

PRISE EN CHARGE SYSTÉMIQUE DES CANCERS DE L'ENDOMÈTRE LOCALISÉS : ACTUALITÉS ET PERSPECTIVES

SYSTEMIC MANAGEMENT OF LOCALIZED ENDOMETRIAL CANCER: NEWS AND PERSPECTIVES

Dr. Pauline CORBAUX

Oncologie médicale, CHU-Saint-Etienne, Avenue Albert Raimond, 42270 Saint-Priest-en-Jarez.
pauline.corbaux@chu-st-etienne.fr

RÉSUMÉ

L'approche thérapeutique des cancers de l'endomètre localisés repose principalement sur la chirurgie, associée à un traitement adjuvant adapté au risque de rechute, pouvant associer curiethérapie, radiothérapie externe, chimiothérapie et radiochimiothérapie. L'évaluation de ce risque intègre des critères pronostiques cliniques et histologiques, mais aussi les caractéristiques moléculaires tumorales définies par la classification *TCGA*. Lorsqu'il est indiqué, le traitement systémique adjuvant actuel des cancers de l'endomètre repose essentiellement sur une chimiothérapie à base de sels de platine, éventuellement selon le schéma PORTEC-3 (radio-chimiothérapie et chimiothérapie). Si la valeur pronostique de la classification moléculaire des cancers de l'endomètre n'est plus à démontrer, son impact théranostique constitue

la pierre angulaire des essais cliniques adjuvants actuels. Une place importante est également accordée à l'identification de nouveaux biomarqueurs prédictifs de l'efficacité de thérapies ciblées, sans négliger la place des soins de support.

MOTS-CLÉS

cancer de l'endomètre, classification moléculaire, traitement adjuvant, chimiothérapie, radiochimiothérapie.

ABSTRACT

The therapeutic approach of localized endometrial cancer is mainly based on surgery, combined with adjuvant treatment adapted to the risk of recurrence, which may combine brachytherapy, external beam radiotherapy, chemotherapy and chemoradiotherapy. The assessment of this risk takes into account clinical and histological prognostic criteria, as well as the molecular characteristics of the tumour as defined by the TCGA classification. When indicated, current adjuvant systemic treatment of endometrial cancer is based mainly on platinum-based chemotherapy, possibly following the PORTEC-3 regimen (chemotherapy and chemoradiotherapy). While the

prognostic value of the molecular classification of endometrial cancer is well established, its theranostic impact is the cornerstone of current adjuvant clinical trials. The identification of new biomarkers, predictive of the efficacy of targeted therapies, is also a major focus, without neglecting the role of supportive care.

KEYWORDS

endometrial cancer, moleculaire classification, adjuvant treatment, chemotherapy, chemoradiotherapy.

* * *

INTRODUCTION

La prise en charge des cancers de l'endomètre localisés repose avant tout sur la chirurgie, complétée selon le risque de la maladie par un traitement adjuvant pouvant associer curiethérapie, radiothérapie externe pelvienne et chimiothérapie. L'évaluation du risque de rechute repose sur un ensemble de critères pronostiques cliniques et histologiques (stade FIGO [Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique], invasion myométriale, type histologique, grade tumoral, présence significative d'embolies lymphovasculaires), et depuis plus récemment sur les caractéristiques moléculaires tumorales, issues de la classification du TCGA [1] (*The Cancer Genome Atlas* [2]).

Lorsqu'il est indiqué, le traitement systémique actuel des cancers de l'endomètre localisés consiste essentiellement en une chimiothérapie adjuvante à base de sels de platine. La place de l'hormonothérapie au stade localisé est limitée et ne sera pas développée. Elle peut parfois être proposée en alternative à une chirurgie chez des patientes jeunes ayant un projet de préservation de la fertilité [3]. De même, chez des patientes comorbides

non éligibles à une prise en charge conventionnelle, une hormonothérapie peut être envisagée en alternative [4]. Dans cet article, nous passerons en revue les données de la littérature sur lesquelles s'appuient les indications actuelles des traitements systémiques des cancers de l'endomètre de stade localisé et décrirons leurs modalités pratiques, avant d'aborder les perspectives thérapeutiques pour l'avenir.

LE TRAITEMENT SYSTÉMIQUE DES CANCERS DE L'ENDOMÈTRE LOCALISÉS AUJOURD'HUI

Revue de la littérature

Pendant de nombreuses années, le traitement adjuvant des cancers de l'endomètre localisés reposait sur la radiothérapie, y compris chez les 15 à 20% de patientes à risque élevé de rechute. Les essais randomisés [5, 6] ayant comparé la chimiothérapie adjuvante à la radiothérapie externe pelvienne dans cette population ont montré que la chimiothérapie permettait de diminuer le risque de rechute métastatique, sans différence en

termes de survie sans rechute ou de survie globale par rapport à la radiothérapie. De même, l'essai GOG-249 [7] qui comparait dans les cancers de risques intermédiaire-élevé et élevé une chimiothérapie par trois cycles de carboplatine - paclitaxel suivie d'une curiethérapie vaginale, à la radiothérapie pelvienne, n'a pas démontré de supériorité en termes de survie sans rechute et de survie globale avec cette stratégie combinée, par ailleurs associée à un surrisque de rechute locorégionale. L'étude GOG-258 [8], comparant une radio-chimiothérapie suivie par 4 cycles de carboplatine-paclitaxel, par rapport à 6 cycles de carboplatine-paclitaxel dans les cancers de l'endomètre de stade FIGO III et IVA, a également montré l'absence de bénéfice en termes de survie sans rechute de l'association radio-chimiothérapie. Il y avait en revanche plus de rechutes à distance dans le groupe radio-chimiothérapie, mais moins de rechutes locorégionales. L'analyse poolée des 534 patientes issues de deux essais randomisés (NSGO-EORTC-9501/EORTC-55991 et MANGO-ILIADE [9]), évaluant l'association d'une chimiothérapie et d'une radiothérapie séquentielle par rapport à la radiothérapie seule dans les cancers de risque élevé, a quant à elle mis en évidence un bénéfice de la stratégie séquentielle en termes de survie sans rechute (HR 0.63, IC95% 0.44-0.89; $P=0.009$), et une tendance non significative à l'amélioration de la survie globale. Enfin, l'étude PORTEC-3 a évalué les bénéfices de l'ajout d'une chimiothérapie adjuvante réalisée pendant et après la radiothérapie, par rapport à une radiothérapie pelvienne seule, chez les femmes avec un cancer de l'endomètre à risque élevé de rechute [10, 11]. Les résultats actualisés en 2019 avec suivi médian de 72 mois chez 660 patientes ont montré un gain absolu à 5 ans en termes de survie sans rechute de 7% (76.5% versus 69.1%; HR 0.70, IC95% 0.52-0.94; $p=0.016$) et de survie globale de 5% (81.4% versus 76.1%, HR 0.70, IC95% 0.51-0.97; $p=0.034$) avec la stratégie combinée par rapport à la radiothérapie seule. Les patientes qui bénéficiaient le plus de la chimiothérapie étaient celles ayant un cancer de stade FIGO III (bénéfice absolu de survie sans rechute à 5 ans de 12.5% et de 10% en survie globale), et celles ayant un carcinome séreux, quel qu'en soit le stade (bénéfice absolu 'en termes' de survie sans rechute à 5 ans de 11.8%, et de 18.6% en survie globale). L'ajout de la chimiothérapie s'accompagnait cependant d'une toxicité non négligeable, impactant la qualité de vie des patientes pendant le traitement et jusqu'à 12

mois plus tard [12], et avec un surrisque de neuropathie périphérique sensitive de grade ≥ 2 persistante.

L'ensemble de ces études ont débuté avant l'intégration de la classification moléculaire des cancers de l'endomètre dans l'évaluation du risque de rechute. Des analyses rétrospectives ont cependant été réalisées chez 410 patientes (~ 60%) de l'étude PORTEC-3, pour lesquelles des données de biologie moléculaire étaient disponibles [13]. Parmi elles, 33% avaient un statut dMMR (déficit des protéines de réparation des mésappariements de l'ADN), 32% un statut NSMP (profil moléculaire non spécifique), 23% un profil P53 altéré, et 12% une mutation *POLE*. Ces analyses ont non seulement confirmé la valeur pronostique importante de cette classification moléculaire, au-delà du sous-type histologique, mais aussi exploré l'impact thérapeutique de l'ajout de la chimiothérapie dans chaque sous-type. Ainsi, les patientes avec une tumeur mutée *POLE* présentaient un excellent pronostic, quel que soit le bras de traitement, y compris les patientes avec un carcinome séreux, une tumeur de haut grade et/ou de stade avancé [13]. À l'inverse, le pronostic des patientes porteuses d'une tumeur avec un profil P53 altéré était plus réservé, quel que soit le sous-type histologique tumoral. Cependant, ces patientes tiraient un bénéfice de la chimiothérapie cliniquement pertinent en termes de survie sans rechute (gain absolu à 5 ans de 22.4%) et de survie globale (bénéfice absolu à 5 ans de 23.1%). Les tumeurs dMMR et NSMP présentaient un pronostic intermédiaire. La chimiothérapie ne semblait pas apporter de bénéfice dans le groupe dMMR, alors que les patientes du groupe NSMP semblaient en bénéficier.

Recommandations actuelles

Les principales modifications apportées par l'intégration de la biologie moléculaire tumorale dans l'estimation du risque de rechute venant impacter les indications de traitement systémique adjuvant concernent les tumeurs mutées *POLE* de stade FIGO I et II, qui sont reclassées à bas risque, ainsi que les tumeurs avec altérations de P53, qui sont classées à haut risque, à l'exception des tumeurs de stade FIGO IA sans invasion myométriale, qui relèvent d'un risque intermédiaire.

En prenant en compte le risque de rechute intégrant la classification moléculaire, les recommandations de

l'ESGO/ESTRO/ESP [14] retiennent une indication de traitement systémique par chimiothérapie adjuvante dans les maladies de risque élevé, en association à la radiothérapie, suivis d'une curiethérapie. La chimiothérapie seule peut aussi être discutée en option. Dans les maladies de risque intermédiaire élevé, la chimiothérapie adjuvante est à discuter pour les patientes les plus à risque, c'est-à-dire celles avec une tumeur de haut grade et/ou ≥ 5 embolies lymphovasculaires. Il n'y a pas de place pour la chimiothérapie adjuvante dans les maladies de risques intermédiaire et faible. Ainsi, les patientes avec une tumeur mutée *POLE* de stade FIGO I/II ne relèvent d'aucun traitement adjuvant, quelles que soit les autres caractéristiques cliniques et histologiques tumorales. En revanche, il n'y a à ce jour pas suffisamment de données pour désescalader le traitement adjuvant des rares tumeurs *POLE* mutées de stade FIGO III ou IVA.

Dans le cas particulier des maladies de stade FIGO III ou IVA non résécables d'emblée du fait d'une extension locale, ou pour lesquelles une chirurgie première serait trop morbide, une chimiothérapie peut être proposée, suivie d'une chirurgie ou d'une radiothérapie selon la réponse tumorale.

Modalités pratiques du traitement systémique adjuvant

Lorsqu'une indication de traitement adjuvant systémique est retenue en complément de la radiothérapie, deux schémas d'association sont possibles. Le premier correspond au schéma thérapeutique de l'étude PORTEC-3, qui consiste en une radiothérapie potentialisée par deux cycles de cisplatine (50 mg/m^2), administrés pendant la première et la quatrième semaine de radiothérapie, suivie d'une chimiothérapie adjuvante comportant 4 cycles de carboplatine AUC 5 et paclitaxel 175 mg/m^2 répétés tous les 21 jours. La chimiothérapie doit être débutée dans les 3 semaines après la fin de la radiothérapie, sous réserve de l'absence de toxicité résiduelle de grade ≥ 2 . Le second schéma thérapeutique possible est séquentiel. Il comporte 4 à 6 cycles de chimiothérapie par carboplatine AUC 5-6 et paclitaxel 175 mg/m^2 , suivi d'une radiothérapie, et peut éventuellement être potentialisé par du cisplatine.

En pratique, la radio-chimiothérapie concomitante selon PORTEC-3 est à envisager pour les maladies de stade III et/ou les carcinomes séreux, qui semblent bénéficier le plus de ce schéma thérapeutique.

Dans tous les cas, le choix du traitement systémique adjuvant doit être confronté aux comorbidités et à l'âge physiologique de la patiente, et résulter d'une décision médicale partagée, compte tenu de la toxicité associée à la chimiothérapie et à son impact sur la qualité de vie.

PERSPECTIVES

Limites des stratégies thérapeutiques actuelles

L'impact pronostique de la classification moléculaire a été confirmé dans l'étude PORTEC-3, et justifie sa prise en considération systématique dans la stratification du risque de rechute et donc des indications de traitement systémique adjuvant. Les données d'efficacité de l'adjonction de la chimiothérapie selon le sous-type moléculaire suggèrent également un bénéfice distinct de la chimiothérapie selon ces sous-groupes. Elles restent toutefois exploratoires et ne permettent pas d'adapter les stratégies thérapeutiques adjuvantes d'aujourd'hui avec un niveau de preuve suffisant.

Des études prospectives randomisées sont nécessaires pour évaluer des stratégies thérapeutiques adjuvantes adaptées aux caractéristiques moléculaires tumorales, en évitant de sous-traiter les patientes, comme de les sur-traiter. Il est notamment indispensable d'améliorer le pronostic des patientes porteuses d'une tumeur avec altération de P53, en évaluant des stratégies d'intensification thérapeutiques, et de désescalader la prise en charge des tumeurs pour lesquelles les patientes ne semblent pas bénéficier de la chimiothérapie.

Evaluation de l'impact prédictif de la classification moléculaire

Le bénéfice d'une stratégie thérapeutique adjuvante personnalisée selon le profil moléculaire est en cours d'évaluation par le consortium RAINBO (*Refining Adjuvant treatment IN endometrial cancer Based On*

molecular features) [15]. Il s'agit d'un programme de recherche clinique comportant 4 études de phase II/III distinctes, ciblant chacune un sous-type moléculaire tumoral déterminé à l'issue de la chirurgie. Dans chacun des sous-groupes, un traitement personnalisé est comparé à la prise en charge standard (figure 1).

Des études récentes suggèrent que les tumeurs avec altération de P53 seraient volontiers associées à un déficit de la recombinaison homologue [16, 17]. Ces patientes pourraient donc bénéficier de l'ajout d'un inhibiteur de PARP à la radio-chimiothérapie. Ainsi, l'étude RAINBO-p53abn RED (NCT05255653-1) évalue l'ajout d'olaparib à la radio-chimiothérapie chez les patientes ayant une tumeur présentant une altération de P53, de stade FIGO IA avec invasion myométriale, II ou III. L'essai RAINBO-NSMP ORANGE (NCT05255653-3 [15]) cible quant à lui les patientes sans profil moléculaire spécifique, et évalue l'impact de l'hormonothérapie par progestatifs proposée suite à la radiothérapie, par rapport à la radio-chimiothérapie, chez les patientes dont la tumeur exprime les récepteurs aux œstrogènes de stade FIGO II avec emboles lymphovasculaires, ou de stade FIGO III.

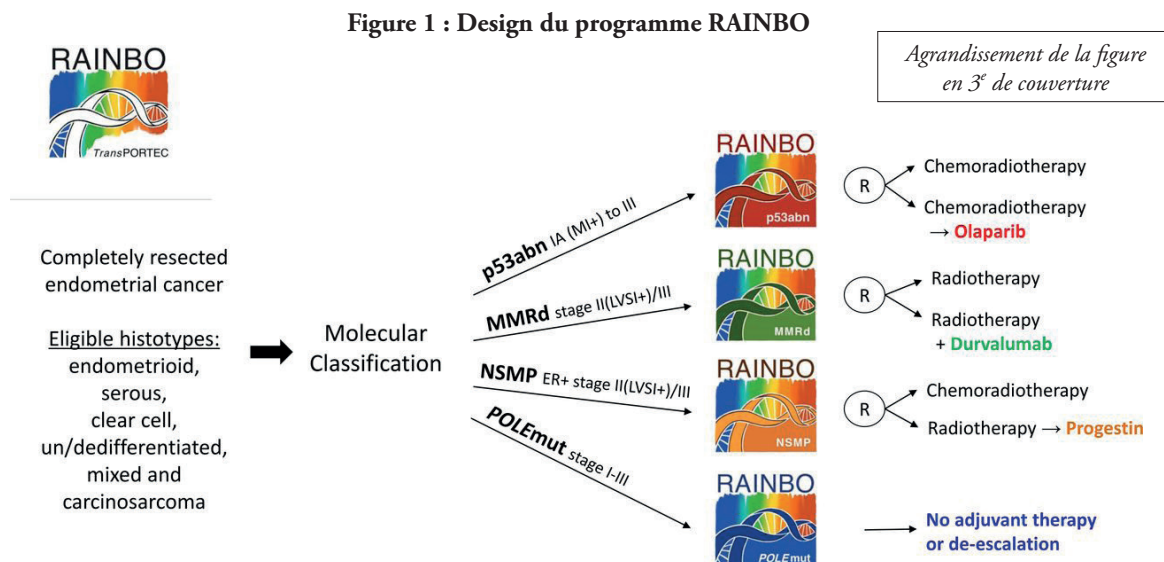
L'absence de bénéfice associé à l'ajout de la chimiothérapie observé dans l'étude PORTEC-3 pour les tumeurs dMMR suggère que la radiothérapie pourrait constituer le seul traitement adjuvant de ce sous-groupe

moléculaire, du moins en l'absence de critères cliniques et histologiques de haut risque. Considérant les données d'efficacité prometteuses de l'immunothérapie par inhibiteur de points de contrôle immunitaires dans les maladies de stade avancé dMMR [18, 19], il est important d'évaluer l'impact de l'ajout d'une immunothérapie à la radiothérapie dans ces maladies. C'est ce qui sera évalué dans la partie RAINBO-MMRd GREEN (NCT05255653-2) avec un anti-PDL1, le durvalumab, associé à la radiothérapie dans les tumeurs dMMR de stade FIGO II avec emboles, ou de stade FIGO III. Enfin, la possibilité de ne pas recourir au traitement adjuvant sera évaluée dans l'étude RAINBO-POLEmut BLUE (NCT05255653-4 [15]) chez des patientes avec une mutation du gène *POLE* à bas risque, et comparé à la radiothérapie chez les patientes à risque élevé.

Autres perspectives thérapeutiques

Thérapies ciblées

D'autres approches thérapeutiques prometteuses pourraient s'intégrer à la prise en charge des cancers de l'endomètre de stade localisé à l'avenir. Ainsi, 20-25% des carcinomes séreux présentent une amplification d'HER2



Abréviations : ER, récepteurs aux œstrogènes ; LVSI, présence d'emboles lymphovasculaires ; MMRd, déficit en protéines de réparation des mésappariements de l'ADN ; NSMP, sous-type moléculaire non spécifique ; p53abn, altération de p53 ; POLEmut, Mutation de *POLE*; R, randomisation, RAINBO Research Consortium, *Int J Gynecol Cancer*, 2022 [15].

[20], avec des résultats encourageants concernant l'association du trastuzumab à la chimiothérapie dans les cancers de stade avancé [21]. Une étude évaluant l'ajout de trastuzumab +/- pertuzumab à la chimiothérapie incluant des patientes de stade localisé est en cours de recrutement (NCT05256225 [22]). D'autres thérapies ciblées en cours d'évaluation au stade avancé pourraient intervenir au stade localisé si elles s'avèrent efficaces, comme les inhibiteurs de CDK4-6 associés à l'hormonothérapie dans les cancers exprimant les récepteurs aux œstrogènes [23]. Les anticorps drogue-conjugués constituent également une classe thérapeutique prometteuse pour le traitement des cancers de l'endomètre de stade avancé, notamment ceux ciblant trop-2 (NCT03964727 [24], NCT05489211 [25]) ou les récepteurs aux folates α (NCT04300556 [26]). Ils pourraient représenter une stratégie d'intensification thérapeutique dans les cancers localisés de plus mauvais pronostic, comme les cancers avec altération de P53.

Autres biomarqueurs d'intérêt

De nouveaux biomarqueurs d'intérêt ouvrent la voie à de potentielles thérapies innovantes, comme l'amplification de *CCNE1*, gène codant pour la cycline-E1 spécifique de la transition G1/S. Cette amplification est associée à un pronostic plus péjoratif, et confère une sensibilité aux thérapies ciblées anti-CCNE1 [27], mais aussi aux inhibiteurs de la voie WEE1/ATR (28), ou encore aux inhibiteurs de PKMYT1 (NCT04855656 [29]). L1CAM (*L1 cell adhesion molecule*), dont le niveau d'expression est corrélé au risque de rechute [30], pourrait constituer une cible thérapeutique supplémentaire. Enfin, l'identification d'ADN tumoral circulant après chirurgie pourrait permettre de détecter une maladie résiduelle microscopique, et ainsi d'identifier une population plus à risque de rechute précoce. Son impact pronostique est en cours d'évaluation dans le cancer de l'endomètre (NCT05955079).

Soins de support

Les soins de support ne doivent pas être négligés au cours de la prise en charge des cancers de l'endomètre localisés, et peuvent eux aussi être optimisés. L'étude

pilote AFTERGYN (NCT05731661 [31]) a ainsi pour objectif d'évaluer l'impact de soins de support personnalisés à l'issue de la prise en charge adjuvante des cancers gynécologiques.

CONCLUSION

Les indications de chimiothérapie adjuvante dans les cancers de l'endomètre localisés reposent sur l'évaluation du risque de la maladie, qui doit désormais prendre en compte les caractéristiques moléculaires tumorales. Si l'impact pronostique de cette classification est clairement démontré, son impact prédictif par rapport à la personnalisation du traitement adjuvant est en cours d'évaluation. Une telle optimisation thérapeutique permettrait de proposer des stratégies thérapeutiques adjuvantes adaptées au pronostic et à biologie tumorale, afin d'améliorer leur efficacité, tout en minimisant les effets secondaires des traitements adjuvants pour préserver la qualité de vie des patientes.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, *et al.* Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2 mai 2013;497(7447):67-73.
- [2] 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 Off J Int Gynecol Cancer Soc*. janv 2021;31(1):12-39.
- [3] Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, Luesley DM, Coomarasamy A, Gupta JK. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. oct 2012;207(4):266.e1-12.
- [4] Kailasam A, Langstraat C. Contemporary Use of Hormonal Therapy in Endometrial Cancer: a Literature Review. *Curr Treat Options Oncol*. déc 2022;23(12):1818-28.
- [5] Susumu N, Sagae S, Udagawa Y, Niwa K, Kuramoto H, Satoh S, *et al.* Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk

- endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* janv 2008;108(1):226-33.
- [6] Maggi R, Lissoni A, Spina F, Melpignano M, Zola P, Favalli G, *et al.* Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. *Br J Cancer.* 7 août 2006;95(3):266-71.
- [7] Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS, von Gruenigen V, Huang H, Yashar CM, *et al.* Phase III Trial: Adjuvant Pelvic Radiation Therapy Versus Vaginal Brachytherapy Plus Paclitaxel/Carboplatin in High-Intermediate and High-Risk Early Stage Endometrial Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 juill 2019;37(21):1810-8.
- [8] Matei D, Filiaci V, Randall ME, Mutch D, Steinhoff MM, DiSilvestro PA, *et al.* Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med.* 13 juin 2019;380(24):2317-26.
- [9] Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, Fossati R, Lissoni AA, Sorbe B, *et al.* Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer--results from two randomised studies. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. sept 2010;46(13):2422-31.
- [10] Boer SM de, Powell ME, Mileschkin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, *et al.* 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. *Lancet Oncol.* 1 mars 2018;19(3):295-309.
- [11] de Boer SM, Powell ME, Mileschkin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, *et al.* Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* sept 2019;20(9):1273-85.
- [12] de Boer SM, Powell ME, Mileschkin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, *et al.* Toxicity and quality of life after adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* août 2016;17(8):1114-26.
- [13] León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, Mileschkin LR, Mackay HJ, Leary A, *et al.* Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. *J Clin Oncol.* 10 oct 2020;38(29):3388-97.
- [14] 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 Off J Int Gynecol Cancer Soc.* janv 2021;31(1):12-39.
- [15] Refining adjuvant treatment in endometrial cancer based on molecular features: the RAINBO clinical trial program. *Int J Gynecol Cancer.* janv 2023;33(1):109-17.
- [16] de Jonge MM, Ritterhouse LL, de Kroon CD, Vreeswijk MPG, Segal JP, Puranik R, *et al.* Germline BRCA-Associated Endometrial Carcinoma Is a Distinct Clinicopathologic Entity. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 déc 2019;25(24):7517-26.
- [17] de Jonge MM, Auguste A, van Wijk LM, Schouten PC, Meijers M, Ter Haar NT, *et al.* Frequent Homologous Recombination Deficiency in High-grade Endometrial Carcinomas. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 févr 2019;25(3):1087-97.
- [18] Antill Y, Kok PS, Robledo K, Yip S, Cummins M, Smith D, *et al.* Clinical activity of durvalumab for patients with advanced mismatch repair-deficient and repair-proficient endometrial cancer. A nonrandomized phase 2 clinical trial. *J Immunother Cancer.* juin 2021;9(6):e002255.
- [19] Oaknin A, Pothuri B, Gilbert L, Sabatier R, Brown J, Ghamande S, *et al.* Safety, Efficacy, and Biomarker Analyses of Dostarlimab in Patients with Endometrial Cancer: Interim Results of the Phase I GARNET Study. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 14 nov 2023;29(22):4564-74.
- [20] Buza N, Roque DM, Santin AD. HER2/neu in Endometrial Cancer: A Promising Therapeutic Target With Diagnostic Challenges. *Arch Pathol Lab Med.* mars 2014;138(3):343-50.
- [21] Fader AN, Roque DM, Siegel E, Buza N, Hui P, Abdelghany O, *et al.* Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Compared with Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Advanced (Stage III-IV) or Recurrent Uterine Serous Carcinomas that Overexpress Her2/Neu (NCT01367002): Updated Overall Survival Analysis. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 août 2020;26(15):3928-35.
- [22] Erickson BK, Enserro D, Lankes HA, Dockery LE, ghamande sharad A, Oliver MT, *et al.* Phase II/III study of paclitaxel/carboplatin alone or combined with either trastuzumab and hyaluronidase-oysk or pertuzumab, trastuzumab, and hyaluronidase-zzxf in HER2 positive, stage I-IV endometrial serous carcinoma or carcinosarcoma (NRG-GY026). *J Clin Oncol.* juin 2024;42(16_suppl):TPS5641-TPS5641.
- [23] Mirza MR, Bjørge L, Marmé F, Christensen RD, Gil-Martin M, Auranen A, *et al.* LBA28 A randomised double-blind placebo-controlled phase II trial of palbociclib combined with letrozole (L) in patients (pts) with oestrogen receptor-positive (ER+) advanced/recurrent endometrial cancer (EC): NSGO-PALEO / ENGOT-EN3 trial. *Ann Oncol.* 1 sept 2020;31:S1160.
- [24] Santin AD, Corr BR, Spira A, Willmott L, Butrynski J, Tse KY, *et al.* Efficacy and Safety of Sacituzumab Govitecan in Patients With Advanced Solid Tumors (TROPiCS-03): Analysis in Patients With Advanced

- Endometrial Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 oct 2024;42(29):3421-9.
- [25] Oaknin A, Ang JE, Rha SY, Yonemori K, Kristeleit R, Lin CC, *et al*. 714MO Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) in patients with endometrial (EC) or ovarian cancer (OC): Results from the phase II TROPION-PanTumor03 study. *Ann Oncol*. 1 sept 2024;35:S547-8.
- [26] Wenham R, Ghamande S, Makker V, Hou J, Duska L, Matei D, *et al*. Abstract CT056: A multicenter, open-label phase 1/2 trial evaluating the safety, tolerability, and efficacy of MORAb-202, a folate-receptor-alpha-targeting antibody-drug conjugate in patients with selected tumor types. *Cancer Res*. 14 avr 2023;83(8_Supplement):CT056.
- [27] NAKAYAMA K, RAHMAN MT, RAHMAN M, NAKAMURA K, ISHIKAWA M, KATAGIRI H, *et al*. CCNE1 amplification is associated with aggressive potential in endometrioid endometrial carcinomas. *Int J Oncol*. 26 nov 2015;48(2):506-16.
- [28] Xu H, George E, Kinose Y, Kim H, Shah JB, Peake JD, *et al*. CCNE1 copy number is a biomarker for response to combination WEE1-ATR inhibition in ovarian and endometrial cancer models. *Cell Rep Med*. 21 sept 2021;2(9):100394.
- [29] Yap TA, Schram A, Lee EK, Simpkins F, Weiss MC, LoRusso P, *et al*. Abstract PR008: MYTHIC: First-in-human (FIH) biomarker-driven phase I trial of PKMYT1 inhibitor lunresertib (lunre) alone and with ATR inhibitor camonsertib (cam) in solid tumors with CCNE1 amplification or deleterious alterations in FBXW7 or PPP2R1A. *Mol Cancer Ther*. 1 déc 2023;22(12_Supplement):PR008.
- [30] Corrado G, Laquintana V, Loria R, Carosi M, de Salvo L, Sperduti I, *et al*. Endometrial cancer prognosis correlates with the expression of L1CAM and miR34a biomarkers. *J Exp Clin Cancer Res*. 6 juill 2018;37(1):139.
- [31] C DP, F G, F J. Challenges for Follow-Up of Sides Effects and Sequelae After Ovarian and Endometrial Cancers Treatments. *J Oncol Res Ther* [Internet]. 24 mai 2024 [cité 19 déc 2024]; Disponible sur: <https://www.gavinpublishers.com/article/view/challenges-for-follow-up-of-sides-effects-and--sequelae-after-ovarian-and-endometrial-cancers--treatments>