

Cancer de l'endomètre localisé : comment intégrer la biologie moléculaire dans les choix thérapeutiques en pratique clinique ?

→ Analyse histologique **1**
Type histologique, grade, stade, embolies significatifs

→ Analyse moléculaire (de préférence sur biopsie) [1-4])

IHC : TP53 et MMR 2

NGS : POLE 3

POLE-muté
 quel que soit le statut MMR et TP53

TP53-muté pMMR
POLE sauvage

dMMR
POLE sauvage
 quel que soit statut TP53

Sans profil moléculaire spécifique
IHC TP53 profil sauvage pMMR, POLE sauvage

Traitements post-opératoires [6-8]

Risque faible
 Surveillance

Risque faible

Haut risque

Risque intermédiaire haut

Risque intermédiaire

Risque faible

8
 Radiothérapie externe et chimiothérapie adjuvante

5
 PNO : curiethérapie pNx : radiothérapie externe ± chimiothérapie

9
 Curiothérapie vaginale [9]

Surveillance

1. Carcinome non endométrioïde [6-8]
2. Endométrioïde avec embolies ≥ 5
3. Endométrioïde avec extension au col
4. Endométrioïde de haut grade
5. Endométrioïde de bas grade
- 6
- 7

Extension myomètre > 50%
 Extension myomètre < 50%
 Extension myomètre > 50%
 Extension myomètre < 50%

1. **Analyse histologique** [2, 4]: les types histologiques incluent le carcinome endométrioïde, le carcinome séreux, le carcinome à cellules claires, le carcinome indifférencié ou dédifférencié, le carcinosarcome et le carcinome mésonéphrique-like. Seul le carcinome endométrioïde se grade, les autres carcinosarcomes sont considérés comme de haut grade par définition. Pour le stade, on utilise par souci de praticité la classification FIGO 2018. L'atteinte du col utérin se définit par la présence d'une infiltration du stroma cervical. Concernant les embolies, ils sont considérés comme significatifs à partir de cinq embolies.

2. **Évaluation par immunohistochimie de TP53 et MMR** [2]: une étude immunohistochimique (IHC) est systématiquement réalisée. Le statut MMR-IHC est déterminé par une étude IHC des quatre protéines MMR: MLH1, PMS2, MSH2, MSH6. Une tumeur est dite pMMR-IHC si l'expression des quatre protéines est conservée. Une tumeur est dite dMMR-IHC si l'expression d'au moins une protéine est perdue. Un résultat douteux doit être confirmé par biologie moléculaire. Pour l'IHC TP53, le compte-rendu anatomopathologique doit clairement indiquer le résultat: soit "type sauvage", soit "type muté". Le **type sauvage** est défini par un marquage hétérogène des noyaux des cellules tumorales. Le **type muté** peut présenter:
 – un marquage intense et diffus des noyaux des cellules tumorales (avec des témoins internes satis-faisants);
 – une absence complète de marquage des cellules tumorales (avec des témoins internes satis-faisants);
 – un marquage cytoplasmique des cellules tumorales (rare).

3. **Recherche d'une mutation dans le domaine exonuclease de POLE par NGS** [2]: elle n'est pas nécessaire si la tumeur peut être de faible risque sur les critères histologiques (carcinome endométrioïde de bas grade étendu à moins de 50 % du myomètre sans embolie) et si l'IHC retrouve un statut pMMR et TP53 sauvage. Les cinq *hot spots* bien caractérisés dans le carcinome endométrioïde sont P286R, S297F, V411L, A456P et S459F.

4. **Algorithme de classification moléculaire** [5]: même si les tests ne sont pas réalisés dans cet ordre, la classification moléculaire nécessite leur interprétation dans cet ordre: 1. Statut POLE; 2. Statut MMR; 3. Statut TP53.

5. **La chirurgie du cancer de l'endomètre localisé (stades I/III) [6-7]** consiste en une hystérectomie simple + annexectomie bilatérale et évaluation ganglionnaire par prélèvement du ganglion sentinelle. Dans les carcinosarcomes séreux ou indifférenciés et les carcinosarcomes, il est recommandé de réaliser en plus une stadification péritonéale avec omentectomie infra-colique.

6. **Cas particulier des carcinosarcomes de stade IA mutés TP53 ou d'histologie non endométrioïde mais sans extension au myomètre [6-8]**: ces tumeurs sont habituellement classées à risque intermédiaire et relèvent, au minimum, d'une curiethérapie. Une radiothérapie externe peut être discutée en l'absence d'exploration ganglionnaire, de même qu'une chimiothérapie dans les carcinosarcomes.

7. **Cas particulier des cancers endométrioïdes synchrones de l'ovaire et de l'endomètre dMMR ou NSMP [6-8]**: ces tumeurs sont considérées comme à faible risque s'il s'agit d'une tumeur de bas grade avec une extension au myomètre < 50 % sans embolie significatif.

8. **Modalités de la chimiothérapie adjuvante [10, 11]**: elle peut être réalisée selon un schéma concomitant (radio-chimiothérapie adjuvante suivie de quatre cycles de carboplatine paclitaxel) ou séquentiel (quatre à six cycles de carboplatine paclitaxel puis radiothérapie).

Les auteurs ont déclaré les liens d'intérêts suivants: P.-A. Just: AstraZeneca, Eisai, GSK, Abbvie, J. Alexandre: AstraZeneca, MSD, GSK, Eisai, Novartis, Pfizer.

+

Retrouvez l'ensemble des références bibliographiques sur le site:
<https://eqrco.de/a/BMiwZR>

