

Recommandations pour la Pratique Clinique 2023

Prise en charge du cancer de l'endomètre métastatique et/ou en rechute



**COURS
ST-PAUL
RPC 2023**



Groupe de travail

Jérôme Alexandre, Florence Joly, Isabelle Ray-Coquard

Antoine Angelergues

Gwenael Ferron

Isabelle Treilleux

Marie Aude le Frère-Belda

Jean-Sébastien Frenel

Benoit You

Etienne Rouleau

Anne-Lise Gaillard

Laurence Gladieff

Alain Lortholary

BILAN : Cancer de l'endomètre métastatique (IVB) ou en rechute

- › **1. Caractérisation moléculaire en situation avancée : spécificités**
- › 2. Quand faut-il refaire une biopsie ?
- › 3. Quels bilans d'extension ?
 - › Locorégional
 - › À distance
 - › Place du PET-scan
- › 4. Bilan oncogériatrique
- › 5. Indications de la consultation d'oncogénétique

1. Spécificités anatomopathologie – maladie avancée (rechute ou métastatique)

- › Préambule : le diagnostic anatomo-moléculaire aura déjà été fait dans la majorité des cas lors du diagnostic de la maladie localisée
- › Caractérisation du type histologique et du grade
 - › La distinction G1 vs G2 à l'intérieur des bas grades garde un intérêt pour certains essais cliniques
- › Biomarqueurs en IHC
 - › Identique que pour la maladie localisée : P53, MMR, RH
 - › Recherche de POLE : par séquençage du domaine exonucléase n'est pas systématique car exceptionnelle au stade avancé
 - › Recherche NGS de cibles d'intérêt : dans le cadre des essais thérapeutiques et de l'accès à l'innovation, les marqueurs d'intérêt sont: HER2, NTRK, BRCA 1-2, FGFR 1-3, POLE

2. Faut-il refaire une biopsie d'une localisation métastatique lors de la première rechute ?

- › **Une nouvelle biopsie** est à discuter lors de la première rechute métastatique si
 - › La rechute est tardive ou de présentation clinique atypique pour confirmer que le primitif de la métastase est bien le cancer de l'endomètre. L'ensemble des marqueurs en IHC seront alors réévalués
 - › **Si la métastase est facile d'accès** par une biopsie percutanée pour une nouvelle analyse en IHC, ce d'autant que l'évolution clinique est inhabituelle par rapport aux biomarqueurs initiaux, ou que la tumeur a été considérée initialement comme pMMR
- › Dans tous les cas, il faudra éviter la biopsie d'une métastase osseuse lorsqu'une analyse moléculaire est envisagée

3. Bilan d'extension

- › En situation de rechute ou de maladie métastatique, **la TDM thoraco-abdo-pelvienne** est généralement suffisante. Accord d'expert
- › **L'IRM abdomino pelvienne** est l'examen de référence pour évaluer l'extension loco-régionale, elle est indiquée en cas
 - › de tumeur primitive en place lorsqu'un traitement loco-régional se discute
 - › de suspicion de récurrence locorégionale isolée
- › **Le TEP scanner au 18 FDG** est plus performant que la TDM TAP pour la détection de métastases ganglionnaires et à distance (1, B) (1). Il n'est nécessaire que si son résultat a un impact sur la prise en charge (maladie oligo-métastatique, récurrence loco-régionale en apparence isolée).

(1) Kakhki VRD, *et al.* Int J Gyn Cancer. 2013;23(9):8.

4. Bilan oncogériatrique

Niveau 2, grade B

- › **Un dépistage par le score G8 doit être systématiquement fait chez les patientes >70 ans**
 - › Si G8 < 14, une consultation d'onco-gériatrie doit être proposée
- › **Bilan cardiovasculaire systématique** (dont FEVG) en cas de traitement par doxorubicine ou lenvatinib pembrolizumab

5. Quand adresser à la consultation d'onco-génétique ?

- › **Systematiquement en cas d'histoire familiale** de cancers colon, endomètre et du spectre du syndrome de Lynch ou autre syndrome de susceptibilité familiale ou âge < 50 ans
- › **Systematiquement en cas de statut dMMR** en IHC et PCR sans méthylation du promoteur de MLH1
- › **Dans les carcinome séreux** lorsqu'il existe une histoire familiale ou personnelle de cancers du sein et/ou de l'ovaire : discuter avec les oncogénéticiens de la pertinence d'une recherche de mutation BRCA 1-2*

Niveau 1, grade A

Niveau 2, grade B

*Saule C *et al*, J Natl Cancer Inst 2018: 110, 213-215
De Jonge JNCI 2021

Traitements médicaux

› Chimiothérapie et hormonothérapie de première ligne

1. Critères de choix entre chimiothérapie et hormonothérapie ?
2. Chimiothérapie de 1^{ère} ligne : quels protocoles ?
3. Quelles classes thérapeutiques d'hormonothérapie peut-on utiliser ?

1. Traitement de première ligne : critères de choix entre chimiothérapie et hormonothérapie ?

- › Chimiothérapie et hormonothérapie n'ont jamais été comparées
- › **La chimiothérapie doit être privilégiée** dans les situations où l'hormonothérapie est considérée comme peu efficace
 - › Maladie **symptomatique et rapidement évolutive**
 - › Tumeur n'exprimant **pas ou peu les récepteurs hormonaux** (sans consensus sur un seuil de positivité)
 - › Carcinome **non endométrioïde, ou haut grade, ou muté TP53** (profil anormal en IHC) (1,2)

Avis d'expert

(1) Thigpen JT *et al.* J Clin Oncol 1999; 17:1736-1744.
(2) Vrede S *et al.* Gynecologic Oncology 2021; 161: 787-794

2. Chimiothérapie de première ligne : quels protocoles?

- › **La combinaison carboplatine (AUC 5 ou 6) – paclitaxel (175 mg/m²) (J1=J21)** est le traitement de référence (étude GOG 209) (1)
- › **Chez une patiente fragile**, la combinaison du carboplatine avec le paclitaxel fractionné, ou une monothérapie par carboplatine sont des options
- › **En cas de rechute dans l'année** après une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante à base de platine, un traitement de 2^{ème} ligne par lenvatinib plus pembrolizumab est une option (critère d'inclusion dans l'étude MK775)
- › Absence d'argument pour adapter le protocole au **type histologique**,
 - › Il existe des essais cliniques adaptés au type histologique (carcinosarcome) ou moléculaire (tumeur dMMR)
- › Pas d'indication de bevacizumab ni de thérapie anti HER2 en dehors d'un essai thérapeutique

Niveau 1, grade A

Niveau 2, grade B

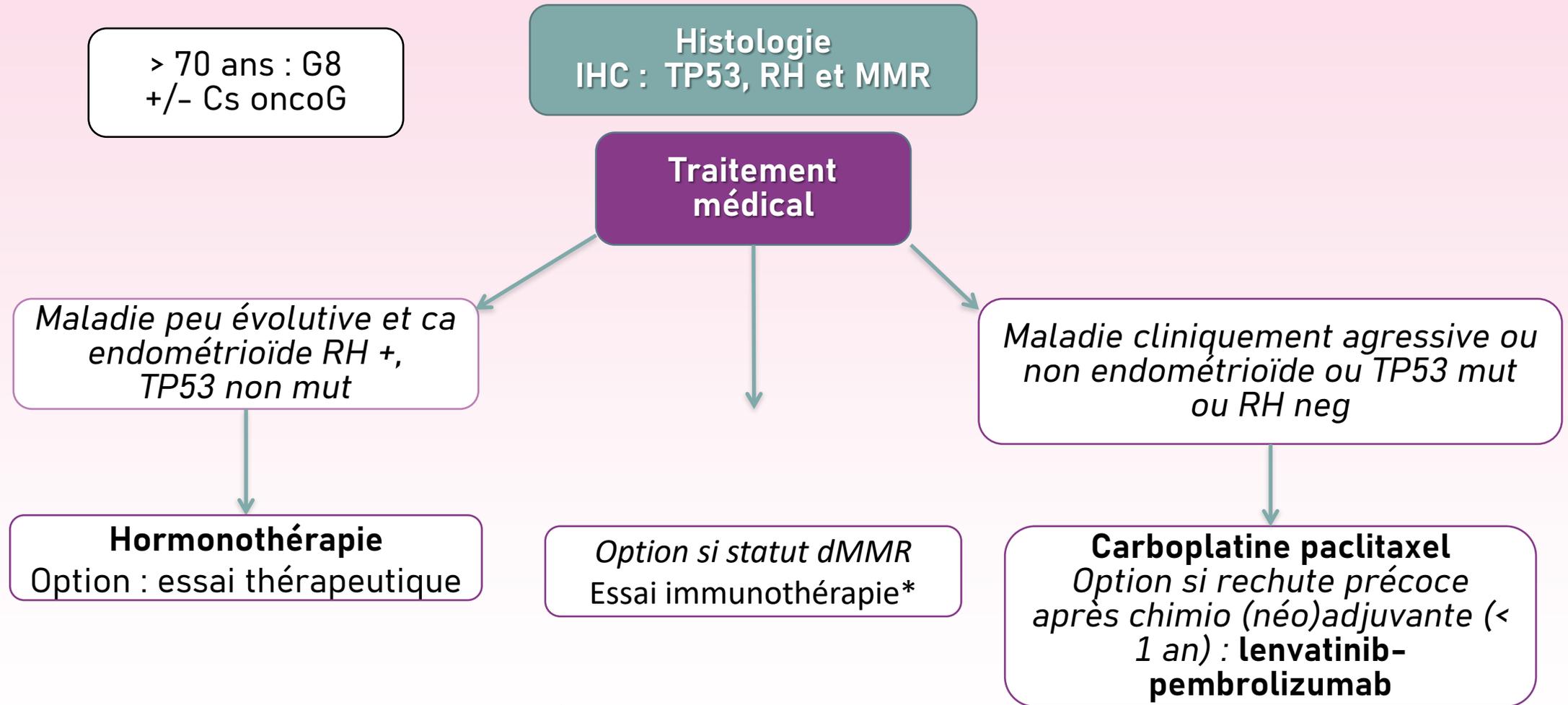
Accord d'expert

(1) Miller DS J Clin Oncol 2020

3. Quelles classes thérapeutiques d'hormonothérapie peut-on utiliser?

- › Pas de standard validé **Niveau 4, grade C**
- › 1. Meilleur niveau de preuve avec une hormonothérapie par **progestatifs** (acétate de mégestrol 160 mg par jour)
- › 2. Options : inhibiteurs de l'aromatase, tamoxifène 20 mg par jour
- › 3. Si femme non ménopausée : agoniste LHRH + IA **Avis d'expert**
- › Le type de RH (RE et/ou RP) n'est pas un critère de choix pour définir le traitement par progestatifs ou tamoxifène
- › Le choix de l'HT sera guidé sur le profil patiente (co-morbidités)

Arbre décisionnel 1^{ère} ligne cancer de l'endomètre métastatique ou en rechute



* Etude Domenica ouvert en France : comparant immunothérapie vs carboplatine paclitaxel (avec cross-over possible)

› Traitements systémiques et hormonothérapie de deuxième ligne

1. Indications à une hormonothérapie de 2^{ème} ligne
2. Chimiothérapie et lenvatinib pembrolizumab
3. Modalités pratiques d'utilisation de la combinaison lenvatinib pembrolizumab

1- Indications à une hormonothérapie de 2^{ème} ligne

Niveau 4, grade C

- › **En cas de progression après une 1^{ère} ligne d'HT, une 2nd ligne peut être proposée chez des patientes ayant eu un bénéfice en première ligne (réponse objective ou stabilité tumorale prolongées)**

2- Chimiothérapie et lenvatinib-pembrolizumab en 2^{ème} ligne

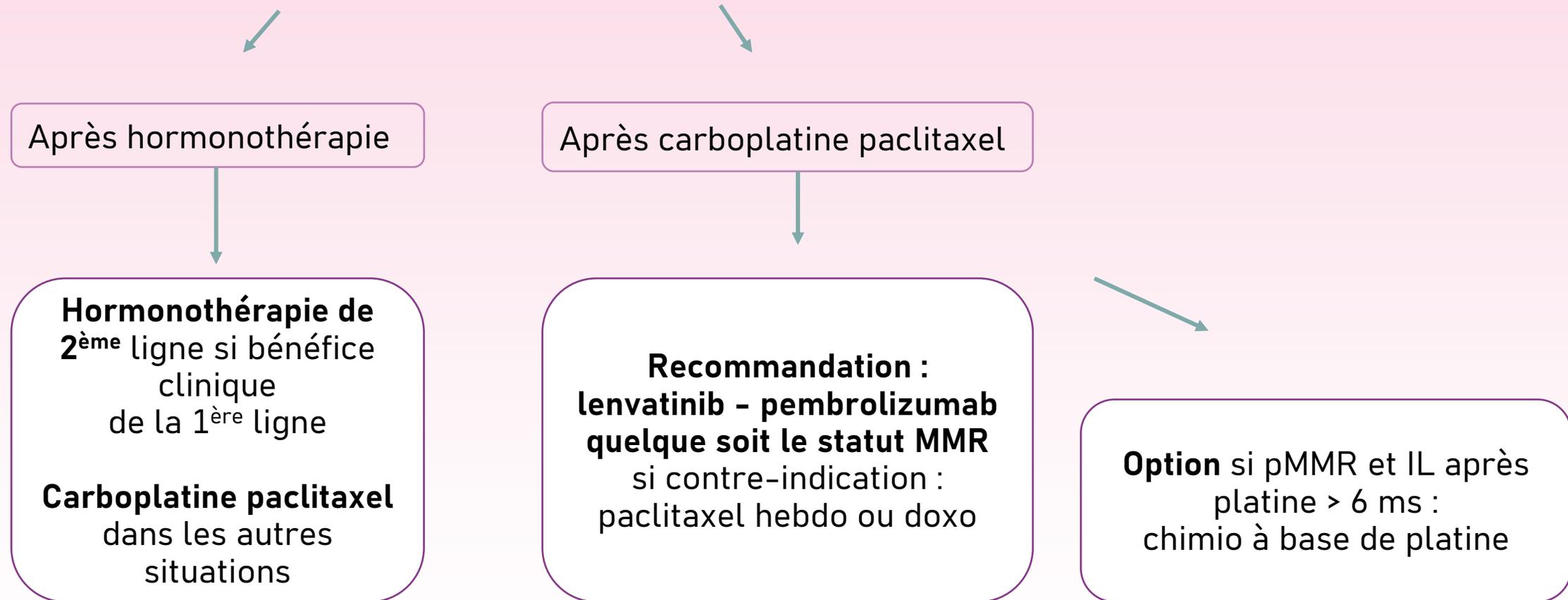
- › **Choix de traitement** basé sur le statut MMR, les toxicités résiduelles, l'état général, les comorbidités et les traitements déjà reçus
- › **La combinaison lenvatinib – pembrolizumab** est la plus efficace, à proposer en première intention quel que soit le statut MMR et le type histologique
 - › Disponible via une procédure d'accès précoce
 - › Les carcinosarcomes n'étaient pas inclus dans l'étude MK775. Bien que des données rétrospectives suggèrent une efficacité de la combinaison dans cette indication (1), préférable de privilégier l'inclusion dans un essai
- › **Si intervalle libre long** (≥ 6 mois) et la tumeur pMMR, la réintroduction d'un platine est une option à discuter
- › **En 3^{ème} ligne** ou en cas de contre indication à la combinaison lenvatinib pembrolizumab chez les patientes présentant un intervalle de rechute court une mono-chimiothérapie peut être utilisée :
 - › doxorubicine (60 mg/m² J₁=J₂₁) ou
 - › paclitaxel hebdomadaire (80 mg/m² J₁J₈J₁₅, J₁=J₂₈)

Niveau 1 , grade A

Niveau 2 , grade B

(1) How JA *et al.* Gynecol Oncol 2021 Jul;162(1):24-31

2^{ème} ligne : arbre décisionnel



Lenvatinib pembrolizumab : modalités pratiques d'utilisation (1)

Bilan clinique et biologique pré-thérapeutique systématique

- › Clinique : contrôle de la **pression artérielle** +++, absence d'ATCD de maladie auto-immune, **bilan cardiaque** (au minimum ECG et si ATCD C/V consultation cardio avec FEVG).
(Nb : le scanner thoracique réalisé dans le cadre du bilan d'extension permettra d'évaluer l'état du parenchyme pulmonaire)
- › Biologie
 - › NFS, coagulation, fonction rénale, ionogramme avec glycémie, calcémie et albuminémie, bilan hépatique, bilan thyroïdien (TSH et T4L), protéinurie (bandelette urinaire ou rapport protéinurie/créatininurie), troponine, sérologie de dépistage (HIV, hépatite, CMV)
 - › Optionnel : CPK, lipase, BNP, cortisolémie

Lenvatinib pembrolizumab : modalités pratiques d'utilisation (2)

Surveillance en cours de traitement

- › **Surveillance de la tolérance clinique**
 - › **Très rapprochée les 3 premiers mois** (idéalement à J₁₀ de l'initiation du traitement)
 - › Puis toutes les 3 semaines (à chaque injection de pembrolizumab)
 - › Focus sur les symptômes cutanés, digestifs, pulmonaires et l'apparition de tout nouveau symptôme général (ex : fatigue profonde, faisant craindre une dysrégulation métabolique ou immunitaire)
- › **Auto-surveillance de la pression artérielle** +++ quotidienne au début puis hebdomadaire si stable
- › **Biologique** : avant les injections de pembrolizumab
 - › NFS, coagulation, fonction rénale, ionogramme avec glycémie, calcémie et albuminémie, bilan hépatique
 - › Protéinurie (bandelette urinaire ou rapport protéinurie/créatininurie)
 - › Troponine (les 3 premiers mois)
 - › Bilan thyroïdien (TSH et T4L) tous les 2 cycles de pembrolizumab

Gestions des toxicités : principes généraux

- › **Arrêt des 2 molécules dès grade 2 (dès grade 1 si toxicité cardiaque)**
 - › Si l'arrêt du lenvatinib entraîne une résolution rapide (en 48 à 72h); réintroduire TKI à dose réduite une fois la résolution de la toxicité et poursuite du pembrolizumab à pleine dose
 - › En l'absence d'amélioration rapide: anti inflammatoire stéroïdien (AIS) 1 mg/kg per os et explorations fonction de l'organe en cause (coloscopie, LBA...)
- › **Si toxicité grade 3/4**
 - › Hospitalisation, AIS 1 mg/kg IV même si doute imputabilité du TKI + avis spécialiste d'organe concerné (coloscopie ++)
 - › Si toxicité non résolutive (notamment digestive) en 4 jours anti-TNF-alfa (infliximab) 5 mg/kg IV à renouveler 15j après si besoin
- › **Avis RCP toxicités immunothérapie**
- › **Si traitement par corticoïdes : prévoir une décroissance lente sur 1 mois des corticoïdes**

1. Prise en charge des maladies oligo-métastatiques

Maladie oligo-métastatique : chirurgie, radiothérapie et radiologie interventionnelle (radiofréquence, cryothérapie...)

Niveau 3, grade C

- › Maladie métastatique d'emblée
 - › Pas de place des traitements focalisés en première intention
- › Rechute – à discuter au cas par cas en RCP spécialisée
 - › Si destruction / exérèse complète possible
 - › A distance du traitement initial
 - › Intérêt du PET-scan pour le bilan d'extension
- › Maladie d'évolution lente

CANCER DE L'ENDOMETRE M+ (1)

> 70 ans : G8
+/- Cs oncogériatrie

Histologie
IHC : TP53, RH et MMR

Traitement médical

Traitements locaux des oligoM (3)

1^{ère} LIGNE

M peu évolutive et RH +
Hormonothérapie (2)

M évolutive ou RH neg
carboplatine - paclitaxel ou OPTION
lenvatinib/pembrolizumab si rechute
précoce après CT néo/adj

OPTION si dMMR :
Étude Domenica
(immunothérapie) vs
carboplatine paclitaxel

2-3^{ème} LIGNE

Hormonothérapie de 2^{ème} ligne
Si bénéfice clinique
de la 1^{ère} ligne

Recommandation après
carboplatine paclitaxel :
lenvatinib pembrolizumab
Si contre-indication :
paclitaxel hebdo ou
doxorubicine

Traitements locaux des oligoM (3)

OPTION si pMMR :
CT à base de platine si IL > 6 ms

(1) M : métastases, (2) Hormonothérapie de référence: Progestatifs, (3) chirurgie ou traitement ablatif