

PRISE EN CHARGE DU CANCER DE L'ENDOMÈTRE LOCALEMENT AVANCÉ OU MÉTASTATIQUE EN 2025 EN PREMIÈRE LIGNE

FIRST-LINE TREATMENT FOR ADVANCED OR METASTATIC ENDOMETRIAL CANCER IN 2025

ARTICLE ORIGINAL

Dr. Mathilde SAINT-GHISLAIN

Centre Oscar-Lambret, 3 rue Frédéric Combemale, 59000 Lille.
m-saintghislain@o-lambret.fr

RÉSUMÉ

Le cancer de l'endomètre est le deuxième cancer gynécologique après le cancer du sein. L'analyse du TCGA a permis de classer ces tumeurs en 4 sous-types présentant des profils moléculaires distincts : POLEmuté, MMRd, TP53m et NSMP. Ces sous-types tumoraux ont des pronostics différents qui ne sont aujourd'hui pas pris en compte dans le traitement de première ligne métastasique.

Le traitement de la maladie localement avancée ou métastatique repose sur une association chimiothérapie/anti-PD1 combinant le Carboplatine au Paclitaxel et au Dostarlimab. Cette association a montré dans l'étude RUBY une augmentation de 6 mois de survie sans progression (SSP). L'hormonothérapie reste en

première ligne une option pour une population très limitée. (tumeurs lentement évolutives avec forte expression des récepteurs hormonaux). La question d'une désescalade thérapeutique dans la population MMRd est posée par l'essai en cours de recrutement DOMENICA où le Dostarlimab est comparé au Carboplatine Taxol.

MOTS-CLÉS

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

ABSTRACT

Endometrial cancer is the second most common gynecological cancer after breast cancer. TCGA analysis has classified these tumors into four subtypes with distinct molecular profiles: POLEmutated, MMRd, TP53m, and NSMP. These tumor subtypes have different prognoses that are currently not considered in first-line metastatic treatment. Treatment of locally advanced or metastatic disease is based on a chemotherapy/anti-PD1 combination: Carboplatin, Paclitaxel and Dostarlimab. This combination demonstrated a 6-month increase in progression-free survival (PFS) in the RUBY trial. Hormone therapy remains a first-line option for a very limited population (slowly progressive tumors with high hormone

receptor expression). The question of a therapeutic de-escalation in the MMRd population is raised by the DOMENICA trial currently recruiting where Dostarlimab is compared to Carboplatin Taxol.

KEYWORDS

endometrial cancer, advanced, relapse, chemotherapy, immune checkpoint inhibitor, molecular biology.

* * *

I. CANCER DE L'ENDOMÈTRE : ÉPIDÉMIOLOGIE ET NOUVELLE CLASSIFICATION FIGO

Après le cancer du sein, le cancer de l'endomètre est le cancer gynécologique le plus fréquent avec 8 224 diagnostics en 2018.

Le sous-type endométrioides est le sous-type histologique le plus fréquemment retrouvé (70 à 80% des tumeurs), on retrouve ensuite les carcinomes séreux, les carcinomes à cellules claires, et les carcinomes indifférenciés et mixtes dont font partie les carcinosarcomes.

Depuis 2020, la classification histologique de ces cancers ne dépend pas seulement d'une description anatomo-pathologique, mais également d'une analyse moléculaire. En effet, l'analyse du TGCA a permis d'identifier 4 sous-groupes distincts : le groupe présentant une mutation

POLE (5-15% prévalence TCGA), le groupe présentant une mutation sur les gènes MisMatch Repair déficient (MMRd) (25-30% prévalence TCGA), le groupe présentant une mutation du gène TP53 (TP53m) (5-15% prévalence TCGA) et un groupe sans anomalie décrite. Ces 4 sous-groupes ont des pronostics différents: excellent pour le groupe POLE muté, avec un risque de rechute divisé par 5 par rapport aux autres groupes [2], intermédiaire pour les groupes MMRd et NSMP, et pauvre pour le groupe TP53m.

Si le sous type moléculaire est indispensable pour définir le risque de récidive tumorale et adapter les traitements adjuvants [3], celui-ci dépend également de la classification FIGO, les stades III-IV correspondant aux formes localement avancées et métastatiques [4]. En fonction de l'ensemble de ces données, un traitement adjuvant comprenant radiothérapie, curiethérapie et +/- chimiothérapie sera proposé aux patientes [5].

II. CANCER DE L'ENDOMÈTRE MÉTASTATIQUE : PRISE EN CHARGE

Malgré l'amélioration des traitements adjuvants et de leurs indications, 21,4% des patientes présenteront une récidive métastatique, et 25-30% des cancers de l'endomètre sont par ailleurs découverts de novo métastatiques, à un stade FIGO IV [7].

La prise en charge des cancers de l'endomètre au stade métastatique doit prendre en compte de nombreux facteurs, tels que la localisation de la récidive, le sous-type tumoral, les traitements antérieurs reçus [5]. Une prise en charge loco-régionale par chirurgie ou radiothérapie peut être décidée au cas par cas. En cas de cancer de l'endomètre métastatique de novo, une prise en charge chirurgicale peut être discutée en RCP spécialisée en onco-gynécologie si une exérèse de type CC-0 (complète) est possible avec une morbidité acceptable. Si celle-ci n'est pas faisable, ces formes de novo seront prises en charge de la même manière que les récidives métastatiques.

Lorsqu'un traitement systémique de première ligne est recommandé, le traitement hormonal est une option pour une récidive d'un carcinome de bas grade, avec un faible volume tumoral ou une maladie indolente [8]. Néanmoins, ce traitement est surtout une option pour une population très limitée (patientes âgées, fragiles, avec forte expression de récepteurs hormonaux).

Le traitement standard de première ligne métastatique du cancer de l'endomètre est la chimiothérapie. Celle-ci repose sur une association Carboplatine – Paclitaxel sur les données de l'étude GOG 209 [9]. Dans cette étude de non-infériorité comparant le standard de l'époque la tri chimiothérapie Cisplatine Paclitaxel Doxorubicine (CPD) 6 cycles au Carboplatine Paclitaxel (CP) 6 cycles, il a été retrouvé une survie sans progression (SSP) médiane de 13.2 mois dans le bras CP versus 13.9 mois dans le bras CPD HR : 1.032 IC90 (0.928-1.148). La survie globale (SG) médiane était de 37 mois dans le bras CP versus 41.1 mois dans le bras CPD HR : 1.002 IC90 (0.895-1.121). Si les taux de neutropénies fébriles étaient identiques dans les deux bras, il existait plus de thrombopénies de grade ≥ 3 (23% contre 12%), de vomissements (7% contre 4%), de diarrhées (6% contre 2%) et de troubles métaboliques (14% contre 8%) dans le bras CPD. Ces résultats ont permis de

définir l'association Carboplatine - Paclitaxel comme la chimiothérapie de première ligne métastatique du cancer de l'endomètre.

III. ARRIVÉE DES INHIBITEURS DU CHECKPOINT IMMUNITAIRES (ICIS) EN PREMIÈRE LIGNE MÉTASTATIQUE

Avec l'objectif de toujours augmenter le taux de contrôle tumoral et la SSP, de nombreuses thérapies ont été évaluées en association avec le Carboplatine – Paclitaxel. Un cancer de l'endomètre sur quatre est de type MMRd, sous-type décrit comme exprimant un taux de récepteur PD1 et un Tumor Mutational Burden (TMB) élevé le rendant sensible aux Inhibiteurs du Checkpoint Immunitaires (ICIs) [10, 11]. Ces ICI ont été évalués dans la prise en charge des CE métastatiques (CEm), d'abord en ligne avancée comme dans l'essai Garnet [12] où des CEm recevaient du Dostarlimab ou dans l'essai Keynote 158 où les CEm MMRd recevaient du Pembrolizumab [13].

Dans l'essai RUBY, le Dostarlimab, un inhibiteur du checkpoint immunitaire ciblant le récepteur PD1, a été associé à la première ligne métastatique carboplatine – paclitaxel (CP) [7] pour 6 cures, puis le dostarlimab était poursuivi en entretien. L'ajout dun dostarlimab à la chimiothérapie a permis une amélioration significative de la SSP dans la population globale, avec une SSP médiane de 8,3 mois dans le bras CP contre 14.3 mois dans le bras Dostarlimab + CP HR : 0.64; 95% CI (0.51-0.80); p<0.001. La SG médiane était de 28,2 mois dans le bras CP contre 44,6 mois dans le bras Dostarlimab CP HR : 0.69 IC95 (0.54–0.89) p=0.002. Les probabilités de SSP et de SG à 24 mois pour les différents sous-groupes moléculaires sont décrites dans le tableau 1 en page suivante.

Les sous-groupes MMRd et TP53m semblent être ceux qui tirent le plus de bénéfice à l'ajout du Dostarlimab. En termes de tolérance, l'ajout du Dostarlimab a surtout majoré le taux de toxicités cutanées avec 22.8% de rash dans le bras CP+ dostarlimab contre 13.8% dans le bras CP et 14.1% d'éruptions maculo-papuleuses dans le bras CP+ dostarlimab contre 3.7% dans le bras CP. Des arrêts de traitement ont eu lieu dans 17,4% des cas dans le bras CP+Dostarlimab contre 9,3% dans le

Tableau 1 : Probabilités de SSP et de SG à 24 mois pour les différents sous-groupes moléculaires.

	Probabilité de PFS bras CP à 24 mois	Probabilité de PFS bras CP+ Dostarlimab à 24 mois	Probabilité d'OS bras CP à 24 mois	Probabilité d'OS bras CP+Dostarlimab à 24 mois
POLEm(n=5)	100%	100%	100%	100%
TP53m(n=88)	17,80%	32,40%	33,20%	70,80%
MMRd(n=91)	10,20%	57%	55,30%	77,70%
NSMP(n=216)	20,10%	31%	61,40%	66%

bras CP. 5 décès toxiques ont été décrits dans le bras Dostarlimab, aucun dans le bras CP.

Ces données nous ont permis d'obtenir en 2024 un accès précoce au dostarlimab, en association à la chimiothérapie par carboplatine – paclitaxel, pour tous les cancers de l'endomètre métastatiques en première ligne (quel que soit le sous-groupe moléculaire).

D'autres études, évaluant d'autres ICI, ont également démontré leur bénéfice dans les cancers de l'endomètre. L'essai Keynote-868, évaluant l'ajout du Pembrolizumab au CP, a également montré une augmentation de la SSP médiane dans le bras pembrolizumab, dans la population MMRd (non atteinte dans le bras pembrolizumab contre 7,6 mois dans le bras CP HR :0,3 IC95(0,19-0,48), et MMR proficientes (MMRp) (13,1 mois contre 8,7 mois HR :0,54 IC95(0,41-0,71) [14]).

Dans l'essai ENGOT-en7, qui évaluait l'association Atézolizumab – CP, des résultats similaires ont été retrouvés, avec une SG médiane non atteinte dans la population MMRd dans le bras Atézolizumab + CP et à 25,7 mois dans le bras CP [15].

IV. PERSPECTIVES

Si la classification moléculaire est aujourd'hui déterminante pour adapter notre prise en charge adjuvante, peut-elle également guider notre prise en charge en première ligne métastatique ?

Au vu des résultats de l'essai Garnet, où le taux de réponse était de 43,5% dans la population CEm MMRd [12], et des essais Ruby et ENGOT-en7 où la SG médiane n'a pas encore été atteinte dans le bras ICI + CP [7, 15], la question d'un traitement par anti PD1 seul sans chimiothérapie en première ligne métastatique se pose dans la population MMRd.

C'est dans ce contexte qu'a été mis en place l'Essai Domenica, mis en place par le groupe GINECO. Cet essai évalue l'efficacité du dostarlimab seul, versus chimiothérapie CP seule, en première ligne métastatique dans les cancers de l'endomètre MMRd. Les résultats de cette étude pourraient permettre de désescalader en première ligne métastatique dans cette population bien définie, qui semble particulièrement bénéficier de l'immunothérapie.

Pour les patientes POLEm, de très bon pronostic et donc peu représentées en phase métastatique, les données dans la littérature sont très faibles. Néanmoins, ces tumeurs sont décrites par Ambrosini *et al.* comme très bonnes répondeuses aux ICIs seuls [16]. Pour les formes TP53m et NSMP, ayant un pronostic défavorable, faut-il renforcer le traitement d'entretien par ICI ? L'ajout d'un Inhibiteur de PARP est évalué dans la partie 2 de l'essai Ruby, où un traitement de maintenance par Niraparib + dostarlimab était randomisé versus Dostarlimab seul. Il semblait y avoir un bénéfice à ajouter le niraparib en maintenance dans le groupe TP53m HR: 0.29 (0.13–0.63) [17]. Ces résultats concordent avec ceux de l'étude DUO-E, où était évalué un traitement

de maintenance par Durvalumab et Olaparib. Cet essai retrouvait également un bénéfice en SSP à l'ajout de l'inhibiteur de PARP à l'ICI dans la population MMRp, comprenant tumeurs TP53m et NSMP [18], par rapport à un ICI seul. Dans le futur, ces populations de mauvais pronostic pourraient donc potentiellement bénéficier d'une combinaison iPARP – ICI en maintenance. Si l'ajout du Dostarlimab permet d'augmenter la survie de nos patientes atteintes d'un CE en première ligne métastatique, identifier de nouvelles thérapies mieux adaptées aux profils histopathologiques et moléculaires reste un réel challenge.

Avec l'émergence des anticorps drogues-conjugués (Antibody Drug Conjugate (ADC)), ciblant notamment HER2, et leurs résultats significatifs dans le cancer du sein avec une augmentation de la SSP dans la population HER2 amplifiée [19] et HER2 low [20], des stratégies thérapeutiques ciblant toutes les tumeurs exprimant HER2 par ces ADC sont en cours.

Uzunparmark *et al.* décrit dans sa cohorte pan-cancer (incluant 127 cancers de l'endomètre) un taux d'expression HER2 3+ de 12.6%, d'HER2-low de 46.5% et de HER2 0 de 40.9% dans les cancers de l'endomètre [21]. Dans l'étude Destiny PanTumor01, 40 CEm avait reçu du Trastuzumab-Deruxtecan, avec une SSP médiane de 11.1 mois pour les CEm HER2low et non atteinte pour la population HER2 3+.

Tout comme les ICI, les ADC ciblant HER2 semblent être des thérapies prometteuses dans le traitement du cancer de l'endomètre métastatique.

V. BIBLIOGRAPHIE

- [1] Bell, D. *et al.* Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 474, 609–615 (2011).
- [2] Raffone, A. *et al.* TCGA molecular groups of endometrial cancer: Pooled data about prognosis. *Gynecol. Oncol.* 155, 374–383 (2019).
- [3] Concin, N. *et al.* ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int. J. Gynecol. Cancer Off. J. Int. Gynecol. Cancer Soc.* 31, 12–39 (2021).
- [4] Grosse, S. *et al.* Utilisation en pratique de la classification FIGO 2023 du cancer de l'endomètre. *Bull. Cancer (Paris)* (2024) doi:10.1016/j.bulcan.2024.09.004.
- [5] Oaknin, A. *et al.* Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up . *Ann. Oncol.* 33, 860–877 (2022).
- [6] Boer, S. M. de *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.* 20, 1273–1285 (2019).
- [7] Mirza, M. R. *et al.* Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *N. Engl. J. Med.* 388, 2145–2158 (2023).
- [8] Pectasides, D., Pectasides, E. & Economopoulos, T. Systemic therapy in metastatic or recurrent endometrial cancer. *Cancer Treat. Rev.* 33, 177–190 (2007).
- [9] Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209) | *Journal of Clinical Oncology*. https://ascopubs-org.proxy.insermbiblio.inist.fr/doi/10.1200/JCO.20.01076?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed.
- [10] Kloor, M. & von Knebel Doeberitz, M. The Immune Biology of Microsatellite-Unstable Cancer. *Trends Cancer* 2, 121–133 (2016).
- [11] Dudley, J. C., Lin, M.-T., Le, D. T. & Eshleman, J. R. Microsatellite Instability as a Biomarker for PD-1 Blockade. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 22, 813–820 (2016).
- [12] Oaknin, A. *et al.* Safety and antitumor activity of dostarlimab in patients with advanced or recurrent DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) or proficient/stable (MMRp/MSS) endometrial cancer: interim results from GARNET-a phase I, single-arm study. *J. Immunother. Cancer* 10, e003777 (2022).
- [13] O'Malley, D. M. *et al.* Pembrolizumab in Patients With Microsatellite Instability-High Advanced Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-158 Study. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 40, 752–761 (2022).
- [14] Eskander, R. N. *et al.* Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. *N. Engl. J. Med.* 388, 2159–2170 (2023).
- [15] Colombo, N. *et al.* 884TiP AtTEnd/ENGOT-en7: A multicenter phase III double-blind randomized controlled trial of atezolizumab in combination with paclitaxel and carboplatin in women with advanced/recurrent endometrial cancer. *Ann. Oncol.* 31, S647 (2020).
- [16] Ambrosini, M. *et al.* Immune checkpoint inhibitors for POLE or POLD1 proofreading-deficient metastatic colorectal cancer. *Ann. Oncol.* 35, 643–655 (2024).

- [17] Mirza, M. R. *et al.* 38MO Progression-free survival (PFS) in primary advanced or recurrent endometrial cancer (pA/rEC) in the overall and mismatch repair proficient (MMR/MSS) populations and in histological and molecular subgroups: Results from part 2 of the RUBY trial. *ESMO Open* 9, (2024).
- [18] Westin, S. N. *et al.* Durvalumab Plus Carboplatin/Paclitaxel Followed by Maintenance Durvalumab With or Without Olaparib as First-Line Treatment for Advanced Endometrial Cancer: The Phase III DUO-E Trial. *J. Clin. Oncol.* 42, 283–299 (2024).
- [19] Mosele, F. *et al.* Trastuzumab deruxtecan in metastatic breast cancer with variable HER2 expression: the phase 2 DAISY trial. *Nat. Med.* 29, 2110–2120 (2023).
- [20] Modi, S. *et al.* Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* 387, 9–20 (2022).
- [21] Uzunparmak, B. *et al.* HER2-low expression in patients with advanced or metastatic solid tumors. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 34, 1035–1046 (2023).