CENTRE HOSPITALIER PRINCESSE GRACE

GynAzur

Traitement adjuvant des cancers de l'endomètre

Dr KOGAY Maria

Traitement des cancers de l'endomètre : quelques généralités

- Bon pronostic
- Majorité : n'auront jamais besoin de voir un oncologue médical!
- 15%-20% vont rechuter... comment les identifier? Un traitement medical adjuvant est il efficace pour éviter les rechutes?

Indications de la Radiothérapie

Généralités

- Facteurs histopronostiques : Stade FIGO, Grade, Emboles, Type histologique

TABLEAU II
Définition des groupes à risque de récidive sur la base des données histologiques définitives selon les recommandations ESMO-ESGO-ESTRO 2016 [9]

Critères	Groupe à risque de récidive
Type 1/stade FIGO IA/grade 1-2/sans emboles lymphovasculaires	Faible
Type 1/stade FIGO IB/grade 1-2/sans emboles lymphovasculaires	Intermédiaire
Type 1/stade FIGO IA/grade 3 avec ou sans emboles lymphovasculaires Type 1/stade FIGO IA-IB/grade 1-2/avec emboles lymphovasculaires	Intermédiaire-élevé
Type 1 / stade FIGO IB de grade 3 avec ou sans emboles lymphovasculaires Tumeurs de type 2 Stades FIGO II ou III sans reliquat tumoral	Élevé

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

Creutzberg CL et al. Lancet 2000
Keys et al. Gynecol Oncol 2004
Queleu et al. Int J Gynecol Cancer 2011

Risques faibles : IA grade 1-2 lvi-

- 0 - 3% d’atteinte ganglionnaire sur les curages
- Survie sans récidive après chirurgie = 95%
- < 5% de rechutes locales sans traitement adjuvant

Risques intermédiaires : IB grade 1-2
IA grade 3

- Surveillance ou RT?

Table 1. Randomized trials of adjuvant radiation therapy in stage I endometrial carcinoma.

Trial	No. patients eligibility	Surgery	Randomization	Locoregional recurrence	Survival	Severe complications
Norwegian 1968-1974	540 Stage I	TAH-BSO	Brachytherapy vs. brachytherapy and pelvic RT	7% vs. 2% at 5 years p<0.01	89% vs. 91% at 5 years p=NS	NA
PORTEC 1990-1997	714 IB grade 2-3 IC grade 1-2	TAH-BSO	NAT vs. pelvic RT	14% vs. 4% at 5 years p<0.001	85% vs. 81% at 5 years p=0.31	3% GI at 5 years (actuarial)
GOG-99 1987-1995	392 St IB, IC St II (occult)	TAH-BSO and lymph-adenectomy	NAT vs. pelvic RT	12% vs. 3% at 2 years p<0.01	86% vs. 92% at 4 years p=0.56	8% GI at 2 years (crude)
ASTEC/EN5 1996-2005	905 St IAB g3, IC, St II, serous/cc	TAH-BSO +/- lymph-adenectomy	NAT vs. pelvic RT	7%* vs. 4% at 5 years p=0.038	84% vs.84% at 5 years p=0.98	3 vs. 7% gr 3/4

RT = radiation therapy; NAT = no additional treatment; NA = not available; GI = gastro-intestinal
*51% of patients in the NAT arm of ASTEC/EN5 received vaginal brachytherapy; only isolated recurrence reported

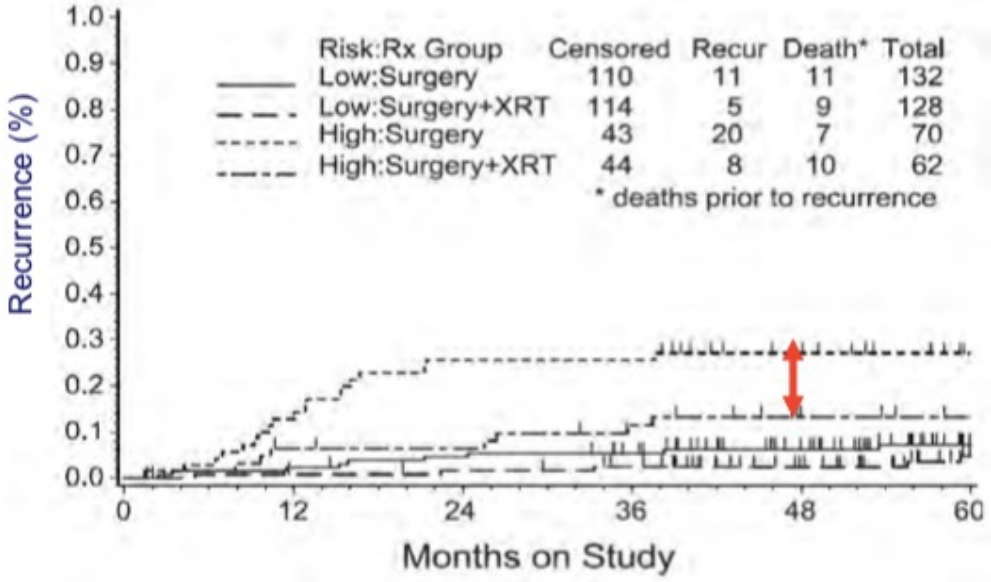
NS

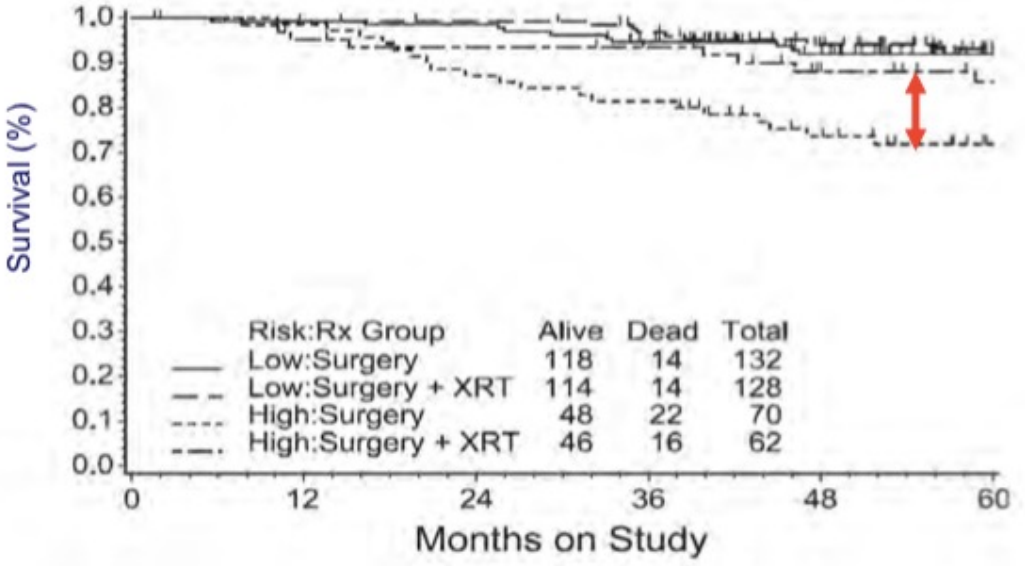
	Risk groups	
	PORTEC	GOG-99
Risk factors:		

Sous-groupe de risques « intermédiaires-hauts »

➔ RT > surveillance (SG)

GOG-99





Risques intermédiaires

- La RT diminue le risque de rechutes locales
- Sans effet sur la SG (sauf dans le groupe à risque intermédiaire élevé)
- La plupart de rechutes sont vaginales : place de la curiethérapie?

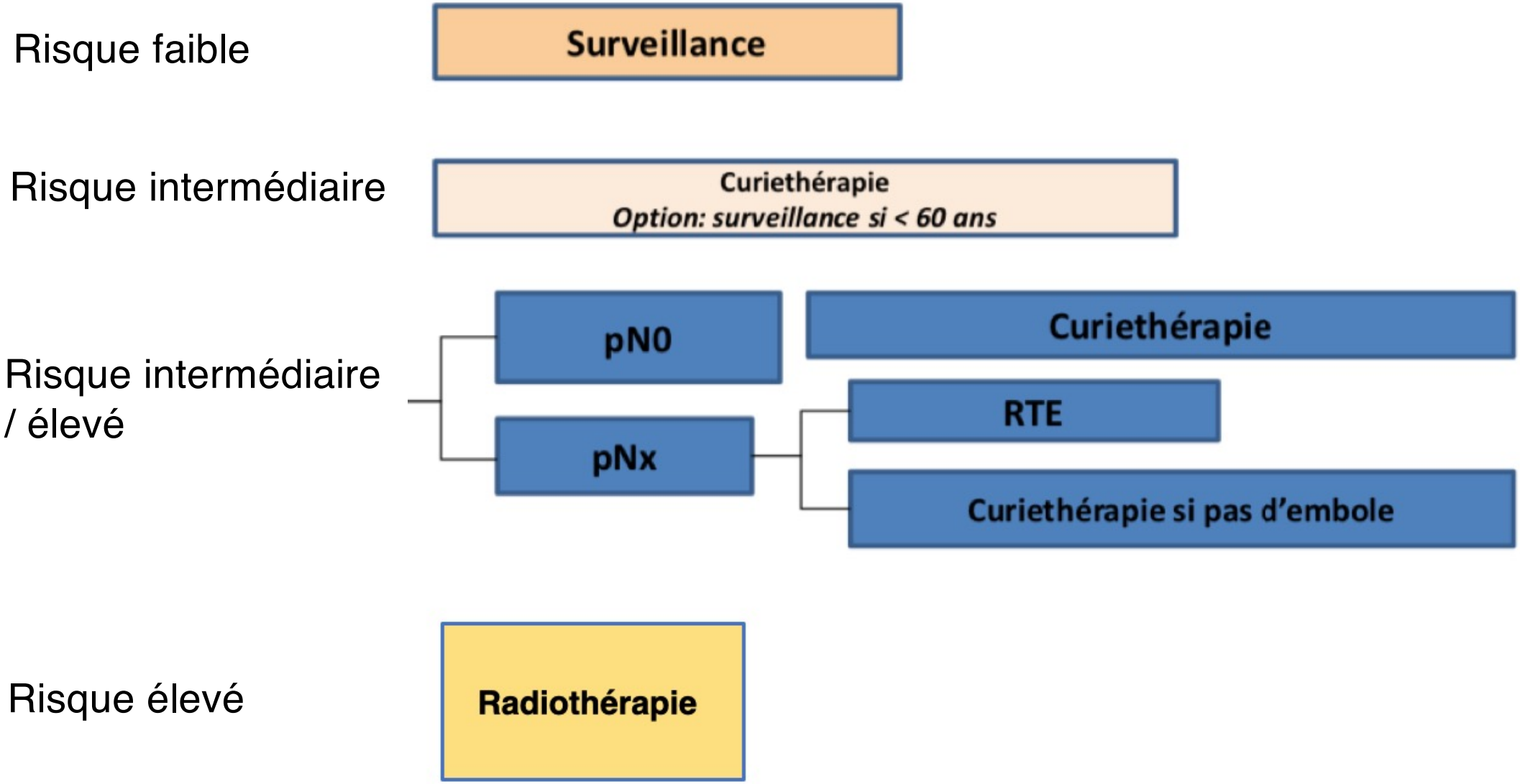
La plupart des rechutes pelviennes sont vaginales

	PORTEC-2 (Nout. Lancet 2010) RTE vs curieT		Swedish trial (Sorbe. IJROBP 2012) RTE/curieT vs curieT	
RECHUTES (%)	**EBRT**	**BT**	**EBRT+BT**	**BT**
Vaginales	1.6	1.8	1.9	2.7
Pelviennes	0.5	3.8	0.4	5.3
A distance	5.7	8.3	4.6	6.5
DFS (%)	78	83	86	87
OS (%)	80	85	89	90

- statistically significant difference

➔ La RTE **améliore le contrôle pelvien**

Dans les deux cas: **pas de DS en survie ou en rechutes vaginales**


Risque faible
Surveillance
Risque intermédiaire
Curiethérapie
Option: surveillance si < 60 ans
Risque intermédiaire / élevé
pN0
Curiethérapie
pNx
RTE
Curiethérapie si pas d'embole
Risque élevé
Radiothérapie

Indications de traitements systémiques

Hormonothérapie adjuvante?

- Méta analyse sur 7 essais publiés : 4556 patientes avec un cancer de l'endomètre

—> Aucun bénéfice en SSP

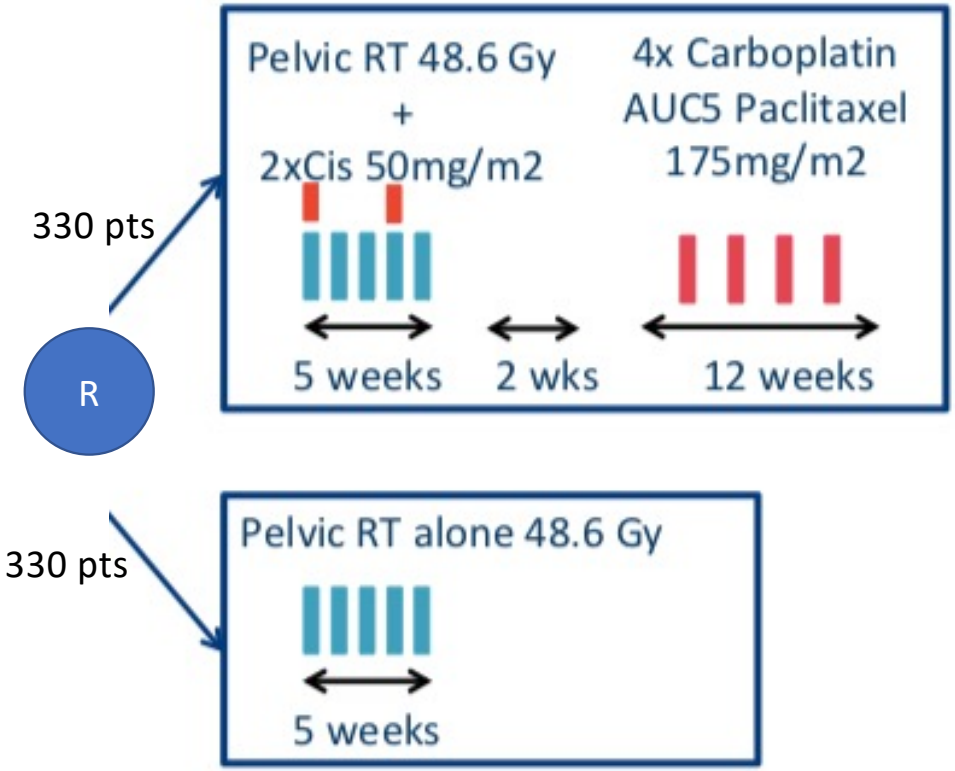
—> Aucun bénéfice en SG

Aucun bénéfice prouvé en dehors d'un essai

PORTEC 3

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

*Stephanie M de Boer, Melanie E Powell, Linda Mileshkin, Dionyssios Katsaros, Paul Bessette, Christine Haie-Meder, Petronella B Ottevanger, Jonathan A Ledermann, Pearly Khaw, Romerai D'Amico, Anthony Fyles, Marie-Helene Baron, Ina M Jürgenliemk-Schulz, Henry C Kitchener, Hans W Nijman, Godfrey Wilson, Susan Brooks, Sergio Gribaudo, Diane Provencher, Chantal Hanzen, Roy F Kruitwagen, Vincent T H B M Smit, Naveena Singh, Viet Do, Andrea Lissoni, Remi A Nout, Amanda Feeney, Karen W Verhoeven-Adema, Hein Putter, Carien L Creutzberg, on behalf of the PORTEC Study Group**



Type 1
T1a G3 avec emboles
T1b G3
Stade II, III

Type 2 stade I à III

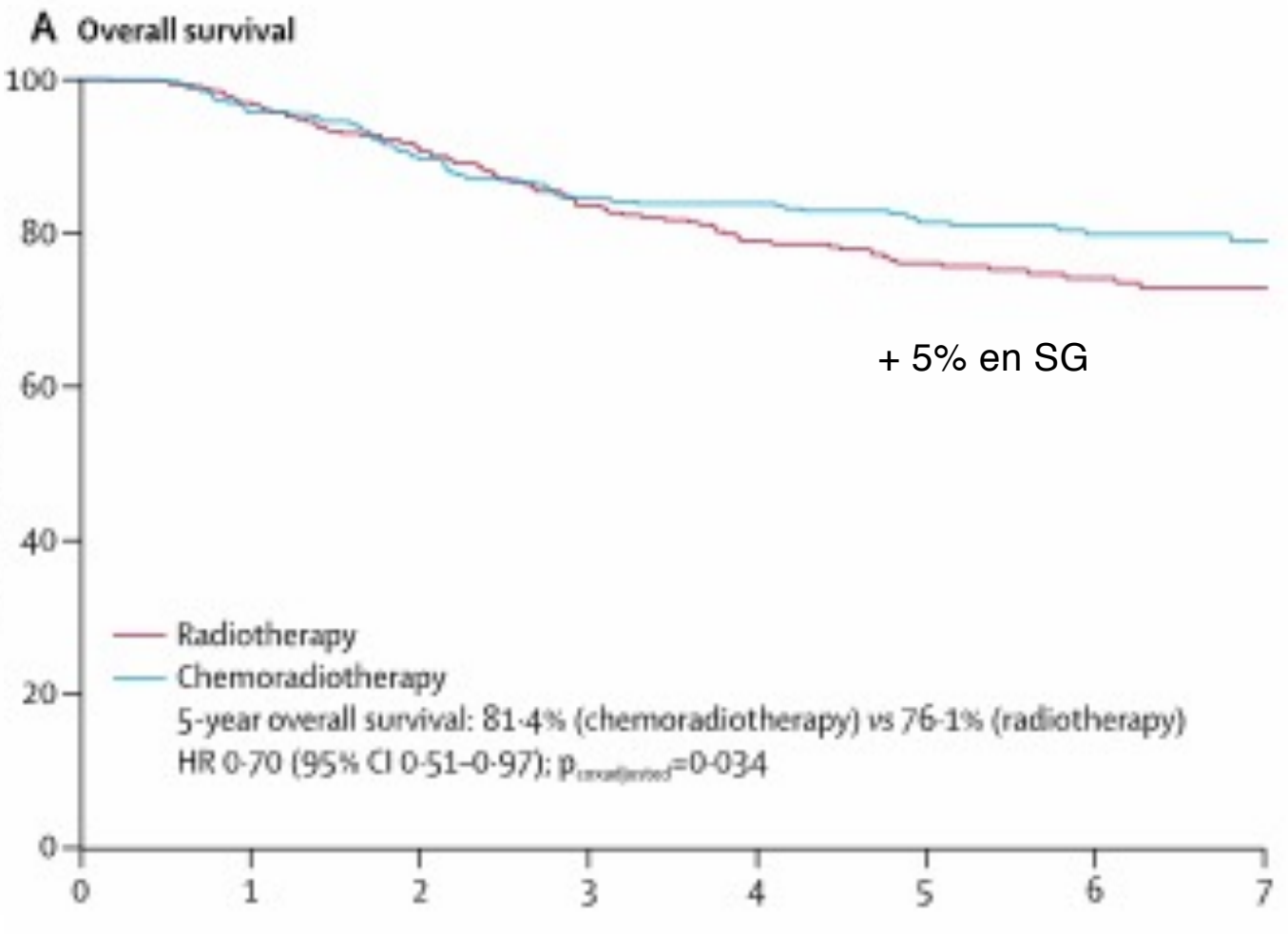
Critère de jugement principal

Survie globale
Survie sans progression

PORTEC 3

Différence significative en faveur de la RTCT :

- en SSP
- en SG

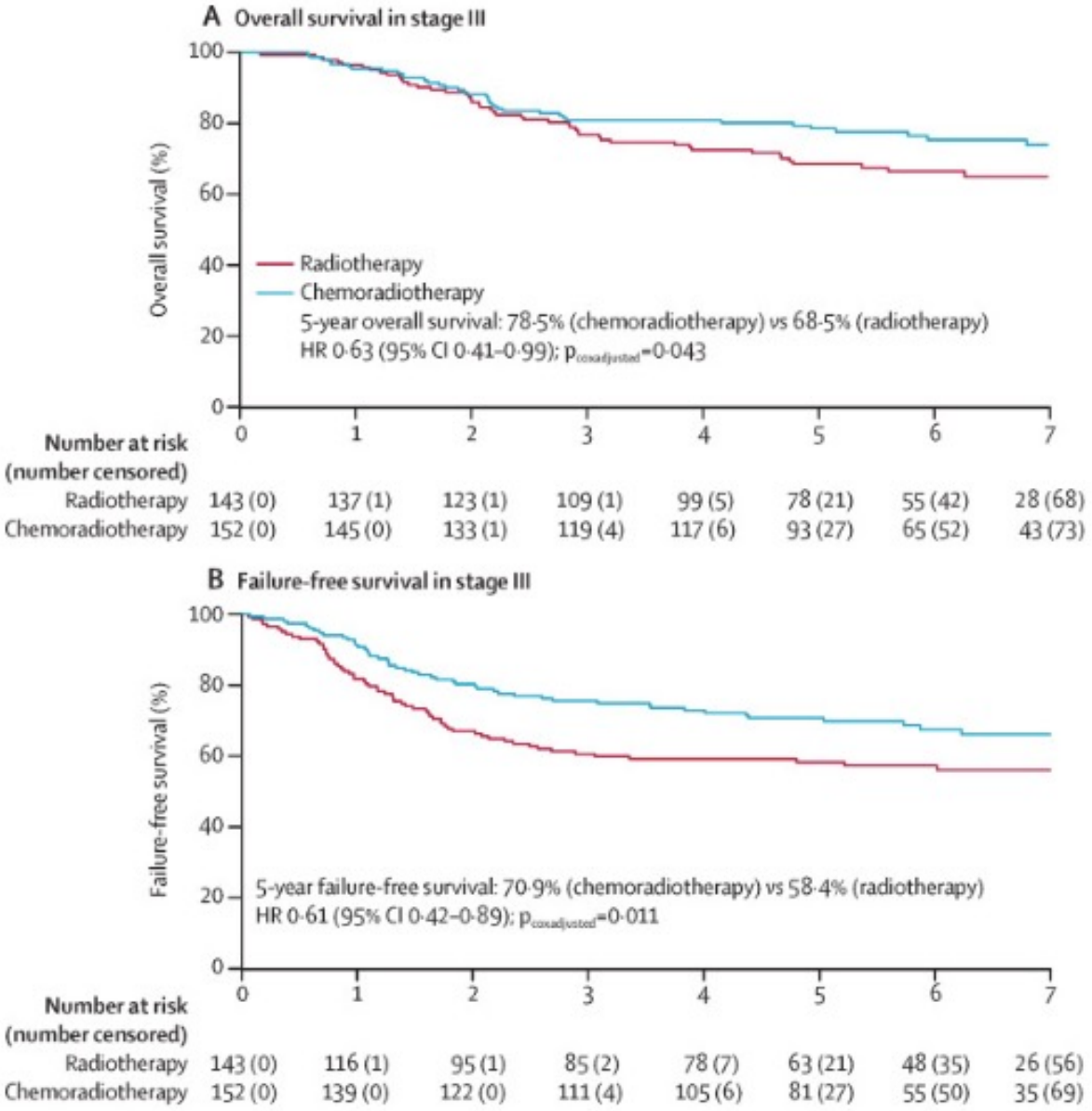


Mais bénéfice modeste

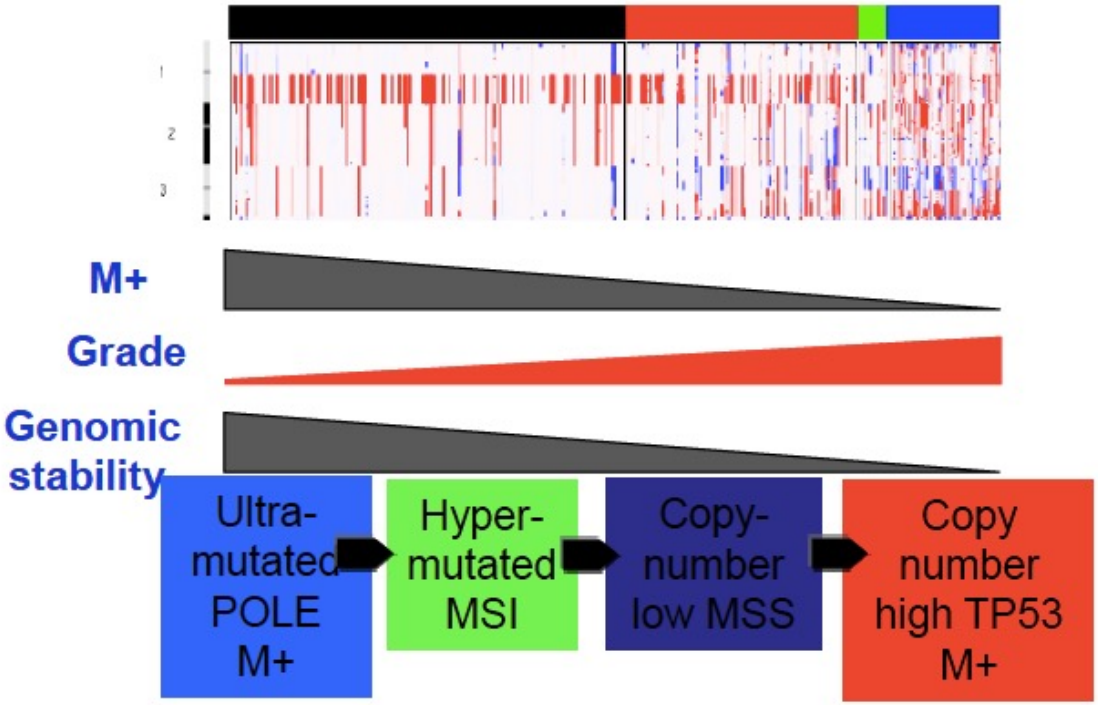
Comment sélectionner les patientes qui bénéficient le plus d'une chimiothérapie adjuvante?

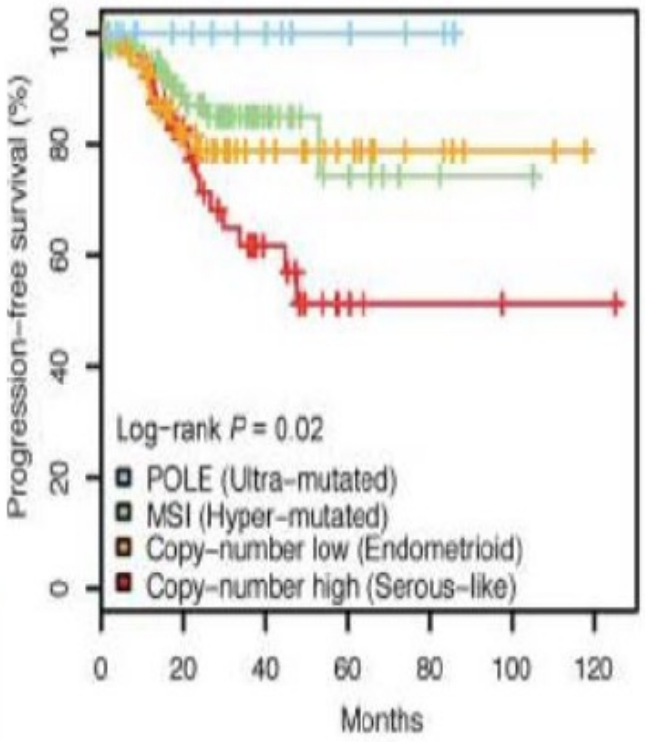
PORTEC 3

Analyse en sous groupe :
Bénéfice surtout pour les stades III



Not all Endometrial Cancers are the same … TCGA

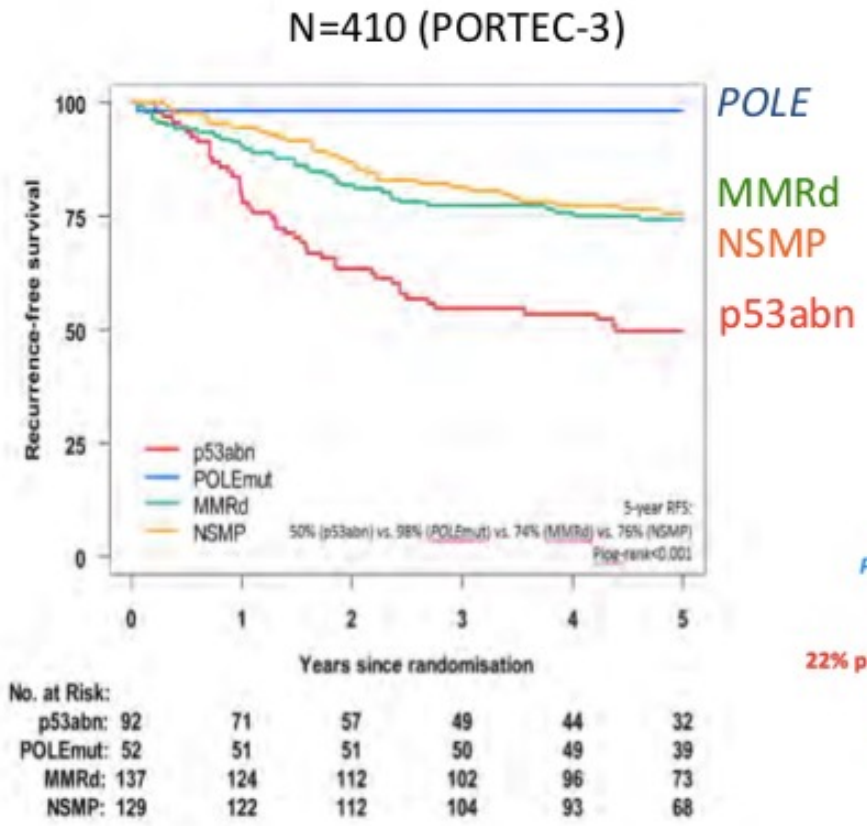




TCGA identified 4 classes of endometrial cancer
Classified according to mutation load and copy number

G.Getz Nature 497, 67-73 (2013)

PORTEC 3 : analyse moléculaire
La classification moléculaire est pronostique

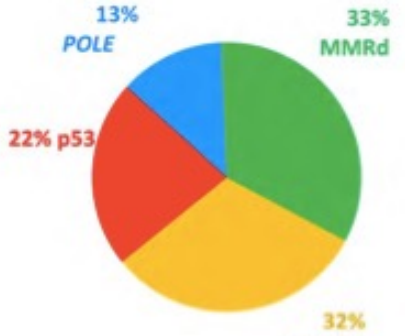


POLE

MMRd

NSMP

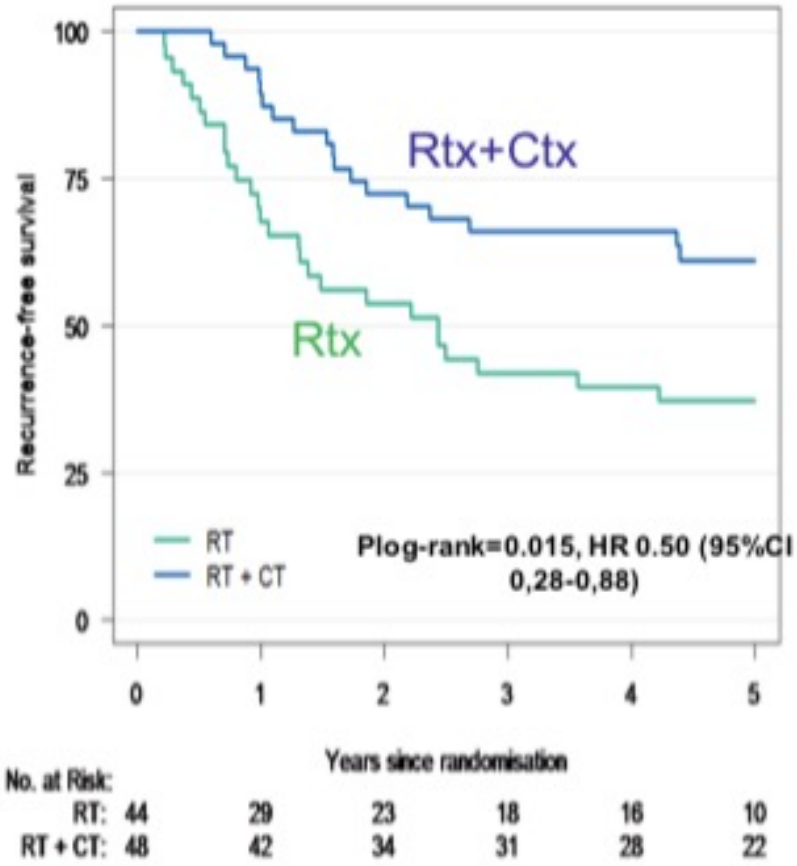
p53abn



Stelloo et al. Clinical Cancer Research 2016; Leon-Castillo ESMO 2019

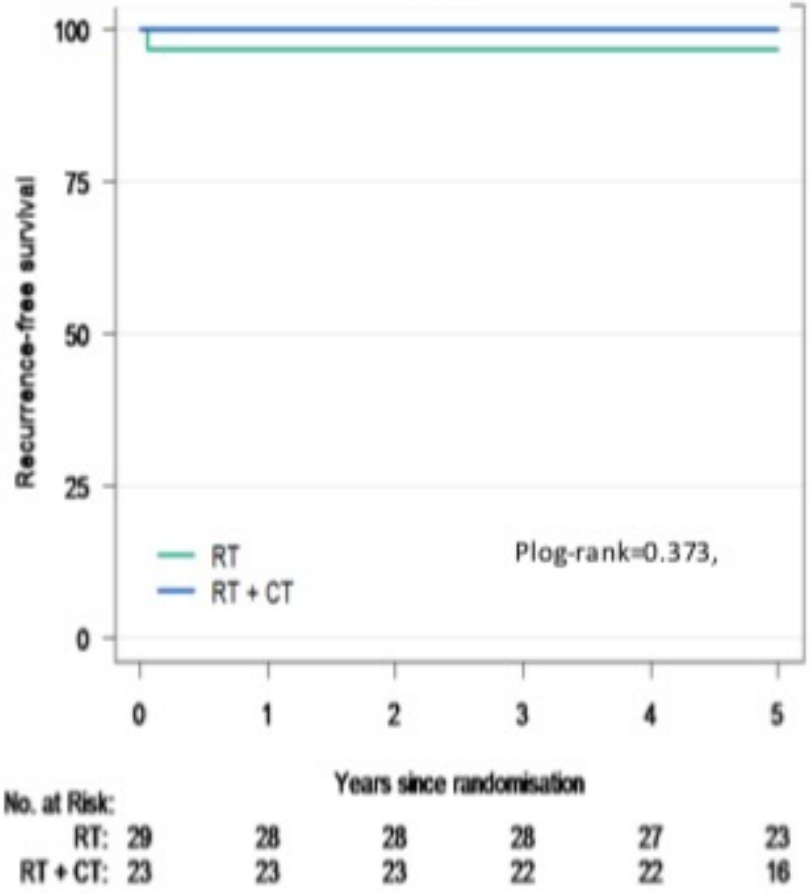
SSP TP53+

Bénéfice +++ chimio adjuvante



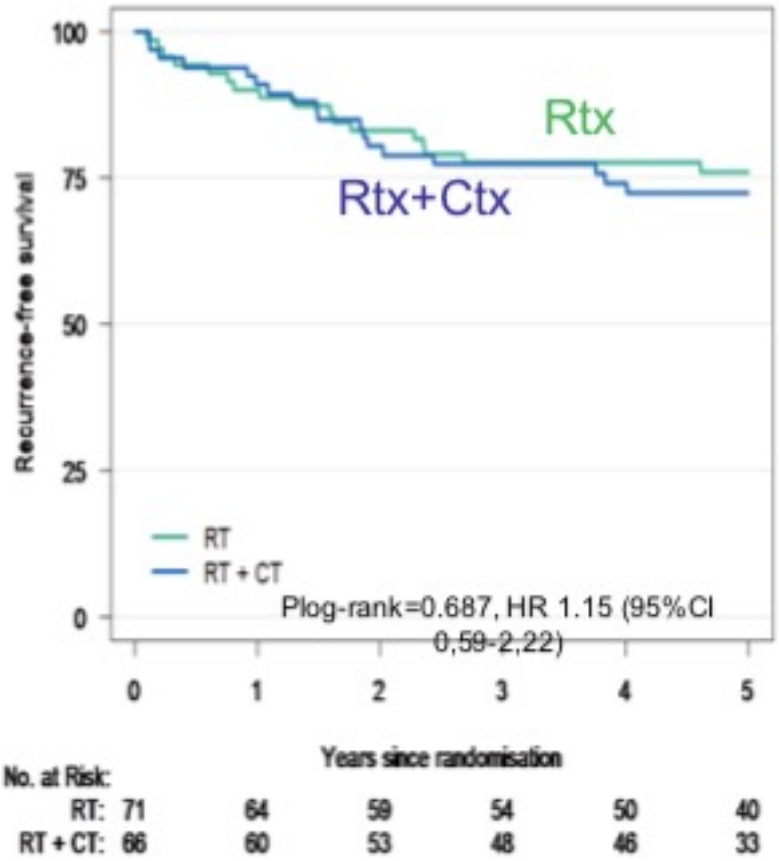
SSP POLEm+

Excellent SSP SANS chimio adj!



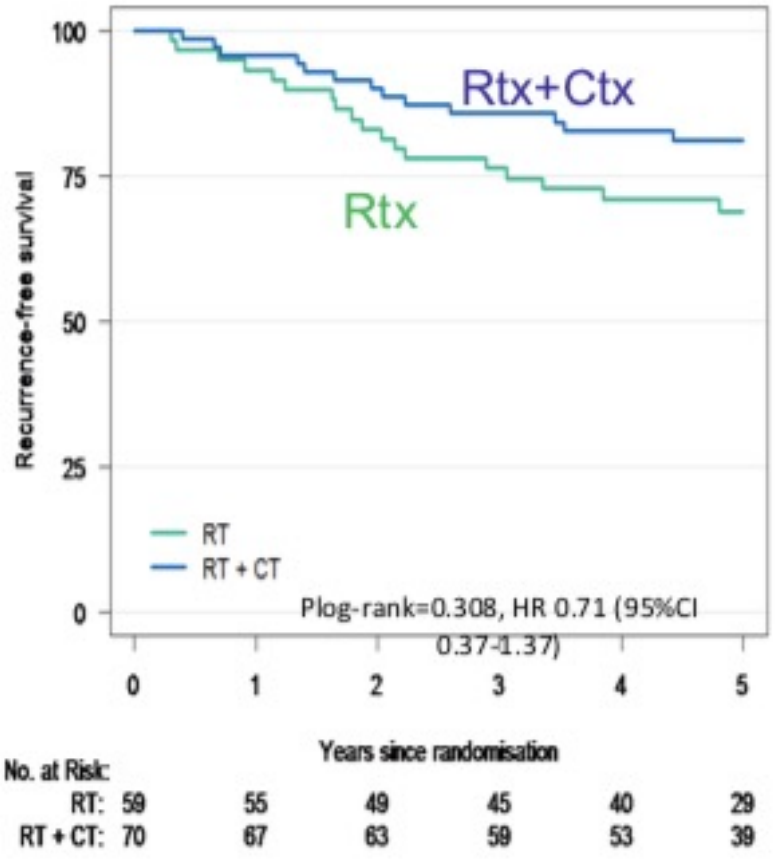
SSP MSI

Pas de bénéfice évident de la Ctx



SSP NSMP

Petit bénéfice de la Ctx adj



La classification moléculaire peut elle nous aider pour sélectionner qui devrait recevoir une CT?

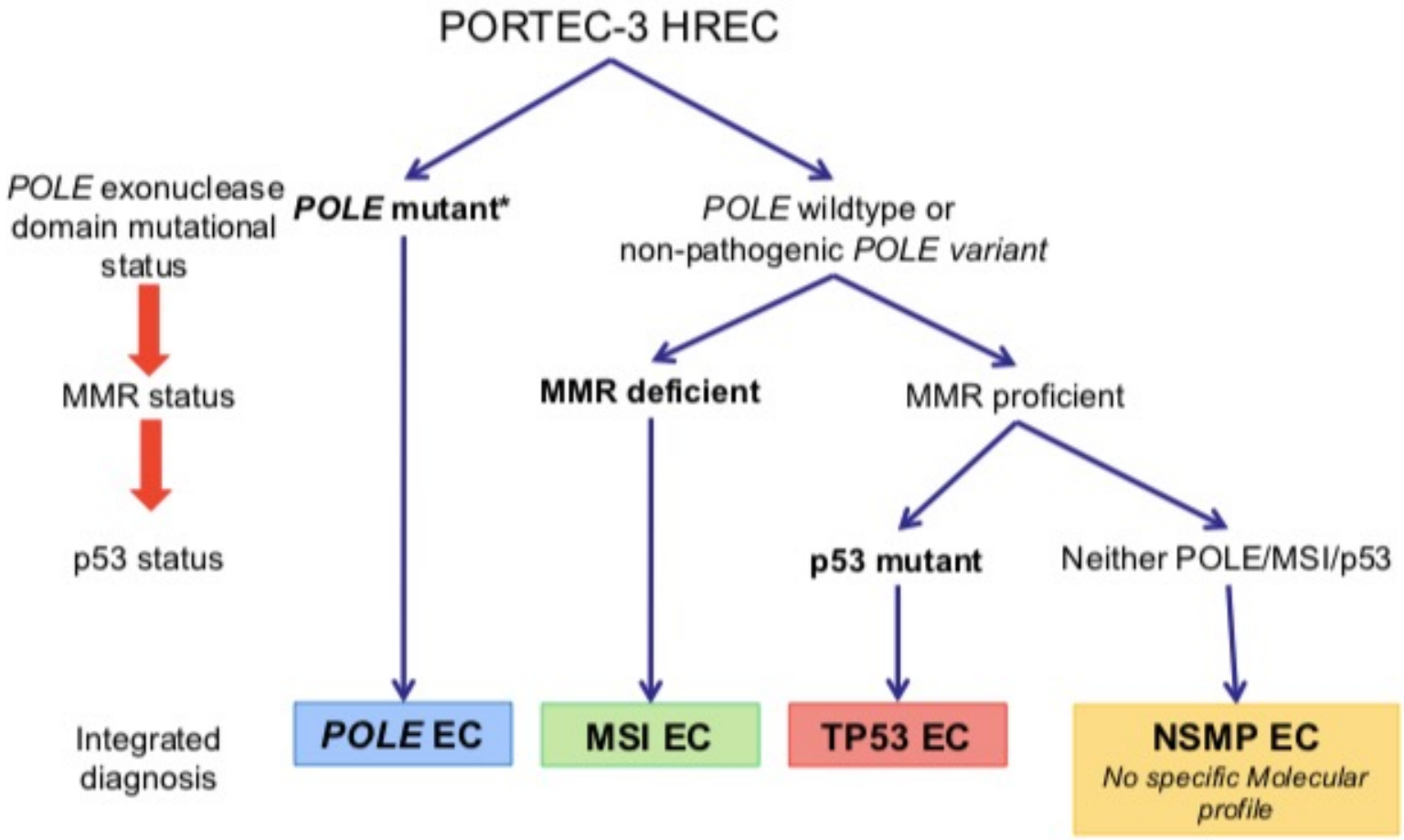


Table 2 Definition of prognostic risk groups

Risk group	Molecular classification unknown	Molecular classification known*†
Low	► Stage IA endometrioid + low-grade‡ + LVSI negative or focal	► Stage I–II ***POLEmut*** endometrial carcinoma, no residual disease ► Stage IA **MMRd/NSMP** endometrioid carcinoma + low-grade‡ + LVSI negative or focal
Intermediate	► 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, undifferentiared carcinoma, carcinosarcoma, mixed) without myometrial invasion	► 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	► Stage I endometrioid + substantial LVSI regardless of grade and depth of invasion ► Stage IB endometrioid high-grade‡ regardless of LVSI status ► Stage II	► 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	► 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	► 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	► Stage III–IVA with residual disease ► Stage IVB	► Stage III–IVA with residual disease of any molecular type

CENTRE HOSPITALIER
PRINCESSE GRACE

GynAzur

Merci pour votre attention