



Traitement séquentiel ou non dans le cancer de l'endomètre

23 novembre 2021

Limoges

Dr Christel BRETON CALLU

Actualités et mise en pratique des nouvelles recommandations
dans le cancer de l'endomètre



Classification (2015)

Facteurs histopronostiques:

Stade FIGO, grade, emboles, type histologique, âge

	IA	IB	II	III
G1				
G2				
G3				
Type 2				

risque faible	2 – 4 % de rechutes
risque intermédiaire	
Intermédiaire/élevé	
haut risque	21 – 23 % de rechutes

Creutzberg CL, et al. Lancet 2000; Keys, et al. Gynecol Oncol 2004; Querleu, et al. Int J Gynecol Cancer 2011



ESTRO / ESP / ESGO (2015)

Bas
risque

IA Grade 1-2

Surveillance

Risque
intermédiaire

IB Grade 1-2

Curiethérapie
Option: surveillance si < 60 ans

Risque
Intermédiaire
/élevé

IA Grade 3
IB Gr 1-2 LVI+

pN0

Curiethérapie

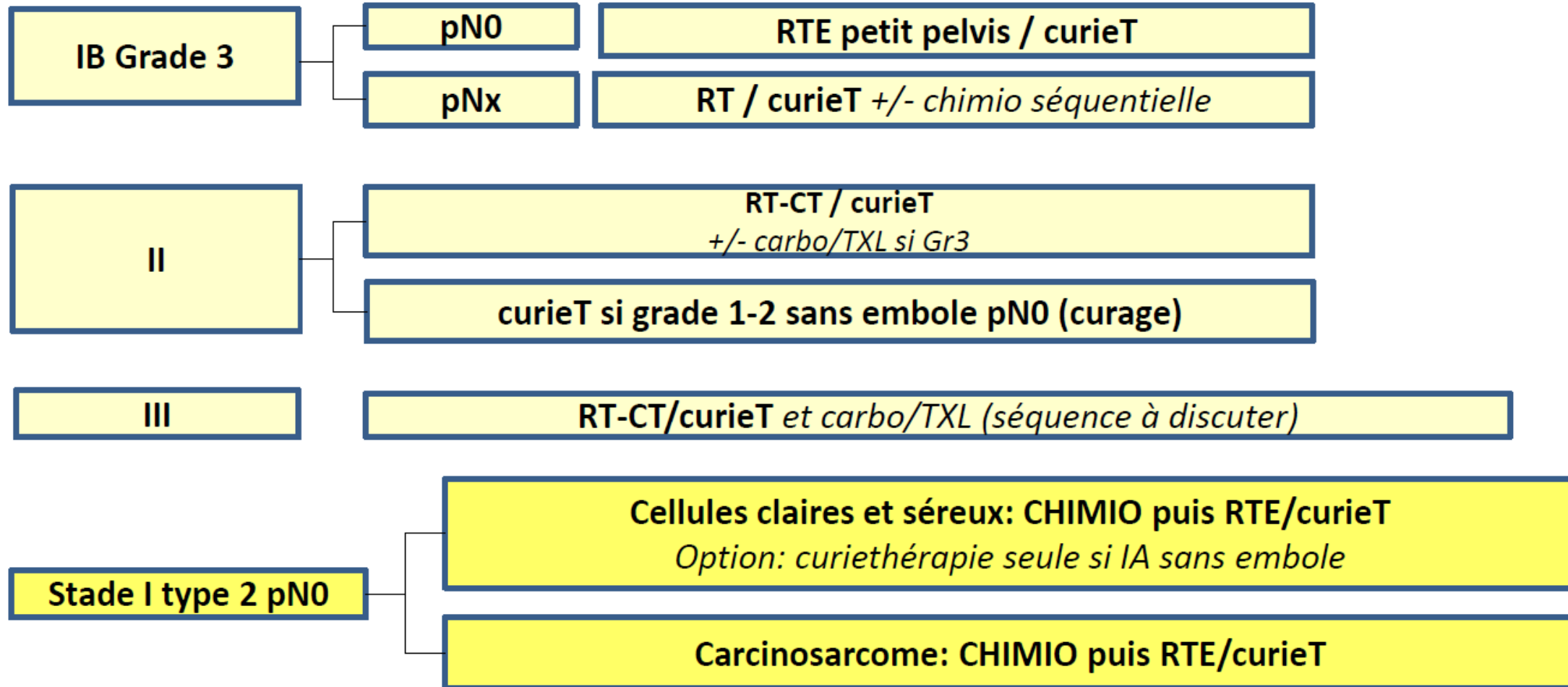
pNx

RTE

Curiethérapie si pas d'embole



ESTRO / ESP / ESGO (2015)





Définition des volumes cibles

Risque bas	Risque intermédiaire	Risque intermédiaire haut	Risque élevé
Endométrioïde Stade IA G1-2, EL-	Endométrioïde Stade IB, G1-2, EL-	Endométrioïde Stade IA-IB, G1-2 EL+ Stade IA G3	Endométrioïde stade IB G3 Stades \geq II (tous grades) Non endométrioïde

Stadification ganglionnaire ??

pN0

Radiothérapie externe (IMRT)+
curiethérapie HDR ,
volume pelvien réduit

pNx

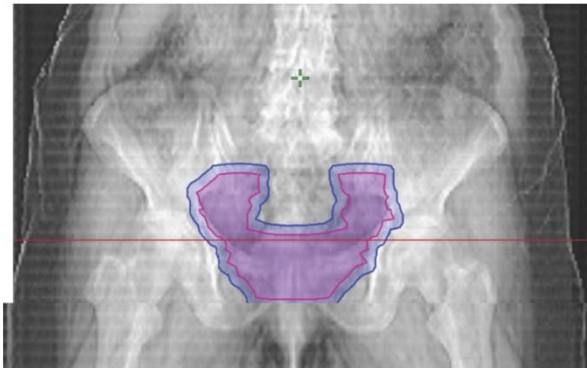
Radiothérapie externe (IMRT)+
curiethérapie HDR ,
volume pelvien standard



Sélection des volumes pelviens

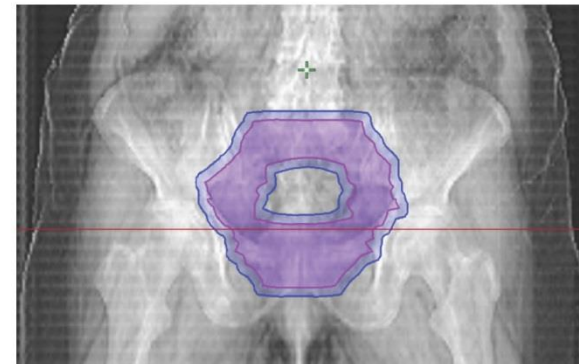
Volume pelvien réduit

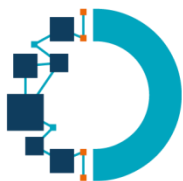
- Moitié proximale du vagin
- Tissus paramétriaux
- Ganglions iliaque externes
- Ganglions iliaques ilio-obturateurs, jusqu'à la bifurcation iliaque
- Limite supérieure S1-S2



Volume pelvien standard

- Moitié proximale du vagin
- Tissus paramétriaux
- Ganglions iliaque externes
- Ganglions iliaques ilio-obturateurs
- Limite supérieure: L5-S1



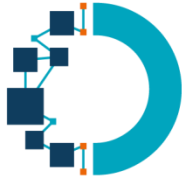


Risk Group	Molecular Classification Unknown	Molecular Classification Known ^Δ ,*
Low	<ul style="list-style-type: none"> • Stage IA endometrioid + low-grade** + LVSI negative or focal 	<ul style="list-style-type: none"> • Stage I-II POLEmut endometrial carcinoma, no residual disease • Stage IA MMRd/NSMP endometrioid carcinoma + low-grade** + LVSI negative or focal
Intermediate	<ul style="list-style-type: none"> • Stage IB endometrioid + low-grade** + LVSI negative or focal • Stage IA endometrioid + high-grade** + LVSI negative or focal • Stage IA non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) without myometrial invasion 	<ul style="list-style-type: none"> • Stage IB MMRd/NSMP endometrioid carcinoma + low-grade** + LVSI negative or focal • Stage IA MMRd/NSMP endometrioid carcinoma + high-grade** + LVSI negative or focal • Stage IA p53abn and/or non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) without myometrial invasion
High-intermediate	<ul style="list-style-type: none"> • Stage I endometrioid + substantial LVSI, regardless of grade and depth of invasion • Stage IB endometrioid high-grade**, regardless of LVSI status • Stage II 	<ul style="list-style-type: none"> • Stage I MMRd/NSMP endometrioid carcinoma + substantial LVSI, regardless of grade and depth of invasion • Stage IB MMRd/NSMP endometrioid carcinoma high-grade**, regardless of LVSI status • Stage II MMRd/NSMP endometrioid carcinoma
High	<ul style="list-style-type: none"> • Stage III-IVA with no residual disease • Stage I-IVA non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) with myometrial invasion, and with no residual disease 	<ul style="list-style-type: none"> • Stage III-IVA MMRd/NSMP endometrioid carcinoma with no residual disease • Stage I-IVA p53abn endometrial carcinoma with myometrial invasion, with no residual disease • Stage I-IVA NSMP/MMRd serous, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma with myometrial invasion, with no residual disease
Advanced Metastatic	<ul style="list-style-type: none"> • Stage III-IVA with residual disease • Stage IVB 	<ul style="list-style-type: none"> • Stage III-IVA with residual disease of any molecular type • Stage IVB of any molecular type
<p>^ΔFor stage III-IVA POLEmut endometrial carcinoma, and stage I-IVA MMRd or NSMP clear cell carcinoma with myometrial invasion, insufficient data are available to allocate these patients to a prognostic risk-group in the molecular classification. Prospective registries are recommended</p> <p>* see text on how to assign double classifiers (e.g. patients with both POLEmut and p53abn should be managed as POLEmut)</p> <p>** according to the binary FIGO grading, grade 1 and grade 2 carcinomas are considered as low-grade, and grade 3 carcinomas are considered as high-grade.</p> <p>p53abn: p53 abnormal, MMRd: Mismatch Repair Deficient, NSMP: nonspecific molecular profile, POLEmut: polymerase E mutated</p>		

Référentiels ESGO/ESTRO/ESP 2020

Concin et al. Int J of Gynecol Cancer 2020

www.onco-nouvelle-aquitaine.fr



Groupes à risque pronostique

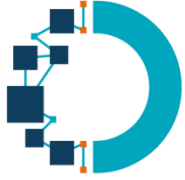
Type I-II, stade I-II, R0, POLE Mut	Bas Grade (Grades 1 – 2)	Haut Grade (Grade 3)	Emboles	Non Endométrioïde
Stade IA (<50% myomètre)	Risque faible	Risque intermédiaire		Risque intermédiaire*
Stade IB (≥50% du myomètre)	Risque intermédiaire	Risque Haut intermédiaire		
Stade II				Risque élevé
Stade III				
Stade IVa				
Stade IVb (ou III et IVa avec maladie résiduelle)				
Risque métastatique avancé				

* : sans envahissement du myomètre ; p53an : p53 anormal ; R0 : Absence de maladie résiduelle

Annotations :
- Type I-II, IA*, p53abn (pointe vers le risque intermédiaire de la cellule IA, Non Endométrioïde)
- Type I-II, IA2-IVA, R0, p53abn (pointe vers le risque élevé de la cellule II, Non Endométrioïde)

Fig. 1 :

Groupe à risque pronostique selon les nouvelles recommandations européennes concernant la prise en charge des patientes présentant un cancer de l'endomètre (Concin N, et al. Int J Gynecol Cancer 2021).



Données récentes de la littérature

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer

Daniela Matei, M.D., Virginia Filiaci, Ph.D., Marcus E. Randall, M.D.,

TAH/BSO
Pelvic / PA sampling optional

III-IVa type 1
II-III séreux, cell. claires

Randomization 1:1

GOG 258/NRG Oncology Study

Regimen 1: C-RT

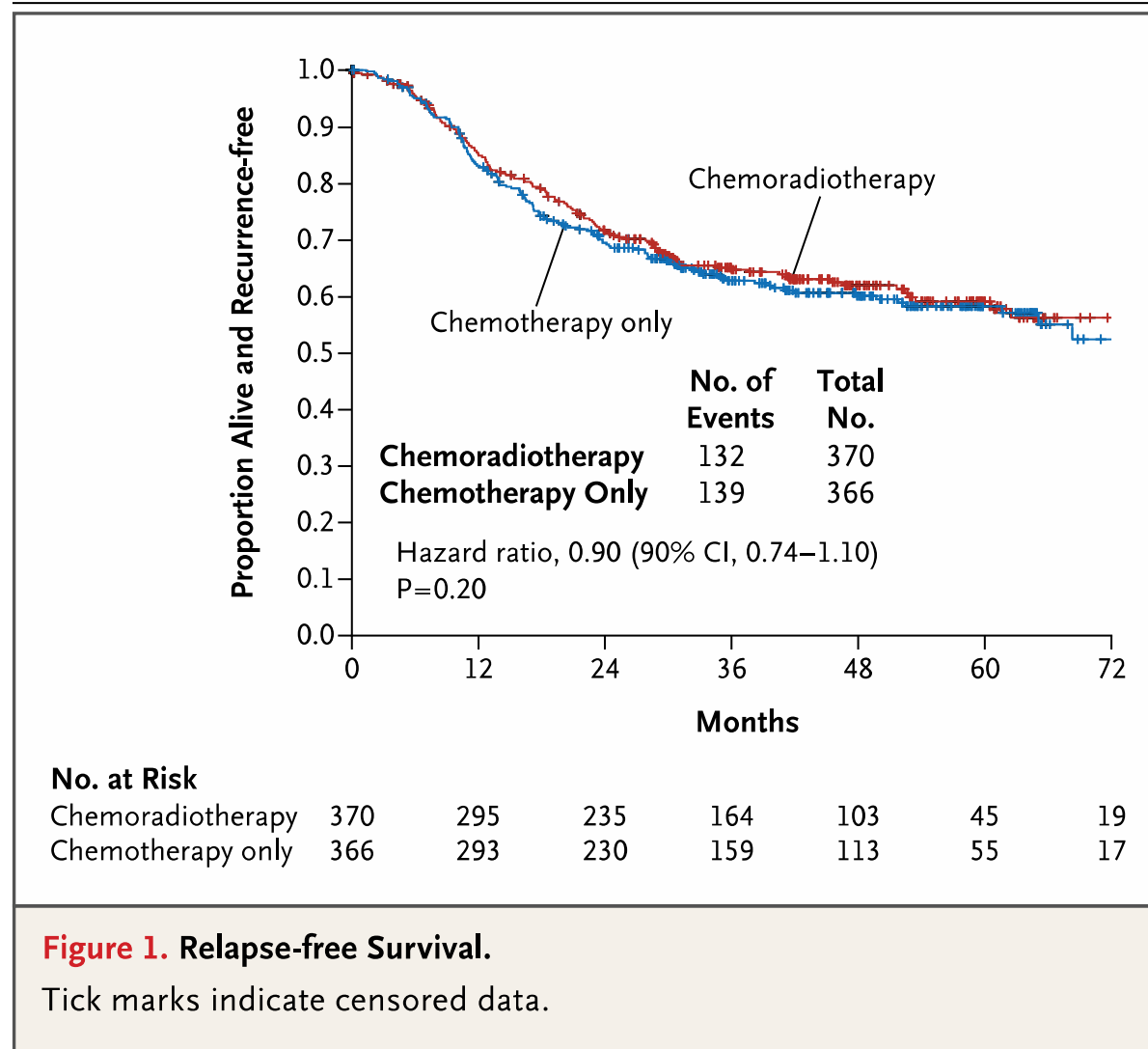
RTCT +/- curieT

Carboplatin AUC5 / Paclitaxel 175 mg/m² 4 cycles

Regimen 2: CT

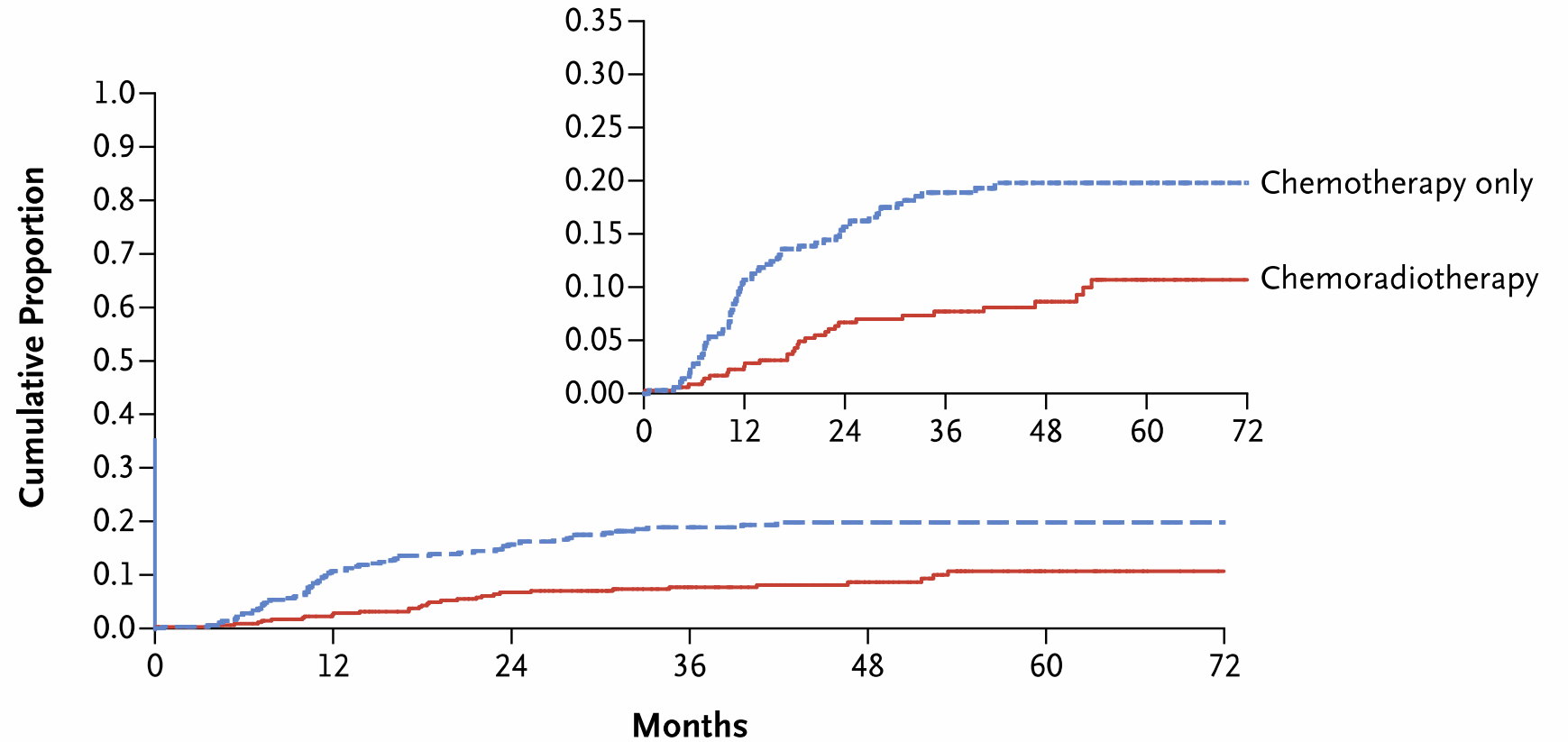
Carbo AUC6 / Paclitaxel 175 mg/m²
6 cycles

Essai contrôlé de supériorité, randomisé (1:1), n = 736





B Pelvic or Paraaortic Node Recurrence



No. at Risk

Chemoradiotherapy	370	320	271	196	120	54	23
Chemotherapy only	366	306	259	184	130	64	23

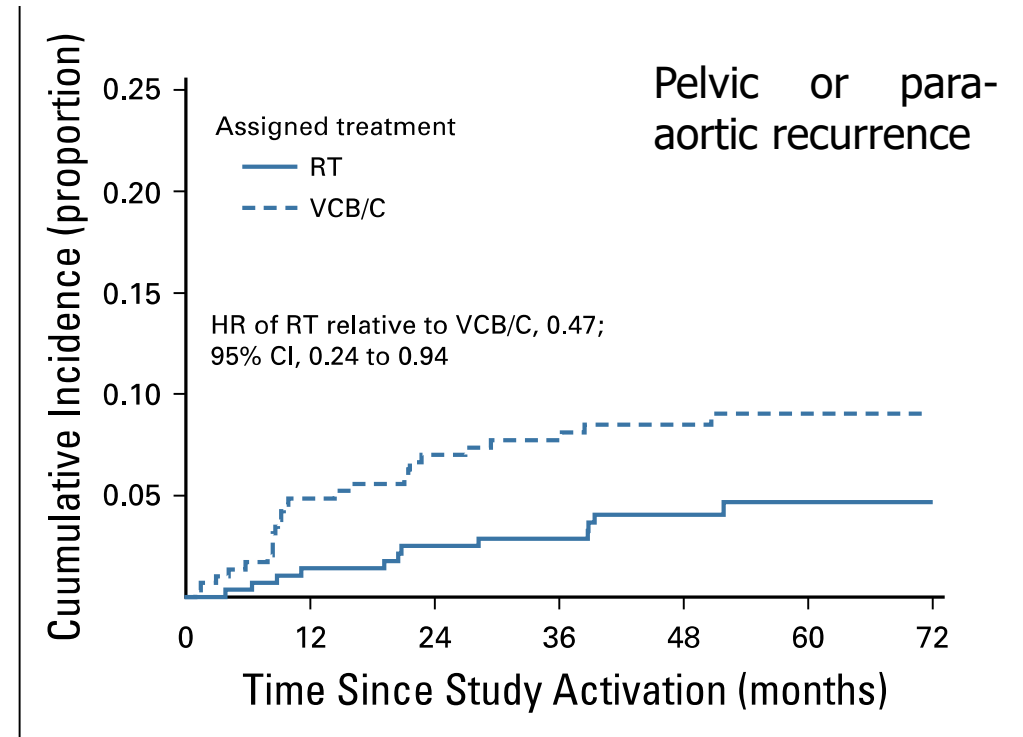
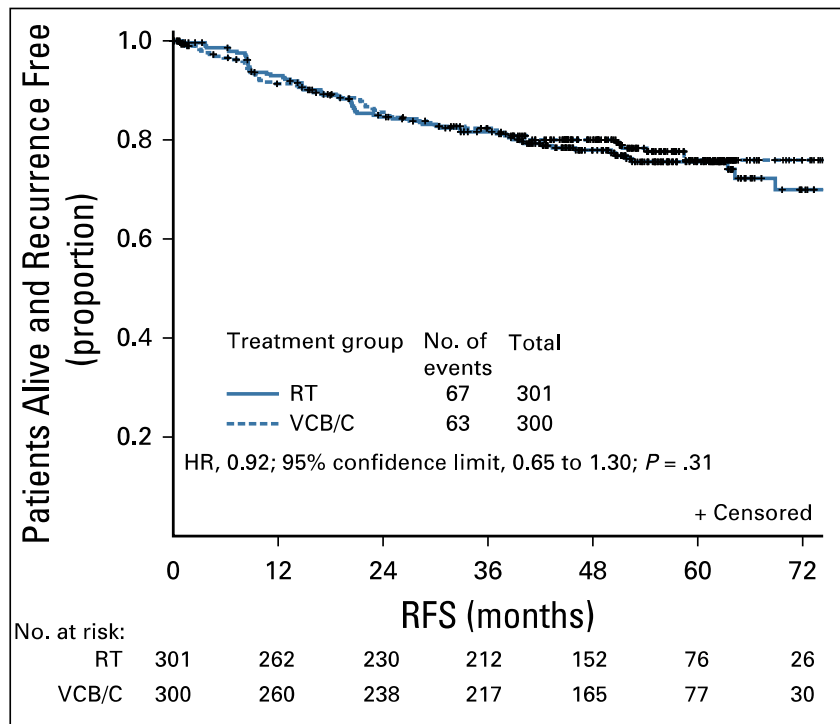


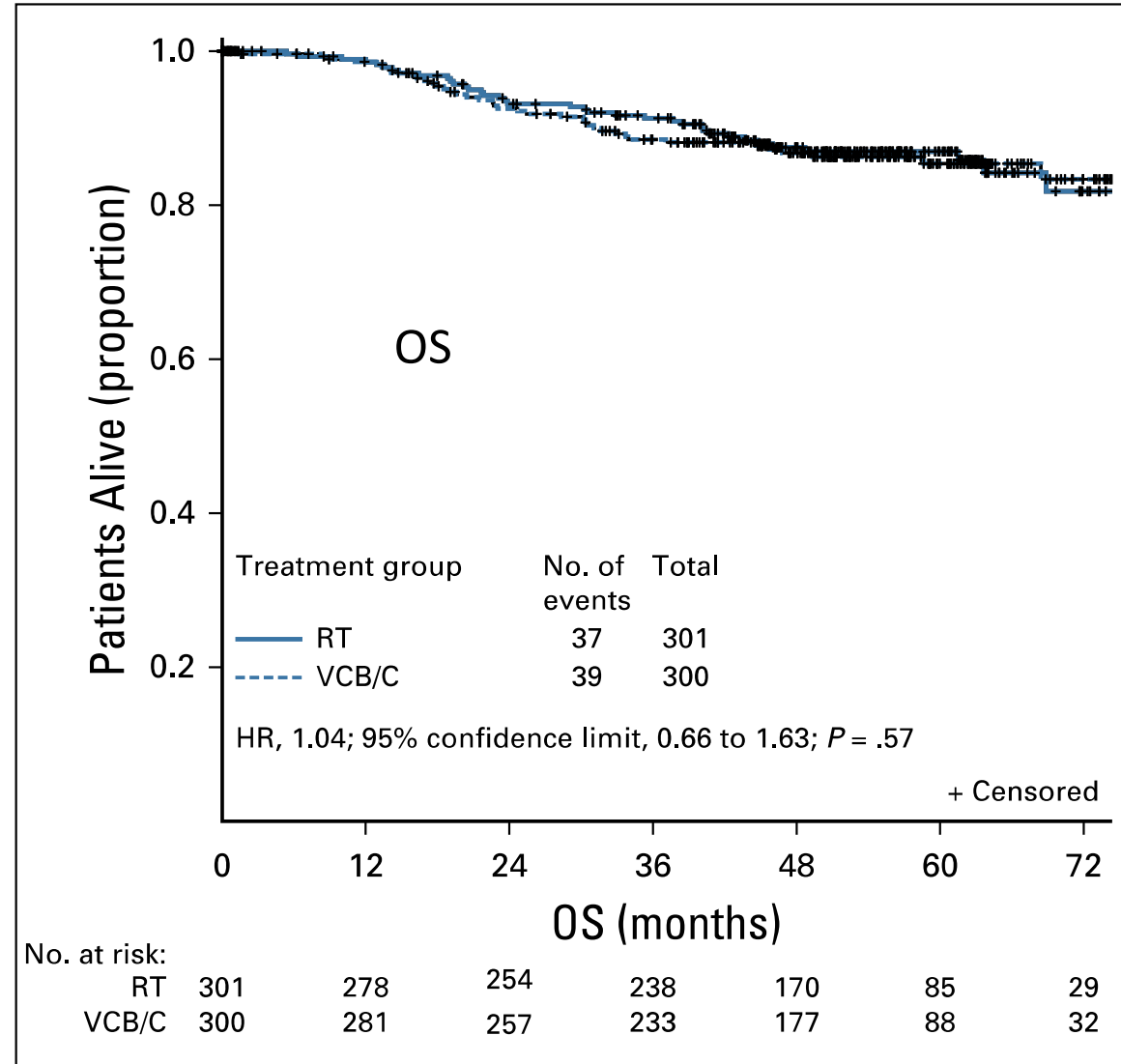
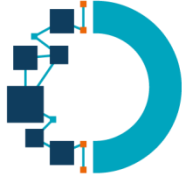
Données de la littérature

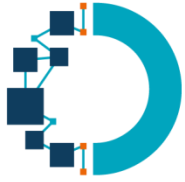
Population: risque intermédiaire haut

Méthodes: essai contrôlé randomisé (1:1) de supériorité

Randomisation: RTE vs curie + CT







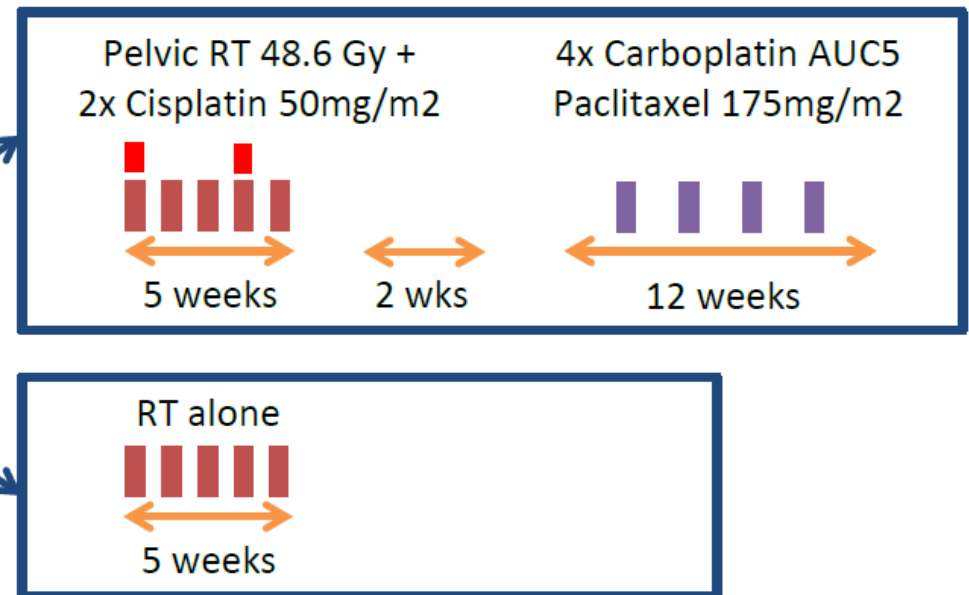
Données récentes de la littérature

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

- Critères d'inclusion:

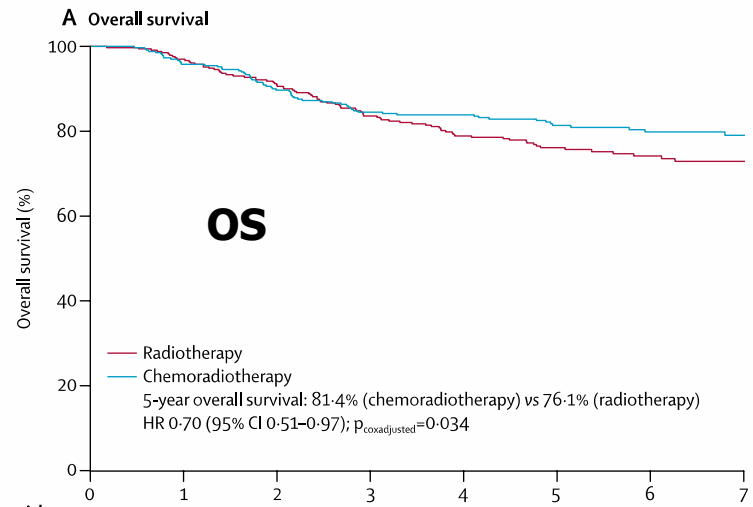
- Stade IA grade 3 LVI+
- Stade IB grade 3
- Stade II
- Stade IIIA, IIIC, IIIB paramètre
- Stade IB → III et type 2

R



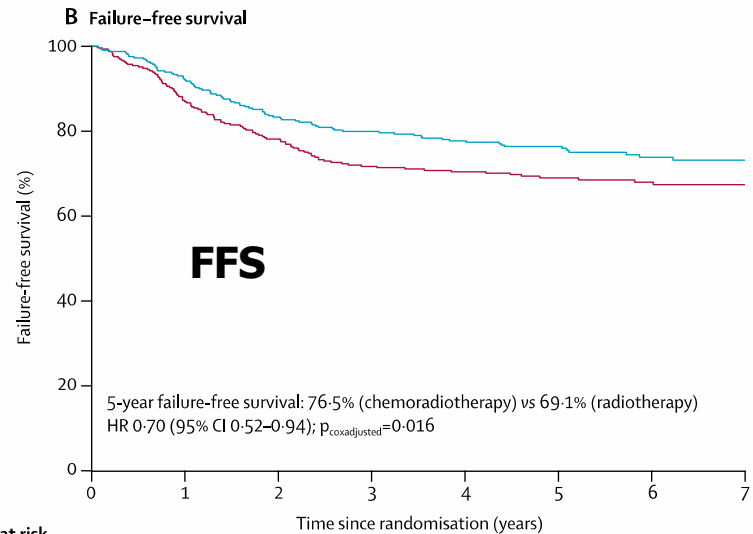


■ PORTEC 3



**Number at risk
(number censored)**

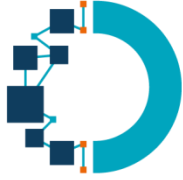
Radiotherapy	330 (0)	319 (1)	299 (1)	273 (3)	248 (13)	187 (66)	129 (120)	81 (166)
Chemoradiotherapy	330 (0)	316 (0)	295 (1)	272 (7)	258 (19)	201 (69)	137 (130)	89 (177)



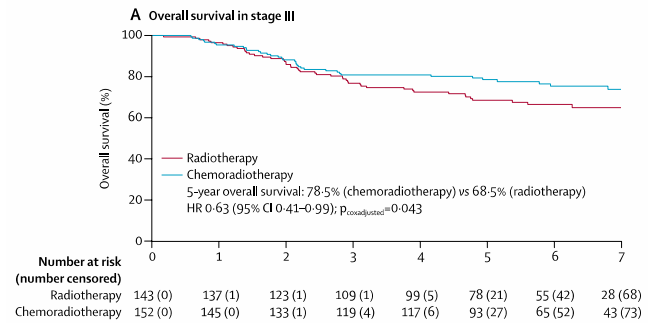
**Number at risk
(number censored)**

Radiotherapy	330 (0)	286 (1)	257 (1)	230 (3)	215 (13)	163 (61)	116 (106)	75 (146)
Chemoradiotherapy	330 (0)	304 (0)	275 (0)	256 (5)	237 (17)	182 (64)	120 (121)	78 (162)

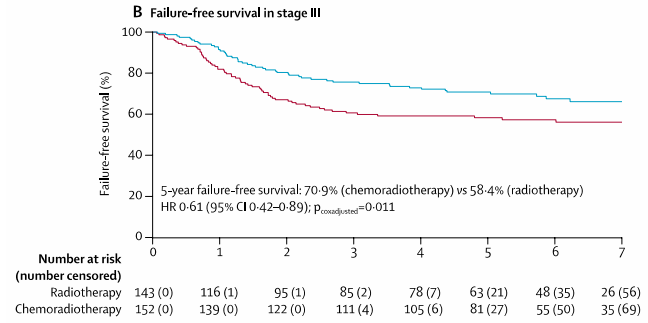
Figure 2: Kaplan-Meier survival curves for overall survival (A) and failure-free survival (B) in all patients
HR=hazard ratio.



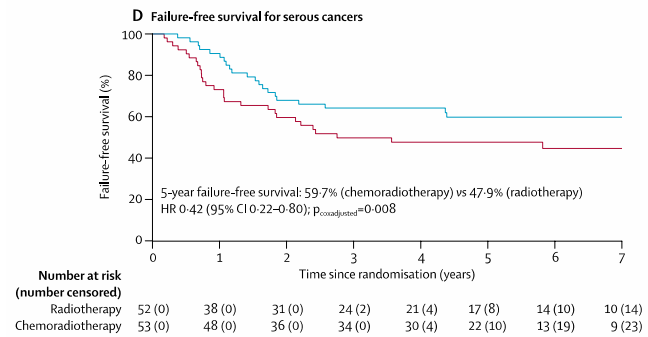
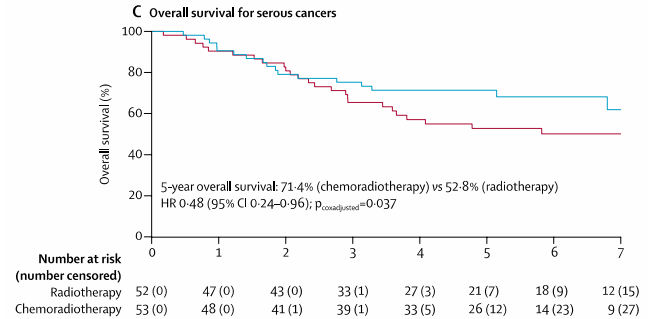
■ PORTEC 3

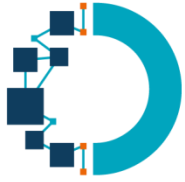


Stade III



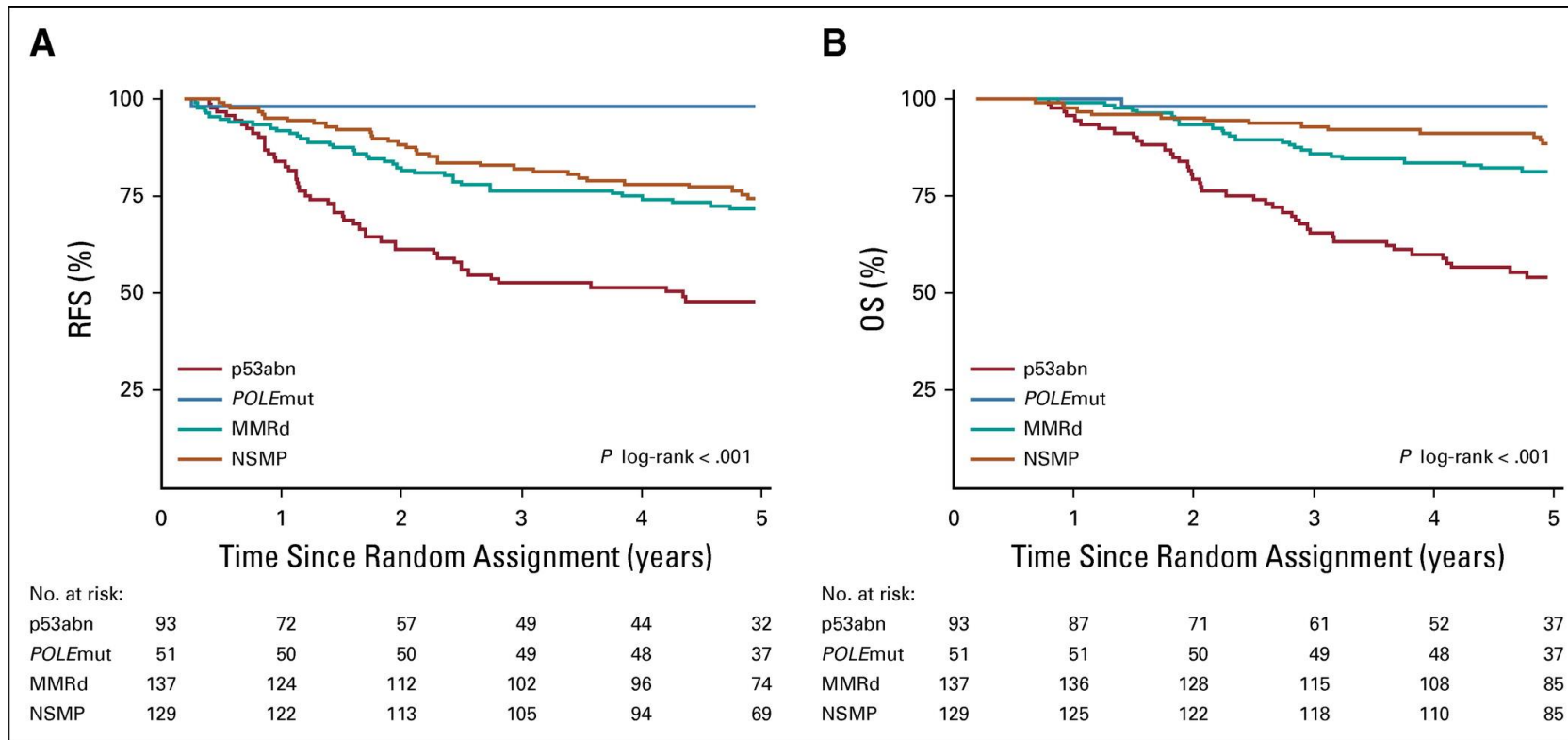
Séreux

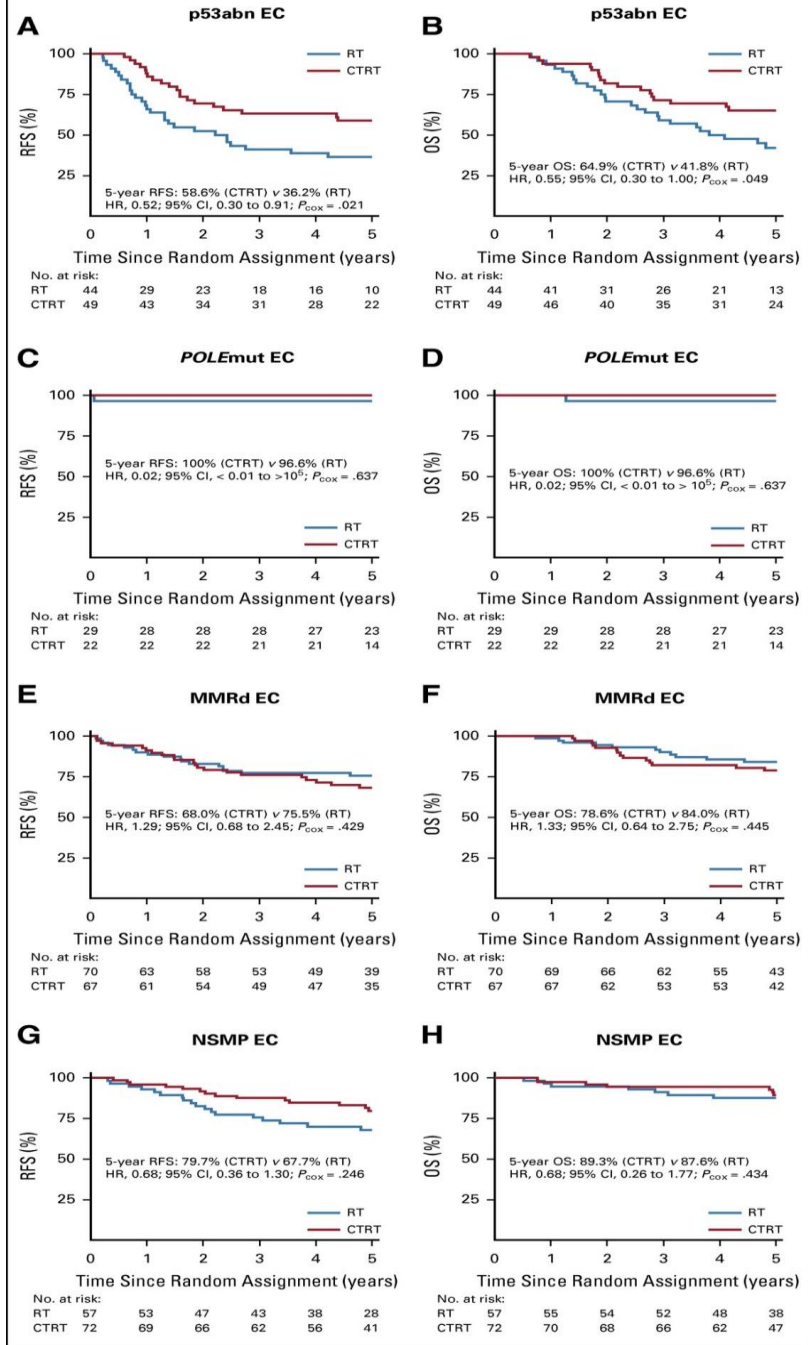
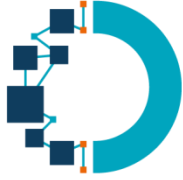




Données récentes de la littérature

Molecular classification of the PORTEC-3 trial for high risk endometrial cancer





P53 abn

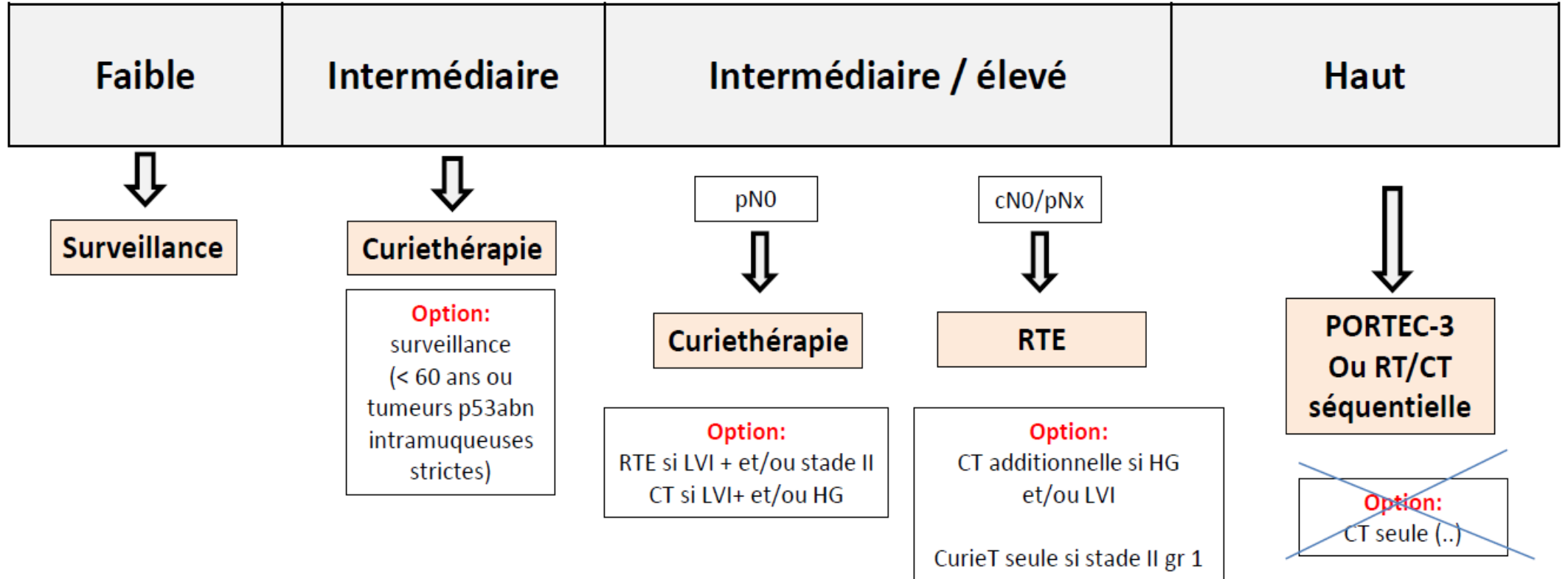
POLEmut

MMRd

NSMP



Traitements adjuvants





Conclusion

Traitement séquentiel ou non

- Cancer de l'endomètre risque élevé
 - Recommandations européennes 2021
 - Radiochimiothérapie concomitante (IA)
 - Séquentielle (IB)
 - Choix du traitement adjuvant à définir en RCP
 - Critères cliniques, comorbidités
 - Critères anatomopathologiques
 - Classification moléculaire



conclusion

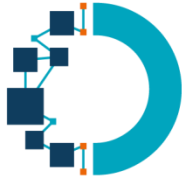
Traitement séquentiel ou non

- Stades III, non endomètroïde (hors stade IA)
 - Radiochimiothérapie (PORTEC-3)
- Stades II, Stades IB (grade 3, EL+)
 - Chimiothérapie adjuvante et RTE ? Radiochimiothérapie ?
 - Gain en terme de récurrence locale mais pas de gain en survie globale
 - Intérêt de la curiethérapie vaginale (stades II)
- Carcinosarcomes ?
 - Doivent être traités comme des cancers de l'endomètre et non comme des sarcomes mais exclus de l'étude PORTEC-3
 - Chimiothérapie adjuvante et RTE ? Radiochimiothérapie ?



MERCI

www.onco-nouvelle-aquitaine.fr



Etude en cours: PORTEC-4

Stade IA (avec infiltration), gr 3 (+/- LVI)

Stade IB, gr 1/2 ET age >60 ans

Stade IB, gr 1/2 ET LVI

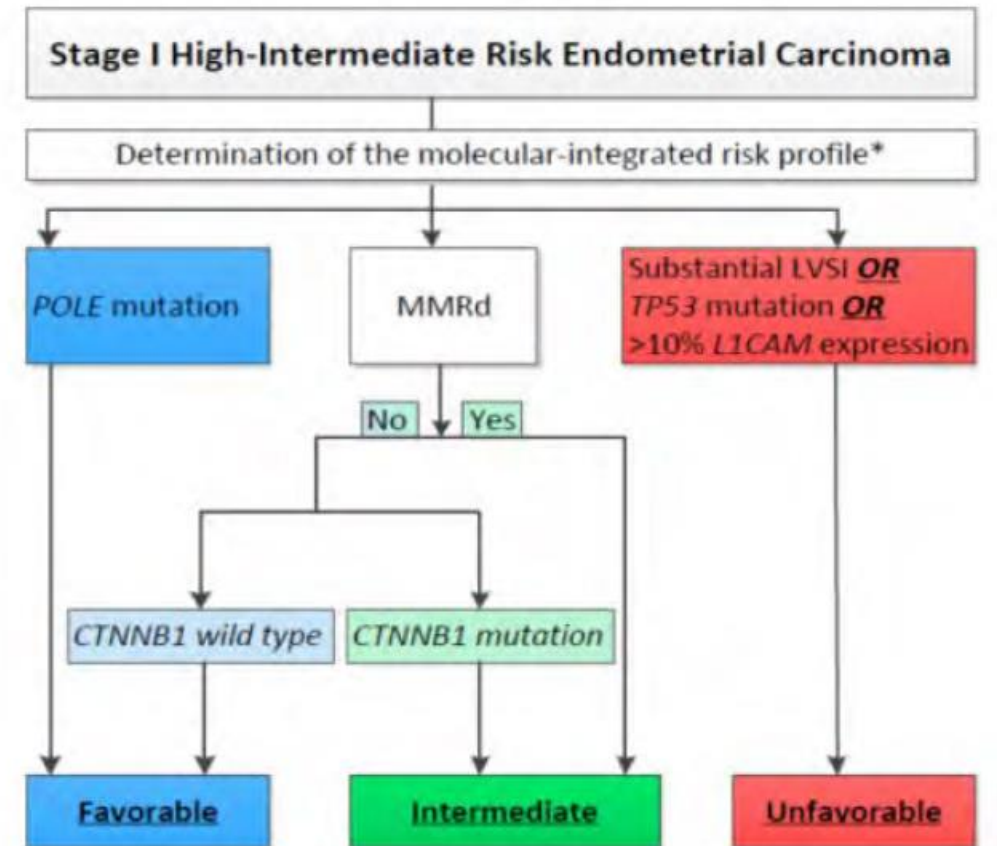
Stade IB, gr 3 sans embole

Stade II (micro), gr 1

Curage non recommandé

➔ CURIET vs TTT personnalisé

Wortman et al., Gynecol Oncol 2018



*Patients with multiple characteristics (double classifiers) were designated intermediate risk. MMRd = Mismatch repair-deficiency.



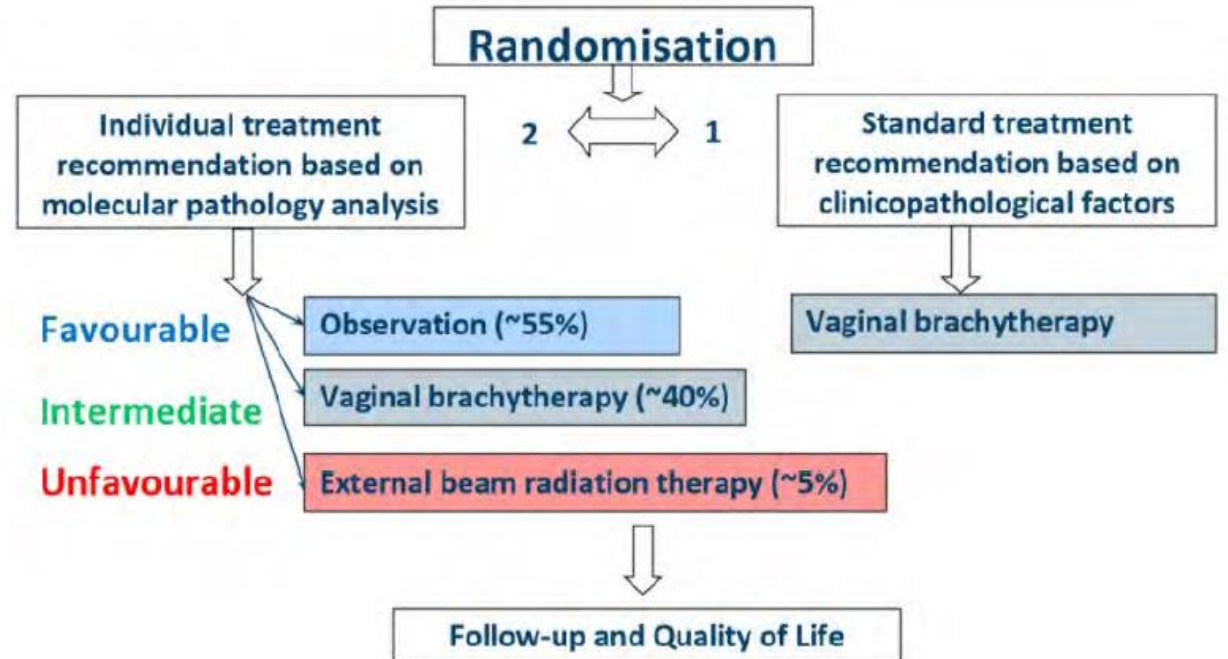
Etude en cours: PORTEC-4

Méthode : essai contrôlé randomisé (2:1) de supériorité, multicentrique

Population : HIR

CJP : récurrence vaginale à 5 ans

N = 500



Wortman et al., Gynecol Oncol 2018

www.onco-nouvelle-aquitaine.fr