

# CARCINOME DE L'ENDOMETRE

# IMPACTS THERAPEUTIQUES DES ANOMALIES

# MOLECULAIRES

Karine DURAND

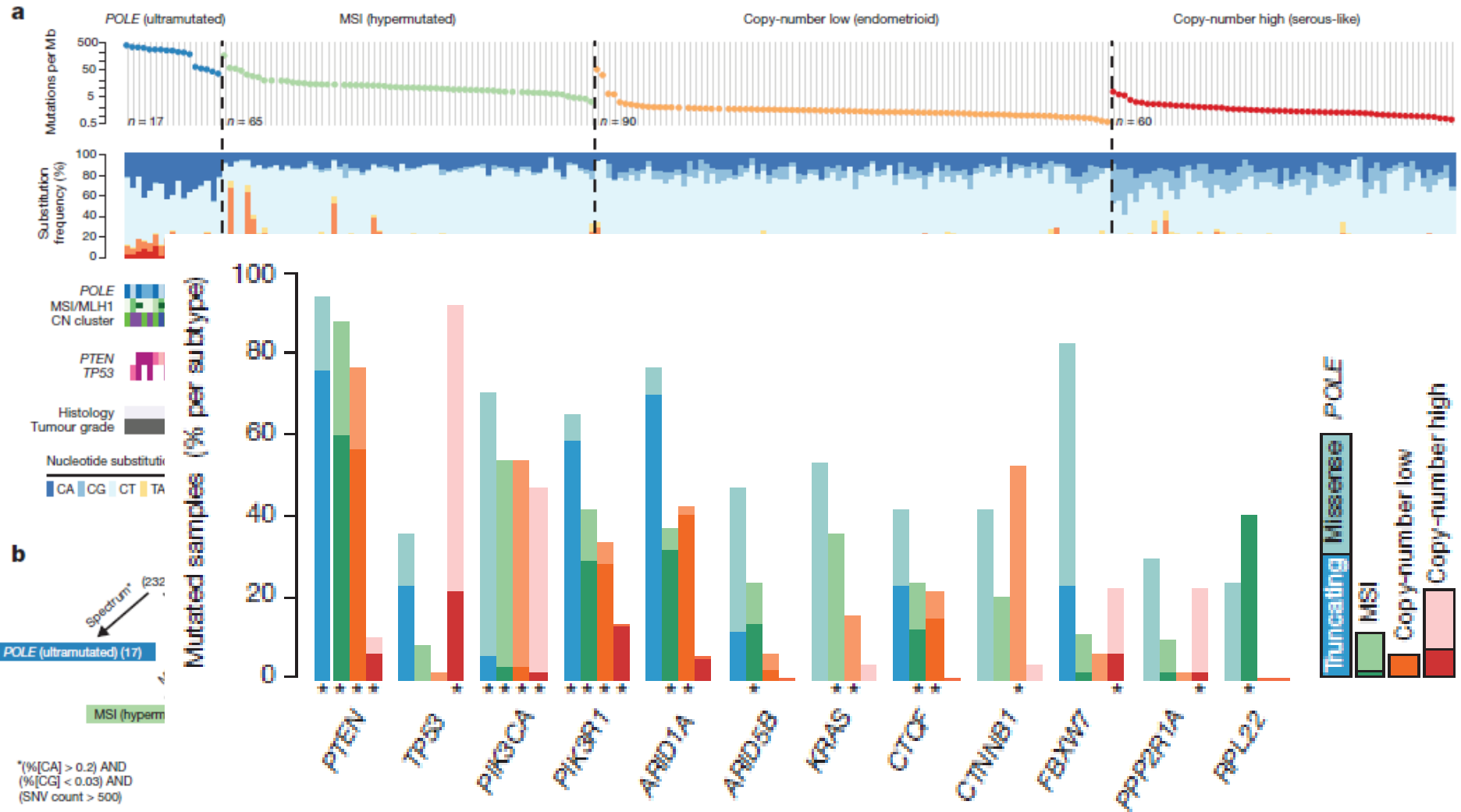
Plateforme de Génétique des Cancers solides du Limousin  
Anatomie Pathologique (CHU Dupuytren)

# Quels indications pour la biologie moléculaire

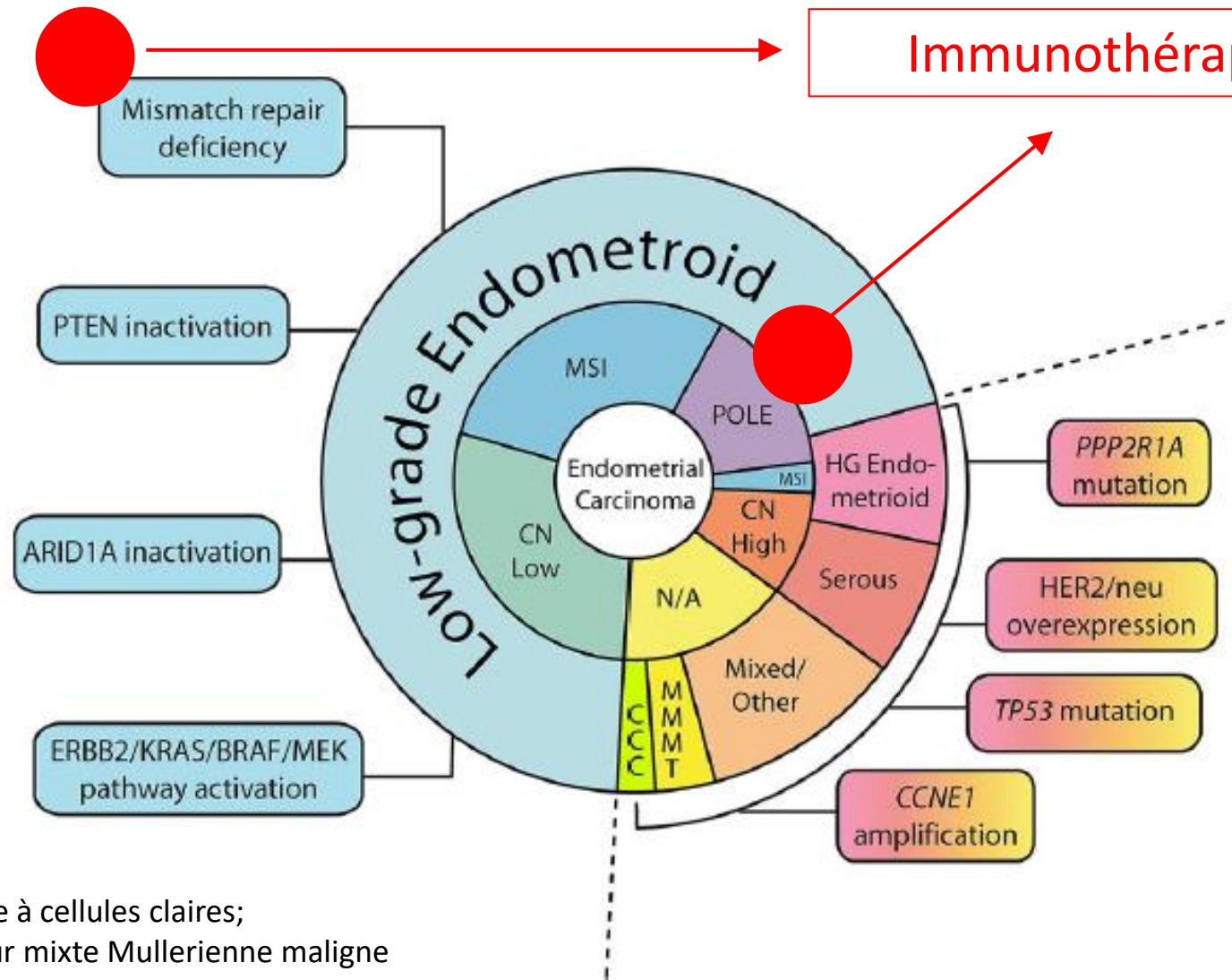
## Altérations moléculaires des cancers de l'endomètre

- Diagnostic : classification histo-moléculaire
- Aide à l'adaptation chirurgicale et au suivi
- **Aide à la prise en charge thérapeutique : Thérapies ciblées et immunothérapies**

# Classification TCGA

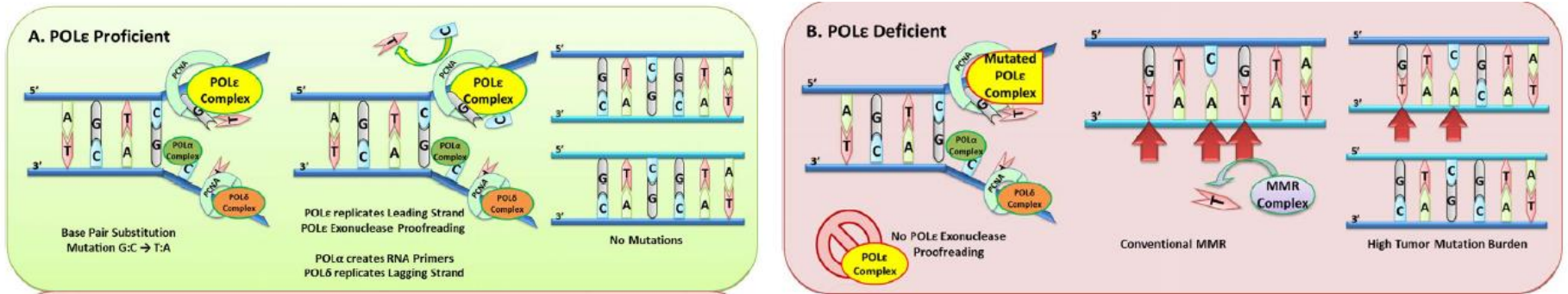


# Ciblage thérapeutique des altérations moléculaires

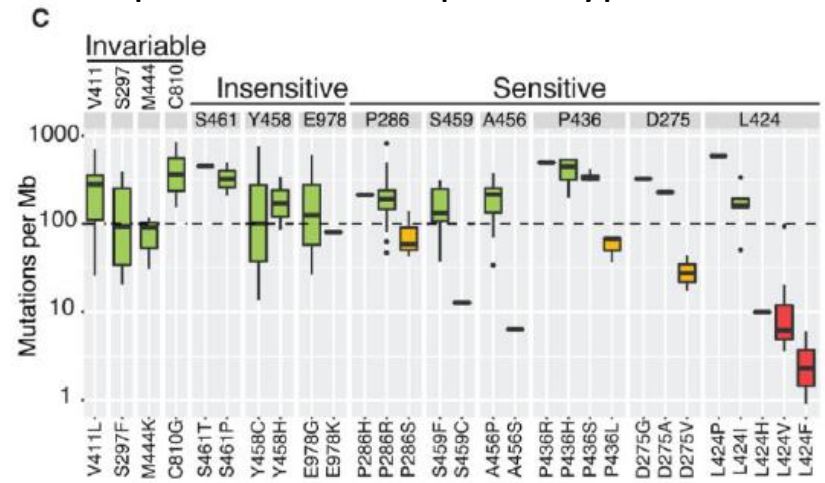
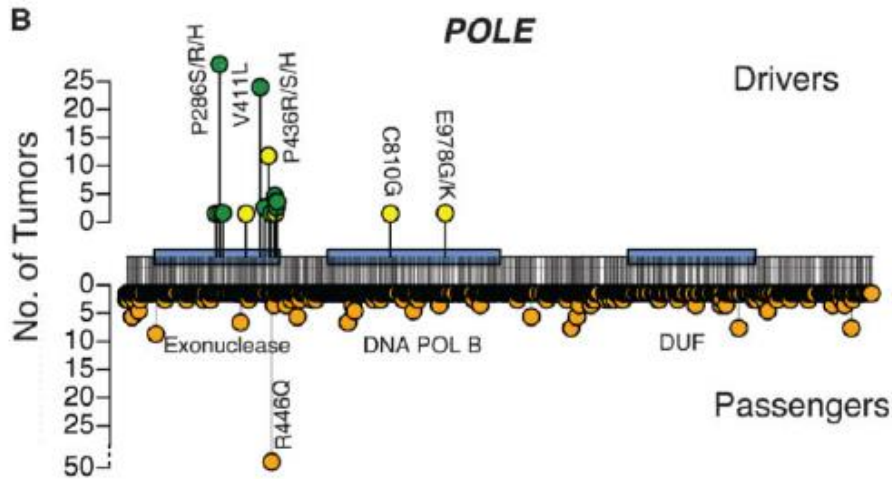


# PolE : phénotype hypermuté

L'inactivation de PolE induit un phénotype hypermuté de la tumeur <sup>1</sup>



Les mutations du domaine exonucléases sont les seules qui induisent ce phénotype <sup>2</sup>



<sup>1</sup> Castellucci et al . DNA Polymerase ε Deficiency Leading to an Ultramutator Phenotype: A Novel Clinically Relevant Entity. Oncologist. 2017 May;22(5):497-502.

<sup>2</sup> Campbell et al . Comprehensive Analysis of Hypermutation in Human Cancer. Cell. 2017 Nov 16;171(5):1042-1056.e10.

# Détection et impact des mutations POLE

## ► Phénotype hypermuté : plus de 100 mutations/Mb

- **Technologie** : NGS (séquençage haut-débit) recouvrant **tout le domaine exonucléase**
- **Thérapeutique** : par inhibiteurs de checkpoints en cas de récurrence ou maladie métastatique

Pour toute mutation identifiée dans le domaine Exonucléase --- soumission au comité POLE national

Si mutation pathogène, possibilité d'inclusion dans essai clinique éventuel

|                  |  |
|------------------|--|
| PROMOTEUR        | Fédération Française de Cancérologie Digestive (FFCD)  |
| COORDINATEURS    | Pr Rosine GUILBAUD   |
| CO-COORDONNATEUR | Pr Janick SELVES   |
| TITRE            | <b>POLE : Cohorte nationale prospective multicentrique des tumeurs avec mutation somatique de POLE</b>   |
|                  | Les gènes <i>POLE</i> et <i>POLD1</i> codent pour les ADN polymérase $\epsilon$ et $\delta$ qui jouent un rôle clé dans la fidélité de réplication de l'ADN via leurs activités de relecture et d'exonucléase de |



Cohorte POL



Demande d'inclusion d'une mutation POL dans le domaine exonucléase avec statut pathogène non connue

Centre demandeur : Limoges

Identifiant : 20A04070

Primitif : Poumon

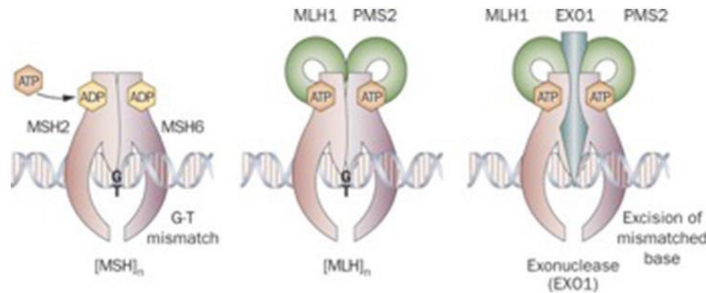
**MUTATION**      **POLE**

Rappel : Domaine exonucléase seul : Codons 268-471 pour POLE et codons 304-517 pour POLD1

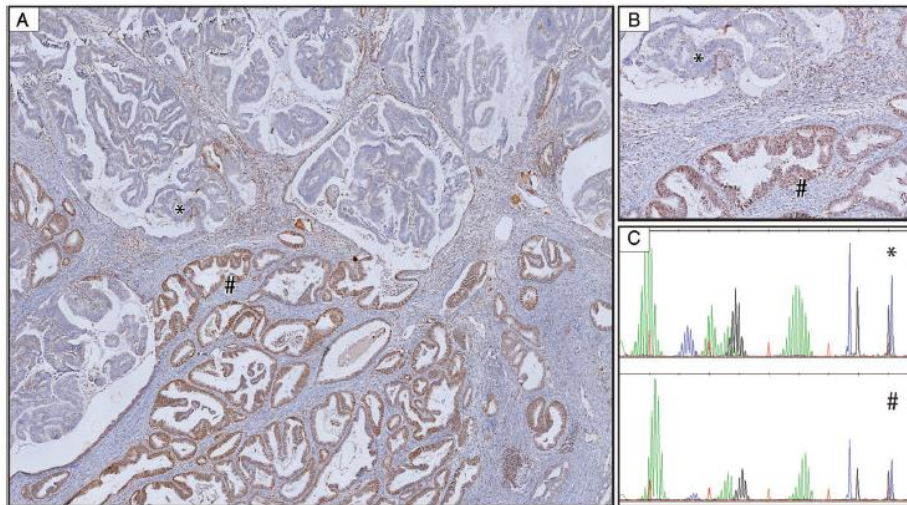
Mutation identifiée : codon et acide aminé (nomenclature HGVS)



# MSI : phénotype hypermuté



▶ Phénotype hypermuté : de 10 à 100 mutations/Mb



**Technologie** : IHC +/- Biologie moléculaire

▶ En cas de MSI/dMMR par perte de MLH1/PMS2 : recherche de méthylation MLH1 pour caractère sporadique ou LYNCH <sup>1,2</sup>

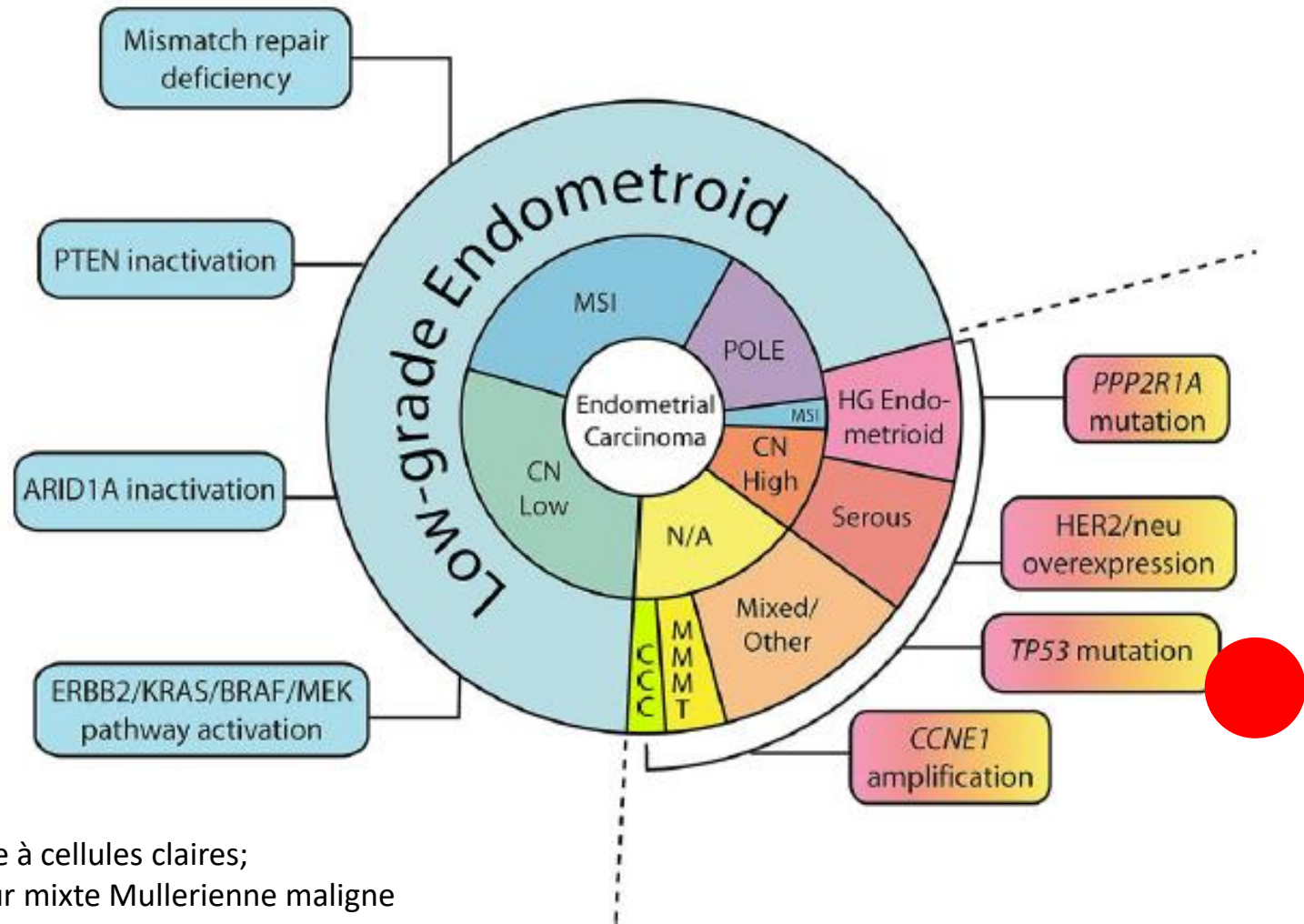
- **Thérapeutique** : sensibilité des dMMR aux inhibiteurs de checkpoints en cas de récurrence ou maladie métastatique

1 - © Tests somatiques recherchant une déficience du système MMR au sein des tumeurs du spectre du syndrome de Lynch, collection Outils pour la pratique, INCa, juin 2016.

2- Sonoda K, Molecular biology of gynecological cancer. Oncol Lett, 2016 11(1): p. 16–22.

Yen TT, Wang TL, Fader AN, Shih IM, Gaillard S. Molecular Classification and Emerging Targeted Therapy in Endometrial Cancer. Int J Gynecol Pathol. 2020 Jan;39(1):26-35.

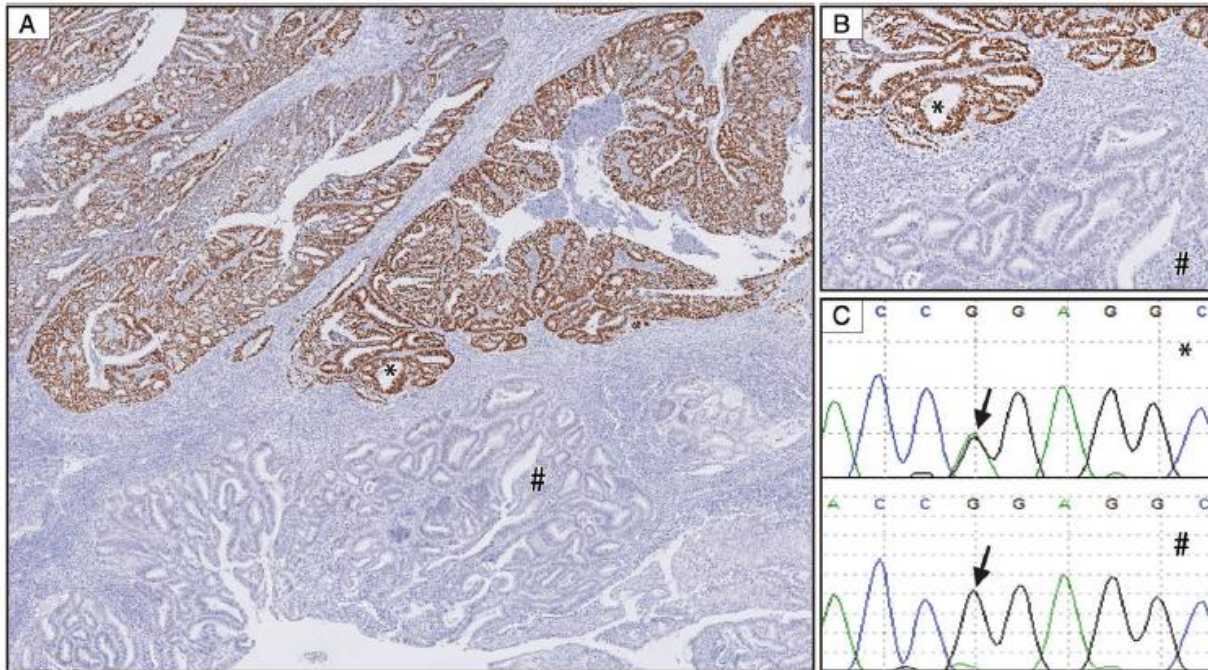
# Ciblage thérapeutique des altérations moléculaires





# Altérations de TP53

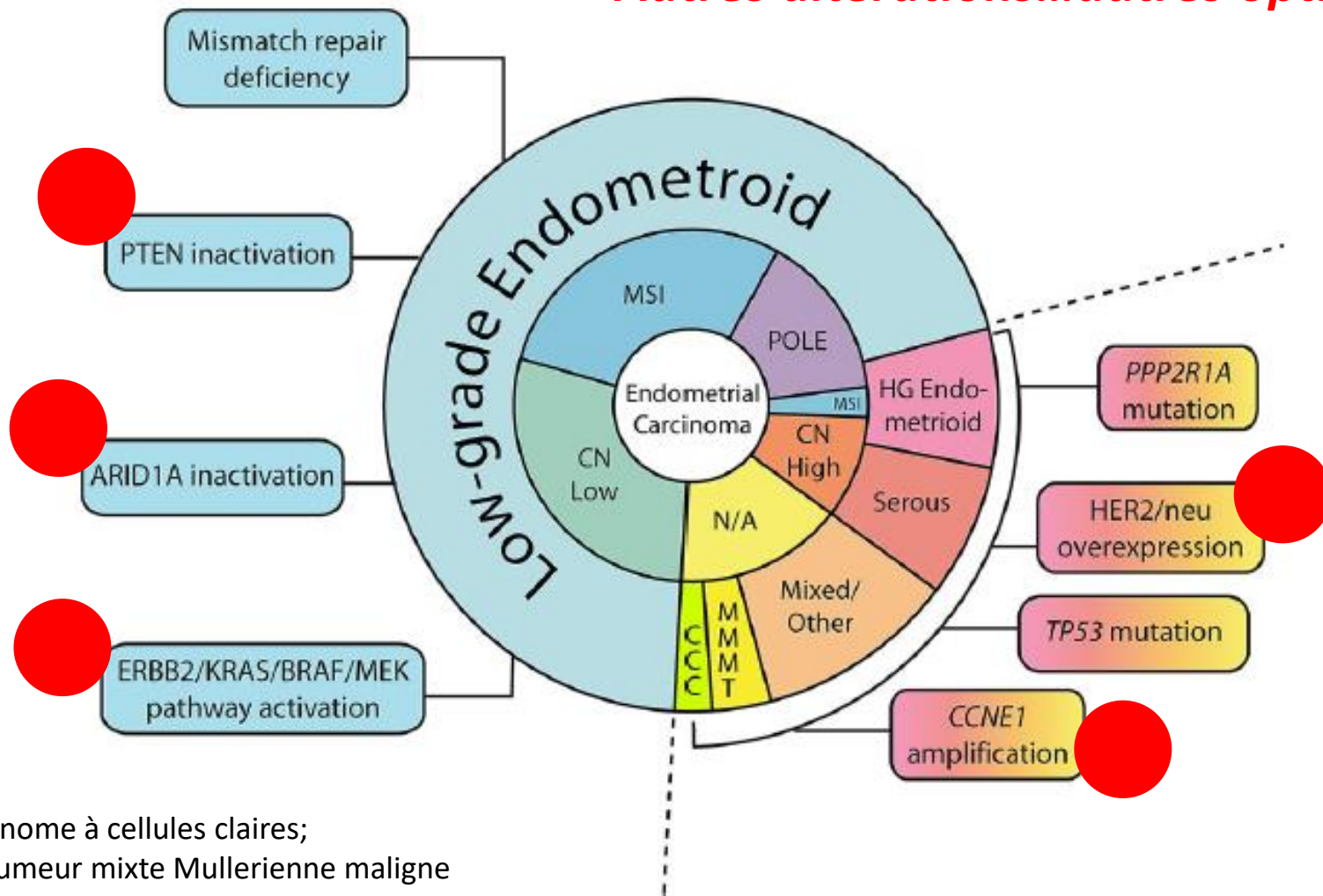
- 2 conséquences aux mutations de TP53 :
  - ✓ gain de fonction → accumulation dans le noyau par empêchement de la dégradation
  - ✓ Perte de fonction → perte d'expression
- Expression de TP53 = Excellent reflet de l'hétérogénéité tumorale



- **Pas d'option thérapeutique**

# Ciblage thérapeutique des altérations moléculaires

*Autres altérations...autres options*



# Autres options thérapeutiques

- HER2 : surexpression et amplification : facteur pronostic péjoratif dans les séreux – trastuzumab + chimio (Carboplatine/paclitaxel) cf ref Yen
- Ciblage de la voie PIK3-AKT-mTOR (PTEN) : inhibiteurs de mTOR
  - seuls ou en combinaison avec Avastin
  - everolimus + letrozole chez les naïfs de traitement
- Tumeurs mutées ARID1A (gène de remodelage de la chromatine)
  - le plus muté de cette catégorie dans les CE
  - mutation/perde d'expression = Mauvais pronostic
  - Traitement par inhibiteur d'EZH2 et iPARP par létalité synthétique

<https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-la-recherche/Recherche-clinique/Structuration-de-la-recherche-clinique/Les-CLIP2>

# En pratique

[http://www.chu-limoges.fr/catalogue\\_examens\\_labos/index.php](http://www.chu-limoges.fr/catalogue_examens_labos/index.php)

PoIE/MSI/CTNNB1...  
Demande classique

Autres marqueurs (patientes en échappement)  
TEST FMI

## Prélèvements solides et cytologies

|  |   |
|--|---|
| <b>Prescripteur (CLINICIEN) :</b><br>Nom : _____ Prénom : _____<br>Etablissement : _____ N° Tel : _____<br>Date de la prescription d'analyse : _____   | Réservé Anatomie<br>Pathologique CHU<br>(N° DIAMIC)                     |
| <b>Identification du patient</b><br>Nom : _____ Prénom : _____ Nom de naissance : _____<br>N° IEP (CHU LIMOGES) : _____<br>ou autre numéro d'identification (cliniques, Hôpitaux extérieurs...)<br>Date de naissance : _____ Sexe : <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M<br>Adresse : _____<br>Pour les cancers bronchiques uniquement, statut tabagique : _____  | (Etiquette patient obligatoire)   |
| <b>Informations sur le prélèvement</b><br>Pathologiste: Nom : _____ Prénom : _____<br>Etablissement : _____ N° Tel : _____ Date de réception de la demande : _____<br>Adresse complète : _____<br>Etat tumoral : <input type="checkbox"/> Tumeur primitive <input type="checkbox"/> Récidive <input type="checkbox"/> Métastase <input type="checkbox"/> Autre (précisez) : _____<br>Date du prélèvement : _____ Organe : _____<br>Localisation primitive si métastase : _____ | Bloc tumoral N° : _____<br><input type="checkbox"/> Avec HES de sortie. |



## Formulaire de prescription de génotypage

Service d'Anatomie Pathologique – Bâtiment CBRS - 2 Av Martin Luther King - 87042 LIMOGES cedex  
( Tél : 05.55.05.61.71 - Fax : 05.55.05.66.99)



## BIOPSIES LIQUIDES ADN tumoral circulant

|  |   |
|--|---|
| <b>Prescripteur (CLINICIEN) :</b> Nom : _____ Prénom : _____<br>Etablissement : _____ N° Tel : _____<br>Date de la prescription d'analyse : _____  | Réservé Anatomie<br>Pathologique CHU<br>(N° DIAMIC) |
| <b>Identification du patient</b><br>Nom : _____ Prénom : _____ Nom de naissance : _____<br>N° IEP (CHU LIMOGES) : _____<br>ou autre numéro d'identification (cliniques, Hôpitaux extérieurs...)<br>Date de naissance : _____ | (Etiquette patient obligatoire)                     |

Discussion en RCP  
MOLECULAIRE +++

**Merci de votre attention**