



PLACE DU TRAITEMENT MEDICAL DANS LA PRISE EN CHARGE DES ADENOCARCINOMES DE L'ENDOMETRE

PLACE OF MEDICAL TREATMENT IN THE MANAGEMENT OF ENDOMETRIER ADENOCARCINOMAS

| Wafaa Kaikani *^{1,2} | Asmaa Naim ^{1,2} | and | Hamouda Boussen ³ |

¹. Faculté de médecine | Université Mohammed VI des Sciences de la Santé | MAROC |

². Hôpital Universitaire International Cheikh Khalifa | Maroc |

³. Hôpital A Mami | Ariana | Tunis |

| Received January 07, 2020 |

| Accepted February 27, 2020 |

| Published March 02, 2020 |

| ID Article | Wafaa-Ref.4-ajiras070220 |

ABSTRACT

Endometrial cancer (EC) is the most frequent gynecologic malignancy and the 4th in females. Most patients (68%) have a locally advanced disease with nodal involvement and non-negligible cases (8%) have metastatic disease with 5-year survival respectively 67 % and 16 %. Curative surgery remains the standard treatment with a good prognosis, however, the risk of relapse increase according to the initial stage. During the last 20 years, therapeutic arsenal of EC, have been enriched by loco-regional radiotherapy, chemotherapy and hormonotherapy, in adjuvant but also in relapsing patients. Nowadays, therapeutic management must arise from a multidisciplinary team guided by clinical, histopathological and biomolecular features.

Key-words: Endometrial, adenocarcinoma, Systemic treatment, Hormonotherapy, Targeted therapy

RESUME

Le cancer de l'endomètre (CE) est le cancer gynécologique le plus fréquent c'est le 4eme cancer féminin. La majorité des patientes (68%) sont diagnostiquées à un stade localement avancé avec atteinte ganglionnaire et les formes métastatiques ne sont pas rares (8%) avec une survie à 5 ans respectivement 67% et 16%. La chirurgie curative reste le traitement standard avec un bon pronostic et la probabilité de développer des rechutes varie selon le stade initial. Au cours des 20 dernières années, l'arsenal thérapeutique du CE a été enrichi par la radiothérapie loco-régionale, la chimiothérapie et l'hormonothérapie, aussi bien en adjuvant que dans les cas de rechute. De nos jours, la prise en charge thérapeutique repose sur une décision émanant d'une concertation multidisciplinaire et se basant sur des caractéristiques anatomo-cliniques, histopathologiques et biomoléculaires.

Mots-clés : endomètre, adénocarcinome, traitement systémique, hormonothérapie, thérapie ciblée

1. INTRODUCTION

Le cancer de l'endomètre (CE) est le premier néoplasme gynécologique et le 4^{ème} en termes d'incidence chez la femme [1]. Il touche la femme ménopausée dans plus de 75% des cas et rare (3% des cas) avant 40 [2,3]. La première classification différenciait 2 sous-types selon le grade et l'expression des récepteurs hormonaux (RH) : type I de bas grade dit « endométrioïde » avec des RH positifs et type II de haut grade aneuploïde, souvent P53 mutés, RH négatifs et à risque métastatique élevé [4]. Plus récemment a été proposée une classification génomique en 4 sous-types moléculaires de pronostiques distincts [5,6]:

- (i) POLE ultramutated (sous-unité catalytique de l'ADN polymérase epsilon impliqué dans la réplication de l'ADN nucléaire et réparation) de meilleur pronostic
- (ii) Instabilité des microsatellites (MSI) hypermutée
- (iii) Nombre de copies faible et microsatellite stable (MSS)
- (iv) Nombre de copies élevé comme le séreux, d'un pronostic défavorable

La majorité des adénocarcinomes de l'endomètre sont diagnostiqués à des stades précoces (stade I 80 %, stade II 10 %, stade III 7 %, stade IV 3 %). Son pronostic est relativement favorable avec un taux de mortalité par cancer qui reste le plus faible en comparaison avec les autres cancers de la femme [2, 3]. Son pronostic est défavorable quand il est diagnostiqué à un stade avancé, avec peu d'options thérapeutiques dans une population qui présente souvent de nombreuses comorbidités (obésité, diabète, hypertension, et âge avancé). Une meilleure connaissance de la biologie du cancer de l'endomètre a conduit à identifier de nouvelles cibles. Par conséquent, le cancer de l'endomètre est un champ prometteur pour le développement des thérapies moléculaires ciblées, d'autant plus que les ressources actuelles en deuxième ligne (hormonothérapie, mono chimiothérapie) sont limitées, avec des gains en survie sans progression ne dépassant pas 3 mois [7].

Pour les stades avancés ; Il est important de connaître non seulement les caractéristiques histologiques (type histologique, grade, expression des récepteurs hormonaux, et le statut des protéines de réparation des

mésappariements de base [statut MSI]) mais aussi les comorbidités associées pour une décision thérapeutique adaptée. Dans les formes évoluées ou à haut risque de récurrence, des essais incluant une chimiothérapie, soit exclusive, soit concomitante à une irradiation, ont été conduits ces dernières années et ont fait l'objet de plusieurs mises au point. Cette revue de la littérature permet de résumer les dernières données correspondant à la place des traitements médicaux dans la prise en charge des cancers de l'endomètre.

2. MATERIELS ET METHODES

Seules les revues systématiques d'études randomisées contrôlées (randomised controlled trials, RCTs) sur les différents traitements médicaux des adénocarcinomes de l'endomètre ont été incluses. Si aucune revue systématique n'a été trouvée pour une forme particulière de traitement, les études randomisées contrôlées sont recherchées et passées en revue de façon descriptive.

Les patientes incluses dans les études présentaient un adénocarcinome de l'endomètre.

Stratégie de recherche

The Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) 1999, issue 1.

The Cochrane Controlled Trials Register (CTCR), 1999, issue 1.

Medline.

Pour les interventions pour lesquelles aucune revue systématique n'a pu être identifiée, on a fait une recherche informatisée des CTCR pour trouver les études parues après la plus récente mise à jour de la revue systématique.

3. RESULTATS E DISCUSSION

3.1 Hormonothérapie

3.1.1 Hormonothérapie des stades avancés et métastatiques : La plupart des données publiées sont des données d'études anciennes avec des populations et des traitements hétérogènes, il y a peu d'études randomisées et l'hormonothérapie n'a pas été comparée aux soins de support exclusifs [8].

L'hormonothérapie semble particulièrement indiquée en cas de cancer de l'endomètre avancé, avec des récepteurs hormonaux positifs et une maladie lentement progressive, le choix du type d'hormonothérapie doit tenir compte des contre-indications relatives de chaque traitement et des comorbidités propres à chaque patiente. Par conséquent, l'hormonothérapie reste toujours une voie de recherche intéressante, seule ou en association, comme cela est développé dans d'autres tumeurs hormonodépendantes [9]. Une multitude de traitements hormonaux a été proposée dans la littérature, nous citerons les principaux :

Progestatifs : Le médroxyprogestérone acétate et le mégestrol acétate ont été les plus étudiés, avec des taux de réponses de 20 à 35 %. Ils sont plus efficaces lorsque la tumeur est bien différenciée de grade 1 [10] et que la tumeur exprime les récepteurs hormonaux ; avec des taux de réponse qui avoisinent 35 % avec l'acétate de mégestrol avec une médiane de survie sans progression de 16,5 mois, lorsque la population est sélectionnée [11].

Les progestatifs ont également été utilisés en association ou en alternance avec le tamoxifène, avec également des taux de réponses d'environ 25 à 30 % [12,13].

Antiœstrogènes : Le Tamoxifène seul peut induire des stabilisations et des réponses objectives, mais son activité reste généralement plus modeste que celle des progestatifs [14].

Fluvestrant : Présente l'avantage théorique d'être un antagoniste pur, a montré une activité intéressante dans une étude de phase II avec un gain en survie sans progression et survie globale respectivement de 10 et 26 mois chez les patientes RH positifs avec par ailleurs une bonne tolérance clinique [15].

Anti aromatasés : ont une activité moins importante en première ligne de traitement, avec un taux de réponse de moins de 10 %. De nombreuses études, ont rapporté une stabilisation, et chez des patientes qui ont répondu à une première ligne d'hormonothérapie et même en seconde ligne après progestatifs [16,17].

Analogues de la LH-RH : les récepteurs à la LH-RH sont exprimés dans 80 % des cancers de l'endomètre ; plusieurs molécules – comme la leuproréline [18] ou latriptoréline [19] ont été étudiées, mais leur activité reste modeste.

Dans une méta-analyse publiée récemment par Ethier et al ; Le taux de réponse objective moyen à l'hormonothérapie de première intention est de 21,6% ; Un faible grade histologique était associé à une plus grande réponse et Le taux de réponse objective était plus élevé dans les maladies ER + (26,5%) et PgR + (35,5%) ; Le taux de réponse objective de deuxième ligne était de 18,5% [20] .

3.2. Traitement hormonal exclusif

Le traitement hormonal trouve toute sa place dans les cas où la fertilité est en jeu. En effet, l'hormonothérapie, s'adresse aux femmes jeunes atteintes d'adénocarcinome de l'endomètre peu infiltrant, ayant un désir de grossesse. Elle permet de stabiliser ou de faire régresser la lésion tumorale le temps de concevoir une grossesse mais ne doit pas être considéré comme un traitement définitif du fait du risque élevé de récives à moyen terme. De ce fait, la réalisation systématique d'une hystérectomie de clôture après la grossesse désirée est impérative [21].

Le taux de réponse des séries de la littérature est de 57 à 79 % [22, 23]. Les rares observations de patientes traitées efficacement par analogues de la LH-RH [24] soulignent l'importance des effets secondaires après six mois de traitement. L'analyse de la littérature montre qu'il n'y a pas de consensus établi concernant : le choix d'un progestatif de référence malgré la prédominance de l'acétate de médroxyprogestérone et l'acétate de mégestrol ; la dose et la durée moyenne du traitement qui avoisine le plus souvent six mois. Il est difficile de déterminer la date de réalisation du premier curetage de surveillance ainsi que la limite raisonnable de la durée du traitement avant de considérer qu'il s'agit d'un échec [25].

Hormonothérapie adjuvante

Une méta-analyse des essais cliniques randomisés évaluant l'efficacité d'un traitement adjuvant de progestatifs chez des patientes présentant un cancer de l'endomètre [26] a été publiée en 1996. Six essais cliniques randomisés ont été répertoriés. Les thérapies hormonales utilisées étaient le hydroxyprogestérocépoate (HPC) ou le médroxyprogestérone acétate (MPA). A noter, que seules trois études regroupaient exclusivement des patientes présentant un cancer de stade I alors que les autres études incluaient également des patientes avec une maladie plus avancée. Sous réserve d'une grande hétérogénéité cette méta-analyse n'a pas révélé d'effet statistiquement significatif de la thérapie hormonale sur la survie. De même, la méta-analyse publiée par l'équipe de Martin-Hirsch [27] ayant répertoriée 7 essais randomisés totalisant 4 556 patientes n'a pas montré de bénéfice. Tout comme dans la méta-analyse de 1996, une forte hétérogénéité était constatée lorsque l'étude d'Urbanski *et al.*, (1993) était considérée ; mais celle-ci était considérablement réduite lorsque cette étude n'était pas considérée dans les analyses de sensibilité [28].

Chimiothérapie

3.3. Chimiothérapie adjuvante seule

Fujimura *et al.*, ont publié en 2000 les résultats d'une étude de phase III randomisée visant à comparer deux combinaisons de chimiothérapie dans le traitement adjuvant de patientes présentant un adénocarcinome de l'endomètre de stade IC ou plus (IB selon la nouvelle classification). En effet deux traitements ont été comparés, d'une part l'association d'Anthracycline (pirarubicine), cyclophosphamide et de cisplatine (CAP) et d'autre part la combinaison Etoposide et cisplatine (EP). Le taux de survie globale à cinq ans était meilleur dans le groupe traité par EP versus CAP avec respectivement 95,1 % versus 88,4 % ($p = 0,35$). De même, pour la survie sans maladie qui était en faveur du EP avec 84,8 % versus 80,3 % ($p = 0,45$). Le bénéfice était statistiquement significatif pour les sous-groupes sans atteinte ganglionnaire avec une survie spécifique à 5ans de 88.2% versus 68.8 % en cas d'atteinte ganglionnaire ($p < 0.05$). A noter que les sites de récive les plus fréquents ont été loco-régionaux au niveau de la cavité intra-pelvienne et les ganglions lymphatiques. [29]

3.4. Chimiothérapie adjuvante versus radiothérapie adjuvante :

L'étude randomisée multicentrique de phase III du groupe Japanese Gynecologic Oncology Group (JGOG 2033), comparait l'efficacité d'un traitement adjuvant de radiothérapie pelvienne à celle d'un traitement adjuvant de chimiothérapie à base de platine chez des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre de stade IC à IIIC, avec envahissement myométrial > 50 %. Après un suivi médian de 59,5 mois pour le groupe radiothérapie et de 60,8 mois pour le groupe chimiothérapie, la survie globale à cinq ans a été évaluée à 85,3 % dans le groupe radiothérapie et à 86,7 % dans le groupe chimiothérapie (HR = 0,72 [IC 95 % : 0,40-1,29] ; $p = 0,27$). Le taux de survie sans maladie a été de 83,5 % et de 81,8 %, respectivement (HR = 1,07 [IC 95 % : 0,65-1,76] ; $p = 0,73$). [30]

L'efficacité d'un traitement adjuvant de radiothérapie abdominale a été comparé à la chimiothérapie à base de Doxorubicine et de cisplatine dans l'étude de l'équipe de Randall chez des patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre de stade III ou IV avec une maladie résiduelle postopératoire d'au plus 2 cm. Avec une médiane de 74 mois de suivi, une récive a été rapportée chez 54 % des patientes ayant reçu de la radiothérapie et chez 50 % des patientes assignées à la chimiothérapie. La survie sans progression à cinq ans était de 38 % dans le groupe radiothérapie et à 50 % dans le groupe chimiothérapie (HR = 0,71 [IC 95 % : 0,55-0,91] ; $p = 0,007$). La survie globale à cinq ans a été évaluée à 42 % et à 55 %, respectivement (HR = 0,68 [IC 95 % : 0,52-0,89] ; $p = 0,004$). Les principales toxicités de grade 3 ou 4 observées dans les groupes radiothérapie et chimiothérapie ont été d'ordre hématologique (14 % contre 88 %), gastro-intestinale (13 % contre 20 %), hépatique (3 % contre 1 %), cardiaque

(0 % contre 15 %) et neurologique (< 1 % contre 7 %). Selon les investigateurs, le traitement a probablement contribué au décès de huit patientes du groupe chimiothérapie et de cinq patientes du groupe radiothérapie [32].

Une étude randomisée de phase III (GICOG) a comparé l'efficacité d'un traitement adjuvant de chimiothérapie à celle d'un traitement adjuvant de radiothérapie chez des patientes présentant un cancer de l'endomètre à risque élevé et sans présence de tumeur résiduelle à la suite de la chirurgie. Les patientes devaient présenter un carcinome endométrioïde, de l'adéno-acanthome ou adénosquameux, de stade IC de grade 3, IIA-B de grade 3 avec envahissement myométrial ≥ 50 %, ou de stade III.

Après un suivi médian de 95,5 mois, le taux de survie globale est en faveur de la radiothérapie aussi bien à trois, à cinq et à sept ans a été de 76 %, de 66 % et de 62 % dans le groupe chimiothérapie et de 78 %, 69 % et 62 % dans le groupe radiothérapie, respectivement (HR = 0,95 [IC 95 % : 0,66-1,36]; p = 0,78). De même, le taux de survie sans maladie à trois, à cinq et à sept ans a été de 68 %, de 63 % et de 60 % dans le groupe chimiothérapie contre 69 %, 63 % et 56 % dans le groupe radiothérapie, respectivement (HR = 0,88 [IC 95 % : 0,63-1,23]; p = 0,45). Dans le groupe radiothérapie, une incidence cumulative de 21 % pour les récurrences à distance (extra-abdominale ou foie), de 7 % pour les récurrences locales et de 5 % pour les récurrences à la fois locales et à distance a été observée. Dans le groupe chimiothérapie, les incidences cumulatives de récurrence correspondantes ont été de 16 %, de 11 % et de 5 %, respectivement.

Les toxicités les plus fréquemment rapportées dans le groupe radiothérapie ont été gastro-intestinales (16 %) et urinaires (5 %). Dans le groupe chimiothérapie, les principales toxicités rapportées ont inclus une neutropénie (grade 2 : 18 %, grade 3 : 31 % ou grade 4 : 4 %), une anémie (grade 2 : 29 % ou grade 3 : 4 %), une thrombocytopénie (grade 2 : 4 % ou grade 3 : 2 %) et des nausées et vomissements (grade 2 : 24 % ou grade 3 : 10 %). D'autres toxicités sévères (grade 3) sont survenues chez moins de 3 % des patientes assignées à la chimiothérapie. Aucun décès n'a été associé au traitement [31].

3.5. Chimiothérapie palliative

Certains cytotoxiques ont démontré leur efficacité en monothérapie en première ligne, tels que les anthracyclines, les agents alkylants (Cisplatine, Ifosfamide) et les taxanes avec des taux de réponse au-delà de 20% notamment pour le cisplatine (42%) chez les patients chimio naïfs et le paclitaxel (35.7%). En deuxième ligne de chimiothérapie, les taux de réponses ne dépassaient pas les 10% [9] ; des associations à base d'une anthracycline ont été proposées avec un taux qui dépasse les 50% mais au prix d'une toxicité augmentée et d'un bénéfice incertain en survie globale. En effet, la seule association qui a démontré une amélioration significative de la survie globale est l'association doxorubicine-cisplatine-paclitaxel, qui a été comparée au standard doxorubicine-cisplatine, avec une amélioration du taux de réponse (57 vs 34 %), de la médiane de survie sans progression (8,3 vs 5,3 mois) et de la survie globale (15,3 vs 12,3 mois) avec une toxicité nettement supérieure avec le triplet qui rend cette association difficilement applicable chez une population souvent âgée et avec une comorbidité non négligeable [33].

3.6. Thérapie ciblée

La thérapie ciblée dans le cancer de l'endomètre fut parmi les premières thérapies utilisées mais dont les résultats initiaux étaient non encourageants et ceci avec la Thalidomide où le taux de réponse était de 12,5% avec seulement 8,3% de survie à 6 mois. Récemment, d'autres molécules ont été évaluées notamment les thérapies anti angiogéniques.

Bevacizumab : Anticorps monoclonal humanisé recombinant, est la thérapie ciblée la plus largement étudiée dans la littérature. En effet, l'étude GOG 229-E, qui a concerné 52 patientes suivies pour EC, le taux de réponse (RR) de 13,5% ; le taux de SSP à 6 mois de 40,4%. Alors que la médiane de survie globale était de 10,5 mois. Aucune fistule ou perforation gastro-intestinale n'a été observée ; des toxicités de grade IV (métaboliques et un saignement gastrique) ont été observées chez 3 patients.

De même, l'étude GOG86P a comparé une combinaison de paclitaxel / carboplatine / bevacizumab (bras 1), paclitaxel / carboplatine / temsirolimus (bras 2), et ixabepilone / carboplatine / bevacizumab (bras 3) pour des patientes présentant un cancer de l'endomètre de stade III ou IVA mesurable, stade IVB, ou récidivant. Les résultats de cet essai ont été présentés aux congrès de l'ASCO 2015 et suggèrent que le bras le plus actif était le carboplatine, le paclitaxel et bevacizumab, avec une amélioration significative. Quant à la survie globale (OS) qui était un objectif d'évaluation secondaire, était statistiquement significatif (p <0,039) et augmenté dans le groupe traité par bevacizumab par rapport au contrôle, sans être significativement augmenté dans les bras 2 ou 3 (HR [92% CI] des bras 1, 2 et 3 étaient 0.71 [0.55- 0.91], 0.99 [0.78- 1.26], et 0,97 [0,77-1, 23]) [34].

Aflibercept : Il s'agit d'une protéine de fusion liant le ligand VEGF qui sert de « récepteur leurre » pour VEGFR, est un autre agent angiogénique qui a été étudié dans CE. Il cible le VEGF et le facteur de croissance placentaire. Dans l'étude GOG 229-F, l'Aflibercept a démontré une SSP à 6 mois de 23% avec seulement un taux de RP de 7% chez 44 patients. A noter qu'un tiers des patients (32%) ont arrêté le traitement en raison de toxicité et deux cas de leucoencéphalopathie ont été décrits [34].

Sunitinib : Le sunitinib est un inhibiteur oral de la tyrosine kinase, a également été étudié avec des résultats prometteurs. Chez 34 patientes, le taux de réponse était de 15% avec un temps médian de progression de 3 mois et une OS médiane de 19,4 mois.

Cependant, 60% des patients ont eu une réduction de dose avec des effets secondaires communs comme l'hypertension et la fatigue [34].

Ce médicament est comparé au temsirolimus dans un essai du National Cancer Institute en cours (NCT01396408) ; l'inclusion est maintenant terminée [35].

Cédiranib : Le cediranib est un inhibiteur de la tyrosine kinase VEGF, récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR), et le récepteur FGF (FGFR) en monothérapie. Il a été étudié dans le traitement de l'endomètre récurrent ou persistant ; la SSP médiane de 3,65 mois et OS médian 12,5 mois [34].

Dovitinib : Le dovitinib, inhibiteur multikinase dirigé contre FGFR 1 à 3 et VEGFR, a aussi été évalué dans une population atteinte de CE, en majorité endométrioïdes, ayant reçu au moins une ligne de traitement métastatique. Le dovitinib est évalué dans deux groupes : FGFR2 muté (n = 22) et FGFR2 non muté (n = 31). Une deuxième phase, qui prévoit le recrutement de 20 participants supplémentaires dans chaque bras, était programmée si la survie sans progression atteint 40 % à 18 semaines pour les 20 premiers patients de chaque groupe. Le critère de jugement n'est pas atteint, puisque seuls 31 % des patients dans le groupe FGFR muté, et 29 % dans le groupe non muté n'ont pas progressé à 18 semaines. L'essai n'a donc pas été poursuivi pour la deuxième phase. Les données d'efficacité sont modestes, avec cinq réponses partielles dans le groupe non muté et une seule dans le groupe muté. Ces signaux sont obtenus au prix d'une toxicité importante, avec 60 % de vomissements et de diarrhées, 17 % d'hypertension de grade 3, ainsi que 18 % d'évènements thrombotiques dont un décès consécutif à une embolie pulmonaire de grade 4 [34].

Les inhibiteurs de mTOR : Les inhibiteurs de mTOR ont été les plus évalués, avec comme rationnel une inactivation habituelle de PTEN dans les carcinomes endométrioïdes de type I.

L'utilisation de rapalogs en tant qu'agent unique a démontré une activité anti-tumorale modeste mais reproductible, la maladie reste principalement stable et un taux de réponse objectif de 0% à 25%, plus élevé chez les patients naïfs de chimiothérapie.

Cette classe d'agents a montré un profil de toxicité acceptable : asthénie, diarrhée, éruption cutanée, thrombocytopénie, anémie et anomalies métaboliques telles que l'hyperglycémie et l'hyperlipidémie. Une des toxicités spécifiques à la classe rencontrée dans les études de phase II était la pneumonie interstitielle. Il n'a pas été possible de mettre en évidence un marqueur prédictif d'efficacité.

L'association des inhibiteurs de mTOR et une anti-aromatase a été évaluée sur la base des preuves précliniques montrant que l'inhibition de mTOR surmonte la résistance hormonale.

La combinaison de létrozole 2,5 mg avec l'évérolimus 10 mg ont démontré un taux de réponse objective de 32%. Les toxicités relevées étaient la fatigue, les nausées, stomatite, l'hypertriglycéridémie et l'hyperglycémie.

La combinaison de temsirolimus avec le mégestrol-acétate / tamoxifène a été étudié mais arrêté prématurément en raison d'un taux inacceptable de thrombose veineuse et une activité insuffisante pour compenser ce risque [34].

La combinaison d'un inhibiteur mTOR et un anti-angiogénique a également été étudié, l'association Temsirolimus (25 mg par semaine) avec le bevacizumab (10 mg / kg toutes les 2 semaines) a démontré un taux de réponse prometteur de 24,5% et PFS à 6 mois de 46,9%; la survie globale médiane déterminée était de 16,9 mois.

Cette combinaison a eu une toxicité importante ; deux fistules recto - vaginales, deux perforations intestinales, et une thrombose de grade IV a été rapportées (19 sur 49) des patients soit 38,8% ont arrêté le traitement. Trois décès de patients étaient peut-être liés au traitement [36].

Une étude similaire a montré un taux de réponse objective de 20% et survie sans progression à 6 mois de 48% [37].

3.7. Voie du récepteur du facteur de croissance épidermique

Les inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase EGFR :

Géfitinib et l'erlotinib : A ce jour, les résultats avec les agents ciblant cette voie ont été relativement décevants [38, 39].

Le Trastuzumab : Est un anticorps monoclonal humanisé qui cible le récepteur HER2 / neu. Dans une petite étude ; l'activité du Trastuzumab a été détectée [40].

Un essai de phase II randomisé est en cours d'évaluation de l'intérêt d'ajouter du trastuzumab au carboplatine / paclitaxel chez les patients atteints d'une forme HER positive (NCT01367002) [41].

Le Lapatinib : Est le premier inhibiteur double dans l'utilisation clinique agissant en tant qu'inhibiteur de tyrosine kinase d'EGFR et HER2. Dans une petite population non sélectionnée, Le lapatinib a démontré une SSP à 6 mois de

seulement 10% avec un RR objectif de 3,3% [42]. A noter que la surexpression de HER2 n'a été vue que chez 8% des patients.

Une phase II évaluant l'activité de l'afatinib chez les patients présentant une surexpression HER2 / neu est en cours (NCT02491099) [43].

Voie FGFR : Une mutation activatrice de FGFR2 est retrouvée dans près de 15 % des cancers de l'endomètre, rendant le récepteur plus affiné au FGF ou bien lui permettant de s'activer même en l'absence de ligand. À ce jour, les résultats avec les agents cibler cette voie ont été relativement décevants [44].

Jusqu'à ce jour, aucune thérapie ciblée n'a obtenu l'autorisation d'utilisation dans le traitement du cancer de l'endomètre.

Immunothérapie : Il a été cliniquement prouvé que les tumeurs endométriales qui présentaient une instabilité des microsatellites (MSI) et les patientes avec une tumeur mutée sur le gène d'ADN polymérase POLE étaient d'excellentes candidates à une immunothérapie par inhibiteurs de checkpoint antiPD1/antiPDL1 [45,46].

Une étude réalisée chez 23 patientes avec un carcinome de l'endomètre qui exprimait PDL1 et traitées par pembrolizumab a rapporté un taux de réponse de 13% mais avec une très médiocre médiane de survie sans progression de l'ordre de 1,8 mois [47].

En effet, il existe une corrélation entre la charge mutationnelle tumorale et l'augmentation d'expression de PDL1. Des études de phase II spécifiques aux tumeurs MSI sont en cours, avec différents modulateurs de l'immunité, elles aboutiront certainement à l'intégration de l'immunothérapie dans l'arsenal thérapeutique à l'instar des autres localisations néoplasiques.

4. CONCLUSION

Concernant les traitements adjuvants, l'intérêt de la chimiothérapie et de son association à la radiothérapie doit encore être exploré, en particulier pour les patientes à risque élevé et pour certains sous-types histologiques.

- Une hormothérapie (HT) peut être proposée en première ligne pour une patiente avec un cancer de l'endomètre métastatique RH* positif (RE et/ou RP).
- En cas de progression après une 1ère ligne d'HT, une seconde ligne peut être proposée chez des patientes ayant eu un bénéfice en 1ère ligne (réponse objective ou stabilité tumorale).
- Aucun standard n'est validé en 2ème ligne et au-delà ; Le choix de traitement doit être basé sur les toxicités résiduelles, l'état général et les traitements déjà reçus.
- Il faut Favoriser les inclusions dans les essais cliniques
- Aucune thérapie ciblée n'a démontré un niveau de preuve suffisant pour permettre à ce jour l'obtention d'une AMM dans les cancers de l'endomètre. Il ya aucune d'indication validée pour un traitement antiangiogénique.

La recherche d'anomalies moléculaires peuvent orienter vers des essais thérapeutiques est utile, En cas de tumeur MSI ou mutée POLE pour un traitement par immunothérapie (inhibiteur de PD/L1) ; pour les tumeurs IHC HER2 +/- FISH pour les thérapies ciblant HER2.

5. REFERENCES

1. American Cancer Society: cancer facts and figures 2015. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2015. Available online. (Last accessed July 1, 2015)
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A: Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 65:5-29, 2015.
3. Siegel R, Naishadham D, Jemal A: Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 63:11-30, 2013.
4. Bokhman JV: Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 15:10-17, 1983.
5. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, et al: Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 497:67-73, 2013
6. Church DN, Stelloo E, Nout RA, et al: Prognostic significance of POLE proofreading mutations in endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 107:402, 2014
7. Tsoref D, Oza AM. Recent advances in systemic therapy for advanced endometrial cancer. *Curr Opin Oncol* 2011;23(5):494e500.
8. Decruze SB, Green JA. Hormone therapy in advanced and recurrent endometrial cancer: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17(5):964e78
9. Pautier P, Pommeret F. Systemic therapy for advanced endometrial cancer. *Bull Cancer*. 2017 Dec; 104(12):1046-1053.
10. In Baulier E, Iacobelli S, McGuire W.W: Acetate in advanced or recurrent endometrial carcinoma: results of therapy and correlation with estrogen and progesterone receptor levels. The Gynecologic Oncology Group experience. *Endocrinology and malignancy*. Pearl River, New York: Parthenon Publishers, 1986. pp. 446-454
11. Pautier P., Vergote I, Joly F., et al: A Phase 2, randomized open-label study of irosustat versus megestrol acetate in advanced endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2017; 27: pp. 258-266.
12. Whitney C.W., Brunetto V.L., Zaino R.J., et al: Phase II study of medroxyprogesterone acetate plus tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2004; 92: pp. 4-9
13. Fiorica J.V., Brunetto V.L., Hanjani P., et al: Phase II trial of alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2004; 92: pp. 10-14
14. Thigpen J.T., Brady M.F., and Homesley H.D.: Tamoxifen in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2001; undefined: pp. 364-367
15. Covens A.L., Filiaci V., Gersell D., et al: Phase II study of fulvestrant in recurrent/metastatic endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2011; 120: pp. 185-188
16. Rose P.G., Brunetto V., and Vanle L.: A phase II trial of anastrozole in advanced, recurrent or persistent endometrial carcinoma: a gynaecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2000; 78: pp. 212-216
17. Lindemann K., Malander S., Christensen R.D., et al: Examestane in advanced or recurrent endometrial carcinoma: a prospective phase II study by the Nordic Society of Gynecologic Oncology (NSGO). *BMC Cancer* 2014; 5: pp. 14-68

18. Jeyarajah A.R., Gallagher C.J., and Blake P.R.: Long-term follow-up of gonadotropin-releasing hormone analog treatment for recurrent endometrial cancer. *GynecolOncol* 1996; 63: pp. 47-52
19. Lhomme C., Vennin P., Callet N., et al: A multicenter phase II study with triptorelin (sustained release LHRH agonist) in advanced or recurrent endometrial carcinoma: a French anticancer federation study. *GynecolOncol* 1999; 75: pp. 187-193
20. Ethier JL, Desautels DN, Amir E., MacKay H. Is hormonal therapy effective in advanced endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis. *GynecolOncol*. 2017 Oct;147(1):158-166.
21. Le Digabel J-F., Gariel b C., Catala L, Dhainaut C, Madelenat P, Descamps P. Hyperplasies atypiques et carcinomes de l'endomètre de stade I chez la femme jeune désirant une grossesse : le traitement conservateur est-il envisageable ? Résultats d'une étude multicentrique française. *Gynécologie Obstétrique&Fertilité* 34 (2006) 27-33.
22. Imai M, Jobo T, Sato R, Kawaguchi M, Kuramoto H. Medroxyprogesterone acetate therapy for patients with adenocarcinoma of the endometrium who wish to preserve the uterus-usefulness and limitations. *Eur J GynaecolOncol* 2001; 22(3):217-20.
23. Randall TC, Kurman RJ. Progesterin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstet Gynecol* 1997; 90(3):434-40.
24. Jadoul P, Donnez J. Conservative treatment may be beneficial for young women with atypical endometrial hyperplasia or endometrial adenocarcinoma. *Fertil Steril* 2003;80(6):1315-24
25. Yazbeck C, Dhainaut C, Thoury A, Driguez P, Madelenat P. Traitement conservateur du cancer et des hyperplasies atypiques de l'endomètre. *GynecolObstetFertil* 2004; 32(5):433-41.
26. Martin-Hirsch PL, Lilford RJ, Jarvis GJ. Adjuvant progestagen therapy for the treatment of endometrial cancer: Review and meta-analyses of published randomised controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 65(2): 201-207.
27. Martin-Hirsch PP, Bryant A, Keep SL, Kitchener HC, Lilford R. Adjuvant progestagens for endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(6): CD001040.
28. Urbanski K, Karolewski K, Kojs Z, Klimek M, Dyba T. Adjuvant progestagen therapy improves survival in patients with endometrial cancer after hysterectomy. Results of one-institutional prospective clinical trial. *Eur J GynaecolOncol* 1993; 14 Suppl: 98-104.
29. Fujimura H, Kikkawa F, Oguchi H, Nakashima N, Mizutani S. Adjuvant chemotherapy including cisplatin in endometrial carcinoma. *GynecolObstetInvest* 2000; 50(2): 127-132.
30. Susumu N, Sagae S, Udagawa Y, Niwa K, Kuramoto H, Satoh S, Kudo R. Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer: A Japanese Gynecologic Oncology Group study. *GynecolOncol* 2008; 108(1): 226-233
31. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spirto NM, Mannel RS, Fowler J, Thigpen JT, Benda JA. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2006; 24(1): 36-44
32. Maggi R, Lissoni A, Spina F, Melpignano M, Zola P, Favalli G, Colombo A, Fossati R. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: Results of a randomised trial. *Br J Cancer* 2006; 95(3): 266-271
33. Miller D., Filiaci V., Fleming G., et al: Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: a gynecologic oncology group study. *GynecolOncol* 2012; 125: pp. 771
34. Lheureux S, M. Oza A. Endometrial cancer targeted therapies myth or reality? Review of current targeted treatments. *European Journal of Cancer* 59 (2016) 99e1034.
35. NCT01396408. A Phase II Study of Sunitinib or Temezirolimus in Patients with Advanced Rare Tumours
36. Alvarez EA, Brady WE, Walker JL, Rotmensch J, Zhou XC, Kendrick JE, et al. Phase II trial of combination bevacizumab and temsirolimus in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *GynecolOncol* 2013; 129(1):22e7
37. Einstein M, Wenham R, Morgan R, Cristea M, Street E, Oza A, et al. Phase II trial of temsirolimus and bevacizumab for initial recurrence of endometrial cancer. *J ClinOncol* 2012; 30 (suppl; abstr 5025)
38. Leslie KK, Sill MW, Fischer E, Darcy KM, Mannel RS, Tewari KS, et al. A phase II evaluation of gefitinib in the treatment of persistent or recurrent endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *GynecolOncol* 2013 Jun; 129(3): 486e94.
39. Oza AM, Eisenhauer EA, Elit L, Cutz JC, Sakurada A, Tsao MS, et al. Phase II study of erlotinib in recurrent or metastatic endometrial cancer: NCIC IND-148. *J Clin Oncol* 2008 Sep 10; 26(26):4319e25
40. Fleming GF, Sill MW, Darcy KM, McMeekin DS, Thigpen JT, Adler LM, et al. Phase II trial of trastuzumab in women with advanced or recurrent, HER2-positive endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *GynecolOncol* 2010; 116(1):15e20
41. NCT01367002: Evaluation of Carboplatin/Paclitaxel with and Without Trastuzumab (Herceptin) in Uterine Serous Cancer
42. Leslie KK, Sill MW, Lankes HA, Fischer EG, Godwin AK, Gray H, et al. Lapatinib and potential prognostic value of EGFR mutations in a Gynecologic Oncology Group phase II trial of persistent or recurrent endometrial cancer. *GynecolOncol* 2012 Nov; 127(2):345e50
43. NCT02491099 A Phase II Evaluation of Afatinib in Patients with Persistent or Recurrent HER2-positive Uterine Serous Carcinoma
44. Lheureux S, Wilson M, Mackay HJ. Recent and current Phase II clinical trials in endometrial cancer: review of the state of art. *Expert Opin Investig Drugs* 2014 Jun; 23(6):773e92
45. Mehnert J.M., Panda A., Zhong H., et al: Immune activation and response to pembrolizumab in POLE-mutant endometrial cancer. *J Clin Invest* 2016; 126: pp. 2334-2340
46. Le D.T., Uram J.N., Wang H., et al: PD-1 blockade in tumors with mismatch repair deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372: pp. 2509-2520
47. Ott P.A., Bang Y.J., Berton-Rigaud D., et al: Safety and antitumor activity of pembrolizumab in advanced programmed death ligand 1-positive endometrial cancer: results from the KEYNOTE-028 study. *J Clin Oncol* 2017; 35: pp. 2535-254



Citer cet article: Wafaa Kaikani, Asmaa Naim, and Hamouda Boussem. PLACE DU TRAITEMENT MEDICAL DANS LA PRISE EN CHARGE DES ADENOCARCINOMES DE L'ENDOMETRE. *American Journal of Innovative Research and Applied Sciences*. 2020; 10(3): 99-105.

This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>