

Année: 2023

Thèse N°: 98

LA NOUVELLE CLASSIFICATION MOLECULAIRE DU CANCER DE L'ENDOMETRE ET SES IMPLICATIONS THERAPEUTIQUES

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2023

PAR

Madame Oumayma OUTMANI

Née le 21 Février 1998 à Meknès

DE L'ECOLE ROYALE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE - RABAT

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Carcinome de l'endomètre; Classification moléculaire;
Atlas du génome du cancer TCGA; Pronostic moléculaire intégré;
Traitement adjuvant.

Membres du Jury :

Monsieur Hassan SIFAT

Professeur de Radiothérapie

Monsieur Mohammed EL MARJANY

Professeur de Radiothérapie

Madame Siham EL ALAOUI CHAFAI

Professeur de Génétique

Monsieur My El Mehdi EL HASSANI

Professeur de Gynécologie Obstétrique

Monsieur Mohamed LAHKIM

Professeur de Radiologie

Monsieur Abderrahim EL KTAIBI

Professeur d'Anatomie Pathologique

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



فَالْتَبَّحْنَاكَ لَإِعْلَامِ لَنَا الْإِمْلَانَا
إِنَّا نَبْتَ الْعِلْمِ الْحَكِيمِ

٣٢

سُورَةُ الْبَقَرَةِ

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

**1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI**

ORGANISATION DÉCANALE :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

Chef du Service des Affaires Administratives

Mr. Abdellah KHALED

Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages

Mr. Najib MOUNIR

Chef du service des Finances

Mr. Rachid BENNIS

****Enseignant militaire***

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine interne – [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine interne – [Doyen de la FMPR](#)

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Mat.](#)

Orangers Rabat

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National](#)

PV Rabat

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen FMFA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale– [Dir. du CHIS Rabat](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*

Urologie [Inspecteur du SSM](#)

****Enseignant militaire***

Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAoui Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAoui Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Rabat

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDouri Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAoui CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Rabat

Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha

***Enseignant militaire**

Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Dir. HMI Mohammed V](#)

Gynécologie-Obstétrique
Ne Urologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Dir. Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Neurologie [Doyen de la FMP Abulcassis](#)

Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie

Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik

Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek

Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*

Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*

****Enseignant militaire***

Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine interne

Ne Urologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation
Ne Urologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Dir. Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie -
Neuro-chirurgie
Chirurgie Générale [Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D.**
Aff Acad. Est.
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulaya Ismail-Meknès](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. CHOHO Abdelkrim*
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOULAADAS Malik

Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif*
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. SBIHI Souad

Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

****Enseignant militaire***

Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale [Dir. de l' ERPPLM](#)

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Ne Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie réparatrice et plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie [Dir. Hôp. Al Ayachi Salé](#)
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Biophysique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Histo-Embryologie Cytogénétique

Gynécologie Obstétrique

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhoussaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nouridine
 Pr. CHERKAOUI Naoual*
 Pr. EL BEKKALI Youssef*
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TACHFOUTI Samira

****Enseignant militaire***

Rhumatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Dir. Hôp. Ibn Sina Marr.](#)
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine interne
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-Chimie
 Pharmacie Clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie Médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-Chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie

Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir

Rabat

Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Mars 2010

Pr. Karim FILALI *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem

****Enseignant militaire***

Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [Dir. Hôp. Spécialités](#)

Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-Chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation [Directeur de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire](#)

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie

Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie
Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSCHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima

****Enseignant militaire***

Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophthisiologie
Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Pharmacologie ***Doyen FP de l'UM6SS***

Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie

Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
Pharmacie
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss*
 Pr. FILALI Karim*
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale*
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JEAIDI Anass*
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. MAKRAM Sanaa*
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
 Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
 Pr. BEKKALI Hicham*
 Pr. BENAZZOU Salma
 Pr. BOUABDELLAH Mounya

***Enseignant militaire**

Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine interne
 Pharmacologie **Directrice du Méd. Phar.**
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique **Vice-Doyen à la**

Génétique
 Ne Urologie
 Ophtalmologie
 Ne Urologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Anesthésie-Réanimation **Dir. ERSSM**
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Pharmacologie
 CCV
 Médecine interne
 Gynécologie-Obstétrique

Pédiatrie
 Médecine Légale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Maxillo-Faciale
 Biochimie-Chimie

Pr. BOUCHRIK Mourad*
 Pr. DERRAJI Soufiane*
 Pr. EL AYOUBI EL IDRISSI Ali
 Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
 Pr. EL MARJANY Mohammed*
 Pr. FEJJAL Nawfal
 Pr. JAHIDI Mohamed*
 Pr. LAKHAL Zouhair*
 Pr. OUDGHIRI NEZHA
 Pr. RAMI Mohamed
 Pr. SABIR Maria
 Pr. SBAI IDRISSI Karim*
 Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
 Pr. TAHIRI Latifa

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
 Pr. EL ASRI Fouad*
 Pr. ERRAMI Nouredine*

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
 Pr. ASFALOU Ilyasse*
 Pr. BOUAITI El Arbi*
 Hyg.
 Pr. BOUTAYEB Saber
 Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
 Pr. HAFIDI Jawad
 Pr. MAJBAR Mohammed Anas
 Pr. OURAINI Saloua*
 Pr. RAZINE Rachid
 Hyg.
 Pr. SOUADKA Amine
 Pr. ZRARA Abdelhamid*

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2005

Pr. HAJJI Leila

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
 Pr. BENTALHA Aziza
 Pr. EL AHMADI Brahim
 Pr. EL HARRECH Youness*
 Pr. EL KACEMI Hanan
 Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
 Pr. FATIHI Jamal*
 Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
 Pr. JROUNDI Imane
 Hyg.

****Enseignant militaire***

Parasitologie
 Pharmacie Clinique
 Anatomie
 Anesthésie-Réanimation
 Radiothérapie
 Chirurgie réparatrice et plastique
 O.R.L
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Psychiatrie
 Médecine préventive, santé publique et

Dermatologie
 Rhumatologie

Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 O.R.L

Microbiologie
 Cardiologie
 Médecine préventive, santé publique et

Oncologie Médicale
 Oncologie Médicale
 Anatomie
 Chirurgie Générale
 O.R.L
 Médecine préventive, santé publique et

Chirurgie Générale
 Immunologie

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

Médecine interne
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Urologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Médecine interne
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine préventive, santé publique et

Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik
Pr. BOUFETTAL Monsef
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT Hicham*
Pr. BOUKHRIS Jalal*
Pr. CHAFRY Bouchaib*
Pr. CHAHDI Hafsa*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI Amal*
Pr. DOGHMI Nawfal*
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham*
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
Pr. EL HJOUJI Abderrahman*
Pr. EL KAOUI Hakim*
Pr. EL WALI Abderrahman*
Pr. EN-NAFAA Issam*
Pr. HAMAMA Jalal*
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
Pr. HJIRA Naouafal*
Pr. JIRA Mohamed*
Pr. JNIE NE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham*
Pr. MAHFOUD Tarik*
Pr. MEZIANE Mohammed*
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*
Pr. MOUZARI Yassine*
Pr. NAOUI Hafida*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*

****Enseignant militaire***

Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie--Cytogénétique

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Génécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L.
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et

Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

Chirurgie réparatrice et plastique
Oncologie Médicale

Pr. ATOUF OUAFIA
 Pr. BAKALI Youness
 Pr. BAMOUS Mehdi*
 Pr BELBACHIR Siham
 Pr. BELKOUCH Ahmed*
 Catastrophes
 Pr. BENNIS Azzelarab*
 Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham
 Pr. DOUMIRI Mouhssine
 Pr. EDDERAI Meryem*
 Pr. EL KTAIBI Abderrahim*
 Pr. EL MAAROUFI Hicham*
 Pr. EL OMRI Noual*
 Pr. ELQATNI Mohamed*
 Pr. FAHRY Aicha*
 Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*
 Pr. IKEN Maryem
 Pr. JAAFARI Abdelhamid*
 Pr. KHALFI Lahcen*
 Faciale
 Pr. KHEYI Jamal*
 Pr. Khibri Hajar
 Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae
 Pr. LABOUDI Fouad
 Pr. LAHKIM Mohamed*
 Pr. MEKAOUI Nour
 Pr. MOJEMMI Brahim
 Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad
 Pr. SATTE AMAL*
 Pr. SOUHI Hicham*
 Pr. TADLAOUI Yasmina*
 Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*
 Pr. ZAHID Hafid*
 Pr. ZAJJARI Yassir*
 Pr. ZAKARYA Imane*

Immunologie
 Chirurgie Générale
 CCV
 Psychiatrie
 Médecine des Urgences et des

 Traumatologie-Orthopédie
 Génétique
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Anatomie Pathologique
 Hématologie Clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Pharmacie Galénique
 Néphrologie
 Parasitologie
 Anesthésie-Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-

 Cardiologie
 Médecine interne
 Radiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Chimie Analytique
 Neurochirurgie
 Neurologie
 Pneumo-phtisiologie
 Pharmacie Clinique
 Virologie
 Hématologie
 Néphrologie
 Pharmacognosie

****Enseignant militaire***

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Chimique
Pr. BARKIYOU Malika
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. DAKKA Taoufiq
Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med
Pr. RIDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed

Physiologie
Biochimie-Chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie

Histologie-Embryologie
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Physiologie *Vice-Doyen chargé de la*

Pharmacologie
Biologie moléculaire/Biotechnologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik
Pr. BENZEID Hanane
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. CHERGUI Abdelhak
végétales
Pr. DOUKKALI Anass
Pr. EL BAKKALI Mustapha
Pr. EL JASTIMI Jamila
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. LAZRAK Fatima
Pr. LYAHYAI Jaber
Pr. OUADGHIRI Mouna
Pr. RAMLI Youssef
Pr. SERRAGUI Samira
Pr. TAZI Ahnini
Pr. YAGOUBI Maamar

Microbiologie et Biologie moléculaire
Chimie
Biochimie-Chimie
Botanique, Biologie et physiologie

Chimie Analytique
Physiologie
Chimie
Histologie-Embryologie
Chimie
Génétique
Microbiologie et Biologie
Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pharmacologie
Génétique
Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

**Enseignant militaire*

Dédicaces



الله

*À Allah Tout puissant Qui m'a inspiré Qui m'a guidé
dans le bon chemin Je vous dois ce que je suis devenue
Louanges et remerciements Pour votre clémence et miséricorde*

محمد
صلى الله عليه وسلم

*A son prophète Mohamed Paix
et bénédiction soient sur lui.*

À FEU SA MAJESTE LE ROI HASSAN II



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde

À SA MAJESTE LE ROI MOHAMED VI
Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général des Forces Armées Royales.
Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale



Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume

***À SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE
HERITIER MOULAY EL HASSAN***



Que Dieu le garde

**À SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE MOULAY RACHID**



Que Dieu le protège



A Monsieur le Général de Corps d'Armée
Belkhir EL FAROUK
Inspecteur Général des Forces Armées Royales et commandant la zone sud

En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération



A Monsieur le Médecin Général de Brigade
Mohammed ABBAR
Inspecteur du Service de Santé Militaire

En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération



A Monsieur le Médecin Général de Brigade
El Mehdi ZBIR
Directeur de l'Hôpital Militaire d'Instruction
Mohamed V – Rabat

En témoignage de notre grand respect
Et notre profonde considération et sincère admiration



A Monsieur le Médecin Colonel Major

Karim FILALI

Directeur de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération.

***A L'ECOLE ROYALE DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE -
RABAT***

Je dédie ce travail à l'ensemble du personnel de l'ERSSM

En témoignage de mon grand respect

Et ma profonde considération

Monsieur le Commandant de groupement élèves officiers erssm
Mohamed BOUHAROU et
Monsieur L'Adjudant-Chef L. KERBAL .

En reconnaissance de leur disponibilité et de leur générosité
À l'égard de l'ensemble des élèves officiers médecins.
Pour cela, je leurs adresse mes vifs remerciements, pour leur
Contribution à la réussite de ce travail.

A mes très chers parents

Mustapha OUTAMANI ET Aïcha BADDOU.

*Aucun mot ne saurait exprimer ma profonde gratitude
et ma sincère reconnaissance envers les deux personnes
les plus chères à mon cœur !*

Je vous dois ce que je suis.

*Ma douce Mami Aïcha, de file en aiguille tu m'as inculqué des valeurs et
principes et remué ciel et terre pour me mettre sur la bonne voie.*

*Cher papi Mustapha, par ta sagesse et ta grandeur d'esprit
tu as su m'épauler et me guider sur le chemin de la vie.*

*Que ce travail soit au niveau de vos attentes, et qu'il soit le témoignage
de la fierté et l'estime que je ressens.*

Puisse Dieu tout puissant vous procurer santé, bonheur et prospérité.

Je vous aime tant.

A ma très chère sœur Asmaa OUTMANI.

En souvenir des meilleurs et agréables moments que nous avons vécus ensemble, pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent, pour ton soutien, tes encouragements, et mon amour, Je te remercie pour tout ce que tu fais pour moi depuis toujours. J'implore Dieu qu'il exauce tes souhaits.

On a toujours rêvé de ce jour, ce travail est un témoignage de mon attachement, mon amour et ma gratitude.

Je t'adore grande sœur.

A mon cher frère, Ayoub OUTMANI.

*Mon adorable frère, en souvenirs de tous les
Moments qu'on a vécus ensemble,
je te souhaite tout le bonheur et la réussite.
Je t'aime.*

A mon petit bout de choux Nadine GRAIN

*Ta naissance a donné sens et goût à ma vie.
Tu m'as rendu la Tati OUMA la plus heureuse du monde...
mon amour pour toi est sans limite.
Que Dieu Te bénisse*

A mon cher epoux.

A celui qui m'a toujours comblée de tendresse et d'affection.

*Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes
soient-elles ne sauraient exprimer ma gratitude,
mon amour et mon attachement.*

*Que Dieu réunisse nos chemins pour un long commun serein
et que ce travail soit témoignage de ma reconnaissance
et de mon amour sincère et fidèle.*

A mes chers beaux parents.

*Je ne peux exprimer à travers ces lignes toute la considération
que j'éprouve pour vous, ni vous remercier de votre soutien
et de vos prières. Vous m'avez toujours accueillie les bras ouverts.
Merci pour votre soutien moral et affectif durant cette épreuve
difficile de ma carrière.*

*Que ce travail puisse être le témoignage de mon profond
respect envers vous et de mon immense gratitude.*

***A tous les membres de la famille
OUTMANI et la famille BADDOU.***

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mon indéfectible attachement
familial et en reconnaissance de votre soutien et vos encouragements.*

A mes chères copines.

*Aucune dédicace ne saurait exprimer la profonde affection
que je ne cesserai de vous porter.*

*Merci de m'avoir soutenue, Vous avez toujours eu foi
en moi, même quand je n'y croyais plus.*

*En témoignage de l'amitié, aux liens solides qui nous unissent
et des souvenirs de tous les moments merveilleux
que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail.*

*Que notre amitié reste éternelle, que ce lien si spécial que nous
avons forgé au fil du temps durera à jamais.*

A mes très chers confrères et consœurs.

*A ma deuxième famille, les mots ne suffisent pas pour
décrire ce que vous représentez pour moi.*

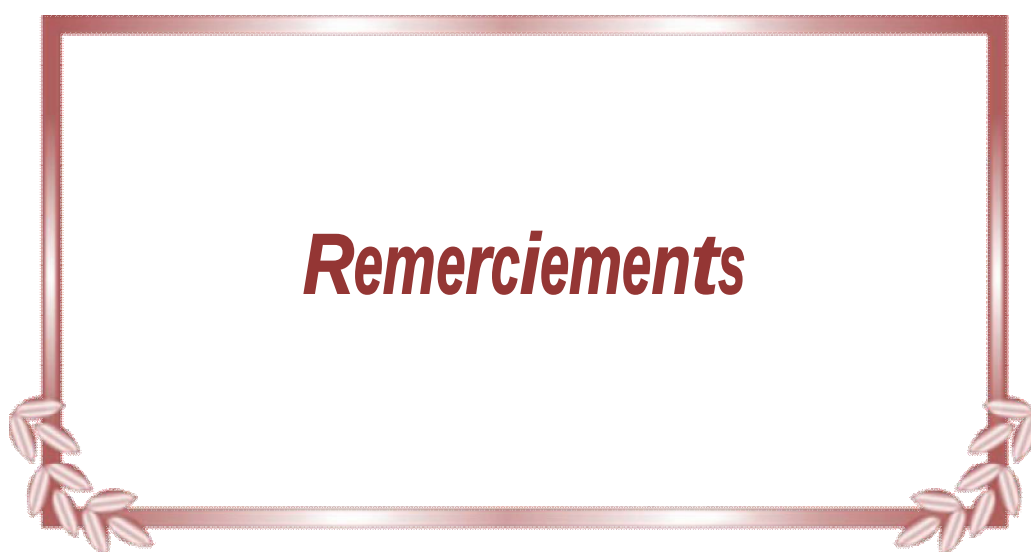
*Vous étiez toujours là lors des moments les plus difficiles,
et je sais que je peux toujours compter sur vous.*

*En guise de remerciements pour les bons et agréables moments
passés ensemble qui resteront gravés dans ma mémoire à jamais,
je vous dédie ce travail.*

Je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

***A tous ceux qui me sont chers
et que j'ai involontairement omis de citer.***

Remerciements



***A notre maître et Président de thèse
Monsieur le professeur Khalid HADADI.
Professeur de Radiothérapie***

*Honorable maître, Vous m'avez honorée en acceptant
aimablement la présidence de notre jury.
Votre sympathie, votre modestie et vos qualités professionnelles
ne peuvent que susciter estime et respect de tous.
Veuillez accepter, cher maître, mes sincères remerciements
et toute la gratitude que je vous témoigne.*

A notre maître et rapporteur de thèse
Monsieur le professeur Mohammed EL MARJANY
Professeur de Radiothérapie

*Merci, cher maître et rapporteur de thèse, pour l'honneur
que vous m'avez témoigné en me confiant ce travail sans aucune réserve.
Je vous suis extrêmement reconnaissante pour votre grande disponibilité,
pour les sacrifices que vous avez dû faire aux dépens de votre travail
et de vos obligations, pour vos remarques hors-pairs et pour l'intérêt
que vous avez porté à cette thèse. J'admire en vous le médecin
et le chercheur que vous êtes.*

*En espérant être digne de votre confiance, veuillez trouver ici,
cher professeur l'expression de mon grand respect.*

A notre maitre et juge de thèse
Madame le professeur Siham CHAFAI ELALAOUI
Professeur en génétique médicale.

Je vous remercie tout d'abord de l'honneur que vous me faites en siégeant dans ce jury. Je suis très reconnaissante de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail, ainsi que pour le temps que vous y consacrez malgré tous vos engagements.

Acceptez, chère professeur, de ma gratitude et de mon profond respect.

A notre maitre et juge de thèse
Monsieur le professeur Mohamed LAHKIM.
Professeur de Radiologie

*Je tiens à vous remercier, cher professeur, de m'avoir accordée
cet immense honneur en acceptant d'être membre du jury de ma thèse.*

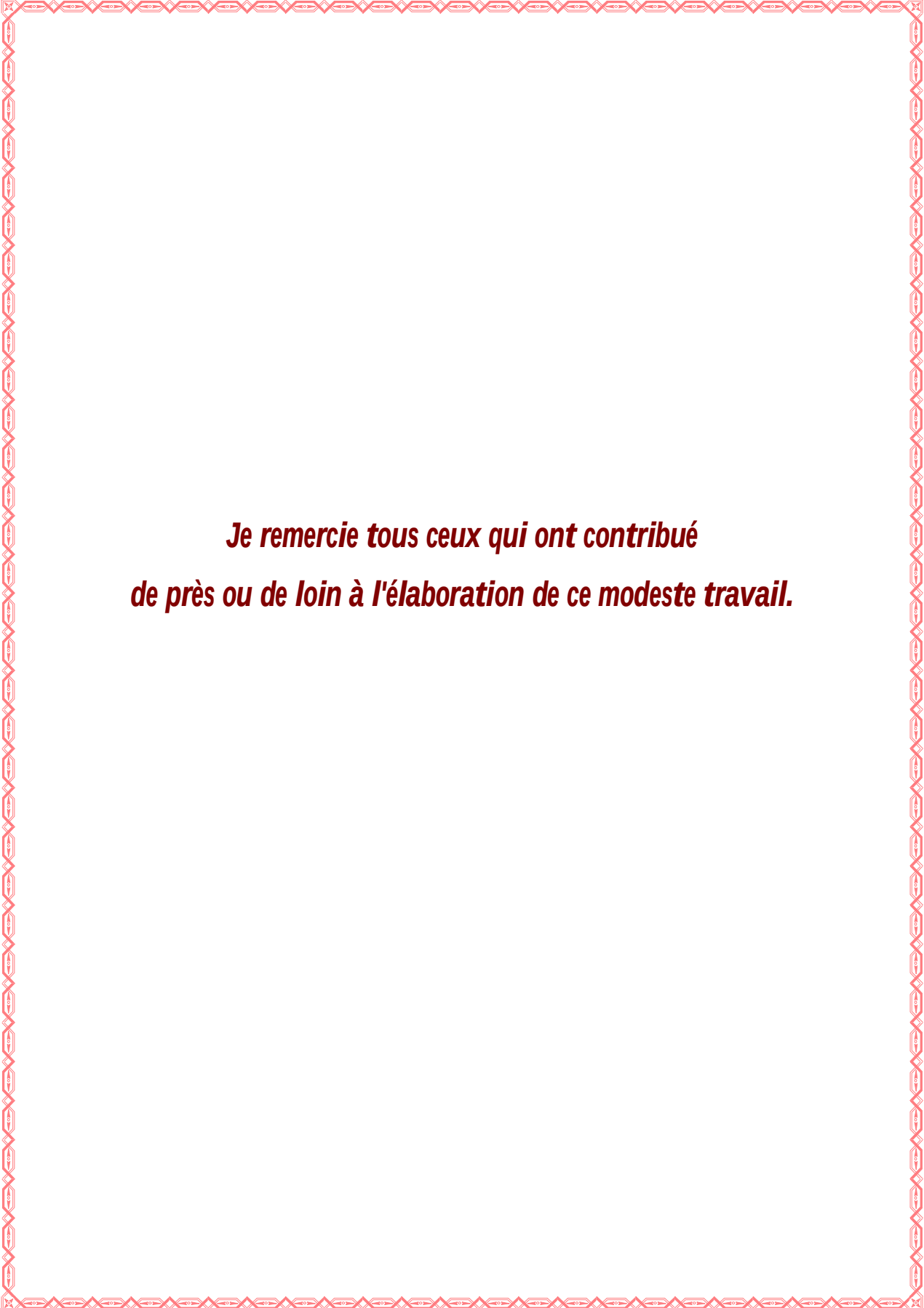
*Puisse ce travail témoigner de ma reconnaissance
et l'estime que je porte à votre personne.*

A notre maitre et juge de thèse
Monsieur le professeur
My EL Mehdi EL HASSANI.
Professeur de gynécologie. Obstétrique.

Je vous remercie pour les précieux conseils
que vous avez su me prodiguer lors de mon passage
dans votre service de gynécologie.
Veillez croire, cher professeur, à l'assurance
de mon respect et ma grande reconnaissance.

A notre maitre et juge de thèse
Monsieur le professeur
Abderrahim EL KTAIBI.
Spécialiste en anatomie pathologique.

*Je vous remercie de m'avoir honoré en acceptant
de siéger parmi le jury de cette thèse et pour le temps
que vous y consacrez malgré tous vos engagements.
Je vous prie d'agréer l'expression de ma reconnaissance et mon respect.*



***Je remercie tous ceux qui ont contribué
de près ou de loin à l'élaboration de ce modeste travail.***

Glossaires des abréviations



LISTE DES ABREVIATIONS

AB	: Annexeomie bilatérale.
ADK	: Adénokarcinome.
ADN	: Acide désoxyribonucléique.
ADP	: Adénopathies.
ARID1A	: AT-rich interaction domain 1A
CBE	: Curetage biopsique de l'endomètre.
CCEC	: Carcinome de l'endomètre à cellules claires.
CEE	: Carcinome endométrioïde de l'endomètre
CEU/DEC	: Carcinome de l'endomètre indifférencié/ dédifférencié.
CSE	: Carcinome séreux de l'endomètre.
CT	: Chimiothérapie
CTNNB1	: Betacaténine 1.
CTRT	: Chimioradiothérapie.
EBRT	: External Beam RadioTherapy
ESGO	: Société européenne d'oncologie gynécologique.
ESP	: Société européenne de pathologie.
ESTRO	: Société européenne de radiothérapie et d'oncologie.
FIGO	: Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique.
G8 score	: Outil d'évaluation gériatrique
GOG	: Groupe de gynécologie-oncologie.
HT	: Hystérectomie totale.
HTA	: Hypertension artérielle.
ICG	: Vert d'indocyanine.
IGF1	: Insuline like Growth Factor.
IHC	: Immunohistochimie.
INCa	: Institut national du Cancer.

IRM	: Imagerie par résonance magnétique.
LVSI	: Invasion de l'espace lymphovasculaire.
MMRd	: Déficit de réparation des mésappariement.
MSI	: Instabilité des microsatellites.
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network Cellules.
NFS	: Numération formule sanguine.
NSMP	: Sans profil moléculaire précis.
P53 abn	: P53 anormale.
PARP	: (polyADP) ribose.
POLE	: ADN polymérase epsilon.
POLE	: ADN POLYMERASE EPSILON.
PORTEC	: Randomized Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma
PTEN	: Phosphatase and tensin homolog.
RCP	: Reunion de concertation pluridisciplinaire.
SCNA	: Altération du nombre de copies somatiques.
SLN	: Ganglion sentinelle.
SOPK	: Syndrome des ovaires poly kystiques.
TCF/LEF	: Facteur de transcription TCF-1 (T Cell Factor 1) / (Lymphoid Enhancer Factor)
TCGA	: Atlas du génome du cancer.
TDM	: tomodensitométrie.
TEP	: Tomographie par émission de Positrons.
TR	: Toucher rectal.
TV	: Toucher vaginal.
UCS	: Carcinosarcome utérin
VBT	: curiethérapie vaginale.
VPN	: Valeur prédictive négative.
WT	: Type sauvage.

Glossaires des illustrations



LISTE DES FIGURES

Figure 1 : vue postérieure montrant la configuration de l'utérus.....	12
Figure 2 : Vue supérieure montrant le siège et les rapports de l'utérus.....	15
Figure 3 : vue antérieure du pelvis montrant la vascularisation artérielle et veineuse de l'utérus.....	17
Figure 4 : Anatomie lymphatique pelvienne.	19
Figure 5 : Statistiques d'incidence et de mortalité GLOBOCAN pour le cancer de l'endomètre 2020	21
Figure 6 : Mécanismes potentiels du développement induit par l'obésité du cancer de l'endomètre (CE).....	23
Figure 7 : La signalisation insuline-PI3K facilite la prolifération cellulaire et le métabolisme du glucose via des mécanismes dépendants et indépendants de la sérine/thréonine protéine kinase B (AKT).....	24
Figure 8 : Aperçu de l'origine, du développement du cancer de l'endomètre.....	31
Figure 9 : Aspects macroscopiques et microscopiques (coloration H/E) de différents types histologiques de carcinome de l'endomètre.	34
Figure 10 : Classification OMS des carcinomes de l'endomètre et caractéristiques histologiques correspondantes	35
Figure 11 : Carcinome de l'endomètre type endométrioïde (figures A, B, C)	38
Figure 12 : Système de classification FIGO pour le carcinome endométrioïde de l'endomètre	39
Figure 13 : Voie diagnostique pour les femmes présentant des métrorragies postménopausiques.	43
Figure 14 : Image hystéroscopique d'une lésion papillaire du fond utérin.	47
Figure 15 : Divers aspects hystéroscopiques observés sur l'hystéroscopie.....	48
Figure 16 : Mesure (radiologique a et pathologique b, grossissement×0,4) de la profondeur de l'invasion du myomètre	56
Figure 17 : Envahissement de l'endomètre définissant le stade IB	57
Figure 18 : IRM chez une femme de 66 ans présentant des métrorragies post-ménopausiques.....	59
Figure 19 : corrélation radio-pathologique de cancer de l'Endomètre stade II FIGO (extension au col).	60

Figure 20 : Femme de 44 ans atteinte d'un adénocarcinome endométrioïde évolutif de l'endomètre Stade FIGO IIIC	61
Figure 21 : Carcinome de l'endomètre de stade IIIA.	62
Figure 22 : Carcinome de l'endomètre de stade IIIB avec atteinte vaginale	63
Figure 23 : Carcinome de l'endomètre stade IVA.....	64
Figure 24 : Carcinome mixte de l'endomètre de haut grade – FIGO IVB chez Une patiente de 71 ans présentant des saignements vaginaux.	65
Figure 25 : Cartographie du ganglion sentinelle avec injection cervicale de vert d'indocyanine à l'aide du système PINPOINT.....	80
Figure 26 : SLN cartographié avec le traceur ICG et visualisé avec le système IMAGE1 S™ RUBINA™.....	80
Figure 27 : Spécimens d'hystérectomie avec carcinome de l'endomètre.(64)	82
Figure 28 : Coupe schématique d'un spécimen d'hystérectomie avec carcinome de l'endomètre et codes de bloc	82
Figure 29 : Schéma de mesure de la profondeur d'invasion du cancer de l'endomètre.....	86
Figure 30 : Système de stadification FIGO illustré pour le cancer de l'endomètre.	89
Figure 31 : probabilité de rechute locorégionale (vaginale et/ou pelvienne) A et survie globale B pour les patientes assignées à une radiothérapie postopératoire (RT) ou à aucun traitement complémentaire.	99
Figure 32 : Conception de l'essai PORTEC-3.....	104
Figure 33 : Courbes de survie de kaplan pour la survie globale (a) et la survie sans echec (b) chez toutes les patientes à haut risque.....	104
Figure 34 : Courbes de survie de kaplan pour la survie globale (a) et la survie sans echec (b) pour les cancers sereux.....	105
Figure 35 : ADN polymérases classiques et leurs sous-unités associées.	112
Figure 36 : Structure de l'ADN polymérase avec un domaine exonucléase 3'→5' associé.....	113
Figure 37 : Modélisation de l'ADN polymérase ε (POLE) en mode « polymérisation » et en mode « édition ».....	114
Figure 38 : Fidélité de la réplication de l'ADN	115

Figure 39 : Localisation des mutations des points chauds dans le domaine des exonucléases POLE.	116
Figure 40 : Les données sur l'exome entier de l'étude TCGA CE confirment une augmentation disproportionnée des transversions C→A ET C→T. (100)	118
Figure 41 : Structure des microsatellites	119
Figure 42 : Complexes fonctionnels formés par les protéines MMR humaines et leurs fonctions....	121
Figure 43 : Rôle du système MMR dans le génome des eucaryotes.....	121
Figure 44 : LES ILOTS cpg	124
Figure 45 : représentation des deux voies différentes du déficit de réparation des mésappariements	125
Figure 46 : domaines structuraux p53 et sites pour les modifications post-transcriptionnelles. (75)	128
Figure 47 : Régulation du niveau et de l'activité de p53.....	129
Figure 48 : Les voies activées par p 53 en réponse à des dommages de L'ADN.	130
Figure 49 : arrêt du cycle cellulaire induit par la P53 :	131
Figure 50 : Mécanisme de dommage et de réparation de l'ADN	134
Figure 51 : Les différentes mutations p53 et leurs activités oncogènes.....	136
Figure 52 : Domaine structuraux pten et sites de phosphorylation.....	138
Figure 53 : courbe mak-caplan de survie sans progression selon l'étude TCGA.....	142
Figure 54 : Résultats de l'analyse transgénomique du cancer de l'endomètre selon le groupe TCGA.....	143
Figure 55 : Les spectres morphologiques des cancers de l'endomètre POLE mut.....	147
Figure 56 : Définition des sous-groupes moléculaires du cancer de l'endomètre sur la base du classificateur TransPORTEC.....	159
Figure 57 : Les étapes de la classification moléculaire avec Proactive MolecularRisk Classifier for Endometrial Cancer (ProMisE). (160).....	161
Figure 58 : Exemple de modèles de coloration stable du MMR (fort positif) et Exemple de profils de coloration MMRd ; perte d'expression de MLH1 et PMS2.....	162
Figure 59 : Exemple de profils de coloration de p53 type sauvage et surexpression anormale	163
Figure 60 : Génotypage du carcinome de l'endomètre à l'aide du séquençage POLE et d'immunohistochimie pour les protéines de réparation des mésappariements d'ADN et p53. (160)...	163

Figure 61 : Perte sub-clonale des protéines MMR.....	164
Figure 62 : Le déplacement des patientes entre les groupes à risque pronostique, ainsi que la distribution des sous-types moléculaires au sein des groupes pronostiques.....	176
Figure 63 : Organigramme de l'analyse des échantillons.....	180
Figure 64 : Courbes de survie de Kaplan-Meier pour la survie sans récurrence (RFS) à 5 ans (A) et survie globale (B)	183
Figure 65 : Courbes de survie de Kaplan-Meier pour la survie sans récurrence (RFS) à 5 ans (A) et survie globale (B) chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre P53abn.....	184
Figure 66 : Conception de l'étude Essai PORTEC-4a.....	189
Figure 67 : Algorithme d'inclusion du programme RAINBO.	199
Figure 68 : Conception du programme RAINBO.....	200
Figure 69 : Taille de l'échantillon des essais cliniques RAINBO et programme de recherche global.	202
Figure 70 :. Altérations moléculaires et génétiques dans le groupe à haut risque avec des cibles thérapeutiques potentielles	212

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques clinicopathologiques distinctes du cancer de l'endomètre de type I et type II.....	28
Tableau 2 : Types histologiques des carcinomes endométriaux selon OMS2020.....	33
Tableau 3 : Recommandations de l'IRM dans le cancer de l'endomètre. (30,31,32).....	51
Tableau 4 : Classification FIGO avec corrélation IRM radio-pathologique.	66
Tableau 5 : Perles et pièges de la stadification pré chirurgicale de l'IRM.....	67
Tableau 6 : Définition des groupes à risque selon les directives ESMO-ESGO-ESP 2021.....	95
Tableau 7 : Variation des classifications des facteurs de risque selon les essais ou les directives de chaque société au fil des années.	96
Tableau 8 : Critères de classification des groupes à risque intermédiaire élevé selon PORTEC-1 et GOG99.....	98
Tableau 9 : Essais randomisés du cancer de l'endomètre stade précoce.....	101
Tableau 10 : Groupes à risque inclus dans les essais portec-3, gog-249, gog258.	102
Tableau 11 : Essais gog258 et portec-3 dans le cadre du traitement adjuvant DU.....	106
Tableau 12 : Résumé des patientes incluses dans les essais de référence à risque intermédiaire élevé et à haut risque selon esmo/esgo/esp 2021.....	107
Tableau 13 : Caractéristiques clinicopathologiques et moléculaires des sous-groupes moléculaires TCGA.....	156
Tableau 14 : Tableau croisé des sous-types moléculaires ProMisE et des groupes à risque ESMO 2013, démontrant la diversité au sein des sous-types.	166
Tableau 15 : Multiples essais cliniques utilisant le classificateur PROMISE.	167
Tableau 16 : Définition des groupes à risque pronostique selon les critères histopathologiques et la classification moléculaire.....	173



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
INTERET DE CETTE REVUE DE LA LITTERATURE	6
CHAPITRE I : GENERALITES.....	9
I- RAPPEL ANATOMIQUE :	10
A- Configuration.....	10
1- Configuration externe.....	10
2- Configuration interne.	11
B- Rapports.....	13
1- Avec le péritoine :	13
2- Rapport avec les organes :	14
C- Vascularisation.....	16
1- Vascularisation artérielle :	16
2- Vascularisation veineuse :	16
D- Le drainage lymphatique.	18
II- EPIDEMIOLOGIE :	20
A- Epidémiologie descriptive : fréquence et incidence.....	20
B- Epidémiologie analytique : facteurs de risque.	22
1- L'obésité :	22
2- Le diabète sucré :	23
3- L'hypertension artérielle HTA :	25
4- Le terrain hormonal :	25
5- L'histoire familiale :	26
a- Syndrome de lynch	26
b- Syndrome de Cowden.....	26
III- ANATOMIE-PATHOLOGIE :CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE :	27
A- Classification de BOKHMAN :	27
B- Classification selon l'organisation de santé mondiale OMS 2020 :	29
C-Grade histopathologique :	36
IV-DIAGNOSTIC :	40
A-Signes fonctionnels :	40

B-Signes physiques :	40
1-L'examen au spéculum : confirme l'origine intra cavitaire du saignement.....	40
2- Le toucher vaginal :	41
3- Le toucher rectal :	41
C- Echographie Trans-Vaginale (TVUS) :	41
D- Échantillonnage diagnostique préopératoire de l'endomètre	44
1- La biopsie de l'endomètre :	44
2- L'hystéroscopie :	46
3- Dilatation curetage biopsique :	49
V- BILAN D'EXTENSION :	50
A- Imagerie par résonance magnétique IRM.....	50
1- Recommandations :	50
2- Protocoles :	52
3- Corrélation radio-pathologique :	55
a- Evaluation de l'invasion du myometre : stade IA/IB FIGO.....	55
b- Invasion du stroma cervical : stade II FIGO.....	58
c- L'extension ganglionnaire :	60
4- Les pièges en IRM dans le cancer de l'endomètre.....	67
B - Extension à distance :	68
1- Radiographie pulmonaire :	68
2- TDM Thoraco-Abdomino-Pelvienne (TAP).....	68
3- PET Scan (Tomographie par émission de positons – TDM).	68
4- Marqueurs tumoraux.	69
VI- BILAN PRE-THERAPEUTIQUE :	71
VII- PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :	73
A- Traitement chirurgical :	73
1- Type de chirurgie :	73
a- L'hystérectomie :	73
b- La lymphadénectomie.....	75
c- Technique du ganglion sentinelle :	78
2- Analyse anatomo-pathologique de la pièce opératoire notamment les spécimens d'hystérectomie.	81
a- Type de tumeur :	83

b- Grade tumoral :	83
c- Le stade tumoral :	85
c.1- Envahissement du myomètre :	85
c.2- Invasion du stroma cervical :	87
c.3 Envahissement des ganglions lymphatiques :	87
c.4- Envahissement de l'espace lymphovasculaire :	88
B- Le traitement adjuvant :	90
1- Les moyens :	90
a- La radiothérapie :	90
b- La Chimiothérapie.	92
2- Définition des groupes à risque pour le traitement adjuvant.	93
3- Indications	97
a- Le groupe à faible risque :	97
b- Le groupe à risque intermédiaire.	97
c- Le groupe à haut risque :	102
C-Limites.	108
CHAPITRE II : LA NOUVELLE CLASSIFICATION MOLECULAIRE DU CANCER DE L'ENDOMETRE ET SES APPLICATIONS THERAPEUTIQUES.	110
I- LES GENES IMPLIQUES :	111
A- Les ADN polymérase : acteurs clefs dans la réplication de l'ADN des cellules vivantes.	111
B- Les microsatellites et Système de réparation du mésappariement (système MMR) :	119
1- Définition et rôle des microsatellites.	119
2- Le système de réparation des mésappariements MMR.	120
3- Mécanisme induisant le Déficit de réparation des mésappariements (MMRd) :	122
C- La protéine P53 :	126
1- Définition.	126
2- Structure de la protéine p53 :	127
3- Activités onco suppressives de la protéine p53 :	130
3.1- Induction de l'arrêt du cycle cellulaire :	131
3.2- La sénescence cellulaire :	132
3.3- Rôle de P53 dans le processus de réparation de l'ADN.	133
3.4- Apoptose.	134
D- PTEN : rôles multiples dans les cancers humains.	137

II-LA NOUVELLE CLASSIFICATION MOLECULAIRE DU CANCER DE L'ENDOMETRE.....	139
A-Classification moléculaire TCGA des carcinomes de l'endomètre.....	139
1- POLE mutation	144
2- Déficience de réparation des mésappariements MMRd	148
3- Groupe nombre de copies élevé p53-Anormal (p53-abn) :	152
4- Groupe nombre de copies faible NSMP	154
B- Classificateurs moléculaires simplifiés et pragmatiques des carcinomes de l'endomètre : marqueurs de substitution cliniquement applicables.....	157
1- Le classificateur TRANSPORTEC.	158
2- LE classificateur ProMisE :	160
C- Distribution et valeur pronostique des groupes TCGA dans les carcinomes de l'endomètre d'histologie endométrioïde et séreux:	168
1- Carcinome endométrioïde de l'endomètre CEE :	168
2- Carcinome séreux de l'endomètre CES :	169
D- Implications thérapeutiques et avantages de la classification moléculaire du cancer de l'endomètre.	170
3- Nouvelle définition des groupes à risque pronostique.....	174
4- Essais actuels proposés pour définir le traitement optimal basé sur la classification moléculaire.	185
a- L'essai PORTEC-4a (NCT03469674)	185
b- Essai RAINBO :	191
E- Des biomarqueurs pertinents, au-delà des classificateurs TCGA.....	203
1- Inhibiteurs de points de contrôle.....	203
2- Inhibiteurs de la réponse aux dommages de l'ADN	205
3- Inhibiteurs des voies cellulaires :	207
4- Statut mutationnel CTNNB1/ β -Catenine dans la progression du cancer de l'endomètre : ..	209
5- Les anomalies des voies génétiques et de signalisation dans la progression du cancer de l'endomètre identifiant des thérapies ciblées potentielles :	211
CONCLUSION	213
RESUMES	216
REFERENCES	220

Introduction

Le cancer de l'endomètre (CE) est la tumeur maligne gynécologique la plus répandue dans le monde développé (En Europe, au Canada, et aux États-Unis.) et présente **la quatrième cause** de cancer chez la femme après les cancers du sein, du colon et des poumons.

Plus de 90% des cas de cancer de l'endomètre surviennent après 50 ans, avec un âge médian au diagnostic de 63 ans. Cependant, 4 % des femmes atteintes d'un cancer de l'endomètre sont plus jeunes moins de 40 ans.

Les cancers de l'endomètre ont été historiquement classés en deux grands groupes ; type I et type II, principalement sur la base de caractéristiques histopathologiques (histologie et grade de la tumeur.) cette classification a joué au fil des années un rôle crucial dans la prise en charge du cancer de l'endomètre, permettant une stratification pronostique et guidant le traitement chirurgical et adjuvant.

La majorité des cancers de l'endomètre sont diagnostiqués précocement (80 % au stade I), avec des taux de survie à 5 ans supérieurs à 95 % et un faible risque de rechutes ce qui a créé la fausse croyance que le cancer de l'endomètre est une maladie à faible risque.

Cependant, ces taux de survie à 5 ans sont beaucoup plus faibles en cas de propagation régionale ou à distance de la maladie (68 % et 17 %, respectivement). Et Environ 15% à 20% ont un pronostic défavorable avec un risque élevé de survenue de métastases à distance.

La pierre angulaire du traitement du cancer de l'endomètre est **la chirurgie**, qui consiste en **une hystérectomie totale abdominale ou laparoscopique et une salpingo-ovariectomie bilatérale et évaluation des ganglions lymphatiques**

Les patientes présentant un risque important de maladie disséminée subissent également une **lymphadénectomie pelvienne et para-aortique** et peuvent recevoir une **chimio et/ou une radiothérapie adjuvante**.

Bien qu'il existe une controverse considérable quant à savoir si la lymphadénectomie devrait faire partie des recommandations standards. Cette technique sert avant tout à des fins de stadification.

Les recommandations du traitement adjuvant sont basées sur le risque individuel de récurrence de la maladie en utilisant des facteurs cliniques et pathologiques tels que l'âge, le stade, le type histologique, le grade de la tumeur et l'envahissement de l'espace lymphovasculaire ce dernier présente un facteur pronostique fort de récurrence pelvienne, de métastases à distance et de diminution de la survie globale.

Sur la base de ces facteurs pronostiques des groupes à risque faible, intermédiaire, intermédiaire élevé et élevé ont été identifiés, chacun ayant un pronostic distinct et des indications bien définies de traitement adjuvant.

Malheureusement, l'évaluation pathologique des facteurs pronostiques est confrontée à des défis, notamment la reproductibilité de la classification histologique et le classement de la FIGO. Il existe fréquemment un chevauchement entre le sous-type histologique et la détermination du grade ce qui complique la prise de décisions thérapeutiques.

Le traitement adjuvant peut entraîner des toxicités importantes telles que des cytopénies, des effets secondaires gastro-intestinaux et des conséquences sur la qualité de vie. En tant que tels, les oncologues s'efforcent d'obtenir une sélection optimale des patientes et de fournir un équilibre adéquat entre **la diminution du risque de récurrence, l'optimisation de la survie et la prévention des effets secondaires associés à un surtraitement inutile.**

Un ajout important récent pour obtenir une sélection optimale des patientes pour un traitement adjuvant dans la gestion des cancers de l'endomètre est **l'analyse génomique complète par The Cancer Genome Atlas (TCGA) en 2013**, divisant le cancer de l'endomètre en **quatre sous-groupes moléculaires pertinents sur le plan pronostique en fonction de la charge mutationnelle et des variations du nombre de copies somatiques :**

- **Ultra muté POLE**
- **Hyper muté avec instabilité microsatellite**
- **A faible nombre de copies somatique**
- **Nombre de copies somatiques élevé TP53 mutations**

Chaque groupe présentant une survie sans progression différente. Depuis lors, de nombreux groupes de recherche ont exploré les moyens d'introduire un système de classification moléculaire applicable basé sur des **tests immunohistochimiques et moléculaires moins chers** pouvant servir de substituts aux analyses complexes et coûteuses de TCGA.

Ces marqueurs moléculaires ont ensuite été évalués isolément, ainsi que dans un schéma de classification, afin de les comparer aux systèmes traditionnels basés sur les caractéristiques clinicopathologiques des patientes.

L'amélioration de la reproductibilité de ces classifications par rapport à l'histotypage historique en fait une stratégie intéressante à intégrer dans la prise en charge quotidienne des patientes.

En janvier 2021, la Société européenne d'oncologie gynécologique (ESGO), la Société européenne de radiothérapie et d'oncologie (ESTRO) et la Société européenne de pathologie (ESP) ont publié des lignes directrices mises à jour pour la détermination du groupe de risque dans le cancer de l'endomètre, intégrant à la fois les diagnostics moléculaires et clinicopathologiques variables, dans le but d'améliorer la prise en charge des patientes. Ces groupes à risque pronostique moléculaire représentent un changement révolutionnaire dans la prise en charge des femmes atteintes d'un cancer de l'endomètre.

***Intérêt de cette
revue de la littérature***

Alors que **l'identification précoce** du cancer de l'endomètre conduit généralement à de meilleurs résultats, les patientes atteintes de la maladie à un stade avancé connaissent une pire survie à 5 ans, allant de **47% à 58% (stade III) et de 15% à 17% (stade IV)**.

L'un des plus grands défis du traitement du cancer de l'endomètre a été la stratification des risques préopératoires. Une estimation correcte du risque de métastases au moment du diagnostic et du risque de récurrence à l'avenir :

- Permet la gestion du cancer la mieux adaptée.
- améliore le pronostic.
- et réduit les effets secondaires d'un traitement adjuvant inutile.

En tant que **maladie polygénique complexe**, le même cancer se comporte différemment selon les individus, et les mêmes manifestations cliniques peuvent nécessiter différentes options de traitement. L'hétérogénéité du cancer rend impossible l'évaluation des tumeurs en **s'appuyant sur des indicateurs cliniques limités**, ce qui reflète la nécessité d'étudier le cancer au niveau moléculaire.

Récemment, la médecine moléculaire a montré que le déficit de réparation des mésappariements (MMRd), l'ADN polymérase epsilon (POLE) et les mutations de p53 fournissent une prédiction du pronostic, et les lignes directrices du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ont également recommandé que les marqueurs moléculaires soient pris en compte selon le scénario clinique. Ces données sont utiles pour la sélection future des patients et la stratification des risques avant l'application clinique.

Nous passons en revue la littérature récente pour incorporer les avancées importantes dans les résultats des essais, les méga données du monde réel et les connaissances sur les biomarqueurs de la CE afin de mettre à jour le traitement adjuvant approprié et le traitement post-chirurgical des patients atteints de CE

Cette revue fournit un résumé des essais marquants définissant la prise en charge traditionnelle du cancer de l'endomètre, discute de l'introduction de la classification moléculaire, interprète les essais dans le contexte de la nouvelle classification moléculaire, et enfin discute des essais actuels ou proposés pour définir un traitement optimal basé sur la classification moléculaire.

Dans ce travail nous illustrons des scénarios cliniques dans lesquels l'intégration des caractéristiques moléculaires dans la classification clinicopathologique actuelle peut modifier les recommandations de traitement adjuvant.

Nous discutons également de la manière dont les entités moléculaires intégrées peuvent fournir des indices sur des modalités de traitement ciblées spécifiques qui peuvent être exploitées dans les maladies à un stade avancé ou récurrentes.

Chapitre I : Généralités

I- RAPPEL ANATOMIQUE :

L'utérus est un organe Centro-pelvien sous péritonéal, situé entre la vessie en avant, le rectum en arrière, et les anses intestinales en avant.

C'est un organe de gestation, Siège de modifications cycliques au cours de la vie génitale.

A- Configuration.

1- Configuration externe.

L'utérus a la forme d'un cône à sommet tronqué s'engageant plus ou moins dans le dôme vaginal. Il présente dans sa partie moyenne un rétrécissement plus marqué en avant et sur les côtés qui correspond à l'isthme et qui divise l'utérus en deux parties :

- Au-dessus : le corps de l'utérus, en forme de triangle inversé, en vue latérale, aplati d'avant en arrière, limité en haut par le bord supérieur ou fond utérin : fundus.
- Au-dessous : le col de l'utérus ; cylindrique, s'unit en bas au vagin, subdivisé en deux portions :
 - supra-vaginale prolongeant le corps, visible dans la cavité pelvienne.
 - intra-vaginale : percée à son sommet d'un orifice : l'orifice externe du col (exocol) ; punctiforme chez la nullipare et allongé transversalement, chez la multipare.

L'utérus est tapissé par trois tuniques : musculeuse très épaisse (myomètre), doublée à l'intérieur par une muqueuse appelée (endomètre) et recouverte par la séreuse péritonéale (n'existe qu'au niveau du corps.) (Figure 1)

2- Configuration interne.

L'utérus est creusé d'une cavité, qui peut être explorée par hystérographie ou hystéroscopie.

- Au niveau du corps, se forme **la cavité corporéale** :

C'est une cavité triangulaire à sommet inférieur, normalement virtuelle.

Les angles cranio-latéraux ou cornes se poursuivent par les trompes ouvertes dans l'utérus par l'ostium utérin.

- Au niveau du col : se trouve le canal cervical :

Fusifforme, il s'agit d'une cavité réelle avec deux extrémités :

L'extrémité supérieure se confond avec l'isthme et porte le nom **d'orifice interne du col**.

L'extrémité inférieure s'ouvre dans le vagin et porte le nom **d'orifice externe du col**.

L'utérus est tapissé de trois tuniques : musculuse très épaisse (myomètre), doublée à l'intérieur par une muqueuse appelée (endomètre) et recouverte par la séreuse péritonéale (n'existe qu'au niveau du corps.)

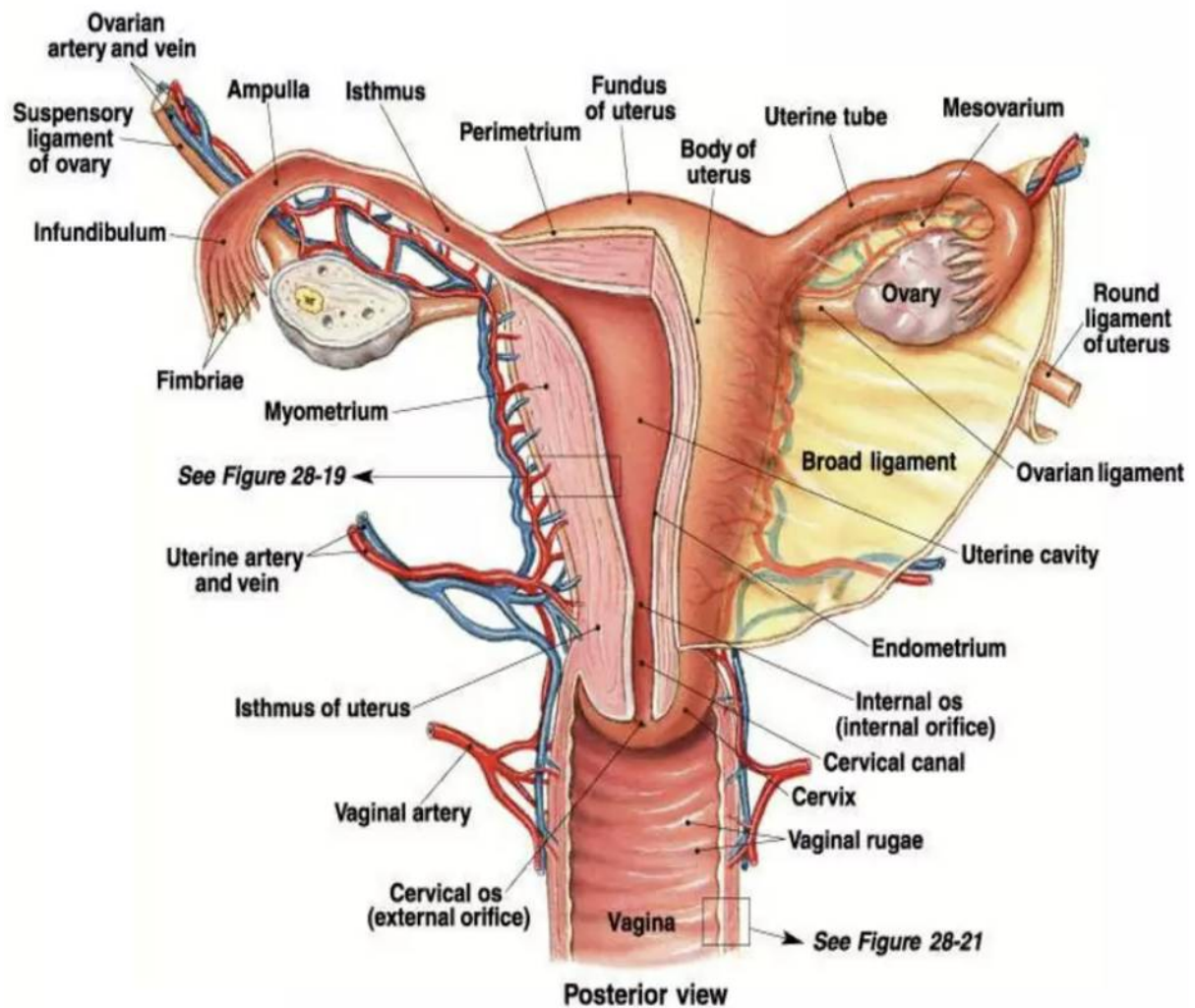


Figure 1 : vue postérieure montrant la configuration de l'utérus. (2)

B- Rapports.

1- Avec le péritoine :

Le péritoine recouvre le corps de l'utérus, l'isthme et la face dorsale de la portion supra vaginale du col.

Le péritoine se réfléchit en ventral au niveau de l'isthme formant le cul de sac vésico-utérin CDS, en dorsal il se réfléchit sur la face dorsale du vagin et forme le cul de sac recto-utérin (cul de sac de Douglas). En latéral, le péritoine va former le ligament large.

L'utérus est solidement fixé à la paroi pelvienne par cinq ligaments de chaque côté :

- ☞ **Le ligament large : unit le bord latéral de corps utérin à la paroi latérale du petit bassin.**
- ☞ **Le ligament rond / antérieur : unit la corne utérine à la grande lèvre en passant par la paroi latérale du petit bassin.**
- ☞ **Le ligament utero ovarien : unit la corne utérine à l'extrémité utérine de l'ovaire.**
- ☞ **Le ligament utero sacré / postérieur : unit le col au sacrum**
- ☞ **Le ligament vésico-utérin correspond à un épaississement de la partie supérieure du septum vésico-vaginal.**

2- Rapport avec les organes :

La portion supra-vaginale (corps utérin, l'isthme, la portion supra-vaginale du col) répond à :

- En avant : la vessie dont il est séparé par le cul de sac vésico-utérin (sa profondeur dépend de la situation abdominale ou pelvienne de la vessie).
- En arrière : au rectum par le cul de sac de Douglas devenu plus profond.
- En latéral : aux paramètres contenant les vaisseaux utérins et l'uretère pelvien.
- En haut : les anses grêles et le colon sigmoïde.

La portion intra-vaginale est en rapport avec le trigone vésical en avant le rectum en arrière et le para-cervix latéralement. (Figure 2)

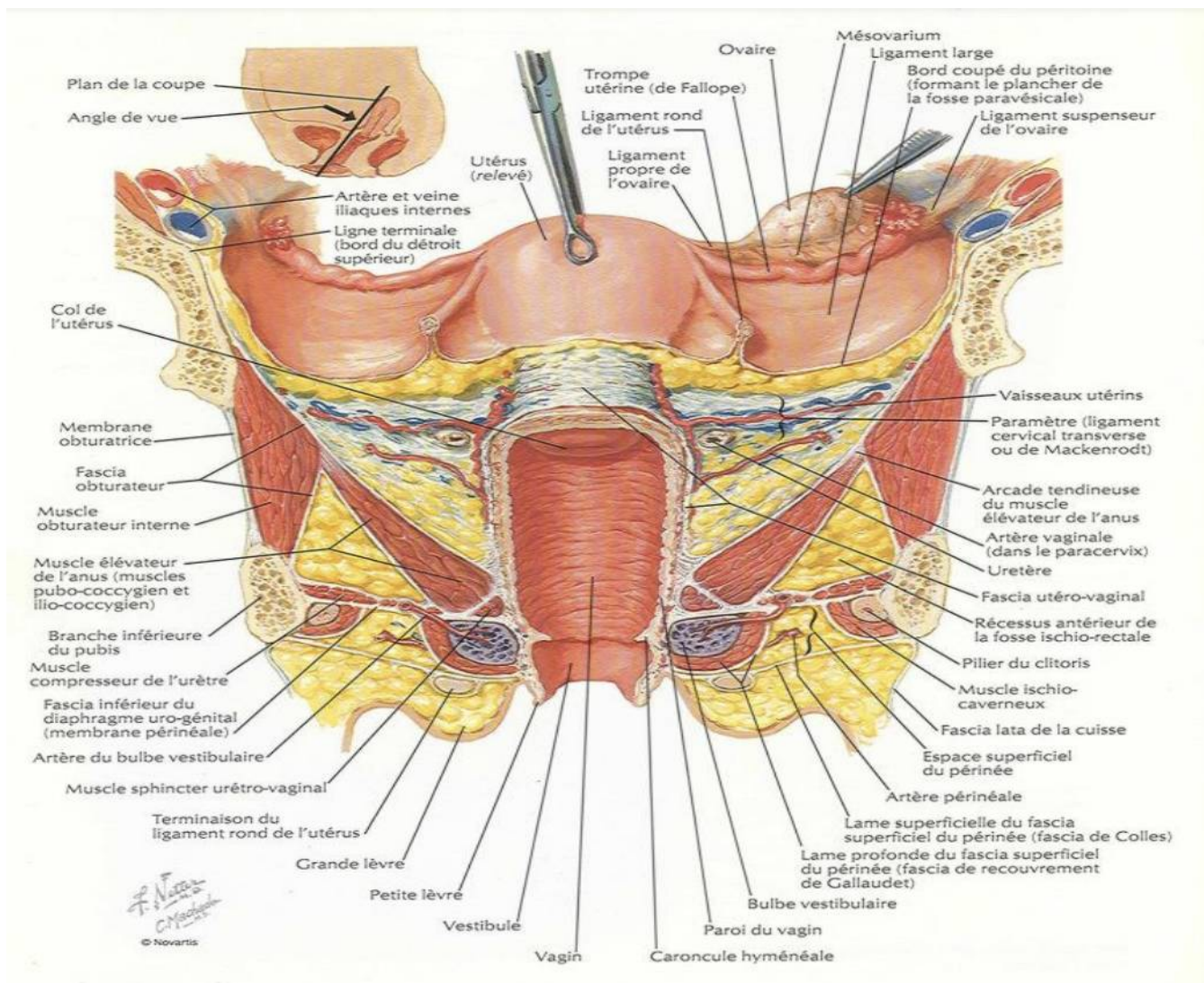


Figure 2 : Vue supérieure montrant le siège et les rapports de l'utérus.(5)

C- Vascularisation.

1- Vascularisation artérielle :

La vascularisation artérielle de l'utérus est principalement assurée par les artères utérines issues directement du tronc antérieur de l'artère iliaque interne ou le plus souvent d'une branche interne de l'artère ombilicale.

Lors de son trajet elle se divise en trois segments pariétal(rétro ligamentaire) paramétrial (sous ligamentaire) et mésométrial intra ligamentaire avant de terminer sur la corne de l'utérus donnant trois rameaux :

Artère rétrograde, artère tubaire interne, artère ovarique interne.

La vascularisation de l'utérus est assurée accessoirement par les artères des ligaments ronds issues du réseau iliaque externe et les artères ovariennes via les ligaments utéro-ovariens. (figure 3)

2- Vascularisation veineuse :

Les veines sont satellites des artères du même nom les veines utérines se drainent surtout par les veines utérines vers la veine iliaque interne, et les veines ovariennes vers la veine cave inférieure à droite et la veine rénale gauche à gauche. (figure3)

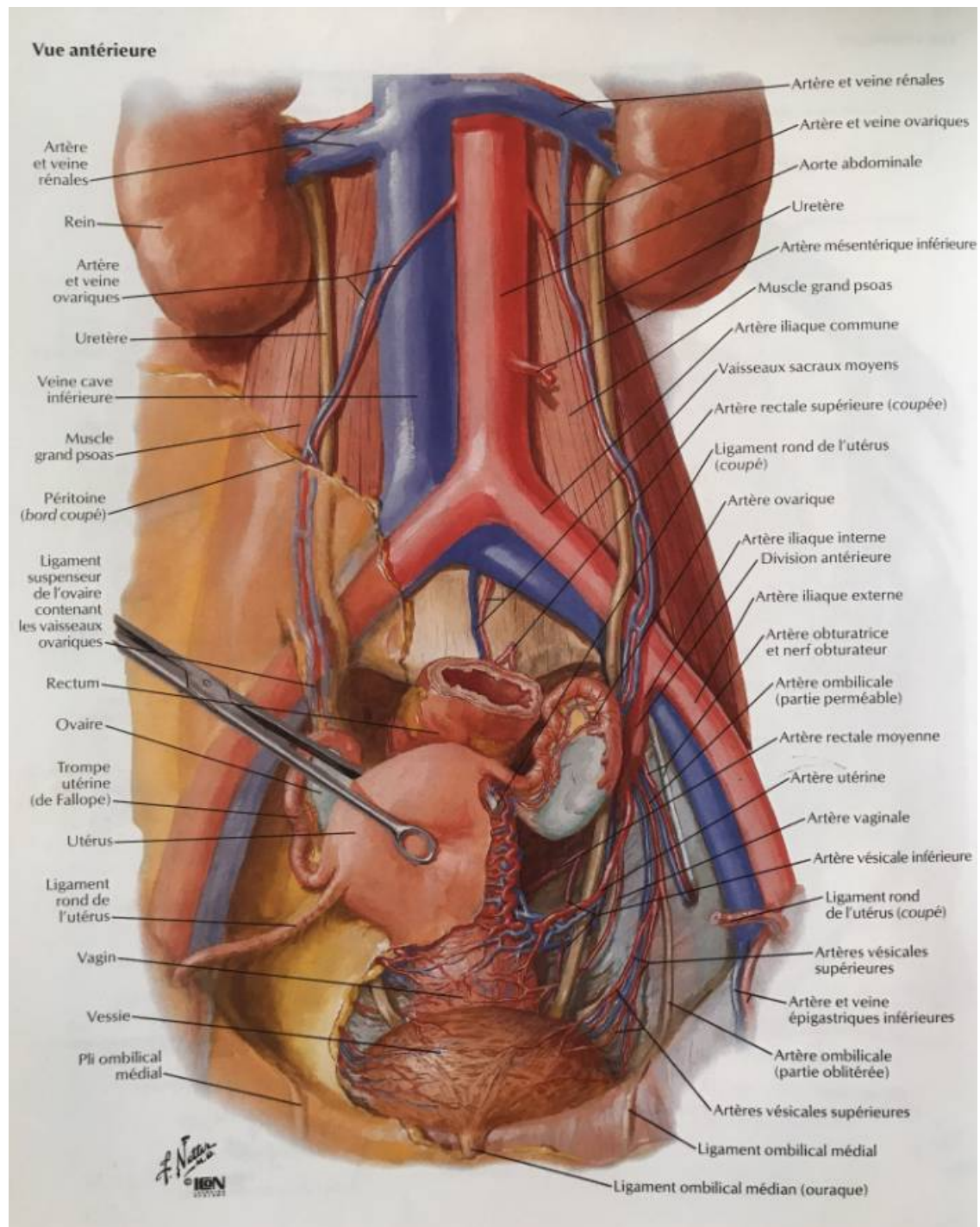


Figure 3 : vue antérieure du pelvis montrant la vascularisation artérielle et veineuse de l'utérus. (2)

D- Le drainage lymphatique.

L'anatomie lymphatique pelvienne est constituée de trois lymphocentres : iliaques externe, interne et primitif, eux même constitués à partir des réseaux des ganglions encore appelés lymphonoeuds. (Figure 4)

Tous les ganglions situés dans l'espace pyramidal limité par les vaisseaux iliaques internes et externes et la paroi pelvienne jusqu'au plan du nerf obturateur constituent le groupe des ganglions inter-iliaques.

Ils correspondent anatomiquement aux groupes moyens et internes du lymphocentre ilaque externe et sont les premiers relais des cancers gynécologiques (carcinomes).

D'autres groupes ganglionnaires sont des seconds relais de drainage : le groupe externe (ou latéro-artériel) des ganglions situées entre l'artère ilaque externe et le muscle psoas et le lymphocentre ilaque commun, dernier relais avant l'atteinte para-aortique.

Il est constitué de trois groupes ganglionnaires : externe ou latéro-artériel, interne sous la bifurcation aortique et moyen devant les articulations sacro-iliaques (fossette de Cunéo et Marcille).

Le lymphocentre ilaque interne regroupe les ganglions profonds situés entre les branches de division des vaisseaux hypogastriques et divisés en groupes fessiers supérieur, inférieur, et présacré.

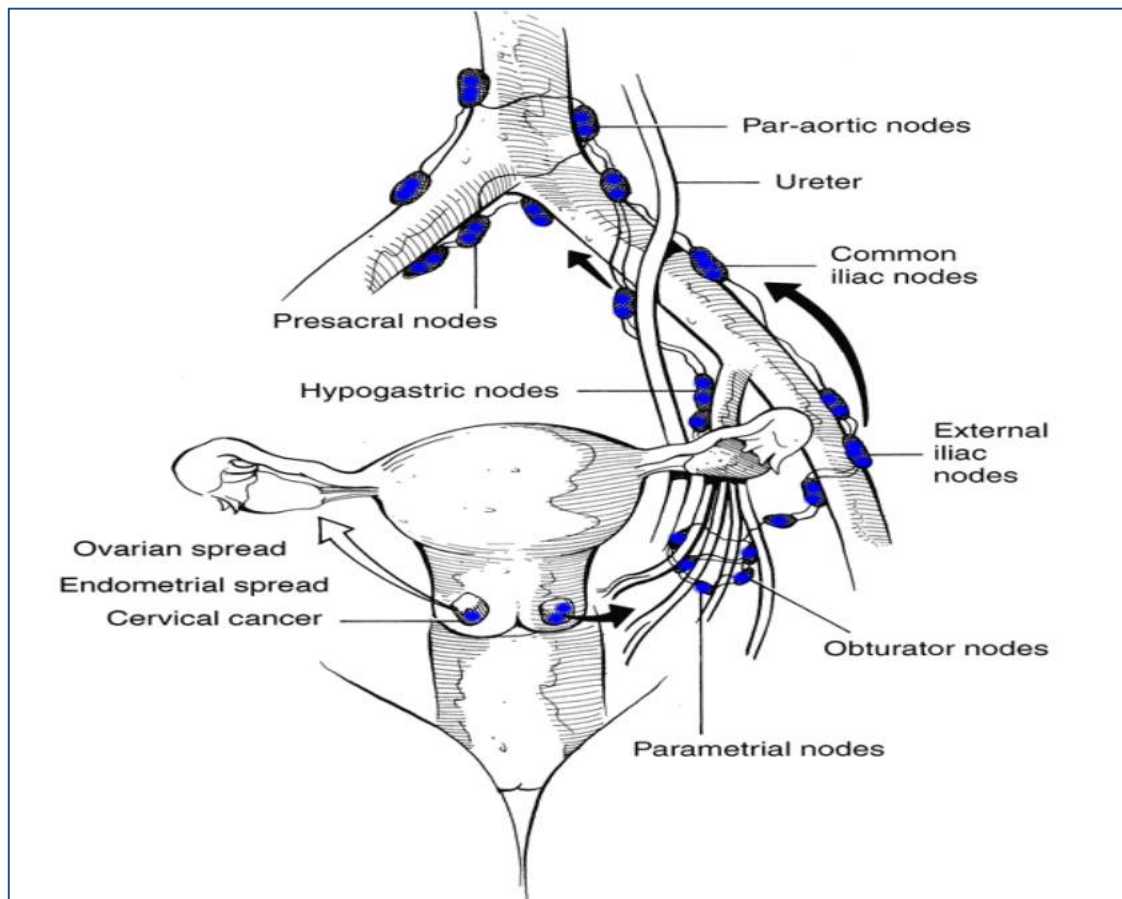


Figure 4 : Anatomie lymphatique pelvienne. (2)

II- EPIDEMIOLOGIE :

A- Epidémiologie descriptive : fréquence et incidence.

Le cancer de l'endomètre (CE) représente la sixième affection maligne la plus répandue dans le monde **et le quatrième cancer** le plus fréquent chez les femmes, et **le premier cancer gynécologique** chez la femme ménopausée dans le monde. (3)

Cette tumeur maligne représente la cause de mortalité la plus répandue dans le monde développé avec une fréquence de 382 069 nouveaux cas en 2020 et 89 929 décès dans le monde en 2018.

Le cancer de l'endomètre touche majoritairement les femmes ménopausées et **l'incidence la plus élevée** est observée entre **55 et 64 ans**. (4)

Les pays à revenu élevé ont une plus grande incidence de cancer de l'endomètre (11.1 pour 100000 femmes) que les pays à faible ressources (3,3 pour 100000 femmes) cela pourrait être attribuable aux taux élevés d'obésité et d'inactivité physique deux facteurs de risques majeurs dans les pays à revenu élevé. (3) (figure 5).

L'incidence du cancer de l'endomètre diffère à travers le monde. À l'échelle mondiale, **l'Amérique du Nord et la majeure partie de l'Europe ont des taux d'incidence standardisés selon l'âge plus élevés que le reste du monde.**

Selon le Centre national de recherche sur le cancer, le taux d'incidence du cancer de l'endomètre augmente rapidement et devrait augmenter de plus de 50 pourcent dans le monde d'ici 2040. (4)

Sa prévalence est en augmentation, en raison du vieillessement de la population et de l'augmentation des facteurs de risques.

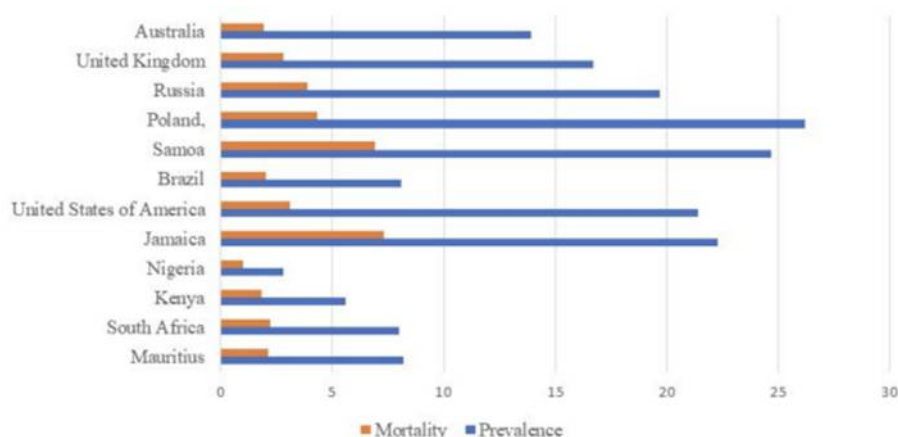


Figure 5 : Statistiques d'incidence et de mortalité GLOBOCAN pour le cancer de l'endomètre 2020 . (4)

(A) carte du monde représentant les taux d'incidence mondiaux normalisés selon l'âge du cancer de l'endomètre. Les taux les plus élevés sont observés en Amérique du Nord, en Eurasie, en Australie et en Nouvelle-Zélande.

(B) carte du monde représentant les taux mondiaux de mortalité standardisés selon l'âge du cancer de l'endomètre. Les taux de mortalité les plus élevés sont en Amérique du Nord et en Eurasie, reflétant les taux d'incidence et l'Australie et la Nouvelle-Zélande.

(C) une graphique comparant les taux d'incidence et de mortalité des cancers de l'endomètre dans des pays spécifiques démontrant diverses tendances. Toutes les données sont comprises dans l'intervalle de confiance à 95 %.

Selon les données du registre des cancers de la région du grand Casablanca, le cancer du corps de l'utérus occupe la septième position parmi les cancers chez la femme, et la quatrième position parmi les cancers gynéco-mammaires après le cancer du sein, du col utérin et de l'ovaire, avec une incidence de 2,82 cas pour 100 000 habitants. (5)

Au niveau de Rabat cette incidence est de 4/100 000 femmes. (4)

B- Epidémiologie analytique : facteurs de risque.

Plusieurs facteurs de risque non génétiques ont été associés à un risque accru de cancer de l'endomètre, particulièrement pour le sous-type histologique le plus répandu qu'est l'adénocarcinome endométrioïde type I.

En effet L'hypertension, le diabète et d'autres maladies liées aux taux d'œstrogènes redondants, comme la puberté précoce, la ménopause tardive et l'indice de masse corporelle (IMC) élevé, sont des facteurs de risque bien connus dans le cancer de l'endomètre de type I. En raison des données épidémiologiques limitées, les facteurs de risque pour le cancer de l'endomètre type II sont moins connus.

1- L'obésité :

L'obésité (indice de masse corporelle $IMC \geq 30\text{kg/m}^2$) est le plus grand facteur de risque pour le cancer de l'endomètre (avec une incidence de 73%), et peut-être le plus important facteur de risque évitable pour le cancer. (6)

Plus de 40% des cas de cancer sont liés à l'obésité. On a émis l'hypothèse que le tissu adipeux contribue à une régulation ascendante périphérique de l'œstrogène bio disponible, ce qui entraîne l'oncogenèse du cancer de l'endomètre. (7) (figure 6)

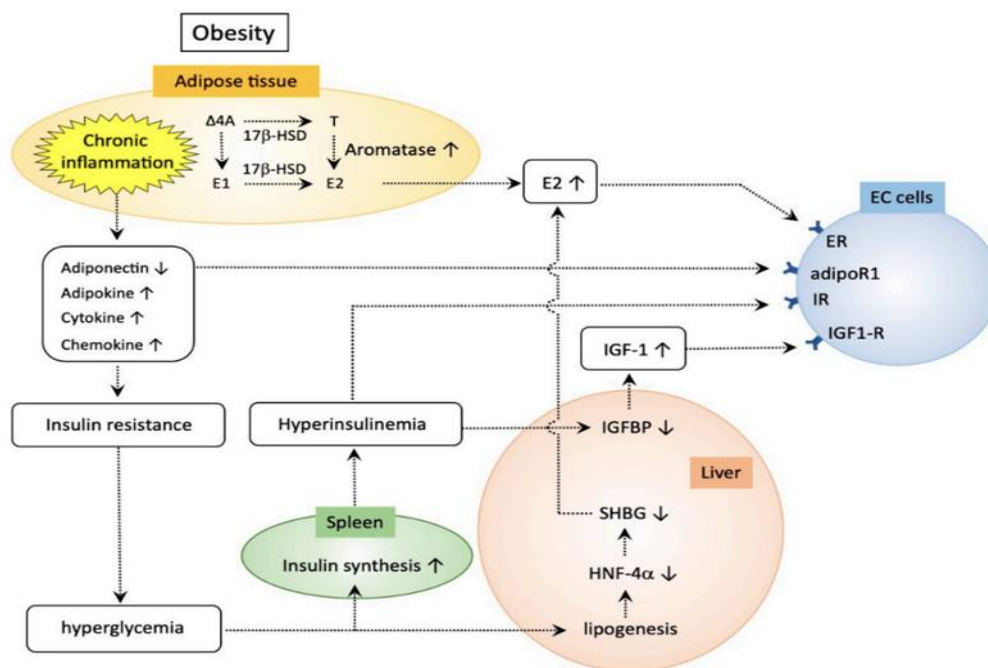


Figure 6 : Mécanismes potentiels du développement induit par l'obésité du cancer de l'endomètre (CE). (6)

2- Le diabète sucré :

Plusieurs méta-analyses soutiennent l'idée que le diabète est associé à un risque environ deux à trois fois plus élevé de CE (8,9,10) indépendamment de l'obésité et l'activité physique. (8,11,12).

Une étude cas-témoins à grande échelle a indiqué une double augmentation du risque de CE chez les femmes atteintes de diabète [7]. (Figure 7)

Les chercheurs ont constaté que les femmes atteintes de [diabète de type 1](#) présentaient **un triple risque de Cancer de l'endomètre** et que les femmes atteintes de [diabète de type 2](#) présentaient un **double risque**. (8)

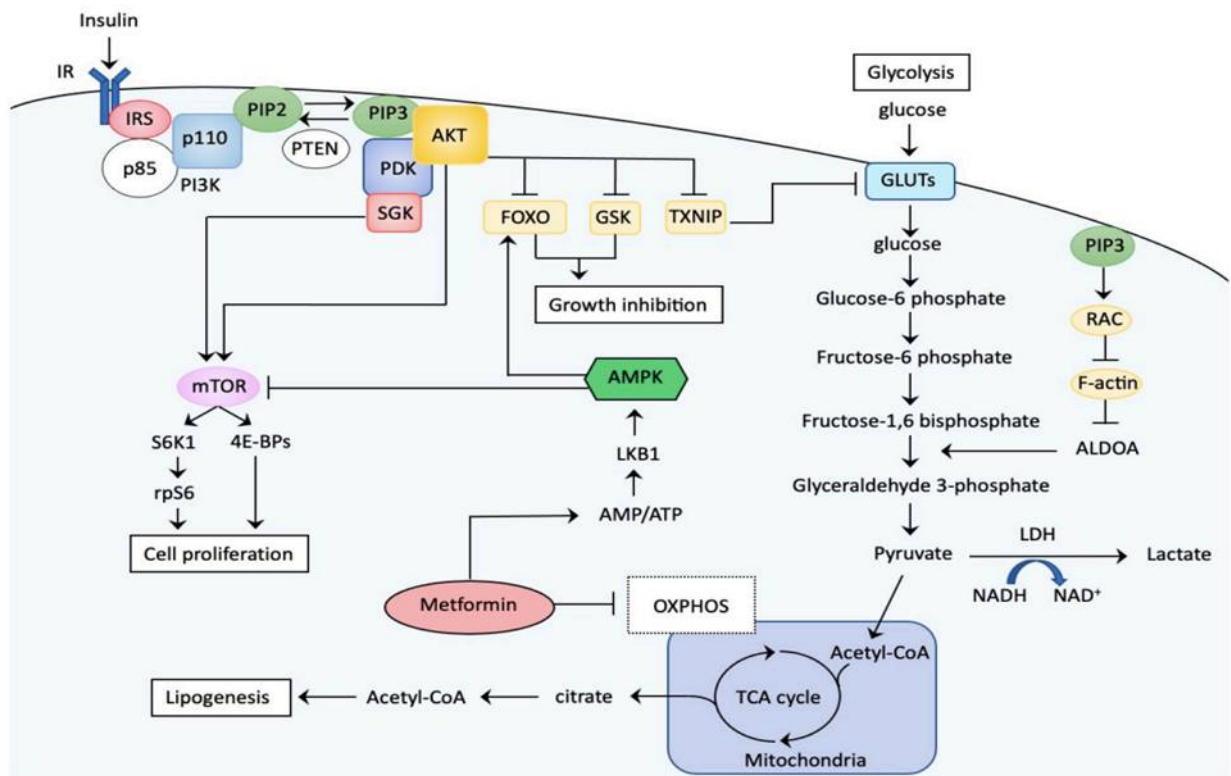


Figure 7 : La signalisation insuline-PI3K facilite la prolifération cellulaire et le métabolisme du glucose via des mécanismes dépendants et indépendants de la sérine/thréonine protéine kinase B (AKT) (8)

3- L'hypertension artérielle HTA :

L'hypertension semble être associée à un risque accru de CE. Le mécanisme d'influence n'a pas été bien exploré, mais il pourrait être lié à l'inhibition de l'apoptose et à la promotion du vieillissement cellulaire.(13)

4- Le terrain hormonal :

Différentes hormones affectent le risque de survenue de cancer de l'endomètre différemment.

Des études (16) ont établi des liens entre le risque d'EC et l'utilisation de **contraceptifs oraux combinés, la thérapie hormonale substitutive, la ménopause et la parité.**

Les contraceptifs oraux combinés **diminuent** le risque à long terme de cancer de l'endomètre. En effet, les contraceptifs oraux combinés contiennent à la fois des œstrogènes et de la progestérone, et la progestérone peut protéger contre la survenue de cancer en s'opposant aux œstrogènes et à la régulation descendante de la synthèse de l'ADN dans l'endomètre.

L'hormonothérapie substitutive comprend habituellement de l'œstrogène et de la progestérone dans différents régimes ; une dose élevée de progestérone réduit le risque de cancer de l'endomètre tandis qu'une faible dose peut augmenter le risque.

L'exposition prolongée à des œstrogènes endogènes et exogènes sans opposition (souvent liés à la nulliparité et à l'infertilité associée au syndrome des ovaires poly kystiques OPK ou à l'utilisation de tamoxifène) augmente le risque d'EC(14,15)

L'âge avancé à la dernière naissance, et pas le nombre élevé de naissances, a été signalé pour réduire le risque de cancer de l'endomètre.

5- L'histoire familiale :

a- Syndrome de lynch

Bien que plus de 90 % des cancers de l'endomètre soient sporadiques, 5 à 10 % surviennent chez des femmes qui ont une **prédisposition héréditaire autosomique dominante au cancer** généralement dans le cadre du **syndrome de cancer colorectal héréditaire sans polypose (HNPCC) ou du syndrome de Lynch**. (16)

Il résulte généralement de mutations germinales dans l'une des protéines de réparation des mésappariements (MMR)

Les patientes atteintes de (HNPCC) ou du syndrome de Lynch courent **un risque accru (multiplié fois 10)** de développer plusieurs cancers, notamment colorectal, endométrial, ovarien et gastrique. Moins fréquemment, ils peuvent également avoir des cancers de l'intestin grêle, un cancer à cellules transitionnelles de l'appareil génito-urinaire, un carcinome pancréatique, des adénomes sébacés et un glioblastome multiforme.

Ce sont généralement des **tumeurs microsatellites instables et ont tendance à se produire à un plus jeune âge**. (16)

b- Syndrome de Cowden

Le syndrome de Cowden est une maladie autosomique dominante causée par la mutation du gène PTEN (Phosphatase and TENsin homolog). Le risque cumulé de cancer de l'endomètre est de 28% avec un âge médian au diagnostic proche de 40 ans. (6)

III- ANATOMIE-PATHOLOGIE :CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE :

Le type histologique, selon **les paramètres microscopiques traditionnels**, s'est toujours avéré être un prédicteur important de la survie, mais aussi un déterminant de l'étendue de l'intervention chirurgicale initiale et de l'utilisation ultérieure d'un traitement adjuvant.

Le typage histologique est corrélé non seulement au pronostic, mais également aux altérations moléculaires de chaque type de tumeur.

A- Classification de BOKHMAN :

Historiquement, la première classification de sous-type de carcinome de l'endomètre, telle que proposée par **BOKHMAN** en 1983, distinguait les cancers de l'endomètre de type I et de type II en fonction de leurs caractéristiques cliniques et hormonales. (17) (Tableau 1)

☞ Carcinome de type endométriöide (type I)

Le type I est plus courant (70 à 80 %), constitué de **tumeurs endométriöides** :

-  de bas grade.
-  diploïdes.
-  positives aux récepteurs hormonaux.
-  modérément ou bien différenciées.
-  associé à l'obésité et au syndrome métabolique et surviennent dans un terrain **d'hyper-oestrogénie prolongé**.

Les patientes présentant des tumeurs de type I ont tendance à avoir une maladie localisée confinée à l'utérus et un pronostic favorable par rapport aux tumeurs de type II.

☞ Carcinomes non endométrioides (type II)

Les autres carcinomes de l'endomètre en revanche, ont une pathogenèse **hormono-indépendante** et **aucune lésion précurseur connue**, moins fréquents (20 % des cancers de l'endomètre) et de **moins bon pronostic**. Surviennent généralement chez **les patientes ménopausées plus âgées**.

Paramètre	Type I	Type II
Type histopathologique	endométriode	séreux, à cellules claires
Classement	G1-G2	G3
Pronostic	favorable	pauvre
Cours clinique	non agressif	agressif
Stade clinique au diagnostic (FIGO)	I-II	III-IV
Positivité des récepteurs (œstrogènes/progestérone)	+	-
Estrogène associé	+	-
Endomètre	hyperplasie	atrophie
Métastases	rare	fréquent
Invasion du myomètre	généralement moins de la moitié de la paroi utérine	Profond
Sensibilité à l'hormonothérapie	+	-

Tableau 1 : caractéristiques clinicopathologiques distinctes du cancer de l'endomètre de type I et type II. (17)

B- Classification selon l'organisation de santé mondiale OMS 2020 :

Les carcinomes de l'endomètre sont histologiquement classés selon le système de classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (18) et sont divisés en sous-groupes suivants : (TABLEAU 2)

1- Carcinome endométrioïde de l'endomètre (CEE) :

Représente 70 % à 80 % de tous les cancers de l'endomètre.

Le carcinome endométrioïde de l'endomètre provient souvent d'une hyperplasie endométriale atypique/ néoplasie intraépithéliale endométrioïde (AEH/EIN) qui est sa lésion précancéreuse la plus connue.

Le CEE est caractérisé par des **structures glandulaires bordées de cellules cylindriques/cuboïdes avec des noyaux pseudostratifiés ronds/ovoïdes et une surface luminale lisse** ; l'atypie cytonucléaire est le plus souvent **de bas grade**.

Les différenciations altérées, telles que mucineuses, squameuses et morulaires, sont courantes et sont utilisées comme caractéristiques de confirmation de l'histotype endométrioïde. (18)

2- Carcinome séreux de l'endomètre (SEC) :

Le carcinome séreux est **le prototype du carcinome de BOKHMAN de type II** c'est à dire c'est-à-dire qu'il survient principalement chez les femmes ménopausées, n'est pas associé aux œstrogènes et présente un mauvais pronostic.

Il représente 10 % des cancers de l'endomètre. Il s'agit du sous-type histologique le plus courant des carcinomes non endométrioïdes.

Il est très agressif et associé au développement précoce d'une maladie extra-utérine à un stade avancé.

Un modèle proposé pour la carcinogenèse du carcinome séreux de l'endomètre SEC commence par la mutation TP53 dans l'endomètre au repos et évolue vers un carcinome intra-épithélial séreux passant par une phase précancéreuse définie « dysplasie glandulaire endométriale » (18)

Le carcinome séreux peut montrer des schémas de croissance **papillaires, glandulaires ou solides avec des calcosphérites.**

Les caractéristiques distinctives de SEC sont une **surface épithéliale festonnée avec exfoliation des cellules tumorales, un manque de polarisation avec une atypie nucléaire frappante et un indice mitotique élevé.**

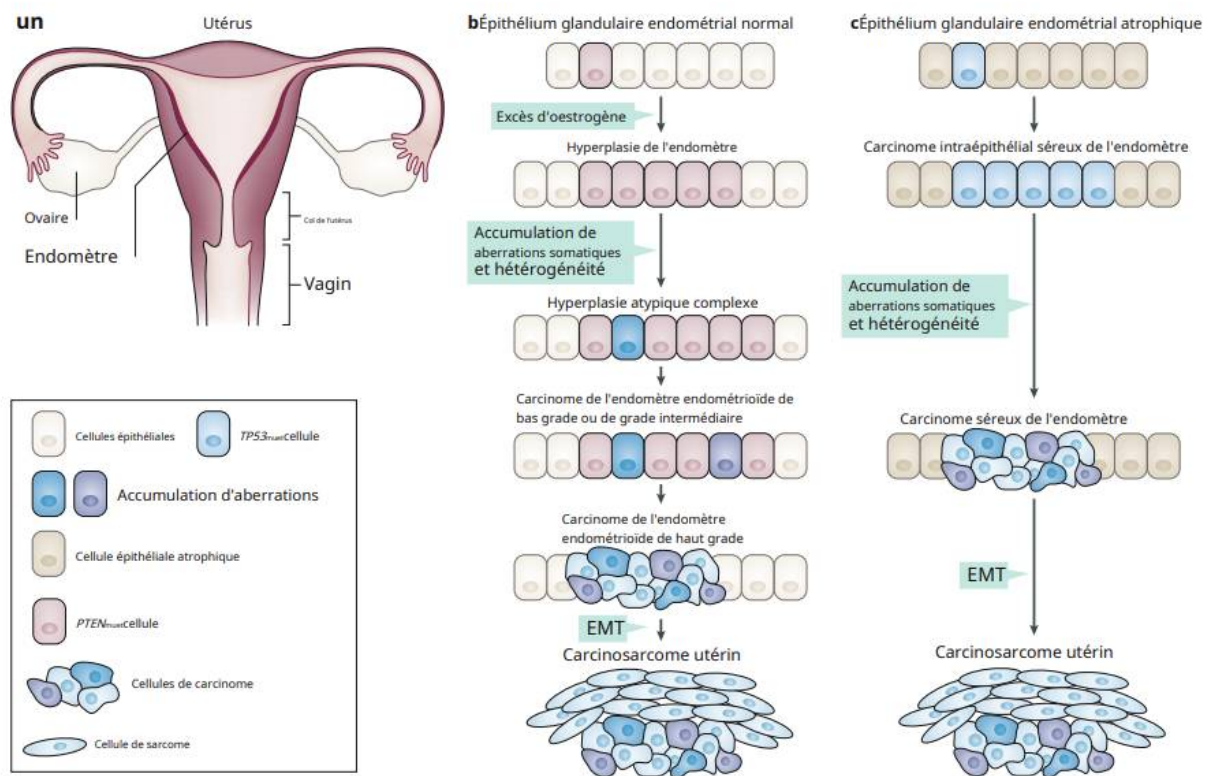


Figure 8 : Aperçu de l'origine, du développement du cancer de l'endomètre. (18)

Un| Schéma du système reproducteur féminin, indiquant la muqueuse utérine interne (endomètre ; rouge foncé).b, c|Représentations schématiques de l'initiation et de la progression de l'endométrioïde (partie b) et séreuse (partie c) les cancers de l'endomètre (CE) à partir de l'épithélium glandulaire endométrial normal et atrophique, via des lésions précurseurs (hyperplasie atypique complexe et carcinome intraépithélial séreux de l'endomètre). Les cellules épithéliales cylindriques qui ont acquis des mutations somatiques sont colorées ; l'hétérogénéité intratumorale est représentée par des cellules épithéliales différemment colorées. $PTEN^{mut}$ et $TP53^{mut}$ sont, respectivement, des événements précoces dans l'étiologie de nombreuses CE endométrioïdes et séreuses. Dans certains cas, carcinomes, en particulier les carcinomes de haut grade, subissent une transition épithéliale-mésenchymateuse (EMT) pour donner naissance à des carcinosarcomes utérins, qui sont des tumeurs biphasiques constituées de cellules épithéliales de carcinome et de cellulesde, sarcome,(bleu).

3- Carcinome à cellules claires (CCEC) :

Représente moins de 6 % des cancers de l'endomètre Le carcinome à cellules claires a traditionnellement été regroupé dans la catégorie Bokhman type II.(18)

Le CCEC est caractérisé par des cellules cuboïdes/polygonales avec un cytoplasme clair ou éosinophile et un aspect « clou de girofle ou clou de tapissier », disposées en structures **tubulocystiques, papillaires ou solides**.

À ce jour, aucun précurseur univoque de CCEC n'a été identifié, bien que des lésions précancéreuses putatives de morphologie hétérogène aient été décrites.

L'immunophénotype typique du CCEC est caractérisé par une positivité pour la napsine-A, le HNF-1 β et l'AMACR et une négativité pour les récepteurs des œstrogènes et de la progestérone. (18)

4- Carcinome à cellules mixtes :

Le terme « carcinome mixte » indique la présence de deux composants différents du carcinome de l'endomètre (dont l'un est SEC ou CCEC), le composant mineur représentant au moins 5 % de la surface tumorale ; chaque composant présente généralement un immunophénotype qui peut être superposé à l'histotype pur correspondant. Compte tenu de la présence d'une composante SEC ou CCEC, les carcinomes mixtes sont considérés comme de haut grade par définition, et sont regroupés avec les carcinomes non endométrioides dans les directives ESGO/ESTRO/ESP.

5- Carcinosarcome CSU :

Le CSU est une tumeur biphasique agressive composée d'une **composante carcinomateuse et d'une composante sarcomateuse**.

Auparavant classés parmi les sarcomes utérins ou parmi les tumeurs mixtes de Müller. Le SCU est désormais répertorié parmi les histotypes du carcinome de l'endomètre.

En effet, il est maintenant admis que le SCU a une dérivation épithéliale et que la composante sarcomateuse se développe secondairement. Le composant carcinomateux du CSU est généralement **de haut grade et est le plus souvent SEC**, bien que n'importe quel histotype puisse être trouvé. (18)

La composante sarcomateuse est également de haut grade et peut être **homologue ou hétérologue**, cette dernière étant définie par la présence d'une différenciation vers les tissus mésenchymateux extra-utérins (p. ex., rhabdomyosarcome, chondrosarcome, ostéosarcome et liposarcome).

Carcinomes	Type Histologique (OMS 2020)	Grade
Endométrioides	• Endométrioides Grades 1 et 2	BAS GRADE
Non endométrioides	• Endométrioides Grade 3 • Séreux • A cellules claires • Indifférencié/dédifférencié • Mixte (séreux ou CCC + autres qq soit le %age) • Carcinosarcome • Mésonéphrique-like • Mucineux gastro-intestinal • Épidermoïde • Neuroendocrine : grandes cellules petites cellules • Neuroendocrine et non-neuroendocrine	HAUT GRADE

Tableau 2 : Types histologiques des carcinomes endométriaux selon OMS 2020 (18).

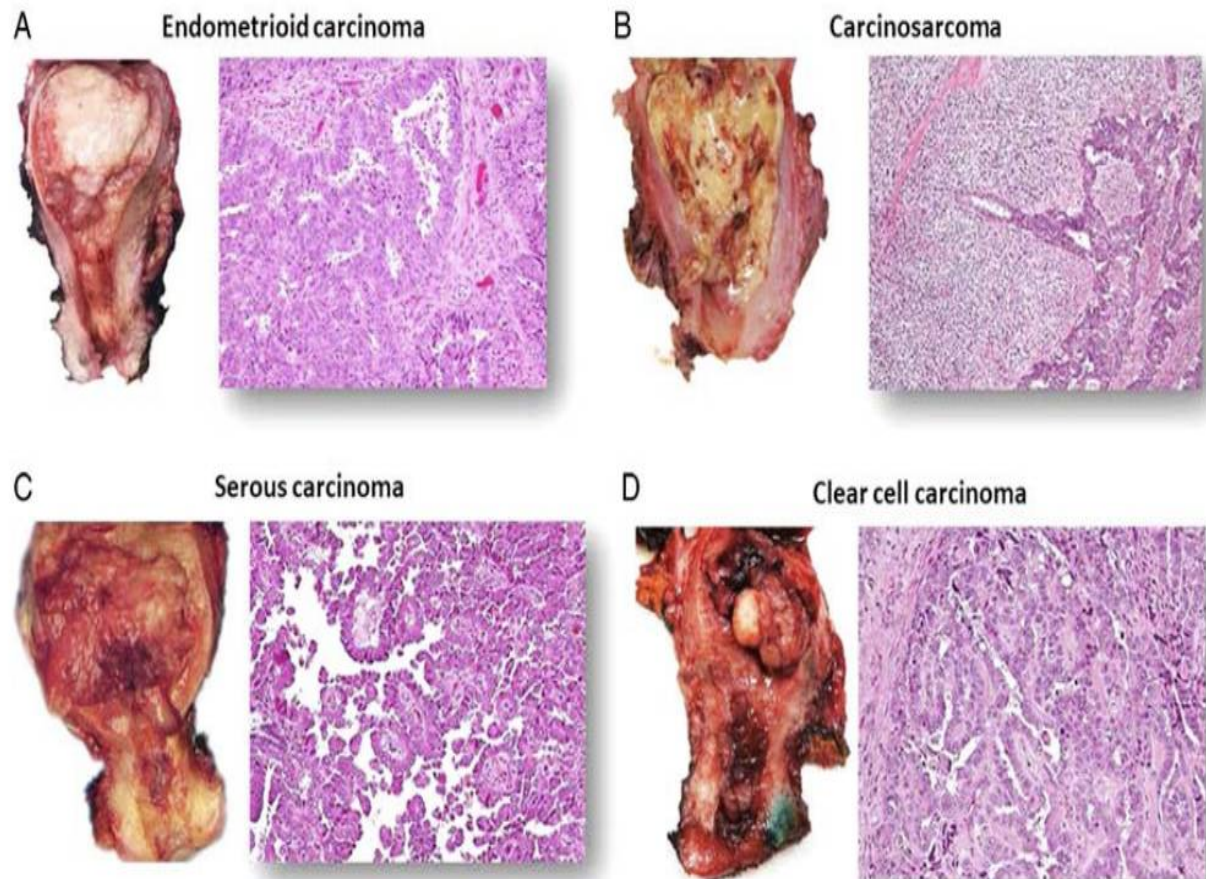


Figure 9 : Aspects macroscopiques et microscopiques (coloration H/E) (18)
de différents types histologiques de carcinome de l'endomètre.

(A) tumeur de type endométroïde généralement présente avec des noyaux allongés et un certain degré de structures glandulaires ou villoglandulaires. La différenciation glandulaire et le degré de composants cellulaires sont utilisés pour différencier les tumeurs endométroïdes de bas grade et de haut grade. (B) le carcinosarcome à un mélange de composants épithéliaux et mésenchymateux malins. (C) le carcinosarcome de type séreux est généralement caractérisé par une architecture papillaire à la fois histologiquement et grossièrement.

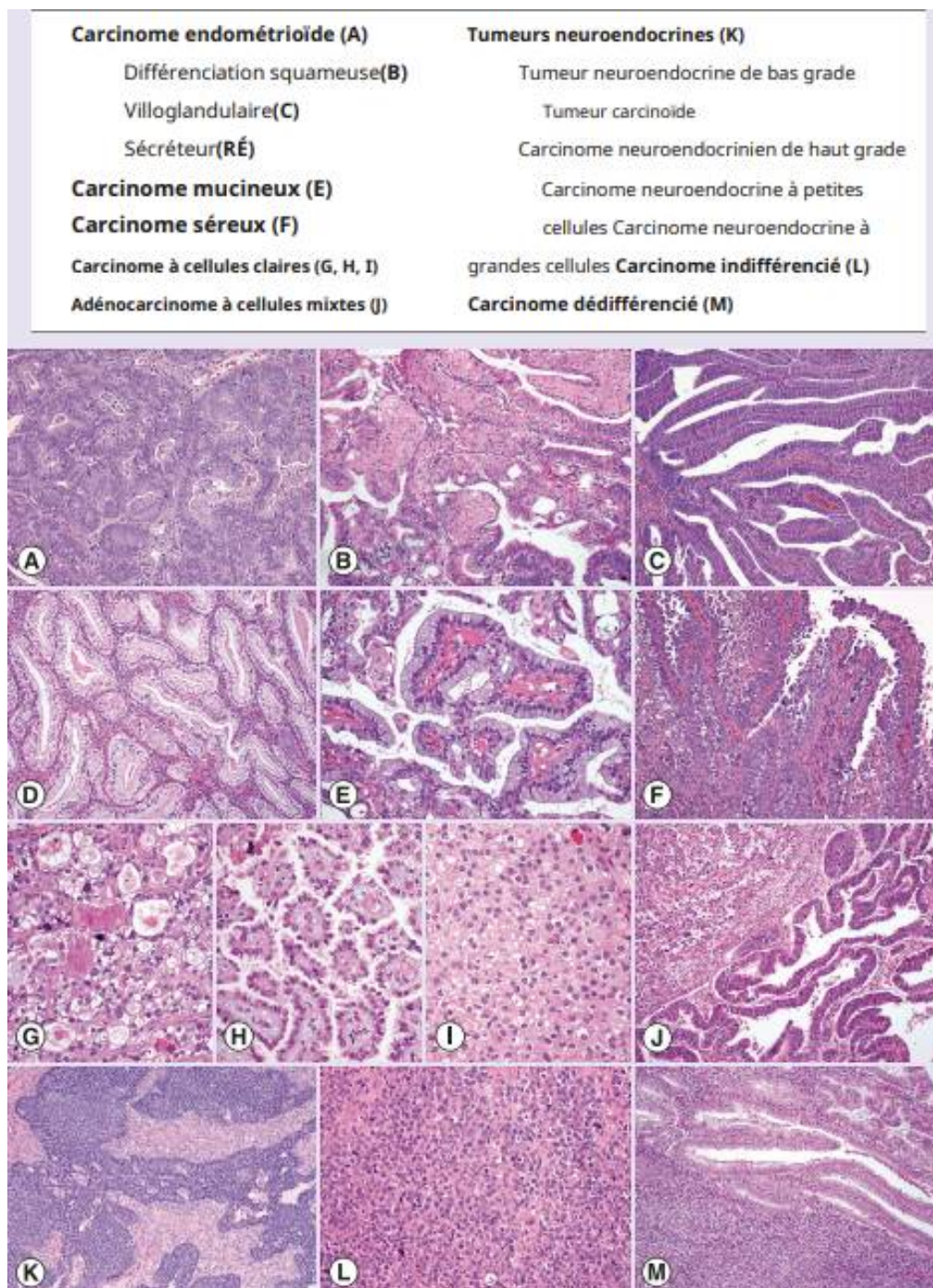


Figure 10 : Classification OMS des carcinomes de l'endomètre et caractéristiques histologiques correspondantes (18).

C- Grade histopathologique :

Alors que les carcinomes non endométrioides de type II ; (séreux, à cellules claires et carcinosarcome) sont considérés comme **des tumeurs de HAUT GRADE PAR DEFINITION** et que leur classement n'est pas nécessaire, le classement des carcinomes endométrioides de type I est significatif sur le plan pronostique. (18,46)

Ces tumeurs présentent un large éventail de morphologies, allant des carcinomes bien différenciés aux carcinomes peu différenciés.

Le système de classement histologique proposé par la **FEDERATION INTERNATIONALE DE GYNECOLOGIE ONCOLOGIE FIGO** est principalement basé sur des caractéristiques architecturales :

- **Les carcinomes qui sont inférieurs ou égaux à 5 % de solide sont de grade 1 (Fig.10A)**
- **ceux qui sont de 6 % à 50 % de solide sont de grade 2 (Fig. 10B).**
- **ceux qui sont supérieurs à 50 % de solide sont de grade 3 (Fig. 10C).**

N.B : La différenciation squameuse n'est pas acceptée comme preuve de la croissance d'une tumeur solide ; la croissance solide repose exclusivement sur les éléments non squameux (glandulaires).

Néanmoins, la présence de caractéristiques nucléaires de grade 3 (c'est-à-dire un **pléomorphisme nucléaire significatif, une chromatine grossière, des nucléoles agrandis**) dans les carcinomes de grade architectural 1 ou 2 **augmente leur grade de un. (Figure 11)**

Récemment, l'étude du TCGA sur le carcinome de l'endomètre a montré qu'un important **chevauchement des génotypes et des résultats** se produit entre **les carcinomes endométrioïdes de grade FIGO 3 et les carcinomes séreux**, qui partagent les mêmes degrés d'agressivité.

Comme le comportement du carcinome de l'endomètre endométrioïde de grade 3 étant similaire à celui des cancers non endométrioïdes de type II, **il peut être combiné à un carcinome non endométrioïde**, passant ainsi de **TROIS à DEUX catégories** de grade (en utilisant un système double au lieu d'un système à trois grades). (46)

⇒ Les carcinomes endométrioïdes de **grade 1 ou 2** doivent être considérés comme « **de bas grade** », tandis que les **carcinomes endométrioïdes de grade 3 ou non endométrioïdes (séreux, à cellules claires et carcinosarcomes)** doivent être considérés comme **"de haut grade"**. (figure 12)

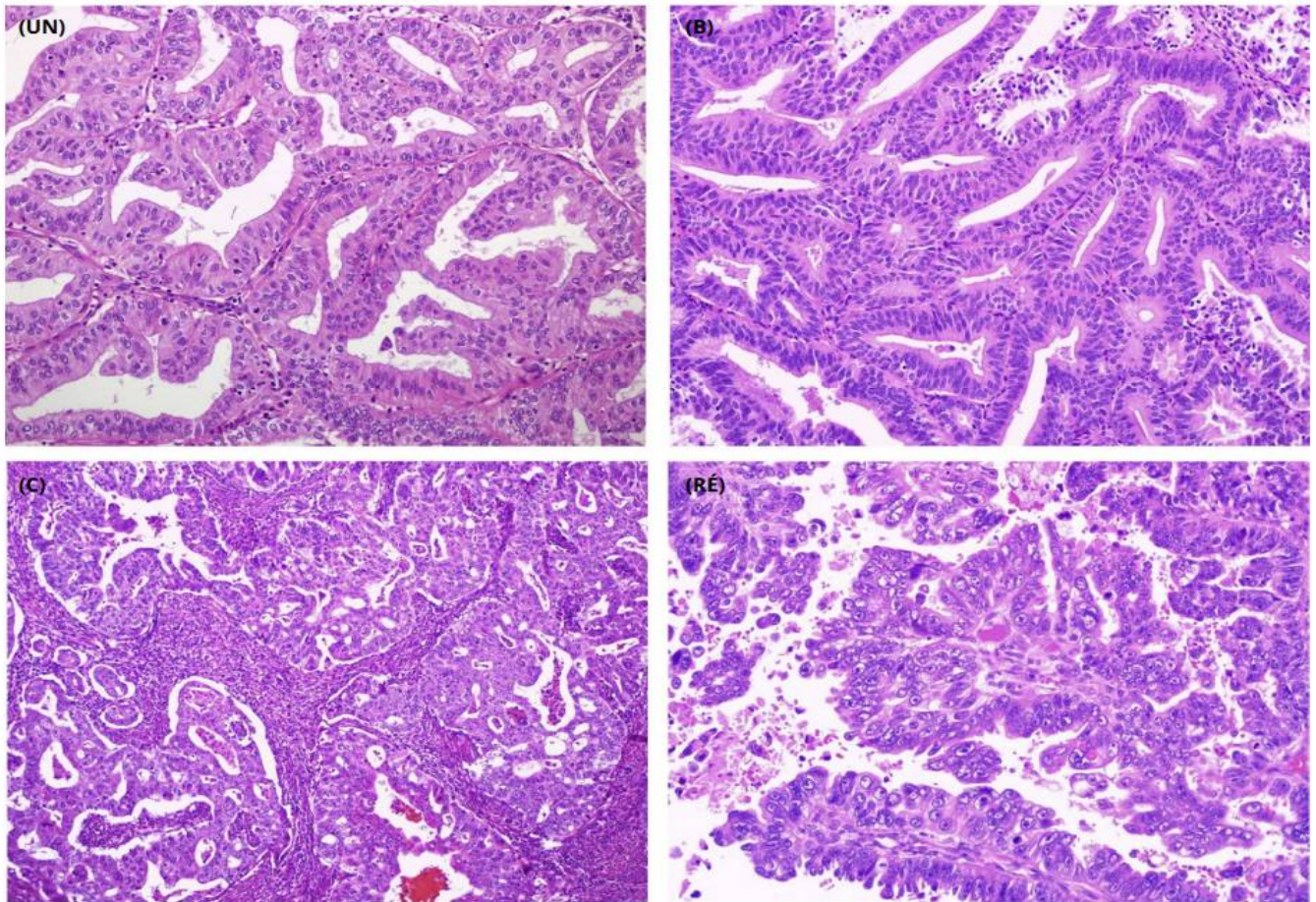


Figure 11 : Carcinome de l'endomètre type endométrioïde (figures A, B, C) (46).

A : Tumeur bien différenciée (grade 1 : bas grade) avec glandes confluentes

B : tumeur modérément différenciée (grade 2 : bas grade) avec des zones solides focales.

C : tumeur peu différenciée (grade 3 : haut grade) avec des zones solides et un aspect cribriforme

D : carcinome de l'endomètre type séreux ; tumeur papillaire peu différenciée (grade 3 : haut grade) avec atypie nucléaire sévère.

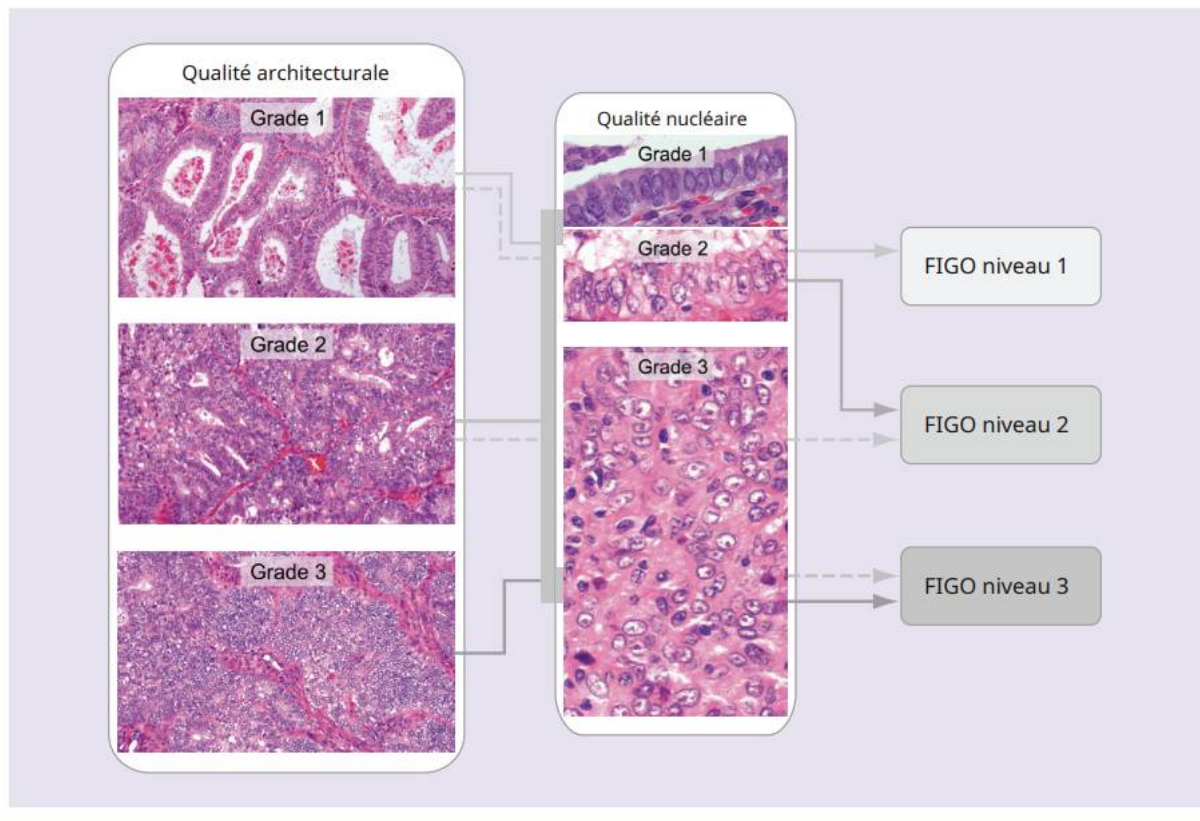


Figure 12 : Système de classification FIGO pour le carcinome endométroïde de l'endomètre. (46)

Le grade est basé sur le modèle architectural mais une atypie nucléaire étendue (grade nucléaire 3 dans plus de 50% de la tumeur) change un grade 1 en grade 2 et un grade 2 en un grade 3.

IV- DIAGNOSTIC :

A- Signes fonctionnels :

Le symptôme le plus courant, survenant chez 90 % des patientes, est les **METRORRAGIES POST MENAUPOSIQUES**.

NB : *Environ 10 % des femmes ménopausées présentant des saignements post-ménopausiques auront un cancer de l'endomètre lors d'une biopsie. De ce fait Tout saignement vaginal chez une femme ménopausée doit être évalué rapidement pour exclure une origine tumorale.*

Des méno-métrorragies peuvent survenir chez 20 à 30% des femmes pré-ménopausées.

Des signes moins évocateurs peuvent se présenter : il peut s'agir de pyorrhées, dyspareunie, douleurs abdomino-pelviennes...

B- Signes physiques :

1- L'examen au spéculum : **confirme l'origine intra cavitaire du saignement.**

Le saignement, souvent **de faible abondance**, est extériorisé par l'orifice cervical. **L'inspection du col** est un temps essentiel pour **éliminer un diagnostic différentiel** (cancer du col utérin, hémorragies génitales basses) et **mettre en évidence une atteinte cervicale d'un cancer de l'endomètre**.

2- Le toucher vaginal :

Il permet d'apprécier la taille (classiquement gros, globuleux et de consistance molle dans le cancer de l'endomètre ou au contraire petit et atrophique) et la mobilité de l'utérus (Il est capital de s'assurer si l'utérus est mobile ou qu'il est au contraire retenu par l'induration ou la rétraction suspecte des paramètres.)

NB : *Chez la femme non ménopausée, les données de l'examen clinique sont difficiles à interpréter, généralement masquées par des lésions souvent associées à cette tranche d'âge (fibromes, adénomyose, endométriose).*

3- Le toucher rectal :

Le toucher rectal associé au toucher vaginal est essentiel pour rechercher un envahissement rectal ; comblement du cul de sac de douglas ou des culs de sac latéraux ; ou une atteinte paramétriale.

C- Echographie Trans-Vaginale (Tvus) :

Une échographie Trans vaginale est réalisée avec une sonde à haute fréquence et un petit champ de vision, permettant **une bonne évaluation locale** pour **évaluer l'épaisseur de l'endomètre et toute extension de l'anomalie au col de l'utérus.**

L'endomètre doit apparaître **mince, homogène et échogène** bien qu'il y ait quelques controverses concernant l'épaisseur de l'endomètre avec la ménopause.

En effet la plupart des auteurs considèrent **5 mm** comme **la limite supérieure de la normalité** de l'épaisseur de l'endomètre chez les femmes ménopausées avec **une sensibilité de 96,2 % (IC à 95 % 92,3–98,1 %) et une spécificité de 51,1 % (IC à 95 % 42,3–60,7 %)** justifiant une évaluation plus

approfondie qui peut être effectuée avec un prélèvement endométrial.

Une épaisseur de l'endomètre < 5 mm ne nécessite pas d'évaluation supplémentaire. (19, 20,21)

➔ **Valeur prédictive négative supérieure à 99 %.**

D'autres caractéristiques d'imagerie échographique suggérant un carcinome de l'endomètre comprennent :

- 1. Une hétérogénéité/ épaissement focal de la paroi endométriale.**
- 2. Des marges endométriales irrégulières.**
- 3. Une masse polypoïde / collection liquidienne dans la cavité endométriale.**
- 4. Une invasion franche du myomètre.**
- 5. Une atteinte du stroma cervical.**

La TVUS peut être également utilisée pour diagnostiquer *une maladie métastatique des ovaires avec une sensibilité et une spécificité 84 à 91 % et 94 à 100 %.* (22)

La British Gynecological Cancer Society (BGCS) recommande la TVS comme investigation de première ligne pour le PMB, suivie d'une biopsie de l'endomètre, avec ou sans hystéroscopie, si l'endomètre est épaissi (22) (Figure 13).

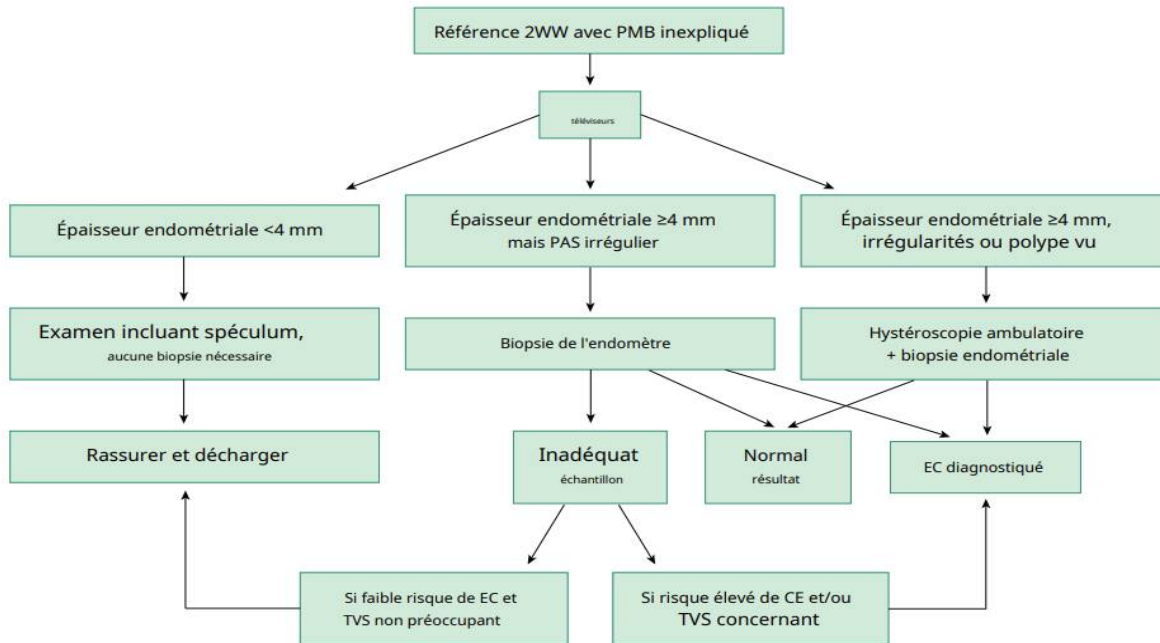


Figure 13 : Voie diagnostique pour les femmes présentant des métrorragies postménopausiques. (22)

2WW = attente de deux semaines ; CE = cancer de l'endomètre ; PMB = saignement post-ménopausique ; TVS = échographie transvaginale.

❖ LIMITES DE L'ECHOGRAPHIE TRANSVAGINALE :

Bien que l'échographie Trans-vaginale soit excellente pour déterminer l'épaississement de l'endomètre, L'épaisseur de l'endomètre est d'une utilité limitée comme test de triage chez les femmes **préménopausées**, chez qui l'épaisseur de l'endomètre fluctue naturellement au cours du cycle menstruel.

Il est également techniquement difficile de mesurer avec précision l'épaisseur de l'endomètre lorsque **la cavité utérine est déformée par les polypes ou fibromes** et lorsque **l'habitus corporel compromet la validité du test (par exemple, chez les femmes ayant un IMC élevé).**

D- Échantillonnage diagnostique préopératoire de l'endomètre

Les informations anatomopathologiques préopératoires sont cruciales pour établir le plan chirurgical.

Le rapport de pathologie du prélèvement endométrial doit indiquer au moins **le type de tumeur et le grade de la lésion**.

Dans l'ensemble, il n'y a qu'un accord modéré sur le grade de la tumeur entre le prélèvement préopératoire de l'endomètre et le diagnostic final

Il existe plusieurs méthodes d'échantillonnage de l'endomètre pour l'évaluation diagnostique des femmes suspectes de cancer de l'endomètre.

1- La biopsie de l'endomètre :

Il s'agit d'une technique simple rapide et facile à réaliser en ambulatoire, indiquée chez toute femme avec hémorragie post ménopausique chez qui une TVS a montré un endomètre épaissi.

De nombreux dispositifs d'aspiration, de brosse et de canulation sont disponibles permettant un échantillonnage ambulatoire ; **L'aspirateur Pipelle (Pipelle de Cornier)** est le dispositif d'échantillonnage le plus couramment utilisé, avec une sensibilité de 90 à 100 % pour la détection du cancer de l'endomètre lorsqu'un échantillon adéquat est obtenu. **(23,24)**

La stratégie thérapeutique définitive doit être adaptée en fonction des informations fournies avant l'intervention, basée sur des échantillons de biopsie de l'endomètre en tenant compte :

Limites de la biopsie :

L'impossibilité d'obtenir des échantillons adéquats pour l'examen histologique est l'un des principaux problèmes associés à la biopsie de l'endomètre. (25)

L'échec du prélèvement de l'endomètre est généralement lié au fait que :

- ✦ Il s'agit d'un **examen à l'aveugle**, dans la cavité utérine, ce qui expose au risque de tomber sur un échantillon non concluant (31 %).
- ✦ La biopsie aspirative à la pipelle de Cornier® **nécessite une bonne perméabilité du col**, ce qui n'est pas toujours le cas chez les **patientes ménopausées ou chez les femmes nullipares ayant des sténoses cervicales fréquentes**.
- ✦ C'est une procédure **relativement invasive**, et ne réussit pas du fait de la douleur.
- ✦ La proportion de la surface totale de l'endomètre échantillonnée est d'environ 4 à 12% de la muqueuse de l'endomètre ; **risque élevé de sous-estimer l'évaluation des lésions focales**.
- ✦ **La variation de la quantité et de la qualité de l'échantillon de biopsie** qui peut ne comprendre que quelques fragments tumoraux microscopiques et/ou un matériel hémorragique abondant entravant ainsi le diagnostic.
- ✦ La possibilité d'obtenir un échantillon adéquat pourrait être influencée par l'épaisseur de l'endomètre. Selon des rapports d'études antérieurs, si l'épaisseur de **l'endomètre est < 5 mm, seulement 27 % des échantillons seront adéquats pour l'analyse histologique**.

- ✦ La difficulté de distinction entre **l'hyperplasie atypique et le cancer de l'endomètre** ce qui implique l'expérience professionnelle des enquêteurs.

NB : *Chez les femmes dont le résultat pathologique a échoué ; est insuffisant ou bénin après une biopsie de l'endomètre à l'aveugle, le contexte clinique peut dicter une évaluation plus approfondie à l'aide d'une biopsie guidée par hystéroscopie en cabinet ou même hystéroscopie résection endométriale ou dilatation et curetage.*

2- L'hystéroscopie :

Est une visualisation directe de la cavité utérine à l'aide d'un endoscope fin qui permet une évaluation **diagnostique** (L'appréciation de l'étendue en surface de la lésion, et de l'extension vers le col, la réalisation des biopsies à la pince ou par électro-résection sous contrôle visuel hystéroscopique.) **et thérapeutique** (telles que la polypectomie.)(26) (figure 14,15)

L'hystéroscopie est indiquée pour :

- ✦ Les femmes présentant un endomètre épaissi et irrégulier ou d'autres caractéristiques préoccupantes à l'échographie.
- ✦ Celles qui ont des saignements récurrents ou prolongés.
- ✦ Ou lorsque l'échantillonnage aléatoire de l'endomètre n'a pas été diagnostique ;

En effet l'hystéroscopie a révélé **une (pré)malignité de l'endomètre chez 6 % des femmes qui avait été manquée par un échantillonnage aléatoire de l'endomètre (biopsie ou curetage à l'aveugle.)**

En raison de **la visualisation directe** et ciblée et du **grossissement élevé**. Les auteurs considèrent que l'hystéroscopie est une méthode fiable pour évaluer les femmes atteintes de métrorragies post ménopausiques, avec une sensibilité de (86,4%) et spécificité de (90%) pour la détection du cancer de l'endomètre. (27,28)

Cependant **le rôle pronostique des cellules qui sont rincées pendant l'hystéroscopie reste incertain.**

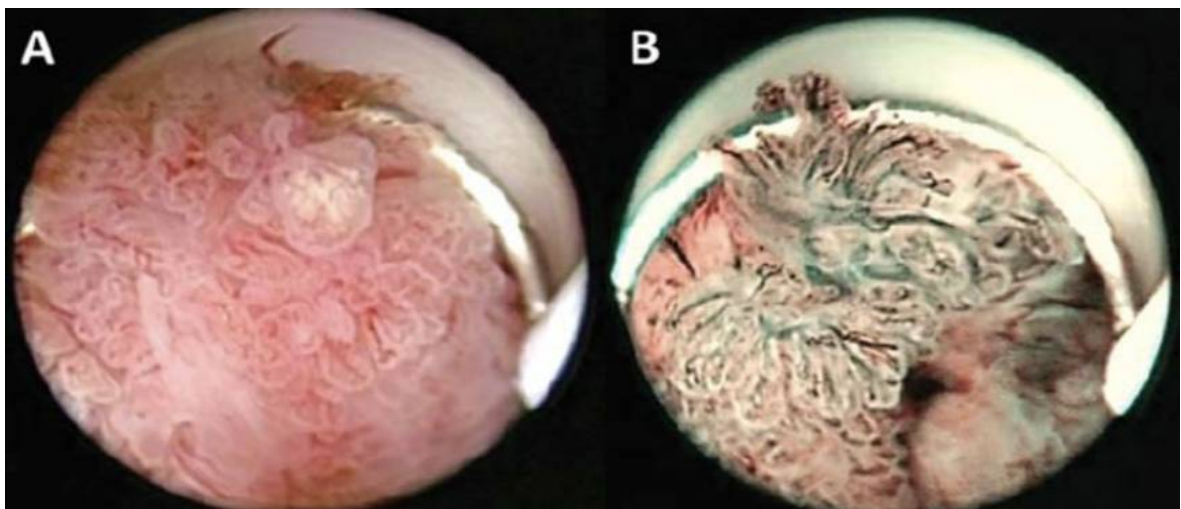


Figure 14 : Image hystéroscopique d'une lésion papillaire du fond utérin. (26)

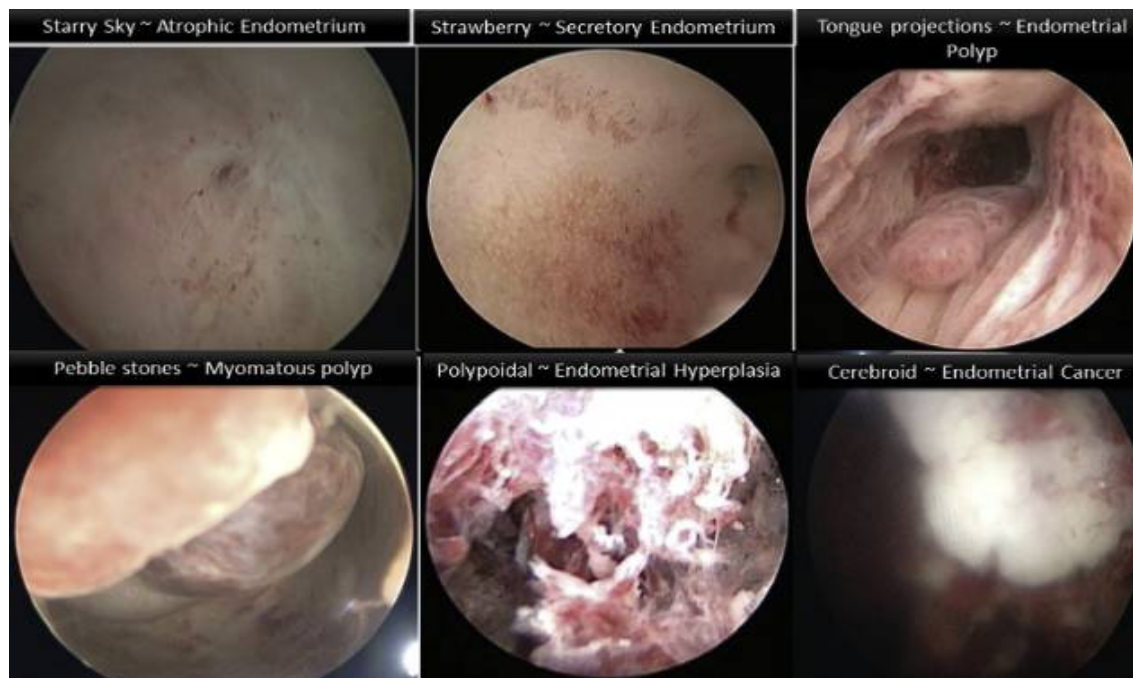


Figure 15 : Divers aspects hystérosopiques observés sur l’hystérocopie (27).

Grace à l’hystérocopie on peut identifier différents aspects de formations endométriales qui peuvent être utilisés pour prédire six pathologies endométriales. Ceux-ci inclus :

Ciel étoilé : endomètre atrophique, ii) fraise : endomètre sécrétoire, iii) projections en forme de langue : polypes endométriaux, iv) cailloux : polypes myomateux, v) modèle polypoïde : hyperplasie endométriale (simple), et vi) modèle cérébreux : carcinome endométrial.

3- Dilatation curetage biopsique :

Il y'a des années la dilatation curetage biopsique était la prise en charge traditionnelle des saignements utérins anormaux, dans les hôpitaux et sous anesthésie générale. (45)

Cependant, plusieurs chercheurs ont constaté que cette investigations était associée à une sous-estimation de la maladie lié au fait qu'elle soit **une procédure à l'aveugle** qui risquait de manquer 50 à 85% de la pathologie intra cavitaire focale, associé à cela **la nécessité d'une hospitalisation et les risques de perforation et d'hémorragie** ont rendu le curetage impopulaire surpassé par les biopsies guidées par hystéroscopie pour obtenir des échantillons endométriaux adéquats pour l'examen histologique des lésions utérines.

Ainsi, actuellement, la stratégie standard d'investigation des metrorragies anormales est l'échographie pelvienne avec une biopsie de l'endomètre en cas d'augmentation de l'épaisseur de l'endomètre et une hystéroscopie lorsque le diagnostic est incertain.

V- BILAN D'EXTENSION :

A- Imagerie par résonance magnétique IRM

L'examen principal pour la stadification préchirurgicale du cancer de l'endomètre :

L'IRM préopératoire a récemment été incluse comme l'outil principal de la stadification préopératoire chez les patientes atteintes de Cancer de l'endomètre permettant **la planification chirurgicale la plus adéquate. (29)**

Il est donc primordial que l'interprétation radiologique soit la plus précise possible.

Pour cela des connaissances essentielles concernant le protocole d'IRM approprié et les différents aspects liées à la pathologie de l'endomètre s'imposent.

1- Recommandations :

En raison de sa capacité multi planaire et de son excellente résolution de contraste, l'IRM pelvienne préopératoire contribue à une stadification précise, permettant de planifier l'échelle de la chirurgie. (30,31)

Il est largement reconnu que l'IRM est la meilleure technique d'imagerie pour l'évaluation préopératoire de la profondeur d'invasion myométriale et cervicale, et des métastases ganglionnaires qui sont en corrélation avec le stade de la tumeur. (Tableau 3)

Société, Année	Recommandation IRM	Niveau/force de la recommandation OU Critères de pertinence
RAC, 2014	Stade initial ou prétraitement : évaluation de l'extension tumorale locale pour tous les grades Évaluation des ganglions lymphatiques et des métastases à distance - tumeur de bas grade (type I, grade 1-2) - tumeur de haut grade (type I, grade trois et type II) Surveillance pour les patients asymptomatiques à risque faible, intermédiaire et élevé Évaluation post-thérapeutique des récurrences cliniquement suspectées	Habituellement approprié Peut être approprié Habituellement approprié Généralement pas approprié Habituellement approprié
ESMO, 2016	Imagerie de bilan préopératoire en option - Faible risque (type I, Grade 1-2) 4.3 Au stade clinique I, Grade 1 et 2 : Au moins un des trois outils suivants doit être utilisé pour évaluer l'envahissement myométrial si la LND est envisagée : Échographie experte et/ou IRM et/ou examen anatomopathologique peropératoire - Risque intermédiaire-élevé et élevé (type I Grade 3 ; type II) D'autres méthodes d'imagerie (scanner thoracique, abdominal et pelvien, IRM, TEP ou échographie) doivent être envisagées pour évaluer une maladie ovarienne, ganglionnaire, péritonéale ou métastatique Traitement de préservation de la fertilité 2.4 Une IRM pelvienne doit être réalisée pour exclure une invasion manifeste du myomètre et une atteinte annexielle. L'échographie experte peut être considérée comme une alternative	TVA CVI IIIB
ESUR, 2019	L'IRM est recommandée pour stadifier le cancer de l'endomètre - Type I, Grade 1-2 Sélectionner les patients atteints d'une maladie de stade IA qui présentent un faible risque de métastases ganglionnaires et qui ne bénéficieraient pas d'une lymphadénectomie - Type I, Grade 3 ET Type II Évaluer la présence de propagation extra-utérine pour faciliter la planification du traitement L'IRM est recommandée pour faciliter la sélection des patients avant une prise en charge préservant la fertilité	NR ** NR**
NCCN, 2020	Bilan initial - Traitement non épargnant la fertilité - pour établir l'origine de la tumeur (endocervicale versus endométriale) ET pour évaluer l'étendue locale de la maladie - Type I - uniquement en cas d'atteinte cervicale suspectée ou grave (histologie endométrioïde) OU de maladie extra-utérine suspectée - Type II - à toutes les patientes pour évaluer l'étendue locale de la maladie ET si une maladie extra-utérine est présente - Traitement de préservation de la fertilité - pour exclure la myoinvasion ET évaluer l'étendue locale de la maladie Suivi/Surveillance - Traitement de préservation de la fertilité - répéter l'IRM pelvienne pour les patientes atteintes d'un carcinome de l'endomètre persistant après 6 mois d'échec du traitement médical Suspicion de récurrence/Métastases - TEP/TDM corps entier et/ou IRM abdominale/pelvienne	IIA IIA IIA
ESGO/ESTRO/ESP, 2020	Le bilan préopératoire obligatoire comprend - expert échographie transvaginale ou transrectale ou IRM pelvienne En fonction du risque clinique et pathologique, modalités d'imagerie supplémentaires pour évaluer les sites ovariens, ganglionnaires, péritonéaux et autres de la maladie métastatique - scanner thoracique, abdominal et pelvien, IRM, PET scan ou échographie Candidats épargnant la fertilité - IRM pelvienne pour évaluer l'extension de la maladie	IV C IV C IIIB

ACR, Collège américain des radiologistes ; ESGO/ ESTRO/ESP, Société européenne d'oncologie gynécologique/Société européenne de radiothérapie et d'oncologie/ Société européenne de pathologie ; ESMO, société européenne d'oncologie médicale ; ESUR, Société européenne de radiologie urogénitale ; LND, dissection des ganglions lymphatiques ; NCCN, réseau national complet sur le cancer ; NR, non rapporté.

une#Recommandations basées sur > 80 % d'accord entre les experts.

Tableau 3 : Recommandations de l'IRM dans le cancer de l'endomètre. (30, 31,32)

2- Protocoles :

La préparation de la patiente est primordiale pour améliorer la qualité de l'image.

En effet avant l'examen IRM, les patientes sont invitées à jeûner pendant 4 à 6 h et un agent antipéristaltique (20 mg de scopolamine-N-butylbromure im/iv ou 1 mg de glucagon iv) est recommandé, sauf contre-indication, pour réduire le mouvement artefacts du péristaltisme intestinal et des contractions utérines.

La performance diagnostique de l'IRM, en termes d'obtention d'une imagerie optimale et d'évitement des écueils, dépend de **l'utilisation de séquences appropriées**, en utilisant les **plans d'imagerie corrects** et en obtenant **le contraste et la résolution spatiale les plus élevés**.

Le protocole de base comprend ainsi :

a- L'imagerie en pondération T2(T2WI) :

Basée sur des acquisitions T2-w dans trois plans orthogonaux de haute résolution orientés vers la cavité utérine (**sagittal, axial oblique et coronal oblique**), avec des séquences complémentaires orientées selon le grand axe du canal endocervical. (35,36)

Cette séquence réalisée **sans suppression de graisse (FS)** en raison du contraste inhérent entre l'intensité du signal (SI) de l'utérus et la graisse environnante est considérée comme étant le pilier de l'IRM pelvienne et est fondamentale pour délimiter l'anatomie de l'utérus et sa relation avec les organes adjacents et évaluer :

- ➔ l'invasion myométriale, en distinguant le signal d'intensité intermédiaire de la tumeur contre la zone jonctionnelle hypo intense.
- ➔ les adénopathies pelviennes et para-aortiques, l'hydronéphrose et les métastases osseuses sur des coupes axiale/coronales T2WI ou pondérée en T1 (T1WI) allant du hile rénal à l'os pubien.

b- L'imagerie pondérée en diffusion DWI :

L'imagerie pondérée en diffusion (DWI) permet d'évaluer la densité cellulaire d'un tissu, grâce à **la mobilité microscopique de l'eau**, classiquement appelée **mouvement brownien**, dans **l'espace intra- et extracellulaire**, qui peut être quantifié **par le coefficient de diffusion apparent (ADC)**. (35,36)

→ Un minimum de deux valeurs b avec une valeur b élevée optimale de 800 à 1000 s/mm² est recommandé.

Le DWI améliore d'une part **la détection et la caractérisation des tumeurs utérines** et d'autre part **la visualisation des petits implants dans la carcinose péritonéale**.

Cette séquence est particulièrement utile chez **les patientes qui ne peuvent pas recevoir d'injection intraveineuse d'agents de contraste à base de gadolinium** ou qui ont **des tumeurs iso-intenses ou hyper-intenses au myomètre sur des images à contraste amélioré**.

Elle se caractérise également par sa sensibilité aux tumeurs qui présentent une **restriction de diffusion** par rapport au myomètre normal et au tissu endométrial en raison de leurs **cellularités accrues**.

L'acquisition de T2WI et DWI sur le même plan permet la fusion d'images et optimise l'anatomie pelvienne. (37)

c- Les séquences dynamiques à contraste amélioré (DCE)

Obtenues à l'aide d'une séquence T1WI 3D FS gradient-écho (GRE), après administration intraveineuse de 0,1 mmol/kg de gadolinium à un débit de 2 à 3 ml/s. (38)

Les images sont traditionnellement acquises dans le plan axial oblique perpendiculaire au corps de l'utérus.

Le balayage est effectué **avant** l'injection de produit de contraste puis **pendant plusieurs phases de rehaussement, à 30, 60, 90, 120 et 150 s après l'injection.**

L'invasion du myomètre est mieux représentée pendant la phase d'équilibre (2 min 30 s après l'injection). Il est également optimal d'effectuer une séquence retardée acquise sur le plan axial oblique, environ 4 min après l'injection) pour la détection de l'invasion du stroma cervical (CSI).

Une combinaison de L'imagerie pondérée en T2 (T2WI) et l'imagerie dynamique à contraste amélioré (DCE-MRI) ont été acceptées comme la meilleure approche pour la stadification locale du cancer de l'endomètre.

En général :

⇒ Chez les patientes atteintes d'un **adénocarcinome endométriöide de grade 1 ou 2**, l'IRM-DWI et l'IRM-DCE dans le plan axial oblique permettent d'évaluer **l'Invasion du myomètre et l'invasion du stroma cervical (CSI)**, jouant un rôle fondamental pour **déterminer le risque de récidence et la nécessité consécutive d'une lymphadectomie ou traitement adjuvant.**

⇒ Chez les patientes atteintes d'un **adénocarcinome endométriöide de grade 3 et d'histologies non endométriöides**, l'évaluation de l'invasion myométriale ou l'invasion du stroma cervical (CSI) joue un rôle moins important.

Tandis que **la détection de la maladie extra-utérine** est essentielle pour la planification du traitement.

Par conséquent, une **DWI axiale du hile rénal à la symphyse pubienne est recommandée.**

3- Corrélation radio-pathologique :

a- Evaluation de l'invasion du myomètre : stade IA/IB FIGO

L'IRM est la meilleure méthode pour évaluer la profondeur de l'invasion du myomètre avec une précision de 83 à 92 %. (43) (figure 16)

L'invasion du myomètre se présente comme une **interface irrégulière et/ou une perte de l'interface normale de l'endomètre et du myomètre**

La profondeur de l'invasion du myomètre est mieux mesurée sur les **images obliques axiales acquises perpendiculairement à la cavité endométriale.** (29,39)

- **L'invasion tumorale de < 50 % de l'épaisseur du myomètre** indique une **tumeur stade IA.**
- Tandis que **l'invasion de ≥ 50 % de l'épaisseur du myomètre** indique une **tumeur stade IB. (figure 17)**

L'utilisation d'images IRM dynamiques à contraste amélioré améliore la délimitation de la frontière tumorale et aide à évaluer la profondeur d'invasion affectée dans le myomètre, puisque le contraste du tissu endométrial est moins amélioré que le myomètre.

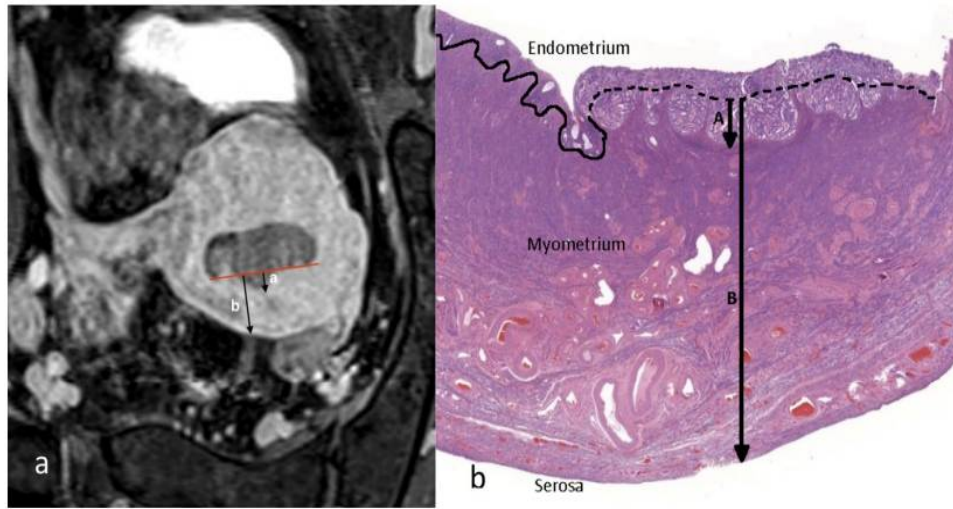


Figure 16 : Mesure (radiologique a et pathologique b, grossissement×0,4) de la profondeur de l'invasion du myomètre.(29)

(a) montre la mesure radiologique de la profondeur d'envahissement. La ligne rouge est une ligne imaginaire estimant la jonction endomètre/myomètre. La mesure (flèche a) montre la profondeur de la tumeur dans le myomètre au-delà de la jonction.

La mesure (flèche b) montre l'épaisseur totale globale du myomètre. La jonction endomètre/myomètre peut être irrégulière normalement ou due à une distortion par la tumeur.

La mesure sur l'histologie est effectuée sur une vue de faible grossissement avec une myoinvasion déterminée lorsque la cellule tumorale est intercalée avec des myocytes. La ligne pleine délimite l'endomètre normal du myomètre.

La ligne pointillée délimite la jonction endomètre/myomètre estimée au site de la tumeur.

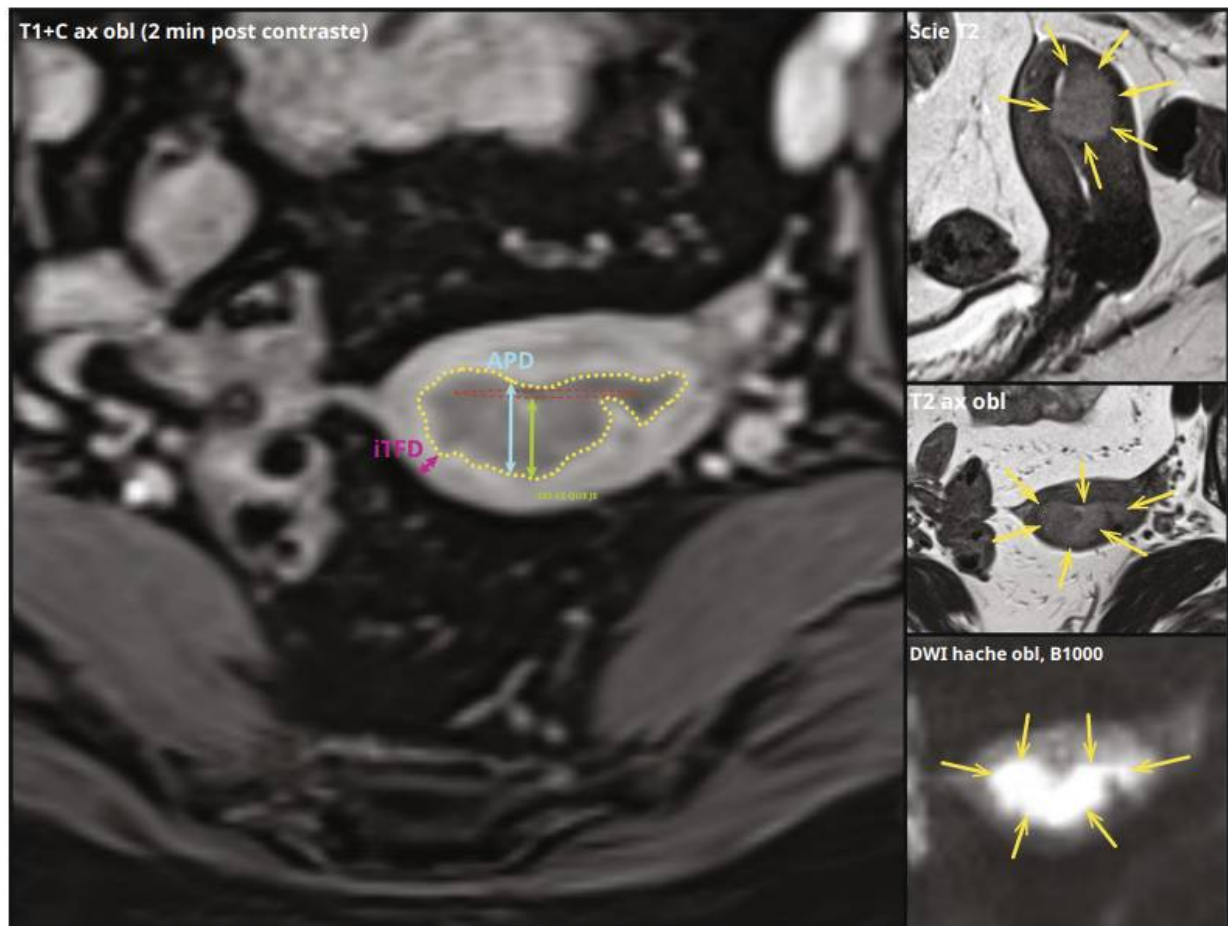


Figure 17 : Envahissement de l'endomètre définissant le stade IB.(39)

IRM pelvienne T2, stade FIGO 1B (≥ 50 % d'envahissement du myomètre).

La tumeur a été classée par IRM en IDM (≥ 50 %), diamètre maximal de la tumeur antéropostérieure (APD) 17 mm, profondeur maximale de l'invasion du myomètre (DOI) 7 mm et distance sans tumeur à la séreuse (iTFD) 5 mm. Les différentes mesures IRM sont marquées sur une coupe axiale oblique pondérée en T1 avec injection de contraste, 2 min après l'injection de produit de contraste. Les mesures sont étayées par des images sagittales et axiales obliques pondérées en T2 (T2 sag et T2 ax obl) et une image axiale oblique pondérée en diffusion B-1000 illustrant une diffusion restreinte dans la tumeur. La tumeur est marquée par des flèches jaunes et une ligne pointillée jaune. Ligne ovale rouge = revêtement présumé de la cavité utérine, flèches vertes = DOI, flèches roses = iTFD et flèches bleues = APD.

b- Invasion du stroma cervical : stade II FIGO

La présence d'une invasion du stroma cervical mais sans extension au-delà de l'utérus est un facteur important qui définit la maladie de stade II.

La sensibilité de l'IRM est faible (respectivement 37,5 % et 50 %) pour prédire l'extension extra-utérine et l'envahissement cervical mais la spécificité est excellente (respectivement 92 % et 100 %). (43)

Les images pondérées T2WI et IRM dynamiques à contraste amélioré sont utiles dans l'évaluation de l'envahissement du stroma cervical avec une précision diagnostique d'environ 90 %. (40)

- ➔ L'invasion du stroma cervical (CSI) est mieux évaluée en évaluant à la fois les plans obliques sagittal et axial qui sont acquis parallèlement et perpendiculairement à l'axe long du col de l'utérus, respectivement.

L'invasion du stroma cervical est diagnostiquée :

- ➔ lorsqu'une tumeur à **intensité de signal intermédiaire** perturbe le stroma cervical fibreux (CS) à **faible intensité de signal** sur T2WI.
- ➔ Sur les séquences DCE, l'invasion du stroma cervical est indiquée lorsque le **rehaussement normal du Stroma cervical** est perturbé par une **tumeur hyporéhaussante**, mieux visible sur les images en phase retardée (4 à 5 min). (40)
- ➔ Sur la séquence DWI, l'invasion du stroma cervical est suspectée lorsqu'une tumeur a une intensité de signal **élevée dans la séquence DWI** et **faible sur la carte du coefficient de diffusion apparent (ADC)**, perturbe le stroma cervical qui est de **faible intensité de signal**. (figure 18)

- ➔ Si les images en phase retardée montrent une protrusion tumorale et un rehaussement normal de la muqueuse cervicale, une invasion stromale peut être exclue.

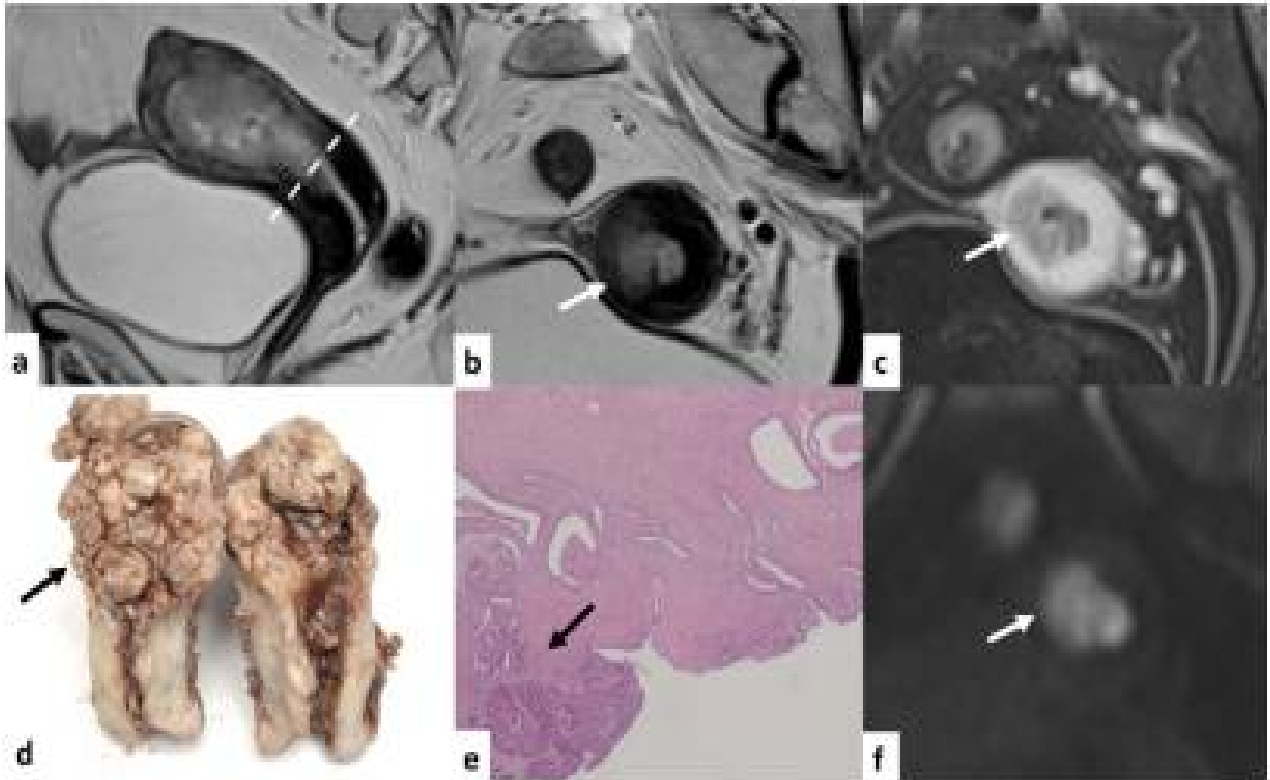


Figure 18 : IRM chez une femme de 66 ans présentant des métrorragies post-ménopausiques (40).

a) AuT2WI il existe une tumeur de l'endomètre de SI intermédiaire qui interrompt le Signal bas du stroma cervical (b, flèche). Sur DCE (c), le rehaussement normal du stroma cervical est perturbé par la tumeur hyporehaussante (flèche) dont la diffusion est restreinte sur DWI (f, flèche). L'examen macroscopique de la pièce opératoire montre la tumeur solide (d, flèche). La pathologie a révélé un adénocarcinome endométrioïde impliquant le stroma cervical (e), compatible avec le stade II de la FIGO. DCE, contraste dynamique amélioré ; DWI, imagerie pondérée en diffusion ; SI, intensité du signal.

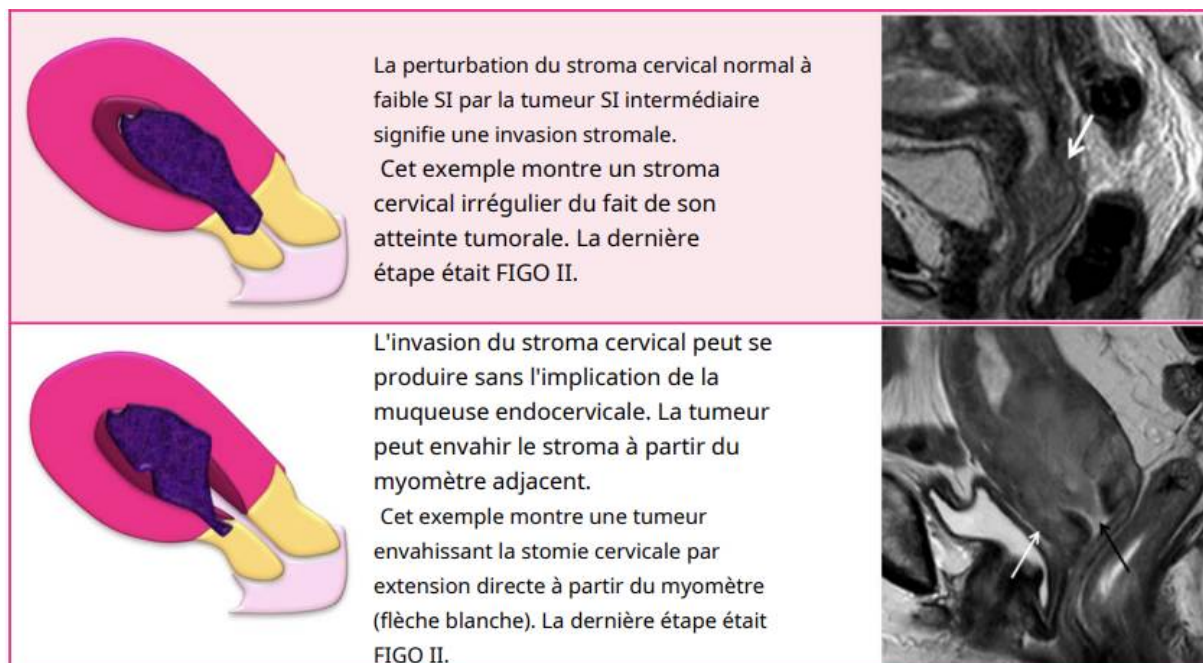


Figure 19 : corrélation radio-pathologique de cancer de l'Endomètre stade II FIGO (extension au col).

c- L'extension ganglionnaire :

Dans l'étude prospective de Goel, l'IRM avait une bonne sensibilité (88,64%), une spécificité modérée (66,67%), pour prédire l'**extension ganglionnaire**, la précision globale était de 86%.

Le stade IIIC indique une atteinte ganglionnaire et se subdivise en atteinte ganglionnaire pelvienne (stade IIIC1) et para-aortique (stade IIIC2) avec ou sans nœuds pelviens (figure26). (40, 41, 42,43)

N.B L'IRM a une faible sensibilité pour la détection des métastases ganglionnaires, L'évaluation est largement basée sur des critères de taille où un diamètre du petit axe supérieur à **8 mm** dans **les ganglions pelviens** et à **10 mm** dans **les ganglions para-aortiques** est prise pour indiquer une atteinte tumorale.

Ainsi que d'autres caractéristiques morphologiques telles que :

- ✓ **La forme ronde.**
- ✓ **Les marges spiculées.**
- ✓ **Le SI hétérogène.**
- ✓ **Le SI similaire à celui de la tumeur primitive.**
- ✓ **Ou la présence d'une nécrose.**

Peuvent être utilisées pour suggérer l'implication dans des ganglions les plus petits.

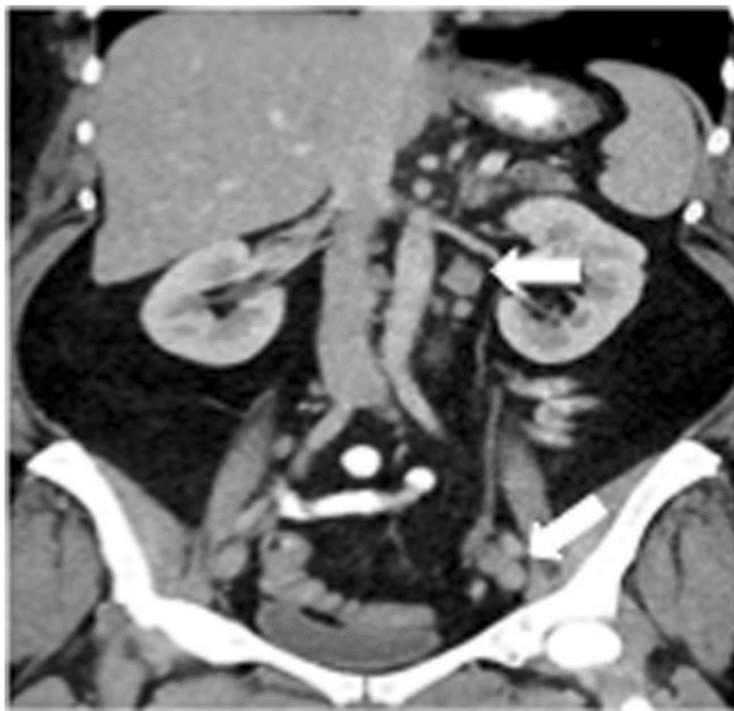


Figure 20 : Femme de 44 ans atteinte d'un adénocarcinome endométrioïde évolutif de l'endomètre Stade FIGO IIIC. (42)

Envahissement des ganglions pelviens (IIIC1) et/ou para-aortiques (IIIC2). Le scanner postopératoire montre de nouvelles adénopathies para-aortiques et pelviennes (flèches). Le séquençage de nouvelle génération a démontré le statut MSI-H.

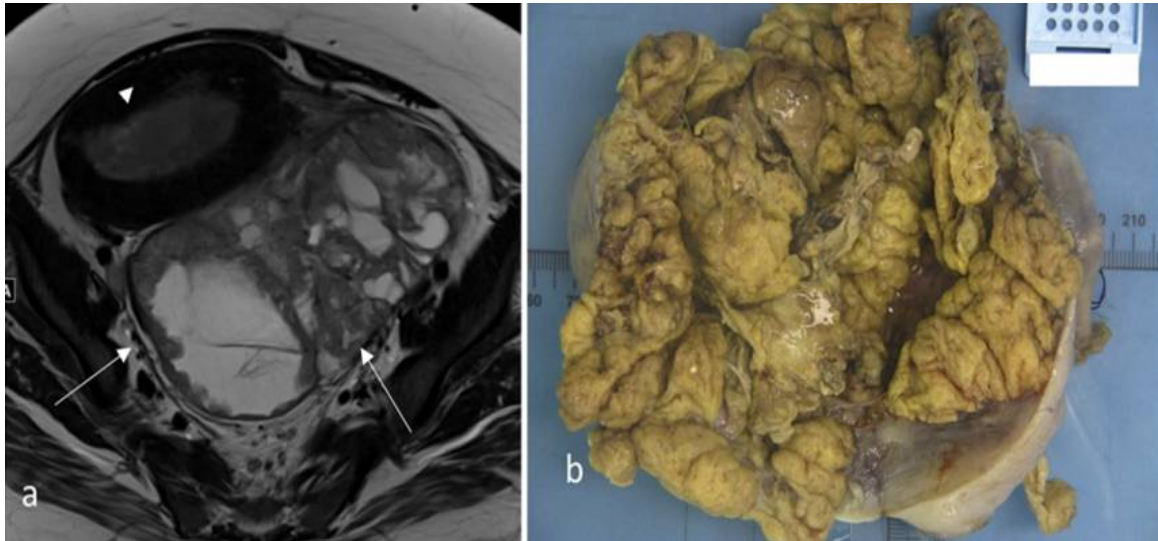


Figure 21 : Carcinome de l'endomètre de stade IIIA. (42)

Image IRM axiale T2W (a) montre une métastase ovarienne gauche (flèche) séparée de la tumeur primaire (tête de flèche). Spécimen de pathologie macroscopique (b) montre un ovaire ouvert avec des composants solides internes friables et tan. L'atteinte ovarienne peut être due à une invasion directe, à une propagation hématogène ou à une propagation transcoelomique entraînant des dépôts tumoraux séreux.

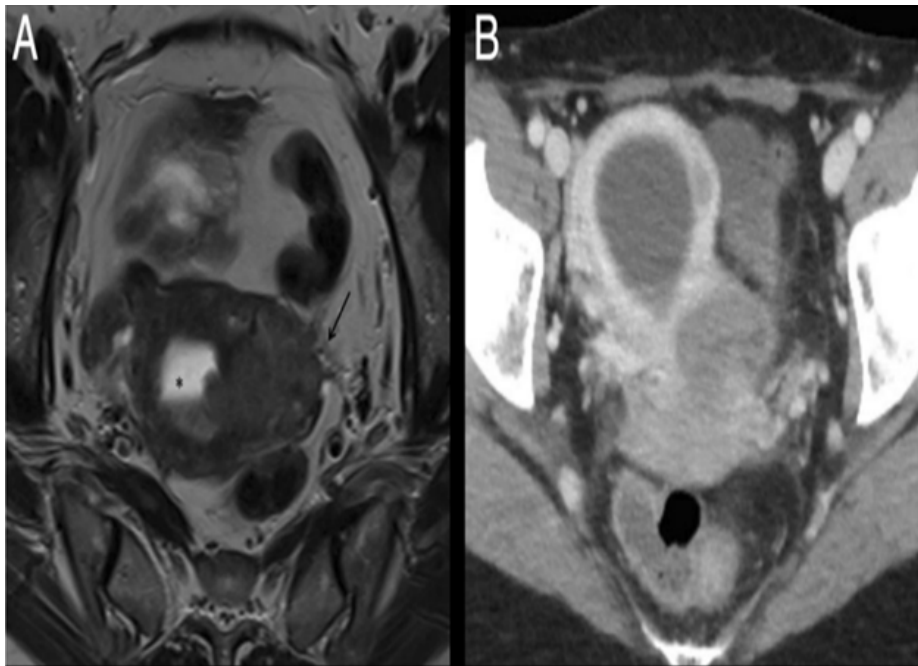


Figure 22 : Carcinome de l'endomètre de stade IIIB avec atteinte vaginale. (42)

Il existe une grosse tumeur avec une extension à travers le myomètre dans la séreuse. Sur le plan sagittal (a) et axiale (b) Sur les images IRM T2W, il existe un nodule (flèche) avec un signal T2 intermédiaire caudalement au niveau du vagin à droite, en rapport avec une métastase de goutte. Sur coupe axiale post-contraste T1W (c), la goutte métastatique est une lésion hyporehaussante (flèche) par rapport à la muqueuse vaginale et à la couche musculaire hyperrehaussantes. Cela a été diagnostiqué avec des biopsies confirmant le **carcinome endométrioïde**.

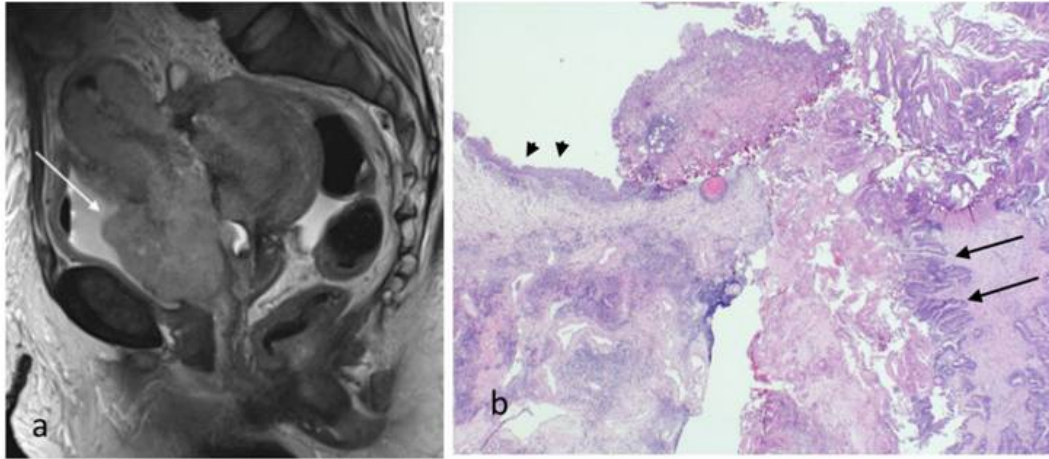


Figure 23 : Carcinome de l'endomètre stade IVA. (42)

Images IRM sagittales T2W (a) montrent une extension tumorale directe dans la muqueuse vésicale (flèche). L'air en avant dans la vessie est dû à une fistule. Éclats d'une tumeur de la vessie (b, coloration H&E, x4) initialement considéré comme une tumeur urothéliale primitive montrant des fragments d'adénocarcinome endométrioïde nécrotique (flèche) confirmés par immunohistochimie. L'épithélium transitionnel de la vessie normale est indiqué par les pointes de flèche.

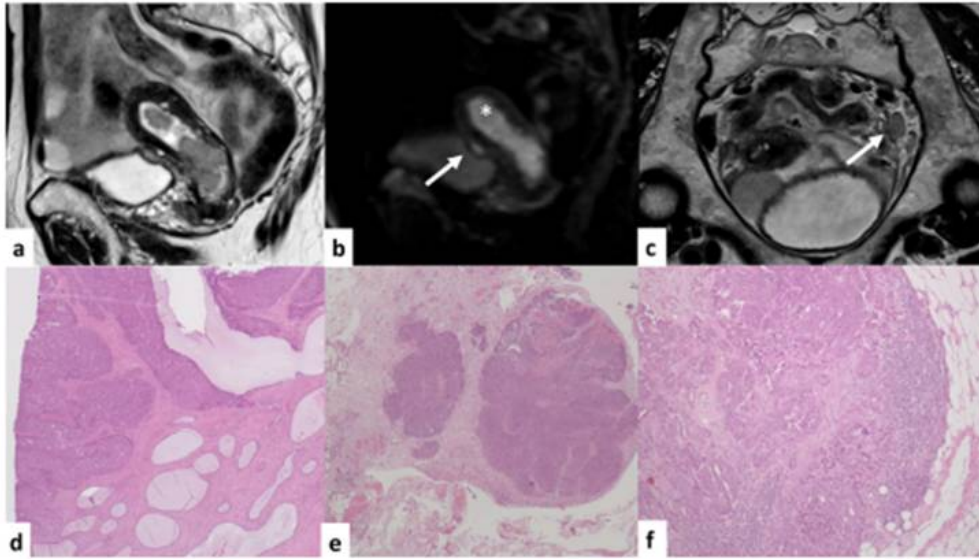


Figure 24 : Carcinome mixte de l'endomètre de haut grade – FIGO IVB chez Une patiente de 71 ans présentant des saignements vaginaux. (42)

AuT2WI (a) il existe une masse endométriale hétérogène à diffusion restreinte (b,*) associée à un ganglion iliaque interne gauche suspect (c, flèche). Le DWI met facilement en évidence un dépôt tumoral entre la vessie et l'utérus (b, flèche). La pathologie a révélé un cancer de l'endomètre endométrioïde et séreux de haut grade (d), impliquant le péritoine (e) et le ganglion lymphatique gauche (f), compatible avec une CE mixte, stade FIGO IVB.

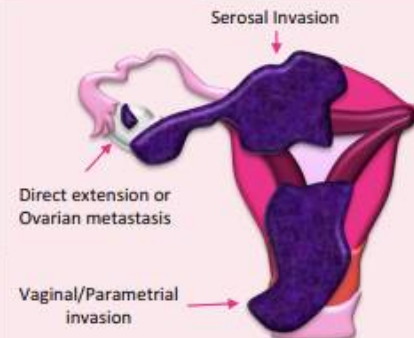
	FIGO	FEATURES
C L I N I C		CLINICAL: Key clinical Information prior to MRI - Patient age - Histologic type and grade
M R I	I	MRI: Myometrial Invasion - IA < 50% of myometrial thickness - IB ≥ 50% of myometrial thickness To determine the depth of myometrial invasion (MI), first, a line is drawn parallel to the presumed inner edge of the myometrium. Then, two perpendicular lines are drawn: one measures the thickness of the entire myometrium, the other measures the maximum tumor extent into the myometrium. The ratio of the lengths equals the depth of myometrial invasion. 
C R I T I C A L	II	Critical: Cervical Stroma Invasion Tumor invades the cervical stroma but does not extend beyond the uterus 
T E	IIIA/B IVA	T: Tumor E: Extension - MRI FIGO IIIA: Serosal invasion - MRI FIGO IIIB: Vaginal/Parametrial invasion - MRI FIGO IVA: Bladder/Rectal mucosal invasion 
A	A: Adnexa	- MRI FIGO IIIA
M	IIIC IVB	M: Metastatic lymph nodes or distant metastases - MRI FIGO IIIC ➢ MRI FIGO IIIC1 : Pelvic Lymph Node Involvement ➢ MRI FIGO IIIC2 : Para-aortic Lymph Node Involvement - MRI FIGO IVB : Distant metastases including peritoneal implants, visceral organ metastases, and lymph node metastases beyond pelvis and para-aortic regions

Tableau 4 : Classification FIGO avec corrélation IRM radio-pathologique.(39)

4- Les pièges en IRM dans le cancer de l'endomètre.

Stadification FIGO avec résultats IRM correspondants	IRM diagnostique précision	Pièges	Perles
I – Évaluer la profondeur de l'envahissement du myomètre (IM) AI < 50 % IB > 50 %	55-89 %	Sur/sous-estime la profondeur de l'IM en cas de : • Mauvais contraste tumeur-myomètre • Myomètre fin dû à l'involution OU à la compression d'une masse polypoïde • Extension tumorale dans les cornes • Léiomyome, adénomyose	- Utiliser des images DCE tardives (2,5 min) - Utiliser la carte DWI/ADC – pour les marges tumorales
II – Identifier l'envahissement du stroma cervical	90-92 %	- Inflammation cervicale/œdème - Extension de la tumeur dans le canal cervical - Mauvaise tumeur—contraste du myomètre	- Corréler avec DWI et DCE -> si négatif ne pas signaler - Doit être mis en scène comme IA/IB. - DWI/ADC peut aider à améliorer la délimitation des marges tumorales
III – dissémination locorégionale IIIA- atteinte séreuse ou ovarienne ; IIIB – vagin IIIC- ganglions lymphatiques pelviens/para-aortiques	90%	- Pathologie ovarienne bénigne - concomitante Dépôts séreux douteux - Tumeur ovarienne primitive concomitante - Lymphadénopathie inflammatoire	- Foncé T2/foncé CFA : pathologie bénigne ? - Vérifiez DWI pour les petits dépôts de séreuse - Complexe solide-kystique masse -> suggérer une pathologie primaire - Signaler si > 10 mm, nœuds ronds/spiculés ; en cas de doute recommander PET/CT
IV – Identifier la propagation extra-utérine IVA – Invasion de la vessie/du rectum IVB – Dépôts péritonéaux	–	- Œdème de la vessie - Implants péritonéaux douteux - "Mésentère brumeux"	- Vérifier pour muqueuse invasion. - Vérifiez DWI pour les petits dépôts péritonéaux
Applicable à n'importe quel stade de la maladie	–	- Maladie microscopique - Tumeur maligne rare de l'endomètre	- Limité IRM spatial résolution - Vérifiez les espaces kystiques T2, la tige rehaussée, le T1 hyperintense

Tableau 5 : perles et pièges de la stadification pré chirurgicale de l'IRM. (44)

B- Extension à distance :

En fonction des constatations cliniques et de l'analyse anatomopathologique, d'autres examens d'imagerie (tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne, IRM, TEP scanner, échographie) peuvent être demandés pour évaluer une atteinte ovarienne, ganglionnaire, ou une autre localisation métastatique.

1- Radiographie pulmonaire :

Systématique pour la recherche de métastases pulmonaire, et pour le bilan d'opérabilité.

2- TDM Thoraco-Abdomino-Pelvienne (TAP)

Le scanner abdominopelvien ne fait pas partie du bilan d'extension systématique sauf en cas de contre-indication à l'IRM, dans ce cas il doit être associé à une échographie pelvienne.

Il est généralement indiqué si forte suspicion de métastases à distance (stade IVB) au niveau du foie et poumon

3- PET Scan (Tomographie par émission de positons – TDM).

Le FDG-PET est une méthode d'imagerie fonctionnelle non invasive basée sur l'augmentation du métabolisme du glucose des cellules cancéreuses, quelle que soit l'état des ganglions lymphatiques.

Cette technique a prouvé avec succès son utilité pour la stadification (en particulier la stadification N et M), l'optimisation du traitement, la restadification, le suivi thérapeutique et la prédiction pronostique du cancer de l'endomètre

Le PET/CT peut souvent détecter de minuscules ganglions lymphatiques métastatiques de 5 à 9mm. Certains rapports ont évalué la précision diagnostique des métastases ganglionnaires par TEP/TDM avec une sensibilité de 50 à 100 %, une spécificité de 87 à 100 % et une précision de 78 à 100 %

Le FDG-PET/CT est également une méthode précise pour la détection et la localisation des récidives dans le suivi post-thérapeutique du carcinome de l'endomètre et peut donc également modifier la planification du traitement en localisant les lésions récurrentes.

Les traceurs métaboliques tels que FDG-PET peuvent surmonter les limites de l'imagerie anatomique puisque les changements fonctionnels évalués par l'imagerie FDG-PET précèdent généralement les changements anatomiques évalués par CT ou IRM.

4- Marqueurs tumoraux.

- L'antigène tumoral CA 125 :

L'antigène cancéreux 125 (CA125) est un marqueur tumoral sérique largement rapporté chez les patientes atteintes de CE, en particulier celles présentant de mauvais facteurs pronostiques tels que les tumeurs de grade 3, l'invasion myométriale profonde, les métastases ganglionnaires (LNM) et les maladies extra-utérines.

Des études antérieures ont évalué la précision prédictive des caractéristiques à haut risque dans le cancer de l'endomètre à partir du dosage des marqueurs sériques tels que CA125 et ont affirmé que :

- ☞ Les valeurs préopératoires de CA125 étaient significativement associées à l'invasion myométriale profonde, au stade avancé et aux métastases extra-utérines et ganglionnaires.
- ☞ Un Niveaux de CA125 $\geq 21,2$ U/mL prédits + LVSI chez les femmes atteintes de CE.
- ☞ Un dosage CA125 ≥ 222 U/ml, prédits un risque significativement accru de + LNM avec une augmentation maximale du risque de 98 % (risque multiplié par 1,98, 1,14–3,43 IC à 95 %).

VI- BILAN PRE-THERAPEUTIQUE :

Le cancer de l'endomètre survient chez des femmes âgées, généralement tarées, un bilan de tares est obligatoire avant la décision de toute prise en charge thérapeutique afin d'établir l'ASA score. Et comprend :

- ☞ Evaluation de l'état nutritionnel : IMC, ionogramme, HbA1c.
- ☞ examen cardio-vasculaire : examen clinique et ECG, NFS, groupage sanguin, troponine, bilan d'hémostase.
- ☞ Examen respiratoire : examen pleuropulmonaire, GDS.
- ☞ Bilan hépatique, bilan rénal.
- ☞ Autres bilans spécifiques dans le cadre de radio / chimiothérapie.

Une évaluation onco-gériatrique s'impose chez ces patientes notamment le score G8

De nombreux outils d'évaluation onco-gériatrique ont été développés en oncologie. L'un des outils d'évaluation les plus satisfaisants à ce jour est le score Gériatrique 8 ou G8, qui a été le premier mis au point pour l'oncologie.

Il a été validé dans l'étude ONCODAGE (205), avec une sensibilité élevée (65à92%) et une spécificité satisfaisante (206) et ne prend que 4,4 minutes à compléter. Le mauvais rendement de cet outil de dépistage est associé à une diminution de la survie globale (205).

Une revue systématique récente examinant le rendement du G8, a également confirmé cette association avec la survie et les complications liées au traitement [207].

	Items	Score
A	Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?	0 : anorexie sévère 1 : anorexie modérée 2 : pas d'anorexie
B	Perte récente de poids (< 3 mois)	0 : perte de poids > 3 kilos 1 : ne sait pas 2 : perte de poids entre 1 et 3 kilos 3 : pas de perte de poids
C	Motricité	0 : du lit au fauteuil 1 : autonome à l'intérieur 2 : sort du domicile
E	Problèmes neuropsychologiques	0 : démence ou dépression sévère 1 : démence ou dépression modérée 2 : pas de problème psychologique
F	Indice de masse corporelle	0 : IMC < 19 1 : IMC = 19 à IMC < 21 2 : IMC = 21 à IMC < 23 3 : IMC = 23 et > 23
H	Prend plus de 3 médicaments	0 : oui 1 : non
P	Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge	0 : moins bonne 0,5 : ne sait pas 1 : aussi bonne 2 : meilleure
	Âge	0 : > 85 1 : 80-85 2 : <80
	SCORE TOTAL	0 – 17

Questionnaire G8.

VII- PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

A- Traitement chirurgical :

La chirurgie demeure la principale option de traitement du cancer de l'endomètre, à la fois pour **la stratification pronostique** et **l'identification des patientes susceptibles de bénéficier d'un traitement adjuvant dirigé contre la maladie extra utérine** permettant ainsi d'éviter le sur traitement de la majorité des patientes atteintes d'une maladie localisée.

1- Type de chirurgie :

a- **L'hystérectomie :**

L'intervention chirurgicale standard recommandée est une **hystérectomie totale (TH) extra-fasciale** où **l'utérus et le col de l'utérus sont enlevés avec salpingo-ovariectomie bilatérale(BSO)** où **les trompes de Fallope et les ovaires sont également enlevés.** (47, 48,49)

Le protocole traditionnel comprenait une **laparotomie sus ombilicale** avec une incision médiane verticale permettant l'inspection approfondie de la cavité péritonéale, et des lavages péritonéaux prélevés immédiatement du bassin et de l'abdomen, suivis d'une exploration minutieuse du contenu intra-abdominal.

L'épiploon, le foie, le cul de-sac péritonéal et les surfaces annexielles doivent être examinés et palpés à la recherche d'éventuelles métastases. Ces procédures doivent être suivies d'une palpation attentive des ganglions suspects ou hypertrophiés dans les zones aortique et pelvienne. (50)

Cependant les procédures laparoscopiques sont de plus en plus introduites en tant que norme, en particulier pour les maladies à un stade précoce du fait qu'elle soit associée à une morbidité péri et post-opératoire inférieure à celle de la laparotomie avec des résultats oncologiques similaire.

→ Les décisions concernant l'extension de la chirurgie peuvent être prises en fonction des caractéristiques tumorales à haut risque identifiées en préopératoire ou peropératoire :

L'ablation annexielle est incluse dans la procédure standard pour exclure toute métastase ovarienne ou tumeurs ovariennes primaires, en particulier chez les patientes atteintes du syndrome de Lynch.

Cependant, **la préservation ovarienne** peut être envisagée chez les jeunes patientes préménopausées qui ont un carcinome de l'endomètre endométrioïde à un stade précoce, de bas grade et avec moins de 50 % d'invasion de l'endomètre et aucun signe de maladie extra-utérine dans les procédures de diagnostic préopératoires. (45)

Lorsqu'une atteinte stromale cervicale évidente est démontrée en préopératoire, une **hystérectomie radicale modifiée** est pratiquée.

Cependant, il existe un consensus sur le fait qu'une simple hystérectomie avec marges libres associée à une lymphadénectomie pelvienne et para-aortique peut être suffisante. (48)

Une stadification précise repose donc sur une stadification chirurgicale complète pour obtenir des échantillons qui peuvent être examinés en profondeur par des pathologistes pour déterminer les principaux facteurs pronostiques, y compris :

- ✓ **l'invasion du myomètre.**
- ✓ **L'atteinte cervicale.**
- ✓ **Les métastases annexielles, péritonéales et ganglionnaires.**
- ✓ **Le type et grade histologiques.**
- ✓ **L'atteinte de l'espace lymphovasculaire.**

b- La lymphadénectomie.

Historiquement, la stadification chirurgicale du cancer de l'endomètre a inclus une lymphadénectomie pelvienne et para-aortique complète [51], avec le bord supérieur de la veine rénale gauche.

Le facteur nodal est essentiel dans la stadification et fournit des informations pronostiques importantes [52], déterminant ainsi la nécessité d'un traitement adjuvant [55], ainsi que le risque de récurrence [53].

Depuis 1988, la propagation aux ganglions lymphatiques pelviens ou para-aortiques a été classée au stade FIGO IIIC, et a été affinée en 2009 par une subdivision en une extension aux ganglions pelviens (IIIC1) et para-aortiques (IIIC2).

Actuellement, la lymphadénectomie est recommandée chez les patientes atteintes de cancer de l'endomètre à haut risque car **le statut des ganglions lymphatiques détermine le stade FIGO et les recommandations de**

traitement adjuvant, mais le débat sur ses avantages thérapeutiques chez les patientes présumés à faible et à haut risque est en cours. (54).

Récemment, une méta-analyse a été publiée comparant la lymphadénectomie pelvienne à la lymphadénectomie pelvienne et para-aortique. (55). Treize études de cohorte rétrospectives incluant 7349 patientes ont été identifiées. Les patientes ayant subi une lymphadénectomie pelvienne et para-aortique combinée par rapport à la lymphadénectomie pelvienne avaient une **meilleure survie globale SG à 5 ans de 85 % contre 76 %**.

L'analyse de sous-groupes dans une méta-analyse publiée précédemment a indiqué que l'effet positif de la lymphadénectomie pelvienne et para-aortique combinée ne pouvait être détecté que **chez les patientes à risque intermédiaire ou élevé**(56).

Aucune différence significative dans la Survie Globale (SG) n'a été trouvée chez les patientes à faible risque de CE, définies comme stade FIGO IA, grade 1–2 et histologie endométriöide sans invasion de l'espace lymphovasculaire (LVSI) (57).

La question de savoir si le prélèvement systématique des ganglions lymphatiques para-aortiques pourrait influencer ou non la valeur thérapeutique du curage ganglionnaire reste incertaine et est actuellement évaluée (51).

Le nombre de ganglions lymphatiques retirés lors de la dissection des ganglions lymphatiques est connu pour être pertinent.

Cragun et al ont rapporté une amélioration significative de la survie chez les patientes qui avaient > **11 ganglions lymphatiques pelviens** retirés lors d'un curage ganglionnaire [58]. Chez les patientes avec un cancer de l'endomètre de haut grade avec suppression de >11 vs. < 11 ganglions lymphatiques pelviens, la SG à 5 ans était de 88 % et 79 % (p in à 0.001) respectivement (51).

L'analyse de sous-groupe déterminant l'effet du nombre de ganglions lymphatiques retirés n'a pas pu être effectué en détail.

Par conséquent, l'importance de la lymphadénectomie systématique, définie comme l'ablation de plus de 11 ganglions lymphatiques pelviens, reste un sujet de débat.

Néanmoins, la lymphadénectomie complète est associée à un certain nombre d'effets indésirables et à une morbidité chirurgicale élevée.

En effet Le lymphœdème, la formation de lymphocèles, la lésion des vaisseaux sanguins et la douleur et l'engourdissement du bas-ventre aux organes génitaux et à l'intérieur de la cuisse dus à des lésions du nerf génito-fémoral sont parmi les effets indésirables les plus courants.

L'incidence du lymphoedème et des lymphocèles peut être encore plus élevée que celle rapportée, car de nombreuses études ont tendance à se concentrer sur les effets à court terme. Une thrombose veineuse profonde et une embolie pulmonaire peuvent également survenir après l'opération. De plus, chez les patients obèses, qui représentent un pourcentage considérable des patients atteints de CE, la procédure présente de multiples difficultés, principalement d'ordre technique(59,60)

c- Technique du ganglion sentinelle :

La technique du ganglion sentinelle (SLN) représente une approche pour réduire la morbidité associée à la stadification tout en maintenant la précision. Le ganglion sentinelle offre une excellente sensibilité et une valeur prédictive négative pour les métastases ganglionnaires et est accepté comme une procédure de stadification équivalente à la lymphadénectomie selon les dernières directives de l'ESMO/ESGO/ESP (61).

Pour des performances optimales, la méthode dépend de l'expérience du chirurgien, suivant un algorithme strict (incluant une lymphadénectomie homolatérale en cas d'échec de la cartographie) [61].

Dans une méta-analyse récente comprenant sept études, les résultats regroupés ont soutenu des incidences significativement plus faibles de lymphœdème du membre inférieur et de complications postopératoires pour le SLN par rapport à la lymphadénectomie [62].

L'essai prospectif « Une comparaison de la biopsie des ganglions lymphatiques sentinelles à la lymphadénectomie pour la stadification du cancer de l'endomètre » (FIRES) a démontré la cartographie du SLN en utilisant l'ICG comme une technique avec une sensibilité élevée et une valeur prédictive négative dans la détection des métastases nodales, suffisante pour réussir la stadification par lymphadénectomie.(62)

L'essai FIRES a interprété que la cartographie du ganglion sentinelle SLN par injection cervicale superficielle et profonde avec un traceur de vert d'indocyanine (ICG) dans une grande précision diagnostique dans la détection des métastases EC et peut donc être une alternative sûre à la lymphadénectomie, avec l'avantage d'exposer moins de patients à la morbidité d'une

lymphadénectomie complète. Plus précisément, la technique SLN avait une sensibilité de 97,2 % (IC à 95 % : 85,0 à 100) et une valeur prédictive négative de 99,6 % (IC à 95 % : 97,9 à 100), vu que 257 des 258 patientes avaient des résultats négatifs de ganglion non sentinelles.

De plus, la cartographie du SLN s'est avérée supérieure à la lymphadénectomie complète traditionnelle, car SLN identifiés pathologiquement étaient significativement plus susceptibles de contenir une maladie métastatique par rapport aux non-SLN, ainsi, les pathologistes étaient tenus d'ultra-stader moins de ganglions, mais qui sont plus cruciaux.

Les preuves prospectives concernant les effets sur la survie et les résultats rapportés par les patientes ne sont pas encore disponibles. Un inconvénient de la SLN de routine par rapport à la lymphadénectomie sélective (basée sur l'imagerie) peut être le besoin de centralisation et l'augmentation des coûts des soins de santé. (63)

La cartographie du ganglion sentinelle SLN doit être réalisée dans des centres disposant d'un volume chirurgical suffisant.

En conclusion, la précision de la biopsie du ganglion lymphatique sentinelle pour détecter les métastases ganglionnaires également chez les patientes atteints de CE de haut grade facilite la stadification chirurgicale avec une morbidité liée à la chirurgie limitée(63).

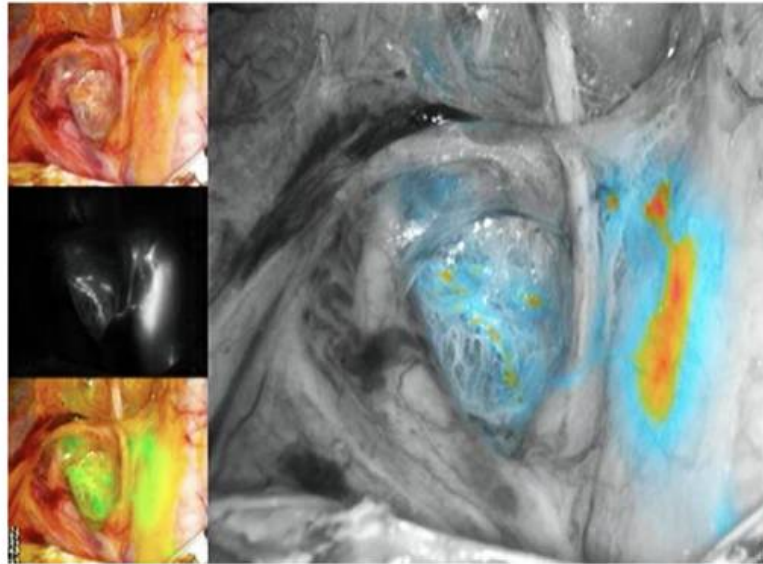


Figure 25 : Cartographie du ganglion sentinelle avec injection cervicale de vert d'indocyanine à l'aide du système PINPOINT.(62)

Le ganglion sentinelle iliaque externe droit est vu médialement aux vaisseaux iliaques externe et ventral aux vaisseaux iliaques internes. Les troncs lymphatiques du paracervix droit Sont également démontrés traversant le ligament ombilical oblitéré sur le chemin du ganglion lymphatique sentinelle.



Figure 26 : SLN cartographié avec le traceur ICG et visualisé avec le système IMAGE1 S™ RUBINA™. (63)

2- Analyse anatomo-pathologique de la pièce opératoire notamment les spécimens d'hystérectomie.

Certains facteurs pronostic, tels que le type et le grade de la tumeur, l'atteinte cervicale, la profondeur de l'envahissement myométrial, l'atteinte séreuse et les métastases ganglionnaires sont essentiels pour obtenir une stadification chirurgicale précise qui va permettre de déterminer avec certitude le type de pour une détermination plus précise l'examen anatomopathologique s'avère la pierre angulaire dans la prise en charge du cancer de l'endomètre.

Une bonne préservation de la morphologie tumorale est d'une importance cruciale pour le sous-typage et le classement précis de toute tumeur et les carcinomes de l'endomètre sont particulièrement susceptibles d'être affectés par l'autolyse.

Une fixation rapide est également nécessaire pour assurer une immunohistochimie fiable. Si les ovaires et les trompes de Fallope sont normaux, on peut les laisser se fixer intacts. Dans certains cas, une ou les deux ovaires peuvent contenir une tumeur ; dans ces cas, les ovaires doivent être traités de la même manière qu'une tumeur ovarienne.(64)



Figure 27 : Spécimens d'hystérectomie avec carcinome de l'endomètre.(64)

(Un) Hystérectomie simple avec salpingo-ovariectomie bilatérale avec un cancer de l'endomètre intra-utérin représentant infiltration myométriale jusqu'au tiers externe du myomètre.

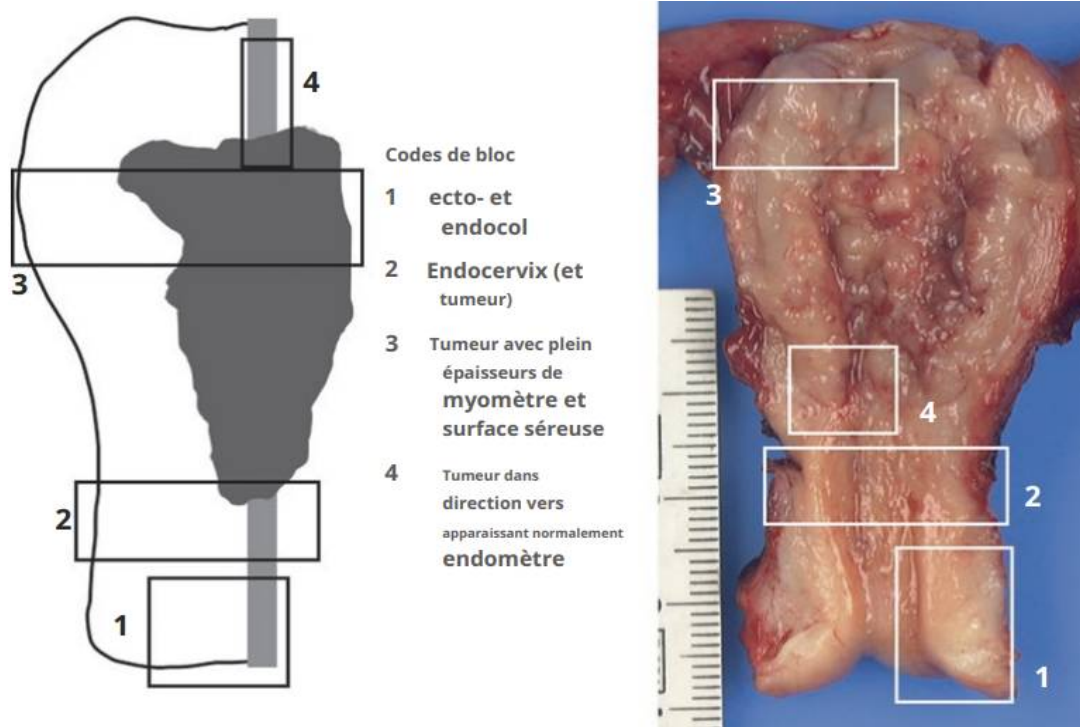


Figure 28 : Coupe schématique d'un spécimen d'hystérectomie avec carcinome de l'endomètre et codes de bloc. (64)

a- Type de tumeur :

Les carcinomes de l'endomètre doivent être typés selon la classification OMS 2020. (64) Un typage précis est nécessaire à la fois sur les biopsies et les échantillons de résection. Le diagnostic de tumeurs agressives telles que le carcinome séreux, le carcinome à cellules claires, le carcinosarcome, le carcinome indifférencié et le carcinome endométrioïde de grade 3 entraînera généralement une stadification chirurgicale complète comprenant une lymphadénectomie pelvienne et para-aortique et une omentectomie dans un centre de cancérologie. (65)

Les carcinomes de l'endomètre doivent être correctement échantillonnés.

Les directives 2019 de l'International Society of Gynecological Pathologists (ISGyP) recommandent une section par 10 mm, en tenant compte de la plus grande dimension de la tumeur. (64)

Une alternative, lorsqu'il s'agit de grosses tumeurs, est de soumettre au moins quatre blocs de tumeur. Cependant, l'ensemble de l'endomètre et le myomètre interne sous-jacent doivent être soumis à un examen microscopique dans le cadre d'un échantillon d'endomètre préopératoire démontrant une malignité, lorsqu'aucune lésion macroscopique n'est observée dans l'échantillon d'hystérectomie.

b- Grade tumoral :

Le grade histologique FIGO a toujours été considéré comme l'un des facteurs Pronostiques les plus importants pour les femmes atteintes d'un cancer de l'endomètre.

Le grade 1 est défini comme une glande formant une tumeur dans laquelle < 5 % des cellules néoplasiques forment des feuillets solides, le grade 2 comme une tumeur dans laquelle 5 à 50 % du néoplasme forme des feuillets solides et le grade 3 comme une tumeur dans laquelle > 50 % du néoplasme est formé de feuillets solides de cellules néoplasiques.

Dans les tumeurs présentant une différenciation squameuse, les éléments squameux doivent être exclus de l'évaluation architecturale. La présence de noyaux de grade 3 impliquant plus de 50 % de la tumeur est associée à un comportement plus agressif et justifie le reclassement des tumeurs de grade 1 ou 2 d'un grade.

Il est recommandé que les carcinomes séreux, à cellules claires et indifférenciés et les carcinosarcomes soient automatiquement signalés et enregistrés comme grade 3.

NB : Quelle que soit la méthode, la biopsie préopératoire présente des limites pour prédire le grade tumoral par rapport à au spécimen d'hystérectomie chez les femmes atteintes d'un cancer de l'endomètre endométrioidé à un stade apparemment précoce. Ceci est plus probable dans le cas des tumeurs préopératoires G1 ou G2, ainsi que dans les grosses tumeurs. Bien que l'hystéroscopie ait été associée à la concordance de grade tumoral la plus élevée, cette concordance ne dépassait pas les 35 %.

Ces écarts de grade sur les examens anatomopathologiques finaux peuvent s'expliquer en partie par le faible volume de tissu disponible à la biopsie initiale par rapport au spécimen entier de la tumeur après hystérectomie. (66)

Cette théorie est également renforcée par des essais montrant que la taille de la tumeur était le seul facteur qui était indépendamment associé à la corrélation entre la biopsie préopératoire et le spécimen final. (67)

En cas de divergence entre le grade histopathologique rapporté dans la biopsie et le spécimen d'hystérectomie, il est recommandé de revoir la biopsie initiale et d'en tenir compte lors de l'attribution du grade histologique final, en particulier dans les cas où la quantité de tumeur dans le spécimen d'hystérectomie est très limité.

Des propositions alternatives au classement FIGO ont été suggérées, qui prend en compte plusieurs paramètres différents, tels que le grade nucléaire, le grade architectural, la combinaison de caractéristiques architecturales et nucléaires, la nécrose et le schéma d'invasion du myomètre. (68,69)

Les propositions alternatives ont montré une valeur pronostique mais ne se sont pas avérées supérieures au schéma FIGO en termes de reproductibilité ou de prédiction et certaines caractéristiques, telles que le schéma d'invasion du myomètre, ne peuvent pas être évaluées sur des biopsies et des échantillons de curetage.

Le grade histologique peut être difficile à appliquer pour les cas (en particulier les échantillons d'hystérectomie) dans lesquels l'échantillon a été fixé de manière inappropriée et/ou la tumeur est autolysée. (68,69)

c- Le stade tumoral :

c.1- Envahissement du myomètre :

L'invasion profonde du myomètre par la tumeur s'est avérée être un important indicateur de mauvais pronostic dans le carcinome de l'endomètre. (70,71)

La profondeur de l'envahissement du myomètre (moitié interne ou externe) doit être documentée car elle est nécessaire pour la stadification de la tumeur, le

pronostic et le traitement adjuvant. La tumeur est stade FIGO IA si l'envahissement myométrial est absent ou confiné à moins de la moitié ($< 50\%$ d'envahissement myométrial). La tumeur est classée comme IB si elle envahit la moitié ou plus de la paroi utérine ($\geq 50\%$ de myoinvasion). (72)

La profondeur maximale de l'invasion tumorale est mieux évaluée dans un bloc bien orienté et de pleine épaisseur de la paroi utérine à partir du site d'infiltration tumorale la plus profonde. En pratique, mesurer la distance entre le foyer le plus profond du carcinome invasif et la surface séreuse et utiliser cette mesure pour déterminer la profondeur d'invasion par rapport à l'épaisseur du myomètre non impliqué est la méthode recommandée pour déterminer si le carcinome infiltre la moitié interne ou externe.

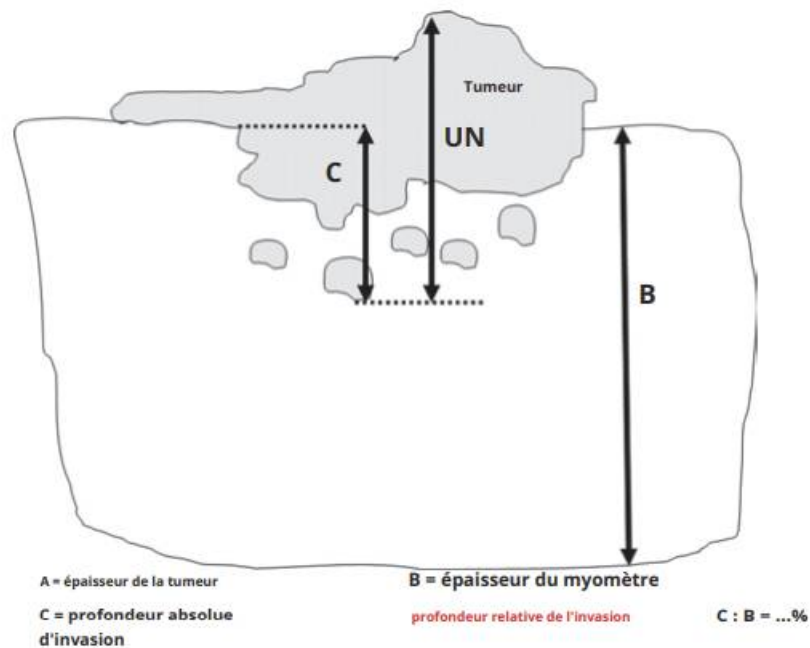


Figure 29 : Schéma de mesure de la profondeur d'invasion du cancer de l'endomètre. (72)

c.2- Invasion du stroma cervical :

L'invasion du stroma cervical indique un carcinome de l'endomètre de **stade II selon le système de stadification actuel de la FIGO.**

L'envahissement du stroma cervical est associé à un risque important de récurrence et est un prédicteur de métastases ganglionnaires pelviennes.

Cependant, le rôle de l'implication du stroma cervical en tant que facteur pronostique indépendant en soi a été remis en question.

L'invasion du stroma cervical survient souvent en présence d'autres caractéristiques indésirables telles qu'un grade histologique élevé, une invasion myométriale profonde et un LVI. (73)

c.3 Envahissement des ganglions lymphatiques :

Le statut des ganglions lymphatiques est un facteur pronostique important pour le carcinome de l'endomètre et son évaluation est cruciale pour déterminer à la fois le stade et le traitement adjuvant approprié. (74) Selon le système de stadification FIGO, l'atteinte métastatique des ganglions lymphatiques augmente le stade de la tumeur (IIIC1 et IIIC2 pour les ganglions pelviens et paraaortiques, respectivement).

En revanche, un bénéfice thérapeutique de la résection ganglionnaire n'a pas encore été démontré dans des essais randomisés, bien qu'une vaste étude rétrospective ait montré les avantages d'une dissection nodale étendue, en particulier dans les tumeurs séreuses. (74,75)

c.4- Envahissement de l'espace lymphovasculaire :

L'invasion de l'espace lymphovasculaire (LVSI) dans le myomètre a été démontrée dans des études répétées comme étant un facteur pronostique indépendant dans les adénocarcinomes de l'endomètre. (79)

La LVSI est définie comme la présence de cellules tumorales viables dans des espaces tapissés d'endothélium (vaisseaux lymphatiques et/ou les petits capillaires) en dehors de la tumeur principale, généralement sous forme d'amas de cellules qui semblent "flotter librement" et se conforment souvent à la forme de l'espace. La présence de matériel protéinique associé est utile dans la reconnaissance en tant qu'espace lymphatique. (79, 80,81)

Selon plusieurs études une LVSI importante (contrairement à l'absence ou à une LVSI focale uniquement) représente le facteur pronostique indépendant le plus puissant associé à des métastases ganglionnaire à une récurrence locale et à distance et à une faible survie globale après chirurgie. (80,82)

Par conséquent, la présence d'une LVSI importante dans le rapport d'anatomie pathologique de l'échantillon d'hystérectomie implique la nécessité d'un traitement adjuvant, tel que recommandé dans les lignes directrices consensuelles ESGOESTRO-ESP 2020 (83).

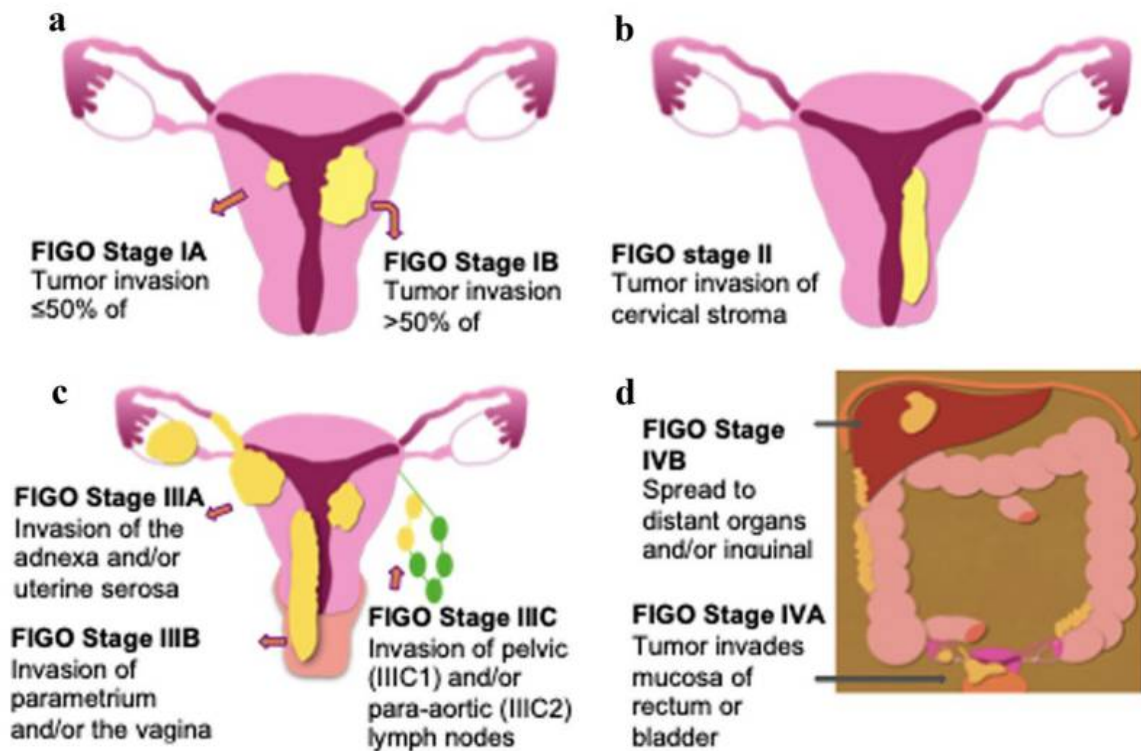


Figure 30 : Système de stadification FIGO illustré pour le cancer de l'endomètre.

A-La maladie de stade 1 est subdivisée en fonction de la profondeur de l'invasion du myomètre.

b- La maladie de stade II est confinée à l'utérus.

c- Maladie de stade III représentée par une maladie extra-utérine.

d- Maladie de stade IVA avec atteinte de la vessie ou du rectum et propagation d'organes distants de la maladie de stade IVB.

B- Le traitement adjuvant :

L'Institut national du cancer définit le traitement adjuvant comme un traitement anticancéreux supplémentaire administré après le traitement initial qui sert à réduire le risque de récurrence du cancer. Historiquement, les catégories de risque pronostique pour les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre à un stade précoce ont été établies en fonction de facteurs cliniques et pathologiques, notamment l'âge de la patiente, le type histologique, le grade de la tumeur, le stade tumoral (la profondeur de l'invasion myométriale, l'invasion du stroma cervical, atteinte ganglionnaire) et la présence d'une invasion lymphovasculaire.

1- Les moyens :

a- La radiothérapie :

La radiothérapie reste le pilier de la prise en charge postopératoire.

Elle a pour but de diminuer le risque de rechute loco-régionale.

L'irradiation peut être réalisée par radiothérapie pelvienne externe ou par curiethérapie.

→ La curiethérapie vaginale permet de limiter les rechutes au niveau du dôme vaginal qu'elle soit faite en pré ou en post-opératoire. Tandis que la radiothérapie externe permet de limiter les rechutes pelviennes.

En cas de tumeur localement avancée ou de contre-indication à la chirurgie, la radiothérapie peut être exclusive.

- **La Radiothérapie externe**

La radiothérapie externe est réalisée suivant des modalités conformationnelles et avec des photons de haute énergie (18-25 MV).

Le volume d'irradiation dépend de l'extension tumorale. Il se limite au pelvis, en l'absence d'atteinte ganglionnaire lomboaortique. (84)

En cas d'atteinte ganglionnaire lomboaortique, le volume d'irradiation inclut la région lomboaortique.

En post-opératoire, la dose totale est de 45 à 50 Gy, avec 5 fractions hebdomadaires de 1.8 à 2 Gy.

En cas d'irradiation exclusive (non précédée de chirurgie) une surimpression des ganglions suspects d'envahissement à l'imagerie peut être proposée jusqu'à une dose totale d'au minimum 60Gy.

- **La curiethérapie :**

La curiethérapie vaginale post-opératoire est effectuée à bas débit de dose ou préférentiellement à haut débit de dose évitant l'hospitalisation et les complications de décubitus.

☞ En tant que traitement exclusif par applicateur vaginal, les schémas de prescription à 5 mm de profondeur les plus utilisés en haut débit de dose sont :

- 21 Gy en trois fractions (Deq2 Gy = 29,8 Gy) ;
- 20 Gy en quatre fractions (Deq2 Gy = 25 Gy) ;
- 24 Gy en quatre fractions (Deq2 Gy = 32 Gy).

☞ En complément de l'irradiation externe :

- 6,5 ou 7 Gy en une fraction (Deq2 Gy = 10 Gy) ;
- 10 Gy en deux fractions (Deq2 Gy = 12,5 Gy).

b- La Chimiothérapie.

La chimiothérapie joue un rôle important dans la maladie métastatique non résecable, la maladie avancée réséquée chirurgicalement et la maladie récurrente chez les femmes pouvant la supporter. (85)

En effet la place de la chimiothérapie est limitée du fait de la faible chimio-sensibilité des cancers de l'endomètre et une médiane de survie ne dépassant pas généralement un an pour les formes métastatiques. D'autre part, la toxicité est non négligeable sur un terrain généralement fragile.

En cas de carcinosarcome, les associations utilisées sont : ifosfamide/doxorubicine ou cisplatine/ifosfamide ou cisplatine/doxorubicine.

En situation adjuvante plusieurs données rapportent un bénéfice de la radiothérapie chez les patientes ayant un risque élevé de récurrence.

L'indication de la chimiothérapie adjuvante doit être discutée mais sa place n'est pas encore clairement établie notamment en association avec la radiothérapie adjuvante.

A l'heure actuelle, si une chimiothérapie adjuvante est proposée, elle doit être administrée avant ou après la radiothérapie de façon séquentielle.

Si la patiente n'est pas en mesure de supporter le traitement séquentiel, la radiothérapie seule sera préférée.

En cas de traitement par radiothérapie exclusive, une chimiothérapie concomitante peut se discuter par analogie au cancer du col utérin.

- l'association de cisplatine et de doxorubicine mais qui présente une toxicité hématologique.

2- Définition des groupes à risque pour le traitement adjuvant.

Les cancers de l'endomètre peuvent être classés en maladies à **risque faible, intermédiaire et élevé en fonction du risque de récurrence** (Tableau 6).

Le risque de récurrence varie en fonction des facteurs pathologiques utérins, tels que la profondeur de l'envahissement myométrial, le grade de la tumeur, l'envahissement cervical et l'envahissement de l'espace lymphovasculaire.^{20]}

Bien que **la maladie à faible risque** soit presque identique, c'est-à-dire le stade IA, carcinome endométrioïde de grade 1 ou 2, **les définitions de la maladie à risque intermédiaire et à haut risque sont différentes selon le groupe.**

En effet les essais GOG (Gynecologic Oncology Group) et PORTEC (Postoperative Radiotherapy for Endometrial Cancer) avaient identifié un sous-ensemble supplémentaire de patientes présentant un risque plus élevé de récurrence, défini comme le groupe intermédiaire élevé (HIR), à partir du groupe initial à risque intermédiaire, et avaient conclu que ce sous-groupe des patientes bénéficierait d'un traitement adjuvant notamment la radiothérapie.

Dans l'essai GOG99, du Gynecologic Oncology Group (GOG99), les patientes à risque intermédiaire élevé étant définies comme suit :

- tout âge, 3 facteurs de risque.
- 50 à 69 ans, ≥ 2 facteurs de risque.
- $\text{âge} \geq 70$ ans, ≥ 1 facteur de risque.

Selon les critères du **groupe gynecologic oncology group (GOG)**

High Intermediate Risk
Definition (GOG-99):
• Age ≥ 70 and 1 risk factor *
• 50-69 yo and 2 risk factors *
• <50 and 3 risk factors *
Definition (PORTEC) 2 out of 3:
• Age > 60
• $\frac{1}{2}$ myometrium
• Grade 3 endometrioid
FIGO = 2 RF [1]:
• Age > 60
• $\frac{1}{2}$ myometrium
• LVSI
• Serous/clear cell histology
• Grade 3 endometrioid

→ Les facteurs de risque utérins dans la définition incluent :

- une atteinte myométriale $> 50\%$.
- une histologie endoméroidale de grades 2 ou 3.
- et la présence d'une invasion lymphovasculaire (LVSI).

Pendant ce temps, **la définition PORTEC était légèrement différente**, nécessitant deux facteurs sur trois :

→ un âge supérieur à 60 ans, une atteinte du myomètre supérieure à 50 % ou une histologie de grade 3.

Plus récemment, les directives de la conférence de consensus ESMO-ESGO-ESTRO publiées en 2021 ont affiné le groupe intermédiaire élevé HIR et défini le stade IB grade (G) 3 quel que soit le statut LVSI et le stade I LVSI substantiel quel que soit le grade et la profondeur de l'invasion et le stade II comme le groupe intermédiaire élevé HIR, ce qui est assez différent de la norme ESMO-ESGO-ESTRO de 2013. (Tableau 6)

Enfin, **le groupe à haut risque** concerne les patientes présentant une histologie à haut risque (Tableau 6), à savoir :

- ➔ **Histologie non endométrioïde** : carcinome à cellules claires, carcinome de type séreux, carcinome mixte.
- ➔ les patientes de **stade III ou IVA** selon la stadification FIGO sans maladie résiduelle
- ➔ ainsi que les patientes atteintes de carcinome endométrioïde profondément invasif de grade 3 avec invasion du myomètre supérieure à 50 %.

Groupe de risque	Classification moléculaire inconnue
Bas	➤ Endométrioïde de stade IA + bas grade† + LVSI négatif ou focal
Intermédiaire	➤ Endométrioïde de stade IB + bas grade† + LVSI négatif ou focal ➤ Endométrioïde de stade IA + haut grade† + LVSI négatif ou focal ➤ Stade IA non endométrioïde (carcinome séreux, à cellules claires, indifférencié, carcinosarcome, mixte) sans invasion myométriale
Élevé-intermédiaire	➤ Endométrioïde de stade I + LVSI substantiel quel que soit le grade et la profondeur de l'invasion ➤ Endométrioïde de stade IB de haut grade† quel que soit le statut LVSI ➤ Stade II
Haute	➤ Stade III-IVA sans maladie résiduelle ➤ Stade I-IVA non endométrioïde (carcinome séreux, à cellules claires, indifférencié, carcinosarcome, mixte) avec invasion myométriale et sans maladie résiduelle
Avancé métastatique	➤ Stade III-IVA avec maladie résiduelle ➤ Stade IVB

Tableau 6 : Définition des groupes à risque selon les directives ESMO-ESGO-ESP 2021.

	AUTEUR (ANNEE)	GROUPE DE RISQUE	CRITERES
JSBO	Ebina (2016)(27)	Bas	Grade 1 ou 2, Stade IA
		Intermédiaire	Grade 1 ou 2, Stade IB Grade 3, stade IA Envahissement de l'espace lymphovasculaire (LVSI)
ESMO	Colombo (2013)(28)	Haut	Grade 3, stade IB Invasion du stroma cervical
		Bas	Grade 1 ou 2, stade IA
		Intermédiaire	Grade 3, stade IA 1e ou grade 2, stade IB
PORTEC-1	Creutzberg (2000)(29)	Haut	Grade 3, stade IB
		Bas	Grade 1, Stage IA
		Intermédiaire	Grade 1, Stage IB Grade 2, Stage IA et IB 3e année, stade IA
GOG-99	Keys (2004)(30)	Intermédiaire élevé	Âge > 60 ans + Niveau 1 ou 2 + Stade IB Âge > 60 ans + Grade 3 + Stade IA
		Bas	GRADE 1 OU 2, stade IA
		Intermédiaire	Âge ≤ 50 ans + ≤ 2 facteurs de risque pathologiques Âge 50–69 ans + ≤ 1 facteur de risque pathologique Âge ≥ 70 ans + aucun facteur de risque pathologique (1) histologie de grade 2 ou 3, (2) LVSI positif (3) envahissement myométrial du tiers externe
		Intermédiaire élevé	Tout âge + 3 facteurs de risque pathologiques Âge 50–69 ans + ≥ 2 facteur de risque pathologique Âge ≥ 70 ans + ≥ 1 facteur de risque pathologique
ESGO/ESMO/ESP.	Coucin (2021)(31)	Bas.	Endométrioïde, grade 1 ou 2, Stade IA.
		Intermédiaire	LVSI négatif ou focal Grade 1 ou 2, Stade IB, LVSI négatif ou focal Grade 3, stade IA, LVSI négatif ou focal
		Intermédiaire élevé	Stade I, degré LVSI substantiel. Grade 3, stade IB, quel que soit le statut LVSI. Stade II.

Tableau 7 : Variation des classifications des facteurs de risque selon les essais ou les directives de chaque société au fil des années.

JSGO, Société japonaise d'oncologie gynécologique ; ESMO, Société européenne d'oncologie médicale ; GOG, Groupe d'oncologie gynécologique ; ESGO, Société européenne d'oncologie gynécologique ; ESTRO, Société européenne de radiothérapie et d'oncologie ; ESP, Société Européenne de Pathologie.

3- Indications

a- Le groupe à faible risque :

Dans le groupe à faible risque **le taux de survie globale SG après chirurgie seule** à 5 ans était de **97,9 % avec un taux de récurrence à 5 ans de 2,6 %**.

Certaines patientes considérées comme à faible risque ont été incluses dans les grands essais randomisés de **Radiothérapie externe adjuvante**, et aucun bénéfice de la Radiothérapie adjuvante n'a été trouvé dans ce sous-groupe.

Un essai randomisé de 645 patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre à faible risque traitées par **curiethérapie vaginale** n'a également montré aucun avantage à utiliser la curiethérapie adjuvante.

➔ Par conséquent, aucun traitement adjuvant n'est indiqué chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre à faible risque.

b- Le groupe à risque intermédiaire

L'étude GOG 99 et la première étude PORTEC-1 (Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Cancer) ont toutes deux abordé le rôle de la radiothérapie pelvienne externe adjuvante (l'EBRT) pour les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre à risque intermédiaire. Chacune de ces deux études a identifié un sous-groupe de patientes à haut risque de récurrence, classées dans le groupe à risque intermédiaire élevé (HIR). (TABLEAU 8) (90)

High-intermediate risk groups in FIGO stage I endometrial cancer as defined by PORTEC-1 and GOG 99.

	PORTEC-1	GOG 99
Age	> 60	See below
Grade	3	2-3
Myometrial invasion	> 50% (outer 1/2)	> 66.6% (outer 1/3)
Lymphovascular space invasion	N/A	Present
High-intermediate risk group	At least 2/3 of above	any age, all 3 of above risk factors age > 50, 2 of above risk factors age > 70, 1 of above risk factors

FIGO - International Federation of Gynecology and Obstetrics, PORTEC - PostOperative Radiation Therapy in Endometrial Cancer, GOG - Gynecologic Oncology Group

Tableau 8 : Critères de classification des groupes à risque intermédiaire élevé selon PORTEC-1 et GOG99. (91)

PORTEC (Post-Operative Radiation Therapy in Endometrial Cancer trial) - 1 et GOG the gynecology oncology group-99 sont des études similaires qui ont randomisé des patientes à risque intermédiaire en **observation ou en radiothérapie pelvienne externe EBRT**. Ils n'ont montré **aucune différence de survie globale avec l'EBRT**. (91)

L'EBRT a réduit le taux de récurrence de 12-15 % à 3-6 % pour ces patientes à risque intermédiaire.

L'EBRT adjuvante a réduit le risque de récurrence chez les patientes présentant une maladie à risque intermédiaire élevé de 18 à 26 % à 5 à 6 %.

Toutes les autres patientes ont été classées comme à risque faible-intermédiaire (LI) et l'EBRT a diminué le taux de récurrence de 5-6 % à 2 %.

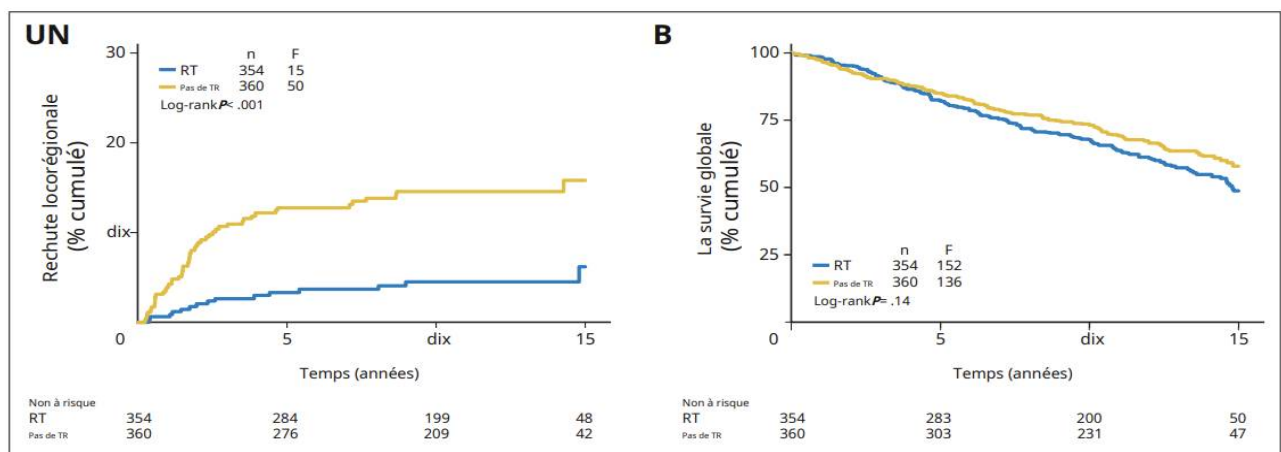


Figure 31 : probabilité de rechute locorégionale (vaginale et/ou pelvienne) A et survie globale B pour les patientes assignées à une radiothérapie postopératoire (RT) ou à aucun traitement complémentaire. (91)

PORTEC-1 et GOG 99 ont tous deux démontré une diminution du risque de récurrence locorégionale avec la radiothérapie pelvienne externe adjuvante l'EBRT chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre à un stade précoce. (90-91)

Parmi les patientes qui ont eu une récurrence de la maladie, **le vagin était le seul site de la maladie récurrente** chez 37 des 51 patientes (72,4 %) dans PORTEC-1 et chez 15 des 21 patients (71,4 %) dans GOG 99. (90,91)

Comme mentionné précédemment, l'EBRT diminue le risque d'échec locorégional mais avec une toxicité accrue par rapport à l'observation. Étant donné que le vagin est le site de récurrence le plus courant, il a été suggéré que **la curiethérapie de la voute vaginale VBT** plutôt que l'EBRT soit une bonne option pour de nombreuses patientes afin de réduire ce risque de récurrence vaginale.

Par la suite l'essai PORTEC-2 a randomisé les patientes pour recevoir une EBRT pelvienne ou une VBT afin d'évaluer l'efficacité et la toxicité de la curiethérapie vaginale (VBT) par rapport à la radiothérapie externe (EBRT) dans le groupe intermédiaire-élevé défini par PORTEC-1. (92)

Le critère d'évaluation principal de l'étude était **la récurrence vaginale (RV).**

Au total :

- o Le taux de **récidives vaginales** à 10 ans était de 3,4 % pour VBT et 2,4 % pour EBRT.
- o Le taux de **récidives pelviennes** à 10 ans était de 6,3 % VBT contre 0,9 % EBRT parmi celles-ci, 2,5 % contre 0,5 % étaient des récidives pelviennes isolées.
- o Les taux de **métastases à distance sur dix ans** étaient de 10,4 % contre 8,9 % pour le VBT contre l'EBRT.

Ces résultats à long terme ont confirmé **d'excellents taux de contrôle vaginal et pelvien (> 96 %) dans les deux bras**, avec des **taux similaires de récurrence pelvienne isolée, de métastases à distance et de survie globale (SG).**

Étant donné que la curiethérapie vaginale est associée à **une toxicité significativement moindre** que la radiothérapie pelvienne, la curiethérapie vaginale seule est un choix raisonnable pour la plupart des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre confiné à l'utérus qui sont considérées comme des candidates à la radiothérapie adjuvante.

L'essai GOG 249 a randomisé des patientes atteintes d'un carcinome endométriode FIGO de stade I et II à haut risque intermédiaire et élevé ou d'un carcinome séreux ou à cellules claires FIGO de stade I à II avec une cytologie péritonéale négative à **la curiethérapie vaginal + chimiothérapie 3 cycles de carboplatine et de paclitaxel** par rapport à **la radiothérapie pelvienne externe(EBRT) (93)**

.La VBT et la chimiothérapie n'étaient pas supérieures à l'EBRT pour la survie Globale (SG) et la Survie sans Progression et ont entraîné une plus grande toxicité aiguë avec un taux plus élevé de récurrence des ganglions lymphatiques.

Sur la base de ces résultats et de l'essai norvégien susmentionné, pour les patientes atteintes d'un carcinome endométriode de stade FIGO IB de grade 3 ou de stade FIGO II, **l'EBRT est recommandée.**

Concluant que la radiothérapie pelvienne externe l'EBRT devrait rester le traitement de choix pour les cancers de l'endomètre à risque intermédiaire élevé.

Table 1. Early stage endometrial cancer adjuvant therapy RCTs.

Study	Population	Comparator	Results
PORTEC-1 [3]	Clinical Stage I, intermediate and HIR EC	EBRT vs observation	Locoregional Recurrence in 6% (EBRT) vs 15.5% (observation) at 15 years. No difference in overall survival.
GOG-99 [2]	Surgical Stage I-II, intermediate and HIR EC	EBRT vs observation	Locoregional recurrence 1.6% (EBRT) vs 8.9% (observation). No difference in overall survival.
PORTEC-2 [6]	Clinical Stage I, intermediate risk EC	EBRT vs VBT	Equivalent local control, less toxicity with VBT, no difference in overall survival
GOG-0249 [4]	Surgical Stage I-II HIR EC	EBRT or VBT+3 cycles Tx/Carbo	No difference in recurrence-free survival. Higher nodal recurrence in VBT/chemo arm; no difference in distant recurrence (18% in both arms)

Tableau 9 : Essais randomisés du cancer de l'endomètre stade précoce. (93)

c- Le groupe à haut risque :

En raison de l'hétérogénéité de la population de patientes à haut risque, les stratégies de traitement adjuvant ont été variables.

Historiquement, la radiothérapie pelvienne a été le traitement adjuvant standard pour réduire le risque de récurrence pelvienne chez les femmes atteintes d'un cancer de l'endomètre à haut risque.

Plusieurs essais randomisés ont émis l'hypothèse que la chimiothérapie pourrait améliorer la survie en réduisant le risque de maladie métastatique.

Les données récentes de trois essais pertinents de phase III (**PORTEC-3**, **GOG-249** et **GOG-258**), recrutant des patientes atteintes de cancer de l'endomètre à risque intermédiaire élevé et à haut risque, ont conduit à un changement dans le paradigme du traitement.

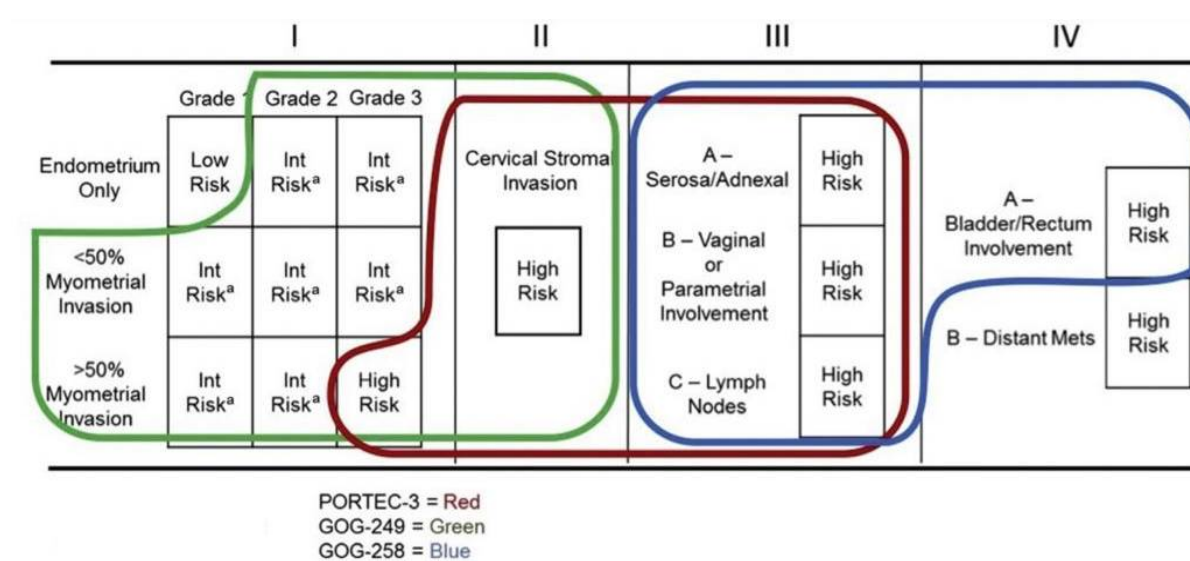


Tableau 10 : Groupes à risque inclus dans les essais PORTEC-3, GOG-249, GOG258.(94)

Essai PORTEC-3

L'essai PORTEC-3 est un essai de phase III intergroupes randomisé, multicentrique, ouvert. (94)

PORTEC-3 a randomisé des patientes atteintes d'un carcinome de l'endomètre à haut risque et à un stade avancé pour recevoir l'EBRT seul par rapport à l'EBRT avec chimiothérapie concomitante **la radiothérapie pelvienne seule** à la **radiothérapie pelvienne avec deux cycles simultanés de cisplatine** suivie d'une chimiothérapie adjuvante **quatre cycles de carboplatine intraveineux AUC5 et paclitaxel 175 mg/m²**. (94)

L'analyse mise à jour de l'essai PORTEC-3 montre une amélioration de la survie globale et sans échec à 5 ans avec L'EBRT avec chimiothérapie concomitante suivie d'une chimiothérapie adjuvante par rapport à la radiothérapie seule pour les femmes atteintes d'un cancer de l'endomètre à haut risque, avec le plus grand bénéfice absolu de la chimiothérapie observé chez les femmes avec un stade Maladie III ou cancers séreux, ou les deux. (94)

Étant donné que le contrôle pelvien était élevé avec la radiothérapie seule, ce schéma de chimio radiothérapie ne peut pas être recommandé comme nouvelle norme pour les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre de stade I-II.

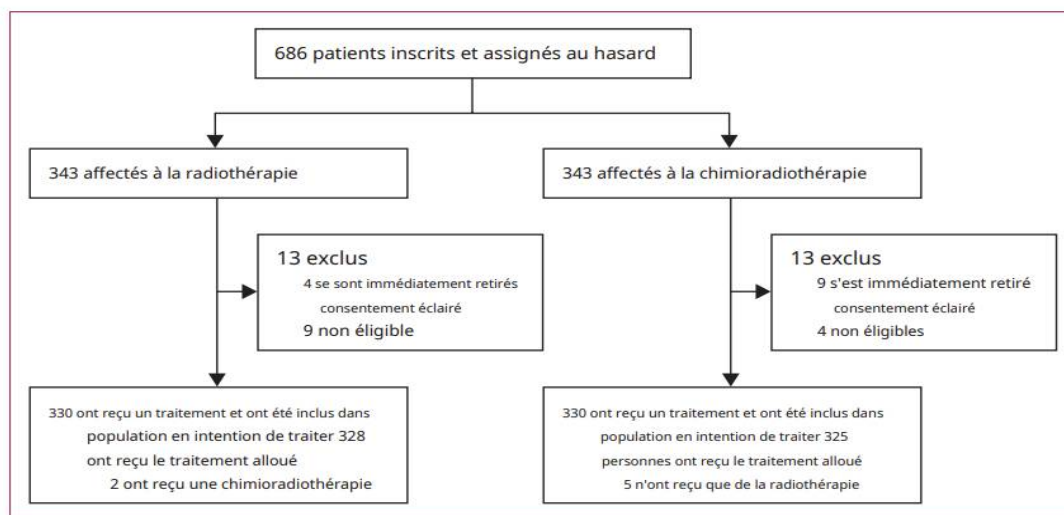


Figure 32 : Conception de l'essai PORTEC-3. (94)

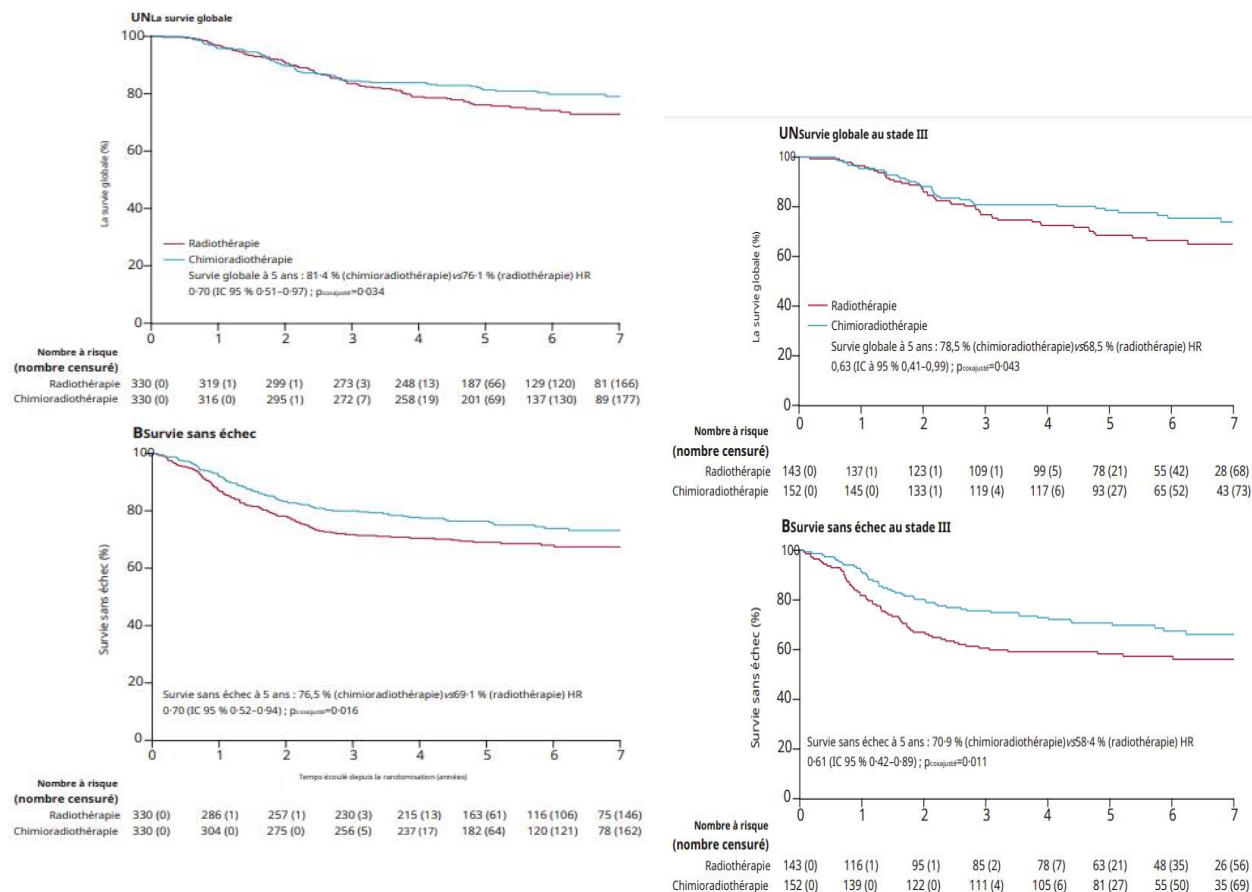


Figure 33 : Courbes de survie de kaplan pour la survie globale (a) et la survie sans echec (b) chez toutes les patientes à haut risque. (94)

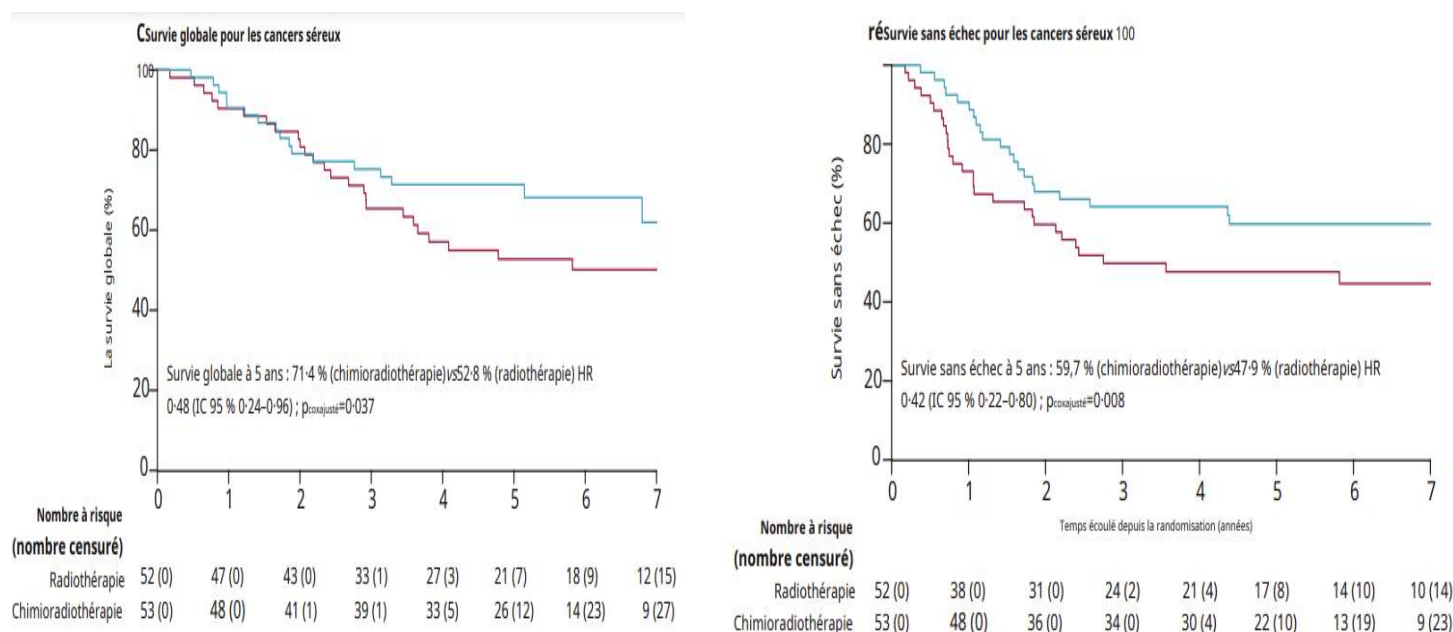


Figure 34 : Courbes de survie de kaplan pour la survie globale (a) et la survie sans echec (b) pour les cancers sereux.(94)

L'essai GOG-258 a évalué de manière prospective l'effet du traitement adjuvant multimodal (la radiothérapie pelvienne avec chimiothérapie concomitante et adjuvante) chez les patientes atteintes d'une maladie plus avancée (carcinome de l'endomètre de stade III ou IVA avec ou sans maladie résiduelle jusqu'à 02 cm) par rapport à l'effet de la chimiothérapie seule (six cycles de paclitaxel + carboplatine). (95)

Les résultats ont montré que le régime combiné n'était pas supérieur à la chimiothérapie seule pour prolonger la **survie sans rechute**, Cependant, le schéma de rechute était différent avec **moins de récives à distance dans le bras chimiothérapie seule** et **moins de recidives locales et ganglionnaires dans le bras chimio-radiothérapie.**

Sur la base de ces essais récents, on peut conclure que les preuves actuelles soutiennent l'utilisation de la **chimio radiothérapie** pour maximiser la survie sans récurrence et globale, ainsi que le contrôle des ganglions pelviens et para aortiques chez les femmes atteintes d'une maladie de **stade III et/ou d'une histologie séreuse**. Pourtant, il y a un débat parmi les médecins quant à savoir si le schéma de chimio radiothérapie combinée devrait être préféré à la chimiothérapie seule, compte tenu des taux de survie sans rechute similaires dans l'essai GOG-258 et des inquiétudes concernant une toxicité plus élevée suggérée.(95)

Bien que la chimio radiothérapie soit le schéma thérapeutique recommandé pour les patientes à haut risque, la radiothérapie seule peut être recommandée en cas de comorbidités majeures et de contre-indications à la Chimiothérapie.

Étude	Population	Comparateur	Résultats
GOG-0258 [9]	Stage III-IVA EC ; ou cellules séreuses ou claires de stade I-II avec + lavages péritonéaux. (Pas de masse tumorale résiduelle > 2 cm après hystérectomie/BSO)	EBRT avec CDDP 2 simultané cycles +Tx/Carbo 4 cycles vs Chimio uniquement (Tx/Carbo x 6 cycles)	Aucune différence dans la survie sans récurrence, HR = 0,9 (90 % IC 0,74-1,1, P = 0,02). Le bras chimio/RT avait une diminution des récurrences vaginales/ganglionnaires tandis que le bras chimio seul avait une diminution des récurrences à distance (21 % chimio contre 27 % dans chimio/RT)
PORTEC-3 [7,8]	Endométrioïde IAG3+ VI, IBG3, II, III ; Séreux ou Clear Cell IA avec invasion du myomètre	EBRT vs EBRT/CDDP x 2 cycles + Tx/Carbo x 4 cycles	Amélioration de la survie à 5 ans en chimio/RT (81 %) par rapport à la RT (76 %), HR 0,70 (IC à 95 % 0,51-0,97). RFS à 5 ans 76,5 % (chimioRT) contre 69,1 % (RT), HR 0,70 (IC à 95 % 0,52-0,94).

Tableau 11 : Essais GOG258 et PORTEC-3 dans le cadre du traitement adjuvant. (95)

Nom de l'essai	Année	Critères HIR	Risque élevé Histologie	Stade II	Stade III/IV	Traitements Par rapport	Survie Bénéfices	Récurrence Bénéfices
GOG-99	2004	Oui : définition GOG 99 (Tableau 1) *	Non	Oui (occulte)	Non	EBRT contre observation	Non	Oui:
PORTEC-1	2000	2 sur 3: (1) âge > 60 ans (2) > 50 % du myomètre, (3) histologie de grade 3	Non	Non	Non	EBRT contre observation	Non	Oui:
PORTEC-2	2010	(1) Âge > 60 ans, niveau 1, 1/3 extérieur myomètre (2) Âge > 60 ans, niveau 3, moyen 1/3 myomètre (3) Stade IIA	Non	Oui	Non	Vaginal curiethérapie vs EBRT	Non	Non
PORTEC-3	2018	3e année avec > 50 % et/ou LVSI	Oui (stade I à III)	oui	Stade III seul	Chimioradiothérapie vs EBRT	Oui : DFS	-
GOG-249	2019	Critères GOG : > 70 ans et 1 RF, 50-69 ans et 2 RF, <50 ans et 3 RF *	Oui	Oui	Non	Curiethérapie + 3 cycles chimiothérapie vs EBRT	Non	Oui : moins nodal récidive avec EBRT
GOG-258	2019	Non	Non	Non	Oui: III, IVA	Chimioradiothérapie vs. chimiothérapie	Non	Oui : moins local récidive ganglionnaire, Plus éloigné récidive avec radiochimiothérapie

* âge ≥ 70 et un facteur de risque ; 50-69 ans et deux facteurs de risque ; < 50 et trois facteurs de risque ; Facteurs de risque GOG : > 1 myomètre, grades 2 ou 3, LVSI positif.

2

Tableau 12 : Résumé des patientes incluses dans les essais de référence à risque intermédiaire élevé et à haut risque selon ESMO/ESGO/ESP 2021.

C- Limites

Bien que ces essais marquants soient des études prospectives, plusieurs aspects limitent la capacité de tirer des conclusions sur la prise en charge optimale basée sur les seuls facteurs clinicopathologiques.

Premièrement, les études avaient des cohortes qui se chevauchaient, par exemple, il y avait des différences entre les définitions du groupe intermédiaire élevé (HIR) dans les essais GOG et PORTEC, telles que les cancers de l'endomètre à cellules claires et séreuses incluses dans PORTEC-1, mais pas dans GOG-99.

Une même patiente peut être classée dans différentes classifications de risque selon ces critères et recevoir des recommandations de traitement différentes.

Non seulement les désignations de risque étaient différentes entre les essais, mais les définitions ont évolué au cours des deux dernières décennies.

De plus, la stadification chirurgicale était incohérente en termes d'exigences d'évaluation des ganglions lymphatiques.

Enfin, aucun des essais historiques décrits ci-dessus n'était suffisamment puissant pour analyser les différences entre les sous-types histologiques. Bien que l'histologie joue un rôle dans la détermination du pronostic et du traitement adjuvant, la classification des patientes en carcinome de l'endomètre de type I s'il existe une histologie endométrioïde de grade 1 et 2, ou de type II si une histologie de grade 3 ou non endométrioïde n'explique pas complètement le tableau clinique.

En effet, l'étude de cohorte du CHREC (Consortium canadien sur le cancer de l'endomètre à haut risque) a inclus 1260 patientes atteintes de CE de type II provenant de sept établissements et a montré qu'il y avait des variations dans la réponse au traitement, par exemple :

Dans l'ensemble, les traitements adaptés au risque permettent d'obtenir un excellent pronostic pour les CE de type I à un stade précoce, avec une survie globale à 10 ans supérieure à 80 %.

Cependant, un nombre restreint mais substantiel de patients présentant des antécédents pronostiques favorables présentent de manière inattendue une récurrence de la maladie et une faible survie (5–8), et il a été calculé que jusqu'à 10 % d'entre eux subiront des métastases à distance.

En revanche, un nombre non négligeable de patientes présentant des facteurs pronostiques défavorables et habituellement traitées ne connaîtront jamais de récurrence. (95)

Chapitre II :
La nouvelle classification
moléculaire du cancer de l'endomètre
Et ses applications thérapeutiques.

I- LES GENES IMPLIQUES :

A- Les ADN polymérases : acteurs clefs dans la réplication de l'ADN des cellules vivantes.

Au cours du cycle cellulaire, l'ADN parental doit être entièrement **répliqué** de manière fidèle pour **conduire à deux cellules filles identiques entre elles et à leur cellule mère**. Cela a lieu au cours de la phase de synthèse (phase S) du cycle cellulaire. (96)

Son rôle étant crucial, ce processus de réplication est finement régulé à la fois de manière spatiale et temporelle.

➤ Ainsi, la réplication débute au niveau des origines de réplication et a lieu de manière bidirectionnelle toujours dans le sens 5' vers 3'.

Une ADN polymérase est une enzyme multi-sous-unités faisant partie du complexe enzymatique intervenant dans la réplication de l'ADN au cours du cycle cellulaire, ainsi que dans des processus de réparation et de recombinaison de l'ADN.

Ce processus réplcatif utilise la complémentarité des bases nucléiques pour guider la synthèse du nouveau brin à partir du brin matrice.

Il existe plusieurs familles de polymérases, qui diffèrent selon leur séquence en acides aminés et leurs propriétés catalytiques.

Ces enzymes sont Présentes bien chez les eucaryotes que chez les procaryotes.

Chaque organisme contient de nombreux types de d'ADN polymérases, ayant une activité polymérase distincte dans différents processus biochimiques.

De plus, le nombre d'ADN polymérases répliquatives dans un organisme montre la complexité de son génome et de son processus de réplication.

En fonction de leur similitude de séquences en acides aminés et leurs propriétés catalytiques, les ADN polymérases ont été classés en sept familles : A, B, C, D, X, Y et RT.

Chez l'être humain les ADN polymérases répliquatives responsables de la réplication de l'ADN génomique sont : l'ADN polymérase α , l'ADN polymérase δ et l'ADN polymérase ϵ . Elles appartiennent toutes les trois à la **famille B des ADN polymérases**. (97)

Gène polymérase	Sous-unité catalytique	Sous-unités accessoires (kDa)	3'→5'exonucléase fidélité	
Pol α	<i>POLA1</i> 1462 aa 	49 <i>PRIM1</i> 58 <i>PRIM2A</i> 70 <i>PRIM2B</i>	Non	dix-4-dix-5
Pol β	<i>POLB</i> 335 aa 	Aucun	Non	5×dix-4
Poly	<i>POLG1</i> 1239 aa 	55 <i>POLG2</i>	Oui	dix-5
Pol δ	<i>POLD1</i> 1107 aa 	50 <i>POLD2</i> 68 <i>POLD3</i> 12 <i>POLD4</i>	Oui	dix-5-dix-6
Pol ϵ	<i>PÔLE</i> 2286 aa 	59 <i>PÔLE2</i> 12 <i>PÔLE4</i> 17 <i>PÔLE3</i>	Oui	dix-6-dix-7

Figure 35 : ADN polymérases classiques et leurs sous-unités associées.

Les sous-unités catalytiques de la polymérase sont répertoriées en premier et sont présentées sous forme de polypeptides dans lesquels des motifs catalytiques (lignes rouges) et des motifs exonucléases (lignes violettes) sont indiqués, ainsi que leurs gènes correspondants et le nombre d'acides aminés. Celles-ci sont suivies de colonnes répertoriant les gènes et la taille de toutes les sous-unités accessoires ; si l'holoenzyme a une activité d'exonucléase de correction d'épreuves ; et la fidélité de la synthèse d'ADN donnée comme la fréquence des substitutions de base unique en utilisant l'ADN M13 troué comme matrice.

Structure :

La sous-unité catalytique des ADN POLYMERASES comporte, **trois domaines** dont la structure est comparable à celle de la main droite :

Le domaine représentant la paume contient les résidus catalytiques.

Le domaine représentant le pouce se lie au petit sillon de l'ADN et est responsable du positionnement de la polymérase et **le domaine représentant les doigts** entoure le brin néo synthétisé

Certaines ADN polymérases répliquatives, disposent aussi d'un quatrième domaine qu'est le domaine exonucléase 3'-----5', qui offre la capacité de **corriger les erreurs d'incorporation dans le brin néoformé. (97,98)**

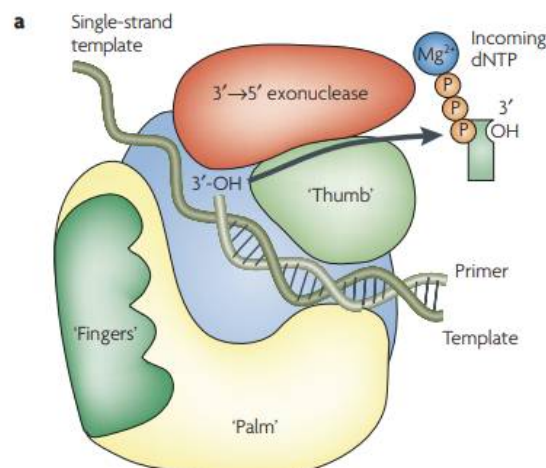


Figure 36 : Structure de l'ADN polymérase avec un domaine exonucléase 3'→5' associé.

En effet lorsque l'ADN polymérase fait une erreur d'incorporation dans le brin néoformé et qu'un mésappariement est formé au niveau du site actif de l'enzyme, celle-ci peut revenir vers le site de l'erreur et hydrolyser le nucléotide incorrect, réinsérer la base correcte, et reprendre la réplication :

C'est l'activité exonucléase 3'-5', appelée également *fonction d'édition*.

➔ Ce domaine est inactif chez la polymérase α , et présent chez la polymérase δ et ϵ

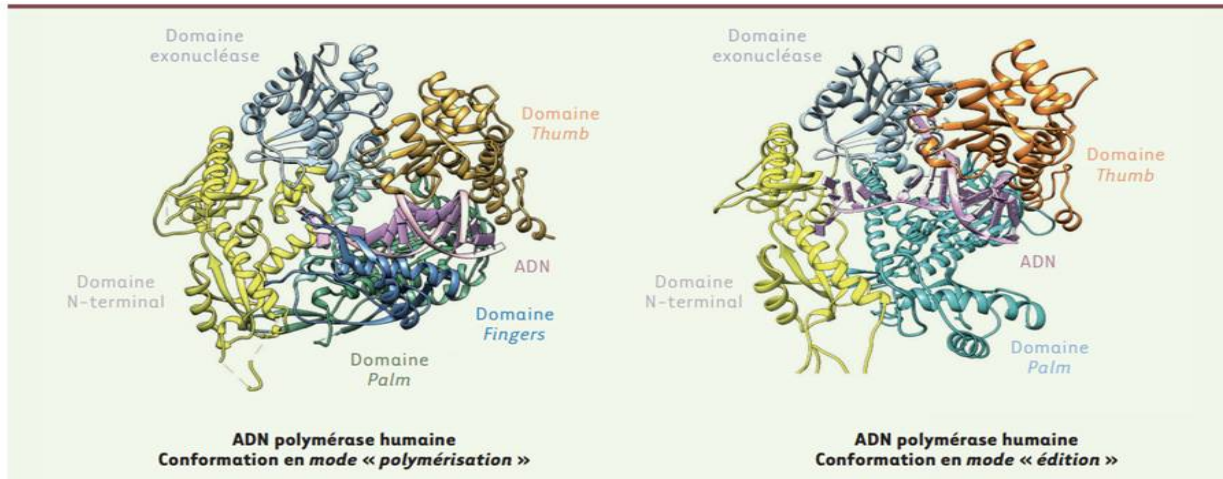


Figure 37 : Modélisation de l'ADN polymérase ϵ (POLE) en mode « polymérisation » et en mode « édition ».

Le domaine polymérase est composé de trois parties reproduisant la configuration d'une main droite ouverte : la paume (palm, couleur verte) qui contient le site catalytique, les doigts (fingers, couleur bleu foncé) qui positionnent correctement le brin mère de l'ADN, et le pouce (thumb, couleur or) qui lie l'ADN à la sortie du site catalytique et est impliqué dans la processivité de l'enzyme. S'y ajoutent un domaine exonucléase (en bleu pâle), qui contient son propre site catalytique et un domaine N-terminal (en jaune). En mode « polymérisation », l'ADN (violet) est positionné dans le site polymérase.

En cas de mésappariement d'un nucléotide, la synthèse s'interrompt et le brin nouvellement synthétisé entre dans la poche exonucléase pour excision du dernier nucléotide incorporé (mode « édition »).

Grâce à sa fonction de relecture L'ADN polymérase améliore, **la fidélité du processus réplcatif** de 10 à 100 fois et fait baisser le taux d'erreur.

La polymérase POL ϵ est l'une des ADN POLYMERASES avec domaine **exonucléase 3'-5' les plus précises avec un taux moyens d'erreur sur une seule base de l'ordre de 10^{-6} à 10^{-5} .** (97)

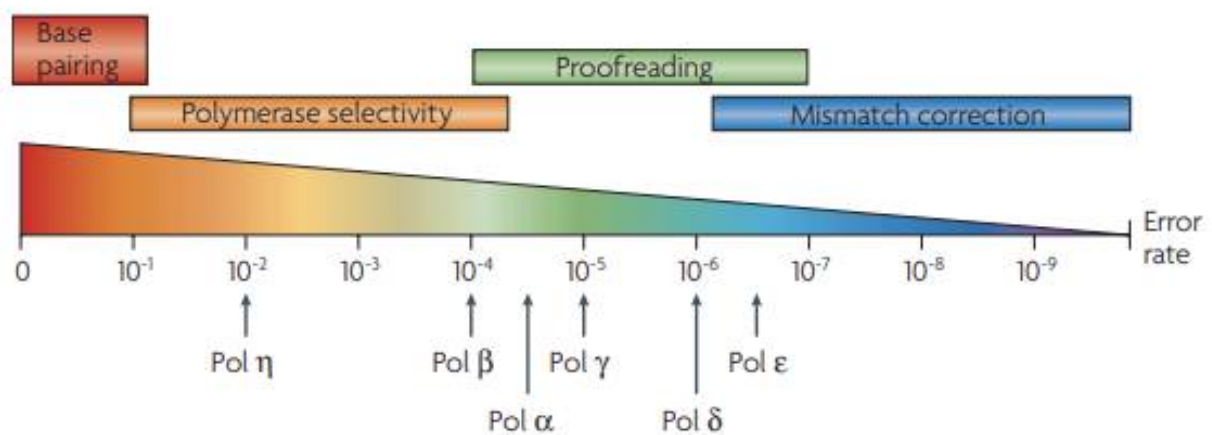


Figure 38 : Fidélité de la réplication de l'ADN. (97)

Au-dessus de la ligne sont résumées les contributions des différentes étapes qui améliorent la fidélité de la réplication de l'ADN. Au-dessous de la ligne se trouvent des valeurs représentatives des taux de substitutions d'une seule base par différentes ADN polymérases.

Mutations dans le domaine exonuléase du gène POLE : POLE EDM

L'emplacement des mutations du gène POLE peuvent être le facteur dominant déterminant le phénotype tumoral et les résultats cliniques.

LES MUTATIONS DU DOMAINE EXONUCLEASE DU GENE POLE peuvent entraîner une perte de la fonction de relecture, entraînant l'accumulation de gènes mutés dans les cellules. (99)

Ce sont des mutations faux-sens pathogènes récurrentes du gène POLE à l'état hétérozygote(99), qui laissent intact le domaine polymérase, mais affectaient le domaine exonucléase de l'enzyme.

Cependant, pas tous les sites de mutation dans le domaine des exonucléases ne sont pathogènes. (100)

Les cinq sites de mutation les plus courants sont P286R, V411L, S297F, A456P et S459F, et sont connus sous le nom de mutations des points chauds (mutations hotspot). (100)

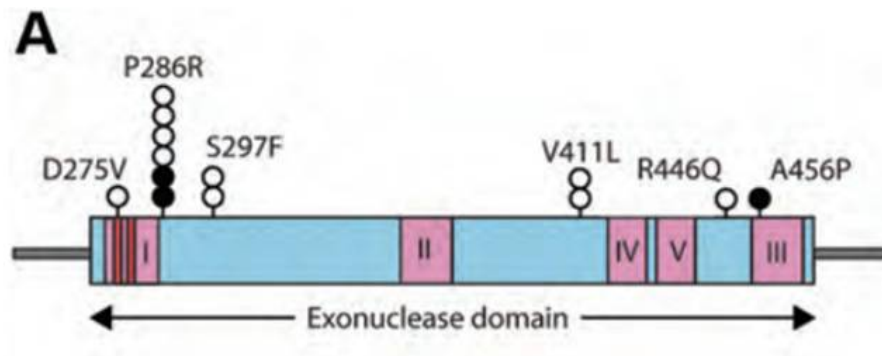


Figure 39 : Localisation des mutations des points chauds dans le domaine des exonucléases POLE. (99)

Pour déterminer le site de mutation qui définit le mieux la mutation pathogène de POLE, Castillo et al. ont analysé 530 cas de cancer de l'endomètre du groupe TCGA dont 82 cas avec des mutations POLE, dont 59 étaient dans le domaine exonucléase et 23 étaient en dehors du domaine exonucléase.

Les résultats ont montré que les cas de cancer de l'endomètre avec l'une des cinq mutations du point chaud avaient une séquence génomique caractéristique qui différait de celle de POLE type sauvage.

L'analyse de la signature mutationnelle tri-nucléotidique selon les sous-types de substitutions et leur environnement nucléotidique immédiat a mis en évidence des profils mutationnels spécifiques des tumeurs montrant un variant pathogène de POLE. (100)

En effet, ces variations du génome tumoral ne sont pas distribuées aléatoirement entre les différents types de substitutions. Si l'on considère les six types de substitutions possibles dans leur contexte génomique immédiat (les deux nucléotides situés de part et d'autre de la mutation, soit 96 triplets possibles), il apparaît que les tumeurs avec variant pathogène du domaine exonucléase de POLE sont caractérisées par :

⇒ Une augmentation d'un facteur 100 des transversions C>A dans un contexte de triplet TCT, et par une augmentation d'un facteur 30 des transitions C>T dans un contexte de triplet TCG. (100)

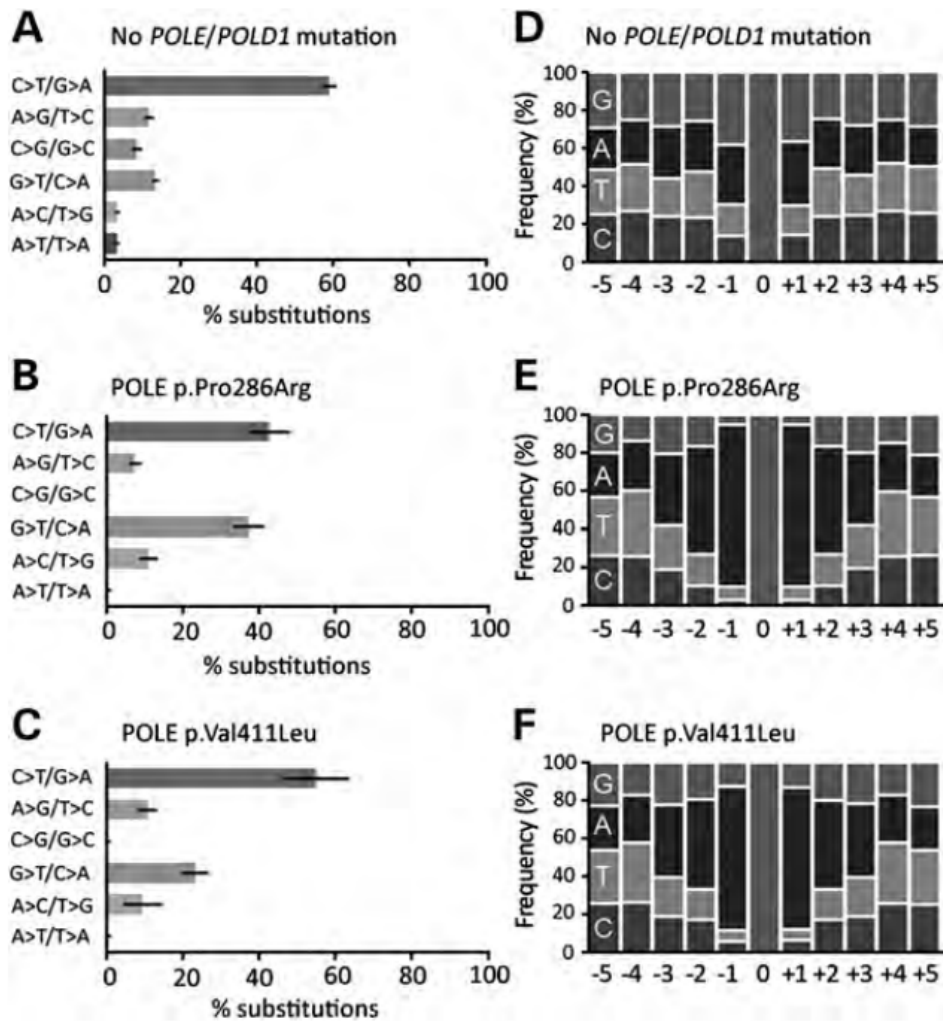


Figure 40 : Les données sur l'exome entier de l'étude TCGA CE confirment une augmentation disproportionnée des transversions C---A ET C----T. (100)

NB : Indépendamment de l'identification de **variant pathogènes «somatiques»** (présents uniquement dans les cellules tumorales) de *POLE*, d'autres études ont montré que des **variants faux sens pathogènes « constitutionnels »** (présents dans toutes les cellules de l'individu, à l'état **hétérozygote**) affectant la fonction relecture-correction de *POLD1* et *POLE* prédisposent à **une polypose et au cancer colorectal**, et à d'autres types de **cancers**.

B- Les microsatellites et Système de réparation du mésappariement (système MMR) :

1- Définition et rôle des microsatellites

Les microsatellites sont définis comme 1 à 6 paires de bases répétées 5 à 50x [101,102]. Le génome humain contient des milliers de séquences microsatellites. La plupart sont localisés dans les zones non codantes à l'extérieur des gènes, tandis que moins sont présents dans les introns et les régions promotrices et seulement 32 sont contenus dans les exons, qui appartiennent principalement aux gènes suppresseurs de tumeurs.

Polymorphisme de taille	microsatellites parfaits (CA) ₇	CACACACACACACA
	microsatellites parfaits (CA) ₉	CACACACACACACACACA
	microsatellites parfaits (CA) ₁₁	CACACACACACACACACACACA
Polymorphisme de structure	motifs multiples imparfaits - interrompus -	CACTCACACACACA
	motifs multiples imparfaits - composés -	CACTCTCGCGCGCTCTCACACACACACA

Figure 41 : structure des microsatellites. (101)

Les microsatellites sont impliqués dans :

- ⇒ L'organisation de la chromatine par la formation d'hétérochromatine. (101, 103,104)
- ⇒ La senescence cellulaire.
- ⇒ La régulation de la transcription des gènes (104)
- ⇒ Le contrôle de la réparation de l'ADN cellulaire, l'activité proliférative et l'apoptose. (105,106)

Les microsatellites présentent un pléomorphisme élevé et une forte hétérozygotie (101,106).

En raison de ces caractéristiques, les marqueurs microsatellites sont utilisés pour les tests de paternité et en médecine légale [101]. De plus, lors de la réplication de l'ADN, les microsatellites présentent un taux élevé de mutations spontanées puisque l'ADN polymérase a tendance à glisser au niveau des séquences répétitives [102].

Plusieurs chercheurs ont montré que les microsatellites connaissent des taux de mutation plus élevés que les autres parties du génome. (104)

Les mécanismes causals de l'instabilité élevée des microsatellites sont :

- **Le glissement de l'ADN polymérase pendant la réplication.**
- **les processus de réparation déficients.**
- **les croisements inégaux.**

Les mutations spontanées dans les microsatellites sont corrigées par

2- Le système de réparation des mésappariements MMR.

Le système MMR assure la stabilité du génome lors des cycles répétés de réplication [107,108].

Chez l'homme, ce système est principalement composé de cinq protéines : MSH2, MSH3, MSH6, PMS2 et MLH1 [104, 109,110]. Celles-ci forment trois complexes hétérodimériques homologues des protéines MMR de E. coli MutS et MutL [109,110]. Les homologues de MutS sont constitués de MutS α formé par MSH2/MSH6 et MutS β composé de MSH2/MSH3 [109,107], alors que l'homologue MutL : MutL α est formé par MLH1/PMS2 [104, 109,110].

⇒ Dans la cellule, le complexe MSH2/MSH6 est retrouvé quatre fois 4x plus fréquent que le complexe MSH2/MSH3.

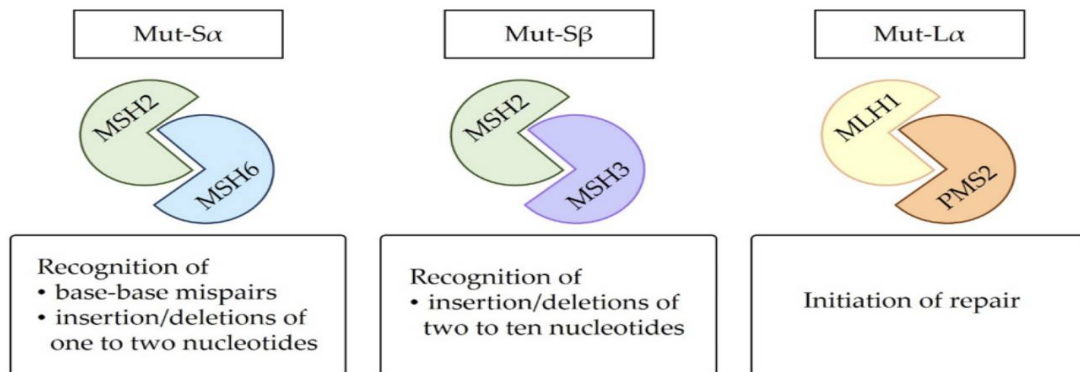


Figure 42 : Complexes fonctionnels formés par les protéines MMR humaines et leurs fonctions. (107)

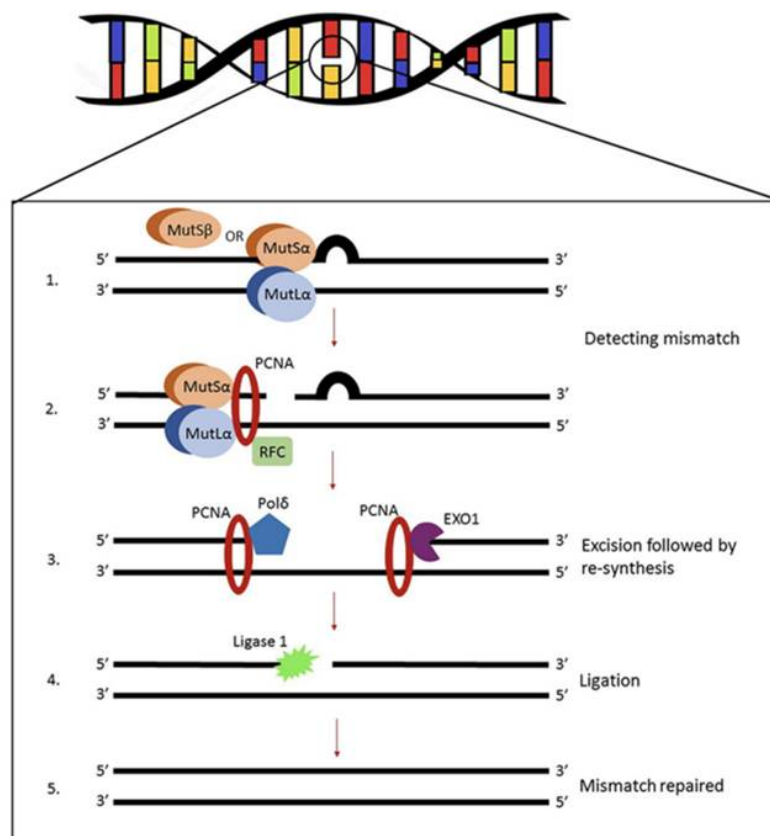


Figure 43 : Rôle du système MMR dans le génome des eucaryotes.(110)

La liaison à l'ADN endommagé initie un changement de conformation dépendant de l'ATP entraînant la formation d'une pince coulissante [104,107]. Le complexe constitué de PMS2 et MLH1 recrute des protéines supplémentaires responsables de l'excision des bases mésappariées et de l'ADN adjacent, de la resynthèse d'un nouveau brin fille et de la ligature du défaut réparé avec l'ADN restant. (104, 108,109)

En plus du MMR post-répliatif, le système MMR est également impliqué dans les événements de recombinaison méiotique et mitotique. (107) et l'expansion du triplet qui peut conduire à la maladie [107].

De plus, il reconnaît certaines altérations des bases de l'ADN telles que l'alkylation ou la méthylation et par la suite Médie soit l'arrêt du cycle cellulaire à la transition G2/M, soit l'apoptose. (107,109)

Dans les lymphocytes B, le système MMR contribue à la diversification des anticorps

La présence d'un système MMR intact est appelée compétence MMR (MMRp), alors qu'un système MMR défectueux entraîne une déficience MMR (MMRd).

3- Mécanisme induisant le Déficit de réparation des mésappariements (MMRd) :

La principale cause du déficit de réparation des mésappariements MMRd est une inactivation génétique bi-allélique d'un gène MMR [111]. Ce changement génétique prédispose à l'initiation et à la progression du cancer [112].

Les tumeurs MMRd peuvent se développer par deux voies différentes, à savoir **la voie constitutionnelle/ héréditaire et la voie acquise**. (110,112)

La voie constitutionnelle se produit chez les porteurs du syndrome de Lynch (précédemment nommé cancer colorectal héréditaire sans polypose). (104, 110,112)

En raison **d'une mutation germinale**, les personnes affectées portent un allèle muté d'un gène MMR particulier dans chaque cellule de leur corps. Ils ont un risque accru de cancer puisqu'une seule mutation supplémentaire (mutation somatique) est nécessaire pour l'initiation de la tumeur, c'est-à-dire la mutation du deuxième allèle du gène MMR affecté. (112)

Fait intéressant les personnes porteuses de mutations germinales dans MLH1 ou MSH2 ont un risque de cancer à vie beaucoup plus élevé que les porteurs de mutations MSH6 ou PMS2.46] et peuvent développer des carcinomes dès le début de l'âge adulte. (113)

Cela est expliqué par le fait que toutes les mutations ne confèrent pas MMRd et les mutations pathogènes surviennent plus souvent dans MLH1 et MSH2 que dans MSH6 et PMS2. (114)

MLH1 et MSH2 sont des composants obligatoires de MMR, alors que les fonctions de MSH6 et PMS2 peuvent être partiellement remplacées par MSH3 et MLH3, respectivement. (114)

La voie acquise est caractérisée par **l'inactivation consécutive sporadique des deux allèles d'un gène MMR particulier**.

L'inactivation est presque exclusivement causée par **l'hyperméthylation du promoteur MLH1 avec la perte subséquente de l'expression du gène MLH1.**

Les tumeurs avec MMRd et MSI surviennent dans environ 20 à 30 % des carcinomes de l'endomètre.

Les mécanismes conduisant à l'hyperméthylation du promoteur MLH1 dans le cancer de l'endomètre :

Dans les carcinomes de l'endomètre avec silençage de MLH1, les promoteurs de MLH1 peuvent soit présenter une méthylation dense homogène, soit une méthylation hétérogène dans plus de 50 % des îlots **CpG** / sites **CpG**. (115,116)

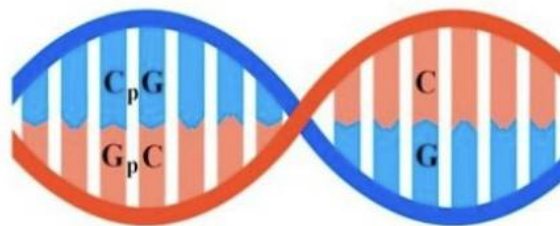


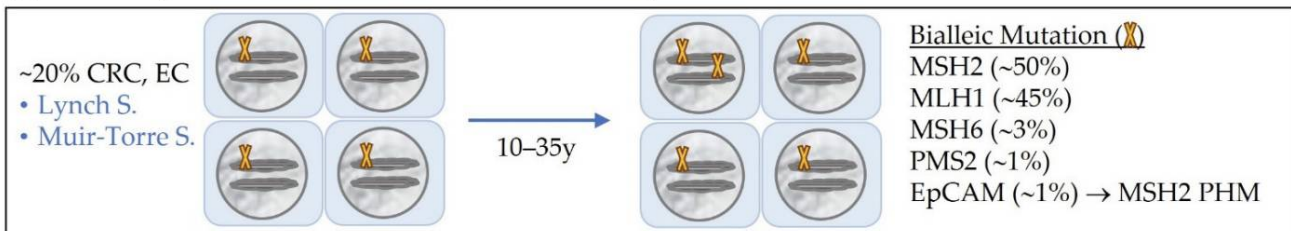
Figure 44 : LES ÎLOTS cpg. (115)

C'est une région de méthylation de l'ADN formée de deux nucléotides dont leur séquence de base est CG.

Le schéma de méthylation hétérogène s'explique probablement par la présence de sous-clones de cellules tumorales qui ont accumulé des sites de méthylation supplémentaires du promoteur MLH1 au cours de la tumorigenèse, alors que la population de cellules initiatrices de tumeurs abrite probablement le moins de sites de méthylation. (116)

Fait intéressant, l'hyperméthylation du promoteur MLH1 est également détectée dans l'endomètre normal péritumoral, où elle peut même être associée à une perte d'expression de la protéine MLH1 et/ou d'instabilité microsatellite. (117). Cela confirme que l'hyperméthylation du promoteur MLH1 est une étape précoce dans le développement des carcinomes MMRd sporadiques et que la transition d'un changement précancéreux vers le cancer est influencée par des facteurs externes et internes supplémentaires, par exemple, le temps de réplication des cellules tumorales et la présence de mutations dans les régions codantes ou non-codantes.

(a) Hereditary/constitutional mismatch repair deficiency



(b) Acquired mismatch repair deficiency

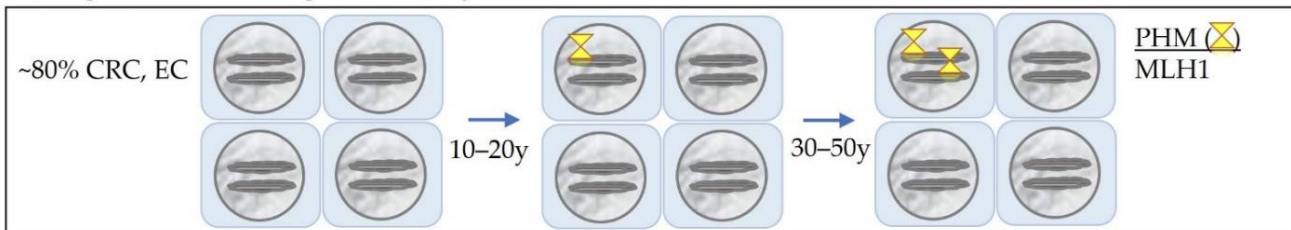


Figure 45 : représentation des deux voies différentes du déficit de réparation des mésappariements. (117)

Voie héréditaire (a) et acquise (b). S. = Syndrome ; CCR = carcinome colorectal ; CE = carcinome de l'endomètre ; PHM = hyperméthylation du promoteur ; a = année.

C- La protéine P53 :

1- Définition.

C'est une protéine de courte durée synthétisée par le gène TP53 dans les cellules. Nommée « p53 », du fait de son poids moléculaire de 53 kDa (kilodalton).

Le suppresseur de tumeur p53 est le principal répondeur cellulaire à divers signaux de stress tels que l'activation des oncogènes, les dommages à l'ADN, l'hypoxie, les espèces réactives de l'oxygène (ROS)...

Lors de l'activation, p53 est dotée d'une activité onco-suppressive qui induit de nombreuses réponses cellulaires, y compris l'arrêt du cycle cellulaire pour restaurer l'intégrité génétique, ou activer des voies de mort cellulaire spécifiques et des changements métaboliques dans la cellule telle que l'apoptose, la sénescence ou la ferroptose pour éliminer les cellules irrécupérables.

Par conséquent, p53 est considéré comme le "gardien du génome" en raison de sa fonction critique dans **la préservation de l'intégrité génomique**, empêchant l'accumulation de mutations oncogènes qui conduisent à la progression des tumeurs malignes.

Normalement, lorsque les cellules ne présentent **aucun dommage à l'ADN**, la quantité de p53 est maintenue à un **niveau bas** par la dégradation des protéines.

Une protéine **appelée MDM2 (la double minute 2 murine)** interfère avec p53 et inhibe la fonction de p53 et **envoie p53, qui fonctionne dans le noyau, du noyau vers le cytosol.**

MDM2 fonctionne également comme **une ubiquitine ligase**, cette fonction aide à **la destruction de p53 fonctionnelle** en envoyant p53 au **système protéasique d'ubiquitine (UPS)**, et la quantité de p53 dans la cellule est réduite ainsi.

2- Structure de la protéine p53 :

La protéine p53 humaine contient 393 acides aminés et est composée de 3 domaines principaux :

Le domaine N-terminal, le domaine central et le domaine C-terminal qui contiennent chacun un ou plusieurs sous-domaines régulant les activités de p53.

Le domaine N-terminal : contient 2 domaines TAD (Transcription Activation Domain), les domaines TAD I et TAD II, ainsi qu'un domaine riche en proline : PRD (Prolin Rich Domain).

- Les domaines TAD I et TAD II permettent **le recrutement de protéines** impliquées dans le **complexe d'initiation de la transcription** comme le **facteur TFIID** ou de **protéines co-activatrices de la transcription** comme la **protéine CBP/p300** ou de **protéines impliquées dans son rétro-contrôle négatif** comme **MDM2**.
- Le domaine riche en proline est composé de plusieurs répétitions du motif PXXP. Il joue un rôle **dans la régulation des activités transcriptionnelles et non transcriptionnelles de p53**.
- Enfin, le domaine N-terminal contient une séquence d'export nucléaire NES (Nuclear Export Sequence).

Le domaine N-terminal contient également 3 séquences NLS et une séquence NES.

Les activités de la protéine p53 sont finement régulées notamment via des modifications post-traductionnelles comme **l'ubiquitinylation, la phosphorylation ou encore l'acétylation**. Ces modifications peuvent entraîner la **stabilisation et l'activation de p53** ou au contraire sa **dégradation**.

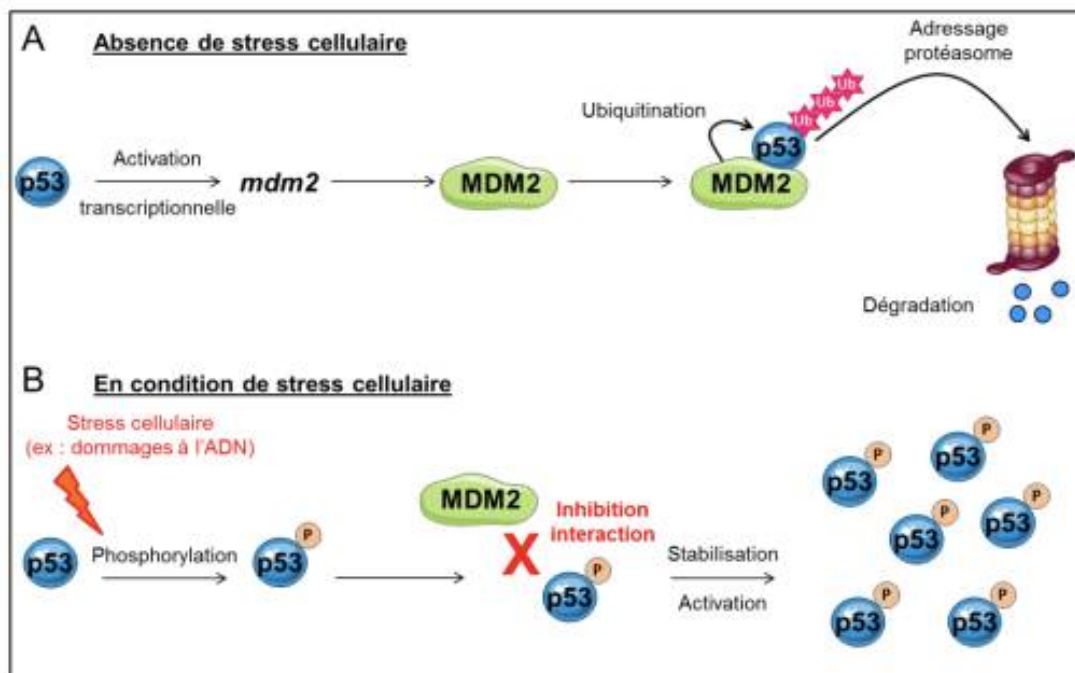


Figure 47 : Régulation du niveau et de l'activité de p53.

- A. En absence de stress, la protéine p53 active la transcription du gène codant pour MDM2. MDM2 interagit avec p53 et l'ubiquitine, ce qui entraîne la dégradation de p53 par le protéasome.
- B. Suite à un stress cellulaire comme des dommages à l'ADN, p53 est phosphorylée, ce qui inhibe son interaction avec MDM2, permettant la stabilisation et l'activation de p53.

3- Activités onco suppressives de la protéine p53 :

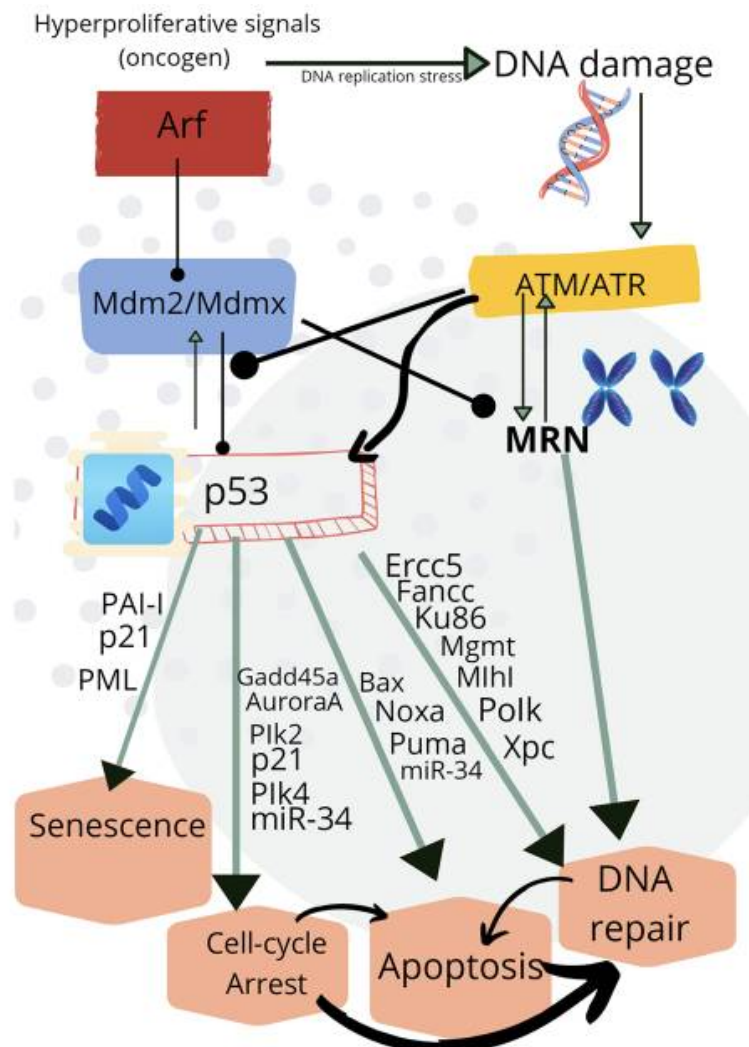


Figure 48 : Les voies activées par p 53 en réponse à des dommages de L'ADN.

3.1- Induction de l'arrêt du cycle cellulaire :

Suite à différents stress cellulaires comme l'hypoxie ou des dommages à l'ADN, la protéine p53 induit un arrêt du cycle cellulaire qui permettra de réparer l'ADN ou bien l'apoptose qui permettra d'éliminer les cellules dont l'ADN est endommagé et donc potentiellement dangereuses pour l'organisme.

La protéine p53 active la transcription de gènes codant pour des protéines **régulant les complexes Cycline/Cdk** comme les protéines **p21, 14-3-3 σ et GADD45 (Growth Arrest and DNA-Damage 45)**.

Le gène codant pour la protéine p21 est l'une des premières cibles transcriptionnelles de p53 à avoir été identifiée.

- La protéine p21 interagit avec le complexe CyclineD/Cdk4-6, inhibant la phosphorylation de la protéine Rb (Retinoblastoma protein) et donc l'activité transcriptionnelle de E2F, ce qui bloque la transition **G1/S**.
- La protéine p21 peut également induire l'arrêt du cycle cellulaire en phase G2, en inhibant le complexe cycline B1/Cdk1, tout comme deux autres cibles transcriptionnelles de p53, les protéines 14-3-3 σ et GADD45.

L'arrêt du cycle cellulaire induit par p53 peut conduire à la sénescence, à la réparation de l'ADN ou bien à l'apoptose si les dommages sont trop importants.

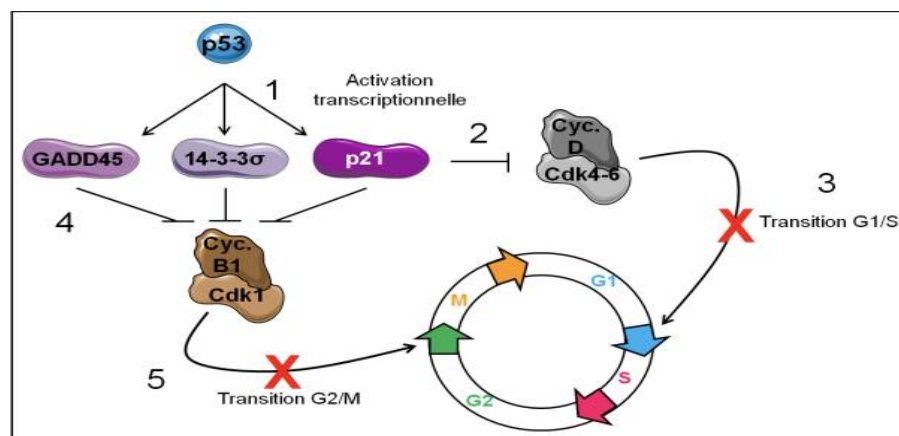


Figure 49 : arrêt du cycle cellulaire induit par la P53 :

3.2- La sénescence cellulaire :

L'arrêt temporaire du cycle cellulaire n'est peut-être pas la solution permanente car une cellule oncogène qui ne peut pas se réparer peut reprendre sa prolifération et développer une tumeur.

La sénescence cellulaire est définie comme étant un arrêt permanent du cycle cellulaire **inhibant ainsi réplication ultérieure de la cellule** mais laisse **une cellule fonctionnelle**.

La sénescence cellulaire induite par P53 se produit dans les cellules dans lesquelles un raccourcissement des télomères est observé ainsi que dans les cellules présentant une activation oncogène et des dommages oxydatifs.

La dynamique du stress peut influencer la sénescence, c'est-à-dire que si le stress qui initie la sénescence est transitoire, alors l'induction de P53 peut mettre en place un état de repos et activer le processus de réparation de l'ADN et, après la résolution du stress, la cellule peut commencer le cycle cellulaire.

Un stress persistant ou un arrêt prolongé du cycle cellulaire médié par P21 peut activer P16, un inhibiteur de CDK4 et CDK6, ainsi que l'activation ultérieure du régulateur transcriptionnel RB1, entraînant un arrêt durable du cycle cellulaire.

Le rôle de **P21 peut être d'initier la sénescence**, alors que **P16 peut être responsable d'un arrêt de croissance durable**.

3.3- Rôle de P53 dans le processus de réparation de l'ADN.

Sous le faible niveau de stress cellulaire et lorsqu'il existe une marge de manœuvre pour le processus de réparation, P53 active un arrêt temporaire du cycle cellulaire et initie le processus de réparation de l'ADN, limitant ainsi la prolifération des cellules mutées oncogènes.

La cible importante du gène transcriptionnel induit par P53 dans ce processus est CDKN1A, qui code pour la protéine P21, qui provoque un arrêt transitoire du cycle cellulaire.

Dans la phase où le cycle cellulaire s'arrête, P53 est impliqué dans la régulation des voies de réparation de l'ADN. Ces voies de réparation sont spécifiques d'une classe particulière de lésions de l'ADN et visent à rétablir l'intégrité de la structure moléculaire de l'ADN.

Le système de réparation de l'ADN est un réseau très complexe, et c'est l'un des déterminants les plus critiques et les plus puissants du destin cellulaire pour **la survie, la sénescence ou l'apoptose.**

Les mécanismes de réparation des cassures simple brin (SSB) et des cassures double brin (DSB) sont décrits comme suit : "Chez les eucaryotes, en réponse aux SSB et aux DSB, les principaux processus de réparation de l'ADN sont :

- la réparation par excision de nucléotide (NER).
- La réparation par excision de base (BER) est impliquée dans la réparation des lésions de l'ADN affectant un seul brin de la double hélice (SSB).
- la jonction d'extrémité non homologue (NHEJ) et la réparation par recombinaison homologue (HRR) sont impliquées dans la réparation de l'ADN lésions affectant les deux brins de la double hélice (DSB).

- le processus de réparation des mésappariements MMR est impliqué dans la réparation des nucléotides mésappariés, des boucles d'insertion et de suppression dues aux erreurs de la réplication.

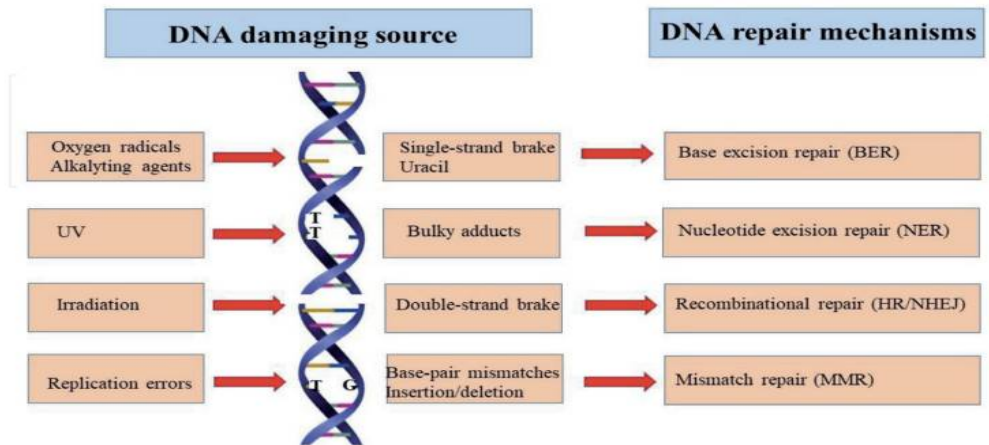


Figure 50 : Mécanisme de dommage et de réparation de l'ADN

3.4- Apoptose.

L'apoptose est un type important de mort cellulaire régulée dans les cellules humaines, et c'est un processus évolutif conservé avec de nombreuses de fonctions comme le maintien de l'homéostasie tissulaire, prévention du cancer, et indispensable au bon développement embryonnaire.

L'apoptose se termine par l'activation des protéases cystéinéesaspartiques (CASPASES), qui provoque une dégradation protéolytique des composants intracellulaires suivie d'une clairance phagocytaire avec moins de stress pour l'environnement des cellules et des tissus.

L'activation des caspases s'ensuit par l'une des deux voies - la voie extrinsèque et la voie intrinsèque.

Les mutations du gène TP53 :

Les mutations du gène TP53 se trouvent dans plus de la moitié des cancers humains, il est donc connu comme le gène le plus souvent muté dans les cancers humains (76,77). Contrairement à de nombreux autres gènes suppresseurs de tumeurs qui subissent généralement une délétion ou une troncature dans les cellules cancéreuses, des mutations dans TP53 allèle sont principalement des mutations faux-sens qui donnent lieu à une seule substitution d'acide aminé dans la protéine mutante pleine longueur (78). Alors que des mutations peuvent se produire spontanément dans tout le gène p53, la majorité des mutations faux-sens de p53 sont situées dans la région DBD centrale du gène p53, qui se lie à ses sites de liaison à l'ADN consensus pour réguler l'expression de son gène cible.

Les mutations TP53 sont divisées en deux catégories :

- les mutations de contact avec l'ADN telles que R248Q et R273H qui se produisent directement au niveau des acides aminés médiant l'interaction p53-ADN.
- et les mutations conformationnelles qui perturbent indirectement l'interaction p53-ADN en induisant des changements conformationnels locaux (R249S et G245S) ou globaux (R175H et R282W) dus à la thermostabilité réduite causée par ces mutations (78).

Près d'un tiers de toutes les mutations de p53 se produisent au niveau de ces six résidus mutationnels dits "hotspot" (76).

Les mutations TP 53 FACILITENT LA PROGRESSION DU CANCER :

La plupart des mutants faux-sens p53 acquièrent des activités oncogènes de gain de fonction (GOF). Par exemple, les changements conformationnels des p53 mutation leur permettent d'interagir avec de nombreux facteurs de transcription tels que p63, p73, NF-Y, Sp1, ETS1/2, NF-κB, ATM et SMAD, altérant la transcription, le cycle cellulaire, l'apoptose et le métabolisme des cellules cancéreuses. (118) Ces changements entraînent :

1. une instabilité génétique accrue.
2. Une accélération de la prolifération cellulaire.
3. La modulation du métabolisme.
4. La favorisation des métastases.
5. L'induction d'une chimio/radio -résistance.

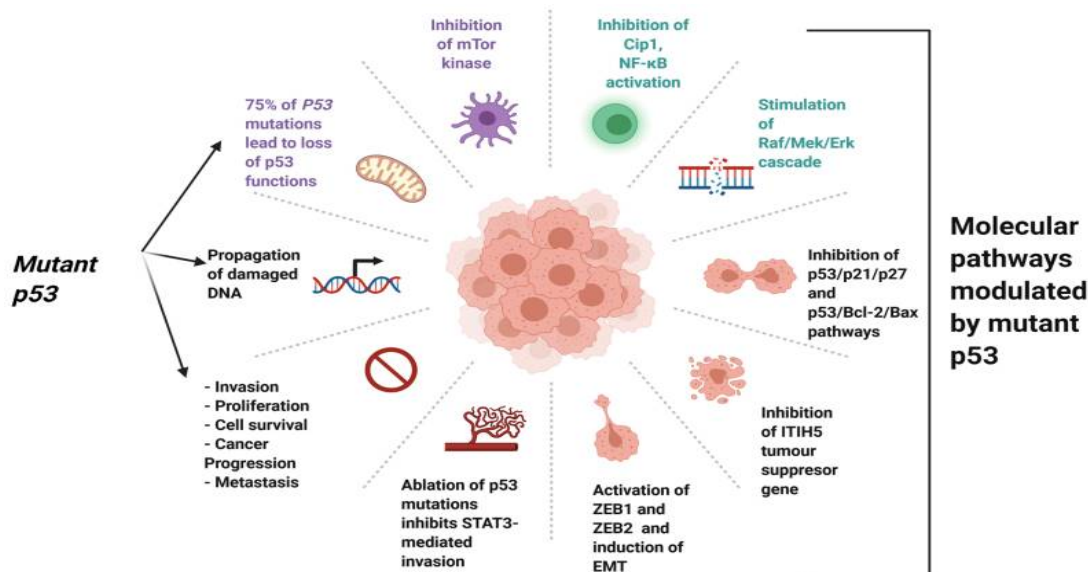


Figure 51 : Les différentes mutations p53 et leurs activités oncogènes. (76)

D- PTEN : rôles multiples dans les cancers humains.

PTEN est une double phosphatase lipidique et protéique qui agit comme un suppresseur de tumeur par plusieurs voies dépendantes et indépendantes de l'AKT.

La protéine PTEN a 403 acides aminés et contient cinq domaines cristallins :

Un domaine de liaison N-terminal (PIP2).

Un domaine phosphatase N-terminal.

Un domaine C2.

Un domaine C-terminal, riche en proline (P), acide glutamique (E), sérine (S) et thréonine (T) et divers sites de phosphorylation et **une région d'interaction PDZ**

PTEN joue un rôle important dans **la régulation de la croissance cellulaire, de l'apoptose, de la mobilité, de la prolifération, de la transduction du signal et d'autres processus cellulaires clés.**

PTEN est affecté par **la phosphorylation, l'ubiquitination, l'acétylation, et l'oxydation des sites actifs.**

Certaines **modifications post-traductionnelles** peuvent conduire à **la désactivation de la fonction PTEN** plutôt qu'à l'objectif d'intégrité du gène PTEN.

La modification post-traductionnelle peut modifier **dynamiquement l'activité et la fonction de PTEN** et **une modification anormale de la modulation post traductionnelle de PTEN entraîne la prolifération, la**

migration et l'adhérence cellulaires, qui sont liées à l'apparition, au développement et à la métastase du cancer.

La phosphorylation de PTEN est un nouveau mécanisme d'inactivation de PTEN qui joue un rôle important dans la tumorigenèse.

PTEN a **six sites de phosphorylation**, qui sont liés à la **régulation** de la fonction de suppression tumorale, de la stabilité et de la régionalisation subcellulaire.

La phosphorylation de Ser380, Thr382, Thr383 et Ser385 qui sont des sites de PTEN dans sa région de queue C- terminal entraîne la liaison intramoléculaire de la queue C-terminale de PTEN avec le reste du corps de PTEN, ce qui conduit à la **conformation bloquante/inactive de PTEN**, réduisant ainsi l'activité catalytique et la liaison membranaire.

Chacun des **quatre sites** aide à stabiliser la conformation fermée de PTEN, et **au moins trois sites** sont nécessaires pour compenser le plein effet du tétraphosphate PTEN, ce qui implique **que la fermeture dynamique étape par étape de la conformation PTEN peut se produire en modifiant un seul sous-ensemble de résidus Ser/Thr**, qui à son tour peut conduire à l'échelle mobile des effets de signalisation cellulaire

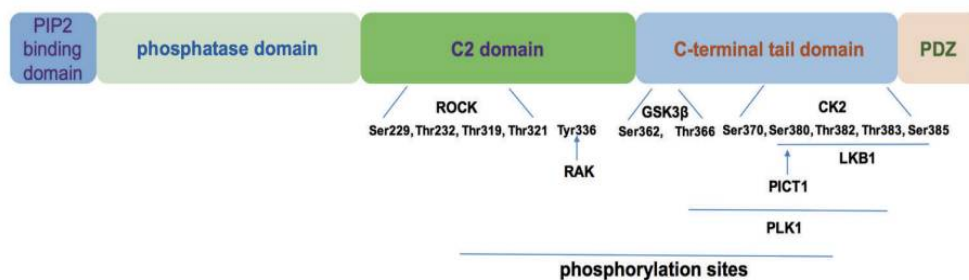


Figure 52 : Domaine structuraux pten et sites de phosphorilation.

II- LA NOUVELLE CLASSIFICATION MOLECULAIRE DU CANCER DE L'ENDOMETRE.

A- Classification moléculaire TCGA des carcinomes de l'endomètre.

Il est maintenant évident que l'utilisation de l'évaluation des risques traditionnelle seule n'a pas le pouvoir de stratifier adéquatement les patientes à risque intermédiaire élevé en groupes à faible ou à haut risque pour la planification chirurgicale et le traitement adjuvant.

Cela peut entraîner un traitement **excessif ou insuffisant** de ces patientes, ce qui peut avoir un impact sur les résultats de divers essais cliniques. (118,119)

L'intégration des caractéristiques clinicopathologiques avec des biomarqueurs moléculaires prédictifs du comportement tumoral de la patiente peut fournir une **stratification plus précise du risque et améliorer le pronostic de ces patientes**. (120,121)

Compte tenu du nombre élevé de marqueurs possibles, seuls quelques-uns ont été inclus dans les lignes directrices recommandées au niveau international pour la stratification des risques.

En 2012/2013 le réseau de recherche **The Cancer Genome Atlas (TCGA)** (122) a révolutionné l'approche du carcinome de l'endomètre et a effectué une analyse pangénomique de 373 cancer de l'endomètre dont 307 carcinomes endométriaux de l'endomètre (CEE), 53 carcinomes séreux de l'endomètre (SEC) et 13 cas mixtes fournissant un nouveau cadre à partir duquel on aborder le cancer de l'endomètre à l'avenir. (122)

L'étude a effectué :

- une analyse complète de la séquence de l'exome.
- une analyse de la séquence du transcriptome.
- une analyse du nombre de copies génomiques.
- une analyse des réseaux de protéines.
- des tests de stabilité des microsatellites et un profilage de la méthylation.

Quatre groupes distincts ont été identifiés :

- ➔ Le premier groupe inclut les Cancers de l'endomètre avec **mutations somatiques inactivatrices de l'exonucléase POLE et taux de mutations très élevés (ultramutés) (7%), associés à un bon pronostic.**
- ➔ Le groupe 2 comprenait des **cancers endométroïdes de l'endomètre avec instabilité des microsatellites**, fréquemment avec une **hyperméthylation** du promoteur MLH-1 et des taux de mutation élevés (28 %).
- ➔ Les tumeurs du groupe 3 comprenaient des carcinomes endométroïdes de l'endomètre avec **des altérations à faible nombre de copies somatiques (39 %).**

Le deuxième et troisième groupe ont tous deux montré des taux de **survie sans progression similaires.**

- ➔ Enfin, le groupe 4 : cancer de l'endomètre à nombre de copies élevé (**Serous-like ou copy-number high**) (26 %) présentait **un faible taux**

de mutation, mais des **mutations fréquentes de TP53** et un **pronostic plus sombre**, et était principalement composé de la plupart (mais pas de la totalité) des carcinomes séreux, mais aussi de certains carcinomes endométriaux de haut grade, mais aussi certains carcinomes endométriaux de l'endomètre grade 1–2). (122)

L'étude a également démontré que :

- 1) Les quatre catégories étaient différentes en termes de **résultats pronostiques**, la Survie Sans Progression (SSP) à 5 ans étant **la meilleure** avec **les cancers de l'endomètre POLE ultra muté** et **la médiocre** avec **les cancers de l'endomètre à nombre de copies élevé**. (122-123)
- 2) Les **tumeurs mutées POLE** sont souvent associées au **sous-type endométrioïde**, alors que **le nombre de copies élevé** consiste en **carcinome séreux et endométrioïde de haut grade**.
- 3) Les informations pronostiques fournies par **l'analyse génomique** étaient **similaires** à **la valeur pronostique de la classification histologique**.

Par exemple, les courbes de survie étaient **similaires entre les taux de nombre de copie élevés et sous-type séreux**, et **entre les autres groupes et histologie endométrioïde**.

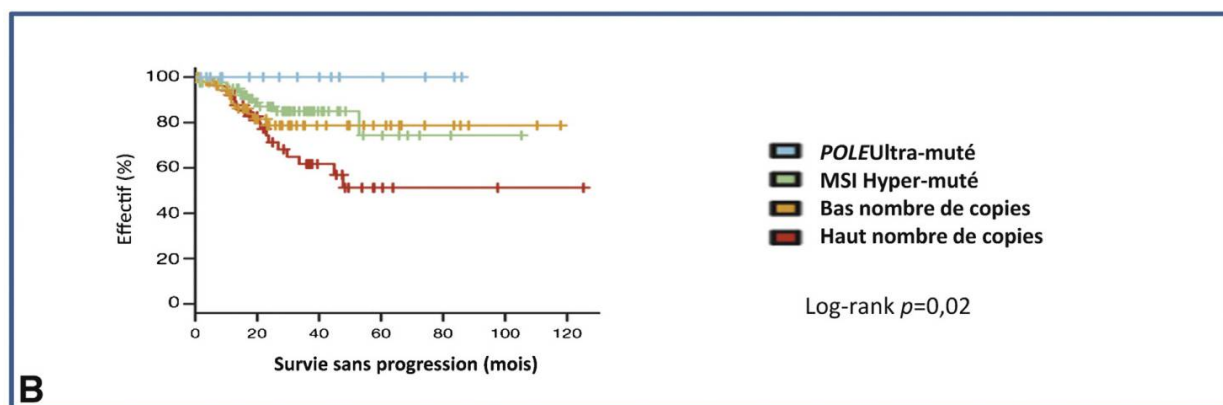


Figure 53 : courbe mak-caplan de survie sans progression selon l'étude TCGA. (122)

Ces quatre différents types de tumeurs présentent des caractéristiques cliniques, pathologiques et moléculaires différentes.

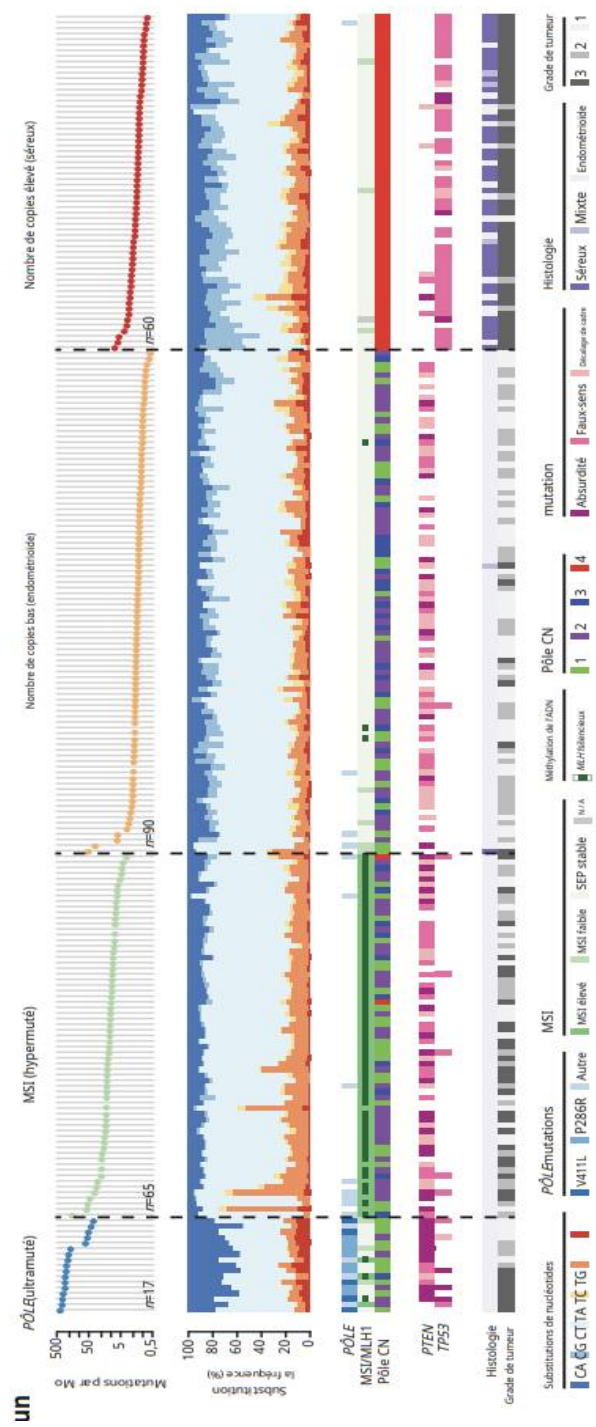


Figure 54 : Résultats de l'analyse transgénomique du cancer de l'endomètre selon le groupe TCGA. (122)

1- POLE mutation

Le groupe muté POLE était le groupe moléculaire le moins courant dans la série TCGA (7,3 % de tous les CE) et a été étiqueté "**groupe ultramuté**" en raison de sa charge mutationnelle exceptionnellement élevée (**232×10^{-6} mutations par méga base**).

Les auteurs ont noté que tous et seulement les cancers de l'endomètre ultra mutés présentaient des mutations somatiques pathogéniques dans **le domaine exonucléase de la polymérase-ε (POLE)** qui code pour la sous-unité catalytique de l'ADN polymérase epsilon impliquée dans la réplication et la réparation de l'ADN nucléaire, et qui servait ainsi de **substitut du statut ultra muté**.

Les tumeurs mutantes POLE se caractérisent par **un pronostic extrêmement favorable :**

➔ **(Survie sans progression de 92 % à 100 %.) (122, 123, 124,125)**

Par rapport aux autres groupes TCGA, les patientes avec cancer de l'endomètre POLE mutation présentent **un âge plus jeune** (moyenne de 58,6 ans), **un IMC inférieur** (moyenne de 27,2) et **un stade FIGO plus précoce** (stade I dans 93,7 % des cas)

Le groupe POLE/ultramuté comprenait à la fois des carcinomes endométriaux endométroïdes de bas (6,2 %) et de haut grade (12,1 %) et montrait **un excellent pronostic sans récurrence quel que soit le grade et le stade FIGO**.

Les tumeurs mutées POLE présentent un profil de mutation varié caractérisé par des mutations dans PTEN (94%), PIK3CA (71%), PIK3R1 (65%), FBXW7 (82%), ARID 1A (76%), KRAS (53 %) et ARID5B (47 %). (Figure 55, Tableau 13).

Plus de 80 % des mutations POLE pathogéniques appartiennent à l'un des cinq points chauds (P286R, V411L, S297F, A456P, S459F) ; de plus, les mutations dans d'autres sites du domaine exonucléase sont plus rares et sont pathogéniques dans environ 39 % des cas. Les mutations en dehors du domaine des exonucléases ne sont pathogéniques que dans 4 % des cas. (122)

La série TCGA ne comprenait que des carcinomes endométrioides et séreux de l'endomètre et tous les cancers de l'endomètre mutant POLE étaient de type endométrioides.

Fait intéressant, contrairement à leur bon pronostic, environ la moitié des CE mutantes POLE étaient de haut grade [122].

Les mutations POLE sont en effet significativement plus fréquentes dans le carcinome endométrioides de haut grade (12,1 %) que dans le carcinome endométrioides de bas grade (6,2 %) (126).

L'hétérogénéité morphologique et l'atypie marquée sont des caractéristiques communes aux CE mutantes POLE, qui peuvent également présenter des cellules anaplasiques géantes (127,128). Cela a suggéré que la plupart des tumeurs POLE mutation sont actuellement surtraitées en raison de leur apparence histologique.

Des études ultérieures ont montré que des mutations POLE peuvent être trouvées dans plusieurs autres histotypes de carcinome de l'endomètre. (122, 129,130)

Une fréquence relativement élevée de mutations POLE a été trouvée dans les carcinomes indifférenciés/dédifférenciés (12,4 %) [131], alors qu'une faible fréquence a été retrouvée dans le carcinome à cellules claires (3,8%) et carcinosarcome (5,3 %). (123)

Les tumeurs mutées POLE présentent souvent des caractéristiques pathologiques agressives telles qu'une invasion de l'espace lymphovasculaire LVSI de haut grade, mais entraînent néanmoins un pronostic favorable avec 96 % de survie à cinq ans.

NB : Remarquablement, la mutation POLE a été trouvée dans une proportion significative de **carcinomes endométrioides séreux mixtes** survenant chez **les jeunes femmes (16 %)**; de plus, ces tumeurs se présenteraient sous la forme de **CE endométrioides qui développeraient secondairement une morphologie séreuse, avec ou sans mutations de p53.** (40)

Les pathologistes gynécologues conviennent que les CE mutés POLE avec une morphologie et un immunophénotype séreux doivent être considérées comme des **carcinomes endométrioides**.

Dans ces tumeurs, **les caractéristiques de haut grade et la mutation p53** sont la **conséquence de la charge mutationnelle élevée et n'ont aucune signification clinique**. (133) De même, **la présence d'un déficit en MMR** dans le cancer de l'endomètre POLE mutation semble **n'avoir aucune valeur pronostique**.

Par conséquent, **les mutations POLE remplacent de manière pronostique** à la fois **le déficit en MMR** et **les mutations p53**.

Même l'histotype semble n'avoir aucune valeur dans le cas d'une mutation POLE, puisque les cancers de l'endomètre **non endométrioides POLE** mutés montrent **toujours un bon pronostic**. (133)

La charge mutationnelle elle-même provoque **une forte réponse immunitaire** due à **l'exposition de nombreux néo-antigènes**, qui se traduit par **une infiltration lymphocytaire qui accompagne la plupart (~79%) des Cancers POLE mutés** et **pourrait être responsable de leur bon pronostic**.

Cependant, Talhouk et al. Ont constaté que la réponse immunitaire n'était pas associée de manière indépendante au pronostic, ce qui suggère que d'autres facteurs déterminent le pronostic dans le Cancer de l'endomètre mutant POLE. (134)

Compte tenu de l'important infiltrat lymphocytaire trouvé dans la plupart des CE mutantes POLE, il est raisonnable d'émettre l'hypothèse que ces tumeurs pourraient bénéficier d'une immunothérapie. (134)

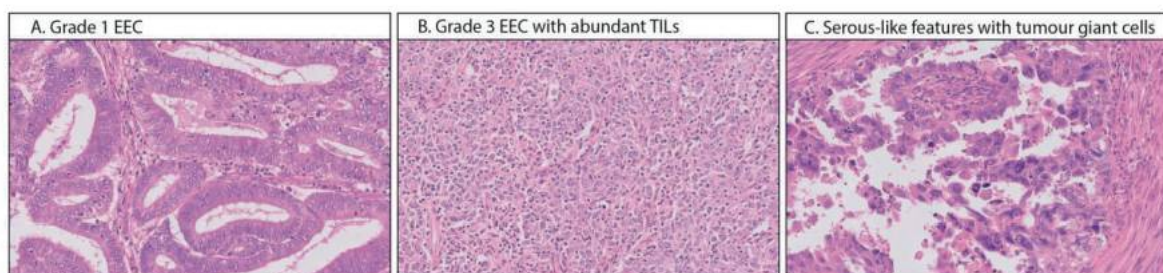


Figure 55 : Les spectres morphologiques des cancers de l'endomètre POLE mut. (134)

(A) *grade 1 EEC.* (B) *CEE de grade 3 avec des lymphocytes infiltrant la tumeur proéminents (TIL).*

(C) *EC morphologiquement ambigu avec des caractéristiques séreuses et des cellules géantes tumorales. (Toutes les images grossissent l'objectif x20).*

2- Déficience de réparation des mésappariements MMRd

Le groupe déficient en MMR a d'abord été défini par le TCGA comme **"groupe hypermuté"**, car il présentait une charge mutationnelle élevée (**18×10⁻⁶ mutations par mégabase**), qui était cependant **inférieure à celle du groupe ultramuté POLE mutés**.

Le groupe hypermuté était **le deuxième groupe** le plus fréquent **après le groupe sans profil moléculaire spécifique (NSMP)**, représentant **28 % des cas du cancer de l'endomètre**. (122)

Tous les cancers de l'endomètre hypermutés ont montré **une instabilité élevée des microsatellites** ; une condition associée à l'accumulation rapide de mutations génomiques. (122,135)

Étant donné que l'instabilité des microsatellites est généralement causée par une déficience du système MMR, l'immunohistochimie des protéines MMR a été utilisée comme **test de substitution pour identifier le groupe hypermuté**.

Les quatre protéines MMR évaluées sont **MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2**. Ces protéines forment **deux hétérodimères, qui sont MLH1-PMS2 et MSH2-MSH6**.

Lorsque MLH1 ou MSH2 sont perdus, il y a **une perte conséquente de PMS2 ou MSH6, respectivement**. D'autre part, une perte d'expression de **MSH6 ou PMS2** peut se produire comme **un événement isolé**.

Pour cette raison, **l'évaluation immunohistochimique de seulement MSH6 et PMS2 a été suggérée pour avoir la même précision que le panel MMR complet dans l'identification des cas de MMRd**.

L'étude TCGA a identifié 21 gènes significativement mutés dont les mutations les plus fréquemment observés sont les mutations PTEN (88 %) et PIK3CA (54%), PIK3R1 (42%), CTNNB1, KRAS, ARIDA (37%). (122) (Figure 55, tableau 13)

Le déficit de réparation des mésappariements est le plus souvent causé par des événements somatiques tels que l'hyper méthylation du promoteur MLH1 : le silençage épigénétique de MLH-1 ou la mutation somatique du gène MMR.

Dans une petite proportion de cas, elle est due à une mutation germinale de l'un des gènes de réparation des mésappariements, définie comme **le syndrome de Lynch.**

Dans ce cas une évaluation du système MMR par immunohistochimie de routine est recommandée pour trier les patientes vers des programmes de dépistage du cancer familial.

Fait intéressant, il a été suggéré que les cancers de l'endomètre déficients en MMR associées à la méthylation du promoteur MLH1 ont un pronostic plus sombre que ceux associés à des mutations dans les gènes MMR. Cependant, il n'est pas clair si cette différence pourrait nécessiter un traitement différent.

Histologiquement, le **groupe déficient en MMR** a montré plusieurs similitudes avec **le groupe muté POLE**. En fait, le groupe déficient en MMR est majoritairement **endométriöide (85,8%), avec une fréquence élevée de cas de haut grade (47,4%) (45).** Le déficit en MMR est **significativement plus fréquent dans le carcinome endométriöide de haut grade que dans le carcinome endométriöide de bas grade (39,7 % contre 24,7 %).** (136)

Il est également fréquent dans les carcinomes indifférenciés/ dédifférenciés (44 %) et dans les CE mixtes à composante endométrioïde (16–66%).

En revanche, **la fréquence est plus faible dans le carcinome à cellules claires (9,8 %) et carcinosarcome (7,3 %).** (137)

Comme discuté pour le cancer de l'endomètre POLE mut, les cancers de l'endomètre déficients en MMR avec une morphologie et/ou un immunophénotype séreux sont considérés comme des carcinomes endométrioïdes. (138,139)

Les cancers de l'endomètre MMRd montrent souvent une **infiltration lymphocytaire proéminente et une hétérogénéité morphologique frappante.** (140).

Par rapport aux carcinomes de l'endomètre POLE mutés, les CE MMRd semblent être plus affectés par les variables clinicopathologiques, mais pas autant que les cancers de l'endomètre à faible nombre de copies somatiques.

Les directives ESGO-ESTRO-ESP subdivisent les carcinomes de l'endomètre déficients en MMR en différents groupes de risque en fonction du **grade FIGO, de l'histotype, de la profondeur de l'invasion myométriale et de l'invasion de l'espace lymphovasculaire LVSI.**

Cependant, il n'est pas clair si ces facteurs sont tous significatifs sur le plan pronostique. (141,142)

Par exemple, alors que l'invasion profonde du myomètre et l'invasion des espaces lymphovasculaires LVSI aggravent significativement le pronostic de cancer de l'endomètre déficient en MMR, le grade de la tumeur ne semble pas avoir de valeur pronostique indépendante. (143)

Il a été suggéré que même l'histotype n'a aucune valeur pronostique dans les cancers de l'endomètre déficients en MMR (MMRd). (143)

- ⇒ En effet dans les cancers de l'endomètre précoces de bas grade, généralement de bon pronostic, le MMRd apparaît comme un facteur de risque de récurrence. (143)
- ⇒ Dans les cancers de haut grade, qui se caractérisent par un pronostic intermédiaire entre les Carcinome endométroïdes de bas grade et les carcinomes non endométroïdes, le MMRd est associé à un pronostic intermédiaire. (144,145)
- ⇒ Dans les carcinomes non endométroïdes, de mauvais pronostic, le MMRd est un facteur pronostique favorable (146, 147,148).

Ceci suggère la possibilité de considérer le groupe MMRd comme un groupe à risque intermédiaire quel que soit l'histotype.

Selon ce point de vue, les différences de grade et d'histotype pourraient faire partie de **l'hétérogénéité morphologique** de CE déficientes en MMR, **sans impact sur le pronostic.** (143)

Le carcinome indifférencié/dédifférencié présente une exception ; Environ 2/3 des carcinomes indifférenciés/dédifférenciés montrent la perte d'une des trois protéines cruciales du complexe SWI/SNF, c'est-à-dire ARID1B, SMARCA4/BRG1 et SMARCB1/INI1. Les carcinomes déficients en SWI/SNF ont montré **un pronostic extrêmement mauvais, même en présence d'une signature déficiente en MMR.** (143)

Après l'exclusion des tumeurs ultramutées et hypermutées, le TCGA a subdivisé les cancers de l'endomètre à **faible charge mutationnelle** en deux groupes en fonction de **la variation du nombre de copies somatiques** :

« Nombre de copies - élevé » et « nombre de copies - faible ».

3- Groupe nombre de copies élevé p53-Anormal (p53-abn) :

Le groupe nombre de copies élevé était caractérisé par une fréquence élevée de mutations TP53 (85 %) et de morphologie séreuse (73,3 %) et a donc été défini comme le « groupe séreux ». (122)

Les mutations couramment observées dans les tumeurs à nombre élevé de copies comprennent celles de TP53 (92%), PIK3CA (47%), PTEN (10%). (122)

Ce groupe représente **le cancer de l'endomètre prototypique de « type II »** car elle est associée à **un âge plus avancé**, à **une morphologie non endométrioïde**, à **un stade avancé** et à **un mauvais pronostic**. (122, 149, 150,151)

La présence d'un modèle anormal de p53 sous-clonal est souvent associée à un déficit en MMR ou à une mutation POLE (152) ; en présence de ces signatures, **les anomalies de p53 n'ont aucune valeur pronostique**.

Un petit sous-groupe de tumeurs mutantes TP53 (~5%) ne présente pas d'anomalies dans l'expression de p53 et ne peut donc pas être identifié par immunohistochimie (153).

De plus, il existe un sous-groupe de carcinome de l'endomètre à nombre de copies élevé qui ne présentent pas de mutations TP53 et ne peuvent être classés que par une analyse moléculaire des variations du nombre de copies(122).

Bien qu'elle ne soit pas un substitut parfait de l'analyse du nombre de copies, l'immunohistochimie p53 a montré une précision suffisante pour être utilisée dans la pratique courante (154,155).

Les tumeurs anormales P53 sont généralement de **haut grade et présentent une atypie nucléaire frappante** (140); En fait, une signature anormale de p53 est de loin plus fréquente dans les Carcinomes endométrioides de l'endomètre de haut grade que dans les CEE de bas grade (21,3 % contre 4,7 %). (137)

Une signature p53-anormale est pratiquement présente dans **tous les carcinomes séreux de l'endomètre** ; en outre, les Carcinome de l'endomètre morphologiquement séreux avec des signatures mutantes POLE ou déficientes en MMR sont considérés comme des **carcinomes endométrioides de l'endomètre de haut grade serous-like.**

Le groupe p53-anormal représente **la grande majorité des carcinosarcomes (73,9 %)**, qui proviennent généralement des carcinomes séreux de l'endomètre, et près de **la moitié des carcinomes à cellules claires (42,5%)**. (137)

Il a été suggéré que **des différences pronostiques** existent entre les tumeurs p53 anormales. Par exemple, le carcinome séreux peut être plus agressif que le carcinome endométroïde anormal p53 mais moins agressif que le carcinosarcome. (144,152) Cependant, il est difficile de définir si de telles différences peuvent justifier une gestion différente.

➔ Par conséquent, il semble approprié de regrouper tous les CE p53-anormaux dans le même groupe de risque.

4- Groupe nombre de copies faible NSMP

Le groupe TCGA restant **n'a montré ni charge mutationnelle élevée ni variations significatives du nombre de copies**. Ce groupe a été considéré comme "**nombre de copies - groupe faible / endométrioïde**" et a été considéré comme représentant le type prototypique I des cancers de l'endomètre. (Figure55)

Ce groupe étant identifié par l'absence des signatures moléculaires des autres groupes, il a été qualifié de **sans profil moléculaire spécifique « NSMP »**. (143,150)

Le groupe NSMP est le groupe TCGA le plus fréquent (~40 % des cas) à pronostic intermédiaire, et est similaire au groupe MMRd (122, 143,153).

Alors que la grande majorité (84,4 %) des Cancers de l'endomètre du NSMP sont des tumeurs **endométrioïdes de bas grade**, le groupe NSMP peut être trouvé dans presque **tous les histotypes**, représentant tous les cancers de l'endomètre de type mésonéphrique (100 %)

Ainsi ce groupe représente près de la moitié des carcinomes endométrioïdes à cellules claires (40,9%) (137), et des pourcentages importants de cancers de l'endomètre neuroendocrines (36 %) (154), Carcinome endométoïde de l'endomètre de haut grade (28 %) [12], Carcinome indifférencié/dédifférencié de l'endomètre (25%) (155), et carcinosarcomes (13,5%) (156).

Le groupe NSMP n'est pratiquement jamais retrouvé dans les cancers de l'endomètre séreux ; cependant, les Carcinomes séreux de l'endomètre avec une signature "nombre de copies - élevé" peuvent manquer d'expression immunohistochimique anormale de mutations p53 ce qui entraîne une classification NSMP.

Ces cas sont considérés comme biologiquement et pronostiquement analogues aux CE séreux anormaux p53.

Les recommandations ESGO-ESTRO-ESP recommandent de substratifier le groupe NSMP sur la base des mêmes critères que le groupe déficient en MMR. Cependant, il existe des preuves suggérant que le NSMP est **plus hétérogène sur le plan pronostique** et plus fortement **affecté par d'autres facteurs clinicopathologiques que le groupe déficient en MMR.**

En fait, les carcinomes non endométrioides de l'endomètre NSMP ont montré un **mauvais pronostic similaire** à celui des **carcinomes p53 abn**, tandis que les carcinomes endométrioides de l'endomètre NSMP ont montré un pronostic **très hétérogène, allant d'aussi bon que le carcinome muté POLE mute à aussi mauvais que les carcinomes p53abn.**

Plusieurs auteurs ont proposé une possible stratification du groupe NSMP basée sur des marqueurs histologiques (LVSI, profondeur de l'invasion du myomètre), immunohistochimiques (expression de L1CAM) et moléculaires (mutation CTNNB1) dont certains pourraient constituer des cibles thérapeutiques. (157, 158,159)

Ces résultats mettent en évidence **comment le groupe NSMP est un mélange hétérogène d'entités cliniques et moléculaires différentes, qui nécessitent une prise en charge différente.**

Subtype (Synonyms)	POLE-Mutant POLE EDM	MMRd MSI	p53 wt, MSS, CN Low NSMP	p53 Abn CN High
Mutational frequency	>100 mutations/Mb	100–10 mutations/Mb	<10 mutations/Mb	<10 mutations/Mb
Somatic copy-number alterations	Very low	Low	Low	High
Top five recurrent gene mutations (%)	POLE (100%) DMD (100%) CSMD1 (100%) FAT4 (100%) PTEN (94%)	PTEN (88%) PIK3CA (54%) PIK3R1 (42%) RPL22 (37%) ARID1A (37%)	PTEN (77%) PIK3CA (53%) CTNNB1 (52%) ARID1A (42%) PIK3R1 (33%)	TP53 (92%) PIK3CA (47%) FBXW7 (22%) PPP2R1A (22%) PTEN (10%)
Associated histological feature	Endometrioid Grade 3 Ambiguous morphology Broad front invasion TILs, peri-tumoral Lymphocytes Giant tumoral cells	Endometrioid Grade 3 LVSI substantial MELF-type invasion TILs, Crohn's-like peri-tumoral reaction lower uterine segment involvement	Endometrioid Grade 1–2 Squamous differentiation ER/PR expression	Serous Grade 3 LVSI Destructive invasion High cytonuclear atypia Giant tumoral cells Hobnailing, Slit-like spaces
Associated clinical features	Lower BMI Early Stage (IA/IB) Early onset	Higher BMI Lynch Syndrome	Higher BMI	Lower BMI Advanced stageLate onset
Prognosis in early stage (I–II)	Excellent	Intermediate	Excellent/intermediate/poor	Poor
Diagnostic test	Sanger/NGS Tumor mutation burden	MMR-IHC (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) MSI assay Tumor mutation burden		p53-IHC NGS Somatic copy-number aberrations

Tableau 13 : Caractéristiques clinicopathologiques et moléculaires des sous-groupes moléculaires TCGA.(122)

La classification moléculaire a offert la possibilité d'améliorer la stratification et la gestion des risques du cancer de l'endomètre. Le regroupement des cancers de l'endomètre en fonction des **signatures moléculaires** peut aider à **réduire la variabilité inter- et intraobservateur** dans l'attribution des grades et des histotypes, en particulier pour les cancers de l'endomètre morphologiquement hétérogènes et ambigus.

De plus, des possibilités thérapeutiques spécifiques peuvent être trouvées dans chaque groupe moléculaire. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour résoudre les problèmes qui existent encore, tels que la **substratification du groupe NSMP, la valeur pronostique des variables clinicopathologiques dans les EC déficients en MMR et la manière de traiter les EC mutants POLE avancés.**

B- Classificateurs moléculaires simplifiés et pragmatiques des carcinomes de l'endomètre : marqueurs de substitution cliniquement applicables.

Bien que l'étude TCGA ait fourni une analyse moléculaire complète des cancers de l'endomètre, les méthodologies utilisées pour cette étude étaient **coûteuses, complexes et inadaptées à une application clinique plus large.** Ajouté à cela, cette étude dépendait d'échantillons de tumeurs fraîchement congelés, difficiles à acquérir et nécessitant une manipulation spéciale des échantillons.

Une traduction réussie en milieu clinique nécessite des méthodes faciles à exécuter et à interpréter, relativement peu coûteuses et pouvant donc être réalisées dans n'importe quel centre de cancérologie.

Inspirées par ces découvertes et en termes de méthode plus rentable et applicable pour l'attribution de groupes dans la pratique de routine, **Deux études :**

- **Vancouver/Proactive MolecularRisk Classifier for Endometrial Cancer (ProMisE). (160)**
- **Leiden/Post Operative Radiation Therapy in EndometrialCarcinoma (TRANSPORTEC). (161)**

Ont évalué des approches capables de générer des systèmes de classification moléculaire pratiques et réalisables sur des matériaux inclus dans la paraffine fixés au formol (FFPE) qui désignent quatre sous-classes moléculaires de cancer de l'endomètre avec des résultats pronostiques distincts, **analogues mais non identiques aux sous-groupes TCGA.**

1- Le classificateur TRANSPORTEC.

En effet Stellao et al. [160,161] ont utilisé des tests d'immunohistochimie pour la protéine P53 validé par des tests mutationnels du gène TP53 pour déterminer le statut de p53 obtenu à partir du séquençage en tant que substitut du sous-groupe TCGA nombre de copies élevé.

Le système promega ?? d'analyse des instabilités microsatellites MSI a été utilisé pour déterminer le statut MSI. Pour les tumeurs présentant de faibles niveaux d'instabilité ou dont la qualité de l'ADN extrait était médiocre, une immunohistochimie des protéines de réparation des mésappariements (MMR) (MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2) a été réalisée.

Les mutations des points chauds du domaine de l'exonucléase POLE ont été identifiées par séquençage de Sanger.

PORTEC a également testé les mutations des points chauds du domaine de l'exonucléase POLE sur 13 gènes (BRAF, CDKNA2, CTNNB1, FBXW7, FGFR2, FGFR3, FOXL2, HRAS, KRAS, NRAS, PIK3CA, PPP2R1A, etPTEN).

Les tests ont finalement produit quatre sous-groupes moléculaires :

- **Groupe 1 - p53 (mutation identifiée).**
- **Groupe 2- MSI.**
- **Groupe 3 -POLE (POLE EDM identifié)**
- **et Enfin le groupe 4 – NSMP, un groupe « sans profil moléculaire spécifique »**

Les tumeurs avec un tissu insuffisant pour effectuer tous les tests moléculaires n'ont pas été classées et les tumeurs avec plus d'une caractéristique moléculaire, constituant 2 à 3 % de la cohorte, n'ont pas non plus été classées. (FIGURE 57)

En raison de cette exclusion, l'ordre des tests mutationnels n'était pas pertinent.

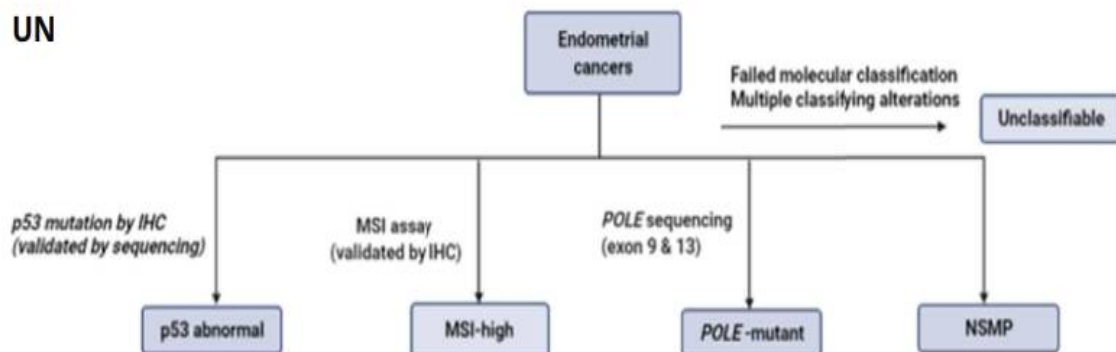


Figure 56 : Définition des sous-groupes moléculaires du cancer de l'endomètre sur la base du classificateur TransPORTEC. (161)

2- LE classificateur ProMisE :

Talhok et al. Ont développé un classificateur moléculaire intitulé **ProMisE**, (**pour Proactive MolecularRisk Classifier for Endometrial cancer**) pour reproduire les sous-groupes moléculaires du TCGA sur la base d'une combinaison de tests moléculaires séquentiels pour les aberrations de l'ordre :

- d'immunohistochimie (IHC) pour les protéines de réparation des mésappariements (MMR) (codées par les gènes MLH1, PMS2, MSH2 et MSH6).
- séquençage à l'aide d'une réaction en chaîne polymérisée (PCR) numérique pour identifier les mutations du domaine de l'exonucléase POLE (exon 3, 9,14).
- et immunohistochimie pour la protéine p53 afin d'identifier les tumeurs de type sauvage par rapport aux cas des mutations nulles ou faux-sens (P53 abn).

Les tumeurs avec un tissu insuffisant pour effectuer tous les tests moléculaires n'ont pas été classées et les tumeurs avec plus d'une caractéristique moléculaire, constituant 2 à 3 % de la cohorte, n'ont pas non plus été classées.

En utilisant ce classificateur, les cancers de l'endomètre sont classés en :

- ☞ **Déficient en MMR (analogue au sous-groupe MSI-high)**
- ☞ **POLE EDM (analogue au POLE ultra muté)**
- ☞ **p53 abn (analogue au groupe à nombre de copies élevé)**
- ☞ **p53 type sauvage (p53-wt) ; également appelé NSMP pas de profil moléculaire spécifique (analogue au groupe à nombre de copies bas).**

Les méthodes et l'algorithme qui reproduisaient au mieux les sous-groupes et leurs résultats cliniques ont été identifiés et sont illustrés dans la figure ci-dessous.

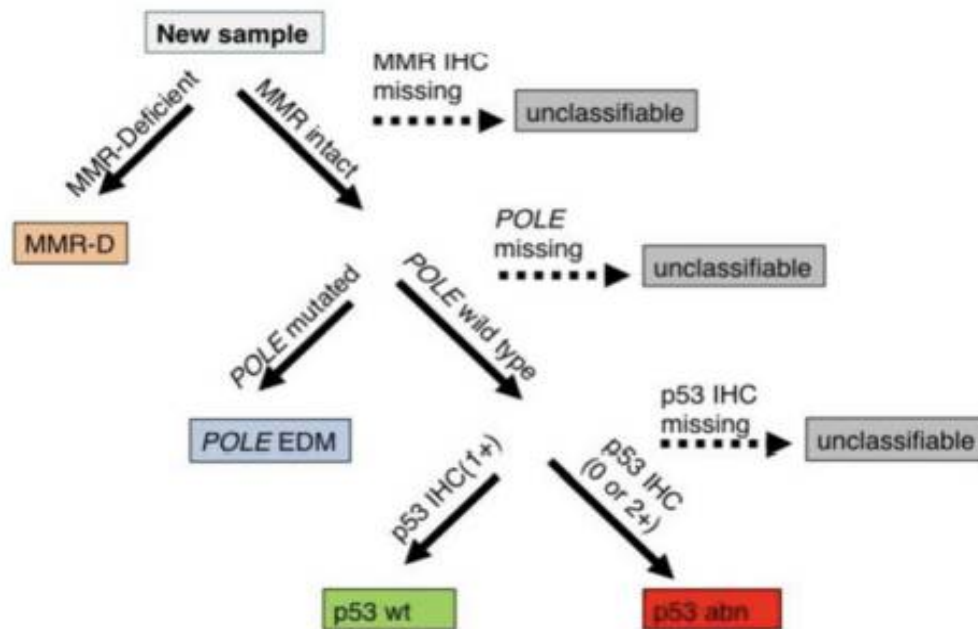


Figure 57 : Les étapes de la classification moléculaire avec Proactive MolecularRisk Classifier for Endometrial Cancer (ProMisE). (160)

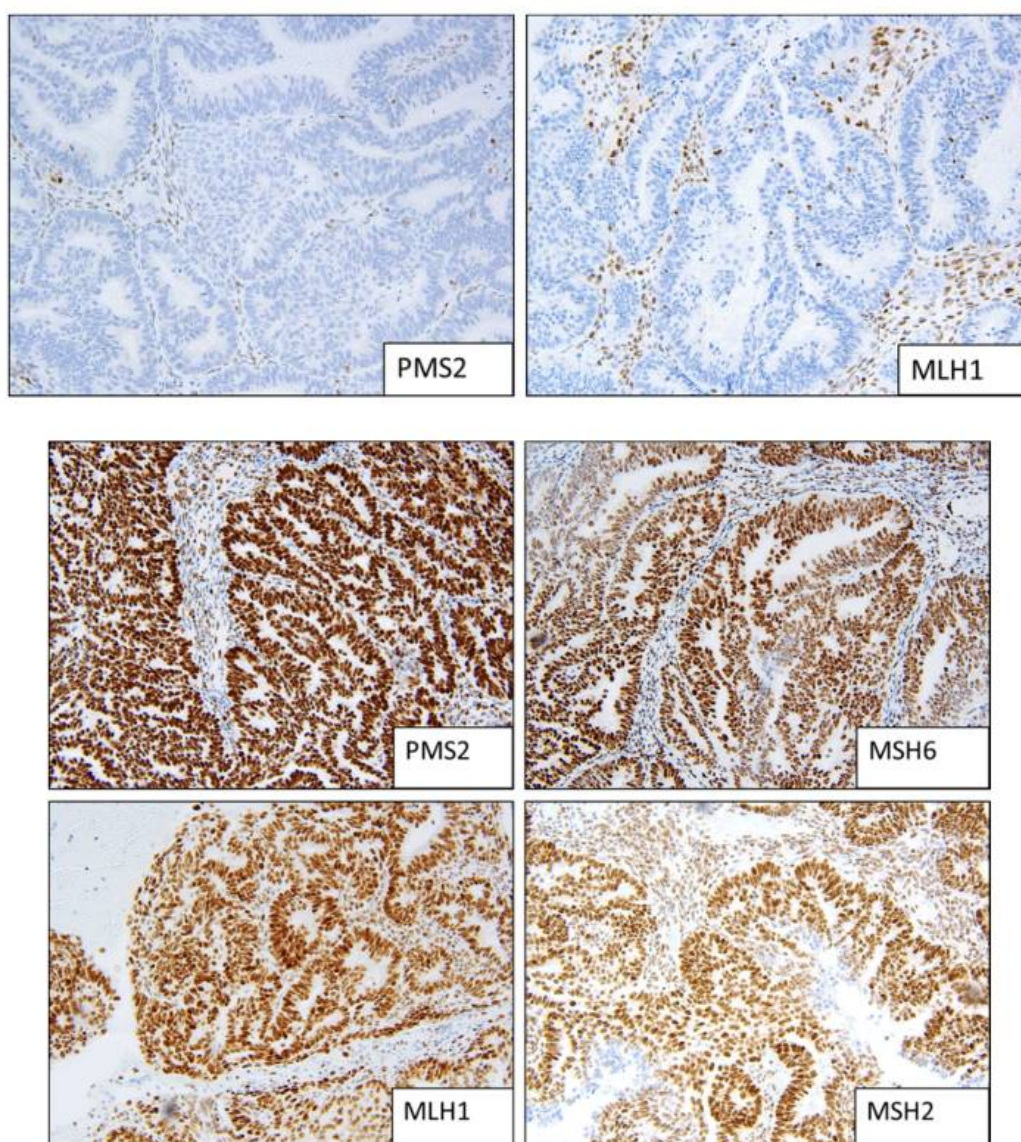


Figure 58 : Exemple de modèles de coloration stable du MMR (fort positif) et Exemple de profils de coloration MMRd ; perte d'expression de MLH1 et PMS2. (160)

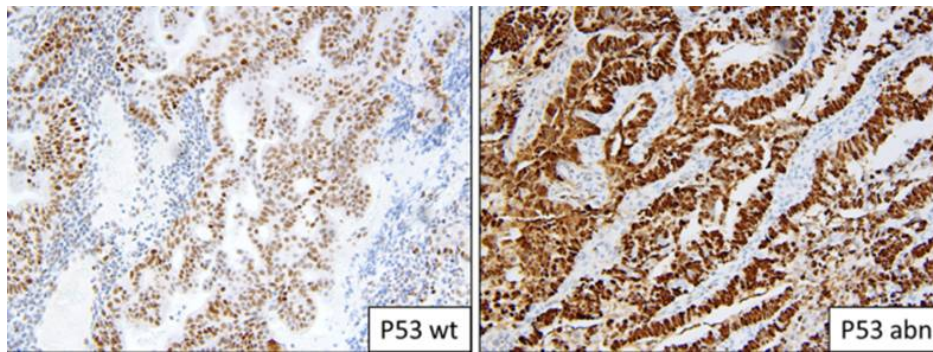


Figure 59 : Exemple de profils de coloration de p53 type sauvage et surexpression anormale. (160)

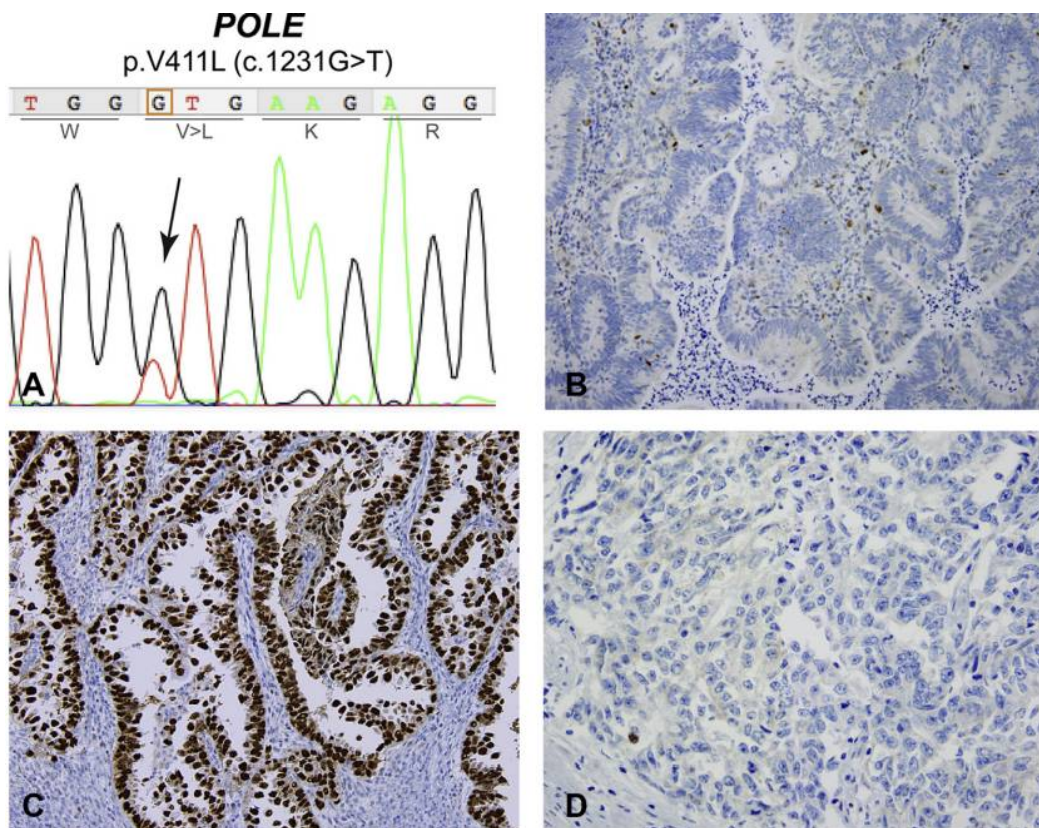


Figure 60 : Génotypage du carcinome de l'endomètre à l'aide du séquençage POLE et d'immunohistochimie pour les protéines de réparation des mésappariements d'ADN et p53. (160)

(A) séquence POLE (figure avec autorisation du Dr Britta Weigelt) ; (B) perte d'expression de MSH6 dans les noyaux des cellules tumorales, avec un contrôle interne intact ; (C) immunocoloration p53 aberrante (surexpression) ; (D) immunocoloration p53 aberrante (pas d'expression dans les noyaux des cellules tumorales avec un contrôle interne intact). (160)

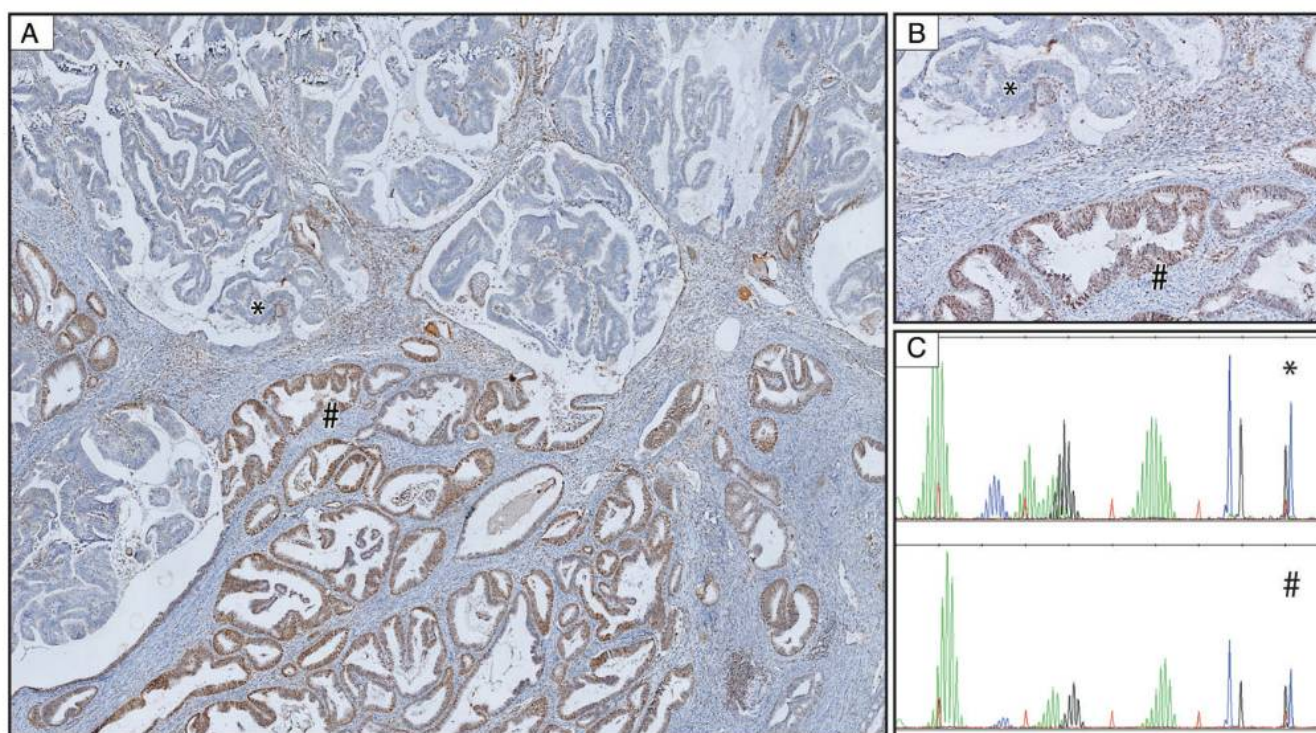


Figure 61 : perte sub-clonale des protéines MMR. (160)

(A, B) CE avec perte discrète de l'expression de PMS2. Objectif d'agrandissement (A)×2; (B)×10. Expression MLH1 (n'est pas montrée) montre un aspect identique. (C) Séquençage de deux zones tumorales MSI de deux zones tumorales. La zone dont l'expression PMS2 (#) était intacte était stable en microsatellite (MSS), tandis que la zone avec perte d'expression PMS2 (*) était instable en microsatellite (MSI).

Le ProMisE a ensuite été largement testé contre de nouvelles cohortes de patientes avec cancer de l'endomètre au cours des années suivantes, évaluant sa puissance pour déterminer les groupes à risque et prédire le pronostic (161, 162,163) ;

D'abord dans **une cohorte d'exploration** (de 143 cancers de l'endomètre), secondairement dans **une cohorte de confirmation** (de 319 CE) lorsqu'elle est combinée avec le système de stratification des risques de la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO). (164)

⇒ Dans cette cohorte le classificateur ProMisE a démontré une capacité de discrimination des risques comparable au système de stratification des risques de l'ESMO. De plus, lorsque les caractéristiques cliniques et pathologiques ont été intégrées aux caractéristiques moléculaires, elles ont entraîné une meilleure stratification des risques. (164) (Tableau 15).

Finalement dans **une cohorte de validation** de 452 CE, ou le ProMisE s'est montré comme étant **un marqueur pronostique significatif de la progression et de la survie spécifique à la maladie, même après ajustement pour les facteurs de risque connus** (Tableau 15).

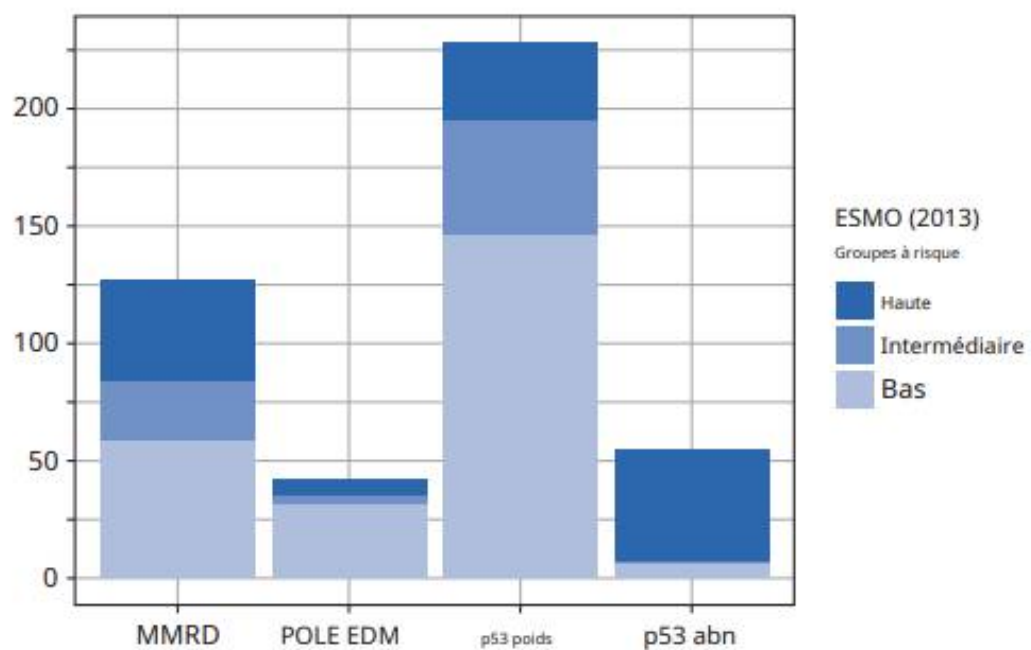


Tableau 14 : Tableau croisé des sous-types moléculaires ProMisE et des groupes à risque ESMO 2013, démontrant la diversité au sein des sous-types. (164)

Auteur	Cohorte de patients	Nombre de patients	Stades FIGO					Sous-types			HR OS Multivariable				HR RFS Multivariable				
			IA	IB	II	III	IV	PÔLE	MMRd	p53 wt	p53 abn	PÔLE	MMRd	p53 poids	p35 abn	PÔLE	MMRd	p53 poids	p53 abn
Stello 2015	Portec 3 critères	116	36,2 %		18,1 %	35,3 %	9,5 %	12,1 %	16,4 %	37,9 %	33,6 %								
Talhok 2015	"Découverte"	143	71,3 %			28,7 %		8,4 %	28,7 %	44,1 %	17,5 %	0,28 (0,00-3,01)	0,90 (0,31-2,73)	1,00	4,28 (0,95-18,34)	0,15 (0,00-1,94)	0,32 (0,10-1,03)	1,00	1,64 (0,32-7,06)
Stello 2016	PORTEC 1 & 2	834	n / A			n / A		5,9 %	26,3 %	59,0 %	8,9 %	1,105 (0,394-3,101)	1,879 (1,307-2,700)	1,00	3,777 (2,364-6,037)				
Talhok 2017	"confirmation"	319	69,3 %			29,5 %		9,4 %	20,1 %	27,0 %	43,6 %	1,01 (0,26-2,99)	1,90 (0,88-4,04)	1,00	2,61 (1,27-5,72)	0,19 (0,02-0,81)	0,64 (0,25-1,60)	1,00	1,75 (0,84-3,96)
Bossé 2018	Classe 3 CEE	381	44,9 %	31,5 %	30,2 %	13,1 %	2,9 %	12,9 %	36,2 %	30,2 %	20,7 %	0,56 (0,27-1,15)	0,84 (0,57-1,25)	1,00	1,37 (0,9-2,09)	0,23 (0,07-0,77)	0,61 (0,37-1,00)	1,00	1,92 (1,20-3,07)
Cosgrove 2018	NRG/GOG GOG210	982	74,5 %		9,3 %	14,4 %	1,8 %	4,0 %	38,6 %	48,9 %	8,6 %	0,19 (0,03-1,35)	1,04 (0,70-1,56)	1,00	1,61 (0,93-2,78)	0,26 (0,06-1,05)	1,08 (0,78-1,50)	1,00	1,56 (0,99-2,48)
Kommos 2018	"validation"	452	61,1 %	19,7 %	5,8 %	12,2 %	1,3 %	9,3 %	28,1 %	50,4 %	12,2 %	0,95 (0,30-2,36)	1,41 (0,82-2,41)	1,00	2,29 (1,12-4,65)	0,15 (0,00-n/a)	1,54 (0,73-3,24)	1,00	3,40 (1,30-8,81)
León-Castillo 2020	PORTEC 3	423	13,2 %	17,8 %	25,6 %	43,4 %		12,4 %	33,4 %	31,5 %	22,7 %	0,118 (0,016-0,868)	1,00	0,547 (0,302-0,993)	2,298 (1,418-3,726)	0,079 (0,011-0,576)	1,00	0,976 (0,620-1,537)	2,517 (1,621-3,907)
Total		3650						7,9 %	30,9 %	46,5 %	14,7 %								

Cancer de l'endomètre endométriode (EEC), risque relatif (HR), survie globale (OS), survie sans récidence (RFS), non disponible (n/a).

Tableau 15 : multiples essais cliniques utilisant le classificateur PROMISE. (163)

C- Distribution et valeur pronostique des groupes TCGA dans les carcinomes de l'endomètre d'histologie endométrioïde et séreux:

1- Carcinome endométrioïde de l'endomètre CEE :

Selon la classification TCGA, **la plupart des carcinomes endométrioïdes bas grade** (> 60 %) appartiennent au groupe NSMP ; (25%) appartiennent au groupe MMRd, tandis que le POLEmut et les groupes p53abn sont rares.

Tandis que les **CEE de haut grade** montrent une proportion significativement **plus élevée** dans le **groupe MMRd (qui est le plus représenté), le groupe muté p53 et le groupe muté POLE**. (122)

Les recommandations ESGO/ESTRO/ESP considèrent tous **les CEE muté POLE jusqu'au stade II à faible risque** indépendamment des autres facteurs pathologiques, indiquant que ces cas ne nécessitent pas de traitement adjuvant. (141)

Le comportement biologique de CEE muté POLE au stade FIGO >II est encore **mal connu compte tenu de la rareté de ces cas**. (141)

Tous les **CEE p53abn sont regroupés avec les carcinomes non endométrioïdes** ; par conséquent, ils sont considérés à **risque intermédiaire en l'absence d'invasion myométriale et à haut risque en cas de maladie myoinvasive**. Cette classification est basée sur le mauvais pronostic du groupe p53abn, qui est significativement médiocre que celui des autres groupes TCGA. (165)

Il n'est pas clair si le CEE p53abn et le carcinome séreux ont le même pronostic, car les résultats à cet égard semblent contradictoires. Cependant, étant donné les éventuelles difficultés à différencier le CEE p53abn d'un carcinome séreux, envisager une prise en charge différente pour ces deux entités pourrait ne pas être approprié. (166,167)

Pour les groupes MMRd et NSMP, qui ont un pronostic intermédiaire, **le**

grade FIGO, le LVSI et la profondeur de l'invasion myométriale sont des facteurs cruciaux pour la stratification du risque ESGO/ESTRO/ESP.(141)

La fiabilité d'un tel système raffiné de stratification des risques est actuellement en cours d'évaluation dans un essai prospectif. (168)

Une telle stratification permettrait de surmonter le pronostic hétérogène du groupe NSMP et de conduire à une stratification plus précise du risque. Cependant, l'initiative trans-PORTEC n'a impliqué que des CEE à risque intermédiaire élevé, et donc des conclusions sur la généralisation de ces résultats ne peuvent pas être tirées. (169)

2- Carcinome séreux de l'endomètre CES :

Les carcinomes séreux ont montré un **fond moléculaire assez homogène** caractérisé par des **mutations TP53**. (170,171)

Bien que le CES apparaisse comme l'histotype le plus homogène sur le plan pronostique et moléculaire du carcinome de l'endomètre, il existe quelques exceptions qu'il convient de noter.

✓ Tout d'abord, le CEE muté POLE peut présenter des caractéristiques morphologiques de type séreux avec une atypie nucléaire frappante. (170,172)

De plus, les CEE et SEC mixtes présentent rarement la signature muté POLEmut ou MMRd, en particulier les femmes de moins de 60 ans. Dans ces cas, un modèle d'expression anormal de p53 (reflétant des mutations de TP53) **peut survenir en raison du taux de mutation élevé, mais cela n'affecte pas le pronostic**. (173)

Ainsi, même en présence de Carcinome séreux morphologiquement univoques, l'application de la classification TCGA apparaît cruciale pour **éviter un sur traitement sévère des patientes.**

Les cas muté POLE mut et MMRd à caractéristiques séreuses montrent en effet un pronostic comparable à celui de leur homologue CEE, justifiant la nécessité d'une prise en charge similaire. (172,173)

D- Implications thérapeutiques et avantages de la classification moléculaire du cancer de l'endomètre.

L'intégration d'informations moléculaires biologiquement pertinentes dans les diagnostics de cancer de l'endomètre offre des possibilités de stratification de risque spécifiques à une sous-classe moléculaire. Selon le contexte clinique, ces informations intégrées peuvent guider le traitement dans le cadre préopératoire (lymphadénectomie : oui ou non), le cadre postopératoire (traitement adjuvant : oui ou non si oui ; lequel ?) et peuvent en outre contenir des informations qui peuvent être exploitées pour des conseils de surveillance ou des options de traitement ciblées dans le cadre récurrent ou métastatique. (174)

Alors que de plus en plus des directives imposent le dépistage du Syndrome de Lynch dans tous les cancers de l'endomètre, des **tests réflexes sur du matériel préopératoire**, comme **une biopsie de pipelle**, semblent opportuns. (174)

Un autre scénario clinique dans lequel la classification moléculaire peut aider à la prise de décision concerne les jeunes patientes qui souhaitent préserver leur fertilité par une gestion hormonale et une hystérectomie retardée. (175)

L'ajout de p53 et du statut POLE peut également devenir souhaitable, car cette information peut devenir pertinente pour décider de l'approche chirurgicale optimale.

Les marqueurs de substitution ont déjà été validés pour être fiables à l'aide de matériel préopératoire. (176,177)

Bien que la lymphadénectomie soit recommandée pour le cancer de l'endomètre de haut grade dans la plupart des pays sans tenir compte des caractéristiques moléculaires. La propagation de la maladie au-delà de l'utérus s'est avérée extrêmement rare dans les carcinomes de l'endomètre de haut grade hébergeant des mutations POLE ; ainsi, **une simple hystérectomie et une salpingovarectomie bilatérale peuvent être dignes d'une évaluation prospective.** (174)

En revanche, pour les femmes ayant des Cancers de l'endomètre p53abn, **une intervention chirurgicale plus agressive avec évaluation des ganglions lymphatiques et une omentectomie semble appropriée.** (174)

Comme l'introduction de la catégorisation moléculaire dans le cancer de l'endomètre ajoute de nouvelles informations concernant le risque de récurrence et de survie, une phase de transition probable dans le traitement du cancer de l'endomètre impliquera **d'affiner les groupes de risque clinicopathologiques avec l'ajout de facteurs de risque moléculaires.**

Cependant, à ce jour, aucune grande étude **prospective n'a été réalisée pour confirmer cette hypothèse.**

Néanmoins, en 2020, la Société européenne d'oncologie gynécologique (ESGO), la Société européenne de radiothérapie et d'oncologie (ESTRO) et la

Société européenne de pathologie (ESP) ont mis à jour leurs lignes directrices pour la prise en charge du carcinome de l'endomètre en combinant des **facteurs moléculaires et clinicopathologiques dans la stratification du risque. (176)**

Plus précisément, ils ont **réaffecté les groupes** : cancer de l'endomètre à risque faible, risque intermédiaire bas (LIR), risque intermédiaire haut (HIR) et risque élevé lorsque la classification moléculaire est connue.

groupe à risque	Classification moléculaire inconnue	Classification moléculaire connue*
Bas	• Endométrioïde de stade IA + bas grade&+ LVSI négatif ou focal	• Stade I-IIPOLEMutcarcinome de l'endomètre, pas de maladie résiduelle • Carcinome endométrioïde de stade IA MMRd/NSMP + bas de gamme&+ LVSI négatif ou focal
intermédiaire	• Endométrioïde de stade IB + bas grade&+ LVSI négatif ou focal • Endométrioïde de stade IA + haut de gamme&+ LVSI négatif ou focal • Stade IA non endométrioïde (séreux, à cellules claires, carcinome indifférencié, carcinosarcome, mixte) sans invasion myométriale	• Stade IBMMRd/NSMPcarcinome endométrioïde + bas de gamme&+ LVSI négatif ou focal • Stade IAMMRd/NSMPendométrioïde + haut grade&+ LVSI négatif ou focal • Stade IAp53abnet/ou non endométrioïde (carcinome séreux, à cellules claires, indifférencié, carcinosarcome, mixte) sans envahissement du myomètre
Intermédiaire supérieur	• Endométrioïde de stade I + LVSI substantiel quel que soit le grade et la profondeur de l'invasion • Endométrioïde de haut grade de stade IB&quel que soit le statut LVSI • Stade II	• Stade IMMRd/NSMPcarcinome endométrioïde + LVSI important quel que soit le grade et la profondeur de l'invasion • Stade IBMMRd/NSMPcarcinome endométrioïde de haut grade&quel que soit le statut LVSI • Stade IIMMRd/NSMPcarcinome endométrioïde
haute	• Stade III-IVA sans maladie résiduelle • Stade I-IVA non endométrioïde (séreux, à cellules claires, carcinome indifférencié, carcinosarcome, mixte) sans invasion myométriale et sans maladie résiduelle	• Stade III-IVAMMRd/NSMPcarcinome endométrioïde sans maladie résiduelle • Stade I-IVp53abncarcinome de l'endomètre avec invasion du myomètre, sans maladie résiduelle • Stade I-IVANSMR/RMMdcarcinome séreux indifférencié, carcinosarcome avec envahissement du myomètre, sans maladie résiduelle
Métastatique avancé	• Stade III-IVA avec maladie résiduelle • Stade IVB	• Stade III-IVA avec maladie résiduelle de tout type moléculaire • Stade IVB de tout type moléculaire

Tableau 16 : Définition des groupes à risque pronostique selon les critères histopathologiques et la classification moléculaire.

3- Nouvelle définition des groupes à risque pronostique.

Dans l'étude transPORTEC, un pronostic favorable a été rapporté dans les tumeurs POLE-mt et MSI chez les patientes à haute risque avec une survie sans récurrence (RFS) à 5 ans de 93 % et 95 %, contre 42 % et 52 % pour les groupes nombre de copies élevé et nombre de copies bas , respectivement ($p<0,001$) (179)

Lésur-Castillo et al, ont identifié des résultats associés à des sous-groupes moléculaires de patientes à haut risque. Ils ont rapporté que les patientes classées comme muté POLE avaient la meilleure **SURVIE SANS RECHUTE RFS** à 5 ans de 98 %, suivi de 74 % pour le groupe SNMP, 72 % pour les tumeurs MSI et 48 % parmi les patients atteints de tumeurs P53 abn ($p<0,001$). La même tendance a été observée pour **la SURVIE GLOBALE** à 5 ans : 98 % pour muté POLE ; 88,5 % NSMP ; 81,3 % pour MSI et 54,0 % pour P53abn ($p<0,001$). (180)

En ce qui concerne les résultats du traitement, la **RFS à 5 ans avec la chimioradiothérapie par rapport à la radiothérapie seule** était de 59 % contre 36 % ($p=0,019$) pour le sous-groupe p53 abn, Le groupe muté POLE s'est bien comporté quel que soit le groupe de traitement ; 100 % contre 97 % ($p=0,637$).

Une survie similaire a été observée dans les deux groupes de traitement pour les groupes MSI/MMRd ; 68 % contre 76 % ($p=0,428$), et 80 % contre 68 % ($p=0,243$) NSMP (180).

Ces résultats mettent fortement en évidence la valeur pronostique et l'impact de la classification moléculaire du cancer de l'endomètre chez les patientes à haut risque, préconisant la nécessité d'incorporer des signatures moléculaires dans la stratification du risque pour un meilleur raffinement du traitement adjuvant.

Ainsi un nouveau système moléculaire de stratification des risques clinicopathologiques pour le traitement adjuvant a été recommandé :

→ **La présence de la mutation POLE** a reclassé toutes les tumeurs POLE mut de **stade FIGO I et II** dans la catégorie **à faible risque** quel que soit le grade FIGO, l'histotype, ou le LVSI. Cela implique que ces cas seraient pris en charge par la seule observation sans nécessité de traitement adjuvant. (181)

Pour les cancers muté POLE stade avancé, il n'y a pas de recommandations concernant la classification compte tenu des preuves limitées.

→ **Le statut anormal de p53** a fait passer la catégorie de la plupart des tumeurs de **stade I-IVA** au groupe **à haut risque**, à **l'exception du stade IA sans invasion du myomètre**, qui a été **attribué au LIR**.

→ Compte tenu du **pronostic intermédiaire des tumeurs MMRd et NSMP**, elles ont été classées en fonction de **caractéristiques clinicopathologiques concomitantes** telles que **la présence d'une invasion myométriale, d'une LVSI, d'une histologie de haut grade ou d'un stade avancé**.

→ En particulier, le carcinome à cellules claires n'a pas été classé compte tenu des données limitées.

Une étude rétrospective utilisant les directives ESGO/ESTRO/ESP 2021 pour reclasser 594 patientes incluant les caractéristiques moléculaires a conduit à un changement d'affectation de groupe chez 39 patientes (7%) : **17/39 (44%)** ont été **surclassées** en raison d'une **IHC anormale p53**, et **22/ 39 (56%)** ont été **déclassées** en raison d'une **mutation POLE**. (182)

La référence dans cette étude était la classification ESGO 2016.

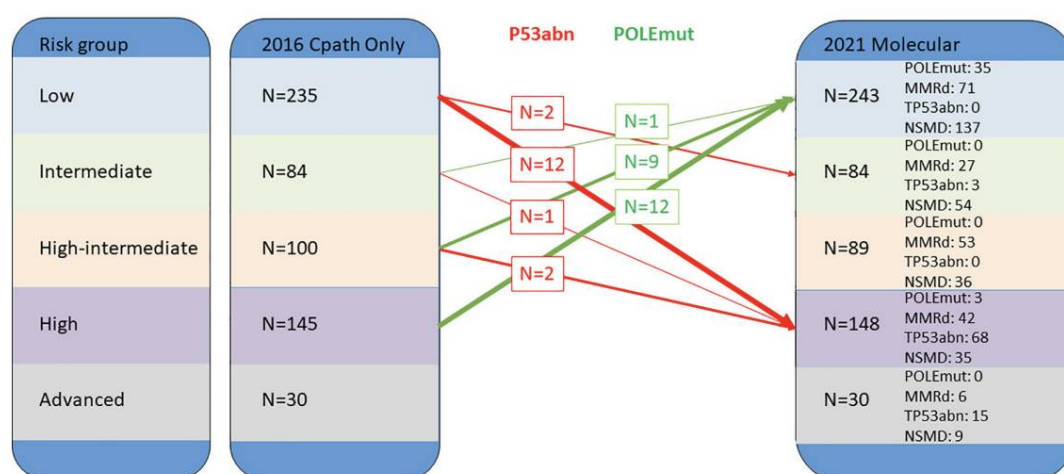


Figure 62 : Le déplacement des patientes entre les groupes à risque pronostique, ainsi que la distribution des sous-types moléculaires au sein des groupes pronostiques. (182)

Flèche rouge : p53abn, flèche verte : muté POLE.

Il convient de noter que les lignes directrices attirent l'attention sur le fait que la mise en œuvre des caractéristiques moléculaires dans la stratification des risques EC ne peut être effectuée que s'il y a une évaluation simultanée du statut p53, MMR et POLE, étant donné la présence de plusieurs classificateurs moléculaires dans 3 à 6 % des cas de tumeurs.

Les **changements** apportés au traitement par l'introduction de la classification moléculaire ont des répercussions sur **le choix du traitement adjuvant** compte tenu **des changements dans la stratification des risques** ainsi que sur **le choix de nouvelles thérapies moléculaires**.

D'abords, une fois que les caractéristiques moléculaires sont intégrées dans une classification affinée des groupes de risque du cancer de l'endomètre, la sélection du traitement adjuvant suivrait le groupe de risque spécifique assigné à **la thérapie adjuvante**, comme précédemment établi. Pour les cancers de l'endomètre à **faible risque**, aucun traitement adjuvant n'est requis.

Lorsque la classification moléculaire est connue, les patientes de stade I-II avec mutation POLE doivent **omettre le traitement adjuvant** selon les nouvelles directives de l'ESGO, Ceci est soutenu par le manque de bénéfice du traitement adjuvant décrit dans **une méta-analyse récente. référence**.

☞ Les directives de l'ESGO n'incluent pas les patientes POLE mut de stade plus avancé (III-IVA) dans cette catégorie compte tenu de la limitation des données. (178)

▪ Les directives de l'ESGO suggèrent également **d'omettre potentiellement l'analyse de la mutation POLE** dans un contexte à faibles ressources pour les patientes classées comme à faible risque avec histologie endométrioïde de grade 1 ou 2, avec une recommandation classée comme IV. (178)

En effet, pour les patientes ne nécessitant pas de traitement adjuvant sur la base de facteurs clinico-pathologiques, la connaissance du statut mutationnel POLE n'aurait pas d'impact sur la prise en charge. (178)

La catégorie à RISQUE INTERMEDIAIRE ELEVE HIR a été la moins impactée par l'introduction de caractéristiques moléculaires et continue de **dépendre fortement des facteurs clinicopathologiques** (tels que l'âge, le grade de la tumeur, les caractéristiques histologiques, l'étendue de l'envahissement myométrial et l'absence ou la présence d'envahissement lymphovasculaire); le traitement adjuvant est la curiethérapie pour diminuer les récives vaginales. (178)

Les cancers classés dans la catégorie à **haut risque par la présence de p53 anormal** bénéficieront de **l'ajout de la chimiothérapie (carboplatine et paclitaxel)** et cela est soutenu par le bénéfice observé dans l'analyse de **cohorte PORTEC-3**. (183,184)

De plus, une combinaison de pembrolizumab et d'anti-VEGFR, le lenvatinib, a récemment été approuvée pour le traitement des cancers CE avancés avec des tumeurs qui ne sont pas MSI-H ou MMRd (185).

a- Introduction de la classification moléculaire dans l'essai PORTEC-3.

En effet L'essai randomisé PORTEC-3 (Adjuvant Chemoradiotherapy Versus Radiotherapy Alone in Women With High-Risk Endometrial Cancer) a étudié le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante combinée à l'EBRT (chimioradiothérapie) par rapport à la radiothérapie pelvienne externe seule chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre à haut risque. (183,184)

Des tissus inclus dans la paraffine fixés au formol (FFPE) ont été prélevés sur 423 patientes consentantes de 5 des 6 groupes d'essais cliniques participant à l'essai clinique PORTEC-3.

En bref, cet essai international de phase III a recruté des patientes atteintes de cancer de l'endomètre à haut risque :

- **CEE stade IA de grade 3 avec invasion documentée de l'espace lymphovasculaire [LVSI].**
- **CEE stade IB de grade 3.**
- **CEE stade II-III.**
- **CE invasifs non endométrioides stade I, II ou III.**

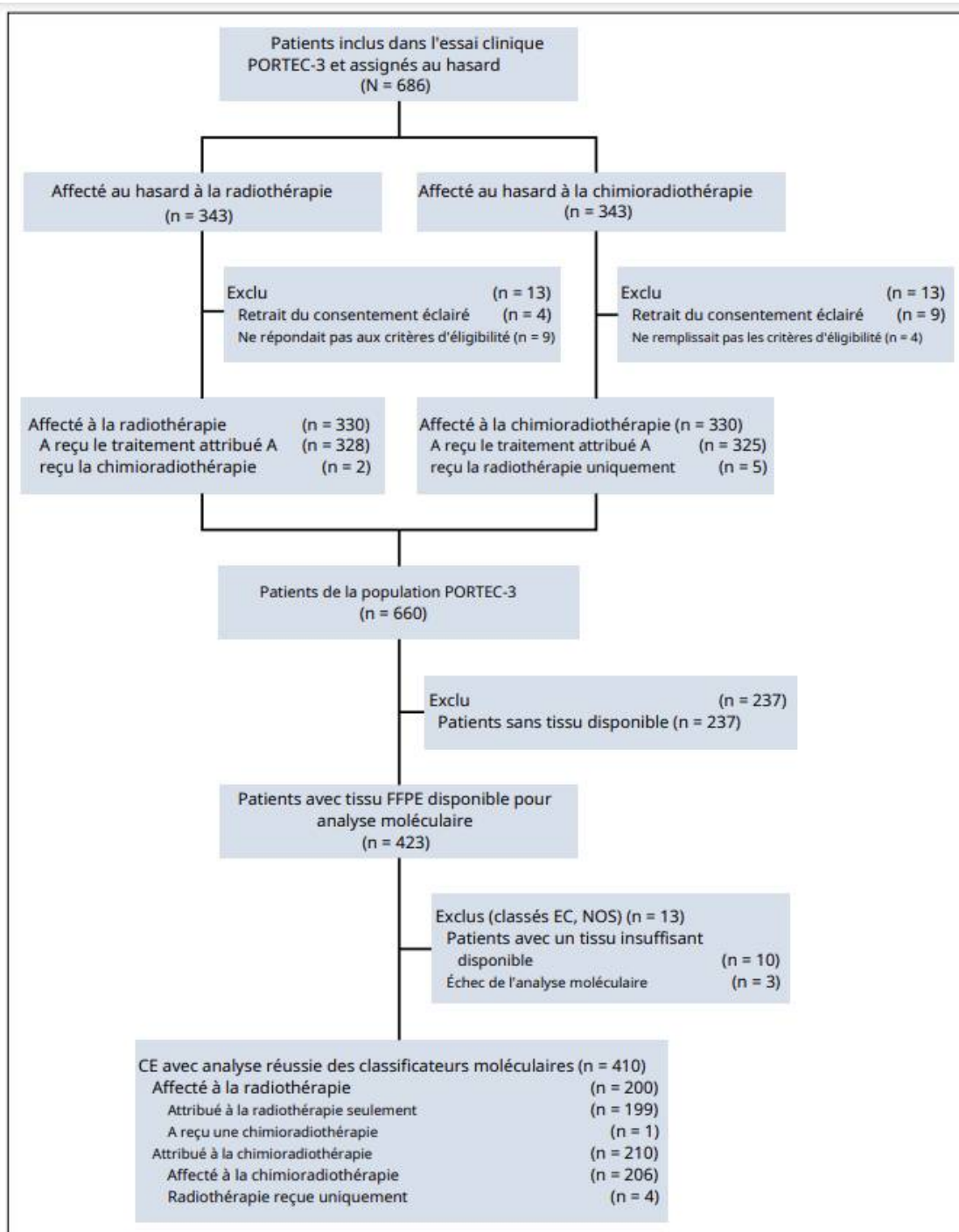


Figure 63 : Organigramme de l'analyse des échantillons. (183)

CE, cancer de l'endomètre ; FFPE, fixé au formol, inclus en paraffine ; NOS, non spécifié ailleurs ; PORTEC-3, version adjuvante de chimioradiothérapie vs Radiothérapie seule chez les femmes atteintes d'un cancer de l'endomètre à haut risque.

Cette étude est la première à montrer la forte valeur pronostique de la classification moléculaire du Cancer de l'endomètre au sein d'une large cohorte de patientes à haut risque. En raison de la conception randomisée de l'essai PORTEC-3, il est également le premier, à explorer la **capacité prédictive potentielle** de la classification moléculaire des carcinomes de l'endomètre **pour le bénéfice de la chimiothérapie**. (186)

Les cancers **p53abn** avaient **un mauvais pronostic**, contrairement aux **excellents résultats de survie** du groupe **muté POLE**, même parmi **les cancers à un stade avancé**. Les Groupes **MMRd** ou **NSMP EC** avaient un **résultat clinique intermédiaire**.

De plus, le groupe p53abn avait **un bénéfice hautement significatif de la chimioradiothérapie** avec **un bénéfice absolu de 22,4 % et 23,1 % pour la RFS et la SG à 5 ans, respectivement**.

➔ Ces résultats sont cohérents avec l'analyse de l'essai clinique PORTEC-3, dans lequel les patientes atteintes de cancers séreux avaient un bénéfice absolu plus important de la CTRT.

En effet, 71% des cancers séreux dans l'étude actuelle ont été classés comme p53abn.

Bien que les données soient limitées, les patientes atteintes de cancer de l'endomètre muté POLE stade III semblaient avoir **une excellente survie dans les deux bras de traitement** ; **seule une des 12** patientes assignées au hasard au bras radiothérapie RT a eu une récurrence et est décédée des suites du cancer de l'endomètre.

➔ Des études observationnelles prospectives permettront de définir une **désescalade adéquate du traitement adjuvant chez les cancers de l'endomètre mutés POLE**, notamment pour les cancers de stade III. (187)

Aucun bénéfice significatif de la chimio-radiothérapie CTRT pour les patientes atteintes de cancers de l'endomètre MMRd n'a été observé, même après analyse par stade, indiquant que ce sous-groupe moléculaire peut ne pas contribuer aux résultats de stade III observés dans PORTEC-3.

Les cancers de l'endomètre du groupe **NSMP** avaient une tendance à **bénéficier de la chimioradiothérapie CTRT**, similaire aux résultats globaux de l'essai, mais des études supplémentaires seront nécessaires pour élucider le rôle de la chimiothérapie dans ce sous-groupe. (187)

➔ la classification moléculaire de cancer de l'endomètre est un système hautement reproductible avec une valeur pronostique forte. L'évaluation des protéines MMR et de l'immunohistochimie p53 concordent fortement avec le statut mutationnel de MSI et de TP53, respectivement, et l'accord inter-observateur est de 95 %.

Les auteurs d'une étude récente ont proposé des lignes directrices pragmatiques pour l'interprétation des POLE-EDM sans point chaud dans les cancers de l'endomètre, garantissant une interprétation uniforme.

En outre, les CE à classificateurs multiples peuvent désormais être affectées au sous-groupe moléculaire approprié. (188)

Ces résultats montrent que la classification moléculaire des cancers de l'endomètre identifie **un groupe plus large de patientes, avec une spécificité plus élevée, qui pourraient bénéficier d'une chimioradiothérapie par rapport à l'histotypage traditionnel.**

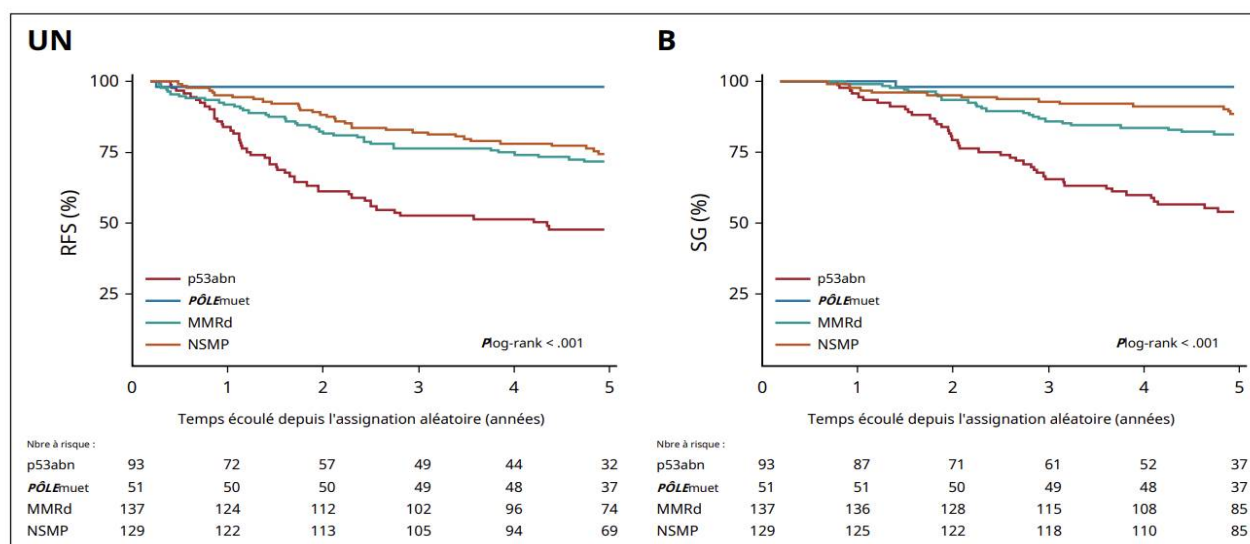


Figure 64 : Courbes de survie de Kaplan-Meier pour la survie sans récurrence (RFS) à 5 ans (A) et survie globale (B). (183)

pour les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre p53abn (CE ; 48,0 %), PÔLEmut EC (98,0 %), MMRd (71,7 %), ou NSMP EC (74,4 %), et (B) survie globale (OS) chez les patients atteints de p53abn EC (54,0 %), PÔLEmut EC (98,0 %), MMRd (81,3 %) ou NSMP EC (88,5 %). MMRd, déficient en ROR ; NSMP, pas de profil moléculaire spécifique ; p53abn, p53-anormal ; POLEmut, POLE-ultramuté.

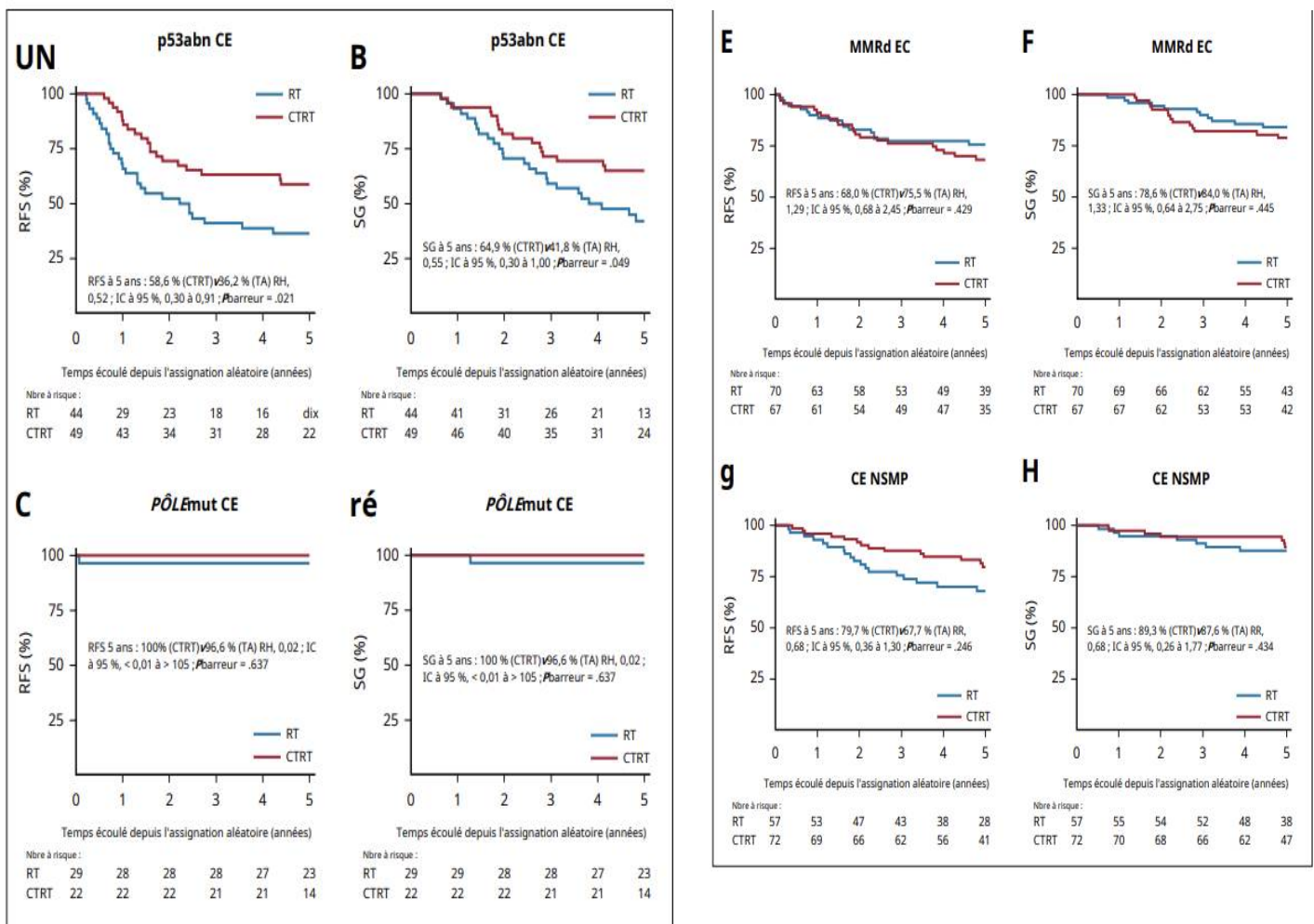


Figure 65 : Courbes de survie de Kaplan-Meier pour la survie sans récurrence (RFS) à 5 ans (A) et survie globale (B) chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre P53abn. (183)

(A) la survie sans récurrence (RFS) et (B) la survie globale (OS) chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre p53abn (CE) ; (C) RFS et (D) OS chez les patientes avec CE muté POLE ; (E) RFS et (F) OS chez les patientes atteintes de MMRd EC ; et (G) RFS et (H) OS chez les patientes avec NSMP EC. CTRT, chimiothérapie et radiothérapie adjuvantes combinées ; HR, rapport de risque ; MMRd, MMRdéficient ; NSMP, pas de profil moléculaire spécifique ; p53abn, p53-anormal ; Pbarreur, P-valeur par analyse de régression de Cox ; PÔLEmut, PÔLEtumeurultramutée ; RT, radiothérapie externe seule.

(RFS: HR, 0.52; P 5 .022) corresponds partly to the benefit seen in serous cancers. The small numbers available per stage suggest that larger cohorts may identify significant differences in stage III p53abn EC (a nonsignificant benefit from CTRT was seen in this group of patients; RFS: HR, 0.58, P 5 .172), as well as in stage III NSMP cancers (RFS: HR, 0.68, P 5 .246). We observed no significant benefit from

Jusqu'à présent, toutes les études ont analysé de nouveaux traitements dans le cadre de **Cancer de l'endomètre avancé ou récurrent**. Les études prospectives telles que **RAINBO et portec-4a**, qui sont décrites dans la section suivante, sont les **premières études** à analyser les traitements moléculaires **dans le cadre précoce**.

4- Essais actuels proposés pour définir le traitement optimal basé sur la classification moléculaire.

Jusqu'à présent, les preuves concernant le traitement adjuvant de la CE basées sur la classification moléculaire se limitent à des **études rétrospectives et à des analyses moléculaires secondaires** de patientes recevant un **traitement adjuvant standard**.

Il existe actuellement plusieurs essais cliniques visant à **individualiser le traitement en fonction des caractéristiques moléculaires** (tableau3), dont deux sont des essais de phase III.

a- L'essai PORTEC-4a (NCT03469674)

L'essai PORTEC-4a est **une étude prospective multicentrique de phase III**, menée par le groupe néerlandais d'oncologie gynécologique.

L'objectif principal de cet essai est de déterminer et de comparer les taux de récurrence vaginale après diverses options de traitement post-opératoire. (189)

Un total de 500 femmes éligibles et évaluables à **risque intermédiaire élevé** de cancer de l'endomètre endométrioïde sera randomisé (2 : 1) dans **le bras expérimental avec un traitement adjuvant basé sur le profil de risque**

moléculaire intégré : observation en cas de profil de risque favorable, curiethérapie vaginale en cas de risque intermédiaire et radiothérapie pelvienne en cas de profil de risque défavorable ; ou au bras standard avec curiethérapie vaginale adjuvante.

Après consentement éclairé et randomisation, des lames histopathologiques et un bloc de tissu tumoral représentatif sont envoyés pour examen histopathologique expert et **détermination du profil de risque moléculaire intégré.**

La microscopie permet de confirmer le type histologique, le grade et l'envahissement, et surtout **l'évaluation et la semi-quantification de l'envahissement de l'espace lympho-vasculaire.**

L'immunohistochimie est nécessaire pour déterminer l'expression des protéines L1-CAM, p53 et de réparation des mésappariements (MLH1, PMS2, MSH2, et MSH6). Les mutations Pathogènes POLE sont déterminées par séquençage de l'ADN.

D'autres facteurs pronostiques, tels que la mutation significative de CTNNB1, LVSI, L1CAM, sont utilisés en plus du profil moléculaire pour différencier les profils favorables, intermédiaires et défavorables

Les profils de risque sont attribués comme suit :

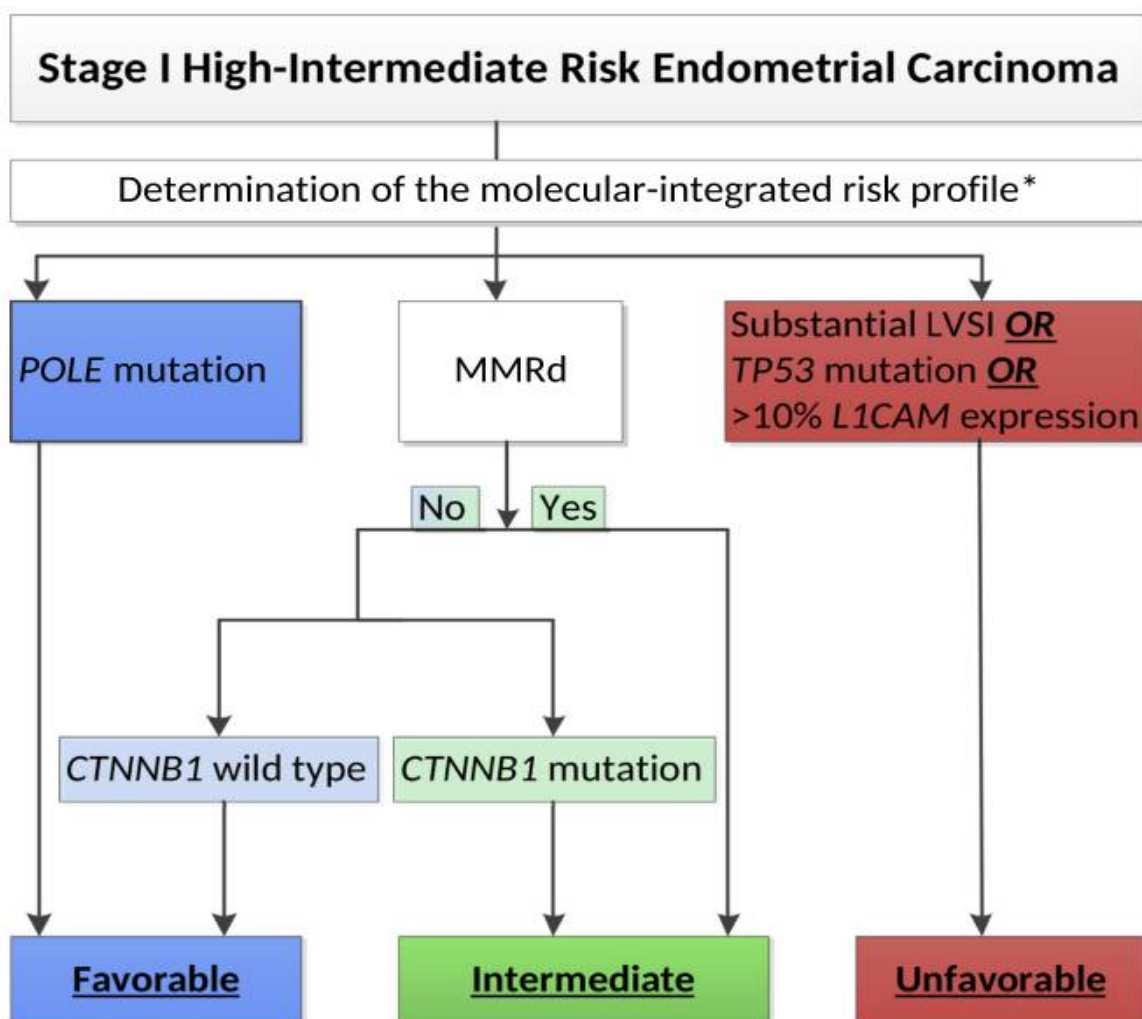
- favorable (mutation POLE ou CTNNB1 type sauvage),
- intermédiaire (MMRd ou CTNNB1 muté)
- ou défavorable (surexpression de LVSI, TP53 ou de la molécule d'adhésion cellulaire L1 L1-CAM).

NB : *Dans un petit sous-groupe (3 % à 6 %) de cas, la tumeur aura plus d'une caractéristique de classification (combinaisons de POLE-mutations, déficit de réparation des mésappariements et coloration anormale de p53).*

Les profils de risque pour ces soi-disant « **classificateurs multiples** » sont attribués comme suit, sur la base d'une analyse approfondie préalable :

- favorable en cas de POLE mut indépendamment des autres classificateurs ;
- intermédiaire si à la fois un **déficit de réparation des mésappariements MMR** et une coloration anormale de p53
- défavorable si une invasion importante de l'espace lymphvasculaire ou une surexpression de L1-CAM est également trouvée.

Dans tous les autres cas, le facteur le moins favorable déterminera le profil de risque.



*Patients with multiple characteristics (double classifiers) were designated intermediate risk. MMRd = Mismatch repair-deficiency. For details, see text.

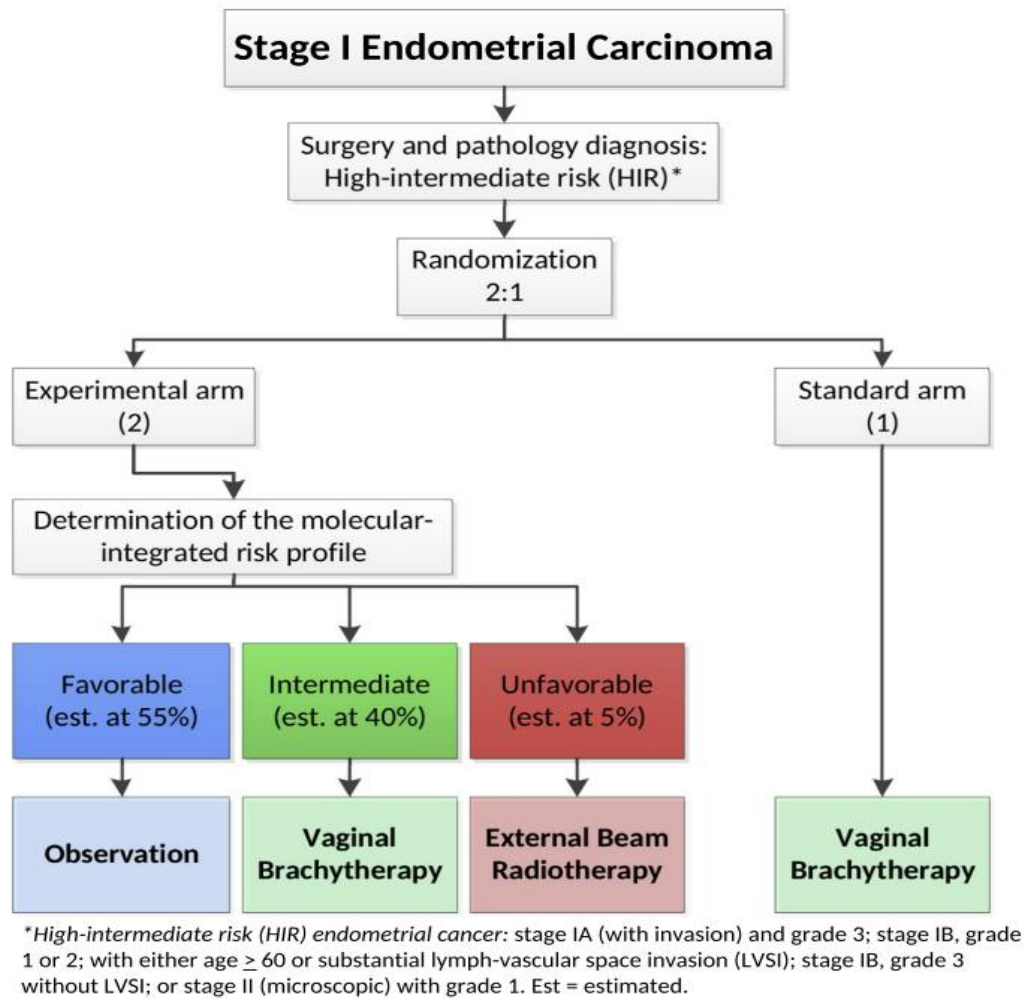


Figure 66 : Conception de l'étude Essai PORTEC-4a. (189)

Reproduit avec la permission de « PORTEC-4a : essai randomisé international de traitement adjuvant basé sur le profil moléculaire pour les femmes atteintes d'un cancer de l'endomètre à risque élevé [52]. HIR risque intermédiaire élevé, radiothérapie externe EBRT, POLE polymérase epsilon, déficit de réparation des mésappariements MMRd, invasion de l'espace lymphovasculaire LVSI, molécule d'adhésion cellulaire L1CAM L1, CTNNB1 bêta caténine 1. (UN) Plan d'étude de l'essai PORTEC-4a. (B) Arbre décisionnel du profil de risque moléculaire intégré.

Le critère de jugement principal de l'essai PORTEC-4a est **l'incidence cumulée sur 5 ans des récidives vaginales.**

Les critères de jugement secondaires sont :

- les taux de récurrence pelvienne et à distance
- le taux de contrôle vaginal à 5 ans, y compris le traitement des rechutes,
- la survie sans récurrence et globale à 5 ans,
- les événements indésirables³
- les symptômes signalés par les patientes et la qualité de vie, ainsi que les coûts des soins de santé liés au cancer de l'endomètre.

⇒ A noter, les critères clinicopathologiques L1CAM, CTNNB1 et LVSI ont été ajoutés car ils sont des facteurs de risque de récurrences locales et à distance.

L'évaluation initiale de la phase pilote a révélé que l'étude était réalisable avec un taux d'acceptation des patientes satisfaisant et un délai moyen entre la randomisation et la détermination du profil de risque moléculaire intégré de 10,2 jours. Elle s'est avérée également faisable en termes de logistique pour déterminer le profil moléculaire en 2 semaines.

L'essai PORTEC-4a est **le premier essai prospectif** randomisé qui étudie l'utilisation d'un profil de risque moléculaire **intégré** dans le cancer de l'endomètre pour déterminer le traitement adjuvant en clinique.

PORTEC-4a vise à éviter le surtraitement en omettant la curiethérapie vaginale VBT (vaginal brachytherapy) chez les femmes atteintes d'un cancer de l'endomètre avec des facteurs de risque clinicopathologiques traditionnels à intermédiaire élevé, mais un risque favorable par le profil moléculaire intégré.

D'autre part, l'essai vise également à éviter le sous-traitement de quelques femmes présentant des facteurs à haut risque tels qu'un LVSI important, TP53 mutation ou surexpression de L1CAM en utilisant la radiothérapie pelvienne externe EBRT dans ces cas.

NB : *Si l'essai PORTEC-4a montre des taux de contrôle locaux similaires pour le bras profil de risque moléculaire intégré et le bras VBT standard, l'évaluation intégrée des risques deviendra une pratique courante, adaptant le traitement sur une base plus individuelle et épargnant les coûts des soins de santé.*

De plus, ces femmes seront épargnées du fardeau et de la toxicité de la curiethérapie vaginale, car environ la moitié de toutes les femmes avec HIR EC actuellement en cours de VBT seront observées après la chirurgie, Cependant, les coûts de toute récurrence supplémentaire dans le bras expérimental peuvent partiellement contrebalancer cet effet.

b- Essai RAINBO :

Le second essai, est le **programme parapluie RAINBO (Refining Adjuvant treatment iN endometrial cancer Based On molecule profile)**, qui est **une collaboration internationale TransPORTEC de traitement adjuvant personnalisé à base moléculaire pour les patientes à haut risque de cancer de l'endomètre.**

Ce programme **multicentrique** implique les groupes danois, français, néerlandais, américain, canadien et australo-néo-zélandais (DGOG, GINECO, NCRI, CCTG, ANZGOG).

Les patientes avec un cancer de l'endomètre à haut risque recrutées seront enregistrées de manière centralisée et classées dans l'un des quatre sous-essais : p53 anormal, MMRd, POLE muté et NSMP. La décision pour les bras de traitement est basée sur l'analyse PORTEC-3 utilisant la classification moléculaire.

Plus précisément, **les patientes mutés POLE ne recevront aucun traitement adjuvant**, tandis que les patientes p53 anormale seront randomisés pour recevoir une chimioradiothérapie ou **une chimioradiothérapie avec inhibiteur de PARP**.

Le groupe de pronostic intermédiaire MMRd sera randomisé pour la radiothérapie seule ou la **radiothérapie avec un inhibiteur de point de contrôle**,

Et les patientes NSMP seront randomisés pour la chimioradiothérapie ou la **radiothérapie avec traitement hormonal**.

Justification des quatre essais cliniques du programme RAINBO :

Essai p53abn-RED :

23% des femmes participant à PORTEC-3 avaient un cancer de l'endomètre p53abn et leur pronostic était sombre malgré le bénéfice de l'ajout d'une chimiothérapie concomitante et adjuvante à la radiothérapie (survie sans récurrence (RFS) à 5 ans 59 % contre 36 %) (p : 0.021.) (190)

L'étude Cancer Genome Atlas a décrit **des similitudes génomiques remarquables** entre le cancer de l'endomètre p53abn et le cancer séreux de l'ovaire de haut grade. Ils abritent tous deux une instabilité génomique élevée, de faibles charges de mutation et une quasi-universalité TP53 mutations, suggérant des opportunités de chevauchement des paradigmes de traitement. (191)

Une évaluation plus récente de l'étude TCGA a montré que 25 % des cas de cancer de l'endomètre avaient des scores d'instabilité génomique suggérant un **déficit de recombinaison homologue (HRD)**, et ceux-ci étaient presque exclusivement pour les tumeurs mutées TP53. (192)

On a récemment confirmé à l'aide d'un test fonctionnel que le **déficit de recombinaison homologue (HRD)** est présent dans environ la moitié des cas de cancer de l'endomètre p53abn. (193)

Les inhibiteurs de PARP ont été développés dans le cancer de l'ovaire de haut grade en raison de la fréquence élevée d'altérations moléculaires dans la voie de réparation des dommages de l'ADN par recombinaison homologue, et font désormais partie des normes de soins.

Dans l'essai RAINBO l'hypothèse **que 2 ans d'inhibition de la PARP en tant que traitement d'entretien après la chimioradiothérapie amélioreront la RFS par rapport à la chimioradiothérapie uniquement chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre p53abn de stade I à III A** été émise.

Essai MMRd-GREEN :

33% des femmes participant à PORTEC-3 avaient un cancer de l'endomètre MMRd, et aucun bénéfice de l'ajout de la chimiothérapie à la radiothérapie n'a été observé (RFS à 5 ans 68 % contre 76 %). $p=0.43$ (190)

Le cancer de l'endomètre MMRd est hypermuté et présente fréquemment des infiltrats intra-tumoraux denses de lymphocytes T CD8 + et des structures lymphoïdes tertiaires. (194)

Contre balançant ce phénotype immunitaire actif, des niveaux élevés de molécules de point de contrôle immunitaire telles que **PD-1 et PD-L1 sont exprimés**. Plusieurs **inhibiteurs de points de contrôle immunitaires** ont montré des avantages et sont maintenant approuvés dans **le cancer de l'endomètre MMRd avancé**.

Chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre microsatellite instable/MMRd avancé, **les inhibiteurs de PD-L 1** ont montré des taux de réponse objectifs d'environ 45 % et une activité antitumorale durable et une toxicité gérable. (195)

En se basant sur ces constatation **l'hypothèse que la radiothérapie adjuvante associée à et suivie d'une année d'inhibition du point de contrôle immunitaire réduira le risque de récurrence chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre à haut risque MMRd par rapport à la radiothérapie seule a été émise**. (196)

Essai NSMP-ORANGE :

32% des femmes incluses dans PORTEC-3 avaient un cancer de l'endomètre NSMP, et une RFS à 5 ans de 80 % après la chimioradiothérapie et de 68 % après la radiothérapie a été trouvée. (190)

Cette amélioration apparente de la RFS n'a pas atteint la signification statistique (HR 0,68, IC à 95 % 0,36 à 1,30, $p = 0,25$). Cela laisse une certaine incertitude quant au bénéfice clinique de la chimiothérapie, en particulier si l'on considère les effets secondaires et la toxicité de la chimiothérapie. (197)

Par exemple, dans PORTEC-3, une toxicité de grade ≥ 3 a été observée chez 61 % après la chimioradiothérapie contre 13 % après la radiothérapie seule et, même 5 ans après la chimioradiothérapie, les femmes signalaient encore significativement plus de toxicité de grade 2. (197,198)

Par conséquent, la recherche d'alternatives moins toxiques pour la chimiothérapie est importante.

Le traitement hormonal a un profil de toxicité relativement doux et constitue une alternative intéressante car la majorité des cancers de l'endomètre à haut risque NSMP sont **d'histotype endométrioïde** et ont des **récepteurs hormonaux positifs (récepteur aux œstrogènes 85 %, récepteur à la progestérone 73 %)**. (199)

Le traitement hormonal est actuellement **le traitement systémique de première intention** chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre **récurrent et métastatique sans évolution rapide de la maladie**.

Les progestatifs sont généralement recommandés, et donnent une réponse objective chez environ un quart des patientes et un bénéfice clinique chez environ la moitié des patientes.

Il n'y a pas d'essais de l'ère moderne sur **l'hormonothérapie adjuvante** dans le cancer de l'endomètre.

Une méta-analyse de 07 études randomisées réalisées principalement dans les années 1980 n'a montré aucun impact significatif sur la survie globale. (201)

Cependant, la plupart des participantes souffraient d'une maladie à risque faible ou intermédiaire.

Il est également probable qu'environ la moitié des patientes incluses dans ces essais avaient des profils moléculaires moins susceptibles de bénéficier d'un traitement hormonal (p53abn, MMRd, PÔLEmut).

En sélectionnant des patientes présentant des tumeurs susceptibles de répondre à la manipulation hormonale, **l'hypothèse selon laquelle, chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre à haut risque NSMP positif pour les récepteurs hormonaux, la radiothérapie avec des comprimés de progestérone d'entretien pendant 2 ans sera aussi efficace que la chimioradiothérapie tout en réduisant la toxicité et en améliorant la qualité de vie** a été supposée.(200)

POLE mut Essai Bleu :

Le cancer de l'endomètre POLE mut est la classe moléculaire la moins courante de cancer de l'endomètre (environ 10 %), et d'excellents résultats pour les patientes sont systématiquement démontrés avec cette caractéristique tumorale, quel que soit le traitement adjuvant.

Le cancer de l'endomètre POLE mut est caractérisé par une charge mutationnelle tumorale élevée et possède l'une des 11 mutations pathogènes dans le domaine exonucléase du gène POLE. (202)

Une méta-analyse de 294 patientes atteintes d'une maladie avec mutation pathogène du POLE a montré que 4,1 % avaient une récurrence ou une progression de la maladie et seulement 1,0 % sont décédées des suites de leur maladie.(203)

Il n'y avait aucun avantage apparent dans les résultats cliniques de recevoir un traitement adjuvant.

Une étude in vitro a montré que les mutations POLE pathogènes n'ont pas augmenté la sensibilité à la radiothérapie ou à la chimiothérapie. (204)

Les femmes atteintes de cancer de l'endomètre muté POLE à haut risque incluses dans PORTEC-3 ont eu d'excellents résultats indépendamment de l'ajout de la chimiothérapie (RFS à 5 ans 100 % contre 97 %, $p = 0,64$).

Une étude récente de la population Danoise a confirmé que le pronostic des femmes atteintes cancer de l'endomètre POLE mut est excellent même en l'absence de traitement adjuvant. (190)

Ces données étayent un essai clinique de phase II sur la désescalade du traitement pour les cancers de l'endomètre POLE mut.

Dans le RAINBO

POLEmut-bleu, **l'omission d'un traitement adjuvant** sera étudiée dans les **maladies à faible risque** et la **désescalade du traitement** (observation ou radiothérapie, mais pas la chimioradiothérapie) dans **les maladies à haut risque**.

Dans le programme d'essais RAINBO, vise à améliorer les résultats cliniques et à réduire la toxicité des traitements injustifiés chez les femmes atteintes d'un cancer de l'endomètre grâce à des stratégies de traitement adjuvant à visée moléculaire. De plus, cet essai vise à découvrir et valider des (bios) marqueurs prédictifs et pronostiques pour **améliorer le pronostic et l'attribution des traitements**.

Conception de l'essai :

Le programme RAINBO est une plateforme de quatre essais cliniques où les patientes sont incluses selon la classe moléculaire de leur tumeur.

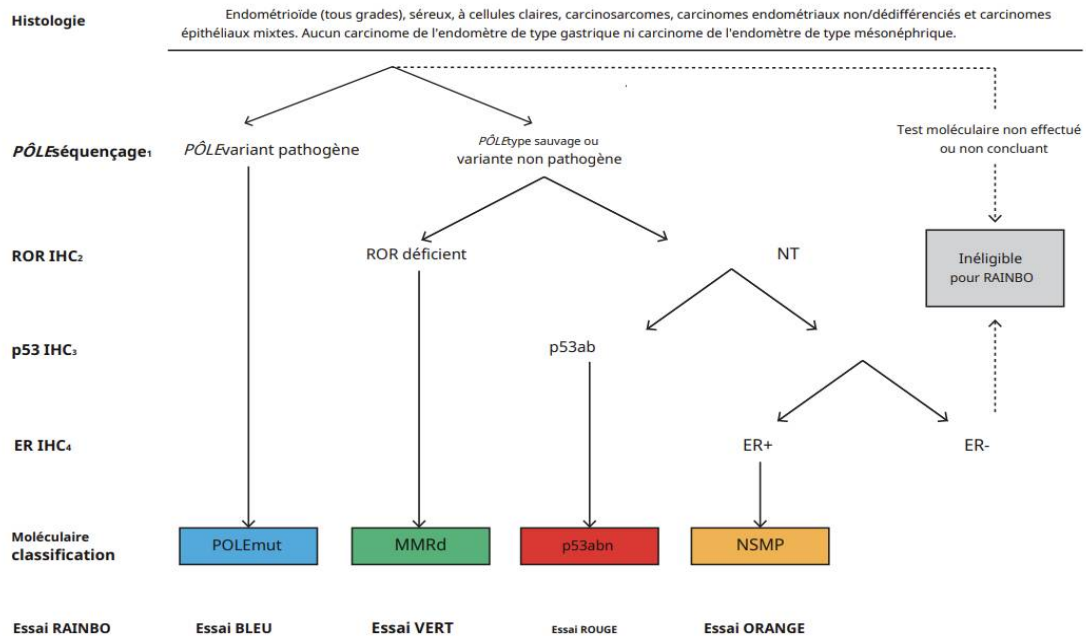


Figure 67 : Algorithme d'inclusion du programme RAINBO.

L'évaluation de la classification moléculaire doit être effectuée selon la classification 2020 de l'Organisation mondiale de la santé du cancer de l'endomètre.

1-Le statut POLE est évalué par séquençage de l'ADN du gène POLE et d'au moins les cinq variantes les plus courantes (mais de préférence toutes)

2-Le déficit en MMR est évalué par IHC et est défini par la perte d'une ou plusieurs des quatre protéines MMR (MLH1, PMS2, MSH2 et MSH6).

3-Le statut de p53 est évalué par IHC et trois profils anormaux sont définis : surexpression mutante, profil nul et expression cytoplasmique. Le Séquençage de l'ADN de l'ensemble TP53 gène pour détecter les variantes pathogènes est une alternative acceptée.

4-Le statut ER est évalué par IHC et est considéré comme positif si l'expression est observée dans > 10 % du tissu tumoral.

ER, récepteur des œstrogènes ; IHC, immunohistochimie ; MMRd, réparation des mésappariements déficiente ; p53abn, p53 anormal ; POLEmut, mutant ADN polymérase-ε ; RAINBO, Affiner le traitement adjuvant dans le cancer de l'endomètre basé sur les caractéristiques moléculaires.

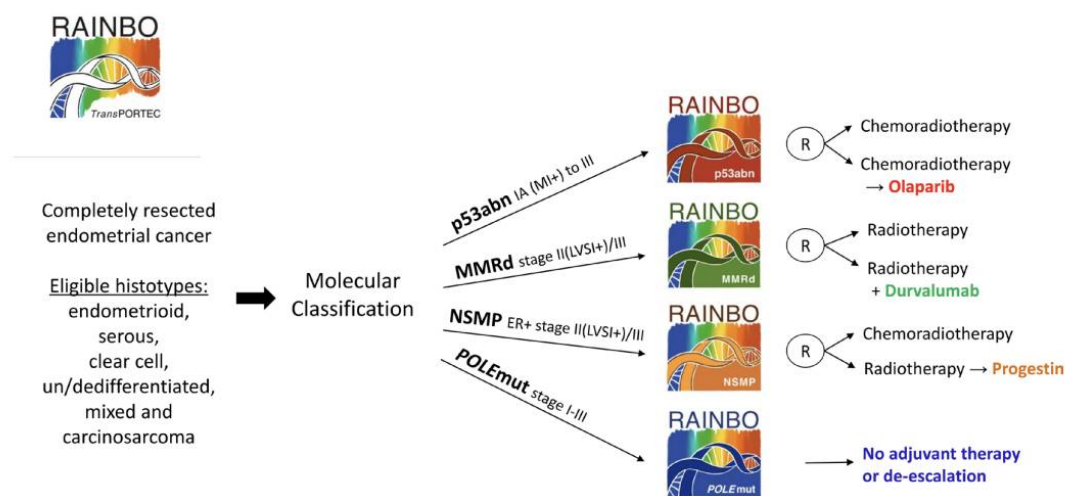


Figure 68 : Conception du programme RAINBO.

ER, statut des récepteurs aux œstrogènes ; LVSI, invasion de l'espace lymphovasculaire ; MMRd, réparation des mésappariements déficiente ; NSMP, pas de profil moléculaire spécifique ; p53abn, p53 anormal ; POLEmut, ADN polymérase-ε mutée ; R, randomisation ; RAINBO, Affiner le traitement adjuvant dans le cancer de l'endomètre basé sur les caractéristiques moléculaires

L'essai p53abn-RED est un essai international de supériorité de phase III dans lequel des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre invasif de stade I à III p53abn sont randomisées (1:1) pour recevoir **une chimioradiothérapie adjuvante suivie d'olaparib (300 mg deux fois par jour, par voie orale) pendant 2 ans ou une chimioradiothérapie adjuvante seule.**

L'essai MMRd-GREEN est un essai international de supériorité de phase III dans lequel des femmes atteintes d'un cancer de l'endomètre de stade II avec envahissement lymphovasculaire substantiel (LVSI) ou de stade III MMRd sont randomisées (1:1) pour recevoir **une radiothérapie pelvienne adjuvante associée à et suivie par la DP -Durvalumab inhibiteur L1 (13 cycles de 1500mg en intraveineux, toutes les 4 semaines) pendant 1 an ou radiothérapie seule.**

L'essai NSMP-ORANGE est un essai international de non-infériorité de phase III dans lequel des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre de stade II (LVSI+) ou de stade III NSMP sont randomisées (1:1) pour recevoir **une radiothérapie adjuvante suivie de comprimés de progestérone (acétate de médroxyprogestérone ou acétate de mégestrol) pour 2 ans ou chimioradiothérapie adjuvante seule.references**

L'essai muté POLE-BLUE est un essai international de phase II étudiant la sécurité de la désescalade du traitement adjuvant : **pas de traitement adjuvant pour certaines maladies de stade I–II et pas de traitement adjuvant ou radiothérapie uniquement pour les maladies de stade I à III à haut risque.**

Le critère d'évaluation principal sera la SURVIE SANS RECHUTE RFS à 5 ans.

					
Inclusion de:	Stade IA (MI+) - III	Stade II+LSVI - III	ER+ Stade II+LSVI - III	Stade I-III	Uniforme RAINBO Données Inscription 
Bras expérimental (Groupe A)	CRT + PARP-i	RT + PDL1-i	RT + HT	Tx désamorcée*	
Bras de commande (Groupe B)	CRT	RT	CRT	Norme de soins*	
Résultats	Efficacité, toxicité, qualité de vie	Efficacité, toxicité, qualité de vie	Efficacité, toxicité, qualité de vie	Efficacité, toxicité, qualité de vie	
Taille de l'échantillon	554	316	600	145	
Programme de recherche global RAINBO Efficacité, toxicité, qualité de vie et coût-utilité du traitement Taille de l'échantillon n = 1615					

Figure 69 : Taille de l'échantillon des essais cliniques RAINBO et programme de recherche global.

CRT, chimioradiothérapie ; ER, récepteur des œstrogènes ; HT, hormonothérapie ; LVSI, invasion de l'espace lymphovasculaire ; MI, invasion du myomètre ; RAINBO, Affiner le traitement adjuvant dans le cancer de l'endomètre basé sur les caractéristiques moléculaires ; RT, radiothérapie ; Tx, thérapie ; toxique, toxicité ; Qualité de vie, qualité de vie. * Données surPÔLELes participants à l'essai mut-BLUE seront regroupés dans le groupe A ou B en fonction des caractéristiques de la tumeur et de la stratégie de traitement adjuvant reçue.

Les études moléculaires RAINBO et PORTEC-4a devraient fournir un outil d'aide à la décision clinique pour le traitement adjuvant des patientes atteintes de cancer de l'endomètre à risque intermédiaire élevé et à haut risque afin d'augmenter la Survie Sans Rechute (RFS) avec moins de toxicité.

E- Des biomarqueurs pertinents, au-delà des classificateurs TCGA.

Plus récemment, des études sur les caractéristiques moléculaires du cancer de l'endomètre ont conduit à l'identification d'altérations moléculaires ciblables au sein des quatre sous-groupes moléculaires, ce qui a conduit à l'exploration de traitements plus individualisés basés sur des agents dirigés contre ces altérations moléculaires. Un grand nombre d'études exploratoires et d'essais cliniques de phase précoce de thérapies ciblées ont été publiés. Les différents types de thérapies ciblées sont dirigés contre :

- (i) le système immunitaire (inhibiteurs de points de contrôle).
- (ii) les mécanismes de réparation de l'ADN.
- (iii) les voies cellulaires, et peuvent être utilisés en monothérapie ou en association.

1- Inhibiteurs de points de contrôle.

Les tumeurs ultra/hypermutées, telles que Les cancers de l'endomètre mutés POLE ou avec déficit en réparation des mésappariements sont hautement immunogènes en raison de leur charge mutationnelle et sont associés à des niveaux élevés de néoantigènes et de lymphocytes T CD8 + infiltrant la tumeur. (208)

Cependant, lorsque le récepteur du ligand de mort programmé 1 (PD-L1) sur les cellules cancéreuses interagit avec la protéine de mort programmée 1 (PD-1) sur les lymphocytes T activés, la réponse immunologique est supprimée et l'apoptose est inhibée. (209,210)

Récemment, l'efficacité des inhibiteurs de points de contrôle, tels que les inhibiteurs de PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) et les inhibiteurs de PD-L1 (atezolizumab, avelumab, durvalumab), aussi bien en monothérapie qu'en association avec une chimiothérapie, a été démontrée dans divers cancers solides, en particulier ceux présentant un déficit de réparation des mésappariements. (211)

La thérapie par blocage du point de contrôle immunitaire (ICB) a été explorée à la fois en monothérapie et en association avec la chimiothérapie cytotoxique, d'autres immunothérapies ou des agents ciblés. (211)

Une avancée thérapeutique cruciale a été l'approbation accélérée par la Food and Drug Administration (FDA) du pembrolizumab [protéine 1 de mort cellulaire programmée (PD-1)] pour le traitement des tumeurs solides MSI-H ou dMMR avancées. Il s'agissait de la première approbation d'une thérapie anticancéreuse indépendante de l'histologie et indépendante de la tumeur, dans laquelle le traitement est basé sur un biomarqueur tumoral commun plutôt que sur la localisation anatomique d'origine. (212)

Ces données ont conduit à une approbation accélérée par la FDA du pembrolizumab pour le traitement des tumeurs solides TMB-H (telles que déterminées par le test FoundationOne CDx) qui ont progressé après un traitement antérieur, y compris le cancer de l'endomètre. (212)

D'autres agents anti-PD-1/programmed death-ligand 1 (PDL1) qui ont montré une activité encourageante dans le cancer de l'endomètre MMRd comprennent l'avelumab, (213) durvalumab (214) et le dostarlimab.(215)

L'activité et la sécurité du dostarlimab ont été analysées dans l'essai GARNET (211). Cette étude de phase Ib en cours a recruté 104 patients atteints de dMMR EC. Parmi ceux-ci, 71 avaient une maladie mesurable au départ et -6 mois de suivi et ont été inclus dans l'analyse primaire. Le TRG confirmé était de 42,3 % (une réponse complète ou partielle confirmée a été observée chez 12,7 % des patients et 29,6 %, respectivement). La durée médiane de réponse n'a pas été atteinte (le suivi médian était de 11,2 mois).

À la lumière de ces résultats, les 22 et 23 avril 2021, la FDA et l'Agence européenne des médicaments (EMA), respectivement, ont approuvé le dostarlimab en monothérapie pour le traitement des patientes adultes atteintes de cancers de l'endomètre MMRd/MSI-H récurrents ou avancés qui ont progressé pendant ou après un traitement antérieur avec un régime contenant du platine .

Des réponses objectives ont également été observées avec l'atezolizumab (anti-PD-L1) et le nivolumab dans les EC PD-L1 positifs. (216)

2- Inhibiteurs de la réponse aux dommages de l'ADN

L'une des enzymes clés dans les mécanismes de réparation de l'ADN est la poly (ADPribose) polymérase (PARP).

Habituellement, une cassure de l'ADN double brin est réparée soit par une réparation par recombinaison homologue, soit, en son absence, par la jonction d'extrémités non homologues plus sujette aux erreurs. Si une tumeur est déficiente en recombinaison homologue, la voie de réparation de l'ADN est modulée par la PARP. (217)

Les inhibiteurs de PARP, tels que [l'olaparib, le niraparib, le rucaparib, le talazoparib et le véliparib](#), entravent la réparation de l'ADN et conduisent à une accumulation de cassures d'ADN double brin dans les cellules tumorales. Cela entraîne une instabilité génomique et éventuellement un arrêt du cycle cellulaire ou la mort cellulaire.

On suppose que les cellules cancéreuses déficientes en recombinaison homologue deviennent plus sensibilisées aux agents endommageant l'ADN si des inhibiteurs de PARP sont administrés, entraînant une létalité synthétique. (218)

Dans le sous-groupe à nombre de copies somatiques élevé, un déficit de recombinaison homologue a été fréquemment observé.

Dans un petit ensemble de cas sélectionnés, 46 % des TP53-les cancers de l'endomètre mutants ont été signalés comme étant déficients en recombinaison homologue par évaluation fonctionnelle RAD51. (219)

Aucune donnée n'est encore disponible sur l'effet de l'inhibition de PARP chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre, mais un traitement combiné ciblant le déficit de recombinaison homologue utilisant une chimiothérapie à base de platine avec inhibition de PARP ou une combinaison de PARP et d'inhibition de point de contrôle semble intéressant compte tenu des similitudes avec le cancer de l'ovaire de haut grade. (217)

3- Inhibiteurs des voies cellulaires :

La voie altérée la plus fréquente dans le cancer de l'endomètre est la voie phosphatidylinositol 3-kinase-AKT-mammalian target of rapamycin (PI3K/AKT/ mTOR). (220)

Cette voie régule des aspects clés de la biologie du cancer, notamment la croissance et la survie des cellules. (221)

La dérégulation peut se produire par de nombreux mécanismes différents, y compris l'inactivation de PTEN, qui est le principal régulateur négatif, ou des mutations dans PI3K3CA et KRAS.

La perte de l'expression PTEN est fréquente dans le cancer de l'endomètre de type endométrioïde (de bas grade) avec un pronostic favorable.

Les mutations PI3K3CA sont plus fréquemment associées à un grade tumoral plus élevé. (221)

Cette voie présente de nombreuses altérations potentielles et les thérapies ciblées se répartissent en quatre catégories principales :

- (i) Les inhibiteurs de mTOR,
- (ii) Les inhibiteurs de PI3K,
- (iii) Les inhibiteurs doubles de mTOR/PI3K.
- (iv) Les inhibiteurs de l'AKT.

La majorité des études cliniques ont porté sur les inhibiteurs de mTOR, soit en monothérapie, soit en traitement combiné, pour leur profil de toxicité acceptable. (222)

Seuls des résultats modestes ont été observés dans des études utilisant des inhibiteurs de mTOR seuls. (223)

Cependant, la combinaison d'analogues de la rapamycine et d'un inhibiteur de l'aromatase a montré des résultats favorables. (223)

Un taux de réponse de 32 % a été observé avec un traitement combiné d'évérolimus et de létrozole dans une étude de phase II chez des patientes n'ayant jamais reçu de chimiothérapie et présentant une maladie récurrente. (224)

Par la suite, la combinaison d'évérolimus, de létrozole et de metformine a été étudiée, car des recherches antérieures avaient démontré l'inhibition de la prolifération et l'induction de l'apoptose avec la metformine. (225)

Un bénéfice clinique chez la moitié des 54 patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre endométrioïde métastatique a été observé, avec une réponse partielle chez 28 % et une maladie stable chez 22 % après 16 semaines de traitement. Cependant, l'ajout de metformine à l'association n'a pas semblé améliorer les résultats. (225)

Le récepteur du facteur de croissance épidermique humain HER2 fournit une signalisation essentielle pour la croissance, la survie et la prolifération des cellules cancéreuses. (223)

La majorité des cancers de l'endomètre, qui surexpriment HER2, sont principalement les cancers de l'endomètre p53 abn, dont les carcinosarcomes.

Dans l'analyse TCGA, HER2 a été amplifié dans 25 % des cancers de l'endomètre à de copies élevés/TP53 abn. (223)

Aucune réponse majeure n'a été observée dans les essais de phase II avec le trastuzumab, soit en tant qu'agent seul ou en association avec le pertuzumab. (226)

Les causes possibles sont l'inclusion de patientes lourdement précédemment traitées, l'interaction de mutations dans la voie PI3K qui pourraient induire une résistance au trastuzumab et l'expression accrue d'un variant tronqué p95HER2 constitutivement actif, dépourvu du domaine de liaison au trastuzumab. (227)

Sur la base de ces résultats, l'utilisation du trastuzumab associé à une chimiothérapie a été explorée dans un essai de phase II chez des femmes atteintes d'un cancer sévère de l'endomètre de stade III à IV HER2 positif.

Une survie sans progression médiane prolongée a été observée ; 9,3 mois dans le groupe témoin contre 17,9 mois dans le groupe expérimental ; (225)

4- Statut mutationnel CTNNB1/ β -Catenine dans la progression du cancer de l'endomètre :

Malgré la valeur pronostique de la nouvelle classification moléculaire TCGA, le groupe dit à nombre de copies faible/sans profil moléculaire spécifique (NSMP) représente la majorité des CE présentant une hétérogénéité intra-classe en termes de comportement biologique et de résultats cliniques.

Dans le cancer de l'endomètre, il s'agit généralement de mutations faux-sens au niveau des sites de phosphorylation et/ou des résidus adjacents de l'exon3.

On pense que ces mutations protègent la b-caténine de la dégradation par le complexe de destruction. Ainsi la b-caténine mutée peut s'accumuler dans le cytoplasme et se déplacer vers le noyau sans régulation.

Par conséquent, les facteurs de transcription TCF/LEF (Facteur de transcription TCF-1 (T Cell Factor 1) / (Lymphoid Enhancer Factor)) peuvent être activés de manière constitutive. Étant donné que la signalisation Wnt canonique induit la transcription de gènes régulant l'induction et la prolifération du cycle cellulaire, cette signalisation Wnt hyperactive peut contribuer à la progression du cancer.(228)

Une étude de 2021 par Caracuel et al a examiné la valeur pronostique des mutations CTNNB1 dans une cohorte de 218 patientes atteintes d'une maladie de bas grade et de stade bas (228). Les résultats de cette étude ont montré une diminution significative de la survie sans maladie (DFS) chez les patientes avec mutations CTNNB1 de l'exon 3 par rapport à celles de type sauvageCTNNB1, Indépendamment d'autres déterminants pronostiques tels que l'âge et le stade de la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (FIGO).

Cette étude met en évidence l'impact des mutations CTNNB1 sur la DFS chez les patientes EEC.

Comme les mutations CTNNB1 sont probablement les premiers moteurs de la carcinogenèse endométriale(229), La signification pronostique des mutations CTNNB1 au sein du groupe NSMP peut être considérée en tant qu'entité biomoléculaire distincte représentant le cinquième groupe moléculaire du cancer de l'endomètre (après exclusion des cas appartenant aux groupes POLE, MMRd et p53 abn).

5- Les anomalies des voies génétiques et de signalisation dans la progression du cancer de l'endomètre identifiant des thérapies ciblées potentielles :

Bien que la classification des cancers de l'endomètre à risque intermédiaire élevé et élevé, basée sur la stratification des risques clinico-moléculaires a abouti à des schémas thérapeutiques encore plus définis, Les mutations génétiques et les anomalies des voies moléculaires et de signalisation diffèrent d'une patientes à l'autre, ce qui souligne la nécessité d'un traitement plus personnalisé.

Ainsi une nouvelle stratégie de traitement basée sur des thérapies ciblées s'impose. Dont le bénéfice a déjà été démontré.

Dans une étude examinant l'expression de la polyadénosinediphosphate ARID1A dans diverses tumeurs solides, y compris le cancer de l'endomètre les patientes atteintes de tumeurs mutées par ARID1A avaient une SURVIE SANS PROGRESSION (SSP) médiane significativement plus longue après l'immunothérapie anti-PD-1/PD-L1 que les patientes atteintes de tumeurs de type sauvage ARID1A (11 mois contre 4 mois, $p=0,006$). (230)

De plus, une analyse multivariée a révélé que les altérations d'ARID1A prédisaient une SSP plus longue après le blocage du point de contrôle (HR (IC à 95 %), 0,61 (0,39 à 0,94), $p=0,02$) (231). En conséquence, les cancers de l'endomètre à haut risque peuvent bénéficier d'un blocage du point de contrôle PD-1/PD-L1 suivi d'inhibiteurs de l'amplificateur de l'homologue zeste2 EZH2 en tant que thérapie ciblée contre la mutation ARID1A. (230)

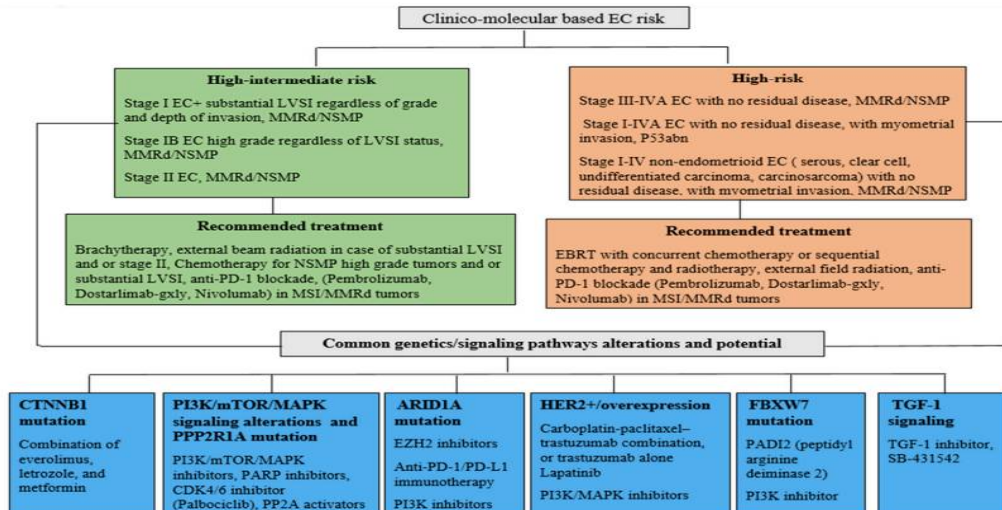


Figure 70 : Altérations moléculaires et génétiques dans le groupe à haut risque avec des cibles thérapeutiques potentielles

Cancer de l'endomètre (CE), envahissement de l'espace lymphovasculaire (LVSI), déficit de réparation des mésappariements (MMRd), modèle moléculaire non spécifique (NSMP), bêta caténine 1 (CTNNB1), cible mammifère de la rapamycine (mTOR), phosphoinositide 3-kinase (PI3K), la protéine kinase associée aux microtubules (MAPK), la boîte F et le domaine répété WD contenant la protéine 7 (FBXW7), la sous-unité A alpha d'échafaudage de la protéine phosphatase 2 (PPP2R1A), le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2), Domaine d'interaction riche en AT 1A (ARID1A), polyadénosinediphosphate-ribose polymérase (PARP), amplificateur de l'homologue zeste 2 (EZH2), facteur de croissance transformant 1 (TGF-1), kinase cycline-dépendante 4/6 (CDK 4/6) et mort cellulaire programmée 1/ligand 1 (PD-1/PD-L1)

Conclusion

La prise en charge actuelle du cancer de l'endomètre à un stade précoce comprend une prise en charge chirurgicale avec un traitement adjuvant.

Le traitement adjuvant dépend de facteurs cliniques et pathologiques qui aident à classer les patientes dans les groupes à faible risque, intermédiaire bas, intermédiaire élevé et élevé.

La classification moléculaire et la classification de substitution ultérieure utilisant l'immunohistochimie l'IHC et le séquençage de l'ADN ont ouvert une nouvelle voie prometteuse en classant le cancer de l'endomètre en quatre sous-groupes moléculaires :

•POLE muté, p53 anormal, déficit en réparation du mésappariement MMRd et sans profil moléculaire spécifique NSMP.

Il s'agit d'une avancée majeure en termes de caractérisation par rapport à la division historique en sous-types histologiques du cancer de l'endomètre type 1 et type2.

L'intégration des groupes moléculaires TCGA dans les directives ESGO/ESTRO/ESP du carcinome de l'endomètre a permis de réduire la variabilité inter- et intraobservateur dans la stratification des groupes à risques.

Elle a également offert la possibilité de mieux prédire le risque de récurrence et de limiter le sous- et le surtraitement actuels des femmes atteintes d'un carcinome de l'endomètre.

Spécifiquement, La mutation POLE a un faible risque de récurrence et passera probablement à aucun traitement adjuvant requis dans les premiers stades.

A l'opposé, les tumeurs anormales p53 ont un risque élevé de récurrence et une diminution de la survie et conduiront à une reclassification dans un groupe à risque plus élevé nécessitant une chimiothérapie.

Les essais cliniques tels que PORTEC-4a, RAINBO...ont le potentiel de fournir des informations clés pour adapter les traitements du cancer de l'endomètre en fonction de critères moléculaires et clinicopathologiques, conduisant ainsi à des soins aux patientes plus optimisés et personnalisés.

Cependant, il reste encore plusieurs limites à surmonter, notamment en ce qui concerne la prise en charge des carcinomes de l'endomètre MMRd et NSMP.

Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour résoudre les ambiguïtés qui existent encore, tels que la substratification du groupe NSMP, la valeur pronostique des variables clinicopathologiques dans les cancers de l'endomètre déficients en réparation de mésappariement et la manière de traiter les EC mutants POLE avancés.

L'avenir de la thérapie du cancer de l'endomètre réside dans la personnalisation de l'évaluation et du traitement selon la patiente.

Sur la base des résultats des recherches en cours, la méthode d'évaluation précise de la catégorie de risque chez chaque patiente sera continuellement affinée.



RESUME :

Titre : La nouvelle classification moléculaire du cancer de l'endomètre et ses applications thérapeutiques.

Auteur : Oumayma OUTMANI.

Rapporteur : Professeur EL MARJANY Mohammed.

Mots-clés : carcinome de l'endomètre, classification moléculaire, atlas du génome du cancer TCGA, pronostic moléculaire intégré, traitement adjuvant.

Le carcinome de l'endomètre est le cancer gynécologique le plus répandu chez la femme dans le monde développé.

La classification histopathologique basée sur la morphologie, le grade et le stade tumoral a joué un rôle crucial dans la prise en charge du carcinome de l'endomètre, permettant une stratification pronostique en catégories de risque distinctes et guidant le traitement chirurgical et adjuvant.

Alors que **l'identification précoce** du cancer de l'endomètre conduit généralement à de meilleurs résultats, les patientes atteintes de la maladie à un stade avancé connaissent une pire survie à 5 ans, allant de **47% à 58% (stade III) et de 15% à 17% (stade IV)**.

En tant que maladie polygénique complexe, L'hétérogénéité du cancer rend impossible l'évaluation des tumeurs en **s'appuyant sur des indicateurs cliniques limités**, ce qui reflète la nécessité d'étudier le cancer au niveau moléculaire.

En 2013, le réseau de recherche du Cancer Genome Atlas (TCGA) a rapporté une analyse moléculaire génomique à grande échelle de 373 carcinomes de l'endomètre qui a démontré quatre catégories avec des caractéristiques cliniques, pathologiques et moléculaires distinctes : POLE/ultramutation, instabilité microsatellite (MSI) /hypermuté, nombre de copies faible/endométrioïde, et nombre de copies élevé/séreux, par la suite plusieurs classificateurs simplifiés, pragmatiques et rentables ont été élaborés avec des implications pronostiques et un potentiel de traduction clinique pertinent.

Dans cette étude nous illustrons des scénarios cliniques dans lesquels l'intégration des caractéristiques moléculaires dans la classification clinicopathologique actuelle peut modifier les recommandations de traitement adjuvant.

Nous discutons également de la manière dont les entités moléculaires intégrées peuvent fournir des indices sur des modalités de traitement ciblées spécifiques qui peuvent être exploitées dans les maladies à un stade avancé ou récurrentes.

SUMMARY:

Title: The new molecular classification of endometrial cancer and its therapeutic applications.

Author: Oumayma OUTMANI.

Reporter: Professor EL MARJANY Mohammed.

Key words: endometrial carcinoma, molecular classification, TCGA cancer genome atlas, integrated molecular prognosis, adjuvant therapy.

Endometrial carcinoma is the most common gynecological cancer in women in the developed world.

Histopathological classification based on tumor morphology, grade, and stage has played a crucial role in the management of endometrial carcinoma, allowing prognostic stratification into distinct risk categories and guiding surgical and adjuvant therapy.

While early identification of endometrial cancer generally leads to better outcomes, patients with advanced disease experience worse 5-year survival, ranging from 47% to 58% (stage III) and 15% to 17% (stage IV).

As a complex polygenic disease, the heterogeneity of cancer makes it impossible to assess tumors based on limited clinical indicators, reflecting the need to study cancer at the molecular level.

In 2013, the Cancer Genome Atlas (TCGA) Research Network reported a large-scale genomic molecular analysis of 373 endometrial carcinomas that demonstrated four categories with distinct clinical, pathological and molecular features: POLE/ultramutation, instability microsatellite (MSI)/hypermethylated, low copy number/endometrioid, and high copy number/serous

Subsequently, several simplified, pragmatic and cost-effective classifiers have been developed with prognostic implications and relevant clinical translation potential.

In this study, we illustrate clinical scenarios in which the integration of molecular characteristics into the current clinicopathologic classification can modify adjuvant treatment recommendations.

We also discuss how integrated molecular entities can provide clues to specific targeted treatment modalities that can be exploited in late-stage or relapsing diseases.

ملخص:

العنوان: التصنيف الجزيئي الجديد لسرطان بطانة الرحم وتطبيقاته العلاجية.

المؤلف: أميمة عثمانى .

المقرر: الأستاذ المرحلي محمد.

الكلمات المفتاحية: سرطان بطانة الرحم، التصنيف الجزيئي، أطلس جينوم السرطان TCGA، التشخيص الجزيئي، المتكامل، العلاج المساعد.

ملان بطانة الرحم هو السرطان النسائي الأكثر شيوعاً لدى النساء في العالم المتقدم.

لعب التصنيف المرضي النسيجي القائم على التشكل والدرجة ومرحلة الورم دوراً حاسماً في إدارة سرطان بطانة الرحم، مما سمح بالتقسيم الطبقي التنبؤي إلى فئات مخاطر مميزة وتوجيه العلاج الجراحي والمساعد.

التصنيف النسيجي المرضي على أساس مورفولوجيا الورم ودرجته ومرحلته حاسماً في إدارة سرطان بطانة الرحم، مما سمح بالتقسيم الطبقي التنبؤي إلى فئات مخاطر مستقلة وتوجيه العلاج الجراحي والمساعد.

حيث أن التشخيص المبكر لسرطان بطانة الرحم يؤدي عمومًا إلى نتائج أفضل، فإن المريضات اللاتي يعانين من المرض المتقدم يعانين من بقاء أسوأ لمدة 5 سنوات، تراوح من 47٪ إلى 58٪ (المرحلة الثالثة) و 15٪ إلى 17٪ (المرحلة الرابعة).

باعتباره مرضاً متعدد الجينات معقدًا، فإن عدم تجانس السرطان يجعل من المستحيل تقييم الأورام بناءً على مؤشرات سريرية محدودة مما يعكس الحاجة إلى دراسة السرطان على المستوى الجزيئي.

في عام 2013، أبلغت شبكة أبحاث أطلس جينوم السرطان (TCGA) عن تحليل جزيئي جينومي واسع النطاق لـ 373 سرطان بطانة الرحم أظهر أربع فئات ذات سمات سريرية ومرضيه وجزيئية مميزة: ultramutation / POLE، دقيق غير مستقر (MSI) / مفرط الحركة عدد النسخ منخفض / endometroide، ورقم نسخة عالية / séreux

بعد ذلك، تم تطوير العديد من المصنفات المبسطة والواقعية والفعالة من حيث التكلفة مع آثار تنبؤية وإمكانية الترجمة السريرية ذات الصلة.

نوضح هذه الدراسة السيناريوهات السريرية التي يمكن أن يؤدي فيها دمج الخصائص الجزيئية في التصنيف الإكلينيكي الحالي إلى تعديل توصيات العلاج المساعد.

نناقش أيضًا كيف يمكن للكيانات الجزيئية المتكاملة أن تقدم أدلة على طرق العلاج المحددة المستهدفة التي يمكن استغلالها في المراحل المتأخرة أو الأمراض الانتكاسية.

Références

- [1] Gasner A, P A A. Physiology, Uterus. [Updated 2022 May 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
- [2] Manuel de cancerologie connaissance fondamentale et pratique 2022.
- [3] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HA, et al. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(1):7–33.
- [4] WCRF International, Upper Ground Floor, 140 Pentonville Road, London N1 9FW
<https://www.wcrf.org/cancer-trends/endometrial-cancer-statistics/>
- [5] REGISTRE DES CANCERS — - Fondation Lalla Salma
https://www.contrelecancer.ma/site_media/uploaded_files/RCRGC.pdf
- [6] Painter, J.N.; O’Mara, T.A.; Marquart, L.; Webb, P.M.; Attia, J.; Medland, S.E.; Cheng, T.; Dennis, J.; Holliday, E.G.; McEvoy, M.; et al. Genetic Risk Score Mendelian Randomization Shows that Obesity Measured as Body Mass Index, but not Waist:Hip Ratio, Is Causal for Endometrial Cancer. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 2016, 25, 1503–1510
- [7] Thompson, D.J.; O’Mara, T.A.; Glubb, D.M.; Painter, J.N.; Cheng, T.; Folkard, E.; Doody, D.; Dennis, J.; Webb, P.M.; Australian National Endometrial Cancer Study Group (ANECs); et al. CYP19A1 fine-mapping and Mendelian randomization: Estradiol is causal for endometrial cancer. *Endocr. Relat. Cancer* 2016, 23, 77–91
- [8] Liao, C.; Zhang, D.; Mungo, C.; Tompkins, D.A.; Zeidan, A.M. Is diabetes mellitus associated with increased incidence and disease-specific mortality in endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Gynecol. Oncol.* 2014, 135, 163–171.
- [9] Noto, H.; Osame, K.; Sasazuki, T.; Noda, M. Substantially increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of epidemiologic evidence in Japan. *J. Diabetes Its Complicat.* 2010, 24, 345–353.
- [10] Zhang, Z.H.; Su, P.Y.; Hao, J.H.; Sun, Y.H. The Role of Preexisting Diabetes Mellitus on Incidence and Mortality of Endometrial Cancer: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2013, 23, 294–303

- [11]** Barone, B.B.; Yeh, H.C.; Snyder, C.F.; Peairs, K.S.; Stein, K.B.; Derr, R.L.; Wolff, A.C.; Brancati, F.L. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008, 300, 2754–2764.
- [12]** Lucenteforte, E.; Bosetti, C.; Talamini, R.; Montella, M.; Zucchetto, A.; Pelucchi, C.; Franceschi, S.; Negri, E.; Levi, F.; La Vecchia, C. Diabetes and endometrial cancer: Effect modification by body weight, physical activity and hypertension. *Br. J. Cancer* 2007, 97, 995–998
- [13]** Risk factors for endometrial cancer: A review of the evidence
- [14]** Risk factors of endometrial cancer in patients with endometrial hyperplasia: implication for clinical treatments
https://www.canceraustralia.gov.au/sites/default/files/publications/risk-factors-endometrial-cancer-review-evidence-2019/pdf/rfecr_risk_factors_for_endometrial_cancer_a_review_of_the_evidence_2019.pdf
- [15]** Raglan O, Kalliala I, Markozannes G, Cividini S, Gunter MJ, Nautiyal J, et al. Facteurs de risque du cancer de l'endomètre : une revue générale de la littérature. *Int J Cancer* 2018 ; 45 :1719–30.
- [16]** Ryan NAJ, McMahon RFT, Ramchander NC, Seif MW, Evans DG, Crosbie EJ. Syndrome de Lynch pour le gynécologue. *L'obstétricien-gynécologue* 2021 ; 23: 9–20.
- [17]** Bokhman, J.V. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 1983, 15, 10-17.
- [18]** Comité de rédaction de la Classification OMS des tumeurs. Tumeurs génitales féminines. Classification OMS des tumeurs. 5e éd. CIRC ; 2020.
- [19]** Long B, Clarke MA, Morillo ADM, Wentzensen N, Bakkum-Gamez JN. Ultrasound detection of endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2020; 157:624–33.

- [20] Sundar S, Balega J, Crosbie E, Drake A, Edmondson R, Fotopoulou C, et al. BGCS uterine cancer guidelines: recommendations for practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;213:71–97.
- [21] Friedemann Smith C, Tompson A, Holtman GA, Bankhead C, Gleeson F, Lasserson D, et al. General practitioner referrals to one-stop clinics for symptoms that could be indicative of cancer: a systematic review of use and clinical outcomes. *Fam Pract* 2019;36:255–61.
- [22] The role of imaging in screening special feature: Review Article Ovarian cancer screening—ultrasound; impact on ovarian cancer mortality <https://doi.org/10.1259/bjr.20170571>
- [23] van Hanegem N, Prins MM, Bongers MY, Opmeer BC, Sahota DS, Mol BW, et al. The accuracy of endometrial sampling in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;197:147–55.
- [24] Narice BF, Delaney B, Dickson JM. Endometrial sampling in low-risk patients with abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-synthesis. *BMC Fam Pract* 2018;19:135.
- [25] Williams AR, Brechin S, Porter AJ, Warner P, Critchley HO. Factors affecting adequacy of Pipelle and Tao Brush endometrial sampling. *BJOG* 2008;115:1028–36.
- [26] Sundar S, Balega J, Crosbie E, Drake A, Edmondson R, Fotopoulou C, et al. BGCS uterine cancer guidelines: recommendations for practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;213:71–97
- [27] van Hanegem N, Breijer MC, Slockers SA, Zafarmand MH, Geomini P, Catshoek R, et al. Diagnostic workup for postmenopausal bleeding: a randomised controlled trial. *BJOG* 2017;124:231–40.
- [28] Clark TJ, Voit D, Gupta JK, Hyde C, Song F, Khan KS. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review. *JAMA* 2002;288:1610–21

- [29] Nougaret S, Horta M, Sala E, Lakhman Y, Thomassin-Naggara I, Kido A, et al. Endometrial cancer MRI staging: updated guidelines of the European Society of urogenital radiology. *Eur Radiol* 2019; 29: 792–805. doi: <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5515-y>.
- [30] Nougaret S, Horta M, Sala E, Lakhman Y, Thomassin-Naggara I, Kido A, et al. Endometrial cancer MRI staging: updated guidelines of the European Society of urogenital radiology. *Eur Radiol* 2019; 29: 792–805. doi: <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5515-y>.
- [31] Nougaret S, Lakhman Y, Vargas HA, Colombo PE, Fujii S, Reinhold C, et al. From Staging to Prognostication: Achievements and Challenges of MR Imaging in the assessment of Endometrial Cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2017; 25: 611–33. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mric.2017.03.010>.
- [32] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®).Cervical cancer version 1. 2018. Available from: <https://oncolife.com.ua/doc/nccn/CervicalCancer.pdf>.
- [33] 4. Nougaret S, Lakhman Y, Vargas HA et al (2017) De la stadification au pronostic : réalisations et défis de l'imagerie par résonance magnétique dans l'évaluation du cancer de l'endomètre. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 25: 611–633.<https://doi.org/10.1016/j.mric.2017.03.010>.
- [34] Patel-Lippmann K, Robbins J, Barroilhet L, Anderson B, Sadowski E, Boyum J (2017) Imagerie IRM du cancer du col de l'utérus. Imagerie par résonance magnétique Clin N Am <https://doi.org/10.1016/j.mric.2017.03.007>.
- [35] . deSouza NM, Rockall A, Freeman S (2016) Imagerie IRM fonctionnelle dans le cancer gynécologique. Imagerie par résonance magnétique Clin N Am 24: 205–222.
- [36] Hameeduddin A, Sahdev A (2015) Imagerie pondérée en diffusion et IRM dynamique à contraste amélioré dans l'évaluation de la réponse et de la maladie récurrente dans les tumeurs malignes gynécologiques. Imagerie du cancer 15:3.<https://doi.org/10.1186/s40644-015-0037-1>.

- [37] Deng L, Wang QP, Chen X, Duan XY, Wang W, Guo YM (2015) La combinaison de l'imagerie pondérée en diffusion et t2 pour prédire l'invasion myométriale profonde du cancer de l'endomètre : une revue systématique et une méta-analyse. *J Comput Assist Tomogr* 39(5):661–673
- [38] Park SB, Moon MH, Sung CK, Oh S, Lee YH (2014) Imagerie IRM à contraste dynamique du cancer de l'endomètre : optimisation du délai d'imagerie pour le contraste du myomètre tumoral. *Eur Radiol* 24:2795–2799.
- [39] Otero-García MM, Mesa-Álvarez A, Nikolic O, et al. Role of MRI in staging and follow-up of endometrial and cervical cancer: pitfalls and mimickers. *Insights Imaging* 2019; 10: 19.
- [40] Nougaret S, Horta M, Sala E et al (2019) Staging IRM du cancer de l'endomètre : directives mises à jour de la Société européenne de radiologie urogénitale. *Eur Radiol* 29(2):792–805.<https://doi.org/10.1007/s00330-018-5515-y>
- [41] Meissnitzer M, Forstner R (2016) IRM du cancer de l'endomètre - comment nous le faisons. *Imagerie du cancer* 16:11.<https://doi.org/10.1186/s40644-016-0069-1>
- [42] McCluggage WG (2018) Mise en scène pathologique des carcinomes de l'endomètre : domaines de difficulté sélectionnés. *Adv Anat Pathol* 25(2):71–84.<https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000182>
- [43] Radiology–pathology correlation of endometrial carcinoma assessment on magnetic resonance imaging 2022 Crossref DOI link: <https://doi.org/10.1186/s13244-022-01218-3>.
- [44] Pintican R, Bura V, Zerunian M, Smith J, Addley H, Freeman S, et al. IRM de l'endomètre - des apparences normales à la pathologie rare.*Br J Radiol*2021 ;94: 20201347.
- [45] Bignardi T, Van den Bosch T, Condous G (2009) Saignements utérins et post-ménopausiques anormaux dans l'unité de gynécologie aiguë. Résolution des meilleures pratiques *Clin Obstet Gynaecol* 23(5): 595-607.

- [46] Bell, D.W.; Ellenson, L.H. Molecular Genetics of Endometrial Carcinoma. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* 2019, 14, 339–367.
- [47] Brooks, RA; Fleming, GF; Lastra, RR; Lee, NK; Moroney, JW; Fils, CH; Tatebe, K.; Veneris, JL Recommandations actuelles et progrès récents dans le cancer de l'endomètre.*CA Cancer J. Clin.*2019,69, 258–279
- [48] Hoffman, BL ; Schorge, JO; Bradshaw, KD ; Halvorson, LM; Schaffer, JI; Corton, MMWilliams Gynécologie, 4e éd.; McGraw Hill : New York, NY, États-Unis, 2020.
- [49] Morrison, J.; Balega, J.; Buckley, L.; Pince, A. ; Crosbie, E.; Drew, Y. ; Durrant, L.; Forrest, J.; Fotopoulou, C.; Gajjar, K.; et coll. Lignes directrices sur le cancer de l'utérus de la British Gynecological Cancer Society (BGCS): Recommandations pour la pratique.*EUR. J. Obstet. Gynécol. Repr. Biol.*2021 ,270, 50–89
- [50] . Chen, M. ; Guo, P.; Tan, J.; Liu, D.; Yao, S. Le rôle de l'omentectomie dans le traitement chirurgical du carcinome séreux utérin.*EUR. J. Obstet. Gynécol. Repr. Biol.* X2019,4, 10008
- [51] **Brooks, R.A.; Fleming, G.F.; Lastra, R.R.; Lee, N.K.; Moroney, J.W.; Son, C.H.; Tatebe, K.; Veneris, J.L. Current recommendations and recent progress in endometrial cancer. *CA Cancer J. Clin.* 2019, 69, 258–279.**
- [52] **Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017, 10, CD007585.**
- [53] **Rossi, E.C.; Kowalski, L.D.; Scalici, J.; Cantrell, L.; Schuler, K.; Hanna, R.K.; Method, M.; Ade, M.; Ivanova, A.; Boggess, J.F. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): A multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol.* 2017, 18, 384–392**
- [54] **Frost, J.A.; Webster, K.E.; Bryant, A.; Morrison, J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017, 10, CD007585**

- [55] Petousis, S.; Christidis, P.; Margioulas-Siarkou, C.; Papanikolaou, A.; Dinas, K.; Mavromatidis, G.; Guyon, F.; Rodolakis, A.; Vergote, I.; Kalogiannidis, I. Combined pelvic and para-aortic is superior to only pelvic lymphadenectomy in intermediate and high-risk endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2020, 302, 249–263.
- [56] Guo, W.; Cai, J.; Li, M.; Wang, H.; Shen, Y. Survival benefits of pelvic lymphadenectomy versus pelvic and para-aortic lymphadenectomy in patients with endometrial cancer: A meta-analysis. *Medicine* 2018, 97, e9520.
- [57] Guo, W.; Cai, J.; Li, M.; Wang, H.; Shen, Y. Survival benefits of pelvic lymphadenectomy versus pelvic and para-aortic lymphadenectomy in patients with endometrial cancer: A meta-analysis. *Medicine* 2018, 97, e9520.
- [58] Cragun, J.M.; Havrilesky, L.J.; Calingaert, B.; Synan, I.; Secord, A.A.; Soper, J.T.; Clarke-Pearson, D.L.; Berchuck, A. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005, 23, 3668–3675.
- [59] Stämpfli, C.A.L.; Papadia, A.; Mueller, M.D. From systematic lymphadenectomy to sentinel lymph node mapping: A review on transitions and current practices in endometrial cancer staging. *Chin. Clin. Oncol.* 2021, 10, 22.
- [60] Frost, J.A.; Webster, K.E.; Bryant, A.; Morrison, J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017, 10, CD007585.
- [61] Concin, N.; Matias-Guiu, X.; Vergote, I.; Cibula, D.; Mirza, M.R.; Marnitz, S.; Ledermann, J.; Bosse, T.; Chargari, C.; Fagotti, A.; et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Virchows Arch.* 2021, 478, 153–190.

- [62] Helgers, R.J.A.; Winkens, B.; Slangen, B.F.M.; Werner, H.M.J. Lymphedema and Post-Operative Complications after Sentinel Lymph Node Biopsy versus Lymphadenectomy in Endometrial Carcinomas-A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 120.**
- [63] Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol* 2017;18:384–92**
- [64] WHO Classification of Tumours Editorial Board (2020). Female Genital Tumours, WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 4. IARC Press, Lyon.**
- [65] Malpica A, Euscher ED, Hecht JL, Ali-Fehmi R, Quick CM, Singh N, Horn LC, Alvarado-Cabrero I, Matias-Guiu X, Hirschowitz L, Duggan M, Ordi J, Parkash V, Mikami Y, Ruhul Quddus M, Zaino R, Staebler A, Zaloudek C, McCluggage WG and Oliva E (2019). Endometrial carcinoma, grossing and processing issues: recommendations of the international society of gynecologic pathologists. *Int J Gynecol Pathol* 38 Suppl 1(Iss 1 Suppl 1):S9-s24**
- [66] Taylor RR, Zeller J, Lieberman RW and O'Connor DM (1999). An analysis of two versus three grades for endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 74(1):3-6**
- [67] Lax SF, Kurman RJ, Pizer ES, Wu L and Ronnett BM (2000). A binary architectural grading system for uterine endometrial endometrioid carcinoma has superior reproducibility compared with FIGO grading and identifies subsets of advance-stage tumors with favorable and unfavorable prognosis. *Am J Surg Pathol* 24(9):1201-1208.**
- [68] Barlin JN, Soslow RA, Lutz M, Zhou QC, St Clair CM, Leitao MM, Jr., Iasonos A, Hensley ML, Barakat RR, Matias-Guiu X and Abu-Rustum NR (2013). Redefining stage I endometrial cancer: incorporating histology, a binary grading system, myometrial invasion, and lymph node assessment. *Int J Gynecol Cancer* 23(9):1620-1628.**
- [69] Barlin JN, Zhou Q, St Clair CM, Iasonos A, Soslow RA, Alektiar KM, Hensley ML,**

- Leitao MM, Jr., Barakat RR and Abu-Rustum NR (2013). Classification and regression tree (CART) analysis of endometrial carcinoma: Seeing the forest for the trees. *Gynecol Oncol* 130(3):452-456.
- [70]** Creutzberg CL, Nout RA, Lybeert ML, Wárlám-Rodenhuis CC, Jobsen JJ, Mens JW, Lutgens LC, Pras E, van de Poll-Franse LV and van Putten WL (2011). Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81(4):e631-638.
- [71]** Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE and Heller PB (1987). Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 60(8 Suppl):2035-2041.
- [72]** Oge T, Comert DK, Cakmak Y and Arik D (2020). Is tumor-free distance an independent prognostic factor for early-stage endometrioid endometrial cancer? *J Oncol* 2020: ID:2934291
- [73]** Tambouret R, Clement PB, Young RH. Endometrial endometrioid adenocarcinoma with a deceptive pattern of spread to the uterine cervix: a manifestation of stage IIb endometrial carcinoma liable to be misinterpreted as an independent carcinoma or a benign lesion. *Am J Surg Pathol* 2003;27:1080–1088
- [74]** FIGO Committee on Gynecological Cancer (2009). Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 105:103-104.
- [75]** Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M and Sakuragi N (2010). Survival effect of paraaortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 375(9721):1165-1172.
- [76]** Renz M, Marjon N, Devereaux K, Raghavan S, Folkins AK and Karam A (2020). Immediate intraoperative sentinel lymph node analysis by frozen section is predictive of lymph node metastasis in endometrial cancer. *J Robot Surg* 14(1):35-40.
- [77]** McCluggage WG (2018). Pathologic staging of endometrial carcinomas: selected areas of difficulty. *Adv Anat Pathol* 25(2):71-84

- [78]** Peters EEM, Bartosch C, McCluggage WG, Genestie C, Lax SF, Nout R, Oosting J, Singh N, Smit H, Smit V, Van de Vijver KK and Bosse T (2019). Reproducibility of lymphovascular space invasion (LVSI) assessment in endometrial cancer. *Histopathology* 75(1):128-136.
- [79]** Singh N, Hirschowitz L, Zaino R, Alvarado-Cabrero I, Duggan MA, Ali-Fehmi R, Euscher E, Hecht JL, Horn LC, Ioffe O, Matias-Guiu X, McCluggage WG, Mikami Y, Ordi J, Parkash V, Quddus MR, Quick CM, Staebler A, Zaloudek C, Nucci M, Malpica A and Oliva E (2019). Pathologic prognostic factors in endometrial carcinoma (other than tumor type and grade). *Int J Gynecol Pathol* 38 Suppl 1(Iss 1 Suppl 1):S93-s113.
- [80]** Longacre TA and Hendrickson MR (1999). Diffusely infiltrative endometrial adenocarcinoma: an adenoma malignum pattern of myoinvasion. *Am J Surg Pathol* 23(1):69-78
- [81]** Peters EEM, Bartosch C, McCluggage WG, Genestie C, Lax SF, Nout R, Oosting J, Singh N, Smit H, Smit V, Van de Vijver KK and Bosse T (2019). Reproducibility of lymphovascular space invasion (LVSI) assessment in endometrial cancer. *Histopathology* 75(1):128-136
- [82]** McKenney JK, Kong CS and Longacre TA (2005). Endometrial adenocarcinoma associated with subtle lymph-vascular space invasion and lymph node metastasis: a histologic pattern mimicking intravascular and sinusoidal histiocytes. *Int J Gynecol Pathol* 24(1):73-78.
- [83]** Santoro, A.; Angelico, G.; Travaglino, A.; Inzani, F.; Arciuolo, D.; Valente, M.; D'Alessandris, N.; Scaglione, G.; Fiorentino, V.; Raffone, A.; et coll. Nouvelles connaissances pathologiques et cliniques sur le cancer de l'endomètre à la lumière des directives mises à jour ESGO/ ESTRO/ESP. *Cancers*2021,13, 2623. <https://doi.org/10.3390/cancers13112623>.
- [84]** Manuel de cancérologie connaissance fondamentales et pratiques 3ème edition 2022.

- [85]** MEYER LA radiothérapie post opératoire pour le cancer de l'endomètre: approbation des directives de pratique Clinique de l'américan society of clinical oncology par l'american society for radiation oncology. 2015
- [86]** Keys, H.M.; Roberts, J.A.; Brunetto, V.L.; Zaino, R.J.; Spirtos, N.M.; Bloss, J.D.; Pearlman, A.; Maiman, M.A.; Bell, J.G. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 2004, 92, 744–751.
- [87]** Gray, H.J. Adjuvant Treatment of Intermediate-Risk Endometrial Cancer. 2021. Available online: <https://www.uptodate.com/contents/adjuvant-treatment-of-intermediate-risk-endometrial-cancer>.
- [88]** Amant, F.; Mirza, M.R.; Koskas, M.; Creutzberg, C.L. Cancer of the corpus uteri. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2018, 143, 37–50
- [89]** Hamilton, C.A.; Pothuri, B.; Arend, R.C.; Backes, F.J.; Gehrig, P.A.; Soliman, P.T.; Thompson, J.S.; Urban, R.R.; Burke, W.M. Endometrial cancer: A society of gynecologic oncology evidence-based review and recommendations. *Gynecol. Oncol.* 2021, 160, 817–826
- [90]** Poulsen, H.K.; Jacobsen, M.; Bertelsen, K.; E Andersen, J.; Ahrons, S.; E Bock, J.; Bostofte, E.; A Engelholm, S.; Hølund, B.; Jakobsen, A.K.; et al. Patients with early stages of endometrial cancer should be spared adjuvant radiotherapy. Danish Endometrial Cancer Group. *Ugeskr. Laeger* 1997, 159, 3403–3407.
- [91]** Creutzberg, C.L.; Nout, R.; Lybeert, M.L.; Wárlám-Rodenhuis, C.C.; Jobsen, J.J.; Mens, J.-W.M.; Lutgens, L.C.; Pras, E.; van de Poll-Franse, L.V.; van Putten, W.L. Fifteen-Year Radiotherapy Outcomes of the Randomized PORTEC-1 Trial for Endometrial Carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol.* 2011, 81, e631–e638.

- [92]** Nout, R.A.; Smit, V.T.; Putter, H.; Jürgenliemk-Schulz, I.M.; Jobsen, J.J.; Lutgens, L.C.; van der Steen-Banasik, E.; Mens, J.; Slot, A.; Kroese, M.S.; et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): An open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2010, 375, 816–823.
- [93]** Randall, M.E.; Filiaci, V.; McMeekin, D.S.; Gruenigen, V.V.; Huang, H.; Yashar, C.M.; Mannel, R.S.; Kim, J.-W.; Salani, R.; DiSilvestro, P.A. 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.* 2019, 37, 1810–1818.
- [94]** Boer, S.M.; Powell, M.E.; Mileschkin, L.; Katsaros, D.; Bessette, P.; Haie-Meder, C.; Ottevanger, P.B.; Ledermann, J.A.; Khaw, P.; Colombo, A.; et al. Anthony Fyles 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.* 2018, 19, 295–309.
- [95]** Matei, D.; Filiaci, V.; Randall, M.E.; Mutch, D.; Steinhoff, M.M.; DiSilvestro, P.A.; Moxley, K.M.; Kim, Y.M.; Powell, M.A.; O'Malley, D.M.; et al. Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2019, 380, 2317–2326
- [96]** Hamilton, C.A.; Pothuri, B.; Arend, R.C.; Backes, F.J.; Gehrig, P.A.; Soliman, P.T.; Thompson, J.S.; Urban, R.R.; Burke, W.M. Endometrial cancer: A society of gynecologic oncology evidence-based review and recommendations. *Gynecol. Oncol.* 2021, 160, 817–826
- [97]** Département des sciences du génome, Université de Washington, Seattle, Washington DC 98195, États-Unis. emails : laloeb@u.washington.edu ; monnat@u.washington.edu doi:10.1038/nrg2345 Publié en ligne le 15 juillet 2008.
- [98]** Massuda, Y. et coll. Dynamique des facteurs de réplication humains dans la phase d'élongation de la réplication de l'ADN. *Nucleic Acids Res.* 35, 6904–6916 2007.

- [99]** DNA polymerase 1 and d exonuclease domain mutations in endometrial cancer Human Molecular Genetics, 2013, Vol. 22, No. 14 2820–2828 doi:10.1093/hmg/ddt131 Advance Access published on March 24, 2013.
- [100]** León-Castillo A, Britton H, McConechy MK, et al. Interpretation of somatic POLE mutations in endometrial carcinoma. J Pathol. 2020 ;250(3):323–35.
- [101]** Thakur, J.; Packiaraj, J.; Henikoff, S. Sequence, chromatin, and evolution of satellite DNA. Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 4309.
- [102]** Schlötterer, C. Genome evolution: Are microsatellites really simple sequences? Curr. Biol. 1998, 8, R132–R134
- [103]** Pollard, T.D.; Earnshaw, W.C.; Lippincott-Schwartz, J.; Johnson, G. Chromosome organisation. Chapter 7. In Cell Biology, 3rd ed.; Pollard, T.D., Earnshaw, W.C., Lippincott-Schwartz, J., Johnson, G., Eds.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2016; pp. 107–122
- [104]** Pećina-Šlaus, N.; Kafka, A.; Salamon, I.; Bukovac, A. Mismatch repair pathway, genome stability and cancer. Front. Mol. Biosci. 2020, 7, 122.
- [105]** Dietmaier, W.; Wallinger, S.; Bocker, T.; Kullmann, F.; Fishel, R.; Rüschoff, J. Diagnostic microsatellite instability: Definition and correlation with mismatch repair protein expression. Cancer Res. 1997, 57, 4749–4756.
- [106]** León-Castillo, A.; Gilvazquez, E.; Nout, R.; Smit, VT ; McAlpine, JN; McConechy, M.; Kommoss, S.; Brucker, SY; Carlson, JW; Epstein, E.; et coll. Caractérisation clinicopathologique et moléculaire des carcinomes de l'endomètre à «classificateurs multiples».J. Pathol. 2020,250 , 312–322.
- [107]** Jiricny, J. The multifaceted mismatch-repair system. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2006, 7, 335–346.
- [108]** Gradia, S.; Subramanian, D.; Wilson, T.; Acharya, S.; Makhov, A.; Griffith, J.; Fishel, R. hMSH2-hMSH6 forms a hydrolysisindependent sliding clamp on mismatched DNA. Mol. Cell 1999, 3, 255–261.

- [109]** Jun, S.H.; Kim, T.G.; Ban, C. DNA mismatch repair system. Classical and fresh roles. *FEBS J.* 2006, 273, 1609–1619.
- [110]** Modrich, P. Mechanisms in eukaryotic mismatch repair. *J. Biol. Chem.* 2006, 281, 30305–30309.
- [111]** Stelloo, E.; Nout, R.A.; Osse, E.M.; Jürgenliemk-Schulz, I.J.; Jobsen, J.J.; Lutgens, L.C.; van der Steen-Banasik, E.M.; Nijman, H.W.; Putter, H.; Bosse, T.; et al. Improved Risk Assessment by Integrating Molecular and Clinicopathological Factors in Early-stage Endometrial Cancer-Combined Analysis of the PORTEC Cohorts. *Clin. Cancer Res.* 2016, 22, 4215–4224.
- [112]** Imai, K.; Yamamoto, H. Carcinogenesis, and microsatellite instability: The interrelationship between genetics and epigenetics. *Carcinogenesis* 2008, 29, 673–680.
- [113]** Dominguez-Valentin, M.; Sampson, J.R.; Seppälä, T.T.; Ten Broeke, S.W.; Plazzer, J.P.; Nakken, S.; Engel, C.; Aretz, S.; Jenkins, M.A.; Sunde, L.; et al. Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: Findings from the prospective Lynch syndrome database. *Genet. Med.* 2020, 22, 15–25.
- [114]** Peltomäki, P. Update on Lynch syndrome genomics. *Fam. Cancer* 2016, 15, 385–393.
- [115]** Helmle, K.E.; Otto, C.J.; Constantinescu, G.; Honore, L.H.; Andrew, S.E. Variable MLH1 promoter methylation patterns in endometrial carcinomas of endometrioid subtype lacking DNA mismatch repair. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2005, 15, 1089–1096.
- [116]** Varley, K.E.; Mutch, D.G.; Edmonston, T.B.; Goodfellow, P.J.; Mitra, R.D. Intra-tumor heterogeneity of MLH1 promoter methylation revealed by deep single molecule bisulfite sequencing. *Nucleic Acids Res.* 2009, 37, 4603–4612.
- [117]** Kanaya, T.; Kyo, S.; Maida, Y.; Yatabe, N.; Tanaka, M.; Nakamura, M.; Inoue, M. Frequent hypermethylation of MLH1 promoter in normal endometrium of patients with endometrial cancers. *Oncogene* 2003, 22, 2352–2360.

- [118]** Gilks, C.B.; Oliva, E.; Soslow, R.A. Poor interobserver reproducibility in the diagnosis of high-grade endometrial carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2013, 37, 874–881
- [119]** Talhouk, A.; McConechy, M.K.; Leung, S.; Yang, W.; Lum, A.; Senz, J.; Boyd, N.; Pike, J.; Anglesio, M.; Kwon, J.S.; et al. Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer* 2017, 123, 802–813.
- [120]** Salinas, E.A.; Miller, M.D.; Newton, A.M.; Sharma, D.; McDonald, M.E.; Keeney, M.E.; Smith, B.J.; Bender, D.P.; Goodheart, M.J.; Thiel, K.W.; et al. A Prediction Model for Preoperative Risk Assessment in Endometrial Cancer Utilizing Clinical and Molecular Variables. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 1205
- [121]** Stelloo, E.; Nout, R.A.; Osse, E.M.; Jürgenliemk-Schulz, I.J.; Jobsen, J.J.; Lutgens, L.C.; van der Steen-Banasik, E.M.; Nijman, H.W.; Putter, H.; Bosse, T.; et al. Improved Risk Assessment by Integrating Molecular and Clinicopathological Factors in Early-stage Endometrial Cancer-Combined Analysis of the PORTEC Cohorts. *Clin. Cancer Res.* 2016, 22, 4215–4224.
- [122]** Levine, D.A. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma project TCGA. *Nature* 2013, 497, 67–73.
- [123]** Stelloo, E.; Nout, RA ; Ossé, EM ; Jürgenliemk-Schulz, IJ; Jobsen, JJ; Lutgens, LC; van der Steen-Banasik, EM; Nijman, HW; Putter, H. ; Bosse, T.; et coll. Amélioration de l'évaluation des risques grâce à l'intégration de facteurs moléculaires et clinicopathologiques dans l'analyse combinée du cancer de l'endomètre à un stade précoce des cohortes PORTEC. *Clin. Cancer Rés.* 2016, 22, 4215–4224
- [124]** Talhouk, A. ; McConechy, MK; Leung, S.; Li-Chang, HH; Kwon, JS; Melnyk, N.; Yang, W.; Senz, J.; Boyd, N.; Karnezis, AN ; et coll. Une classification moléculaire applicable sur le plan clinique pour les cancers de l'endomètre. *Br. J. Cancer* 2015, 113, 299–310.

- [125] León-Castillo, A.; Britton, H.; McConechy, MK; McAlpine, JN; Nout, R.; Kommoss, S.; Brucker, SY; Carlson, JW; Epstein, E.; Rau, TT; et coll. Interprétation de somatiquePÔLE mutations dans le carcinome de l'endomètre. *J. Pathol.* 2019, 250, 323–335.
- [126] Travaglino, A. ; Raffone, A.; Mollo, A.; Borrelli, G.; Alfano, P.; Zandoni, GF; Insabato, L.; Zullo, sous-groupes moléculaires F. TCGA et grade FIGO dans le carcinome endométrioïde de l'endomètre. *Cambre. Gynécol. Obstét.* 2020, 301, 1117–1125.
- [127] Kanaya, T.; Kyo, S.; Maida, Y.; Yatabe, N.; Tanaka, M.; Nakamura, M.; Inoue, M. Frequent hypermethylation of MLH1 promoter in normal endometrium of patients with endometrial cancers. *Oncogene* 2003, 22, 2352–2360.
- [128] Soslow, RA ; Tornos, C.; Parc, KJ; Malpica, A.; Matias-Guiu, X.; Oliva, E.; Parkash, V.; Carlson, J.; McCluggage, WG; Gilks, CB Diagnostic du carcinome de l'endomètre : utilisation de la classification FIGO et des sous-catégories génomiques dans la pratique clinique : recommandations de la Société internationale des pathologistes gynécologiques. *Int. J. Gynécol. Pathol.* 2019, 38(Suppl. 1), S64–S74
- [129] Jiricny, J. The multifaceted mismatch-repair system. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2006, 7, 335–346.
- [130] Win, A.K.; Jenkins, M.A.; Dowty, J.G.; Antoniou, A.C.; Lee, A.; Giles, G.G.; Buchanan, D.D.; Clendenning, M.; Rosty, C.; Ahnen, D.J.; et al. Prevalence and penetrance of major genes and polygenes for colorectal cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2017, 26, 404–412.
- [131] Ruz-Caracul I, López-Janeiro Á , Heredia-Soto V, Ramón-Patino JL, Yébenes L, Berjón A, et al. Clinicopathological features and prognostic significance of CTNNB1 mutation in low-grade, early-stage endometrial endometrioid carcinoma. *Virchows Arch* (2021) 479(6):1167–76. doi: 10.1007/s00428-021-03176-5

- [132] Adjuvant therapy for endometrial cancer in the era of molecular classification: radiotherapy, chemoradiation and novel targets for therapy van den Heerik ASVM, et al. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31:594–604. doi:10.1136/ijgc-2020-001822
- [133] Parrish ML, Broaddus RR et Gladden AB (2022) Mécanismes du mutant *tp53* dans la progression du cancer de l'endomètre. *De face. Oncol.* 12:1009345. doi : 10.3389/fonc.2022.1009345
- [134] Gilks, C.B.; Oliva, E.; Soslow, R.A. Poor interobserver reproducibility in the diagnosis of high-grade endometrial carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2013, 37, 874–881
- [135] Stelloo, E.; Nout, R.A.; Osse, E.M.; Jürgenliemk-Schulz, I.J.; Jobsen, J.J.; Lutgens, L.C.; van der Steen-Banasik, E.M.; Nijman, H.W.; Putter, H.; Bosse, T.; et al. Improved Risk Assessment by Integrating Molecular and Clinicopathological Factors in Early-stage Endometrial Cancer-Combined Analysis of the PORTEC Cohorts. *Clin. Cancer Res.* 2016, 22, 4215–4224.
- [136] Baniak, N.; Fadare, O.; Köbel, M.; DeCoteau, J.; Parkash, V.; Hecht, J.L.; Hanley, K.Z.; Gwin, K.; Zheng, W.; Quick, C.M.; et al. Targeted molecular and immunohistochemical analyses of endometrial clear cell carcinoma show that POLE mutations and DNA mismatch repair protein deficiencies are uncommon. *Am. J. Surg. Pathol.* 2019, 43, 531–537
- [137] Travaglino, A.; Raffone, A.; Gencarelli, A.; Mollo, A.; Guida, M.; Insabato, L.; Santoro, A.; Zannoni, G.F.; Zullo, F. TCGA Classification of Endometrial Cancer: The Place of Carcinosarcoma. *Pathol. Oncol. Res.* 2020, 26, 2067–2073
- [138] Conlon, N.; Paula, A.D.C.; Ashley, C.W.; Segura, S.; De Brot, L.; da Silva, E.M.; Soslow, R.A.; Weigelt, B.; DeLair, D.F. Endometrial Carcinomas with a “Serous” Component in Young Women Are Enriched for DNA Mismatch Repair Deficiency, Lynch Syndrome, and POLE Exonuclease Domain Mutations. *Am. J. Surg. Pathol.* 2020, 44, 641–648

- [139]** Murali, R.; Davidson, B.; Fadare, O.; Carlson, J.A.; Crum, C.P.; Gilks, C.B.; Irving, J.A.; Malpica, A.; Matias-Guiu, X.; McCluggage, W.G.; et al. High-grade Endometrial Carcinomas: Morphologic and Immunohistochemical Features, Diagnostic Challenges and Recommendations. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2019, 38 (Suppl. 1), S40–S63.
- [140]** Soslow, R.A.; Tornos, C.; Park, K.J.; Malpica, A.; Matias-Guiu, X.; Oliva, E.; Parkash, V.; Carlson, J.; McCluggage, W.G.; Gilks, C.B. Endometrial Carcinoma Diagnosis: Use of FIGO Grading and Genomic Subcategories in Clinical Practice: Recommendations of the International Society of Gynecological Pathologists. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2019, 38 (Suppl. 1), S64–S74.
- [141]** Concin, N.; Matias-Guiu, X.; Vergote, I.; Cibula, D.; Mirza, M.R.; Marnitz, S.; Ledermann, J.; Bosse, T.; Chargari, C.; Fagotti, A.; et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Virchows Arch.* 2021, 478, 153–190
- [142]** molecular subclasses. *J. Pathol.* 2018, 244, 538–549. [CrossRef] [PubMed] 4. Santoro, A.; Angelico, G.; Travaglino, A.; Inzani, F.; Arciuolo, D.; Valente, M.; D'Alessandris, N.; Scaglione, G.; Fiorentino, V.; Raffone, A.; et al. New Pathological and Clinical Insights in Endometrial Cancer in View of the Updated ESGO/ESTRO/ESP Guidelines. *Cancers* 2021, 13, 2623
- [143]** Santoro, A.; Angelico, G.; Travaglino, A.; Inzani, F.; Arciuolo, D.; Valente, M.; D'Alessandris, N.; Scaglione, G.; Fiorentino, V.; Raffone, A.; et al. New Pathological and Clinical Insights in Endometrial Cancer in View of the Updated ESGO/ESTRO/ESP Guidelines. *Cancers* 2021, 13, 2623.
- [144]** . Bosse, T.; Nout, R.A.; McAlpine, J.N.; McConechy, M.K.; Britton, H.; Hussein, Y.R.; Gonzalez, C.; Ganesan, R.; Steele, J.C.; Harrison, B.T.; et al. Molecular Classification of Grade 3 Endometrioid Endometrial Cancers Identifies Distinct Prognostic Subgroups. *Am. J. Surg. Pathol.* 2018, 42, 561–568.

- [145]** Joehlin-Price, A.; Van Ziffle, J.; Hills, N.K.; Ladwig, N.; Rabban, J.T.; Garg, K. Molecularly Classified Uterine FIGO Grade 3 Endometrioid Carcinomas Show Distinctive Clinical Outcomes But Overlapping Morphologic Features. *Am. J. Surg. Pathol.* 2021, 45, 421–429.
- [146]** 5. Conlon, N.; Da Cruz Paula, A.; Ashley, C.W.; Segura, S.; De Brot, L.; da Silva, E.M.; Soslow, R.A.; Weigelt, B.; DeLair, D.F. Endometrial Carcinomas with a “Serous” Component in Young Women Are Enriched for DNA Mismatch Repair Deficiency, Lynch Syndrome, and POLE Exonuclease Domain Mutations. *Am. J. Surg. Pathol.* 2020, 44, 641–648.
- [147]** Kim, S.R.; Cloutier, B.T.; Leung, S.; Cochrane, D.; Britton, H.; Pina, A.; Storness-Bliss, C.; Farnell, D.; Huang, L.; Shum, K.; et al. Molecular subtypes of clear cell carcinoma of the endometrium: Opportunities for prognostic and predictive stratification. *Gynecol. Oncol.* 2020, 158, 3–11.
- [148]** Delair, D.F.; Burke, K.A.; Selenica, P.; Lim, R.S.; Scott, S.N.; Middha, S.; Mohanty, A.S.; Cheng, D.T.; Berger, M.F.; Soslow, R.A.; et al. The genetic landscape of endometrial clear cell carcinomas. *J. Pathol.* 2017, 243, 230–241.
- [149]** Raffone, A.; Travaglino, A.; Mascolo, M.; Carotenuto, C.; Guida, M.; Mollo, A.; Insabato, L.; Zullo, F. Histopathological characterization of ProMisE molecular groups of endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2020, 157, 252–259
- [150]** Concin, N.; Matias-Guiu, X.; Vergote, I.; Cibula, D.; Mirza, M.R.; Marnitz, S.; Ledermann, J.; Bosse, T.; Chargari, C.; Fagotti, A.; et al. ESGO/ESTRO/ESP Guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Virchows Arch.* 2021, 478, 153–190.
- [151]** Vermij, L.; León-Castillo, A.; Singh, N.; Powell, M.E.; Edmondson, R.J.; Genestie, C.; Khaw, P.; Pyman, J.; McLachlin, C.M.; Ghatage, P.; et al. p53 immunohistochemistry in endometrial cancer: Clinical and molecular correlates in the PORTEC-3 trial. *Mod. Pathol.* 2022, 35, 1475–1483.

- [152]** Prueksaritanond, N.; Chantape, W. Comparative Survival Outcomes of Uterine Papillary Serous Carcinoma, Clear Cell Carcinoma, Grade 3 Endometrioid Adenocarcinoma, and Carcinosarcoma of Endometrial Cancer in Rajavithi Hospital. *J. Med. Assoc. Thail. Chotmaiher Thangphaet* 2016, 99, 75–83.
- [153]** Stelloo, E.; Nout, R.A.; Osse, E.M.; Jürgenliemk-Schulz, I.J.; Jobsen, J.J.; Lutgens, L.C.; van der Steen-Banasik, E.M.; Nijman, H.W.; Putter, H.; Bosse, T.; et al. Improved Risk Assessment by Integrating Molecular and Clinicopathological Factors in Early-stage Endometrial Cancer-Combined Analysis of the PORTEC Cohorts. *Clin. Cancer Res.* 2016, 22, 4215–4224.
- [154]** Howitt, B.E.; Dong, F.; Vivero, M.; Shah, V.; Lindeman, N.; Schoolmeester, J.K.; Baltay, M.; MacConaill, L.; Sholl, L.M.; Nucci, M.R.; et al. Molecular Characterization of Neuroendocrine Carcinomas of the Endometrium: Representation in All 4 TCGA Groups. *Am. J. Surg. Pathol.* 2020, 44, 1541–1548.
- [155]** Travaglino, A.; Raffone, A.; Mascolo, M.; Guida, M.; Insabato, L.; Zannoni, G.F.; Zullo, F. TCGA Molecular Subgroups in Endometrial Undifferentiated/Dedifferentiated Carcinoma. *Pathol. Oncol. Res.* 2019, 26, 1411–1416.
- [156]** Travaglino, A.; Raffone, A.; Gencarelli, A.; Mollo, A.; Guida, M.; Insabato, L.; Santoro, A.; Zannoni, G.F.; Zullo, F. TCGA Classification of Endometrial Cancer: The Place of Carcinosarcoma. *Pathol. Oncol. Res.* 2020, 26, 2067–2073
- [157]** Auguste, A.; Genestie, C.; De Bruyn, M.; Adam, J.; Le Formal, A.; Drusch, F.; Pautier, P.; Crosbie, E.J.; Mackay, H.; Kitchener, H.C.; et al. Refinement of high-risk endometrial cancer classification using DNA damage response biomarkers: A TransPORTEC initiative. *Mod. Pathol.* 2018, 31, 1851–1861.
- [158]** Van Den Heerik, A.S.V.; Horeweg, N.; Nout, R.A.; Lutgens, L.C.; Van Der Steen-Banasik, E.M.; Westerveld, G.H.; Van Den Berg, H.A.; Slot, A.; Koppe, F.L.; Kommoss, S.; et al. PORTEC-4a: International randomized trial of molecular profile-based adjuvant treatment for women with high-intermediate risk endometrial cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2020, 30, 2002–2007

- [159]** Momeni-Boroujeni, A.; Nguyen, B.; Vanderbilt, C.M.; Ladanyi, M.; Abu-Rustum, N.R.; Aghajanian, C.; Ellenson, L.H.; Weigelt, B.; Soslow, R.A. Genomic landscape of endometrial carcinomas of no specific molecular profile. *Mod. Pathol.* 2022, Epub ahead of print, 1–10.
- [160]** Stelloo E, Bosse T, Nout RA, MacKay HJ, Church DN, Nijman HW, et al. Affiner le pronostic et identifier les voies ciblables pour le cancer de l'endomètre à haut risque ; une initiative TransPORTEC. *Mod Pathol.* 2015
- [161]** Stelloo E, Nout RA, Osse EM, Jurgenliemk-Schulz IJ, Jobsen JJ, Lutgens LC, et al. Amélioration de l'évaluation des risques en intégrant des facteurs moléculaires et clinicopathologiques dans le cancer de l'endomètre à un stade précoce - analyse combinée des cohortes PORTEC. *Clin Cancer Res.* 2016;22.
- [162]** Talhouk, A. ; McConechy, MK; Leung, S.; Li-Chang, HH; Kwon, JS; Melnyk, N.; Yang, W.; Senz, J.; Boyd, N.; Karnezis, AN ; et coll. Une classification moléculaire applicable sur le plan clinique pour les cancers de l'endomètre.Br. J. Cancer2015, 113, 299–310.
- [163]** Bosse, T. ; Nout, RA ; McAlpine, JN; McConechy, MK; Britton, H.; Hussein, Y.; Gonzalez, C.; Ganesan, R.; Steele, JC; Harrison, BT ; et coll. La classification moléculaire des cancers de l'endomètre endométrioïde de grade 3 identifie des sous-groupes pronostiques distincts.Un m. J. Surg. Pathol.2018,42, 561–568.
- [164]** Talhouk, A. ; McConechy, MK; Leung, S.; Yang, W.; Lum, A.; Senz, J.; Boyd, N.; Brochet, J. ; Anglesio, M.; Kwon, JS; et coll. Confirmation de ProMisE : un classificateur clinique simple basé sur la génomique pour le cancer de l'endomètre.Cancer2017,123, 802–813.
- [165]** Travaglino, A.; Raffone, A.; Mollo, A.; Borrelli, G.; Alfano, P.; Zannoni, G.F.; Insabato, L.; Zullo, F. TCGA molecular subgroups and FIGO grade in endometrial endometrioid carcinoma. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2020, 301, 1117–1125.

- [166]** Bosse, T.; Nout, R.A.; McAlpine, J.N.; McConechy, M.K.; Britton, H.; Hussein, Y.R.; Gonzalez, C.; Ganesan, R.; Steele, J.C.; Harrison, B.T.; et al. Molecular Classification of Grade 3 Endometrioid Endometrial Cancers Identifies Distinct Prognostic Subgroups. *Am. J. Surg. Pathol.* 2018, 42, 561–568
- [167]** Brett, M.A.; Atenafu, E.G.; Singh, N.; Ghatage, P.; Clarke, B.A.; Nelson, G.S.; Bernardini, M.Q.; Köbel, M. Equivalent Survival of p53 Mutated Endometrial Endometrioid Carcinoma Grade 3 and Endometrial Serous Carcinoma. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2021, 40, 116–123
- [168]** Van Den Heerik, A.S.V.; Horeweg, N.; Nout, R.A.; Lutgens, L.C.; Van Der Steen-Banasik, E.M.; Westerveld, G.H.; Van Den Berg, H.A.; Slot, A.; Koppe, F.L.; Kommoss, S.; et al. PORTEC-4a: International randomized trial of molecular profile-based adjuvant treatment for women with high-intermediate risk endometrial cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2020, 30, 2002–2007
- [169]** Stelloo, E.; Nout, R.A.; Osse, E.M.; Juergenliemk-Schulz, I.J.; Jobsen, J.J.; Lutgens, L.C.; Van Der Steen-Banasik, E.M.; Nijman, H.W.; Putter, H.; Bosse, T.; et al. Improved Risk Assessment by Integrating Molecular and Clinicopathological Factors in Early-stage Endometrial Cancer—Combined Analysis of the PORTEC Cohorts. *Clin. Cancer Res.* 2016, 22, 4215–4224.
- [170]** Murali, R.; Davidson, B.; Fadare, O.; Carlson, J.A.; Crum, C.P.; Gilks, C.B.; Irving, J.A.; Malpica, A.; Matias-Guiu, X.; McCluggage, W.G.; et al. High-grade Endometrial Carcinomas: Morphologic and Immunohistochemical Features, Diagnostic Challenges and Recommendations. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2019, 38 (Suppl. 1), S40–S63
- [171]** Zaidi, A.; Gupta, P.; Gupta, N.; Rajwanshi, A.; Rai, B.; Gainer, S. Role of Immunohistochemistry to Distinguish Grade 3 Endometrioid Carcinoma and Uterine Serous Carcinoma. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 2020, 28, 42–48

- [172]** Joehlin-Price, A.; Van Ziffle, J.; Hills, N.K.; Ladwig, N.; Rabban, J.T.; Garg, K. Molecularly Classified Uterine FIGO Grade 3 Endometrioid Carcinomas Show Distinctive Clinical Outcomes But Overlapping Morphologic Features. *Am. J. Surg. Pathol.* 2021, 45, 421–429.
- [173]** Conlon, N.; Da Cruz Paula, A.; Ashley, C.W.; Segura, S.; De Brot, L.; da Silva, E.M.; Soslow, R.A.; Weigelt, B.; DeLair, D.F. Endometrial Carcinomas with a “Serous” Component in Young Women Are Enriched for DNA Mismatch Repair Deficiency, Lynch Syndrome, and POLE Exonuclease Domain Mutations. *Am. J. Surg. Pathol.* 2020, 44, 641–648
- [174]** León del Castillo, A. Classification moléculaire des carcinomes de l'endomètre : relever les défis de la mise en œuvre clinique. Extrait de <https://hdl.handle.net/1887/3485121>(2022, 1er novembre).
- [175]** Gallo, A.; Catena, U.; Saccone, G.; Di Spiezio Sardo, A. Conservative Surgery in Endometrial Cancer. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 183. <https://doi.org/10.3390/jcm11010183>
- [176]** van Esterik M, Van Gool IC, de Kroon CD, Nout RA, Creutzberg CL, Smit V, et al. Limited impact of intratumour heterogeneity on molecular risk assignment in endometrial cancer. *Oncotarget* 2017;8(15):25542-51 doi 10.18632/oncotarget.16067.
- [177]** Talhouk A, Hoang LN, McConechy MK, Nakonechny Q, Leo J, Cheng A, et al. Molecular classification of endometrial carcinoma on diagnostic specimens is highly concordant with final hysterectomy: Earlier prognostic information to guide treatment. *Gynecol Oncol* 2016;143(1):46- 53 doi 10.1016/j.ygyno.2016.07.090.
- [178]** ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma January 2021, Pages 327-353 <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.11.018>

- [179]** Stelloo, E.; Bosse, T.; Nout, R.A.; MacKay, H.J.; Church, D.N.; Nijman, H.W.; Leary, A.; Edmondson, R.J.; Powell, M.E.; Crosbie, E.J.; et al. Refining prognosis and identifying targetable pathways for high-risk endometrial cancer; a TransPORTEC initiative. *Mod. Pathol.* 2015, 28, 836–844.
- [180]** León-Castillo, A.; de Boer, S.M.; Powell, M.E.; Mileschkin, L.R.; Mackay, H.J.; Leary, A.; Nijman, H.W.; Singh, N.; Pollock, P.M.; Bessette, P.; 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. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2020, 38, 3388–3397.
- [181]** Marnitz, S.; Walter, T.; Schömig-Markiefka, B.; Engler, T.; Kommoss, S.; Brucker, S.Y. A Modern Approach to Endometrial Carcinoma: Will Molecular Classification Improve Precision Medicine in the Future? *Cancers* 2020, 12, 2577.
- [182]** Implementation of the 2021 molecular ESGO/ESTRO/ESP risk groups in endometrial cancer | DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.05.026>.
- [183]** . Powell, M.A.; Filiaci, V.L.; Hensley, M.L.; Huang, H.Q.; Moore, K.N.; Tewari, K.S.; Copeland, L.J.; Secord, A.A.; Mutch, D.G.; Santin, A. A randomized phase 3 trial of paclitaxel (P) plus carboplatin (C) versus paclitaxel plus ifosfamide (I) in chemotherapy-naïve patients with stage I-IV, persistent or recurrent carcinosarcoma of the uterus or ovary: An NRG Oncology trial. *J. Clin. Oncol.* 2019, 37, 5500
- [184]** Miller, D.S.; Filiaci, V.L.; Mannel, R.S.; Cohn, D.E.; Matsumoto, T.; Tewari, K.S.; DiSilvestro, P.; Pearl, M.L.; Argenta, P.A.; Powell, M.A.; et al. Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2020, 38, 3841–3850.
- [185]** Arora, S.; Balasubramaniam, S.; Zhang, W.; Zhang, L.; Sridhara, R.; Spillman, D.; Mathai, J.P.; Scott, B.; Golding, S.J.; Coory, M.; et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab plus Lenvatinib for Endometrial Carcinoma, a Collaborative International Review under Project Orbis. *Clin. Cancer Res.* 2020, 26, 5062–5067

- [186]** 5 León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, 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* 2020;38:3388–97.
- [187]** de Boer SM, Powell ME, Mileschkin L, 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
- [188]** Leon-Castillo A, Britton H, McConechy MK, et al: Interpretation of somatic POLE mutations in endometrial carcinoma. *J Pathol* 250:323-335, 2020
- [189]** Adjuvant therapy for endometrial cancer in the era of molecular classification: radiotherapy, chemoradiation and novel targets for therapy van den Heerik ASVM, et al. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31:594–604. doi:10.1136/ijgc-2020-001822
- [190]** León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, et al. Classification moléculaire de l'essai PORTEC-3 pour le cancer de l'endomètre à haut risque : impact sur le pronostic et bénéfice du traitement adjuvant. *J Clin Oncol* 2020;38:3388–97.
- [191]** Kandoth C, McLellan MD, Vandin F, et al. Paysage mutationnel et signification dans 12 principaux types de cancer. *La nature* 2013 ;502 : 333–9.
- [192]** Marquard AM, Eklund AC, Joshi T, et al. L'analyse pan-cancer des signatures cicatricielles génomiques associées à un déficit de recombinaison homologue suggère de nouvelles indications pour les médicaments anticancéreux existants. *Biomark Res* 2015;3.
- [193]** de Jonge MM, Auguste A, van Wijk LM, et al. Déficit de recombinaison homologue fréquent dans les carcinomes de l'endomètre de haut grade. *Clin Cancer Res* 2019;25:1087–97.
- [194]** Horeweg N, Workel HH, Loiero D, et al. Structures lymphoïdes tertiaires critiques pour le pronostic chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre. *Nat Commun* 2022;13:1373.

- [195]** Antill Y, Kok PS, Robledo K,et al. Activité clinique du durvalumab chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé avec ou sans réparation des mésappariements. Un essai clinique de phase 2 non randomisé. *J Immunautre Cancer*2021;
- [196]** Deng L, Liang H, Xu M,et al. La détection d'ADN cytosolique dépendante de STING favorise l'immunité antitumorale radio-induite de type I interférondépendante dans les tumeurs immunogènes.*Immunité* 2014;41:843–52.
- [197]** de Boer SM, Powell ME, Mileschkin L,et al. Toxicité et qualité de vie après chimioradiothérapie adjuvante versus radiothérapie seule chez les femmes atteintes d'un cancer de l'endomètre à haut risque (PORTEC-3) : essai ouvert, multicentrique, randomisé de phase 3.*Lancette Oncol*2016;17:1114–26.
- [198]** Poste CCB, de Boer SM, Powell ME,et al. Toxicité à long terme et qualité de vie liée à la santé après une radiochimiothérapie adjuvante ou une radiothérapie seule pour le cancer de l'endomètre à haut risque dans l'essai randomisé PORTEC-3.*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;109:975–86.
- [199]** Vermij L, Jobsen JJ, Léon-Castillo A. Raffinement pronostique des cancers de l'endomètre à haut risque NSMP à l'aide de l'immunohistochimie des récepteurs d'œstrogènes.*MedRxiv*2022 <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.09.13.22279853v1> 10.1101/2022.09.13.22279853
- [200]** Consortium de recherche RAINBO.*Int J Gynécol Cancer*2023 ;33:109–117. doi:10.1136/ijgc-2022-004039
- [201]** Martin-Hirsch PP, Bryant A, Keep SL. Progestatifs adjuvants pour le cancer de l'endomètre.*Cochrane Database Syst Rev*2011;6.
- [202]** Castillo A, Britton H, McConechy MK,et al. Interprétation des mutations somatiques POLE dans le carcinome de l'endomètre.*J Pathol* 2020;250:323–35.
- [203]** McAlpine JN, Chiu DS, Nout RA,et al. Évaluation des effets du traitement chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre et de mutations POLE : une métaanalyse des données individuelles des patients.*Un cancer* 2021;127:2409–22.

- [204]** Van Gool IC, Rayner E, Osse EM, et al. Traitement d'appoint pour PÔLE relecture des cancers à domaine mutant : sensibilité à la radiothérapie, à la chimiothérapie et aux analogues nucléosidiques. *Clin Cancer Res* 2018;24:3197–203.
- [205]** Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pelissier S, Mertens C, Delva F, Fonck M, et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol* 2012;23(8):2166e2172
- [206]** Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Cure H, Rousselot H, et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PloS One* 2014;9(12):e115060
- [207]** Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, Wedding U, Basso U, Colloca G, et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations. *Ann Oncol* 2015;26(2):288e300.
- [208]** Howitt BE, Shukla SA, Sholl LM, et al. Association of polymerase e-mutated and microsatellite-unstable endometrial cancers with neoantigen load, number of tumor-infiltrating lymphocytes, and expression of PD-1 and PD-L1. *JAMA Oncol* 2015;1:1319–23.
- [209]** Keir ME, Francisco LM, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in T-cell immunity. *Curr Opin Immunol* 2007;19:309–14.
- [210]** Post CCB, Westermann AM, Bosse T, et al. PARP and PD-1/PD-L1 checkpoint inhibition in recurrent or metastatic endometrial cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020;152:102973.
- [211]** Lee V, Murphy A, Le DT, et al. Mismatch repair deficiency and response to immune checkpoint blockade. *Oncologist* 2016;21:1200–11.
- [212]** Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association de la charge mutationnelle tumorale avec les résultats chez les patients atteints de tumeurs solides avancées traitées par pembrolizumab : analyse prospective des biomarqueurs de l'étude multicohorte, ouverte, de phase 2 KEYNOTE-158. *Lancette Oncol.* 2020;21(10):1353-1365.
- [213]** Konstantinopoulos PA, Luo W, Liu JF, et al. Étude de phase II sur l'avélumab chez des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre récurrent/persistant avec ou sans capacité de réparation des mésappariements. *J Clin Oncol.* 2019;37(30):2786-2794.

- [214] Antill Y, Kok PS, Stockler MR, et al. Résultats actualisés de l'activité du durvalumab dans le cancer de l'endomètre avancé (AEC) selon le statut de réparation des mésappariements (MMR) : l'essai de phase II PHAEDRA (ANZ-GOG1601). *Anne Oncol*.2019;30:ix192.
- [215] Oaknin A, Tinker AV, Gilbert L, et al. Activité clinique et sécurité de l'anticorps monoclonal anti-mort programmée 1 dostarlimab pour les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre déficient en réparation des mésappariements récurrent ou avancé : un essai clinique de phase 1 non randomisé. *JAMA Oncol*. 2020;6(11):1766-1772.
- [216] Liu JF, Gordon M, Veneris J, et al. Évaluations de l'innocuité, de l'activité clinique et des biomarqueurs de l'atezolizumab à partir d'une étude de phase I dans les cancers de l'ovaire et de l'utérus avancés/récidivants. *Gynécol Oncol*. 2019;154(2):314-322.
- [217] Poste CCB, Westermann AM, Bosse T, et al. Inhibition des points de contrôle PARP et PD-1/PD-L1 dans le cancer de l'endomètre récurrent ou métastatique. *Crit Rev Oncol Hematol*2020;152:102973.
- [218] Lim JSJ, Tan DSP. Comprendre les mécanismes de résistance et étendre l'utilité thérapeutique des inhibiteurs de PARP. *Cancers*2017;9. doi:10.3390/cancers9080109. [Epub avant impression : 22 août 2017]. Slomovitz BM, Coleman RL. La voie PI3K/AKT/mTOR
- [219] De jonge MM, Auguste A, van Wijk LM, et al. Déficit de recombinaison homologue fréquent dans les carcinomes de l'endomètre de haut grade. *Clin Cancer Res*2019
- [220] Réseau de recherche sur l'atlas du génome du cancer, Kandoth C, Schultz N, et al. Caractérisation génomique intégrée du carcinome de l'endomètre. *La nature* 2013 ;497 : 67–73.
- [221] Slomovitz BM, Coleman RL. La voie PI3K/AKT/mTOR comme cible thérapeutique dans le cancer de l'endomètre. *Clin Cancer Res* 2012;18:5856–64.
- [222] Slomovitz BM, Coleman RL. La voie PI3K/AKT/mTOR comme cible thérapeutique dans le cancer de l'endomètre. *Clin Cancer Res* 2012;18:5856–64.

- [223] Barra F, Evangelisti G, Ferro Desideri L, et al. Inhibiteurs PI3K/Akt/mTOR expérimentaux en cours de développement pour le cancer de l'endomètre. *Expert Opin Investig Drugs* 2019;28:131–42.
- [224] Slomovitz BM, Jiang Y, Yates MS, et al. Étude de phase II sur l'évérolimus et le létrozole chez des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre récurrent. *J Clin Oncol* 2015;33:930–6.
- [225] Soliman PT, Westin SN, Iglesias DA, et al. L'évérolimus, le létrozole et la metformine chez les femmes atteintes d'un cancer de l'endomètre endométrioïde avancé ou récurrent : une étude multicentrique, à un seul bras, de phase II. *Clin Cancer Res* 2020;26:581–7.
- [226] Hudis CA. Trastuzumab - mécanisme d'action et utilisation en pratique clinique. *N anglais J méd* 2007;357:39–51.
- [227] Menderes G, Lopez S, Han C, et al. Mécanismes de résistance aux thérapies ciblées sur HER2 dans le carcinome séreux utérin amplifié par HER2 et stratégies pour le surmonter. *Découvrir Med* 2018;26:39–50.
- [228] Immunohistochemical Nuclear Expression of β -Catenin as a Surrogate of CTNNB1 Exon 3 Mutation in Endometrial Cancer American Society for Clinical Pathology, 2019. DOI: 10.1093/ajcp/aqy178
- [229] Kurnit KC, Kim GN, Fellman BM, et al. CTNNB1 (beta-catenin) mutation identifies low grade, early stage endometrial cancer patients at increased risk of recurrence. *Mod Pathol*. 2017;30:1032-1041.
- [230] Okamura, R.; Kato, S.; Lee, S.; Jimenez, R.E.; Sicklick, J.K.; Kurzrock, R. ARID1A alterations function as a biomarker for longer progression-free survival after anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy. *J. Immunother. Cancer* 2020, 8.

Serment d'Hippocrate

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale,
je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- ❖ *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- ❖ *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- ❖ *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- ❖ *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- ❖ *Les médecins seront mes frères.*
- ❖ *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- ❖ *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- ❖ *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

Je m'y engage librement et sur mon honneur.





قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ❖ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ❖ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد الذي يستحقونه.
- ❖ وأن أمارس مهنتي بواجب من ضمير وشر في جلاء صحة مريض هدي في الأول.
- ❖ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- ❖ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- ❖ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- ❖ وأن أقوم بواجبي نحو مرضائي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- ❖ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- ❖ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- ❖ بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 98

سنة : 2023

التصنيف الجزيئي الجديد لسرطان بطانة الرحم وتطبيقاته العلاجية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2023

من طرف
السيدة أميمة عثمان

المزاد في 21 فبراير 1998 بمكناس

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية – الرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : سرطان بطانة الرحم؛ التصنيف الجزيئي. ؛ أطلس جينوم
السرطان TCGA؛ التشخيص الجزيئي. المتكامل؛ العلاج المساعد

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد حسن صفات
مشرف	أستاذ في العلاج بالأشعة السيد محمد المرجاني
عضوة	أستاذ في العلاج بالأشعة السيدة سهام العلوي الشافعي
عضو	أستاذة في علم الوراثة السيد مولاي المهدي الحسني
عضو	أستاذ في طب النساء والتوليد السيد محمد لحكيم
عضو	أستاذ في طب الأشعة السيد عبد الرحيم القطايب
	أستاذ في علم التشريح الدقيق