

IMPACT DE LA CLASSIFICATION MOLÉCULAIRE SUR LA PRISE EN CHARGE DES CARCINOMES DE L'ENDOMÈTRE, REVUE DE LA LITTÉRATURE

Dr R. MEDJAHRI, Dr A. HOUDI, Pr Y. TAYEBI CHU DOUERA

I. Introduction

Le cancer de l'endomètre est le sixième cancer féminin le plus fréquent. Son incidence en 2020 était de 417 336 dans le monde.

La classification pathologique des carcinomes de l'endomètre, l'une des pierres angulaires de la prise en charge clinique des patients, repose traditionnellement sur les caractéristiques morphologiques.

La classification moléculaire est apparue comme un complément possible aux approches actuelles en matière de planification du traitement. La classification biomoléculaire a aidé à reclasser les patients pour un traitement adjuvant plus approprié et les études cliniques suggèrent qu'elle améliore l'évaluation du risque des femmes atteintes de cancer de l'endomètre.

II. Matériels et méthodes

Il s'agit d'une revue de la littérature qui traite l'impact de l'utilisation de la classification moléculaire dans la mise en place d'un schéma thérapeutique parfois individualisé; afin d'éviter les récives.

L'utilité pronostique de la classification moléculaire a été reconnue pour la première fois après le rapport TCGA.

L'existence d'une cohorte hétérogène n'avait pas la puissance nécessaire pour répondre à la question de l'utilité pronostique. Malgré cela, les données du TCGA **ont permis aux cliniciens de comprendre que la classification moléculaire** pouvait être un outil pronostique utile pour la prise en charge.

Parmi les quatre classes moléculaires définies par TCGA, la mutation du groupes POLE et le nombre de copies élevées semble avoir un impact immédiat sur le pronostic des patients. L'analyse pathologique conventionnelle reste un outil important pour la stratification des tumeurs, mais souffre de variations inter observateurs.

Différents groupes ont appliqué un algorithme de diagnostic utilisant trois marqueurs immunohistochimiques (p53, MSH6 et PMS2) et un marqueur moléculaire (p53, MSH6 et PMS2), et un test moléculaire (analyse de la mutation du domaine exonucléase de POLE) pour identifier des groupes pronostiques analogues à la classification moléculaire du TCGA.

La faisabilité de cette approche a été confirmée par un grand nombre de publications qui ont tout fait état d'une pertinence pronostique, en particulier pour les tumeurs de haut grade et à haut risque.

Cette approche de la classification moléculaire basée sur des marqueurs tels que la mutation du gène POLE de substitution s'est avérée informative sur le plan pronostique pour les carcinomes endométriaux à risque faible, intermédiaire et élevé.

Des études plus modestes ont montré que la classification moléculaire est également applicable aux tumeurs non endométrioïdes, y compris les carcinomes séreux, à cellules claires, indifférenciés et les carcinosarcomes et les carcinosarcomes utérins.

Pour les recommandations de traitement adjuvant, la classification moléculaire semble être particulièrement pertinente dans le contexte des carcinomes endométriaux de haut grade et/ou à haut risque.

III. Discussion

La classification moléculaire peut fournir des informations pronostiques pour les patients atteints de cancer de l'endomètre. Il apparaît de plus en plus clairement que la classification moléculaire pourrait devenir un meilleur prédicateur des résultats par rapport aux types histologiques. Les guidelines du NCCN stipule actuellement la recherche des mutations du gène POLE de la mutation MMR et la P53 comme complément à l'étude histopathologique.

Par exemple, le cancer de l'endomètre de grade 3 comprend tous les sous-ensembles moléculaires et chaque sous-ensemble peut nécessiter des stratégies de traitement différentes, qui peuvent contenir une chimiothérapie, radiothérapie ou thérapie ciblée.

Le bénéfice est incertain pour les tumeurs non séreuses, altérées par la protéine p53, mais il faut envisager une chimiothérapie ou une radiothérapie car le risque de récive est accru.

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, undifferentiated 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 endometrioid 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 ▶ Stage IVB of any molecular type

*For stage III-IVA **POLEmut** endometrial carcinoma and stage I-IVA **MMRd** or **NSMP** clear cell carcinoma with myometrial invasion, insufficient data are available to allocate these patients to a prognostic risk group in the molecular classification. Prospective registries are recommended.

†See text on how to assign double classifiers (eg, patients with both **POLEmut** and **p53abn** should be managed as **POLEmut**).

‡According to the binary FIGO grading, grade 1 and grade 2 carcinomas are considered as low-grade and grade 3 carcinomas are considered as high-grade.

LVSI, lymphovascular space invasion; MMRd, mismatch repair deficient; NSMP, non-specific molecular profile; p53abn, p53 abnormal; **POLEmut**, polymerase-mutated.

VI. Conclusion

Les nouvelles directives thérapeutiques européennes combinent les sous-groupes moléculaires avec les caractéristiques clinico-pathologiques traditionnelles afin de guider la prise de décision thérapeutique.

V. Références

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6685771/>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7527156/>
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007455123003302?via%3Dihub>
<https://ijgc.bmj.com/content/33/3/333.long>