



# Prise en charge du cancer de l'endomètre métastatique et/ou en rechute

## *Version initiale*

Florence Joly, Jérôme Alexandre, Cyrus Chargari,  
Anne Ducassou, Marie-Aude Le Frère Belda,  
Alexandra Leary, Karine Prulhière,  
Isabelle Treilleux, Christophe Pomel, Gwenael Ferron

# Questions abordées

1. Anatomie pathologie
2. Bilan
3. Traitements médicaux
4. Traitements locaux



## Anatomie pathologique – Questions

- 1) Quelles sont les informations histologiques nécessaires pour décider du traitement ?
- 2) Quels sont les marqueurs IHC pour confirmer l'origine gynécologique, la localisation (endomètre, col, ovaire) et le type histologique ?
- 3) Quelle est la procédure pour rechercher un profil MSI\* ?
- 4) Faut-il intégrer une classification moléculaire (type ProMisE) ?
- 5) Dans quelles situations faut-il demander une relecture experte ?
- 6) Faut-il faire une biopsie des localisations métastatiques ?

\* MSI : instabilité micro-satellitaire

# 1- Informations histologiques pour décider du traitement

Niveau 2, grade B

## 1) Type histologique (classification OMS 2014)

carcinomes endométriöide, séreux, mucineux, cellules claires, neuroendocrine, mixte (2 contingents morphologiques, >5%, dont un de type II), indifférencié ou dédifférencié, tumeur mixte müllérienne maligne (TMMM)

## 2) Grade histologique

- carcinomes endométriöides et mucineux : grade FIGO (1,2,3)
- séreux, cellules claires, neuroendocrines à petites ou à grandes cellules, indifférencié, TMMM : haut grade
- neuroendocrine bien différencié ou carcinoïde : bas grade

## 2- Panel IHC pour aider à la classification histologique

Niveau 2, grade B

**Marqueurs IHC** nécessaires à la classification histologique :  
au minimum **P53, RE et RP**

Type histologique	P53	RE/RP	Autres marqueurs
Endométriøide G1-2-3	Hétérogène faible = NON MUTE	++	P16 + focal vimentine + HNF1 $\beta$ - WT1-
Séreux Certains endométriøides G3	Positif diffus (> 70%) ou négatif = MUTE	+/-	P16 + diffus HNF1 $\beta$ - WT1- (parfois +) HER2 +++ dans 30% des cas
Cellules claires	Hétérogène faible	-	HNF1 $\beta$ + WT1- Napsine A +
Indifférencié ou dédifférencié	Hétérogène faible	-	Vimentine + diffus, panCK - CK8/18 + focal EMA +, cadhérine E -
Neuroendocrine			1 marqueur NE + dans > 10% des cellules

## 2- Marqueurs IHC utiles pour orienter vers un primitif utérin dans une maladie métastatique

- En faveur de l'origine gynécologique :  
**CK7+ / CK20 –** (sauf mucineux), **PAX8 +**  
(inconstant pour les carcinomes mucineux)
- Dans certains cas, les marqueurs **vimentine, WT1**, P16, ACE, « RE/RP » peuvent être utiles pour différencier des primitifs de l'endomètre, du col ou de l'ovaire en fonction du contexte clinique

## 2- Marqueurs IHC à visée théranostique et oncogénétique

Niveau 2, grade B

- **Statut MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) systématique à visée onco-génétique et théranostique** : perte d'expression dans 20% des endométrioïdes, plus rare dans les autres types histologiques
- **Statut HER2** dans le cadre d'essais thérapeutiques

## 3- Procédure pour rechercher un déficit MMR

Niveau 2, grade B

### Analyse en IHC

#### 1) Recommander de faire les 4 marqueurs en IHC (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2)

Perte totale d'expression d'au moins un marqueur

#### 2) Faire une analyse complémentaire par biologie moléculaire (statut MSI par PCR)

- en cas de marquage ambigu (intensité faible ou hétérogène),
- de pré-analytique douteux (doute sur la qualité de l'échantillon),
- de perte clonale d'expression (au moins 10% des cellules tumorales)
- ou en cas de discordance avec la clinique (suspicion de syndrome de Lynch)



## 4- Faut-il intégrer la recherche de mutation du gène *POLE* ?

Avis d'experts

- **La recherche de mutation du gène *POLE* par séquençage du domaine exonucléase n'est pas recommandée en routine**
- Intégration prématurée de la classification ProMisE
- La recherche du gène *POLE* peut être envisagée au cas par cas si la recherche permet la possibilité d'inclusion dans un essai thérapeutique (anti PD1/L1 en particulier)

## 5- Dans quelles situations faut-il demander une relecture experte ?

Avis d'experts

- Si discordance avec la clinique
- Si tumeur endométriale difficile à classer

## 6- Faut-il refaire une biopsie d'une localisation métastatique lors de la première rechute ?

Avis d'experts

- Peut-être utile si accessibilité de la lésion
- Pour confirmer la nature tumorale de la lésion et/ou influencer la prise en charge thérapeutique (expression des récepteurs hormonaux)

# Quand adresser à la consultation d'onco-génétique ?

Niveau 1, grade A

1. Systématiquement en cas *d'histoire* familiale de cancers colon, endomètre et du spectre du syndrome de Lynch ou autre syndrome de susceptibilité familiale ou âge < 50 ans
2. Systématiquement en cas d'anomalie MMR à l'IHC
3. Dans les carcinome séreux de haut grade lorsqu'il existe une histoire familiale de cancers du sein et/ou de l'ovaire: rechercher une mutation de BRCA 1-2



## BILAN : Cancer de l'endomètre M+

1- Quels bilans d'extension ?

- Locorégional
- A distance
- Place du Petscan

2- Bilan oncogériatrique

# 1 – Cancer de l'endomètre : bilan

- Standard : **Scanner TAP**

Avis d'experts

- Situation particulière : **Petscan FDG**

Niveau 3, grade C

Dans le cadre d'une maladie oligométastatique ou rechute locorégionale si l'examen permet d'orienter la décision thérapeutique (place de la chirurgie)

- Situation particulière : **IRM pelvis de diffusion**

Si rechute locorégionale : examen de choix pour extension locale

Ou si M+ d'emblée lorsqu'une indication de traitement locorégional se discute

## 2 – Bilan oncogériatrique

Niveau 2, grade B

- Un dépistage par le test de screening G8 doit être systématiquement fait chez les patientes >70 ans
- Si  $G8 < 14$ , une consultation d'onco-gériatrie doit être proposée (en mentionnant dans la demande le projet thérapeutique : hormono, chimio, autres, .....

### Questionnaire G8

Test de dépistage du recours au gériatre chez un patient âgé atteint de cancer

Questions (temps médian de remplissage = 4,4 minutes)	Réponses	Cotations
Le patient présente-t-il une perte d'appétit? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition?	Anorexie sévère Anorexie modérée Pas d'anorexie	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Perte de poids dans les 3 derniers mois	>3 Kg Ne sait pas Entre 1 et 3 Kg Pas de perte de poids	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
Motricité	Lit – Fauteuil Autonome à l'intérieur Sort du domicile	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Troubles neuro-psychiatriques	Démence ou dépression sévère Démence ou dépression modérée Pas de trouble psychiatrique	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Indice de Masse Corporelle = Poids/(Taille) <sup>2</sup>	< 19 19 – 21 21 – 23 > 23	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
Plus de 3 médicaments	Oui Non	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1
Le patient se sent-il en meilleure ou en moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge?	Moins bonne Ne sais pas Aussi bonne Meilleure	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0,5 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Age	> 85 ans 80 – 85 ans < 80 ans	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
<b>Score total</b>		<b>/17</b>
<b>Interprétation</b>	<b>&gt; 14 = Prise en charge standard</b> <b>≤ 14 = Evaluation gériatrique spécialisée</b>	

D'après Soubeyran P. *Validation of G8 screening tool in geriatric oncology: The ONCODAGE project.* JCO 2011;29:Abs9001.



## Traitements médicaux

### Chimiothérapie et hormonothérapie de première ligne

- 1- Chimiothérapie de 1ère ligne : les indications
- 2- Chimiothérapie de 1ère ligne : les protocoles
- 3- Hormonothérapie de 1ère ligne : les indications
- 4- Hormonothérapie de 1ère ligne : quelles hormonothérapies ?



# 1- Chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne : les indications

Avis d'experts

1. Elle n'a jamais été comparée à l'hormonothérapie
2. Elle doit être privilégiée dans les situations suivantes où l'hormonothérapie est considérée comme peu efficace :
  - Maladie symptomatique et rapidement évolutive
  - Carcinome non endométrioïde , ou haut grade, ou n'exprimant pas les récepteurs hormonaux

## 2- Chimiothérapie 1<sup>ère</sup> ligne : quels protocoles ?

1. La combinaison **carboplatine (AUC 5) –paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) (J1=J21)** est un standard de fait, même si la seule phase III en faveur reste non publiée

Niveau 2, grade B

2. Le doublet cisplatine (50 mg/m<sup>2</sup>) –doxorubicine (60 mg/m<sup>2</sup>) (J1=J21) ou le triplet cisplatine (50 mg/m<sup>2</sup>) –doxorubicine (45 mg/m<sup>2</sup>)- paclitaxel (160 mg/m<sup>2</sup>) (J1=J21) sont des options publiées mais la toxicité est plus importante

Niveau 1, grade A

3. Chez une patiente fragile, une monothérapie est une option (doxorubicine 60 mg/m<sup>2</sup>, ou cisplatine 60 mg/m<sup>2</sup>, J1=J21)

Avis d'experts

4. Absence d'argument pour adapter le protocole au type histologique

## 3 - Hormonothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne : les indications

Niveau 3, grade B

Une **hormonothérapie (HT)** peut être proposée en première ligne pour une patiente avec un cancer de l'endomètre M+ **RH\* positif** (RE et/ou RP)

D'autres facteurs peuvent être associés à un meilleur taux de réponse et incluent : jeune âge, grade 1, histologie endométrioïde

\*RH = récepteurs hormonaux

## 4 - Quelle hormonothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne proposer ?

Niveau 4, grade C

Pas de standard validé

- 1. Meilleur niveau de preuve avec une hormonothérapie par progestatifs** (acétate de mégestrol 160 mg par jour)
- 2. Option: tamoxifène:** 20 mg par jour
- 3. Autres options** (moins validées) : agonistes LH/RH, inhibiteurs de l'aromatase

### Orientation du choix

1. Le type de RH (RE et/ou RP) n'est pas un critère de choix pour définir le traitement par progestatifs ou tamoxifène
2. Guidé sur le profil patiente (i.e. co-morbidités)



## Traitements médicaux

### Chimiothérapie et hormonothérapie de deuxième ligne

- 1- Hormonothérapie de 2ème ligne
- 2- Chimiothérapie de 2ème ligne

# 1- Indications à un traitement hormonal de 2<sup>ème</sup> ligne

Niveau 4, grade C

En cas de progression après une 1<sup>ère</sup> ligne d'HT, une 2<sup>nde</sup> ligne peut être proposée chez des patientes ayant eu un bénéfice en 1<sup>ère</sup> ligne (réponse objective ou stabilité tumorale)

## 2 - Chimiothérapie de 2<sup>ème</sup> ligne M+

Niveau 3, grade B

- Aucun standard validé en 2<sup>ème</sup> ligne et au-delà
- Le choix de traitement doit être basé sur les toxicités résiduelles, l'état général et les traitements déjà reçus
- Après 1<sup>ère</sup> ligne à base de platine : plusieurs options
  - 1) si intervalle libre long (au moins 6 mois) : ré-introduction d'un sel de platine
  - 2) doxorubicine (60 mg/m<sup>2</sup> J1=J21) ou paclitaxel hebdomadaire (80 mg/m<sup>2</sup> J1J8J15, J1=J28)
- Favoriser les inclusions dans les essais cliniques



# Traitements médicaux

## Autres thérapies



# Thérapies ciblées

Niveau 4, grade C

1. Aucune thérapie ciblée n'a démontré un niveau de preuve suffisant pour permettre à ce jour l'obtention d'une AMM dans les cancers de l'endomètre
2. Pas d'indication validée pour un traitement anti-angiogénique (bévacizumab)
3. Recherche d'anomalies moléculaires pouvant orienter vers des essais thérapeutiques

En cas de **tumeur MSI (IHC MMR) ou mutée POLE**, traitement par immunothérapie dans le cadre d'un essai thérapeutique (PD/L1 inh) ou d'un programme d'accès à la molécule

**Ou thérapies ciblant HER2** : IHC HER2 +/- FISH dans le cadre d'une étude



Niveau 4, grade C

## Traitements locaux (primitif et métas)

- 1- Radiothérapie des stades IV d'emblée
- 2- Radiothérapie des récurrences en territoires non irradiés
- 2- Radiothérapie des récurrences en territoires irradiés

# 1- Radiothérapie (RT) des stades IV d'emblée

Avis d'experts

- RT de la tumeur primitive :
  - À visée palliative symptomatique (douleurs, métrorragies)
  - Cas sélectionnés, à visée « curative »
    - Optimisation du contrôle local en cas de très bonne efficacité du traitement systémique ou
    - Dans une maladie oligométastatique ( $\leq 5$  métastases) en combinaison avec chirurgie ou radiothérapie des métastases

# 1- (suite) Radiothérapie des stades IV d'emblée

- RT des métastases :
  - RT des métas osseuses à visée antalgique palliative :
    - RT standard selon les recos internationales **Niveau 2, grade A**
    - RT en conditions stéréotaxiques (SBRT) possible (pour ré-irradiation notamment, en l'absence de compression médullaire) **Avis d'experts**
  - RT en conditions stéréotaxiques pour patientes oligométastatiques quelque soit le site, à visée « curative » **Niveau 3, grade B**

# 1- (suite) Chirurgie de la tumeur primitive en cas de M+ d'emblée

Avis d'experts

1. A discuter au cas par cas en RCP spécialisée en oncogynéco
2. Le traitement médical premier est privilégié
3. Si maladie locorégionale limitée et maladie systémique contrôlée
4. A intégrer avec les approches de radiothérapie
5. En fonction des symptômes

# 1- (suite) Chirurgie des oligométastases

Avis d'experts

## Maladie métastatique d'emblée

Pas de place de la chirurgie en première intention

## Rechute - A discuter au cas par cas en RCP spécialisée

- Si accessible à la chirurgie avec une chirurgie complète possible
- A distance du traitement initial

(Intérêt du Petscan pour le bilan d'extension )

# 1- (suite) autres approches : radiologie interventionnelle des métastases

Niveau 3, grade C

- En cas de lésion osseuse douloureuse et/ou avec un risque fracturaire , un avis en RCP spécialisée dans les lésions osseuses est conseillée : discussion de cimentoplastie
- En cas d'oligométastase d'évolution lente discuter une approche ablativ (ex: radiofréquence, cryothérapie, ..)

## 2- Récidive locorégionale isolée en territoire non irradié (vagin, paramètres, gg)

Avis d'experts

1. **A discuter en RCP spécialisée d'oncogynéco**
  
2. **Récidive vaginale et/ou centro-pelvienne : la plus fréquente**
  - Radiothérapie externe (RTE) suivie d'une curiethérapie
  - Potentialisation avec de la chimiothérapie par platine à discuter
  - Curiothérapie seule à discuter en cas de récurrence superficielle vaginale isolée et en l'absence de facteur de risque d'atteinte ganglionnaire
  - Pas de place de la chirurgie en 1ère intention



## 2- (suite) - Récidive locorégionale isolée en territoire non irradié (vagin, paramètres, gg)

Avis d'experts

### Récidive ganglionnaire pelvienne et/ou lombo-aortique isolée

1. RTE 45 Gy + surimpression ganglionnaire sur adénopathies macroscopiques délivrant une dose équivalente de l'ordre de 60 Gy en fractionnement conventionnel ou intégré
2. Potentialisation par chimiothérapie à base de sel de platine hebdomadaire selon faisabilité (état général et comorbidités).
3. Chirurgie : option : en l'absence d'ATCD de curage, si l'intervalle libre est suffisamment long, discuter la chirurgie ganglionnaire au cas par cas en RCP spécialisée en oncogynéco

## 3 - Récidive locorégionale isolée en territoire irradié

Avis d'experts

### Récidive latéro-pelvienne (ganglionnaire)

1. Possibilité curative avec ré-irradiation en stéréotaxie pour les rechutes ganglionnaires en territoire irradié sous réserve des critères de taille et de dose aux organes à risque.
2. Attention aux traitements concomitants, à risque de majoration de la morbidité.

## 3- Récidive locorégionale isolée en territoire irradié

Avis d'experts

### Récidive vaginale ou centro-pelvienne

1. **Chirurgie** : à discuter en 1ère intention en RCP spécialisée en oncogynéco
2. **RTE externe** à visé curative : pas d'indication (risque de complications sévères en territoire irradié). La ré-irradiation externe n'a de place qu'en situation palliative, à visée hémostatique ou antalgique.
3. **La curiethérapie** comme technique de ré-irradiation peut se discuter en cas de récidive limitée, chez des patientes sélectionnées et par des centres spécialisés
  - Les récdives du 1/3 inf du vagin sont le plus souvent prises en charge comme une lésion en territoire non irradié
  - Un ATCD de curiethérapie à dose prophylactique n'empêche pas une ré-irradiation à dose curative

## 3 - Récidive locorégionale isolée en territoire irradié

Avis d'experts

### Récidive latéro-pelvienne (ganglionnaire)

1. Possibilité curative avec ré-irradiation en stéréotaxie pour les rechutes ganglionnaires en territoire irradié sous réserve des critères de taille et de dose aux organes à risque.
2. Attention aux traitements concomitants, à risque de majoration de la morbidité.

# CANCER DE L'ENDOMETRE M+ \*

> 70 ans : G8  
+/- Cs oncoG

Histologie  
IHC : TP53, RH et MMR

Traitement médical

M peu évolutive et RH +  
Hormonothérapie\*\*

M évolutive ou RH -  
Chimiothérapie\*\*\*

Profil moléculaire  
spécifique : Essais

Radiothérapie des M  
palliative (ou curative si oligoM)

Chirurgie des oligoM

Traitement de la tumeur primitive dans les formes  
M d'emblée (cas par cas) :  
Radiothérapie ou chirurgie selon symptômes et/ou  
réponse au traitement systémique

\*M : métastases, \*\*Hormonothérapie de référence: progestatifs ou tamoxifène, \*\*\* Chimio de référence : paclitaxel-carboplatine