



ROYAUME DU MAROC  
Université Mohammed V – Rabat  
Faculté de Médecine et de Pharmacie  
RABAT



Année : 2022

N° : MS146/22

## Mémoire de fin d'études

Pour l'obtention du diplôme national de spécialité en  
«gynécologie obstétrique»

### Intitulé

**Cancer de l'endomètre : la nouvelle classification  
moléculaire et son implication dans le pronostic et la prise  
en charge thérapeutique**

Présenté par :

**Dr. Meryama AIT OUFKIR**

Sous la direction de :

**Professeur FILALI Abdelhai Adib**

## **LISTE DES FIGURES**

Figure 1 : L’algorithme qui permet la classification du cancer de l’endomètre .	16
Figure 2 : Stadification de cancer de l’endomètre selon FIGO 2009.....	21
Figure 3 : Groupe à risque selon les nouvelles recommandations européennes 2021 .....	23

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1 : définition des groupes à risque selon les recommandations européennes 2021 (23) .....	24
--	----

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>ÉPIDEMIOLOGIE</b> .....	<b>4</b>
<b>PHYSIOPATHOLOGIE</b> .....	<b>6</b>
1. facteur hormonal .....	7
2. Prédisposition génétique .....	9
2.1. Syndrome de Lynch .....	9
2.2. Le syndrome de Cowden.....	10
<b>CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE</b> .....	<b>11</b>
1. Carcinome endométrioïde .....	12
2. Carcinome non endométrioïde .....	12
3. Carcinome mixte .....	13
<b>CLASSIFICATION MOLÉCULAIRE</b> .....	<b>14</b>
1. Groupe 1 : Ultra-mutées “POLE”:	15
2. Groupe 2 : Hyper-mutées avec instabilité microsatellitaire (MSI) .....	15
3. Groupe 3 : à faible nombre de copies,.....	15
4. Groupe 4 : à nombre de copies élevé, .....	15
<b>BILAN DEVANT UNE SUSPICION DE CANCER DE L’ENDOMÈTRE</b> .....	<b>17</b>
1. Interrogatoire .....	18
2. Examen clinique .....	18
3. Imagerie à visée diagnostique .....	18
4. Biopsie de l’endomètre.....	19
5. bilan d’extension .....	19
6. Marqueurs tumoraux .....	19
7. Bilan d'opérabilité .....	19
<b>STADIFICATION DE CANCER DE L’ENDOMETRE SELON FIGO 2009</b> .....	<b>20</b>

<b>CLASSIFICATION PRONOSTIQUE.....</b>	<b>22</b>
<b>PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....</b>	<b>25</b>
1. Prise En Charge Chirurgicale Initiale.....	26
1.1. Pour les patientes présentant apparemment un stade FIGO I ou II.....	26
1.2. Pour les patientes présentant apparemment un stade FIGO III ou IV.....	28
1.3. Cas particulier	
2. Traitement Adjuvant.....	29
3. Selon la classification moléculaire.....	29
3.1. Groupe 1.....	29
3.1.1. Groupe 4.....	29
3.1.2. Groupes 3 et 4.....	30
3.2. Prises en charge sans la classification moléculaire.....	30
3.2.1. Stades I-II.....	30
3.2.1.1 Le groupe à risque faible.....	30
3.2.1.2 Le groupe à risque intermédiaire.....	30
3.2.1.3 Le groupe à risque haut-intermédiaire.....	30
3.2.1.4 Le groupe à risque élevé.....	31
3.2.1.5 Stades avancés III et IV.....	31
<b>SURVEILLANCE.....</b>	<b>32</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>32</b>
<b>RESUMES.....</b>	<b>32</b>
<b>REFERENCES.....</b>	<b>32</b>

# INTRODUCTION

Le cancer de l'endomètre est une tumeur fréquente chez les femmes dans les pays développés. au Maroc, il est le 4<sup>ème</sup> cancer gynécologique chez la femme avec une incidence de 3,5/100000 habitants. L'hyper-oestrogénie d'origine endogène ou exogène représente le principal facteur de risque, d'autres facteurs ont été décrits : l'hypertension artérielle, diabète et le facteur héréditaire

L'âge moyen de survenue du cancer de l'endomètre est de 50 ans(1).

Le diagnostic est le plus souvent à un stade précoce du fait de métrorragies post ménopausiques qu'il faut obligatoirement explorer.

La prise en charge thérapeutique dépend de la biopsie endométriale en précisant le type histologique et le grade histo-pronostique et de l'imagerie par résonance magnétique qui permet la stratification.

Le pronostic du cancer de l'endomètre est bon, avec une survie à 5 ans de 84,5 % tous stades et types histologiques confondus du fait du diagnostic précoce par les métrorragies post ménopausiques qu'elles faut obligatoirement explorées et la prédominance du type non endométrioïde(2). Cependant, ce pronostic s'assombrit pour les autres types histologiques et en cas d'essaimage ganglionnaire ou péritonéal à distance.

Actuellement, grâce à la classification moléculaire (étude génomique) et histologique, on peut envisager de nouvelles possibilités thérapeutiques et améliorer le pronostic.

Les nouvelles recommandations européennes 2021 sur la prise en charge de cancer de l'endomètre se fondent sur trois sociétés savantes européennes d'oncologie gynécologique (ESGO), de radiothérapie et d'oncologie (ESTRO) et d'anatomo-

pathologie (ESP). Elles concernent le diagnostic et la définition des groupes à risque, ainsi que les différents aspects du traitement.

# ÉPIDEMIOLOGIE

Le cancer de l'endomètre est fréquent . il représente le quatrième cancer chez les femmes et 4,8% dans le monde. (1)

Au Maroc, le cancer de l'endomètre est le 4ème cancer gynécologique chez la femme avec une incidence de 3.5/100 000 habitantes. (3)

au Maroc, la mortalité secondaire au cancer de l'endomètre est estimée à moins de 1/100 000 habitantes, en comparant avec l'Amérique du Nord, la Russie et l'Europe où le taux de mortalités est entre 3-4/100000 habitants (3).

# **PHYSIOPATHOLOGIE :**

L'endomètre est le principal organe receveur des hormones stéroïdiennes de l'ovaire. Les principaux stéroïdes secrétées par l'ovaire sont les œstrogènes, progestérone et androgènes.

## **1. Facteur hormonal**

L'endomètre exprime deux sous-types de récepteurs d'œstrogènes (ER $\alpha$  et ER $\beta$ ) et deux sous-types de récepteurs à la progestérone : sous-types PRA et PRB.

Au cours du cycle menstruel, l'endomètre subit des modifications structurelles en réponse aux fluctuations des œstrogènes et de la progestérone. L'hyperœstrogénie est responsable d'une hyperplasie endométriale.

L'hyperplasie sans atypie représente une lésion précancéreuse de l'endomètre avec risque de 10-27 % (4). Hyperplasie sans atypie représente un risque de 1-3% pour l'évolution vers un cancer de l'endomètre. (5-6)

Les hypothèses physiopathologiques du cancer de l'endomètre sont:

- **Hyperœstrogénie** : elle induit à une prolifération de l'endomètre (7-8).

De plus, l'obésité entraîne une augmentation de globuline liant les hormones sexuelles (SHBG) ce qui favorise l'augmentation des œstrogènes (6)

- **Hyperinsulinisme** :

Le diabète non insulino-dépendant est associé à une augmentation de l'insuline avec une hyperglycémie et une augmentation du facteur de croissance à l'insuline (IGF1) (9).

### **Insuffisance en progestérone :**

La progestérone neutralise l'action des œstrogènes. Cependant, l'anovulation et l'insuffisance de la phase lutéale est associée à une insuffisance en progestérone.

L'apoptose des cellules glandulaires, l'absence de sécrétion de facteurs de croissance et de l'expression de  $Er\alpha$  peuvent expliquer l'effet antagoniste de la progestérone (10)

## **2. Prédisposition génétique**

### **2.1. Lynch syndrome**

Appelé également HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer)(11)

Le syndrome de Lynch est maladie héréditaire à transmission autosomique dominante, avec une mutation d'un des gènes du système MisMatchRepair (MMR)(12), qui intervient dans la réparation de l'ADN, ces gènes sont : MSH2 (mutShomolog 2), PMS2 (Postmeiotic Segregation Increased 1 homo-log 2), MSH6 (mutShomolog 6), ou du gène EpCAM (EpithelialCellAdhesionMolecule), MLH1 (mutLhomolog 1). La mutation du second gène entraîne une instabilité du génome dans la cellule tumorale, retrouvée dans les loci de type microsatellite MSI (microsatellite instability).(13)

Les patientes avec une mutation du système MMR ont un risque élevé de développer un néo de l'endomètre, ce risque est multiplié par 40. (14)

## **2.2. Cowden syndrome :**

Cowden syndrome, ou maladie de Cowden, fait partie des syndromes tumoraux de l'hamartome. C'est une affection génétique transmise par le mode autosomique dominant, caractérisée par une mutation du gène suppresseur de PTEN. C'est un trouble prédisposant principalement à des polypes et des tumeurs malignes dans différents organes avec des risques accrus de cancer du sein, de l'endomètre, de la thyroïde, du colon et du rein (15)

Dans la littérature, Le risque du cancer de l'endomètre chez les femmes atteintes du syndrome de Cowden varie entre 5 % à 28 %.(15-16)

# **CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE**

Du point de vue histologique, les cancers de l'endomètre se distinguent en 2 types majoritaires : endométrioïde et non endométrioïde.

## **1. Carcinome endométrioïde**

Le carcinome de type endométrioïde représente la forme majoritaire des cancer de l'endomètre (80 %). Il est hormo-dépendant et de bon pronostic, il se développe au sein d'une hyperplasie glandulaire avec atypies survenant lors d'une hyper-estrogénie prolongée (1). Les cellules tumorales sont de type tubulo-glandulaire, de forme cylindriques stratifiées avec des atypies cytonucléaires. (17).

Le carcinome endométrioïde est classé selon la classification histo-pronostique de FIGO en 3 grades. Il est basé sur les atypies cytonucléaires et l'architecture (17).

- grade 1 :  $\leq 5$  % de contingent indifférencié,
- grade 2 : 6-50 % de contingent indifférencié,
- grade 3 :  $> 50$  % de contingent indifférencié.

Les recommandations européennes récentes ont classées le carcinome endométrioïde en deux grades.(18) :

- bas grade : c'est les grades 1-2 de FIGO
- haut grade : c'est le grade 3 de FIGO

## **2. Carcinome non endométrioïde**

Les autres cancers de l'endomètre sont non hormonodépendants, moins fréquents (20 %) et de moins mauvais pronostic (17). On distingue : un carcinome séreux ou à cellules claires ou à un carcinosarcome. (17).

les carcinomes séreux sont formés par des proliférations cellulaires d'origine papillaire et solide avec des atypies cytonucléaires et des mitoses nombreuses.

Le carcinome à cellules claires est polymorphe avec une architecture papillaire, glandulaire ou solide avec des atypies cytonucléaires.

Le carcinosarcome est associé des cellules épithéliales malignes avec une présence des cellules claires et les cellules mésenchymateuses.

### **3. Carcinome mixte**

Il est composé d'un carcinome de type endométrioïde associé à un carcinome séreux ou autre carcinome de mauvais pronostic.

Selon OMS 2014 et selon la proposition du GOG Pathology Committee, la composante du carcinome mixte doit avoir au minimum 5 % de l'ensemble des cellules, et au moins 50% de cellules claires .

# **CLASSIFICATION MOLÉCULAIRE**

Les analyses du TCGA (The Cancer Genome Atlas) ont permis d'établir 4 classes distinguées de tumeurs listées du meilleur au plus mauvais pronostic (19):

### **1. Groupe 1 : Ultra-mutées "POLE":**

Ce groupe représente les carcinomes endométrioïdes de haut grade avec des mutations dans le domaine exonucléase du gène de la polymérase epsilon (POLE) qui joue son rôle dans la réplication et la réparation de l'ADN

### **2. Groupe 2 : Hyper-mutées avec instabilité microsatellitaire (MSI) :**

Ce groupe représente 30 à 40 % des cancer de l'endomètre de type endométrioïde

Il se définit par la perte d'une des protéines de la voie de réparation dans le système MissMatch Repair [MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2] soit par une hyperméthylation du promoteur de MLH1, ou de plusieurs mutations dans l'un des gènes de ce système de MissMatch Repair dans le cadre du syndrome de Lynch (13). Ces mutations entraînent des altérations dans de courtes séquences répétées d'ADN (instabilité microsatellitaire [MSI]).

### **3. Groupe 3 : à faible nombre de copies**

Présente un faible taux de mutations et de variations du nombre de copies

Son pronostic est intermédiaire.

### **4. Groupe 4 : à nombre de copies élevé**

Ce groupe est de pronostic sombre, il comporte les tumeurs séreuses et 25 % des carcinomes endométrioïdes de grade élevé

Il associe une instabilité génomique importante avec peu de mutations de P53.

Il ressemble aux carcinomes basaloïdes du sein et des carcinomes séreux de l'ovaire avec plus de mutations de PIK3CA, FBXW7, PPP2R1A et ARID1A que ces 2 types de carcinomes.

Des efforts ont été faits pour classer les cancers de l'endomètre en ces 4 groupes moléculaires (figure 1) (19-20).

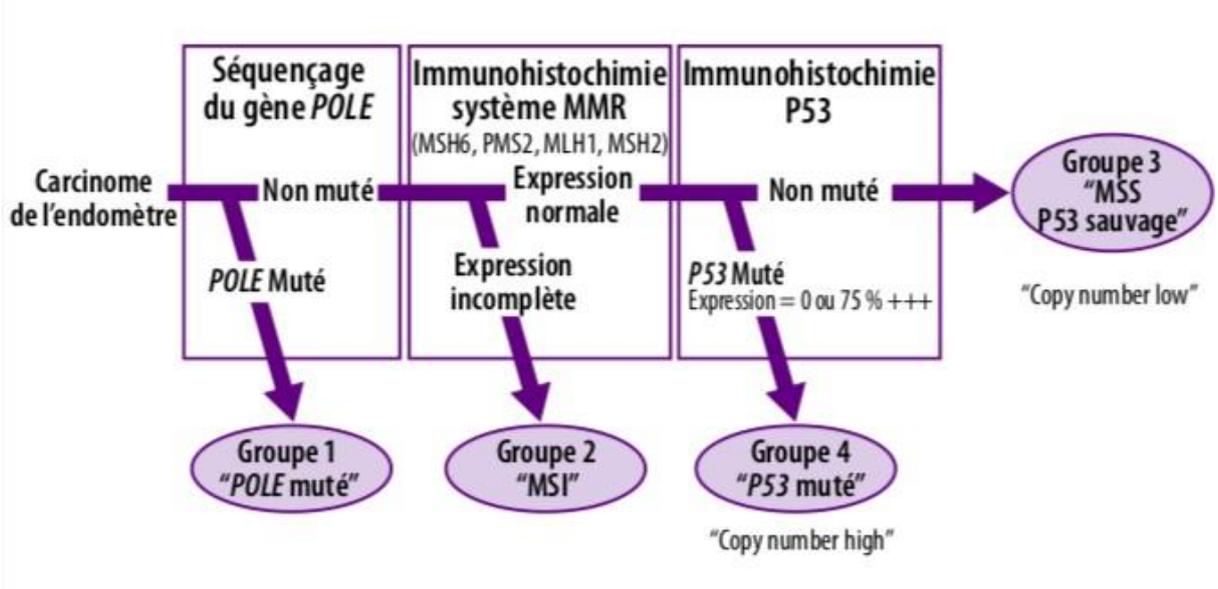


Figure 1 : L'algorithme qui permet la classification du cancer de l'endomètre

**CONDUITE A TENIR DEVANT  
UNE SUSPICION DE NEO DE  
L'ENDOMÈTRE**

## **1. Interrogatoire**

A la recherche dans les ATCDs familiaux et personnels de : diabète, HTA, Lynch syndrome, Cowden syndrome, les facteurs de risques d'hyperoestrogénie

Il recherche les symptômes pouvant évoquer un cancer de l'endomètre qui sont essentiellement représentées par les métrorragies survenant en période de post-ménopause, parfois des leucorrhées ou des troubles digestives et urinaires.

## **2. Examen clinique**

L'examen clinique comprend un examen abdomino-pelvien et ganglionnaire. L'examen au spéculum permet de s'assurer de l'origine du saignement et d'exclure une pathologie du col utérin. Il permet aussi d'évaluer l'état général et de l'opérabilité de la patiente.

## **3. Imagerie**

Une échographie pelvienne : mesure de l'épaisseur de l'endométtrial, l'homogénéité et la vascularisation au doppler couleur.

Au doppler couleur, le cancer de l'endomètre sera suspecté quand il s'associe à une hypervascularisation avec des indices doppler à faible résistance. Au doppler de l'artère utérine, on peut trouver une diminution des index de résistance et de pulsatilité ainsi qu'une perte de l'encoche protodiastolique.(21)

L'hystéroscopie est la technique d'exploration endocavitaire la plus fiable, offrant une vision directe de la cavité utérine et permettant également de faire un bilan lésionnel précis et des biopsies dirigées

#### **4. Biopsie endométriale**

Les prélèvements endométriaux peuvent être réalisés à l'aveugle de façon isolée ou sous contrôle d'hystérocopie.

L'examen anatomopathologique de la biopsie tissulaire permettra non seulement d'affirmer le diagnostic, mais encore d'en préciser le type histologique, le grade histo- pronostique et l'étude moléculaire.

#### **5. bilan d'extension**

L'IRM pelvienne permet d'explorer l'invasion myométriale, l'extension vers l'isthme et le col, l'atteinte ganglionnaires et la recherche des métastases (21).

Scanner thoraco-abdomino-pelvien en cas de contre-indication à l'IRM ou d'extension à distance

#### **6. Marqueurs tumoraux**

Le marqueur tumoral CA 125 est réalié en d'extension régionale, d'atteinte ovarienne ou de carcinome non endométrioïde.

Son objectif est la surveillance post thérapeutique si sa valeur initiale était élevée.(22)

#### **7. Bilan d'opérabilité**

La consultation pré-anesthésique et les bilans biologique, paraclinique et cardiologique, en fonction des comorbidités.

# **STADIFICATION DE CANCER DE L'ENDOMETRE SELON FIGo 2009**

la classification de la Fédération Internationale de Gynécologie et Obstétrique 2009 (figure 2).  
il existe quatre stades de gravité croissante qui sont définis comme suit :

I	Limité au corps utérin
IA	Limité à l'endomètre ou touche moins de la moitié du myomètre
IB	Invasion de la moitié ou plus du myomètre
II	Invasion du stroma cervical mais pas d'extension en dehors de l'utérus
III	Dissémination locale et/ou régionale de la tumeur
IIIA	Invasion de la séreuse et/ou des annexes (extension directe ou métastase)
IIIB	Métastases ou propagation directe au vagin et/ou aux paramètres
IIIC	Métastase ganglionnaire pelvien et/ou lomboaortique
IIIC1	Métastases aux ganglions lymphatiques pelviens
IIIC2	Métastases au niveau des ganglions lymphatiques para-aortiques, avec ou sans métastases au niveau des ganglions lymphatiques pelviens
IV	Invasion de la vessie et/ou de la muqueuse intestinale et/ou métastases à distance
IVA	Invasion de la vessie et/ou de la muqueuse intestinale
IVB	Métastases à distance, dont les métastases aux ganglions lymphatiques inguinaux, aux poumons, au foie ou aux os et aux maladies intrapéritonéales

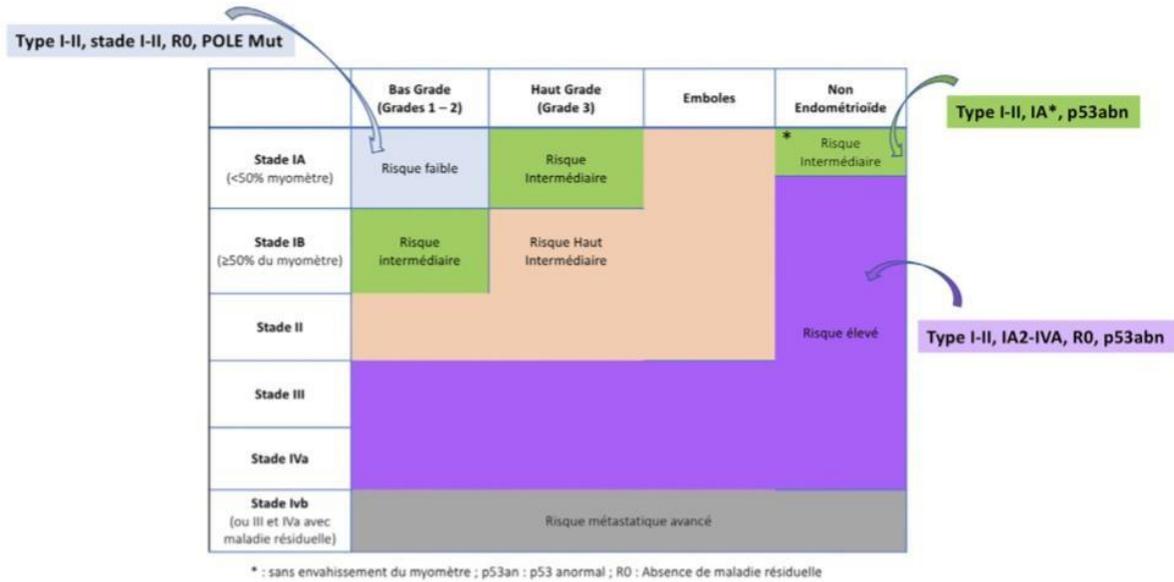
**Figure 2 : Stadification de cancer de l'endomètre selon FIGO 2009**

# **CLASSIFICATION PRONOSTIQUE**

Les nouvelles recommandations européennes 2021 ont établi une classification pronostique avec 4 groupes de risque (faible, intermédiaire, haut-intermédiaire et élevé ) (figure 3)(tableau1). Son intérêt est dans la prise en charge chirurgicale et adjuvant (23)

Cette classification est basée sur :

- les données de la stratification FIGO 2009,
- les résultats anatomopathologiques (type, grade histologique, embolies),
- les analyses moléculaires.



**Figure 3 : Groupe à risque selon les nouvelles recommandations européennes 2021**

**Tableau 1 : définition des groupes à risque selon les recommandations européennes 2021 (23)**

<b>Groupe de risque</b>	<b>classification moléculaire inconnue</b>	<b>Classification moléculaire Connue</b>
<b>Risque faible</b>	-Stade IA, endométrioïde, bas grade, EV-	- Stade I-II, <b>groupe 1</b> , endométrioïde, résection complète - Stade IA, <b>groupe 1/groupe 2</b> , endométrioïde, bas grade, EV-
<b>Risque intermédiaire</b>	-stade IB, Endométrioïde, Bas grade, EV-  -Stade IA, endométrioïde, Haut grade, EV-  -Stade IA, Non-endométrioïde, sans invasion myométriale	- Stade IB, <b>groupe 1/groupe 2</b> , Endométrioïde, bas grade, EV-.  - Stade IA, <b>groupe 1/groupe 2</b> , Endométrioïde, haut grade, EV-  - Stade IA, <b>groupe 4</b> et/ou Non-endométrioïde, sans IM
<b>Risque intermédiaire haut</b>	-Stade IA, endométrioïde, EV+  -Stade IB, endométrioïde, haut grade  -Stade II	- stade I, <b>groupe 1/groupe 2</b> , endométrioïde, EV+  -stade IB , <b>groupe 1/groupe 2</b> , Endométrioïde, haut grade  - Stade II, <b>groupe 1/groupe 2</b> , endométrioïde
<b>Risque élevé</b>	-Stade III-IVA, résection complète  - Stade I-IVA, non-endométrioïde, , avec invasion myométriale, résection complète	- Stade III-IVA, <b>groupe 1/groupe 2</b> , endométrioïde, résection complète  - Stade I-IVA, <b>groupe 4</b> , avec invasion myométriale, résection complète  - Stade I- IVA, <b>groupe 1/groupe 2</b> , Non-endométrioïde avec invasion myométriale, résection complète

# **PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE**

La prise en charge thérapeutique est basée sur les nouvelles recommandations européennes 2021(18-23-24)

## **1. Prise En Charge Chirurgicale Initiale**

La nouvelle classification des 4 groupes à risque (Faible, intermédiaire, Haut Intermédiaire et élevé) va guider la prise en charge chirurgicale initiale.

Les nouvelles recommandations européennes ont considérablement élargi le champ des indications du ganglion sentinelle par rapport aux curages complets

Le traitement chirurgicale de référence est l'hystérectomie avec annexectomie bilatérale

L'indication de la lymphadenectomie et l'omentectomie dépend du stade du type et du grade histo-pronostique.

On peut proposer la préservation des ovaires chez les femmes de moins de 45 ans ayant un carcinome stade Ia et de bas grade.

La préservation de fertilité peut être proposer aux femmes désireuses de garder leurs fertilités avec :

- un carcinome de l'endomètre de bas grade sans facteur de risque héréditaire et sans invasion myométriale
- une hyperplasie de l'endomètre avec atypie.

Les conditions suivantes doivent être respecter pour la préservation de la fertilité : (25)

- bilan de fertilité avant et après le prise charge
- hystéroscopie pour ablation les lésions
- une surveillance clinique et échographie tous les 6 mois, l'hystéroscopie avec biopsies est réalisée en cas de saignement.
- en cas d'échec du traitement après 6 mois, Il est recommandé de réaliser une hystérectomie

### **1.1. Stade I ouII**

L'hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale est la chirurgie de référence.

Une association à une omentectomie infra-colique en cas de :

- carcinome séreux

- carcinosarcome
- carcinome indifférencié .

Pour le groupe à risque élevé ; il est recommandé de réaliser la chirurgie mini invasive. Le morcellement de la pièce en intra-abdominale est déconseillé pour éviter la dissémination.

Pour les femmes avec une co-morbidité élevée, il est proposé de réaliser la chirurgie par voie vaginale.

Pour les femmes chez qui la chirurgie est contre-indiquée, la radiothérapie est proposée :

- une curiethérapie exclusive Pour les carcinome bas grade
- une association de radiothérapie externe et de la curiethérapie pour les patientes avec carcinome de haut grade.

Un traitement hormonal peut être proposé pour les patientes qui présentent une contre indication aux traitements précédents

La chirurgie ganglionnaires comportes :

**a- Ganglion sentinelle :** par injection de vert d'indocyanine

Dans les groupes à risque haut intermédiaire et risque élevé, Il est recommandé de réaliser la ganglion sentinelle. En cas absence de ganglion sentinelle dans ces 2 groupes, il est recommandé de réaliser un curage pelvien

**b- Curages ganglionnaires :**

Il comporte les curages pelviens bilatéraux et un curage lombo- aortique étendu jusqu'à la veine rénale avec l'exérèse des ganglions volumineux suspects.

## **1.2. Stade III ou IV**

Le traitement proposé est la chirurgie de résection macroscopique (hystérectomie+ annexectomie bilatérale , colpectomie et chirurgie de carcinose péritonéale) avec ablation des adénopathies suspectes.

Dans le cas où le cancer non résécable d'emblée, la décision thérapeutique se fait en RCP :

- un traitement par radiothérapie associée à une curiethérapie puis une chimiothérapie adjuvante
- ou une chimiothérapie néo-adjuvante suivie par chirurgie d'exérèse.

### **1.3. Cas particulier :**

On cas de :

- Marges de résection sont positives
- Envahissement de la paroi pelvienne
- Envahissement vaginal

la décision thérapeutique se fait cas par cas après discussion en RCP

## **2. Traitement Adjuvant**

Les indications de traitement adjuvant se font selon les groupes à risque avec ou sans classification moléculaire (tableau 1).

### **3. Selon la classification moléculaire**

#### **3.1. Groupe 1**

Ce type de tumeurs est de bon pronostic.

- les tumeurs stage I et II : le risque de récurrence est minime donc, l'abstention thérapeutique est recommandée
- les tumeurs de stade III-IVA : un traitement adjuvant par radio-chimiothérapie est recommandé.

#### **3.1.1. Groupe 4**

Le pronostic apparaît plus sombre pour ce type de tumeurs.

En cas d'invasion myométriale, les tumeurs sont considérées comme à haut risque de récurrence. un traitement par une radio-chimiothérapie adjuvante pour les stades I à III est donc recommandé (26).

Les tumeurs sans invasion myométriale (risque intermédiaire) ou tumeur intra-cavitaire(polype), l'abstention thérapeutique est proposée du fait de manque des essais thérapeutiques randomisés pour ces cas de patientes et d'un bénéfice incertain de la chimiothérapie ainsi que de la curiethérapie vaginale (Barney 2013).

### **3.1.2. Groupes 3 et 4**

- Dans le groupe à risque intermédiaire, la curiethérapie adjuvante est recommandée.
- Dans le groupe à risque élevé, la radiothérapie externe est recommandée.
- Pour le groupe 3 stade III, la radio-chimiothérapie concomitante semble avoir un bénéfice. (26)

## **3.2. Prises en charge sans la classification moléculaire**

### **3.2.1. Stades I-II**

#### **3.2.1.1 Le groupe à risque faible.**

L'abstention thérapeutique est recommandée.

#### **3.2.1.2 Le groupe à risque intermédiaire.**

Pour les femmes âgées de plus de 60 ans , la curiethérapie est recommandée. Par ailleurs, une abstention thérapeutique peut être proposée pour les patientes âgées de moins de 60 ans.

#### **3.2.1.3 Le groupe à risque haut-intermédiaire.**

Après stadification ganglionnaire :

- Si pas d'atteinte ganglionnaire (N0),
  - la curiethérapie est recommandée.
  - En cas d'invasion lymphovasculaire substantielle pour les stades II de FIGO, la radiothérapie externe est recommandée

- En cas de cancer de haut grade et/ou d'invasion lymphovasculaire substantielle, une chimiothérapie est proposée.
- Si le statut ganglionnaire est indéterminé (Nx) :
  - En cas d'invasion lymphovasculaire substantielle avec stade II de FIGO, une radiothérapie externe est recommandée
  - En l'absence d'emboles lymphovasculaires pour les carcinomes de hauts grades et les carcinomes stade II de bas grade, la curiethérapie est indiquée.
  - En cas de cancer de haut grade et/ou d'invasion lymphovasculaire substantielle, une chimiothérapie est proposée.

#### **3.2.1.4 Le groupe à risque élevé.**

L'objectif du traitement est d'améliorer la survie globale et la survie sans récurrence

Le traitement recommandé est la radio-chimiothérapie concomitante

#### **3.2.1.5 Stades avancés III et IV**

Pour les patientes présentant des cancers de l'endomètre de stades avancés, l'association d'une chimiothérapie et d'une radio-curiethérapie est recommandée après discussion pluridisciplinaire.

# **SURVEILLANCE**

Les objectifs de la surveillance des patientes traitées pour un cancer de l'endomètre sont :

- prise en charge général et l'assistance psychologique
- évaluation des effets indésirables du traitement
- diagnostic des récidives de la maladie.

Le rythme de surveillance :

- pour les stades I et II : une surveillance tous les 4 à 6 mois pendant 3 ans puis annuel,
- pour les stades III et IV, un examen tous les 4 à 6 mois pendant 5 ans puis annuel.

La surveillance est basée sur un examen général et gynécologique, les explorations seront demander en fonction de la symptomatologie clinique.

La surveillance par le marqueur tumoral CA125 est utilisé s'il s'agit d'un cancer séreux avec un taux pré-opératoire élevé.

Les frottis vaginaux ne sont pas indiqués, compte tenu des altérations cytologiques liées à la curiethérapie.

Une consultation oncogénétique est proposée aux femmes présentant la mutation du système MMR (18) :

- La surveillance des patientes mutées doit débuter à partir l'âge de 35 ans par : une échographie pelvienne annuelle et biopsie de l'endomètre tous les 2 ans.
- Une hystérectomie avec annexectomie bilatérale prophylactique est proposée aux femmes nons désireuses de grossesse avant l'âge de 40 ans . Également, il est recommandé de proposer un traitement hormonal substitutif chez les femmes non ménopausées ayant subi une chirurgie prophylactique.(27)

# CONCLUSION

La nouvelle classification moléculaire distingue 4 groupes de cancer de l'endomètre à pronostic croissant: POLE ultramutés; MSI hyper-mutés; à faible nombre de copies et à nombre de copies élevé. Cette classification permet de guider la prise en charge chirurgicale initiale ainsi que les modalités du traitement adjuvant.

On rappelle que la prise en charge de cancer de l'endomètre est multidisciplinaire entre le gynécologue, oncologue, anatomopathologiste et médecin anesthésiste en particulier pour les patientes à haut risque et/ou présentant un cancer avancé .

# RESUMES

## Résumé

**Titre :** Cancer de l'endomètre : la nouvelle classification moléculaire et son implication dans le pronostic et la prise en charge thérapeutique

**Auteur :** Meryama Ait oufkir

**Mots clé :** cancer de l'endomètre, classification moléculaire, pronostic

Le cancer de l'endomètre occupe le 4ème rang de cancer gynécologique chez la femme au Maroc. On distingue deux types histologiques de cancer de l'endomètre : le carcinome endométrioïde hormonodépendant et de bon pronostic et le carcinome non endométrioïde qui est non hormonodépendant et de mauvais pronostic.

Les dernières études du cancer de l'endomètre ont permis d'établir une nouvelle classification purement moléculaire comportant 4 classes de tumeurs, du meilleur au plus mauvais pronostic : ultra-mutées "POLE"; hyper- mutées ; à faible nombre de copies et à nombre élevé de copies. Cette nouvelle classification permet d'envisager de nouvelles possibilités thérapeutiques et d'améliorer le pronostic.

## **Abstract**

**Title:** Endometrial cancer: the new molecular classification and its implication in prognosis and therapeutic

**Author:** Meryama Ait oufkir

**Key words:** endometrial cancer, molecular classification, prognosis

Endometrial cancer ranks 4th among women's gynecological cancers in Morocco. There are two histological types of endometrial cancer: hormone-dependent endometrial carcinoma with a good prognosis and non-endometrial carcinoma which is not hormone-dependent and has a bad prognosis.

The technological advances have made it possible to characterize these endometrial cancers via genomic, transcriptomic approaches which have made it possible to establish a new molecular classification comprising 4 classes of tumors, from good to bad prognosis: ultra-mutated "POLE"; hyper-mutated; low copy number and high copy number. This new classification makes it possible to envisage new therapeutic possibilities and to improve the prognosis.

## ملخص

**العنوان:** سرطان بطانة الرحم: التصنيف الجزيئي الجديد ومكانته في العلاج و المآل

**المؤلف:** مريم أيت أفقير الكلمات

**المفتاحية:** سرطان بطانة الرحم, التصنيف الجزيئي, المآل

يحتل سرطان بطانة الرحم المرتبة الرابعة بين سرطانات النساء في المغرب. هناك زوعان من سرطان بطانة الرحم: سرطان بطانة الرحم الذي يتأثر بالهرمونات وله مآل سيئ

مكنت الأبحاث الجينية والنسخية من إنشاء تصنيف جزيئي بحت جديد يشتمل على 4 نئات من الأورام ، من الجيدة إلى السيئة، وهي : "POLE" متحور للغاية ؛ مفرط التحور, عدد نسخ من خفض وعدد نسخ مرتفع. هذا التصنيف الجديد جعل من الممكن تصور إمكانيات علاجية جديدة وتحسين المآل .

# REFERENCES

- (1) SPF. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim - Partie 1 : tumeurs solides [Internet]. [cité 25 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/notices/estimation-nationale-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-entre-1980-et-2012.-etude-a-partir-des-registres-des-cancers- du-reseau>
- (2) Felix AS, Yang HP, Bell DW, Sherman ME. Epidemiology of Endometrial Carcinoma: Etiologic Importance of Hormonal and Metabolic Influences. *Adv Exp Med Biol.* 2017;943:3-46.
- (3) Sharma R. Descriptive epidemiology of incidence and mortality of primary liver cancer in 185 countries: evidence from GLOBOCAN 2018. *Jpn J Clin Oncol.* 16 déc 2020;50(12):1370-9.
- (4) Hapangama DK, Kamal AM, Bulmer JN. Estrogen receptor  $\beta$ : the guardian of the endometrium. *Hum Reprod Update.* avr 2015;21(2):174-93.
- (5) Blakemore J, Naftolin F. Aromatase: Contributions to Physiology and Disease in Women and Men. *Physiology (Bethesda).* Juill 2016;31(4):258-69.
- (6) Vicennati V, Garelli S, Rinaldi E, Rosetti S, Zavatta G, Pagotto U, et al. Obesity-related proliferative diseases: the interaction between adipose tissue and estrogens in post-menopausal women. *Horm Mol Biol Clin Investig.* janv 2015;21(1):75-87.
- (7) Pietras RJ, Márquez-Garbán DC. Membrane-associated estrogen receptor signaling pathways in human cancers. *Clin Cancer Res.* 15 août 2007;13(16):4672-6.
- (8) He YY, Cai B, Yang YX, Liu XL, Wan XP. Estrogenic G protein-coupled receptor 30 signaling is involved in regulation of endometrial carcinoma by promoting proliferation, invasion potential, and interleukin-6 secretion via the MEK/ERK mitogen-activated protein kinase pathway. *Cancer Sci.* juin 2009;100(6):1051-61.
- (9) Nead KT, Sharp SJ, Thompson DJ, Painter JN, Savage DB, Semple RK, et al. Evidence of a Causal Association Between Insulinemia and Endometrial Cancer: A Mendelian Randomization Analysis. *J Natl Cancer Inst.* sept 2015;107(9):d1v178.
- (10) Li Q, Kannan A, DeMayo FJ, Lydon JP, Cooke PS, Yamagishi H, et al. The antiproliferative action of progesterone in uterine epithelium is mediated by Hand2.

- Science. 18 févr 2011;331(6019): 912-6.
- (11) Banno K, Yanokura M, Iida M, Masuda K, Aoki D. Carcinogenic mechanisms of endometrial cancer: involvement of genetics and epigenetics. *J Obstet Gynaecol Res.* août 2014;40(8): 1957-67.
- (12) Pierre D. Identification d'un nouveau gène de prédisposition au cancer de l'endomètre par analyse d'exome. 2019;88.
- (13) Colas C, Coulet F, Svrcek M, Collura A, Fléjou JF, Duval A, et al. Lynch or not Lynch? Is that always a question? *Adv Cancer Res.* 2012;113:121-66.
- (14) Bats AS, Rossi L, Le Frere-Belda MA, Narjoz C, Cournou C, Gosset M, et al. Syndrome de Lynch et cancer de l'endomètre. *Bulletin du Cancer.* 1 déc 2017;104(12):1013-21.
- (15) Gammon A, Jaspersen K, Champine M. Genetic basis of Cowden syndrome and its implications for clinical practice and risk management. *Appl Clin Genet.* 13 juill 2016;9:83-92.
- (16) Pilarski R. Cowden syndrome: a critical review of the clinical literature. *J Genet Couns.* févr 2009;18(1):13-27.
- (17) Genestie C, Leary A, Devouassoux M, Auguste A. Classification histologique et moléculaire des cancers de l'endomètre et leurs implications dans la thérapeutique. *Bulletin du Cancer.* 1 déc 2017;104(12):1001-12.
- (18) Azaïs H, Lecointre L, Canlorbe G. Quelles nouveautés pour la prise en charge du cancer de l'endomètre ? Le point sur les recommandations européennes de 2021. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie.* 1 sept 2021;49(9):691-7.
- (19) 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.
- (20) Talhouk A, McAlpine JN. New classification of endometrial cancers: the development and potential applications of genomic-based classification in research and clinical care. *Gynecologic Oncology Research and Practice.* 2016;3:14.
- (21) Taïeb S, Rocourt N, Narducci F, Ceugnart L. [Endometrial cancer imaging]. *Bull Cancer.* janv 2012;99(1):13-20.
- (22) 22. Cancer de l'endomètre – HAS – décembre 2010 (actualisation juillet 2014) [cité 27

juin 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-02/ald\\_30\\_gm\\_endometre\\_inca\\_has\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-02/ald_30_gm_endometre_inca_has_web.pdf)

- (23) 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*. janv 2021;31(1):12-39.
- (24) Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO- ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Int J Gynecol Cancer*. janv 2016;26(1):2-30.
- (25) Cavaliere AF, Perelli F, Zaami S, D'Indinosante M, Turrini I, Giusti M, et al. Fertility Sparing Treatments in Endometrial Cancer Patients: The Potential Role of the New Molecular Classification. *International Journal of Molecular Sciences*. janv 2021;22(22):12248.
- (26) León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, Mileskin 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.
- (27) Pellat A, Netter J, Perkins G, Cohen R, Coulet F, Parc Y, et al. Syndrome de Lynch : quoi de neuf ? *Bulletin du Cancer*. 1 juill 2019;106(7):647-55.