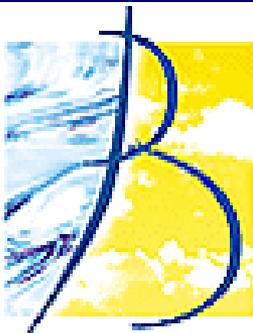


# CONSENSUS Européen pour la prise en charge chirurgicale du cancer de l'endomètre

Guyon F, Babin G, Cordeiro Vidal G, Querleu D  
Département de chirurgie Oncogynécologique  
Institut Bergonié



# Situation en Europe

- **100 000 nouveaux cas en 2012 en Europe**
- **Incidence 13,6 pour 100 000 femmes**
- **Plus de 90% des cas concerne des femmes de + de 50 ans avec un âge moyen au diagnostic de 63 ans**
  - 4% des cas < 40 ans
- **80% de stade I**
  - Survie à 5 ans > 95%
  - Mais 68% si atteinte pelvienne et 17% si métastase

# Examen de 1<sup>o</sup> intention

- **Échographie pelvienne est l'examen de référence**
  - Bilan obligatoire de toute métrorragie post ménopausique
  - Taille de la lésion
  - Infiltration myométriale
  - Atteinte du col
  - Atteinte ovarienne
  - Ascite, nodule carcinose douglas

# Examen de 2<sup>o</sup> intention

- **IRM abdomino-pelvienne**
  - > échographie
  - Atteinte myométriale, col et annexes
  - Atteinte ganglionnaire
  - Permet d'adapter la prise en charge chirurgicale en fonction du niveau de risque bas, intermédiaire et élevé
    - Complexité de l'évaluation ganglionnaire
- **Alternative**
  - Échographie avec analyse extemporanée de la pièce d'hystérectomie
- **CT scan ou TEP-CT si forme avancé**

# Connaître le diagnostic anatomopathologique avant début de la prise en charge

- **Biopsie endométriale**
  - Soit en consultation: pipelle de Cormier
  - Soit curetage sous AG +/- hystéroscopie
- **Examen anatomopathologique est un pré requis avant tout acte chirurgical**
  - Évite le risque de morcellation utérine en cas de néoplasie méconnue
  - Évite le risque de chirurgie « inadéquate »
    - Type histologique est un facteur pronostic qui permet d'orienter l'acte chirurgical à réaliser

# Classification FIGO

FIGO (2009) <sup>20</sup>	TNM (2009) <sup>22</sup>	DESCRIPTION	FIGO (1989)
Stades I*	T1	Tumeur limitée au corps utérin	Stades I
IA	T1a	Tumeur limitée à l'endomètre ou ne dépassant pas la moitié du myomètre	IA-B
IB	T1b	Tumeur envahissant la moitié du myomètre ou plus de la moitié du myomètre	IC
Stades II*	T2	Tumeur envahissant le stroma cervical mais ne s'étendant pas au-delà de l'utérus	Stades IIA-B
Stades III*	T3 et/ou N1	Extensions locales et/ou régionales comme suit :	Stades III
IIIA	T3a	Séreuse et/ou annexes**	IIIA
IIIB	T3b	Envahissement vaginal et/ou paramétrial**	IIIB
IIIC	N1	Atteinte des ganglions lymphatiques régionaux**	IIIC
IIIC1		Ganglions pelviens	
IIIC2		Ganglions lombosacrés +/- ganglions pelviens	
Stades IV*	T4 et/ou M1	Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale et/ou métastases à distance	Stades IV
IVA	T4	Extension à la muqueuse vésicale et/ou intestinale	IVA
IVB	M1	Métastases à distance incluant les métastases intra-abdominales et/ou ganglions inguinaux	IVB

\* : grades 1, 2 ou 3 ; \*\* : Les résultats de la cytologie péritonéale doivent être rapportés séparément et ne modifient pas la classification (la classification FIGO de 1989 incluait les résultats d'une cytologie positive pour les stades IIIA).

# Identification des patientes à risque carcinologique

**Table 3. Risk groups**

Risk group	Description	LOE
Low	Stage I endometrioid, grade 1-2, <50% myometrial invasion, LVSI negative	1
Intermediate	Stage I endometrioid, grade 1-2, ≥50% myometrial invasion, LVSI negative	1
High-intermediate	Stage I endometrioid, grade 3, <50% myometrial invasion, regardless of LVSI status	1
	Stage I endometrioid, grade 1-2, LVSI unequivocally positive, regardless of depth of invasion	2
High	Stage I endometrioid, grade 3, ≥50% myometrial invasion, regardless of LVSI status	1
	Stage II	1
	Stage III endometrioid, no residual disease	1
	Non endometrioid (serous or clear cell or undifferentiated carcinoma, or carcinosarcoma)	1
Advanced	Stage III residual disease and stage IVA	1
Metastatic	Stage IVB	1

FIGO 2009 staging used; molecular factors were considered but not included; tumour size was considered but not included; nodal status may be considered for treatment recommendations.

LOE, level of evidence; LVSI, lymphovascular space invasion

**Prise en charge chirurgicale des  
stades I présumés**

# Prise en charge chirurgicale des stades I présumés

- 
- **Hystérectomie extrafasciale**
  - **Pas de colpectomie**
  - **Cytologie péritonéale non systématique**
    - Type 2 ?
  - **Annexectomie bilatérale**
    - **Possibilité de conservation ovarienne chez les patientes jeunes**
      - Ovaires normaux
      - Pas d'impact sur la survie
      - Mais salpingectomie recommandée
    - **Si histoire familiale évocatrice**
      - Pas de conservation ovarienne quelque soit âge
      - Consultation génétique

# Chirurgie minimale invasive validée

- Temps opératoire plus long
- Mais
  - Durée hospitalisation plus courte
  - Réhabilitation plus rapide
  - Moins de complications sévères
  - Résultats oncologiques conservés
- Réalisable chez les patientes âgées et/ou avec facteur(s) de comorbidité(s)
  - Bénéfices plus importants



## • Recommandations

- Approche minimale invasive est recommandée pour les cancers de l'endomètre de stade précoce de risque faible ou intermédiaire
- Approche minimale invasive peut être réalisée pour les patientes ayant un cancer de l'endomètre de stade précoce de risque élevé

# Cas particulier des patientes âgées et/ou avec facteur(s) de comorbidité(s)

- Si après évaluation complète:
  - Chirurgien
  - Anesthésiste
  - Spécialistes: Cardiologue/pneumologue/neurologue...
  - Gériatre
  - Bilan nutritionnel
- Patiente ne relevant d'un prise en charge standard



- **Recommandations:**
  - Hystérectomie vaginale ++/- annexectomie bilatérale si cancer de l'endomètre de risque faible
  - Radiothérapie et/ou hormonothérapie peuvent être discutées
  - Prise en charge palliative

**Prise en charge chirurgicale des  
stades I présumés: place des  
lymphadénectomie(s)**

# Lymphadénectomie: problématique

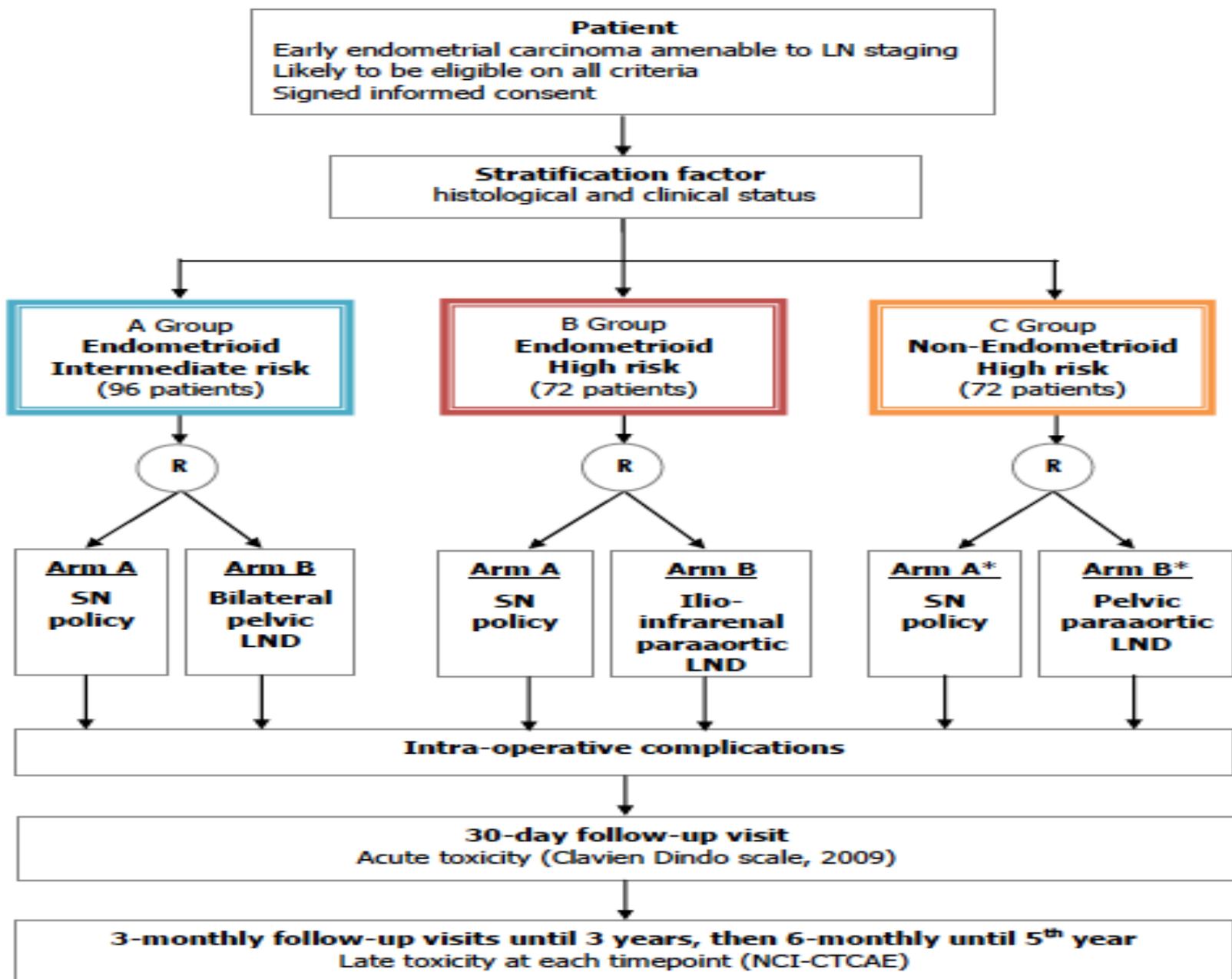
- L'exploration ganglionnaire fait partie du staging chirurgical des cancers de l'endomètre
- Impact des lymphadénectomies en cas de cancer de l'endomètre de stade précoce reste non élucidé et même controversé
  - Indication
  - Extension
    - SLND
    - Pelvienne
    - Para aortique jusqu'à l'AMI
    - Para aortique jusqu'à la VRG
  - Valeur thérapeutique en terme de management global de la pathologie (chirurgie et traitement adjuvant éventuel)

# Lymphadénectomie: recommandations

- **Si une lymphadénectomie doit être réalisée, elle doit être complète (pelvienne et para aortique jusqu'à la VRG)**
  - Picking ganglionnaire pas informatif
  - 22% d'atteinte ganglionnaire (endomètre haut risque)
    - 51% pelviens et LAO
    - 33% pelviens seuls
    - 16% LAO seuls dont 77% avec atteinte > AMI
- **SLND reste en voie d'exploration**
  - Première expérience ont démontré sa faisabilité
  - Augmente le taux de détection
    - Voie de drainage aberrant
    - Cellule tumorale isolée
    - Micro métastase



France : essai SENTIRAD



**Total sample size: 240 patients**

\* Peritoneal staging required

R : randomization (1 :1), SN : sentinel node, LND : lymphadenectomy

# Lymphadénectomie: recommandations

- **La réalisation des lymphadénectomies impacte la place d'éventuel traitement adjuvant**
- **Cancer endomètre de risque faible**
  - Lymphadénectomie non recommandée
  - Aucun bénéfice dans 2 essais randomisés
- **Cancer de l'endomètre de risque intermédiaire**
  - Pas de bénéfice démontré
  - Mais lymphadénectomie doit être discutée
  - SLND ?
- **Cancer de l'endomètre de risque élevé**
  - Une lymphadénectomie devrait être recommandée
  - Restaging ganglionnaire indiqué si découverte de facteur de risque sur pièce hystérectomie

# **Cancer de l'endomètre de stade**

**II**

# Recommandations

- **Hystérectomie radicale non recommandée**
- **Type A ou B que pour obtention de marge saine**
  - Examen clinique
  - IRM
- **Lymphadénectomies recommandées**

# **Cancer de l'endomètre de stades III-IV**

# Recommandations

- **Chirurgie cytoréduction complète**
  - Ovarian cancer like
  - Si accessible gain en terme d'OS et PFS
- **Lymphadénectomies recommandées**
- **Prise en charge multidisciplinaire indispensable**

# **Cancer de l'endomètre de type 2 histologique**

# Recommandations

- **Chirurgie de cytoréduction complète**
  - Ovarian Cancer like
- **Lymphadénectomies recommandées**
- **Pas d'omentectomie systématique (stade I)**
  - Cellules claires
  - Adénocarcinome indifférencié
  - Carcinosarcome ?
- **L'omentectomie doit être discuté si sous type séreux**

# Limites de la classification histologique

## Clinico-épidémiologique

- Le syndrome de Lynch pas pris en compte
- La population a changé

## Somatique (morphologie et biologie de la tumeur)

- Morphologie ambiguë (entre séreux et endométrioides)
- Concordance imparfaite avec les anomalies moléculaires
  - *PI3K* muté dans 52% des C endométrioides et 42% des C séreux
  - *TP53* muté dans 70-90% des C séreux et 12% des C endométrioides
- Importante hétérogénéité tumorale

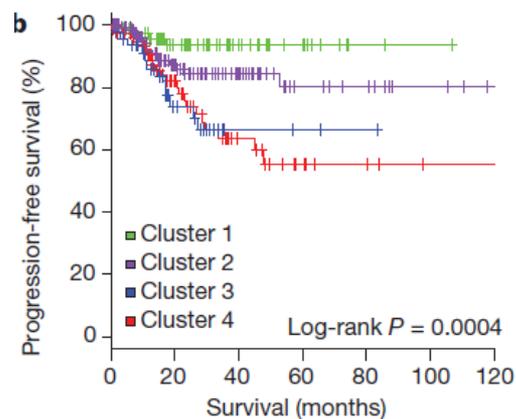
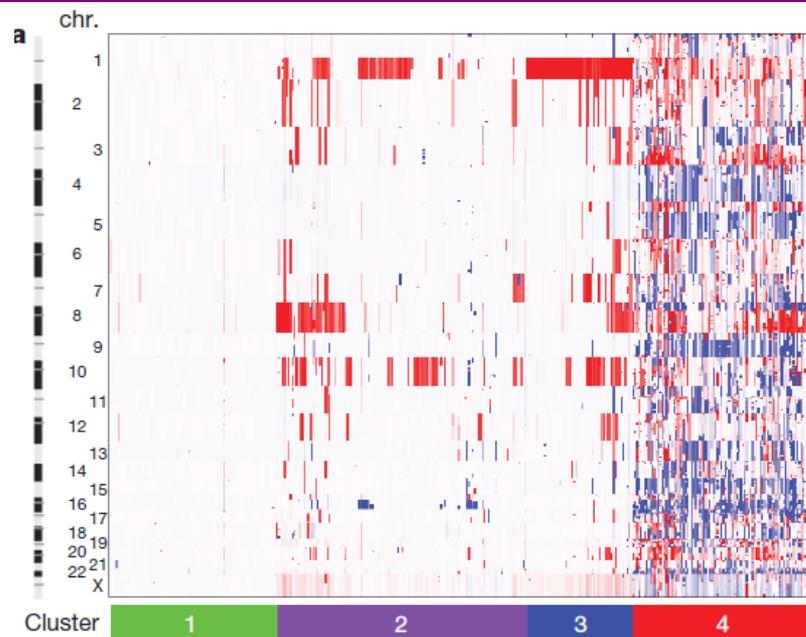
# Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma

The Cancer Genome Atlas Research Network\*

Analyse intégrée de  
373 carcinomes de l'endomètre

- 307 endométrioïdes
- 53 séreux
- 13 mixtes

## Somatic copy number alterations



**Cluster 1:** génome peu remanié

**Cluster 2:** génome moyennement remanié  
amplification de 1q (33% des cas)

**Cluster 3:** génome plus remanié avec amplification  
du 1q (100% des cas)

**Histotype:** Tous carcinomes ENDOMETRIOIDES  
(de différents grades)

**Cluster 4:** génome très remanié

**Amplification des oncogènes :** *MYC*, *ERBB2*, *CCNE*  
**Mutations de *TP53*** (90%)

MSI rare (6%), mutations *PTEN* rares (11%)

**Histotype:** 94% séreux, 62% mixtes, 12%  
endométrioïdes

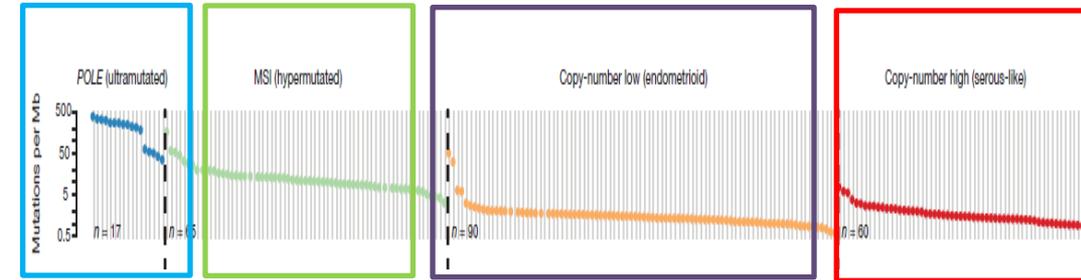
24% de grade III et 5% des grades I et II

**Le Nombre d'altération des copies  
corrèle avec la survie (PFS)**

**Le Nombre d'altération des copies ne  
corrèle pas bien avec le GRADE FIGO**

## Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma

The Cancer Genome Atlas Research Network\*



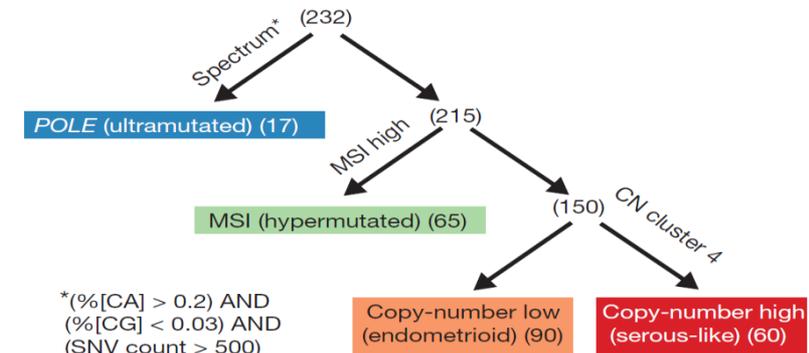
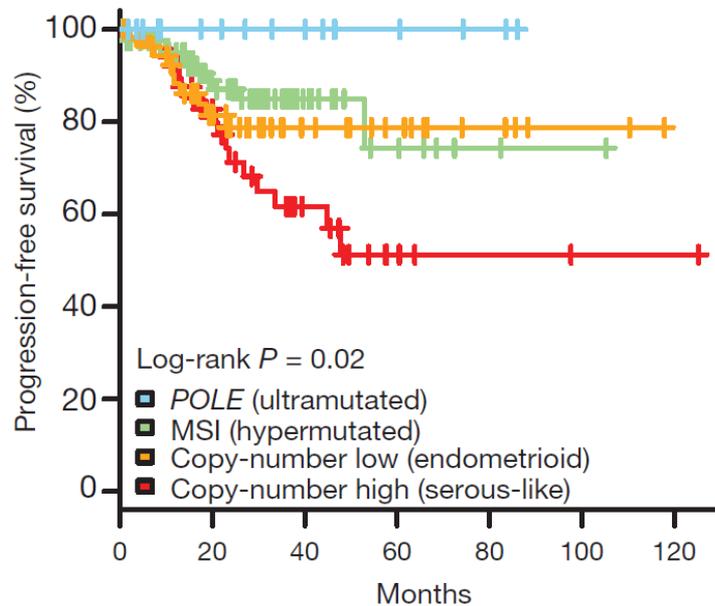
### Exome sequence analysis

**POLE ultra muté (7%)  
très bon pronostic**

**MSI (méthylation du promoteur MLH1)  
hyper muté (15-20%)  
bon pronostic**

**Copy number low, Lower mutation  
frequency, MSS, endométrioide (39-40%)**

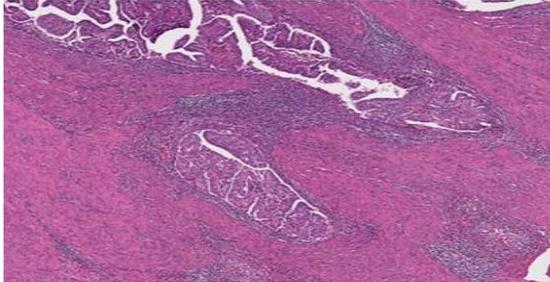
**Copy-number high, peu de mutation (mais  
TP53), séreux et endométrioides G3 (26%)**



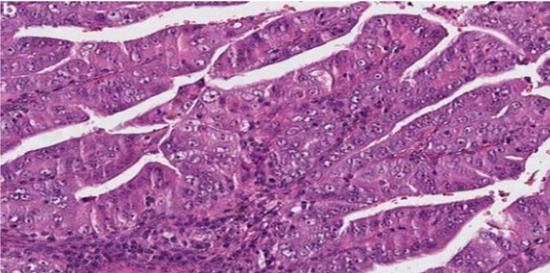
# Comment reconnaître les carcinomes POLE mutés?

## Clinicopathological analysis of endometrial carcinomas harboring somatic *POLE* exonuclease domain mutations

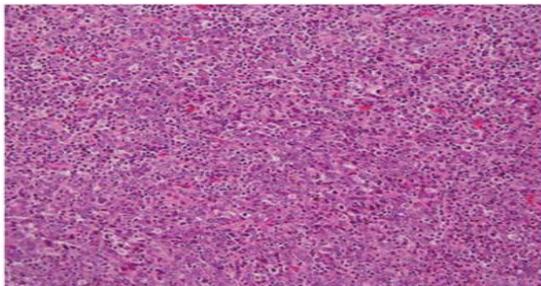
Yaser R Hussein<sup>1</sup>, Britta Weigelt<sup>1</sup>, Douglas A Levine<sup>2</sup>, J Kenneth Schoolmeester<sup>1</sup>,  
Linda N Dao<sup>3</sup>, Bonnie L Balzer<sup>4</sup>, Georgia Liles<sup>4</sup>, Beth Karlan<sup>5</sup>, Martin Köbel<sup>6</sup>,  
Cheng-Han Lee<sup>7</sup> and Robert A Soslow<sup>1</sup>



24/25 *POLE* mutés :  
type endométrioïde



60% de grade III FIGO



76% associé à un  
infiltrat lymphocytaire  
intra-tumoral

# Les implications cliniques...

Aberration	Prevalence in genomic subtypes <sup>7,73</sup>	Potential drugs	Method of detection	
<i>PTEN</i>	Mutation, homozygous deletion	<i>POLE</i> (ultramutated) 94%; MSI (hypermuted) 89%; copy-number low 77%; copy-number high 15%	PI3K, AKT, and mTOR inhibitors, <sup>79,65</sup> olaparib, and veliparib <sup>66,72</sup>	DNA sequencing, immunohistochemistry
<i>PIK3CA</i>	Mutation, amplification	<i>POLE</i> (ultramutated) 71%; MSI (hypermuted) 54%; copy-number low 53%; copy-number high 60%	PI3K, AKT, and mTOR inhibitors <sup>79,65</sup>	DNA sequencing
<i>FGFR2</i>	Mutation, amplification	<i>POLE</i> (ultramutated), 29%; MSI (hypermuted) 14%; copy-number low 13%; copy-number high 10%	Dovitinib, NVP-BGJ398, PD173074, AZD4547 <sup>67,68</sup>	DNA sequencing
<i>HER2</i>	Amplification	<i>POLE</i> (ultramutated) 0; MSI (hypermuted) 2%, copy-number low 0; copy-number high 25%	Trastuzumab, pertuzumab, lapatinib <sup>69</sup>	Immunohistochemistry, FISH, CISH
<i>HER2</i>	Mutation	<i>POLE</i> (ultramutated) 12%; MSI (hypermuted) 8%; copy-number low 1%; copy-number high 0	Neratinib <sup>70</sup>	DNA sequencing
<i>FBXW7</i>	Mutation	<i>POLE</i> (ultramutated) 82%; MSI (hypermuted) 9%; copy-number low 6%; copy-number high 22%	HDAC inhibitors (eg, vorinostat) <sup>34,71</sup>	DNA sequencing

FISH=fluorescence in-situ hybridisation. CISH=chromogenic in-situ hybridisation. HDAC=histone deacetylase. MSI=microsatellite instability.

# Conclusion

- **Remise en question de la classification anatomopathologique**
- **Tendance à la désescalade thérapeutique pour les stades précoces**
  - **Chirurgie**
    - **Lymphadénectomies: place SLND**
  - **Traitement adjuvant**
- **Nombreuses questions en suspens**
  - **Essais thérapeutiques +++**