 % du risque) [64]. Cette amélioration modeste est à pondérer par les effets secondaires importants en particulier dans une population fragile, âgée et/ou avec des comorbidités.

Des études plus récentes ont été réalisées surtout dans les tumeurs à haut risque. L'essai de phase 3 randomisé PORTEC 3 réalisé chez des patientes avec cancer de l'endomètre de haut risque (stade I, grade 3 avec embolies, II, III) opérées a comparé en situation adjuvante une radiothérapie externe à une radiochimiothérapie concomitante (cisplatine 50 mg/m² semaines 1 et 5) suivie d'une chimiothérapie (4 cures de chimiothérapie par carboplatine AUC5 paclitaxel 175 mg/m² toutes les 3 semaines). L'ajout de la chimiothérapie en concomitance et en adjuvant a montré un bénéfice surtout pour les cas de stade III ou de tumeur séreuse ou de profil p53 muté, mais avec plus de toxicités [65].

En conclusion, pour les tumeurs à risque intermédiaire, la chimiothérapie adjuvante n'est pas indiquée.

Pour les tumeurs à risque intermédiaire-haut, l'ajout de la chimiothérapie à la radiothérapie est préconisé. Elle peut

être réalisée de façon concomitante (2 cycles de cisplatine 50 mg/m² aux semaines 1 et 5 de la radiothérapie suivis de 4 cycles de carboplatine AUC5 et paclitaxel 175 mg/m² toutes les 3 semaines) ou séquentielle (4 à 6 cures de chimiothérapie par carboplatine et paclitaxel) avant la radiothérapie externe.

Cas particulier des adénocarcinomes non endométrioïdes intramuqueux

Il existe peu de données sur le traitement adjuvant des tumeurs intramuqueuses non endométrioïdes ou endométrioïdes mutées p53, qui sont classées en risque intermédiaire. Ces tumeurs étaient soit exclues des essais randomisés de radio(chimio)thérapie adjuvante, soit ne faisaient pas l'objet d'analyses en sous-groupe. La prise en charge se base donc sur des études rétrospectives. Les données de 103 patientes traitées par chirurgie et curiethérapie adjuvante ont montré avec un suivi de 36 mois un taux de rechutes vaginales faible (3 %). Les taux de rechute pelvienne isolée, de rechute régionale (vaginale et/ou ganglionnaire pelvienne) ou extrapelvienne (y compris intra-abdominale) étaient également faibles (à 5 ans : 4, 7 et 10 %, respectivement). La survie à 5 ans était de 84 %. Il faut noter que 34 % des patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante et que 95 % des patientes avaient bénéficié d'une stadification ganglionnaire chirurgicale [66].

Dans le cas des carcinomes intramuqueux non endométrioïdes (ou mutés p53) :

- **une curiethérapie est recommandée dans le but de diminuer le risque de rechute vaginale (niveau 4, grade B) ; la surveillance est une option (niveau 4, grade C). En cas de tumeur pNx, il n'y a pas suffisamment de données pour établir de recommandation sur l'intérêt d'une radiothérapie externe adjuvante ni d'une chimiothérapie (accord d'experts).**

Traitement adjuvant des cancers à haut risque

Les tumeurs à haut risque sont les tumeurs de stade III-IV ou les tumeurs non endométrioïdes IA avec atteinte myométriale, IB, II. Les patientes opérées pour une tumeur à haut risque doivent bénéficier d'un traitement adjuvant associant radiothérapie et chimiothérapie. Comme indiqué plus haut, l'essai de phase 3 randomisé PORTEC-3 réalisé chez des patientes avec cancer de l'endomètre de haut risque (stade I, grade 3 avec boïles, II, III) opérées a montré un bénéfice de l'ajout de la chimiothérapie par carboplatine AUC 5 + paclitaxel 175 mg/m² surtout chez les patientes avec cancer de stade III ou de tumeur séreuse ou de profil p53 muté, mais avec plus de toxicité [65]. L'essai randomisé de phase 3 GOG-249 conduit dans une population de patientes opérées pour un cancer à risque intermédiaire-élevé ou élevé a montré l'absence de bénéfice en survie pour l'association chimiothérapie/curiethérapie (bras expérimental) vs irradiation externe seule (bras standard) [67]. Cependant, l'absence d'irradiation pelvienne augmente le risque de rechute ganglionnaire et davantage de toxicités étaient rapportées dans le bras expérimental.

L'étude du GOG-258, incluant 813 patientes opérées pour un cancer à haut risque (stades III et IVa), a montré une survie

globale similaire pour le schéma associant radiochimiothérapie +/- curiethérapie complétée par 4 cycles de carboplatine AUC5 + paclitaxel 175 mg/m² et la chimiothérapie seule par 6 cycles de carboplatine AUC6 + paclitaxel 175 mg/m² [68]. La radiochimiothérapie était associée à une incidence à 5 ans plus faible de récidives vaginales (2 % vs 7 % ; RR : 0,36 ; IC 95 % : 0,16-0,82) et de récidives ganglionnaires pelviennes et para-aortiques (11 % vs 20 % ; RR : 0,43 ; IC 95 % : 0,28-0,66) comparativement à la chimiothérapie seule, mais la récurrence à distance était plus fréquente en association avec la radiochimiothérapie (27 % vs 21 % ; RR : 1,36 ; IC 95 % : 1,00-1,86). Cette étude montre l'importance d'un début précoce de la chimiothérapie adjuvante pour le contrôle du risque métastatique, et le rôle de la radiothérapie externe pour le contrôle locorégional. Sur ces données, il semble que la séquence de radiothérapie et de chimiothérapie doit être déterminée au cas par cas et dépendre de critères histologiques et pronostiques. Lorsque le risque est essentiellement métastatique, il peut être préférable de commencer par une chimiothérapie. Lorsqu'il est principalement locorégional (ex. : stade IIIB de bas grade), il semble préférable de débiter le traitement adjuvant par une radiochimiothérapie concomitante, complétée d'une chimiothérapie par carboplatine-paclitaxel (schéma de PORTEC-3). **Les tumeurs de stades III et IV opérées sont considérées à haut risque de rechute, sauf peut-être en cas de mutation POLE mais les données scientifiques ne sont pas suffisantes pour modifier le traitement adjuvant des stades avancés chez ces patientes sur le statut de POLE.**

Le traitement adjuvant comprend la radiothérapie et la chimiothérapie : une radiothérapie externe adjuvante sur le pelvis (45 Gy en 25 fractions) est recommandée (niveau 1, grade A) avec 2 schémas possibles d'association avec la chimiothérapie : i) soit le schéma PORTEC-3 (radiochimiothérapie concomitante avec cisplatine 50 mg/m² puis 4 cures de chimiothérapie adjuvante associant carboplatine AUC5 et paclitaxel 175 mg/m² (niveau 1, grade A) ; ii) soit un schéma séquentiel associant chimiothérapie (4 à 6 cycles) puis radiothérapie (niveau 1, grade B). Il n'y a pas de donnée permettant de formellement recommander l'une ou l'autre des stratégies d'association, néanmoins l'état général et les comorbidités de la patiente sont à prendre en compte. Lorsque le risque de rechute semble principalement métastatique ou tumeur de type séreux, le schéma séquentiel semble à privilégier. Lorsqu'il est locorégional, le schéma PORTEC-3 peut être préféré. En cas de contre-indication à la radiothérapie, 6 cycles de chimiothérapie par carboplatine paclitaxel sont recommandés.

Place de la radiothérapie externe para-aortique prophylactique

L'irradiation lombo-aortique est un standard en cas d'atteinte ganglionnaire macroscopique ou microscopique (stade IIIC2). En revanche, l'irradiation prophylactique de la région para-aortique n'a pas montré son intérêt. Dans l'étude PORTEC-3, la région para-aortique basse était incluse en cas d'atteinte iliaque commune

sans curage lombo-aortique. Avec des techniques de radiothérapie avec modulation d'intensité, la réalisation d'une radiothérapie de la région lombo-aortique se discute cependant lorsqu'il existe une atteinte ganglionnaire pelvienne haut située ou massive, lorsqu'il n'a pas été réalisé de stadification ganglionnaire chirurgicale. Une étude rétrospective incluant 378 patientes traitées pour un cancer de l'endomètre de stade IIIc1 ayant bénéficié d'une radiothérapie pelvienne seule ou étendue à la région lombo-aortique a montré une survie globale et une survie sans rechute à 5 ans similaires dans les deux groupes [69]. Après ajustement sur les autres facteurs de risque, l'absence de différence demeurerait. Dans cette étude, 45 % des patientes avaient bénéficié d'un curage pelvien et lombo-aortique et 55 % des patientes avaient bénéficié uniquement d'un curage pelvien. Cette étude montre l'absence de bénéfice d'une irradiation lombo-aortique prophylactique chez les patientes prises en charge pour un cancer de l'endomètre de stade IIIc1. D'autres études rétrospectives confirment cette absence de bénéfice, même en association à une chimiothérapie [70].

La radiothérapie lombo-aortique prophylactique n'a pas montré son bénéfice. L'extension des volumes de radiothérapie pour inclure la région para-aortique basse (jusqu'en regard des veines rénales) se discute en cas d'atteinte pelvienne massive et/ou iliaque commune lorsqu'il n'a pas été réalisé d'évaluation chirurgicale lombo-aortique. (niveau 3, grade C).

Place du boost par curiethérapie après radiothérapie externe

Il n'y a aucune étude prospective montrant le bénéfice d'un complément de curiethérapie après radiothérapie externe. Certaines études rétrospectives suggèrent un bénéfice dans des sous-groupes de patientes avec tumeurs de stade III, en cas de facteurs de risque de récurrence locale comme l'atteinte du col utérin, mais les résultats de la littérature sont discordants [71-76]. La réalisation d'un boost vaginal après radiothérapie externe est un standard en cas d'atteinte des marges chirurgicales. En cas de résection complète, elle peut être envisagée s'il existe des facteurs de risque de rechute locale, comme l'atteinte du col utérin, du vagin ou des paramètres. Dans l'étude PORTEC-3, elle était proposée en cas d'atteinte du col utérin.

Une curiethérapie complémentaire en boost de la radiothérapie est recommandée en cas d'atteinte des marges de résection (R1) (niveau 4, grade B). Elle est discutée en cas de facteurs de risque de rechute locale (par exemple atteinte du col utérin/isthme/vagin/paramètres) (niveau 4, grade B). Il n'y a aucune indication à un boost vaginal prophylactique en radiothérapie externe.

Cas particulier des tumeurs inopérables

Chez les patientes inopérables en raison de comorbidités et traitées par curiethérapie +/- radiothérapie externe, des études rétrospectives ont rapporté des taux de survie à 5 ans de l'ordre de 78 à 94 % (en fonction du grade tumoral) pour les adénocarcinomes de stade I, de 50 à 60 % pour les stades II, et de 16 à 42 % pour les stades III [77-80]. Il faut souligner qu'il s'agissait de techniques de

radiothérapie et curiethérapie anciennes et la plupart des études ont été conduites avant l'utilisation du TEP scanner. Le taux de complications de grade ≥ 3 est de l'ordre de 5 %.

Un traitement par curiethérapie (le plus souvent associée à une irradiation externe pour prise en compte du risque ganglionnaire, en particulier en cas de tumeur de haut grade et/ou embolies et/ou infiltration myométriale profonde) est recommandé avec intention curative chez les patientes inopérables en raison de comorbidités et présentant un adénocarcinome endométrioïde de l'endomètre (niveau 3, grade C).

Pour les patientes présentant un stade avancé inopérable, le traitement de référence est l'association d'une radiothérapie et d'une chimiothérapie, soit d'emblée soit après chimiothérapie première s'il existe une extension ganglionnaire massive. Ce traitement est complété d'une curiethérapie utéro-vaginale (niveau 4, grade C).

En cas de carcinose péritonéale initiale, la chimiothérapie par 6 cycles de carboplatine et paclitaxel 175 mg/m² toutes les 3 semaines est recommandée. Il n'y a pas de preuve de bénéfice d'une irradiation. Celle-ci est néanmoins à discuter en cas d'excellente réponse (disparition des lésions de carcinose) chez une patiente inopérable (accord d'experts).

Surveillance

Les patientes avec tumeur à risque faible doivent bénéficier d'une surveillance clinique tous les 6 mois pendant 2 ans, puis tous les ans jusqu'à 5 ans (niveau 4, grade C).

Les patientes avec tumeur à risque intermédiaire, intermédiaire-haut et haut risque doivent bénéficier d'une surveillance clinique tous les 3-4 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans. Un bilan d'imagerie par TDM TAP ou TEP TDM est recommandé au moins une fois par an pour les patientes à haut risque (niveau 4, grade C). L'activité physique et la prise en charge de l'obésité sont à encourager (niveau 2, grade B).

Remerciements

Equamed pour la coordination scientifique et logistique.

Liens d'intérêts

A. Martinez, A.-L. Gaillard, N. Chopin, A.-A. Serre, C. Akladios et F. Lecuru déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

C. Chargari déclare avoir des liens d'intérêts pour xxx par MSD, GSK, Eisai, Investigateur essai clinique TherAgulX et Roche.

E. Kalbacher déclare avoir des liens d'intérêts pour xxx par AstraZeneca, Roche, Sanofi, Tesaro, GSK.

M. Koskas déclare avoir des liens d'intérêts pour xxx par Intuitive.

A. Leary déclare des liens d'intérêts pour xxx.

E. Rouleau déclare des liens d'intérêts pour xxx.

A.-C. Hardy-Bessard déclare avoir des liens d'intérêts pour participation à des boards / interventions auprès d'AstraZeneca, Daiichi, Gilead, GSK, MSD, Novartis, Pfizer, Seagen ; ainsi que pour avoir été invitée en qualité d'auditeur à des conférences (frais de déplacement et d'hébergement pris en charge) par astrazeneca, Eisai, Gilead, MSD, Novartis, Pfizer, Ose.

Cet article fait partie du supplément *Mise à jour 2023 des recommandations pour la pratique clinique Nice/Saint-Paul de-Vence des cancers gynécologiques* réalisé avec le soutien institutionnel de GSK, l'alliance MSD/AstraZeneca et l'alliance ESAI/MSD.

Références

- [1] Defossez GLGP, Uhry S, Grosclaude Z, Colonna P, Dantony M, E. Delafosse, et al. Synthèse - Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Volume 1. Tumeurs solides. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. 2019. www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Synthese-Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1990-et-20182.
- [2] Koskas M, Amant F, Mirza MR, Creutzberg CL. Cancer of the corpus uteri: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet* 2021;155 Suppl 1(Suppl 1):45-60.
- [3] Saleh M, Virarkar M, Bhosale P, Sherif SE, Javadi S, Faria SC. Endometrial Cancer, the Current International Federation of Gynecology and Obstetrics Staging System, and the Role of Imaging. *J Comput Assist Tomog* 2020;44(5):714-29.
- [4] Nougaret S, Thomassin-Naggara I, Kido A, Masselli G, Bharwani N, Horta M, et al. Endometrial Cancer MRI staging: Updated Guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. *Eur Radiol* 2019;29(2):792-805.
- [5] Atri M, Zhang Z, Dehdashti F, Lee SI, Ali S, Koh WJ, et al. Utility of PET-CT to evaluate retroperitoneal lymph node metastasis in advanced cervical cancer: Results of ACRIN6671/GOG0233 trial. *Gynecol Oncol* 2016;142(3):413-9.
- [6] Chang MC, Chen JH, Liang JA, Yang KT, Cheng KY, Kao CH. 18F-FDG PET or PET/CT for detection of metastatic lymph nodes in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2012;81(11):3511-7.
- [7] Kakhki VR, Zakavi SR, Yousefi Z, Kadkhodayan S, Sadeghi R, Shahriari S, et al. Diagnostic performance of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for detection of primary lesion and staging of endometrial cancer patients: systematic review and meta-analysis of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23(9):1536-43.
- [8] Selman TJ, Mann CH, Zamora J, Khan KS. A systematic review of tests for lymph node status in primary endometrial cancer. *BMC Womens Health* 2008;8:8.
- [9] Bus D, Nagy G, Póka R, Vajda G. Clinical Impact of Preoperative Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Myometrial Infiltration and Lymph-Node Metastases in Stage I Endometrial Cancer. *Pathol Oncol Res* 2021;27:611088.
- [10] Janda M, GebSKI V, Davies LC, Forder P, Brand A, Hogg R, 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(12):1224-33.
- [11] Walker JL, Mannel RS, Barakat R, Pearl ML, Sharma SK, Schlaerth JB, 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(7):695-700.
- [12] Mäenpää MM, Nieminen K, Tomás EI, Laurila M, Luukkaala TH, Mäenpää JU. Robotic-assisted vs traditional laparoscopic surgery for endometrial cancer: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(5):588.e1-588.e7.
- [13] Nevis IF, Vali B, Caroline Higgins C, Dhalla I, Urbach D, Bernardini MQ. Robot-assisted hysterectomy for endometrial and cervical cancers: a systematic review. *J Robot Surg* 2017. 11(1):1-16.
- [14] Silva ESA, Fernandes RP, Baracat EC, Carvalho JP, de Carvalho JPM, Anton C. Introduction of robotic surgery for endometrial cancer into a Brazilian cancer service: a randomized trial evaluating perioperative clinical outcomes and costs. *Clinics (Sao Paulo)* 2018;73(suppl 1):e522s.
- [15] Cusimano MC, et al. Laparoscopic and robotic hysterectomy in endometrial cancer patients with obesity: a systematic review and meta-analysis of conversions and complications. *Am J Obstet Gynecol* 2019;221(5):410-428.e19.
- [16] Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol* 2008;9(3):297-303.
- [17] Signorelli M, Lissoni AA, Cormio G, Katsaros D, Pellegrino A, Ghezzi F, et al. Modified radical hysterectomy versus extrafascial hysterectomy in the treatment of stage I endometrial cancer: results from the ILIADE randomized study. *Ann Surg Oncol* 2009;16(12):3431-41.
- [18] Marchocki Z, Cusimano MC, Clarfield L, Kim SR, Fazelzad R, Espin-Garcia O, Bouchard-Fortier G et al. Sentinel lymph node biopsy in high-grade endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis of performance characteristics. *Am J Obstet Gynecol* 2021;225(4):367.e1-367.e39.
- [19] Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, Cantrell L, Schuler K, Hanna RK, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2017;18(3):384-92.
- [20] Accorsi GS, Paiva LL, Schmidt R, Vieira M, Reis R, Andrade C. Sentinel Lymph Node Mapping vs Systematic Lymphadenectomy for Endometrial Cancer: Surgical Morbidity and Lymphatic Complications. *J Minim Invasive Gynecol* 2020;27(4):938-945.e2.
- [21] Frost JA, Webster KE, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;10(10):CD007585.
- [22] Benedetti Panici P, Signorelli M, Scambia G, Angioli R, Tateo S, Mangili G, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(23):1707-16.
- [23] Kitchener H, Swart AMC, Qian Q, Amos C, Parmar MKB. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 2009;373(9658):125-36.
- [24] Kim CH, Leitao MM Jr, Sonoda Y, Alektiar KM, Barakat RR, Abu-Rustum NR, et al. Sentinel lymph node mapping with pathologic ultrastaging: a valuable tool for assessing nodal metastasis in low-grade endometrial cancer with superficial myoinvasion. *Gynecol Oncol* 2013;131(3):714-9.
- [25] Persson J, Geppert B, Salehi S, Bollino M, Lönnerfors C, Falconer H. Pelvic Sentinel lymph node detection in High-Risk Endometrial Cancer (SHREC-trial)-the final step towards a paradigm shift in surgical staging. *Eur J Cancer* 2019;116:77-85.
- [26] Emons G, Kim JW, Weide KW, Nikolaus de Gregorio N, Wimberger P, et al. Endometrial Cancer Lymphadenectomy Trial (ECLAT) (pelvic and para-aortic lymphadenectomy in patients with stage I or II endometrial cancer with high risk of recurrence; AGO-OP.6). *Int J Gynecol Cancer* 2021;31(7):1075-9.
- [27] Rozenholc A, Provencher D, Sauthier P, Gauthier F, Drakopoulos P, Gauthier P, et al. Green versus blue: Randomized controlled trial comparing indocyanine green with methylene blue for sentinel lymph node detection in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2019;153(3):500-4.
- [28] Kaban A, Topuz S, Erdem B, Sozen H, Numanoglu C, Salihoglu Y. Is Omentectomy Necessary for Non-Endometrioid Endometrial Cancer. *Gynecol Obstet Invest* 2018;83(5):482-6.
- [29] Ross MS, Elishaev E, Berger JL, Kelley JL, Taylor SE. Prognostic Significance of omental Disease and the Role of Omental Sampling in Patients With Uterine Carcinosarcoma. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28(2):254-9.
- [30] Concin N, Mirza MR, Marnitz MS, Ledermann J, Tjalling Bosse T, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31(1):12-39.
- [31] Bogani G, Mariani A, Paolini B, Ditto A, Raspagliesi F. Low-volume disease in endometrial cancer: The role of micrometastasis and isolated tumor cells. *Gynecol Oncol* 2019;153(3):670-5.
- [32] Harris KL, Maurer KA, Jarboe E, Werner TL, Gaffney D. LVSI positive and NX in early endometrial cancer: Surgical restaging (and no further treatment if NO), or adjuvant ERT? *Gynecol Oncol* 2020;156(1):243-50.
- [33] Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm

- shift in surgical staging. *Gynecol Oncol* 2008;109(1):11-8.
- [34] Agar N, Philippe AC, Bourdel N, Rabischong B, Canis M, Le Bouedec G, et al. [Morbidity of pelvic lymphadenectomy and para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer]. *Bull Cancer* 2015;102(5):428-35.
- [35] Gorostidi M, Ruiz R, Villalain C, Jaunarena I, Cobas P, Lekuona A, et al. Impact of restaging lymphadenectomy after sentinel node biopsy on endometrial cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2021;257:127-32.
- [36] Koskas M, Bendifallah S, Luton D, Darai E, Rouzier R. Safety of uterine and/or ovarian preservation in young women with grade 1 intramucous endometrial adenocarcinoma: a comparison of survival according to the extent of surgery. *Fertil Steril* 2012;98(5):1229-35.
- [37] Guillon S, et al. A systematic review and meta-analysis of prognostic factors for remission in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma. *Int J Gynaecol Obstet* 2019;146(3):277-88.
- [38] Yang BY, Popescu N, Phelippeau J, Koskas M. Metformin plus megestrol acetate compared with megestrol acetate alone as fertility-sparing treatment in patients with atypical endometrial hyperplasia and well-differentiated endometrial cancer: a randomised controlled trial. *BJOG* 2020;127(7):848-57.
- [39] McGunigal M, Liu J, Kalir T, Chadha M, Gupta V. Survival Differences Among Uterine Papillary Serous, Clear Cell and Grade 3 Endometrioid Adenocarcinoma Endometrial Cancers: A National Cancer Database Analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27(1):85-92.
- [40] Albright BB, Monuszko KA, Kaplan SJ, Davidson BA, Moss HA, Huang AB, et al. Primary cytoreductive surgery for advanced stage endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2021;225(3):237.e1-237.e24.
- [41] Wang Y, Tillmanns T, VanderWalde N, Somer B, VanderWalde A, Schwartzberg L, et al. Comparison of Chemotherapy vs Chemotherapy Plus Total Hysterectomy for Women With Uterine Cancer With Distant Organ Metastasis. *JAMA Netw Open* 2021;4(7):e2118603.
- [42] Barlin JN, Puri I, Bristow RE. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2010;118(1):14-8.
- [43] Tangjitgamol S, Kittisiam T, Sriraumpuch J. Impact of Metastatic Lymph Node to Total Lymph Node Ratio on Survival of Endometrial Cancer Patients. *Gynecol Obstet Invest* 2019;84(5):463-71.
- [44] Todo Y, Kato H, Minobe S, Okamoto K, Suzuki Y, Konno Y, et al. A validation study of the new revised FIGO staging system to estimate prognosis for patients with stage IIIC endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2011;121(1):126-30.
- [45] Yoon MS, Park W, Huh SJ, Kim HJ, Kim YS, Kim YB, et al. Impact of paraaortic lymphadenectomy for endometrial cancer with positive pelvic lymph nodes: A Korean Radiation Oncology Group study (KROG 13-17). *Eur J Surg Oncol* 2016;42(10):1497-505.
- [46] Multinu F, Ducie JA, Eriksson AGZ, Schluppe BA, Cliby WA, Glaser GE, et al. Role of lymphadenectomy in endometrial cancer with nonbulky lymph node metastasis: Comparison of comprehensive surgical staging and sentinel lymph node algorithm. *Gynecol Oncol* 2019;155(2):177-85.
- [47] Ducie JA, Eriksson AGZ, Ali N, McGree ME, Weaver AL, Bogani G, et al. Comparison of a sentinel lymph node mapping algorithm and comprehensive lymphadenectomy in the detection of stage IIIC endometrial carcinoma at higher risk for nodal disease. *Gynecol Oncol* 2017. 147(3):541-48.
- [48] Aloisi A, Casanova JM, Tseng JH, Seader KA, Nguyen NT, Alektiar KM, et al. Patterns of FIRST recurrence of stage IIIC1 endometrial cancer with no PARAAORTIC nodal assessment. *Gynecol Oncol* 2018;151(3):395-400.
- [49] Gomes David M, Bakrin N, Salleron J, Kaminsky MC, Bereder JM, Tuech JJ, et al. Cytoreductive surgery (CRS) plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) vs CRS alone for treatment of endometrial cancer with peritoneal metastases: a multi-institutional study from PSOGI and BIG RENAPE groups. *BMC Surg* 2022;22(1):1.
- [50] Navarro-Barrios Á, Gil-Martínez J, Ramos-Bernardo I, Barrios P, Muñoz-Casares C, Torres-Melero J, et al. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy after cytoreduction in patients with peritoneal metastases from endometrial cancer. The next frontier? *Surg Oncol* 2020;33:19-23.
- [51] Tempfer CB, Kern P, Dogan A, Hilal Z, Reznicek GA. Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for endometrial cancer-derived peritoneal metastases: a systematic review. *Clin. Exp. Metastasis*, 2019;36(4):321-329.
- [52] Huang AB, Wu J, Chen L, Albright BB, Previs RA, Moss HA, et al. Neoadjuvant chemotherapy for advanced stage endometrial cancer: A systematic review. *Gynecol Oncol Rep* 2021;38:100887.
- [53] Vandenput I, Van Calster B, Capoen A, Leunen K, Berteloot P, Neven P, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in patients with serous endometrial cancer with transperitoneal spread (stage IV): a new preferred treatment? *Br J Cancer* 2009;101(2):244-9.
- [54] Rabinovich A. Neo-adjuvant chemotherapy for advanced stage endometrial carcinoma: a glimmer of hope in select patients. *Arch Gynecol Obstet*, 2016;293(1):47-53.
- [55] de Lange NM, Ezendam NPM, Kwon JS, Vandenput I, Mirchandani D, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery for advanced-stage endometrial cancer. *Curr Oncol* 2019;26(2):e226-e232.
- [56] Iheagwara UK, Vargo JA, Chen KS, Burton DR, Taylor SE, Berger JL, et al. Neoadjuvant Chemoradiation Therapy Followed by Extrafascial Hysterectomy in Locally Advanced Type II Endometrial Cancer Clinically Extending to Cervix. *Pract Radiat Oncol* 2019;9(4):248-56.
- [57] Boisen MM, Vargo JA, Beriwal S, Sukumvanich P, Olawaiye AB, Kelley JL, et al. Surgical Outcomes of Patients Undergoing Extrafascial Hysterectomy After Neoadjuvant Radiotherapy With or Without Chemotherapy for Locally Advanced Endometrial Cancer Clinically Extending to the Cervix or Parametria. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27(6):1149-54.
- [58] Sorbe B, Nordström B, Mäenpää J, Kuhelj J, Kuhelj D, Okkan S, et al. Intravaginal brachytherapy in FIGO stage I low-risk endometrial cancer: a controlled randomized study. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(5):873-8.
- [59] Scholten AN, van Putten WL, Beerman H, Smit VT, Koper PC, Lybeert ML, et al. Post-operative radiotherapy for Stage 1 endometrial carcinoma: long-term outcome of the randomized PORTEC trial with central pathology review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(3):834-8.
- [60] Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirto NM, Bloss JD, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;92(3):744-51.
- [61] Nout RA, Smit VTHBM, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LCHW, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2010;375(9717):816-23.
- [62] Wortman BG, Creutzberg CL, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LCHW, et al. Ten-year results of the PORTEC-2 trial for high-intermediate risk endometrial carcinoma: improving patient selection for adjuvant therapy. *Br J Cancer* 2018;119(9):1067-74.
- [63] Sorbe B, Horvath G, Andersson H, Boman K, Lundgren C, Pettersson B. External pelvic and vaginal irradiation versus vaginal irradiation alone as postoperative therapy in medium-risk endometrial carcinoma--a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(3):1249-55.
- [64] Johnson N, Bryant A, Miles T, Hogberg T, Cornes P. Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer after hysterectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2011(10):CD003175.
- [65] de Boer SM, Powell ME, Mileshkin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, 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(3):295-309.
- [66] Barney BM, Petersen IA, Mariani A, Dowdy SC, Bakkum-Gomez JN, Haddock MG. The role of vaginal brachytherapy in the treatment of surgical stage I papillary

- serous or clear cell endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(1):109-15.
- [67] Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS, von Gruenigen V, Huang H, Yashar CM, et al. Phase III Trial: Adjuvant Pelvic Radiation Therapy Versus Vaginal Brachytherapy Plus Paclitaxel/Carboplatin in High-Intermediate and High-Risk Early Stage Endometrial Cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(21):1810-8.
- [68] Matei D, Filiaci V, Randall ME, Mutch D, Steinhoff MM, DiSilvestro PA, et al. Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 2019;380(24):2317-26.
- [69] Yoon J, Fitzgerald H, Wang Y, Wang Q, Vergalasova I, Elshaikh MA, et al. Does Prophylactic Paraortic Lymph Node Irradiation Improve Outcomes in Women With Stage III C1 Endometrial Carcinoma? *Pract Radiat Oncol* 2022;12(2):e123-e134.
- [70] Onal C, Yuce Sari S, Akkus Yildirim B, Gultekin M, Guler OC, Yildiz F. Is there any benefit of paraaortic field irradiation in pelvic lymph node positive endometrial cancer patients? A propensity match analysis. *J Obstet Gynaecol* 2020;40(7):1012-9.
- [71] Bingham B, Orton A, Boothe D, Stoddard G, Huang YJ, Gaffney DK, et al. Brachytherapy Improves Survival in Stage III Endometrial Cancer With Cervical Involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017. 97(5):1040-50.
- [72] Glatzer M, Tanderup K, Rovirosa A, Fokdal L, Ordeanu C, Tagliaferri L, et al. Role of Brachytherapy in the Postoperative Management of Endometrial Cancer: Decision-Making Analysis among Experienced European Radiation Oncologists. *Cancers (Basel)* 2022;14(4).
- [73] Greven KM, D'Agostino RB Jr, Lanciano RM, Corn BW. Is there a role for a brachytherapy vaginal cuff boost in the adjuvant management of patients with uterine-confined endometrial cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(1):101-4.
- [74] Griffith T, Nwachukwu C, Albuquerque K, Gaffney D. The role for vaginal cuff brachytherapy boost after external beam radiation therapy in endometrial cancer. *Brachytherapy* 2022;21(2):177-85.
- [75] Huddleston A, Zhen S, Qi L, Rash D, Leiserowitz G, Mayadev J. The impact of a vaginal brachytherapy boost to pelvic radiation in stage III endometrial cancer. *J Contemp Brachytherapy* 2015;7(2):122-7.
- [76] Randall ME, Wilder J, Greven K, Raben M. Role of intracavitary cuff boost after adjuvant external irradiation in early endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19(1):49-54.
- [77] Espenel S, Kissel M, Garcia MA, Schernberg A, Gouy S, Bockel S, et al. Implementation of image-guided brachytherapy as part of non-surgical treatment in inoperable endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol* 2020. 158(2):323-30.
- [78] Gill BS, Kim H, Houser C, Olsen A, Kelley J, Edwards RP, et al. Image-based three-dimensional conformal brachytherapy for medically inoperable endometrial carcinoma. *Brachytherapy* 2014;13(6):542-7.
- [79] Jordan SE, Micaily I, Hernandez E, Ferriss JS, Miyamoto CT, Li S, et al. Image-guided high-dose-rate intracavitary brachytherapy in the treatment of medically inoperable early-stage endometrioid type endometrial adenocarcinoma. *Brachytherapy* 2017;16(6):1144-51.
- [80] Rovirosa A, Zhang Y, Chargari C, Cooper R, Bownes P, Wojcieszek P, et al. Exclusive 3D-brachytherapy as a good option for stage-I inoperable endometrial cancer: a retrospective analysis in the gynaecological cancer GEC-ESTRO Working Group. *Clin Transl Oncol* 2022;24(2):254-65.