

PRISE EN CHARGE DES CANCERS DE L'ENDOMÈTRE LOCALISÉS ET LOCALEMENT AVANCÉS EN 2025 : PLACE DE LA RADIOTHÉRAPIE ET DE LA CURIETHÉRAPIE

*MANAGEMENT OF LOCALIZED AND LOCALLY
ADVANCED ENDOMETRIAL CANCERS IN 2025:
THE PLACE OF RADIOTHERAPY
AND BRACHYTHERAPY*

Dr. Nicolas VIAL

Oncologue - Radiothérapeute.

Département de Radiothérapie, CHU de Saint-Etienne, 108 bis avenue Albert Raimond, 42270 Saint-Priest-en-Jarez.

nicolas.vial@chu-st-etienne.fr

RÉSUMÉ

L'apport récent des données de la biologie moléculaire a permis d'introduire une nouvelle catégorisation des cancers de l'endomètre aux stades localisés et localement avancés.

Dans le même temps, la classification histopronostic FIGO a été dernièrement réactualisée.

Leur intégration aux recommandations de pratique définies par le consensus ESGO-ESMO-ESP 2021 doit permettre de mieux préciser les niveaux de risque de récurrence associés à chaque situation oncologique, et ainsi, affiner la prise en charge adjuvante par radiothérapie pelvienne et/ou curiethérapie du fond vaginal indiquée.

MOTS-CLÉS

cancer de l'endomètre, biologie moléculaire, classification FIGO 2023, consensus ESGO-ESMO-ESP 2021, radiothérapie pelvienne, curiethérapie du fond vaginal.

ABSTRACT

The current value of molecular biology data allowed to introduce a new characterization for localized and locally advanced endometrial cancers.

In the same time, the FIGO staging has been recently updated.

Their incorporation into practice recommendations defined by ESGO-ESMO-ESP 2021 should more specify risk levels associated with each oncological situation, and therefore more precise indications of adjuvant therapies such as radiotherapy and/or brachytherapy.

LE CANCER DE L'ENDOMÈTRE EN QUELQUES CHIFFRES

Le cancer de l'endomètre touche 8 000 femmes par an en France et représente à cet égard le 4^e cancer féminin, et le 1^{er} cancer gynécologique dans les pays développés. Son incidence est en hausse, en lien avec l'obésité, le diabète et le vieillissement de la population, facteurs prédisposants reconnus. [1]

On recense un peu plus de 2 000 décès par an en France, et le cancer de l'endomètre constitue une affection au pronostic favorable mais variable, allant de 20 à 90% de survie globale à 5 ans selon le stade initial de la maladie. [2]

75 à 80% des cancers de l'endomètre (75-80%) sont aujourd'hui diagnostiqués à un stade précoce. [3]

PRISE EN CHARGE D'HIER À AUJOURD'HUI

Historiquement, la prise en charge d'un cancer de l'endomètre localisé reposait sur une stratégie chirurgicale d'hystérectomie non conservatrice, à laquelle se sont adjoint depuis de nombreuses années des thérapeutiques complémentaires en situation adjuvante telles que la chimiothérapie, la radiothérapie et la curiethérapie, avec

KEYWORDS

endometrial cancers, molecular biology, 2023 FIGO classification, ESGO-ESMO-ESP 2021 consensus, pelvis external beam radiotherapy, vaginal brachytherapy.

pour objectif une réduction du risque de récurrence locale, loco-régionale et métastatique. [4]

Néanmoins, des études récentes ont visé cette dernière décennie à une poursuite de l'amélioration de la prise en charge des cancers de l'endomètre, avec notamment l'intégration des données de la biologie moléculaire aux recommandations actuelles de prise en charge.

Ainsi, la création d'une classification moléculaire a permis de différencier 4 entités pronostiques de cancers endométriaux, et par conséquent de mieux appréhender les niveaux de risque de récurrence sur lesquelles se basent les recommandations de prise en charge. [5]

En effet, les recommandations de prise en charge émises par le consensus ESGO-ESMO-ESP 2021, intègrent désormais les sous-types moléculaires nouvellement apportés pour affiner les niveaux de risque de récurrence pré-définis. [6]

Parallèlement, la classification historique de FIGO, utilisée pour classer les cancers de l'endomètre, et sur laquelle s'appuient les recommandations ESGO-ESMO-ESP pour définir les niveaux de risque, a été récemment réactualisée en 2023. [7]

Ces évolutions portent à conséquence dans le choix des stratégies thérapeutiques recommandées pour chaque niveau de risque déterminé par le consensus ESGO-ESMO-ESP 2021, et plus particulièrement dans les indications de traitements adjuvants.

Le présent article vise à préciser les modifications induites par ces réactualisations, et plus spécifiquement à clarifier la place de la radiothérapie externe et de la curiethérapie dans le nouvel « organigramme thérapeutique ».

GROUPES PRONOSTIQUES ÉTABLIS SELON LES RECOMMANDATIONS ESGO-ESMO-ESP 2021

Les recommandations actuelles de prise en charge des cancers de l'endomètre sont définies par le consensus ESGO-ESMO-ESP 2021, basé sur la catégorisation des lésions par niveau de risque de récurrence post-opératoire. Ces niveaux de risque sont établis sur la base de la classification FIGO et à présent de la classification moléculaire si elle est disponible. [6]

En l'absence de classification moléculaire disponible, le groupe à bas risque de récurrence correspond aux patientes opérées pour des lésions endométrioïdes de bas grade sans emboles vasculaires, de stade IA.

Le groupe à risque intermédiaire rassemble les patientes traitées pour des lésions endométrioïdes de stade IA sans emboles mais de haut grade, les lésions de stade IB de bas grade sans envahissement du myomètre et les formes non endométrioïdes restreintes à l'endomètre sans atteinte du myomètre.

Le groupe à risque intermédiaire-élevé comprend les patientes prises en charge pour des lésions endométrioïdes de stade I avec emboles vasculaires quels que soit leur grade et le degré d'envahissement du myomètre, les lésions endométrioïdes de stade IB de haut grade et les lésions endométrioïdes de stade II.

Le groupe à haut risque (ou risque élevé) concentre les lésions plus localement avancées de stade III à IVA mais sans maladie résiduelle et les lésions non endométrioïdes envahissant le myomètre sans maladie résiduelle quel que soit leur stade (de I à IVA).

Enfin, le groupe des maladies avancées ou métastatiques décrit les lésions à haut risque avec maladie résiduelle et les lésions de stade IVB.

En présence d'une stadification moléculaire, les groupes de tumeurs associés à chaque niveau de risque selon les recommandations ESGO-ESMO-ESP 2021, présentent des adaptations que nous décrirons par la suite.

PLACE DE LA RADIOTHÉRAPIE EXTERNE ET DE LA CURIETHÉRAPIE DANS LE CANCER DE L'ENDOMÈTRE

Pour les maladies localisées / localement avancées, à l'exception des rares tumeurs non résécables d'emblée ou patients inopérables, la question de la radiothérapie et/ou de la curiethérapie se pose en situation adjuvante et leurs indications reposent sur les facteurs de risque de rechute des cancers de l'endomètre, pour la plupart collectés au sein de la classification FIGO, et désormais aussi sur les données de la biologie moléculaire. Les indications sont ainsi définies sur les données des recommandations ESGO-ESMO-ESP 2021.

Principes de la Radiothérapie externe

La radiothérapie externe est le type de radiothérapie le plus employé et consiste à l'utilisation d'un appareil appelé accélérateur linéaire de particules, qui émet un faisceau de rayons X appelés « photons X » à travers la peau jusqu'à la partie spécifique du corps touchée par le cancer. Le traitement est réalisé sous la forme de séances quotidiennes dont le nombre est déterminé par la dose totale à délivrer sur la tumeur (exprimée en Gray et correspondant à l'énergie absorbée en Joule par kilogramme de matière) et qui est ainsi fractionnée pour limiter les dommages cellulaires aux tissus sains traversés pour atteindre la cible tumorale.

Historiquement réalisée sur la base de clichés radiologiques simples, les innovations techniques et technologiques lui ont permis de devenir conformationnelle, permettant un ciblage plus précis à l'aide d'images anatomiques de la tumeur en 3 dimensions. Plus récemment, l'apport de la modulation d'intensité (RCMI pour Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité) et de l'arcthérapie volumétrique modulée (VMAT pour Volumetric Modulated ArcTherapy) permet d'émettre des faisceaux en rotation sur 360 degrés autour du patient, tout en modulant la forme et débit de dose de ces faisceaux selon l'angle émis et donc la zone du corps traversée. L'objectif étant une amélioration croissante du ciblage tumoral et de fait l'épargne des tissus sains environnants. De surcroît, à chaque séance de traitement, le ciblage prévisionnel de la tumeur est contrôlé par un dispositif d'imagerie scanner fixé à la tête de l'accélérateur, définissant

la radiothérapie guidée par l'image (IGRT pour Image-Guided Radiation therapy). [11]

Bases de Curiethérapie

À l'inverse, la curiethérapie utilise une source de rayonnement directement radioactive, mise en place à l'intérieur de l'organisme.

On distingue la curiethérapie endocavitaire où la source est introduite dans une cavité naturelle au contact du tissu tumoral à irradier, et la curiethérapie interstitielle où la source est placée directement à l'intérieur de l'organe ou de la tumeur à irradier.

L'avantage de la curiethérapie repose sur la délivrance d'une très forte dose d'irradiation dans un très petit volume, car la dose chute très vite à distance de la source radioactive et donc sur les tissus sains environnants. En revanche, elle n'est pas adaptée à l'irradiation de larges volumes tumoraux ou péri-tumoraux. [12]

RADIOTHÉRAPIE EXTERNE PELVIENNE DANS LE CANCER DE L'ENDOMÈTRE

Après une chirurgie d'hystérectomie, une radiothérapie externe peut être indiquée à titre préventif pour réduire le risque de récurrence locorégionale. Elle est ainsi dirigée sur le lit opératoire de l'utérus, les paramètres, la partie proximale du vagin, et sur les aires ganglionnaires pelviennes voire lombosacrées pour les maladies plus avancées.

La dose de radiothérapie externe à délivrer est de 45 à 48,6 Grays en 25 à 27 fractions de 1,8 Gray chacune, et peut être escaladée ponctuellement à 55 Grays sur les zones les plus à risque en cas d'atteinte ganglionnaire en place ou extra-capsulaire au curage.

Ce traitement doit idéalement débiter dans les 6 à 8 semaines et au maximum dans les 12 semaines suivant la chirurgie, en l'absence de chimiothérapie adjuvante préalable.

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI ou VMAT) est la technique recommandée pour limiter la dose aux organes à risque, qui sont soumis à des contraintes de dose définies internationalement. [13]

La justification de la radiothérapie externe pour les cancers de l'endomètre localisés est basée sur les résultats de grandes études randomisées dont les essais PostOperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma (PORTEC) et Gynecologic Oncology Group (GOG) 99, objectivant une réduction significative des récurrences pelviennes après radiothérapie externe, mais sans bénéfice en termes de survie globale ou de survenue de métastases à distance. En outre, elle est associée à une majoration de la morbidité de par les toxicités génito-urinaires et surtout gastro-intestinales induites. [14-15]

À cet égard, il peut se poser la question d'une désescalade thérapeutique pour la radiothérapie pelvienne, afin d'optimiser l'index thérapeutique des patientes où le bénéfice est le plus incertain à savoir les risques intermédiaire-élevés. [16]

L'apport de la biologie moléculaire et la réactualisation de la classification FIGO apportent une aide dans cette démarche.

CURIETHÉRAPIE DU FOND VAGINAL DANS LE CANCER DE L'ENDOMÈTRE

En l'absence de reliquat macroscopique postopératoire, la curiethérapie est exclusivement endocavitaire et consiste à l'irradiation très sélective du fond vaginal en lieu et place de la cicatrice d'hystérectomie, site à risque de récurrence locale. Elle ne peut pas être remplacée par un complément de dose locale par radiothérapie externe car son volume cible repose uniquement sur la zone cicatricielle étendue aux 4 premiers centimètres proximaux du vagin. [17]

Elle est habituellement délivrée selon des modalités HDR (haut débit de dose), à une dose de 20 à 24 Grays en 3 ou 4 applications lorsqu'elle est exclusive, ou de 8 à 11 Gy en 2 ou 3 applications lorsqu'elle fait suite à une radiothérapie externe pelvienne. [13]

En pratique, la curiethérapie du fond vaginal est réalisée grâce à l'utilisation d'un applicateur intra-vaginal de type cylindre ou moulage, lui-même relié au projecteur de source.

Sa justification est basée sur les données de l'essai PORTEC 2 objectivant une réduction du risque de rechute locale vaginale. [18]

INDICATIONS DE LA RADIOTHÉRAPIE PELVIENNE ET CURIETHÉRAPIE DU FOND VAGINAL PROPOSÉES PAR LES RECOMMANDATIONS ESGO-ESMO-ESP 2021

En situation de cancer de l'endomètre localisé à bas risque, la stratégie post-opératoire s'arrête à une surveillance. Il n'est pas recommandé de radiothérapie externe ou même curiethérapie, dans la mesure où le risque d'envahissement ganglionnaire ou vaginal était individuellement estimé à moins de 5% dans les différentes études. [19-20]

Pour les cancers à risque intermédiaire, une curiethérapie exclusive est proposée sans radiothérapie externe, compte tenu d'un taux de rechute locorégionale à 14% mais dont 75% sont vaginales. [14]

Il peut également se discuter d'une surveillance sans curiethérapie chez les patientes de moins de 60 ans ou pour les lésions sans envahissement du myomètre. En effet, l'âge à plus de 60 ans et la présence d'une atteinte du myomètre étaient retenus en facteurs de risque indépendants de rechute. [14, 18]

La prise en charge adjuvante des lésions à risque intermédiaire-élevée est plus complexe et repose sur l'adjonction ou non d'une radiothérapie pelvienne à la curiethérapie. Une analyse secondaire combinée des essais PORTEC 1 et 2 a décrit jusqu'à 30% de récurrences pelviennes chez les patientes présentant des facteurs pronostiques défavorables telle que la présence d'emboles vasculaires. [21] Ainsi les indications de radiothérapie externe pour les risques intermédiaire-élevés ont été ajustées sur la présence d'emboles mais pas uniquement. Les recommandations ESGO-ESMO-ESP 2021 considèrent en effet deux situations.

En présence d'une stadification ganglionnaire réalisée et négative, la curiethérapie exclusive reste la stratégie standard, à laquelle peut s'adjoindre en option une radiothérapie pelvienne en cas d'emboles vasculaires (≥ 5 emboles) et/ou d'une maladie de stade II.

En l'absence de stadification ganglionnaire réalisée, la curiethérapie doit être précédée si possible par une radiothérapie externe pelvienne.

En ce qui concerne les cancers de l'endomètre localisés mais à haut risque, la radiothérapie externe pelvienne est systématiquement indiquée. En revanche, la réalisation d'une curiethérapie du fond vaginal complémentaire doit être non systématique et réservée aux lésions les plus à risque de récurrence vaginale. Les indications d'une

curiethérapie sont alors justifiées en cas d'atteinte du col, du vagin, des paramètres ou avec des marges de résection envahies.

Enfin, la prise en charge des maladies avancées ou métastatiques ne fait pas l'objet d'un consensus et doit être discutée au cas par cas (tableau 1).

ADAPTATION DES NIVEAUX DE RISQUE ÉTABLIS PAR LES RECOMMANDATIONS ESGO-ESMO-ESP 2021 SUIVANT LA RÉACTUALISATION DE LA CLASSIFICATION FIGO 2023 ET L'APPORT DE LA BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

La réadaptation des niveaux de risque définis par le consensus ESGO-ESMO-ESP suivant la réactualisation de la classification FIGO 2023 concerne les stades localisés comme avancés.

Une publication récente a permis de clarifier ces modifications et l'évolution des stratégies de traitement associées. [24]

Ainsi les modifications pour le stade I concernent les lésions de carcinomes endométrioïdes de haut grade envahissant moins de 50% du myomètre, qui apparaissent classées en stade IA de haut grade et donc à risque intermédiaire, et qui sont à présent classées IIC en cas d'atteinte du myomètre et donc à risque intermédiaire-élevé par conséquent.

D'autre part, l'intégration des lésions endométrioïdes de bas grade envahissant moins de 50% du myomètre mais avec atteinte synchrone de l'ovaire (limitée à un ovaire sans rupture ou invasion capsulaire) au stade IA3, les classe désormais en risque faible.

Enfin, l'association des lésions endométrioïdes de haut grade aux lésions non endométrioïdes, attribuées au stade IC nouvellement créée pour les tumeurs sans envahissement du myomètre, les relie désormais au risque intermédiaire.

Concernant le stade II, il est surtout introduit la notion d'emboles vasculaires dits substantiels (≥ 5 emboles) au sein d'un sous-groupe unique, classé comme IIB, mais sans modification sur les recommandations de pratique toujours associées au risque intermédiaire-élevé.

Le stade IIC nouvellement introduit aussi, et regroupe à l'instar du stade IC les lésions endométrioïdes de haut grade et les lésions non endométrioïdes mais avec une

Tableau 1 : Propositions de prise en charge en fonction des groupes pronostiques étudiés par les recommandations ESGO ESMO ESP 2021 [16].

Proposition de prise en charge en fonction des groupes pronostiques établis par les recommandations ESGO ESMO ESP 2021. <i>Proposed care according to the prognostic groups established by the ESGO ESMO ESP 2021 recommendations.</i>		
Risque postopératoire	Classification moléculaire non disponible	Classification moléculaire disponible
Bas	Stade IA : adénocarcinome endométrioïde de bas grade avec ELV absents ou focaux	Stade I–II : adénocarcinome endométrioïde avec mutation POLE, sans maladie résiduelle Stade IA : MMRd/NSMP adénocarcinome endométrioïde de bas grade avec ELV absents ou focaux
	Stade IB : adénocarcinome endométrioïde de bas grade avec ELV absents ou focaux Stade IA : adénocarcinome endométrioïde de haut grade avec ELV absents ou focaux Stade IA : non-endométrioïde sans infiltration myométriale	Stade IB : MMRd/NSMP adénocarcinome endométrioïde de bas grade avec ELV absents ou focaux Stade IA : MMRd/NSMP adénocarcinome endométrioïde de haut grade avec ELV absents ou focaux Stade IA : p53abn et/ou non-endométrioïde (séreux, cellules claires, indifférencié, carcinosarcome, mixte), sans infiltration myométriale
Intermédiaire	Stade I : adénocarcinome endométrioïde avec ELV substantiels (indépendamment du grade et de la profondeur d'invasion) Stade IB : adénocarcinome endométrioïde de haut grade (indépendamment des ELV) Stade II : adénocarcinome endométrioïde	Stade I : MMRd/NSMP, adénocarcinome endométrioïde avec ELV substantiels (indépendamment du grade et de la profondeur d'invasion) Stade IB : MMRd/NSMP, adénocarcinome endométrioïde de haut grade (indépendamment des ELV) Stade II : MMRd/NSMP, adénocarcinome endométrioïde
Intermédiaire-élevé		
Haut	Stade III–IVA : adénocarcinome endométrioïde sans maladie résiduelle Stade I–IVA : non-endométrioïde avec invasion du myomètre sans maladie résiduelle	Stade III–IVA : MMRd/NSMP, adénocarcinome endométrioïde sans maladie résiduelle Stades I–IVA : p53abn avec invasion du myomètre sans maladie résiduelle Stade I–IVA : MMRd/NSMP non-endométrioïde avec invasion du myomètre sans maladie résiduelle Stade III–IVA : avec maladie résiduelle, indépendamment du profil moléculaire Stade IVB : indépendamment du profil moléculaire
Avancé ou métastatique	Stade III–IVA avec maladie résiduelle Stade IVB	

Adapté des recommandations de l'European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), l'European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) et l'European Society of Pathology (ESP) de 2021. ELV : embolies lymphovasculaires ; POLE : polymérase epsilon ; MMRd : mismatch repair déficient ; NSMP : profil moléculaire non spécifique ; PORTEC : Post opérative radiothérapie pour le cancer de l'endomètre.

Prise en charge
(hors essais)
Surveillance

Curiethérapie
Option : surveillance (< 60 ans ou tumeurs intra muqueuses strictes)

pN0 : Curiethérapie

Options :

Radiothérapie si ELV substantiels et/ou stade II

Chimiothérapie si ELV substantiels et/ou haut grade

cN0/pNx : Radiothérapie externe

Options :

Curiethérapie exclusive si stade II et bas grade, ou haut grade sans embolie

Chimiothérapie si ELV substantiels et/ou haut grade

Radiochimiothérapie séquentielle et/ou concomitante (PORTEC III) + curiethérapie si atteinte du col utérin, du vagin, des paramètres, des marges de résection

Discussion au cas par cas

atteinte du myomètre. Comme décrit en amont, il en résulte une reclassification des lésions endométrioïdes de haut grade envahissant le myomètre mais à moins de 50% en risque intermédiaire élevé, attribuées auparavant au risque intermédiaire.

Les lésions IIC non endométrioïdes (préalablement définies en lésions non endométrioïdes avec atteinte du myomètre) sont en revanche toujours reliées au groupe à haut risque de récurrence.

Le stade III voit apparaître la notion d'envahissement de la sous-séreuse, rattachée désormais au stade IIIA2. La prise en charge de ces lésions sous-séreuses est identique à celle des lésions séreuses.

À l'inverse, les métastases péritonéales abdominales pelviennes classées IIIB2 et donc groupées aux lésions à risque élevé de récurrence, sont distinguées des métastases péritonéales abdominales extra-pelviennes classées IVB et attribuées au groupe de maladies de stade avancé ou métastatique.

Enfin pour le stade III, la subdivision des stades IIIC1 et IIIC2 selon le caractère micro ou macrométastatique n'a pas d'impact sur les niveaux de risque assortis.

Pour terminer, le stade IV à présent sous-divisé en trois sous-catégories également, n'apparaît pas impacté non plus.

Avec l'apport de la classification moléculaire, il apparaît dans le groupe à bas risque les patientes présentant un cancer de l'endomètre de stade I et jusqu'à II avec une mutation de POLE (lésions définies sous l'appellation IAmPOLEmut dans la FIGO 2023), indépendamment du type histologique, de l'envahissement du myomètre et de la présence d'embolies vasculaires substantiels.

Ainsi les lésions de carcinomes endométrioïdes de haut grade envahissant moins de 50% du myomètre et de bas grade envahissant plus de 50% du myomètre, qui étaient jusqu'alors catégorisées en risque intermédiaire sont réévaluées en risque faible en présence d'une mutation de POLE.

Et les lésions de carcinomes endométrioïdes de haut grade envahissant plus de 50% du myomètre, de carcinomes endométrioïdes atteignant le col, ou de carcinomes endométrioïdes de stade I à II avec embolies vasculaires substantiels, auparavant classées en risque intermédiaire-élevée, sont également reclassées en risque faible en présence d'une mutation de POLE.

À l'inverse, les lésions décrites pour un profil p53 muté apparaissent re-classifiées à la hausse du fait de leur pronostic reconnu plus péjoratif.

Ainsi, il apparaît dans le groupe à haut risque de récurrence les patientes présentant un cancer de l'endomètre muté p53 de stade I et jusqu'à II avec atteinte du myomètre (lésions définies sous l'appellation IICmp53abn dans la FIGO 2023), indépendamment du degré d'envahissement du myomètre, de la présence d'embolies vasculaires substantiels et du type histologique.

Ainsi les lésions de carcinomes endométrioïdes de haut grade envahissant moins de 50% du myomètre et de bas grade envahissant plus de la moitié du myomètre, qui étaient jusqu'alors catégorisées en risque intermédiaire, sont réévaluées en haut risque en présence d'une mutation de p53.

Et les lésions de carcinomes endométrioïdes de haut grade envahissant plus de 50% du myomètre, de carcinomes endométrioïdes atteignant le col, ou de carcinomes endométrioïdes de stade I à II avec embolies, auparavant classées en risque intermédiaire-élevée, sont également reclassées en haut risque en présence d'une mutation de p53.

Par ailleurs, les formes limitées à l'endomètre sans atteinte du myomètre sont associées au risque intermédiaire avec un profil p53 muté.

Les profils moléculaires dMMR et NSMP ne s'accompagnent pas pour l'instant à des modifications des niveaux de risque selon les recommandations ESGO-ESMO-ESP 2021.

Enfin, il n'y a pas d'influence des données de la biologie moléculaire pour la classification en niveau de risque des stades III et IV de cancer de l'endomètre (tableau 2).

APPLICATION PRATIQUE DE CES RÉADAPTATIONS POUR LES INDICATIONS DE RADIOTHÉRAPIE ET CURIETHÉRAPIE ADJUVANTES

Les modifications apportées par la catégorisation moléculaire et la réactualisation de la classification FIGO sur les recommandations par niveau de risque du consensus ESGO-ESMO-ESP 2021, retiennent *in fine* sur les indications de radiothérapie et curiethérapie. [6, 19]

Tableau 2 : Classification des groupes pronostiques selon le stade FIGO et le statut de biologie moléculaire des cancers de l'endomètre de stade localisé [22].

	Type histologique non_agressif = endométrioïde de bas grade	Type histologique agressif	POLE Muté quelque soit le type histologique	P53 muté quelque soit le type histologique
Statut moléculaire	MMRd ou NSMP ou statut moléculaire non disponible	MMRd ou NSMP ou statut moléculaire non disponible	IAmPOLEmut	IICmp53abn
IA1	Limité à un polype OU confiné à l'endomètre		RISQUE FAIBLE	Limité à un polype OU confiné à l'endomètre
IA2	Envahissement < 50% du myomètre sans LVSI ou LVSI focale (<5)			RISQUE ÉLEVÉ
IA3	Limité à l'utérus et à l'ovaire			
IB	Envahissement >50% du myomètre ou plus sans LVSI ou LVSI focale (<5)			
IC		Limité à un polype OU confiné à l'endomètre		
IIA	Envahissement du stroma cervical			
IIB	LVSI substantielle (≥5)			
IIC endométrioïde haut grade		Atteinte du myomètre		
IIC non endométrioïde		Atteinte du myomètre		

Légende:

■ Risque faible ■ Risque Intermédiaire ■ Risque Intermédiaire Haut ■ Risque Élevé

MMRd: mismatch repair deficiency, NSMP: non specific molecular profil, LVSI : lymphovascular space invasion

Agrandissement du tableau en 3^e de couverture

Ainsi les lésions de stade I-II mutées POLE, classées IAmPOLEmut, justifient d'une seule surveillance post-opératoire indépendamment du degré d'envahissement du myomètre et de la présence d'embolies vasculaires substantiels.

En l'absence de biologie moléculaire et de la réactualisation FIGO, et en présence d'une stadification ganglionnaire chirurgicale réalisée et négative, ces mêmes lésions justifiaient d'une curiethérapie exclusive du fond vaginal pour les carcinomes endométrioïdes de bas grade envahissant plus de 50% du myomètre ou de haut grade de stade I sans embolies vasculaires, et d'une radiothérapie pelvienne en complément pour les carcinomes endométrioïdes de stade II et/ou avec embolies vasculaires.

Pour les lésions de stade I-II mutées p53, classées IICmp53abn, il est désormais indiqué une curiethérapie exclusive en l'absence d'envahissement du myomètre et une radiothérapie pelvienne préalable en cas d'atteinte du myomètre.

En l'absence de biologie moléculaire et de la réactualisation FIGO et en présence d'une stadification ganglionnaire chirurgicale réalisée et négative, ces mêmes lésions justifiaient d'une surveillance en cas de carcinomes

endométrioïdes de bas grade limités à l'endomètre ou envahissant moins de 50% du myomètre, d'une curiethérapie exclusive du fond vaginal en cas de carcinomes endométrioïdes de haut grade de stade I et de bas grade envahissant plus de 50% du myomètre, et d'une radiothérapie pelvienne en complément pour les carcinomes endométrioïdes de stade II et/ou avec embolies vasculaires.

En revanche, comme décrit précédemment, il n'y a pas d'adaptation de prise en charge définie par une mutation de POLE ou de p53 pour les stades III et IV, et par un profil moléculaire dMMR ou NSMP quel que soit le stade.

Indépendamment des apports de la biologie moléculaire, les principales évolutions de la classification FIGO impactant les recommandations de pratique concernent surtout l'association des lésions endométrioïdes de haut grade aux histologies non endométrioïdes.

À cet égard, la première conséquence est une escalade thérapeutique pour les tumeurs endométrioïdes de haut grade envahissant le myomètre mais à moins de 50%, classée désormais IIC, et pouvant justifier, en l'absence de stadification ganglionnaire chirurgicale au

préalable, d'une radiothérapie pelvienne en association à la curiethérapie du fond vaginal.

D'autre part, le stade IA3 nouvellement créé, et correspondant à une tumeur endométrioïde synchrone et unilatérale de l'ovaire (sans invasion ni rupture capsulaire) en association avec un envahissement de l'endomètre inférieur à 50% et sans embolies, relève d'une surveillance seule.

Les lésions envahissant la sous-séreuse qui sont désormais identifiées et associées au stade IIIA2, relèvent d'une prise en charge par radiothérapie pelvienne, au même titre qu'en cas d'envahissement de la séreuse.

Pour terminer, les patientes présentant une atteinte péritonéale au diagnostic mais limitée au pelvis, désormais classée IIIB2, peuvent à présent être proposées pour une prise en charge d'emblée loco-régionale comprenant une radiothérapie pelvienne.

CONCLUSION

La prise en charge locorégionale des cancers de l'endomètre a été récemment modifiée avec l'avènement de la stadification moléculaire. Les données pronostiques de cette dernière ont été intégrées à la classification FIGO sur laquelle reposent les recommandations de prise en charge par niveau de risque ESGO-ESMO-ESP 2021. Ainsi, il apparaît quelques ajustements sur les niveaux de risque associés à chaque situation oncologique et par conséquent sur les stratégies thérapeutiques adjuvantes associées. Toutefois, il en résulte aujourd'hui, un décalage entre les stades décrits au sein de la classification FIGO 2023 et ceux repris dans les recommandations 2021, imposant à une « gymnastique intellectuelle » parfois complexe à appréhender.

En conséquence, cette dernière mouture de la classification FIGO fait l'objet de controverses et apparaît insuffisamment utilisée en pratique.

Par ailleurs, elle impose l'utilisation de la biologie moléculaire en routine, pas toujours accessible en pratique courante.

Enfin, d'autres résultats sont attendus pour les profils moléculaires dMMR et NSMP, jusqu'à présent sans influence majeure démontrée sur le pronostic et donc sans adaptation du niveau de risque associé et de la stratégie thérapeutique adjuvante indiquée.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] World Health Organization. GLOBOCAN 2020: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2020. Available: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/24-Corpus-uteri-fact-sheet.pdf> (Accessed 01/12/2024). n.d.
- [2] <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-zsscrops-de-l-uterus/maladie/avant-propos-et-epidemiologie.html>
- [3] <https://www.esmo.org/content/download/6603/115027/1/FR-Cancer-de-l-Endometre-Guide-pour-les-Patients.pdf>
- [4] Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, Gonzalez-Martin A, *et al.* ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27:16-41.
- [5] Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y *et al.* integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;493/67-73.
- [6] Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, *et al.* ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31(1): 12-39.
- [7] Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou G, Gaffney D, Kehoe S, *et al.* FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynaecol Obstet* 2023; 162(2):383-84.
- [8] Talhouk A, McConechy MK, Leung S, Yang W, Lum A, Senz, *et al.* Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer* 2017; 123: 802-13.
- [9] The Cancer Genome Atlas Program (TCGA) – NCI (Internet). 2022. (cite 30 nov 2024). Disponible sur : <https://www.cancer.gov/ccg/research/genome-sequencing/tcga>
- [10] Stelloo E, Nout RA, Osse EM, Jürgenliemk-Schulz IJ, Jobsen JJ, Lutgens LC, *et al.* Improved Risk Assessment by Integrating Molecular and Clinicopathological Factors in Early-stage Endometrial Cancer-combined Analysis of the Portec Cohorts. *Clin Cancer Res* 2016;22:4215-24
- [11] Barillot I, Azria D, Lisbona A, Mahé M-A. External irradiation treatment process. *Cancer Radiother.* 2022 Feb-Apr;26(1-2):20-28
- [12] Hannoun-Lévi JM, Chargari C, Blanchard P, Pommier P, Ollivier L, ferré M, Peiffert D. Best practice in brachytherapy. *Cancer Radiother.* 2022 Feb-Apr;26(1-2):29-33
- [13] Chargari C, Peignaux K, Escande A, Renard S, Lafond C, Petit A, Hannoun-Lévi JM, Durdoux C, Haie-Méder

- C. Radiotherapy for endometrial cancer. *Cancer Radiother.* 2022 Feb-Apr ;26(1-2):309-314
- [14] Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Warlam-Rodenhuis CC, *et al.* Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomized trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. *Lancet* 2000;355/1404-11
- [15] Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, *et al.* A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology group study. *Gynecol Oncol* 2004;92:744-51
- [16] Espenel S, Pointreau Y, Genestie C, Durdix C, Haie-Méder C, Chargari C. Molecular-integrated risk profile: An opportunity for therapeutic de-escalation in intermediate and high-intermediate risk endometrial cancer. *Cancer Radiother.* 2022 Oct;26(6-7):931-937
- [17] Chargari C, Deutsch E, Blanchard P, Gouy S, Martelli H, Guérin F, *et al.* Brachytherapy : An overview for clinicians. *CA Cancer J Clin* 2019;69(5):386-401
- [18] Nout RA, Smit VTHBM, Putter H, Jürgenliemk-Schultz IM, Jobsen JJ, Lutgens LCHW, *et al.* Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority randomized trial. *Lancet* 2010;375:816-23
- [19] Kucera H, Vavra N, Weghaupt K. Benefit of external irradiation in pathologic stage I endometrial carcinoma: a prospective clinical trial of 605 patients who received postoperative vaginal irradiation and additional pelvic irradiation in the presence of unfavorable prognostic factors. *Gynecol Oncol* 1990;38:99-104
- [20] Sorbe B, Nordstrom B, Mäenpää J, Kuhelj J, Kuhelj D, *et al.* Intravaginal brachytherapy in FIGO stage I low-risk endometrial cancer: a controlled randomized study. *J Int Gynecol Cancer* 2009;19:873-8
- [21] Bosse T, Peters EE, Creutzberg CL, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Mens JW, Lutgens LC, van der Steen-Banasik EM, Smit VT, Nout RA. Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer - A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. *Eur J cancer.* 2015 Sep;51(13):1742-50
- [22] Grosse S, Genestie C, Scherier S, Maulard A, Pautier P, Leary A, Michels J, Espenel S, Dabreteau T, Morice P, Gouy S. Utilisation en pratique de la classification FIGO 2023 du cancer de l'endomètre [Practical application of the 2023 FIGO classification for endometrial cancer]. *Bull Cancer.* 2024 Nov 13:S0007-4551(24)00339-4