UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2019 2019 TOU3 1562

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Alix DELRIEU

le 23 septembre 2019

VALEUR PRONOSTIQUE DE LA SIGNATURE MOLECULAIRE CINSARC DANS LES CARCINOMES DE L'ENDOMETRE DE STADE PRECOCE

Analyse rétrospective de la corrélation entre la signature moléculaire CINSARC et la survenue d'une récidive chez 32 patientes atteintes d'un carcinome de l'endomètre de stade précoce

Directrice de thèse : Dr Eliane MERY

JURY

Madame le Professeur Monique COURTADE SAIDI	Présidente
Madame le Professeur Janick SELVES	Assesseur
Madame le Docteur Elodie CHANTALAT	Assesseur
Madame le Docteur Eliane MERY	Assesseur
Madame le Docteur Laurence GLADIEFF	Suppléant
Madame le Docteur Sophie LE GUELLEC	Membre invité
Monsieur le Docteur Frédéric CHIBON	Membre invité

UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTÉ DE MÉDECINE PURPAN

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2019 2019 TOU3 1562

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Alix DELRIEU

le 23 septembre 2019

VALEUR PRONOSTIQUE DE LA SIGNATURE MOLECULAIRE CINSARC DANS LES CARCINOMES DE L'ENDOMETRE DE STADE PRECOCE

Analyse rétrospective de la corrélation entre la signature moléculaire CINSARC et la survenue d'une récidive chez 32 patientes atteintes d'un carcinome de l'endomètre de stade précoce

Directrice de thèse : Dr Eliane MERY

JURY

Madame le Professeur Monique COURTADE SAIDI	Présidente
Madame le Professeur Janick SELVES	Assesseur
Madame le Docteur Elodie CHANTALAT	Assesseur
Madame le Docteur Eliane MERY	Assesseur
Madame le Docteur Laurence GLADIEFF	Suppléant
Madame le Docteur Sophie LE GUELLEC	Membre invité
Monsieur le Docteur Frédéric CHIBON	Membre invité

TABLEAU du PERSONNEL HU

des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier Toulouse III

au 1er septembre 2018

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ALBAREDE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean
Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. LARENG Louis
Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. PAGES B.
Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis
Professeur ALBAREDE Jean-Louis
Professeur ARBUS Louis
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur BOCCALON Henri
Professeur BONEU Bernard
Professeur CARATERO Claude
Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CHAP Hugues
Professeur CONTÉ Jean
Professeur COSTAGLIOLA Michel
Professeur DABERNAT Henri
Professeur FRAYSSE Bernard
Professeur DELISLE Marie-Bernadette
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
Professeur JOFFRE Francis
Professeur LARENG Louis
Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur LARENG Louis
Professeur LAURENT Guy
Professeur LAZORTHES Yves
Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur MANELFE Claude
Professeur MASSIP Patrice
Professeur MAZIERES Bernard
Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur MURAT
Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur SALVAYRE Robert
Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur SIMON Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE **Doyen : D. CARRIE**

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVIALLE Paul (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophtalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAVAUD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépato-Gastro-Entérologie
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian	Hématologie
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépato-Gastro-Entérologie

P.U. - P.H.
2ème classe

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVIALLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. BUREAU Christophe	Hépato-Gastro-Entéro
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme RUYSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

P.U. Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre
M. OUSTRIC Stéphane

Professeur Associé Médecine générale

M. ABITTEBOUL Yves
M. POUTRAIN Jean-Christophe

Professeur Associé en Neurologie

Mme PAVY-LE TRAON Anne

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex **Doyen : E. SERRANO**

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépato-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophtalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick	Nutrition
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

P.U. - P.H.
2ème classe

M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

P.U. Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

Professeur Associé de Médecine Générale

M. BOYER Pierre

M. STILLMUNKES André

Professeur Associé en Pédiatrie

Mme CLAUDET Isabelle

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN
37, allées Jules Guesde – 31000 Toulouse

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL
133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

M.C.U. - P.H.

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophtalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDI Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.U. - P.H

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
Mme ESCOURROU Brigitte

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr BIREBENT Jordan
Dr BOURGEOIS Odile
Dr CHICOULAA Bruno
Dr FREYENS Anne
Dr IRI-DELAHAYE Motoko
Dr LATROUS Leila

DECEMBRE 2018

Remerciements

Madame le Professeur Monique Courtade Saidi

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Anatomie et Cytologie pathologiques

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury.

Nous vous remercions de votre présence et de l'intérêt que vous portez à ce travail. Nous vous remercions également pour votre investissement dans la formation des étudiants, depuis les cours d'histologie en P1 jusqu'à l'encadrement des internes.

Veuillez trouver ici le témoignage de notre respect et de notre profonde reconnaissance.

Madame le Professeur Janick Selves

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Anatomie et Cytologie pathologiques

Vous nous faites l'honneur de siéger à ce jury et de juger ce travail.

Nous vous remercions de la qualité des enseignements que vous avez su partager avec nous ainsi que de votre investissement dans la formation des internes et l'encadrement des projets de recherche.

Madame le Docteur Elodie Chantalat

Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier

Chirurgie gynécologique

Vous nous faites l'honneur d'apporter votre expérience à la critique de ce travail en siégeant dans ce jury de thèse. Je vous prie de bien vouloir accepter ma respectueuse considération.

Madame le Docteur Eliane Mery

Praticien spécialiste des Centres de Lutte contre le Cancer

Anatomie et Cytologie pathologiques

Je te remercie de m'avoir fait confiance pour la réalisation de cette thèse. Merci d'avoir toujours été disponible, depuis Toulouse ou Pékin. De façon plus générale, je te remercie pour la bienveillance dont tu fais preuve dans l'accompagnement et la formation des internes.

Madame le Docteur Laurence Gladieff

Praticien spécialiste des Centres de Lutte contre le Cancer

Oncologie médicale

Vous nous faites l'honneur de siéger à ce jury. Nous vous remercions pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail, et pour l'expertise reconnue que vous apportez à ce jury.

Madame le Docteur Sophie Le Guellec

Praticien spécialiste des Centres de Lutte contre le Cancer

Anatomie et Cytologie pathologiques

Nous te remercions d'avoir accepté de siéger à ce jury de thèse et de juger ce travail. Merci pour l'aide précieuse que tu nous as apporté dans la réalisation de ce travail, avec toute la disponibilité et la bienveillance que nous te connaissons.

Monsieur le Docteur Frédéric Chibon

Directeur de recherche,

INSERM IUCT-Oncopole

Je vous prie d'accepter de recevoir mes sincères remerciements pour avoir accepté de juger ce travail. Merci d'avoir accompagné sa réalisation par vos précieux conseils. Veuillez croire en l'expression de ma respectueuse considération.

A toutes les personnes qui ont contribué à ce travail :

Sylvie et Romain, pour la réalisation des lames blanches,

Laurence et Loubna, pour l'extraction,

Nathalie et Carine, pour la manip NanoString, merci pour votre disponibilité et votre expertise,

Tom, pour l'analyse bio-informatique ; un très grand merci pour ta disponibilité et ta patience face à mes questions de néophyte,

Léonor Chaltiel et Thomas Filleron pour l'analyse biostatistique, merci pour votre disponibilité.

A Philippe,
A ton humour, ta gentillesse, ton sens de l'écoute, entre autres qualités que ces quelques lignes ne suffiraient pas à résumer. Merci de ton soutien sans faille. Je t'aime.

A mes parents,
Merci de m'avoir toujours soutenue durant ces longues années de médecine, à supporter mon rythme souvent imposé par les révisions. Je n'aurais pas pu arriver là sans vous. Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi.

A ma sœur Christine,
Tu as toujours été là pour me réconforter, que ce soit quand je faisais tomber un verre au milieu de la cantine au primaire jusqu'aux repas que je venais manger chez toi après les cours de prépa en P1. Merci d'avoir toujours su me remonter le moral et me faire rire. Je vous souhaite à Paul (thank you for the marshmallows, very helpful in the end !), Lori (la plus belle tout simplement) et toi le meilleur pour votre vie future.

Annie-Jeanne, c'est toujours très enrichissant de discuter plantes avec toi !

Domi, tes connaissances des Pyrénées nous épatent, et c'est toujours un plaisir de partir en randonnée avec toi.

Marie-José et Philippe, merci de m'avoir si bien accueillie dans votre famille. Merci de votre soutien, et de l'expérience que vous me transmettez, que ce soit en médecine ou dans la vie en général.

Les Cabiran et apparentés : mamie Simone, les Montheau, les Gros, les Dochez, les Cabiran : je suis très heureuse de vous avoir comme famille, merci pour tout ce que vous m'avez apporté.

Les cousins : Cécile, Frédéric, Manu, Camille, Claire, Florent, Louis, Théo, Garance, et les pièces rapportées Paul, Meriem, Cyril, Yutaka ; depuis les repas de Noël à Bréchan, jusqu'aux vacances à Seignosse, en passant par le tour de France et sa caravane, je vous remercie pour tous ces bons moments passés avec vous. C'est toujours un très grand plaisir de vous voir.

Valérie, P-E, Margot, Karine, Fred, Julie : merci de m'avoir accueillie dans la famille Amiel avec tant de gentillesse et de bienveillance. Je vous souhaite le meilleur.

A Emma, malgré la distance je suis heureuse que nous ayons pu garder contact. Je suis heureuse d'avoir rencontré si tôt dans ma vie une si belle personne.

A Maya, une personne en or ! J'ai hâte que tu viennes faire un inter-CHU à Toulouse ! ;)

Aux anciens co-externes : Mona, Héléna, Cyril, Pauline ; je garde un très bon souvenir de ces années à vos côtés !! Je vous souhaite le meilleur.

A mes actuels et anciens co-internes ; vous êtes pour moi plus que des collègues, et je m'estime très chanceuse d'avoir croisé votre route.
Cécile et Claire, mes supers co-internes de promo ; Cécile, tes analyses toujours très justes et sans filtre sont sans-pareil ! Tu vas beaucoup nous manquer, et que tu le veuilles ou non, tu es une machine en macro ! Claire, toujours à 200 à l'heure, ton énergie m'impressionne ! Je suis heureuse de continuer avec toi pour l'assistanat ! (et merci pour les petits pots)

Charlotte S., *Quentin* et *Sébastien* (la promo modèle, trop de style et de talent), *Lisa* (je t'assure que je suis sincère quand je rigole à tes blagues !), *Justine* (et ton rire communicatif !), *Gabrielle*

(toujours engagée, contente de te voir revenir parmi nous à la fin du semestre), *Margot* (t'es trop cool mdrrr lool), *Anna* (heureusement que tu es là pour prendre l'organisation en main), *Guillaume* (plus rien ne m'étonne de ta part), *Pauline* (la gentillesse incarnée), *Anne-Cécile* (la reine des bons plans), *Mathilde* (rdv à la prochaine soirée tricot), *Marine* et *Vincent* (deux très bonnes recrues, c'est un grand plaisir d'avoir été votre co-interne), et tous les inter-CHU et hors-filières qui sont passés dans le labo, *Charlotte C.* (je ne pensais pas voir quelqu'un choquer Guillaume un jour, merci), *Elise*, *Marion*, *Céline*, *Marion*, *Sarah*, *Timila*, *Guillaume*, *Shatha*, et tous les autres, c'est un plaisir d'avoir travaillé avec vous

Aux anciens co-internes devenus chefs : *Romain*, *Maxime*, *Claire*, *Camille*, *Aurore*, *Julie*, *Sarah*, *Gwendoline*, *Laure*, *Anne-Charlotte*, *Charlotte D.*

Et enfin à toutes les équipes des labos qui m'ont accueillie, de Rodez à Montauban en passant par l'IUC ; merci pour tout ce que vous m'avez apporté, grâce à vous j'ai beaucoup apprécié ces cinq années d'internat : l'équipe médicale, technique, secrétaire, de biologie moléculaire, sans oublier bien sûr l'équipe de la colline !

Liste des abréviations

ADN : acide désoxyribonucléique = DNA : « desoxyribonucleic acid »

AFA : Alcool Formol Acide acétique

ARN : acide ribonucléique = RNA : « ribonucleic acid »

ARNm : ARN messagers

CCD : « Charge Coupled Device », dispositif à transfert de charges

CGH : « Comparative Genomic Hybridization », hybridation génomique comparative

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CINSARC : « Complexity INdex in SARComas »

DPI : Dossier Patient Informatisé

DV : « Distribution Value », valeur de distribution

EEC : « Endometrioid Endometrial Carcinoma », carcinome endométrial endométrioïde

ESGO : « European Society of Gynaecological Oncology », société européenne d'oncologie gynécologique

ESMO : « European Society for Medical Oncology », société européenne d'oncologie médicale

ESTRO : « European Society for Radiotherapy and Oncology », société européenne de radiothérapie et d'oncologie

FDR : Facteur De Risque

FFPE : « Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded », fixé en formol et inclus en paraffine

FIGO : Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

FNCLCC : Fédération Française des Centres de Lutte Contre le Cancer

HE : Hémalun Eosine

HNPCC : « Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer », cancer colorectal héréditaire non polyposique

HPV : « Human Papillomavirus », papillomavirus humain

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique

INCa : Institut National du Cancer

LOOCV : « Leave-One-Out Cross Validation »

MMR : « MisMatch Repair », réparation des mésappariements ; pMMR : « MMR proficient », MMR compétent ; dMMR : « MMR deficient », MMR déficient

MSI : « microsatellite instability », instabilité microsatellitaire

MSS : « microsatellite stability », stabilité microsatellitaire

NCCN : « National Comprehensive Cancer Network », réseau national global du cancer

RE : Récepteur aux Œstrogènes

RH : Récepteurs Hormonaux

RIN : « RNA Integrity Number », valeur d'intégrité de l'ARN

RR : Risque Relatif

RSS : « Risk Stratification System », système de stratification de risque

SCNA : « Somatic Copy Number Alterations », altérations du nombre de copies somatiques

TCGA : « The Cancer Genome Atlas », atlas du génome du cancer

TILs : « Tumour-Infiltrating Lymphocytes », lymphocytes infiltrant la tumeur

VPN : Valeur Prédictive Négative

VPP : Valeur Prédictive Positive

WT : « Wild Type », sauvage

Table des matières

1. Introduction 4
1.1. Carcinome de l'endomètre, généralités 4
1.1.1. Epidémiologie 4
1.1.2. Facteurs de risque 4
1.1.3. Prévention 6
1.1.4. Dépistage 6
1.1.5. Diagnostic 6
1.1.5.1. Interrogatoire 6
1.1.5.2. De l'examen clinique à la biopsie 6
1.1.5.3. Diagnostic histologique 7
1.1.5.3.1. Carcinome endométrioïde 7
1.1.5.3.2. Carcinome séreux 11
1.1.5.3.3. Carcinome à cellules claires 14
1.1.5.3.4. Carcinome mucineux 15
1.1.5.3.5. Carcinome mixte 16
1.1.5.3.6. Carcinome indifférencié/dédifférencié 16
1.1.5.4. Difficultés diagnostiques et apport de l'immunohistochimie 17
1.1.5.4.1. P53 17
1.1.5.4.2. P16 18
1.1.5.4.3. Récepteurs hormonaux 18
1.1.5.4.4. Vimentine 18
1.1.5.4.5. Synthèse des marqueurs immunohistochimiques 18
1.1.5.5. Diagnostics différentiels 19
1.1.5.6. Evaluation du risque pré-opératoire 19
1.1.5.7. Bilan d'extension et bilan d'opérabilité 21
1.1.6. Prise en charge 21
1.1.6.1. Chirurgie 21
1.1.6.1.1. Principes généraux 21
1.1.6.1.2. Lymphadénectomie 22
1.1.6.1.3. Place du ganglion sentinelle 23
1.1.6.1.4. Recommandations européennes de prise en charge chirurgicale 24
1.1.6.2. Examen anatomopathologique de la pièce opératoire 25
1.1.6.2.1. Etude macroscopique 25

1.1.6.2.2. Compte-rendu standardisé 26
1.1.6.3. Evaluation du risque post-opératoire 28
1.1.6.4. Traitement adjuvant pour les carcinomes endométriaux de stade précoce .29
1.1.6.4.1. Carcinome endométrioïde 29
1.1.6.4.2. Carcinome séreux et carcinome à cellules claires 31
1.1.6.5. Prise en charge des carcinomes de stade avancé (III-IV) 31
1.1.6.6. Surveillance 31
1.1.7. Pronostic 32
1.2. Evaluation du potentiel de métastase et de récidive 32
1.2.1. Classification histologique 32
1.2.2. Scores anatomo-cliniques 33
1.2.2.1. Risque pré-opératoire 33
1.2.2.2. Risque post-opératoire 34
1.2.3. Classifications moléculaires 36
1.2.3.1. Données du TCGA 36
1.2.3.2. Altérations génomiques d'intérêt dans le carcinome endométrial 40
1.2.3.2.1. POLE 40
1.2.3.2.2. Déficience du système MMR 40
1.2.3.2.3. Altération du nombre de copies somatiques (SCNAs) 40
1.2.3.3. Classifications moléculaires basées sur les données du TCGA 40
1.2.3.4. Impact thérapeutique des classifications moléculaires 42
1.2.3.4.1. Sur le geste chirurgical 42
1.2.3.4.2. Sur le traitement adjuvant 43
1.3. Signature moléculaire CINSARC 43
2. Travaux personnels 45
2.1. Objectifs 45
2.2. Matériel et méthode 45
2.2.1. Sélection des cas 45
2.2.1.1. Patientes 45
2.2.1.2. Recueil des données cliniques et anatomopathologiques 46
2.2.1.3. Obtention et conservation du tissu tumoral 46
2.2.2. Extraction de l'ARN 46
2.2.2.1. Réalisation de lames blanches et extraction 46
2.2.2.2. Dosage et conservation des ARN 47

2.2.2.3. Evaluation de la dégradation des ARN et adaptation de la quantité des échantillons 47
2.2.3. NanoString 48
2.2.3.1. Hybridation 48
2.2.3.2. Purification et immobilisation 49
2.2.3.3. Quantification 51
2.2.3.4. Analyse statistique 51
2.3. Résultats 52
2.3.1. Caractéristiques de la population 52
2.3.2. Evaluation de la qualité des échantillons et de la technique 53
2.3.3. Résultats CINSARC 54
2.3.3.1. Analyse statistique avec la cohorte des sarcomes comme référence 54
2.3.3.2. Validation LOOCV 58
2.3.3.3. Validation LOOCV dans le sous-groupe des carcinomes endométrioïdes 60
2.3.4. Performances pronostiques 62
2.3.5. Analyse individuelle de l'expression des gènes de la signature CINSARC 63
3. Discussion 69
4. Conclusion 74

1. Introduction

1.1. Carcinome de l'endomètre, généralités

1.1.1. Epidémiologie

Bien que son incidence varie à travers le monde, le cancer de l'endomètre est le cancer gynécologique le plus fréquent dans les pays développés, où il est le quatrième cancer par ordre de fréquence chez les femmes (après les cancers du sein, bronchique et colorectal) (1). Son incidence est en augmentation (2). Le nombre de nouveaux cas en Europe était de près de 100 000 en 2012, avec une incidence standardisée pour l'âge de 13,6 pour 100 000 femmes (3).

Plus de 90% des cas surviennent chez des femmes de plus de 50 ans, avec un âge moyen au diagnostic de 63 ans. Cependant, 4% des femmes ayant un cancer de l'endomètre ont moins de 40 ans (4), et ces patientes peuvent avoir le désir de préserver leur fertilité.

La majorité des cancers de l'endomètre sont diagnostiqués à un stade précoce (80% de stade I), avec un taux de survie à 5 ans de plus de 95%. Cependant, la survie à 5 ans diminue significativement en cas de métastase ganglionnaire ou à distance (68% et 17% respectivement) (5).

On définit historiquement deux grands types de carcinomes de l'endomètre, associés à des facteurs de risque et des voies de carcinogenèse distincts (6) :

- Le type I correspond au carcinome endométrioïde de bas grade, il représente la majorité des cas (80-90%) et serait associé à un bon pronostic. Il est lié à une exposition aux œstrogènes non contrebalancée par la progestérone. D'un point de vue moléculaire, il est préférentiellement associé à des altérations génétiques de *PTEN*, *KRAS*, *CTNNB1*, *PIK3CA* et à une hyper méthylation du promoteur de *MLH1*.

- Le type II regroupe le carcinome séreux, le carcinome à cellules claires, le carcinome indifférencié et le carcinosarcome. Il n'est pas associé à l'exposition aux œstrogènes. Il est caractérisé par des mutations de *TP53*. Il serait associé à un risque plus élevé de métastases et un pronostic plus sombre.

Cependant, cette distinction en type I et type II n'est pas utilisée en pratique clinique car sa valeur pronostique est limitée : en effet, 20% des carcinomes endométrioïdes vont être associés à une récidive alors que 50% des carcinomes non endométrioïdes ne rechutent pas (6). De plus, 15 à 20% des carcinomes endométrioïdes sont de haut grade, et ne rentrent pas dans cette classification binaire (7,8).

1.1.2. Facteurs de risque

Les facteurs de risque du cancer de l'endomètre sont pour la plupart liés à un excès d'œstrogènes. Ils sont représentés par :

- le surpoids et l'obésité (risque relatif de 1,32 en cas de surpoids (IC95% [1,16-1,50], p<0,0001) et de 2,54 en cas d'obésité (IC95% [2,11-3,06], p<0,00001) (9)

- le syndrome métabolique : selon une méta-analyse récente regroupant six études et 3132 cas de cancers de l'endomètre, le risque relatif de développer un cancer de l'endomètre en cas de syndrome métabolique est de 1,89 (IC95% [1,34-2,67], p<0,001)(10)

- la nulliparité (11) et l'infertilité (12)

- un traitement hormono-substitutif par œstrogènes seuls : il augmente le risque de cancer de l'endomètre de 10 à 30 fois si le traitement est administré pendant plus de 5 ans (13)

- les tumeurs produisant des œstrogènes

- une puberté précoce/ménopause tardive : le risque relatif de cancer de l'endomètre est de 2,4 en cas de puberté avant 12 ans versus puberté après 15 ans (14). Il est de 1,8 en cas de ménopause après 55 ans versus ménopause avant 50 ans (15)

- la prise de Tamoxifène. Ce risque dépend du statut ménopausique : il n'est pas augmenté chez les femmes non ménopausées, alors qu'il est augmenté chez les patientes ménopausées avec un risque relatif de 5,33 (IC95% [2,47-13,17]) (16). Ce risque est dose et temps-dépendant

- syndromes de prédisposition héréditaire au cancer de l'endomètre, qui seraient responsables de 3 à 5% des cancers endométriaux (17). La cause la plus fréquente de formes familiales de cancer de l'endomètre est représentée par le syndrome de Lynch ou HNPCC (« Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer »). Il est lié à une mutation constitutionnelle d'un des gènes du système MisMatch Repair (MMR) (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* et *PMS2*), qui est transmise selon un mode autosomique dominant. Ces gènes sont impliqués dans la réparation des mésappariements de l'ADN. La prévalence du syndrome de Lynch parmi les cancers de l'endomètre n'est pas connue avec précision mais elle est de l'ordre de 0,5 à 4,6% (18). Le risque de développer un cancer de l'endomètre pour une patiente atteinte du syndrome de Lynch est multiplié par 39 par rapport à la population générale (19). Le cancer de l'endomètre est souvent qualifié de « sentinelle » car il s'agit du premier cancer à apparaître dans plus de 50% des cas (20,21). Les cancers de l'endomètre liés au syndrome de Lynch sont majoritairement des carcinomes endométrioïdes, comme dans les cancers de l'endomètre sporadiques (20). Les facteurs de risque liés à l'hyperœstrogénie semblent moins souvent retrouvés. Ils atteignent plus fréquemment le segment inférieur du corps utérin (22). Il semble exister deux types de tumeurs endométriales dans le syndrome de Lynch : des tumeurs de faible grade et de faible stade chez des femmes âgées de 50 ans ou plus versus des tumeurs de grade 3 et de stade élevé chez des femmes plus jeunes, et avec un IMC (indice de masse corporelle) moins élevé que dans les cancers sporadiques (19). Le dépistage d'un syndrome de Lynch chez une patiente atteinte d'un cancer de l'endomètre est important pour une surveillance à long terme de la patiente afin de dépister les autres cancers du spectre, et pour la surveillance de ses apparentés.

Selon les recommandations de l'INCa 2009, le dépistage d'un syndrome de Lynch est indiqué en cas de découverte d'un cancer de l'endomètre chez une patiente dans les situations suivantes, qui pourront conduire à une consultation d'oncogénétique (23) : cancer de l'endomètre (ou de tout autre cancer du spectre HNPCC : colo-rectal, intestin grêle, urothélium, voies biliaires,

estomac, ovaire) diagnostiqué à un âge inférieur à 60 ans ou quelque soit l'âge au diagnostic chez un individu dont un apparenté au premier degré a été atteint d'un cancer du spectre.

1.1.3.Prévention

Elle concerne principalement les patientes atteintes du syndrome de Lynch : la chirurgie prophylactique supprime tout risque de cancer de l'endomètre (et de cancer de l'ovaire dont le risque est également augmenté en cas de syndrome de Lynch) (24). Elle consiste en une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale, idéalement réalisée par cœlioscopie. Elle doit être proposée à toute patiente mutée ou à risque élevé, une fois le projet parental accompli, en général autour de 40-45 ans, après réalisation des examens de dépistage. L'indication doit être validée par une réunion de concertation pluridisciplinaire impliquant en général gynécologues, onco-généticiens et l'équipe de psychiatrie. La patiente doit être informée de la ménopause induite. Un traitement hormonal substitutif peut néanmoins lui être proposé (25).

1.1.4.Dépistage

Pour les femmes qui n'ont pas de facteur de risque de cancer de l'endomètre et qui sont asymptomatiques, il n'y a pas d'indication de dépistage, ni de test de dépistage validé en routine (25). Le dépistage des patientes asymptomatiques est recommandé uniquement en cas de syndrome de Lynch (26,27) : il repose sur la réalisation annuelle d'un examen clinique, d'une échographie pelvienne, d'une hystéroscopie et d'une biopsie endométriale à partir de l'âge de 35 ans (25).

1.1.5.Diagnostic

1.1.5.1. Interrogatoire

L'interrogatoire va rechercher les symptômes habituellement observés, dont le plus fréquent est la survenue de métrorragies en post-ménopause. En cas de pathologie de stade avancé peuvent survenir une distension abdominale et des douleurs.

Il s'attachera également à rechercher les facteurs de risque précédemment décrits ainsi qu'une prédisposition héréditaire, et les antécédents et comorbidités qui devront être pris en compte pour la suite de la prise en charge.

1.1.5.2. De l'examen clinique à la biopsie

L'examen gynécologique et l'échographie pelvienne vont permettre de réaliser une première évaluation de l'extension de la maladie, avant la stadification anatomo-pathologique définitive sur pièce opératoire.

L'échographie pelvienne permet d'apprécier l'épaisseur de la muqueuse utérine, d'évaluer la taille tumorale, d'exclure une extension ovarienne ou une pathologie ovarienne associée et

d'évaluer l'invasion myométriale et cervicale (28,29). D'après une revue de 13 études menées chez des patientes ménopausées, si le seuil d'épaisseur de la muqueuse utérine est fixé à 5 mm l'échographie a une sensibilité de 90% et une spécificité de 54% pour le diagnostic de cancer de l'endomètre, alors qu'en cas de seuil fixé à 3 mm la sensibilité est de 98% mais la spécificité baisse à 35% (30).

Une biopsie est effectuée à la pipelle de Cornier, qui permet en général un diagnostic anatomopathologique (31). Cependant, elle n'est pas toujours réalisable notamment en post-ménopause en cas de sténose cervicale. Un curetage utérin après dilatation cervicale peut alors être recommandé, bien que cet examen nécessite une anesthésie et soit associé à des faux-négatifs (32,33). Une biopsie sous hystéroscopie reste le gold-standard pour le diagnostic de cancer de l'endomètre et a une plus grande sensibilité que le curetage (33,34).

Ainsi, en situation de saignement anormal, une échographie pelvienne est réalisée. Si elle montre un épaississement de l'endomètre une biopsie est effectuée. Sinon, une hystéroscopie est recommandée (35).

Il faut retenir qu'en cas de suspicion de cancer, particulièrement en cas de métrorragies post-ménopausiques et d'épaississement de la muqueuse utérine à l'échographie, un prélèvement (biopsie ou curetage) doit être réalisé avant hystérectomie, ceci afin d'éviter une prise en charge chirurgicale inadaptée en cas de cancer (hystérectomie subtotale, pas d'ovariectomie chez une patiente ménopausée, morcellement de l'utérus pendant la chirurgie avec risque de dissémination et gêne à l'évaluation de l'invasion du myomètre sur la pièce opératoire) (25).

1.1.5.3. Diagnostic histologique

Le prélèvement réalisé est ensuite examiné, après fixation et inclusion en paraffine. Le diagnostic sera confirmé après analyse de la pièce opératoire.

L'Organisation Mondiale de la Santé définit dans sa dernière classification en 2014 six histotypes de carcinomes de l'endomètre, le carcinome endométrioïde et le carcinome séreux étant les plus fréquents (36) :

- Carcinome endométrioïde
- Carcinome séreux
- Carcinome à cellules claires
- Carcinome mucineux
- Carcinome mixte
- Carcinome indifférencié/dédifférencié

1.1.5.3.1. Carcinome endométrioïde

D'un point de vue macroscopique, la tumeur peut apparaître sous forme de discrets nodules ou au contraire être plus diffuse et exophytique. La nécrose et l'hémorragie sont variables.

En microscopie, le carcinome endométrioïde présente une architecture glandulaire ou villoglandulaire dense, complexe et branchée. Les cellules carcinomateuses sont cylindriques et partagent une bordure apicale commune, ce qui donne aux lumières glandulaires un aspect lisse, bien limité. Le cytoplasme des cellules est éosinophile et granulaire. Les atypies

nucléaires sont habituellement faibles à modérées, avec un nucléole discret, à l'exception des carcinomes peu différenciés. L'index mitotique est très variable.

Les lésions précancéreuses du carcinome endométrioïde correspondent à l'hyperplasie sans atypie et l'hyperplasie atypique/néoplasie endométrioïde intra-épithéliale ; la progression vers un carcinome endométrioïde survient chez 1 à 3% des patientes présentant une hyperplasie sans atypie et chez 25% à 30% des patientes avec hyperplasie atypique/néoplasie endométrioïde intra-épithéliale.

La différence entre un carcinome endométrioïde bien différencié et une hyperplasie atypique/néoplasie endométrioïde intra-épithéliale se fait sur la présence d'une infiltration du chorion, définie par la disparition de chorion interposé (glandes confluentes ou architecture cribriforme), la présence d'un stroma modifié (réaction desmoplasique) ou une architecture papillaire.

Il peut parfois être difficile de faire la différence entre une hyperplasie atypique/néoplasie endométrioïde intra-épithéliale et des lésions bénignes que sont l'hyperplasie non atypique, la rupture/séparation glandulaire et stromale (« glandular and stromal breakdown »), le regroupement/encombrement glandulaire focal et la métaplasie épithéliale (changements hyper sécrétoires). En immunohistochimie, la perte d'expression de PTEN, le plus souvent par mutation, et la perte d'expression de PAX-2 par down-régulation/régulation négative (37–39) sont les seuls marqueurs immunohistochimiques qui ont été suffisamment étudiés et qui peuvent être utilisés sur un matériel de curetage (25). La perte d'expression de PTEN ou de PAX-2 survient respectivement dans 40 à 50% et 70% des hyperplasies atypiques/néoplasies endométrioïdes intra-épithéliales. La perte associée de PTEN et de PAX-2 survient dans près de 30% des hyperplasies atypiques/néoplasies endométrioïdes intra-épithéliales (40–42).

Les carcinomes endométrioïdes sont gradés selon la classification de FIGO (43) en fonction de leur architecture et des atypies cyto-nucléaires.

Grade	**Architecture solide non épidermoïde**
1	<5%
2	6 à 50%
3	>50%

Atypies cyto-nucléaires marquées de plus de 50% de la tumeur : le grade est majoré d'un point

Tableau 1 : Grade FIGO des carcinomes endométrioïdes

Entre 10 et 25% des carcinomes endométrioïdes présentent des foyers de différenciation malpighienne avec formation de kératine, ponts intercellulaires, massifs de cellules polygonales au cytoplasme abondant éosinophile aux limites nettes. La différenciation malpighienne ne rentre pas en compte dans l'évaluation du contingent solide pour le grading.

Moins de 2% des carcinomes endométrioïdes sont composés de cellules sécrétoires, qui peuvent poser le problème du diagnostic différentiel avec un carcinome à cellules claires. Cependant, ces carcinomes endométrioïdes de variant sécrétoire présentent peu d'atypies cyto-nucléaires.

D'autres variants rares existent, comme le type villoglandulaire, le carcinome sertoliforme et le variant microglandulaire.

L'immunohistochimie peut être utile pour différencier une origine endométriale d'une origine endocervicale : le carcinome endométrioïde est positif pour les récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone et négatif avec la P16 (marquage hétérogène, « patchy »), alors qu'un adénocarcinome d'origine cervicale sera négatif avec les récepteurs hormonaux et sera P16 positif. Cependant, 15 à 50% des carcinomes endométrioïdes de haut grade peuvent perdre l'expression du récepteur aux œstrogènes (44).

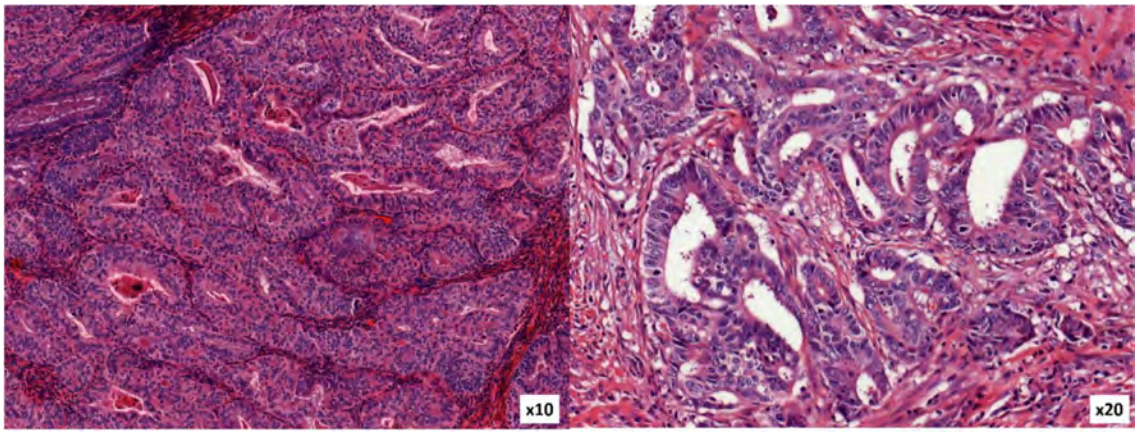


Figure 1 : Carcinome endométrioïde de grade 1 de la FIGO : architecture glandulaire composée de glandes irrégulières accolées. Cellules cylindriques avec bordure apicale commune ; cytoplasme éosinophile et atypies cytonucléaires modérées.

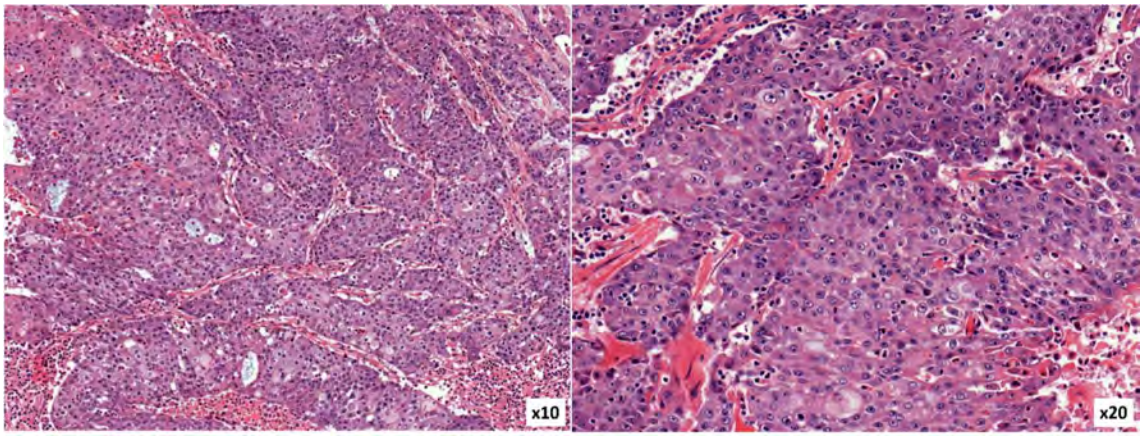


Figure 2 : Carcinome endométrioïde de grade 3 de la FIGO ; architecture massive prédominante. Atypies cytonucléaires marquées avec anisocaryose, noyaux à chromatine irrégulière, fortement nucléolés.

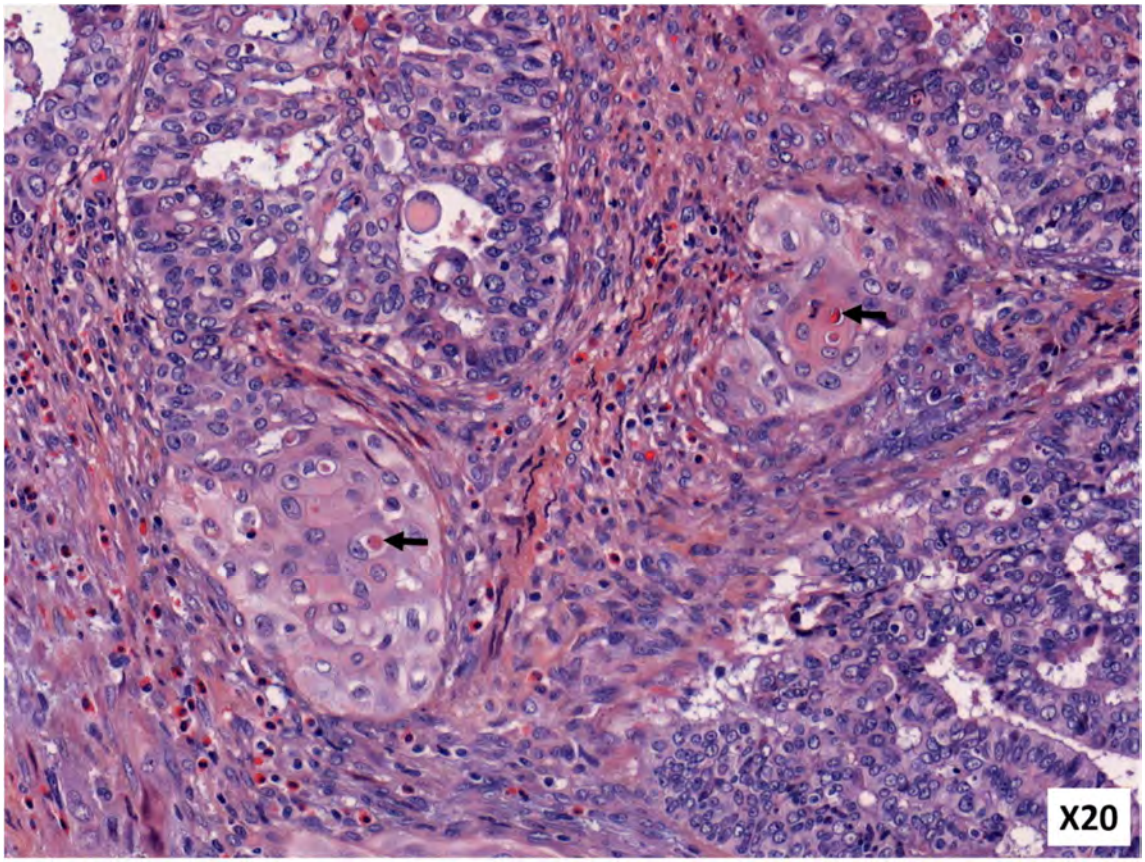


Figure 3 : Foyer de différenciation malpighienne : massifs de cellules au cytoplasme abondant éosinophile et aux limites cytoplasmiques nettes. Images de dyskératose (flèches) et d'enroulements cellulaires.

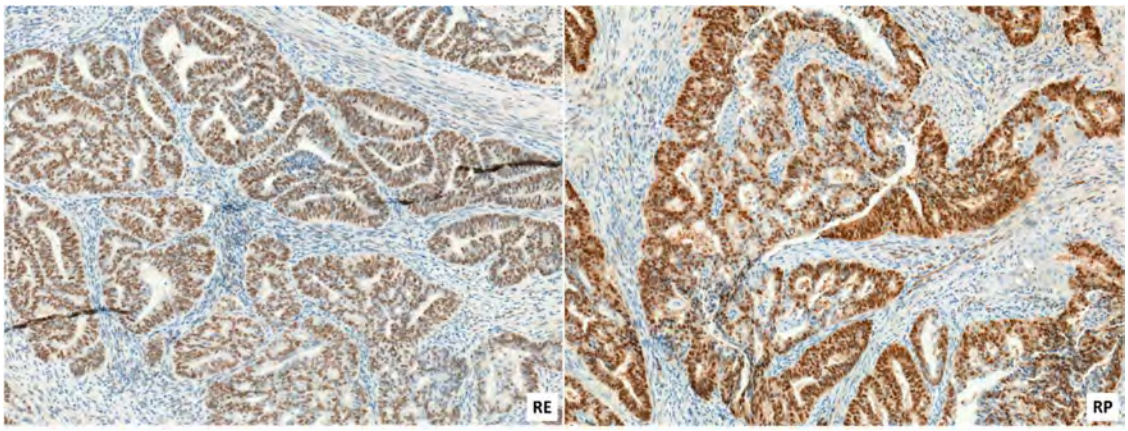


Figure 4 : Carcinome endométrioïde positif pour les récepteurs aux œstrogènes (RE) et à la progestérone (RP)

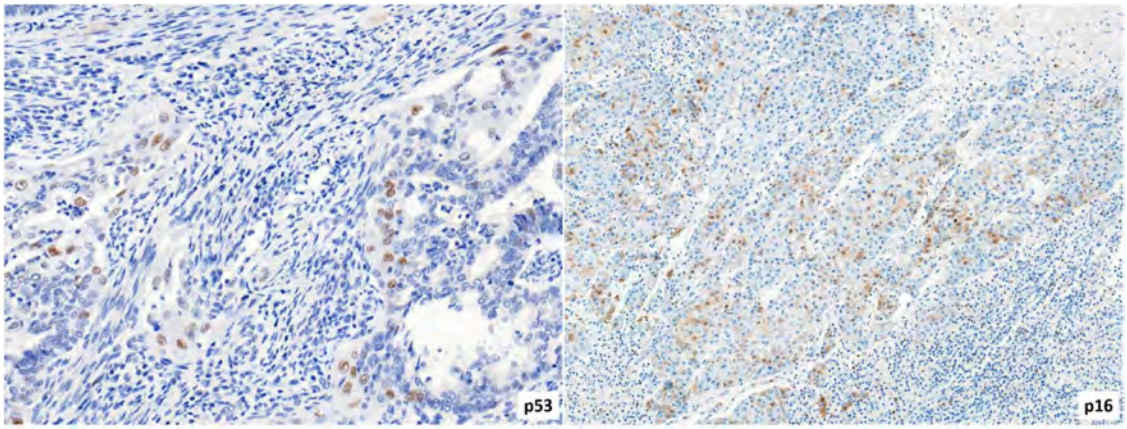


Figure 5 : Carcinome endométrioïde avec immunohistochimie P53: marquage hétérogène de quelques noyaux, « wild-type », ; immunohistochimie P16 hétérogène, « patchy »

D'un point de vue moléculaire, les altérations les plus fréquentes sont des mutations ou inactivations du gène *PTEN* (plus de 50% des cas). L'immunohistochimie PTEN détecte une perte génétique du gène *PTEN* mais également des pertes fonctionnelles dues à des mécanismes épigénétiques, et en cela pourrait être supérieure aux techniques de séquençage, mais doit être améliorée. On décrit également des mutations de *CTNNB1* (β-caténine) retrouvées dans près de 66% des carcinomes endométrioïdes de bas grade, des mutations de *PIK3CA* (30 à 60%), *PIK3R1* (20 à 43%), *ARID1A* (40% des carcinomes de bas grade et jusqu'à 60% des carcinomes de haut grade), et *KRAS* (20 à 26%). Près de 35% de ces tumeurs présentent une instabilité microsatellitaire ; dans les carcinomes endométrioïdes sporadiques, cette instabilité est le plus souvent due à une hyper méthylation du promoteur du gène *MLH1*. Près de 10% des tumeurs présentent une mutation du gène *POLE* entraînant une charge mutationnelle très élevée.

1.1.5.3.2. Carcinome séreux

Il est caractérisé par une architecture complexe papillaire et/ou glandulaire et un pléomorphisme nucléaire marqué.

En macroscopie, il est souvent peu visible, développé à la surface d'un polype endométrial. Plus rarement il peut prendre la forme d'une masse qui distend la cavité utérine.

D'un point de vue microscopique, le carcinome séreux survient sur un endomètre atrophique ou dans un polype préexistant, et présente classiquement une architecture complexe papillaire, mais un pattern solide ou glandulaire est possible. Les papilles peuvent être courtes, branchées et hyalinisées ou longues et fines. Elles sont bordées par des cellules épithéliales au rapport nucléo-cytoplasmique élevé, avec un noyau de grande taille, atypique, nettement nucléolé. La lumière est souvent festonnée du fait de l'absence de bordure apicale commune entre les cellules. Les mitoses sont nombreuses.

Le carcinome séreux est par définition un carcinome de haut grade.

La lésion précurseur du carcinome séreux est le carcinome séreux endométrial intra-épithélial qui partage les mêmes caractéristiques cyto-nucléaires mais qui colonise l'épithélium de surface et/ou les glandes endométriales sans infiltrer le stroma. Il est important à reconnaître car même en l'absence d'infiltration il existe un risque de dissémination et de métastase (36). Les

altérations moléculaires retrouvées dans le carcinome séreux sont également présentes dans le carcinome séreux endométrial intra-épithélial, notamment les mutations du gène *TP53* (45–47).

En immunohistochimie, une expression aberrante de P53 est corrélée avec la présence d'une mutation de *TP53* et est en faveur du diagnostic de carcinome séreux. Une expression aberrante de P53 est définie par une expression diffuse et intense de 75% des cellules tumorales (80-90% des carcinomes séreux) ou par une absence complète d'expression (10%). Un troisième pattern immunohistochimique associé à des mutations de *TP53* a été décrit et consiste en une expression cytoplasmique modérée ou intense, sans marquage nucléaire.

Un index mitotique évalué par le Ki67 très élevé est également en faveur d'un carcinome séreux. Les récepteurs hormonaux sont négatifs ou faiblement exprimés.

Enfin, quasiment tous les carcinomes séreux présentent une expression forte et diffuse de la P16 (liée à des mécanismes moléculaires non HPV-dépendants qui affectent la voie de signalisation pRb).

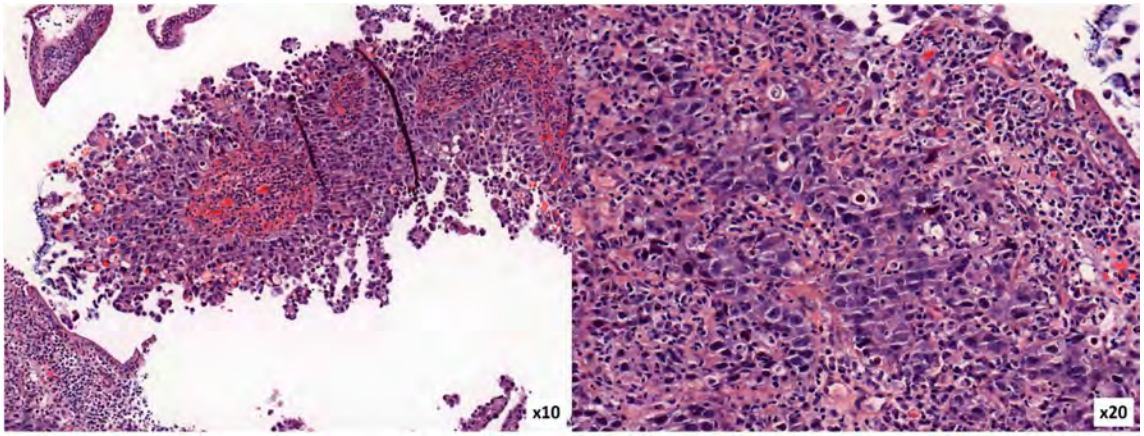


Figure 6 : Carcinome séreux : architecture villoglandulaire et atypies cytonucléaires très marquées, avec pléomorphisme nucléaire, augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique, noyaux hyperchromatiques

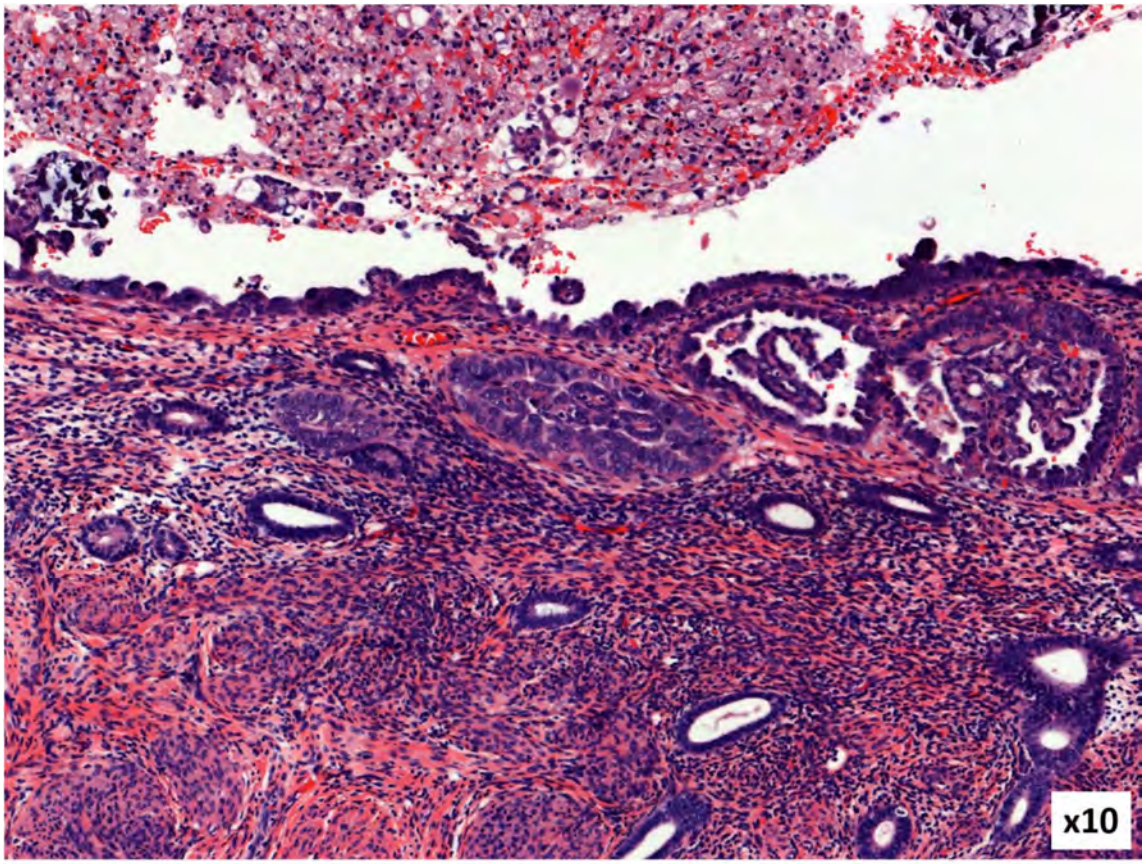


Figure 7 : Carcinome séreux endométrial intra-épithélial : atypies cytonucléaires limitées à l'épithélium de surface et à quelques glandes endométriales, sans infiltration du chorion

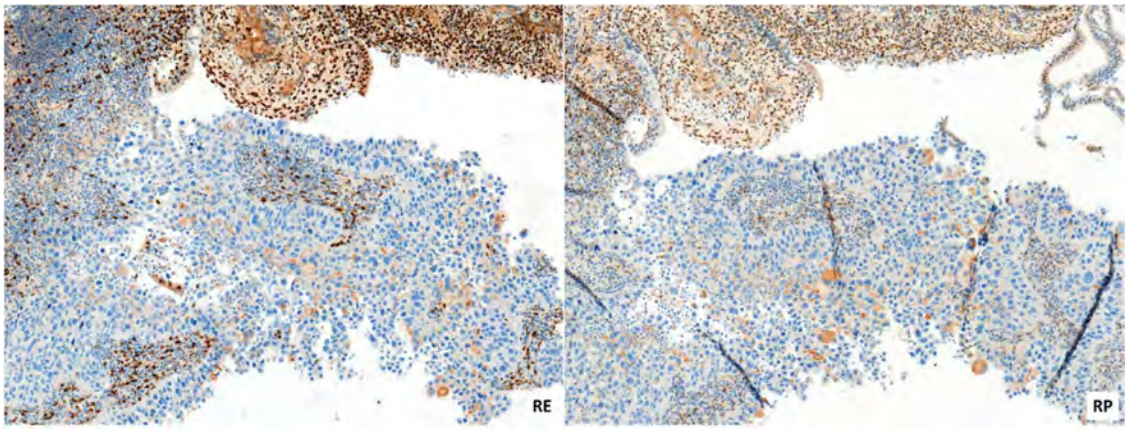


Figure 8 : Carcinome séreux négatif pour les récepteurs hormonaux

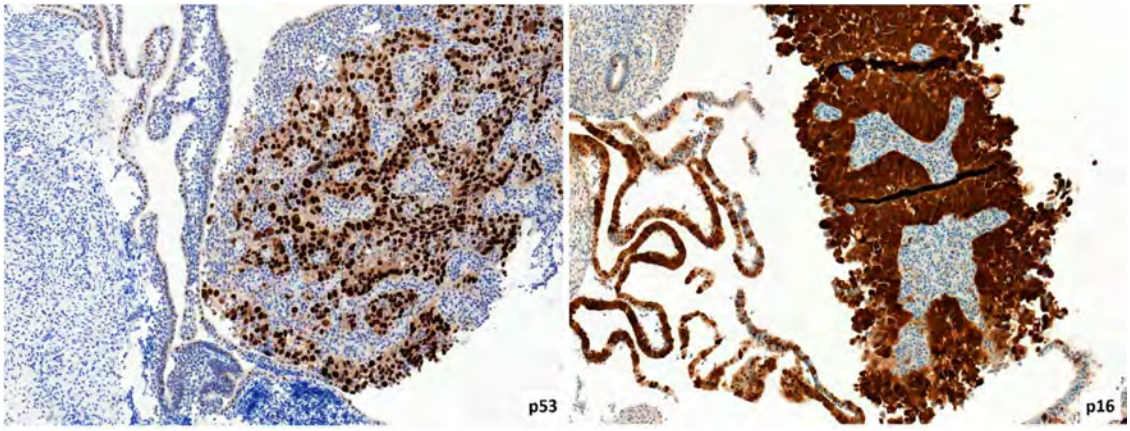


Figure 9 : Carcinome séreux P53 positif avec un marquage nucléaire diffus (profil muté) ; P16 positive avec un marquage fort et diffus.

D'un point de vue moléculaire, le carcinome séreux présente des mutations de *TP53* dans 80 à 90% des cas. Les autres mutations décrites impliquent les gènes *PIK3CA*, *FBXW7* et *PPP2R1A*.

1.1.5.3.3. Carcinome à cellules claires

C'est un carcinome rare (2% des carcinomes de l'endomètre) qui est considéré comme un carcinome de type II.

Il est caractérisé par une architecture tubulo-kystique, papillaire ou solide. Les papilles sont souvent courtes et branchées, au sein d'un stroma hyalin. D'un point de vue cytologique, les cellules sont polygonales ou en « clou de tapissier » avec un cytoplasme clair ou plus rarement éosinophile. Les atypies cytologiques sont marquées, avec un pléomorphisme nucléaire important et des nucléoles de taille variable. Des figures mitotiques sont habituellement présentes. Près de deux-tiers des carcinomes à cellules claires contiennent des globules extracellulaires densément éosinophiles ou des corps hyalins.

Ces carcinomes peuvent être confondus avec un carcinome séreux ou un carcinome endométrioïde de variant sécrétoire.

En immunohistochimie, le carcinome à cellules claires est habituellement négatif pour les récepteurs hormonaux et pour P53. Il exprime HNF-1B et Napsin A dans la majorité des cas, mais ce dernier apparaît moins spécifique que dans les carcinomes à cellules claires de l'ovaire. L'index de prolifération est d'au moins 25-30%.

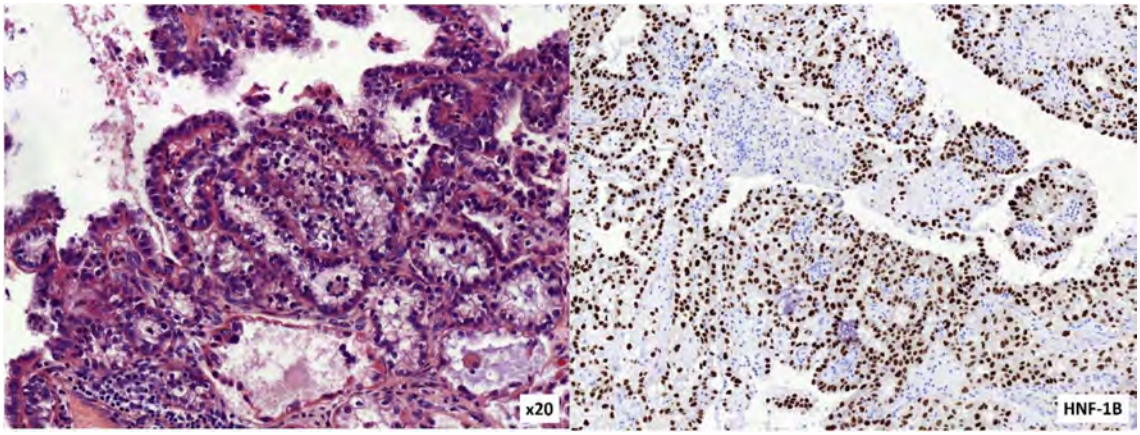


Figure 10 : Carcinome à cellules claires : cellules au cytoplasme clarifié et aux atypies cytonucléaires marquées. Immunohistochimie HNF-1B positive.

D'un point de vue moléculaire, des mutations de *PTEN* et de *TP53* ont été rapportées dans 30-40% des cas et des mutations de *PIK3CA* dans 20%. Une mutation d'*ARID1A* a été décrite dans 26% des cas. Les mutations de *KRAS* et l'instabilité microsatellitaire sont moins fréquentes, survenant dans 10 à 15% des carcinomes à cellules claires.

1.1.5.3.4. Carcinome mucineux

Il s'agit d'un carcinome rare qui représente 1 à 9% des carcinomes de l'endomètre, quasiment toujours bien différencié. Par définition il est composé de plus de 50% de cellules mucineuses.

Il présente une architecture glandulaire ou villoglandulaire tapissée de cellules monotones cylindriques et mucineuses. Une différenciation malpighienne est fréquente. Les atypies cyto-nucléaires sont faibles à modérées et l'activité mitotique est faible.

Le diagnostic différentiel peut se poser avec un adénocarcinome endocervical, qui sera P16 positif et sera négatif avec les récepteurs hormonaux, à l'inverse du carcinome mucineux. Cependant, de rares cas de carcinomes mucineux P16 positifs ont été décrits.

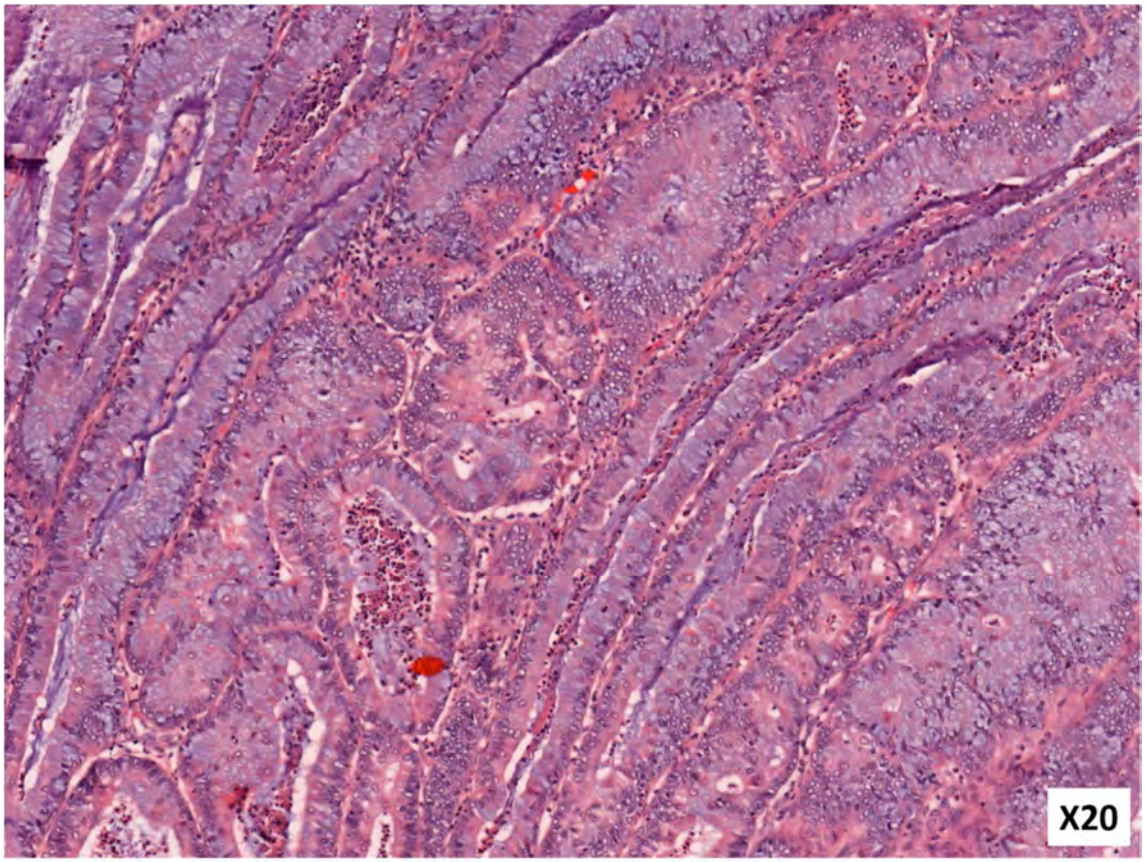


Figure 11 : Carcinome mucineux : glandes bordées par des cellules cylindriques mucisécrétantes, aux atypies cyto-nucléaires faibles.

D'un point de vue moléculaire, le carcinome mucineux présente une forte prévalence de mutations du gène *KRAS*.

Le carcinome mucineux étant étroitement lié au carcinome endométrioïde, il semble raisonnable de grader ces tumeurs à l'aide du système FIGO (48).

1.1.5.3.5. Carcinome mixte

Il est défini par l'association de deux types histologiques dont au moins un de type II, le composant minoritaire devant représenter au moins 5% de la tumeur. Les contingents les plus souvent associés sont le carcinome endométrioïde et le carcinome séreux.

1.1.5.3.6. Carcinome indifférencié/dédifférencié

Le carcinome indifférencié ne présente par définition pas de différenciation, et est composé de plages de cellules de taille petite ou moyenne, dyscohésives, relativement uniformes sans architecture particulière. Les mitoses sont nombreuses. Le diagnostic différentiel se fait avec un lymphome, un plasmocytome, un sarcome du stroma de haut grade et un carcinome à petites cellules.

En immunohistochimie, ces tumeurs sont habituellement négatives avec les récepteurs hormonaux.

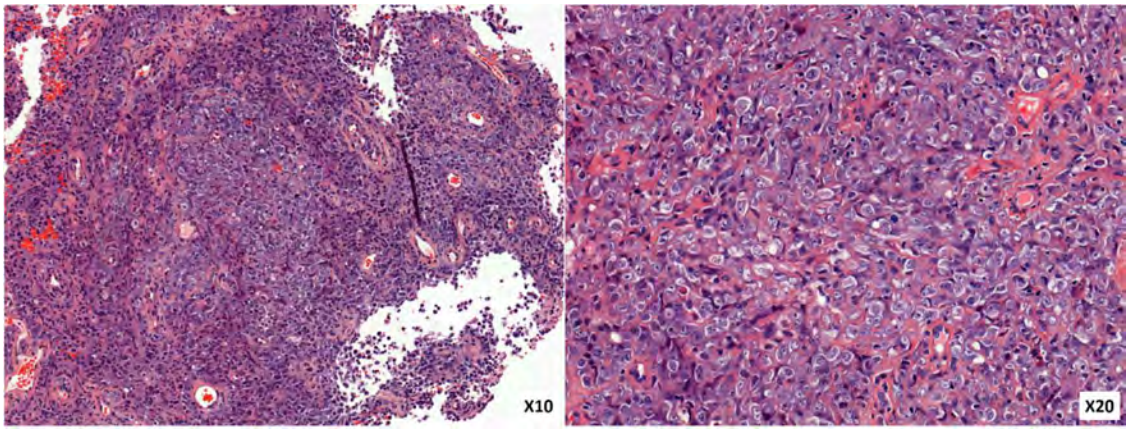


Figure 12 : Carcinome indifférencié : pas d'architecture identifiable. Cellules monotones, dyscohésives.

Près de la moitié de ces tumeurs présente une instabilité microsatellitaire avec hyper méthylation du promoteur de *MLH1*.

Le carcinome dédifférencié est défini par l'association d'un carcinome indifférencié et d'un carcinome endométrioïde de grade 1 ou 2.

1.1.5.4. Difficultés diagnostiques et apport de l'immunohistochimie

La détermination du type histologique de carcinome endométrial n'est pas toujours simple sur les seuls caractères morphologiques, plus particulièrement entre carcinome endométrioïde de haut grade et carcinome séreux. Des marqueurs immunohistochimiques existent et peuvent apporter des arguments supplémentaires, avec des limites que nous allons aborder.

1.1.5.4.1. P53

L'immunohistochimie P53 est utilisée comme marqueur indirect d'une mutation du gène *TP53* (49) et présente principalement deux profils d'expression anormale : expression diffuse nucléaire par la majorité des cellules tumorales (pattern d'expression représentant plus de 70% des cas) ou absence complète d'expression. Un troisième pattern d'expression anormale a récemment été décrit et correspond à un marquage cytoplasmique (conséquence d'une mutation de *TP53* entrainant une localisation cytoplasmique et non plus nucléaire de la protéine), qui doit donc être considéré comme aberrant (50).

Un pattern d'expression anormal est retrouvé dans 80 à 90% des carcinomes séreux (51–53) et pourrait donc être un argument en faveur de ce diagnostic plutôt que d'un carcinome endométrioïde. Cependant, entre 10 et 30% des carcinomes endométrioïdes présentent une expression aberrante de p53 (54,55). Ces carcinomes sont des carcinomes de haut grade et sembleraient évoluer comme des carcinomes séreux (55,56).

1.1.5.4.2. P16

L'immunohistochimie P16 est considérée comme positive lorsqu'elle est nucléaire et cytoplasmique, forte et diffuse. Une expression faible et hétérogène peut être observée dans le tissu normal. L'immunohistochimie P16 est positive dans 60 à 90% des carcinomes séreux, avec une spécificité pouvant aller jusqu'à 82% dans certaines études (44,57,58). Dans le carcinome endométrioïde, elle est habituellement hétérogène, positive dans moins de 50% des cellules tumorales (57). Cependant, elle peut être diffusément positive dans les carcinomes endométrioïdes de grade 3, et ce jusqu'à 25% des cas (59).

1.1.5.4.3. Récepteurs hormonaux

Le récepteur aux œstrogènes est exprimé dans plus de 95% des carcinomes endométrioïdes de bas grade (grades FIGO 1 et 2) (60). Cette expression est perdue dans 15 à 50% des carcinomes endométrioïdes de grade 3 (44).

Jusqu'à 50% des carcinomes séreux expriment le récepteur aux œstrogènes (44), ce qui n'en fait donc pas un marqueur spécifique s'il est utilisé seul pour le diagnostic différentiel entre carcinome séreux et carcinome endométrioïde. Certaines études semblent indiquer que le récepteur à la progestérone serait plus spécifique que le récepteur aux œstrogènes dans le carcinome endométrioïde (44). Dans une tumeur de haut grade, une expression forte des récepteurs hormonaux par un grand nombre de cellules serait plus en faveur d'un carcinome endométrioïde que d'un carcinome séreux, où elle est focale et faible (61).

Le carcinome à cellules claires est habituellement négatif pour le récepteur aux œstrogènes (44,62,63).

1.1.5.4.4. Vimentine

La vimentine est positive dans 90% des carcinomes endométrioïdes et garde une sensibilité de 80% y compris dans les carcinomes de haut grade (61,64). Mais ce n'est là encore pas un marqueur spécifique et il est positif dans plus de 80% des carcinomes séreux et dans la majorité des carcinomes à cellules claires (51).

1.1.5.4.5. Synthèse des marqueurs immunohistochimiques

Antigène	EEC grade 1-2	EEC grade 3	Carcinome séreux	Carcinome à cellules claires
P53	hétérogène (WT)	+ diffus (muté)	+ diffus (muté)	hétérogène (WT)
P16	hétérogène	hétérogène / + diffus	+ diffus	hétérogène
RH	+	+/-	-	-
Vimentine	+	+	+/-	+/-

EEC : carcinome endométrial endométrioïde ; WT : « wild type » ; RH : récepteurs hormonaux

Tableau 2 : Synthèse des marqueurs immunohistochimiques

Pour P53 : le profil d'expression « wild type » correspond au profil normal, nucléaire hétérogène. Le profil muté correspond à une expression nucléaire diffuse, une absence totale d'expression ou plus rarement une expression uniquement cytoplasmique.

Les marqueurs immunohistochimiques ne doivent pas être utilisés seuls du fait de leurs faibles sensibilité et spécificité. Mais l'utilisation combinée d'un panel des cinq anticorps détaillés ci-dessus (P53, P16, récepteur aux œstrogènes, récepteur à la progestérone, vimentine) augmente significativement la spécificité de l'immunohistochimie pour le diagnostic (44).

1.1.5.5. Diagnostics différentiels

Les diagnostics différentiels peuvent se poser entre un carcinome endométrial et un adénocarcinome endocervical, entre un carcinome endométrial et annexiel synchrone ou métastatique, et entre un carcinome endométrial primitif ou une métastase d'un carcinome non gynécologique (65–67).

1.1.5.6. Evaluation du risque pré-opératoire

De nombreux éléments ont été identifiés comme facteurs de risque de métastase ganglionnaire dans les carcinomes de l'endomètre de stade précoce. Les plus importants, évaluables en situation pré-opératoire, ont été utilisés pour établir un risque pré-opératoire qui va guider la prise en charge chirurgicale. Le système actuellement utilisé est le système de la société européenne d'oncologie médicale (European Society for Medical Oncology, ESMO). Il est basé sur le type histologique, le grade FIGO et le niveau d'extension évalué sur l'IRM (invasion du myomètre, extension au col utérin, atteinte ganglionnaire).

En effet, comme l'avait décrit Bokhman dans sa distinction entre type I et type II, le sous-type endométrioïde est associé à un meilleur pronostic que les types séreux et à cellules claires (6,68). Ces deux types histologiques sont par définition de haut grade. Le carcinome endométrioïde regroupe par contre des lésions allant du carcinome bien différencié au carcinome peu différencié. Il faut donc établir un grade, et comme nous l'avons vu le système de grading utilisé est celui de la FIGO, basé sur des critères architecturaux et nucléaires (43). La valeur de ce grading a été démontrée par Zaino et al (69) dans une étude univariée de plus de 600 patientes de stade I ou II. La survie relative à 5 ans était de 94% pour les grades 1, 84% pour les grades 2 et 72% pour les grades 3.

Cependant, il existe un risque de discordance entre la biopsie et la pièce opératoire sur le type histologique et le grade, avec une possible sous-estimation du risque de métastase ganglionnaire sur l'examen de la biopsie seule (70).

Le stade est l'autre paramètre qui intervient dans l'établissement du pronostic, avec un pronostic plus sombre en cas de stade élevé, et un risque d'infiltration des paramètres et d'atteinte ganglionnaire en cas d'infiltration du myomètre (71).

L'IRM est considérée comme la meilleure technique d'imagerie pour évaluer l'extension de la maladie en pré-opératoire, et est un examen reproductible (72). En effet, une étude récente a

montré que pour évaluer l'invasion du myomètre, l'IRM a une sensibilité de 89,19%, une spécificité de 88,97%, une valeur prédictive positive (VPP) de 67,35% et une valeur prédictive négative (VPN) de 97,99%. Pour l'atteinte cervicale, la sensibilité était de 75%, la spécificité de 92,35%, la VPP de 40,9%, et la VPN de 98,13% (73). Certaines études suggèrent que l'échographie trans-vaginale réalisée par un opérateur entrainé aurait une sensibilité similaire à celle de l'IRM pour l'évaluation de l'atteinte myométriale et cervicale (74,75). Cependant elle ne permet pas une analyse des ganglions lymphatiques. L'IRM a une sensibilité de 46 à 56% et une spécificité de 88 à 95% pour la détection de métastases ganglionnaires (76,77). Le scanner peut être utilisé pour déterminer une atteinte extra-utérine (ganglionnaire et péritonéale). Ainsi, en cas de contre-indication à l'IRM, l'association d'une échographie pelvienne trans-vaginale et d'un scanner pelvien est recommandée.

Différents facteurs peuvent rendre l'évaluation de l'infiltration myométriale par IRM difficile : amincissement du myomètre du fait d'une tumeur volumineuse, lésions d'adénomyose colonisées par le carcinome, infiltration au niveau des cornes où le myomètre est plus fin, anomalies congénitales (78–81).

Le radiologue va donc établir un stade d'extension de la maladie en pré-opératoire, selon la classification FIGO 2009 (82) et la 8ème édition du TNM (83), définies comme suit :

- IA/T1a : tumeur limitée à l'endomètre ou envahissant moins de la moitié de l'épaisseur du myomètre
- IB/T1b : tumeur envahissant la moitié ou plus de l'épaisseur du myomètre
- II/T2 : envahissement du stroma cervical
- IIIA/T3a : envahissement de la séreuse utérine ou des annexes (par extension ou métastase)
- IIIB/T3b : envahissement du vagin ou des paramètres (par extension ou métastase)
- IIIC1/N1 : métastase aux ganglions pelviens
- IIIC2/N1 : métastase aux ganglions para-aortiques
- IVA/T4 : envahissement de la vessie ou de la muqueuse intestinale
- IVB/M1 : métastase à distance (incluant les métastases aux ganglions inguinaux et intra-abdominaux autres que para-aortiques et pelviens, et à l'exception des métastases vaginales, à la séreuse pelvienne, aux annexes)

Remarque : la société internationale des gynécopathologistes précise que l'atteinte de la séreuse pelvienne (vésicale, sigmoïdienne et du cul-de-sac de Douglas) correspond à un stade IIIA alors que l'atteinte de la séreuse dans la cavité abdominale (péritoine abdominal) correspond à un stade IVB. L'atteinte de l'épiploon correspond à un stade IVB (84).

Ainsi, un risque de métastase ganglionnaire est déterminé en pré-opératoire ; il va guider le geste chirurgical et notamment la réalisation ou non d'une lymphadénectomie.

Risque pré-opératoire	Critères
Bas	Type endométrioïde / grade 1 ou 2 / stade FIGO IA
Intermédiaire	- Type endométrioïde / grade 3 / stade FIGO IA - Type endométrioïde / grade 1-2 / stade FIGO IB
Haut	- Type endométrioïde / grade 3 / stade FIGO IB - Stade FIGO ≥ IB - Type non endométrioïde, quel que soit le stade FIGO

Tableau 3 : Définition des groupes à risque de métastase ganglionnaire sur la base des données pré-opératoires selon les recommandations ESMO-ESGO-ESTRO 2016 (25).

1.1.5.7. Bilan d'extension et bilan d'opérabilité

Les recommandations européennes préconisent pour le bilan d'extension un examen clinique complet, une radiographie thoracique (qui peut être remplacée par une évaluation de l'étage thoracique sur le scanner thoraco-abdomino-pelvien si celui-ci a été réalisé), une échographie trans-vaginale (obligatoires) ainsi qu'une IRM pelvienne avec injection de produit de contraste et un scanner abdominal (non obligatoires). L'examen clinique doit également comprendre une évaluation des comorbidités et une évaluation gériatrique si nécessaire.

1.1.6. Prise en charge

Le plan thérapeutique doit être décidé en réunion de concertation pluridisciplinaire, après l'évaluation comme nous l'avons vu de l'extension de la maladie et de l'état général de la patiente. Il est annoncé à la patiente lors d'une consultation dédiée.

1.1.6.1. Chirurgie

1.1.6.1.1. Principes généraux

Le traitement chirurgical standard du carcinome endométrial consiste en une hystérectomie totale extra-fasciale sans colpectomie (25). L'annexectomie bilatérale est réalisée afin de prévenir un cancer ovarien, et d'éliminer la présence d'une métastase ovarienne qui changerait la suite de la prise en charge. Cependant, en situation de pré-ménopause, la préservation ovarienne peut être discutée au cas par cas. En effet, les carcinomes endométriaux survenant chez des patientes jeunes sont souvent de stade précoce et de faible grade. Ainsi, afin d'éviter les conséquences à court et long termes d'une ménopause chirurgicale, il existe un rationnel pour la préservation ovarienne chez la femme jeune. Plusieurs études rétrospectives ont récemment montré que la préservation ovarienne n'entraîne pas de différence statistiquement significative sur la survie globale des patientes jeunes présentant un carcinome endométrial de stade précoce (85,86). Cependant, il est impératif d'éliminer une pathologie ovarienne synchrone avant d'envisager un traitement conservateur. Ainsi, selon les recommandations européennes, une préservation ovarienne peut être discutée chez une patiente de moins de 45

ans ayant un carcinome endométrioïde de grade 1 et de stade FIGO IA (25) (grade B, « Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System » (87)). La préservation ovarienne n'est pas recommandée en cas de prédisposition familiale avec risque de cancer ovarien (mutation BRCA, syndrome de Lynch).

La chirurgie peut être réalisée lors d'une laparotomie, sous cœlioscopie (laparoscopie) ou par voie vaginale. La laparoscopie reste la voie d'abord de prédilection pour la prise en charge des cancers de l'endomètre de risque bas ou intermédiaire. En effet, plusieurs études (dont l'étude LAP2 comparant laparoscopie et laparotomie) et méta-analyses ont montré que les complications post-opératoires sont moins fréquentes et la durée d'hospitalisation moins longue en cas de laparoscopie comparativement à la laparotomie (88,89). Une méta-analyse incluant 359 patientes a montré l'absence de différence statistiquement significative entre laparoscopie et laparotomie concernant la survie globale, la survie sans récidive et la survie liée au cancer (90).

Les recommandations de l'Institut National du Cancer et de la Société Française d'Oncologie Gynécologique indiquent qu'une laparotomie est recommandée en cas de tumeur de gros volume pour éviter son morcellement, en cas d'échec ou de contre-indication à la laparoscopie ou en cas d'adhésions massives, et précisent que l'hystérectomie doit être au maximum réalisée en monobloc (91).

Une hystérectomie radicale, incluant l'exérèse des paramètres, est recommandée seulement en cas d'atteinte de ceux-ci (grade B).

En cas de comorbidités rendant la chirurgie par laparoscopie ou laparotomie impossible, il n'existe pas de consensus thérapeutique. Une hystérectomie avec annexectomie bilatérale par voie vaginale peut être proposée pour les patientes à risque de récidive faible (grade C). En cas de comorbidités contre-indiquant une prise en charge chirurgicale, un traitement associant radiothérapie et curiethérapie ou un traitement hormonal peuvent être proposée (grade C) (25).

La cytologie péritonéale faisait partie des critères de l'ancienne classification TNM, mais sa réalisation n'est plus obligatoire aujourd'hui pour l'évaluation du stade de la maladie. Cependant, différentes sociétés savantes européennes considèrent qu'elle peut malgré tout être envisagée, particulièrement en cas de carcinome non endométrioïde (25). En effet, des études rétrospectives ont montré qu'une cytologie péritonéale positive est un facteur de mauvais pronostic dans les carcinomes non endométrioïdes et dans les carcinomes endométriaux de stade précoce (92,93).

Une omentectomie est également indiquée en cas de carcinome séreux, d'atteinte annexielle, de dissémination péritonéale, et de lésion épiploïque palpable ou visible par le chirurgien.

1.1.6.1.2. Lymphadénectomie

La présence de métastases ganglionnaires entraîne une diminution significative de la survie en cas de cancer de l'endomètre (94). Ainsi, la lymphadénectomie fait partie intégrante de l'évaluation du stade de la maladie depuis l'établissement du stade FIGO en 1988. Cependant, le rôle de la lymphadénectomie n'est pas clairement défini en cas de cancer endométrial de stade précoce. En effet, plusieurs essais randomisés et une méta-analyse ont montré qu'un curage ganglionnaire pelvien n'avait pas d'effet sur la survie globale et sans récidive chez les

patientes ayant un carcinome de l'endomètre de faible stade, et conduisait à une plus grande incidence de complications précoces et à long terme (95–97). A l'inverse, une étude randomisée, portant sur plus de 600 patientes avec carcinome de l'endomètre à risque intermédiaire ou élevé, a montré le bénéfice sur la survie d'une lymphadénectomie pelvienne et para-aortique (98). De plus, l'imagerie (IRM et TEP-scan) a une faible sensibilité pour la détection de métastases ganglionnaires (99).

Par conséquent, les indications d'une lymphadénectomie, ainsi que son extension anatomique et sa valeur thérapeutique sont sujettes à controverse. Actuellement, selon les recommandations européennes, le curage n'est pas indiqué pour les carcinomes de bas risque pré-opératoire ; il est optionnel en cas de risque intermédiaire et pour ce groupe va se poser la question d'une procédure du ganglion sentinelle ; le curage ganglionnaire est recommandé en cas de tumeur de haut risque pré-opératoire.

Il n'existe pas de consensus sur la définition d'une lymphadénectomie adéquate : les pratiques actuelles associent de façon variable une lymphadénectomie pelvienne, para-aortique jusqu'à l'artère mésentérique inférieure et para-aortique jusqu'à la veine et l'artère rénales. Il arrive que des métastases ganglionnaires para-aortiques soient présentes en l'absence de métastase pelvienne (100,101), ce qui suggère que les ganglions lymphatiques para-aortiques doivent être retirés si une lymphadénectomie est indiquée (25). De plus, dans une étude de la Mayo clinic portant sur 281 patientes avec cancer de l'endomètre ayant eu une lymphadénectomie, 77% des patientes avec métastases ganglionnaires para-aortiques avaient des métastases au-dessus de l'artère mésentérique inférieure (102). Ainsi, les recommandations européennes préconisent un curage ganglionnaire para-aortique étendu jusqu'à la veine rénale.

Concernant le nombre de ganglions à retirer, deux études rétrospectives ont montré que les patientes avaient une meilleure survie quand au moins 10 à 12 ganglions étaient retirés (103,104).

La réalisation d'une lymphadénectomie peut entraîner des complications à court et à long termes qui sont : survenue d'un iléus paralytique, risque de saignement, de thrombose veineuse profonde et de lymphœdème (105,106). Ces complications sont plus fréquentes lorsque le curage ganglionnaire est réalisé dans un deuxième temps opératoire (107).

1.1.6.1.3. Place du ganglion sentinelle

D'après une méta-analyse récente, la procédure du ganglion sentinelle est une technique sensible et qui représente une alternative thérapeutique à l'absence de curage et au curage ganglionnaire complet (108). Dans l'étude prospective SENTI-ENDO, 111 patientes ayant un carcinome de l'endomètre ont bénéficié de la procédure du ganglion sentinelle. La valeur prédictive négative était de 97% (IC95% [91-99]) et la sensibilité de 84% (IC95% [62-95]) (109). Dans l'étude plus récente FIRES portant sur 340 patientes, la sensibilité était de 97,2% (IC95% [85-100]) (110).

Le taux de détection d'un ganglion sentinelle dans le cas d'un carcinome de l'endomètre varie de 45 à 94%, du fait de la complexité du drainage lymphatique utérin (111). Ainsi, des controverses existent notamment quant au site d'injection et à la méthode de détection. En cas d'échec de la procédure, un curage ganglionnaire est indiqué.

La sensibilité du ganglion sentinelle ne semble pas être inférieure à la lymphadénectomie pour la détection de métastase ganglionnaire et peut être considérée comme une option thérapeutique en cas de cancer de stade I. Cette procédure pourrait de plus améliorer la détection de micro-métastases non diagnostiquées en analyse conventionnelle, par réalisation de coupes sériées et à l'aide d'un examen immunohistochimique (109). Des études sont encore nécessaires pour connaître l'impact pronostique de ces micro-métastases et le bénéfice d'un traitement adjuvant dans ce cas.

Les recommandations de 2018 du NCCN (National Comprehensive Cancer Network) indiquent qu'une procédure du ganglion sentinelle peut être envisagée pour les patientes avec un carcinome endométrial de stade I clinique (112). Elles précisent que l'exploration de la cavité abdominale est obligatoire (car elle entraînerait l'indication d'un curage ganglionnaire en cas de métastase péritonéale ou annexielle). En cas de détection d'un ganglion non sentinelle suspect, celui-ci peut être analysé en extemporané pour déterminer l'indication d'une lymphadénectomie. L'analyse extemporanée des ganglions sentinelles n'est pas une bonne option car la réalisation de coupes extemporanées peut entraîner la perte de petits foyers tumoraux, et cette technique est peu sensible pour la détection de métastases de ganglions non suspects.

1.1.6.1.4. Recommandations européennes de prise en charge chirurgicale

Stade clinique	Risque pré-opératoire	Chirurgie	Lymphadénectomie
I	Bas	HTAB	Non recommandée
	Intermédiaire	HTAB	- Peut être considérée pour le staging - Procédure du GS est une option
	Haut	HTAB	Recommandée
II		HTAB	Recommandée
III-IV		Chirurgie de cytoréduction si possible, traitement multimodal sinon	Recommandée

HTAB = hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale ; GS = ganglion sentinelle

Tableau 4 : Recommandations européennes de prise en charge chirurgicale d'un carcinome de l'endomètre (25)

Remarques :
- Une hystérectomie radicale peut être considérée si elle est nécessaire pour obtenir des marges saines
- La lymphadénectomie doit comprendre, si elle est réalisée, l'exérèse des ganglions pelviens et para-aortiques jusqu'à la veine rénale

1.1.6.2. Examen anatomopathologique de la pièce opératoire

1.1.6.2.1. Etude macroscopique

La société internationale de pathologie gynécologique a récemment publié des recommandations de prise en charge des pièces opératoires pour carcinome de l'endomètre (113).

Pour l'analyse macroscopique d'une pièce d'hystérectomie, l'utérus doit d'abord être correctement orienté à l'aide de repères anatomiques (réflexion péritonéale plus basse en postérieur, et ordre des annexes qui est de l'antérieur vers le postérieur ligament rond, trompe, ovaire). Il est recommandé d'encrer les surfaces péritonéalisées et non péritonéalisées. Ceci est obligatoire en cas d'hystérectomie radicale avec présence des paramètres et/ou d'une collerette vaginale. En effet, en cas d'envahissement du col utérin, il est important de mesurer la profondeur d'infiltration du stroma cervical par rapport à l'épaisseur totale de la paroi cervicale ; cette mesure peut en effet être demandée par les radiothérapeutes pour adapter leur traitement. L'utérus doit être ouvert dès la réception au laboratoire, pour éviter l'autolyse des tissus qui gêne l'analyse morphologique et qui fait partie des problèmes pré-analytiques pour l'étude immunohistochimique et moléculaire. Il est recommandé d'ouvrir l'utérus par les deux bords latéraux, ce qui permet une exposition au formol maximale. Une congélation de tissu peut être nécessaire pour le stockage en tumorothèque ou pour des protocoles de recherche, ceci avec l'accord de la patiente. Ce prélèvement ne doit pas compromettre l'évaluation anatomopathologique, et doit être disponible pour être secondairement fixé et inclus en paraffine en cas de nécessité diagnostique. La fixation dans le formol doit se faire le plus rapidement possible, et il est nécessaire de connaître le temps d'ischémie froide. La tumeur doit être mesurée au moins dans son plus grand axe.

Après fixation, il est recommandé de sectionner le corps utérin en coupes transversales/horizontales. Un échantillonnage de la tumeur (un prélèvement par centimètre) ou une inclusion en totalité de la tumeur si elle mesure 3 cm ou moins sont recommandés. Au moins un plan de coupe doit intéresser la totalité de l'épaisseur de la paroi utérine, en regard de la zone d'infiltration la plus profonde. Un prélèvement du rapport tumeur/tissu sain doit être réalisé, pour l'identification de lésions pré-néoplasiques. Un prélèvement doit intéresser la muqueuse non tumorale. En cas de tumeur non macroscopiquement visible, ou d'hystérectomie pour hyperplasie atypique ou carcinome intra-épithélial, il faut inclure la totalité de l'endomètre et la partie superficielle du myomètre adjacent.

Au moins deux plans de coupe de l'isthme doivent être prélevés pour intéresser la jonction avec l'endocol. S'ils sont présents, les paramètres doivent être prélevés, après encrage, avant d'échantillonner la tumeur pour éviter tout déplacement de matériel. En l'absence d'atteinte macroscopique du col, deux prélèvements cervicaux (antérieur et postérieur) doivent être réalisés. En cas d'infiltration du col, au moins deux sections représentatives de cette infiltration, et intéressant la totalité de l'épaisseur de la paroi cervicale, doivent être réalisées.

Pour les trompes, le pavillon doit être examiné microscopiquement en totalité, ainsi que le reste de la trompe en cas de carcinome séreux, de carcinome à cellules claires ou de carcinosarcome. Pour les ovaires, en cas de carcinome séreux, de carcinome à cellules claires ou de carcinosarcome, ils doivent être inclus en totalité en coupes perpendiculaires au grand axe, de 2 à 3 mm d'épaisseur. En cas de carcinome endométrioïde, au moins deux tranches de section doivent être incluses.

Si une omentectomie est réalisée, l'épiploon doit être méticuleusement analysé en macroscopie pour détecter toute lésion visible, cela en le tranchant tous les 0,5 cm. En cas de lésion visible, un ou deux prélèvements sont suffisants. A l'inverse, si aucune lésion n'est visible, un échantillonnage suffisant est nécessaire mais il n'existe pas de consensus sur le nombre de prélèvements à réaliser.

Si un curage ganglionnaire est adressé, les différents sites anatomiques doivent être précisés par le chirurgien. Les ganglions de plus de 2 mm de grand axe doivent être recoupés en tranches de 2 à 3 mm de largeur. Les ganglions doivent être inclus en totalité, en laissant une couronne de tissu adipeux péri-ganglionnaire pour permettre l'évaluation d'une rupture capsulaire.

Les ganglions sentinelles doivent être recoupés en tranches de 2 mm d'épaisseur, perpendiculairement au grand axe, et inclus en totalité. En l'absence de métastase ganglionnaire dans un ganglion sentinelle, il n'existe pas de protocole, mais des coupes sériées et une analyse immunohistochimique par anticorps anti-cytokératines sont recommandées.

En cas d'envahissement cervical, le caractère tumoral ou non de la limite exocervicale doit être précisée dans le compte-rendu anatomopathologique, de même que les limites vaginales et paramétriales si une collerette vaginale ou les paramètres sont présents.

1.1.6.2.2. Compte-rendu standardisé

Le NCCN a publié en 2018 dans les recommandations de prise en charge des cancers de l'endomètre la liste des items qui doivent figurer dans le compte-rendu anatomopathologique des pièces d'hystérectomie (112) :

- Utérus : ratio infiltration myomètre/épaisseur myomètre ; envahissement cervical (et profondeur de l'infiltration du chorion) ; taille tumorale ; topographie de la tumeur (fond vs segment inférieur/col) ; sous-type histologique et grade ; emboles lymphovasculaires
- Trompes/ovaires
- Cytologie péritonéale
- Ganglions lymphatiques : niveau des ganglions métastatiques (pelviens, iliaques communs, para-aortiques) ; taille des métastases (cellules tumorales isolées, micrométastase, macrométastase)
- Testing des gènes MMR
- Etude immunohistochimique des récepteurs aux œstrogènes en cas de tumeur de stade III ou IV ou de récidive

A ces données peut être ajouté le stade TNM/FIGO (voir « Evaluation du risque pré-opératoire »).

Attention, les emboles lymphovasculaires ne doivent pas être pris en compte pour la mesure de l'infiltration du myomètre, de même que s'ils sont retrouvés au niveau des annexes sans autre infiltration de celles-ci, ils ne doivent pas faire classer la tumeur en stade IIIA. En cas d'envahissement du stroma cervical, les limites périphérique (radiale) et distale doivent être précisées. Si, dans le cas d'un carcinome endométrioïde de bas grade, l'infiltration du myomètre survient uniquement à partir d'un foyer d'adénomyose et dépasse la moitié de l'épaisseur du myomètre, il faut classer cette tumeur en IB mais il faut préciser que le foyer d'infiltration survient sur adénomyose et que l'infiltration est probablement surestimée. En effet, l'impact

pronostique d'une infiltration myométriale à partir d'un foyer d'adénomyose n'est pas bien connu. La présence de cellules carcinomateuses détachées dans la lumière des trompes doit être précisée mais ne doit pas faire classer la tumeur en stade IIIA, en l'absence de foyer infiltrant les annexes. La topographie de la tumeur doit être précisée ; en effet, près de 14% des carcinomes endométriaux surviennent au niveau de l'isthme/segment inférieur de l'utérus, et ceci a deux conséquences : ces tumeurs sont plus souvent associées à un syndrome de Lynch ; la localisation isthmique serait un facteur indépendant de mauvais pronostic. En ce qui concerne les métastases ganglionnaires : selon la 8ème édition du TNM, la présence de cellules isolées dans un ganglion, définie comme un foyer de moins de 0,2 mm (pN0(i+)), ne doit pas faire classer la tumeur en N+. Une micrométastase mesure par définition 0,2 à 2 mm (84).

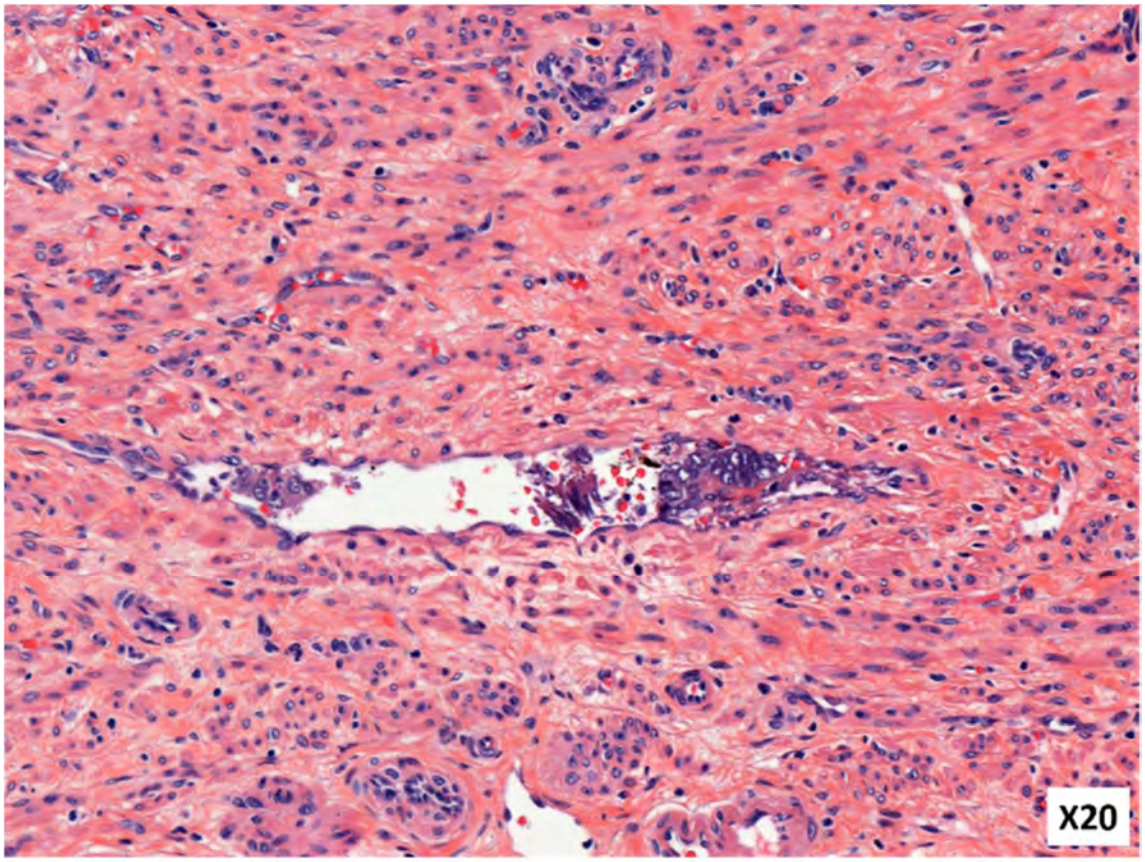


Figure 13 : Embole lymphovasculaire avec présence d'un amas de cellules carcinomateuses observées dans une lumière vasculaire

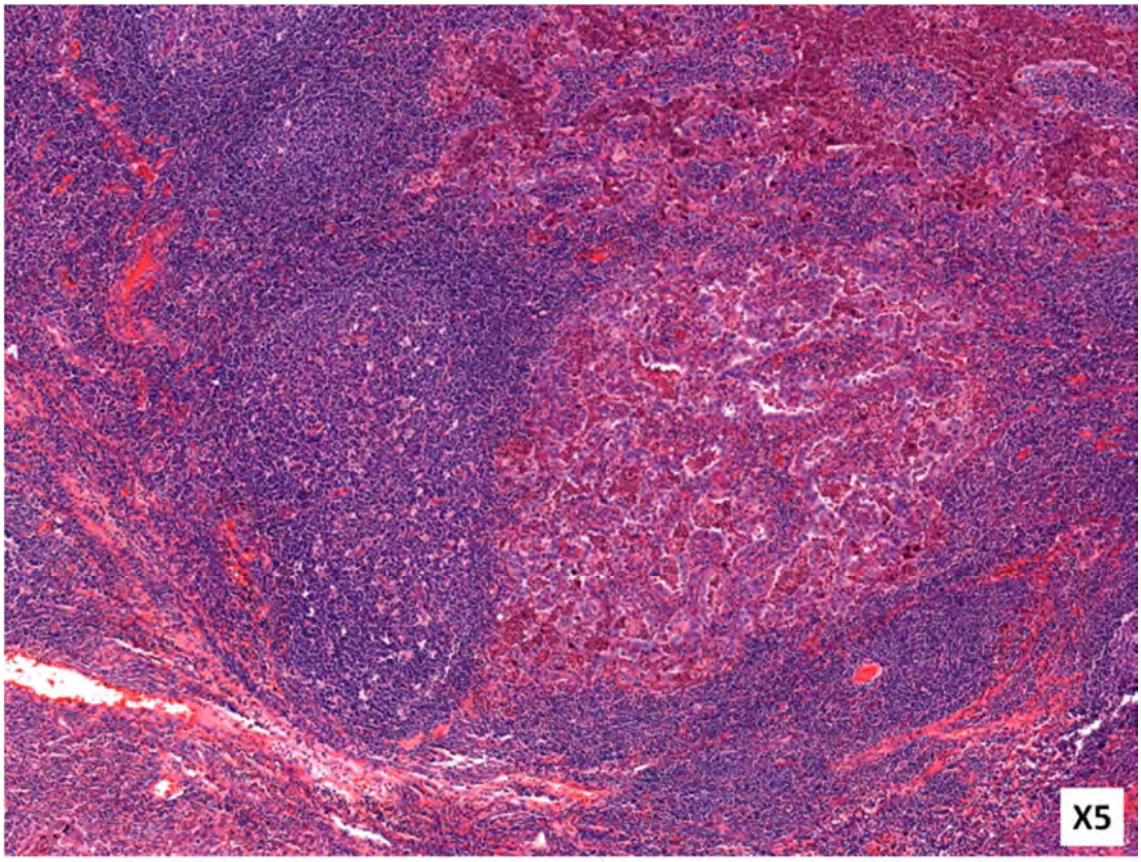


Figure 14 : Métastase ganglionnaire d'un carcinome endométrioïde

1.1.6.3. Evaluation du risque post-opératoire

La suite de la prise en charge post-opératoire dépend du risque de récidive, évalué par le score post-opératoire.

Différents systèmes de stratification ont été proposés, mais une étude menée par Bendifallah et al en 2015 comparant cinq de ces systèmes a montré que le système de l'ESMO modifié était le système le plus sensible pour l'évaluation du risque de récidive (114). Il s'agit du système actuellement utilisé en France et en Europe.

Risque post-opératoire	Critères
Bas	Type endométrioïde / grade 1-2 / stade FIGO IA / pas d'embole lymphovasculaire
Intermédiaire	Type endométrioïde / grade 1-2 / stade FIGO IB / pas d'embole lymphovasculaire
Intermédiaire-haut	- Type endométrioïde / grade 1-2 / stade FIGO IA-B / présence d'emboles lymphovasculaires - Type endométrioïde / grade 3 / stade FIGO IA
Haut	- Type endométrioïde / grade 3 / stade FIGO IB - Type endométrioïde / stade II ou supérieur à II - Type non endométrioïde, quel que soit le stade FIGO

Tableau 5 : Définition des groupes à risque de récidive sur la base des données post-opératoires selon les recommandations ESMO-ESGO-ESTRO 2016 (25)

Cette définition du risque post-opératoire lié à la présence d'embole vasculaire ne peut se faire qu'après analyse de la pièce d'hystérectomie et non sur biopsie. L'évaluation de la présence d'embole lymphovasculaire ne peut être faite en per-opératoire car elle nécessite un échantillonnage suffisant de la tumeur (115). De plus, les artéfacts techniques inhérents à l'analyse extemporanée des échantillons limiteraient grandement l'apport de cet examen.

1.1.6.4. Traitement adjuvant pour les carcinomes endométriaux de stade précoce

L'évaluation du risque de récidive, réalisée en post-opératoire, va permettre de déterminer les patientes pour lesquelles un traitement adjuvant va être bénéfique.

1.1.6.4.1. Carcinome endométrioïde

En cas de risque post-opératoire bas, aucun traitement adjuvant n'est recommandé après la chirurgie, le risque de récidive étant inférieur à 5% et des essais randomisés de grande ampleur n'ayant pas montré de bénéfice d'une radiothérapie ou d'une curiethérapie (116–120).

En cas de risque intermédiaire, une curiethérapie adjuvante est recommandée pour diminuer le risque de récidive vaginale. Mais les recommandations européennes précisent que l'absence de traitement adjuvant est aussi une option, particulièrement chez les patientes de moins de 60 ans.

Si le risque post-opératoire est intermédiaire-haut en l'absence de métastase ganglionnaire, une curiethérapie ou l'absence de traitement adjuvant peuvent être proposées. S'il n'a pas été réalisée de lymphadénectomie, une radiothérapie externe est indiquée en cas d'emboles lymphovasculaires, ou une curiethérapie s'il n'a pas été mis en évidence d'emboles. Le bénéfice d'un traitement par chimiothérapie doit encore être étudié.

Enfin, en cas de haut risque de récidive, une radiothérapie est recommandée après le geste chirurgical qui comprend une lymphadénectomie. La curiethérapie peut être envisagée comme une alternative à la radiothérapie pour contrôler le risque de récidive vaginale. Le bénéfice d'un

traitement par chimiothérapie doit encore être étudié. Si le statut ganglionnaire est inconnu, la radiothérapie externe est recommandée afin de contrôler le risque de récidive locorégionale et d'améliorer la survie sans récidive. Elle peut être associée à un traitement par chimiothérapie ; cependant, le bénéfice de l'ajout d'une chimiothérapie est discuté (121,122).

Pour les tumeurs de stade II (envahissement du stroma cervical), une hystérectomie extrafasciale (pas de bénéfice d'une hystérectomie radicale (123)) est indiquée en association avec une lymphadénectomie. Un traitement adjuvant par radiothérapie et/ou curiethérapie selon le grade tumoral et la présence d'emboles est indiqué. Si le statut ganglionnaire n'a pas été évalué, une radiothérapie externe est recommandée, plus ou moins complétée par une curiethérapie vaginale. En cas de grade 3 ou d'emboles vasculaires, une chimiothérapie peut être discutée.

Stade clinique	**Risque post-opératoire**	**Statut ganglionnaire**	**Traitement adjuvant**
I	Bas		Pas de traitement adjuvant
	Intermédiaire		- Curiethérapie - Pas de traitement adjuvant, particulièrement chez les patientes de moins de 60 ans
	Intermédiaire-haut	Pas de métastase ganglionnaire	- Curiethérapie - Pas de traitement adjuvant
		Non évalué	- Présence d'emboles : radiothérapie - Absence d'embole : curiethérapie
	Haut	Pas de métastase ganglionnaire	Radiothérapie ou curiethérapie
		Non évalué	Radiothérapie ou radiochimiothérapie
II		Pas de métastase ganglionnaire	- Curiethérapie pour les grades 1-2 sans embole - Radiothérapie limitée pour les grades 3 ou avec emboles (+/- boost de curiethérapie)
		Non évalué	- Radiothérapie (+/- boost de curiethérapie) - Chimiothérapie pour les grades 3 ou avec emboles : doit être considérée

Tableau 6 : Recommandations européennes de traitement adjuvant pour les carcinomes endométrioïdes (25)

1.1.6.4.2. Carcinome séreux et carcinome à cellules claires

Ce sont des types histologiques rares, qui sont donc peu représentés dans les essais thérapeutiques. Les recommandations européennes préconisent de réaliser une hystérectomie extrafasciale associée à une lymphadénectomie et une omentectomie seulement pour le carcinome séreux, suivie d'une chimiothérapie associée à une radiothérapie externe sauf en cas de stade IA sans embole.

1.1.6.5. Prise en charge des carcinomes de stade avancé (III-IV)

Une chirurgie de cytoréduction est recommandée car elle améliore la survie sans progression et la survie sans récidive. Mais celle-ci n'est pas toujours possible du fait de l'état général de la patiente et de l'extension tumorale. Une radiothérapie néo adjuvante peut alors être proposée.

En l'absence de maladie résiduelle après la chirurgie, l'association d'une chimiothérapie et d'une radiothérapie est recommandée. L'administration d'une chimiothérapie permet d'améliorer la survie sans progression. L'association d'une radiothérapie permet une diminution des récidives pelviennes ainsi qu'une amélioration de la survie globale et de la survie sans progression.

En cas de maladie métastatique non contrôlable chirurgicalement, un traitement palliatif par hormonothérapie (pour les carcinomes endométrioïdes), chimiothérapie et/ou radiothérapie pourra être proposé.

Les voies de carcinogenèse impliquées dans le carcinome de l'endomètre, telles que la voie *PI3K/PTEN/AKT/mTOR*, *PTEN*, *RAS/MAP Kinases*, angiogenèse avec *FGFR2* et *VEGF/VEGFR*, *ER/PR* et mécanismes de recombinaison homologue sont des cibles thérapeutiques potentielles et constituent des voies de recherche importantes. L'immunothérapie et notamment le traitement par anti-PD1 (pembrolizumab) sont actuellement à l'étude dans l'essai KEYNOTE, et ont montré des résultats encourageants avec un taux de réponse de 13% comparable à une chimiothérapie classique ainsi qu'une activité anti-tumorale durable à 6 et 12 mois, chez des patientes avec carcinome de l'endomètre exprimant le PDL1 (124). Cette thérapie est à l'étude chez des patientes atteintes d'un carcinome de l'endomètre MSI.

1.1.6.6. Surveillance

Le suivi des patientes prises en charge pour un carcinome endométrial est basé sur un examen clinique avec examen gynécologique comprenant les touchers pelviens et palpation des aires ganglionnaires. La fréquence du suivi dépend du stade : tous les 4 à 6 mois les 3 premières années (stades I et II) ou les 5 premières années (stade III), puis de façon annuelle ensuite.

1.1.7.Pronostic

75% des cancers de l'endomètre sont diagnostiqués à un stade précoce (stade I ou II de FIGO). La survie à 5 ans est de l'ordre de 80% pour les cancers de stade I de FIGO, 60% pour les stades II, 30% pour les stades III et entre 5 et 20% pour les stades IV. La survie sans récidive est estimée à 90% pour les patientes sans métastase ganglionnaire, entre 60 et 70% en cas de métastase au niveau des ganglions pelviens et entre 30 et 40% en cas d'atteinte des ganglions para-aortiques (43,125,126).

Les carcinomes de stade limité à l'utérus constituent un groupe hétérogène en ce qui concerne le pronostic. Les facteurs pronostiques histologiques les plus importants sont le type histologique (survie à 5 ans de l'ordre de 70% pour les carcinomes séreux de stade I (127)), le grade, l'infiltration du myomètre (58% de survie à 5 ans en cas de carcinome endométrioïde de grade 3 infiltrant le myomètre sur plus de 50% de son épaisseur dans l'essai PORTEC (128)) et l'invasion lymphovasculaire (71). Une taille tumorale supérieure à 2 cm ainsi que la topographie au niveau du segment inférieur de l'utérus seraient des facteurs de mauvais pronostic mais leur impact est débattu (129).

Les facteurs cliniques influençant le pronostic sont l'âge, la présence de comorbidités, le score de la Société Américaine d'Anesthésie et les complications post-opératoires à 30 jours (103,116,130–132). Parmi les nombreux nomogrammes de prédiction de la survie, deux ont reçu une validation externe (103,133).

La plupart des rechutes (récidive locale ou métastase) surviennent dans les 2 ans après la chirurgie (134,135).

Selon les études, près de 15% des patientes ayant un cancer de l'endomètre de stade précoce, limité à l'utérus, vont récidiver (43,95,96,136). Il est donc important de repérer ces patientes pour leur proposer un traitement adapté, et au contraire de ne pas sur-traiter les autres patientes à bas risque, qui ne vont pas avoir de bénéfice d'un traitement renforcé.

1.2. Evaluation du potentiel de métastase et de récidive

1.2.1.Classification histologique

La classification actuelle de l'OMS (2014) est basée comme précédemment décrit sur des critères morphologiques et divise les carcinomes de l'endomètre en sous-types histologiques. Elle est bien corrélée avec l'histoire naturelle de la maladie et le pronostic des patientes (137).

Cependant, la distinction entre les différents sous-types histologiques n'est pas toujours simple, principalement pour les tumeurs de haut grade, et la reproductibilité inter-observateur n'est pas bonne. Dans l'étude de Gilks et al (138), 56 cas de carcinomes endométriaux de haut grade ont été relus par trois anatomopathologistes et un consensus diagnostique sur le type histologique n'a été atteint que dans 62,5% des cas. Une autre étude a montré que la concordance inter-observateur pour les carcinomes endométriaux de haut grade était seulement modérée (139). Enfin, Thomas et al. ont montré que parmi 131 cas de carcinomes endométrioïdes de grade 3

relus par deux anatomopathologistes, le diagnostic histologique a été modifié dans 38% des cas (140).

Ce manque de reproductibilité peut expliquer les résultats discordants des études sur l'évolution clinique des carcinomes endométriaux de haut grade : certaines ont en effet montré que des carcinomes de haut grade avaient le même pronostic défavorable quel que soit le sous-type histologique (141,142), suggérant que les carcinomes endométrioïdes de grade 3 devaient être considérés comme des carcinomes de type II et bénéficier d'une chimiothérapie adjuvante comme les carcinomes séreux et les carcinomes à cellules claires. A l'inverse, d'autres études ont montré une différence de survie significative entre les carcinomes endométrioïdes de grade 3 et les carcinomes séreux (survie à 5 ans de 75% contre 41% respectivement, dans l'étude de Boruta et al) (143,144).

De plus, des difficultés existent pour la définition du grade FIGO des carcinomes endométrioïdes, et elles ont été l'objet de recommandations récentes par la société internationale des gynécopathologistes (48) :

- Un pattern d'architecture formé de microacini confluents doit être considéré comme un contingent solide
- Si les atypies cytonucléaires sont marquées et nombreuses, il faut d'abord s'assurer que la tumeur n'est pas un carcinome séreux ou un carcinome à cellules claires, ou une tumeur mixte comportant un de ces types histologiques
- Pour augmenter le score d'un point, les atypies nucléaires doivent être marquées et doivent concerner au moins 50% de la tumeur

1.2.2.Scores anatomo-cliniques

Comme nous l'avons vu, deux systèmes sont utilisés pour définir premièrement le risque de métastase ganglionnaire en pré-opératoire, qui permet de juger de l'intérêt d'une lymphadénectomie ou d'une procédure du ganglion sentinelle, et deuxièmement le risque de récidive en post-opératoire, qui va permettre de poser l'indication d'un traitement adjuvant. Ces systèmes sont détaillés dans les chapitres « Diagnostic » et « Prise en charge » de ce manuscrit. Ils rencontrent un certain nombre de limites.

1.2.2.1. Risque pré-opératoire

Nous avons vu que le risque préopératoire est défini par le résultat de la biopsie/curetage (type histologique et grade FIGO) et par l'infiltration du myomètre et l'extension extra-utérine évaluées par imagerie. La concordance entre type histologique et grade n'est pas parfaite entre la biopsie et la pièce opératoire : elle est bonne pour les carcinomes non endométrioïdes de haut grade (145), mais est souvent sous-estimée pour les carcinomes endométrioïdes de grade 1-2. Cependant, dans la majorité des cas il s'agit d'un grade 1 surclassé en grade 2, ce qui n'impacte généralement pas la prise en charge thérapeutique (70). Il existe également des discordances sur l'infiltration du myomètre entre l'IRM et l'analyse de la pièce opératoire (kappa de 0,45 dans l'étude de Ballester et al (146)). Ces discordances peuvent mener à des traitements non adaptés, comme une lymphadénectomie non indiquée, ou au contraire à une nécessité de lymphadénectomie secondaire ou de radiothérapie adjuvante.

Pour identifier avec précision les patientes pour lesquelles une lymphadénectomie est indiquée, d'autres systèmes de classification ont été proposés, et notamment le système de la Mayo clinic ; il propose de sursoir au curage ganglionnaire en cas de taille tumorale inférieure à 2 cm, d'histologie endométrioïde de grade 1 ou 2 et d'infiltration du myomètre inférieure à 50% en per-opératoire (147). Cette méthode, cependant, doit encore être largement validée. Elle a été testée par une étude prospective qui retrouvait une sensibilité de 90% mais une spécificité de 36% pour la détection des métastases ganglionnaires. Ces résultats différaient considérablement des résultats initiaux de l'algorithme, de sorte que des modifications de mise en œuvre sont probablement nécessaires lorsqu'elles sont effectuées à l'extérieur de la Mayo clinic (148). Une autre étude rétrospective a constaté que de nombreuses patientes à risque élevé seraient exposées à une lymphadénectomie inutile en utilisant uniquement ces conditions (149).

1.2.2.2. Risque post-opératoire

Le système actuellement utilisé est celui de l'ESMO modifié (Bendifallah, 2014 (136)), mais d'autres systèmes existent et sont résumés dans le tableau suivant. Tous possèdent une sensibilité modérée pour la prédiction du risque de récidive et de métastase ganglionnaire.

RSS	Risque	Critères
PORTEC-1 (Creutzberg, 2000)	Bas	Type endométrioïde / grade 1 / stade IA
	Intermédiaire	- Type endométrioïde / grade 1 / stade IB - Type endométrioïde / grade 2 / stade IA ou IB - Type endométrioïde / grade 3 / stade IA
	Intermédiaire-haut	- Age>60 ans / type endométrioïde / grade 1 ou 2 / stade IB ou II - Age>60 ans / type endométrioïde / grade 3 / stade IA
	Haut	- Stade III ou IV - Type non endométrioïde
GOG-99 (Keys, 2004)	Bas	Type endométrioïde / grade 1 ou 2 / stade IA
	Intermédiaire bas	- Age ≤50 ans / ≤2 facteurs de risque (FDR) - Age 50 à 69 ans / 1 ou pas de FDR - Age ≥70 ans / pas de FDR FDR = grade 2 ou 3, emboles lymphovasculaires, invasion du tiers externe du myomètre
	Intermédiaire haut	- 3 FDR - Age 50 à 69 ans / au moins 2 FDR - Age ≥70 ans / au moins 1 FDR
	Haut	- Stade III-IV - Type non endométrioïde
SEPAL (Todo, 2010)	Bas	- Type endométrioïde / stade IA ou IB / pas d'embole lymphovasculaire
	Intermédiaire	- Tous les types histologiques / grade 3 / stade IA - Type endométrioïde / grade 1 ou 2 / stade IB / emboles lymphovasculaires - Type endométrioïde / grade 3 / stade IB - Type non endométrioïde / stade IB - Stade IC
	Haut	Stade III-IV
ESMO (Colombo, 2013)	Bas	Type endométrioïde / stade IA
	Intermédiaire	- Type endométrioïde / grade 3 / stade IA - Type endométrioïde / grade 1-2 / stade IB
	Haut	- Type endométrioïde / grade 3 / stade IB - Type non endométrioïde
ESMO modifié (Bendifallah, 2014)	Bas	- Type endométrioïde / grade 1 ou 2 / stade FIGO IA / pas d'embol lymphovasculaire
	Intermédiaire	- Type endométrioïde / grade 1-2 / stade FIGO IB / pas d'embol lymphovasculaire
	Intermédiaire haut	- Type endométrioïde / grade 1-2 / stade FIGO IA-B / présence d'embols lymphovasculaires - Type endométrioïde / grade 3 / stade FIGO IA
	Haut	- Type endométrioïde / grade 3 / stade IB - Type endométrioïde / stade ≥II - Type non endométrioïde

RSS : Risk stratification system (système de stratification de risque) ; FDR : Facteur de risque

Tableau 7 : Systèmes de stratification du risque post-opératoire

Nous avons vu qu'il existe des discordances inter-observateurs concernant le type histologique et le grade, mais également le stade, avec un taux de discordance inter-observateur sur l'infiltration du myomètre dans près de 30% des cas (150).

1.2.3.Classifications moléculaires

1.2.3.1. Données du TCGA

Comme nous l'avons vu, le carcinome endométrial est très hétérogène dans sa présentation histologique, avec l'existence de différents sous-types, des degrés de différenciation variables, des facteurs d'agressivité comme la présence d'emboles lymphovasculaires et une infiltration plus ou moins importante du myomètre. Les analyses moléculaires semblent montrer que cette hétérogénéité est sous-tendue par une hétérogénéité des altérations génomiques. Ces altérations sont aujourd'hui largement étudiées et font l'objet de différentes classifications, dont l'enjeu est de remédier aux limites des classifications anatomocliniques actuellement utilisées.

Le TCGA (The Cancer Genome Atlas) notamment a réalisé une étude génomique, transcriptomique et protéomique des carcinomes de l'endomètre (endométrioïdes et séreux) et a abouti à une classification en quatre groupes, caractérisés par des altérations génomiques différentes et un pronostic différent (56).

Le premier groupe, « ultra-muté », est caractérisé par des mutations récurrentes du domaine exonucléase de la polymérase epsilon (*POLE*), un gène impliqué dans la réplication et la réparation de l'ADN. Ces tumeurs ont une fréquence de mutations somatiques extrêmement élevée, dépassant 100 mutations par mégabase. Morphologiquement, les carcinomes endométriaux *POLE* mutés sont typiquement des carcinomes endométrioïdes de haut grade, avec un front d'invasion large et la présence de cellules géantes et de nombreux lymphocytes intra-tumoraux (TILs, « tumour-infiltrating lymphocytes ») (151). Les carcinomes endométriaux difficiles à classer rentrent également souvent dans ce groupe *POLE* muté (152).

Le deuxième groupe, « hypermuté » est caractérisé par une instabilité microsatellitaire (MSI ou dMMR pour « MMR deficient ») due à un dysfonctionnement des protéines impliquées dans la réparation des mésappariements de l'ADN (protéines MMR, mismatch repair), codées par les gènes *MLH1*, *PMS2*, *MSH2* et *MSH6*. Le mécanisme de dysfonctionnement le plus fréquent est un mécanisme épigénétique qui est l'hyper méthylation du promoteur de *MLH1*. Dans d'autres cas plus minoritaires, il s'agit de mutations somatiques ou germinales des gènes, cette dernière situation étant responsable du syndrome de Lynch. La déficience du système MMR entraîne une fréquence de mutations élevée, excédant 10 mutations par mégabase. Les carcinomes endométriaux MSI sont le plus souvent de type endométrioïde, et renferment comme le groupe ultra-muté des TILs. Les emboles lymphovasculaires sont fréquents (153).

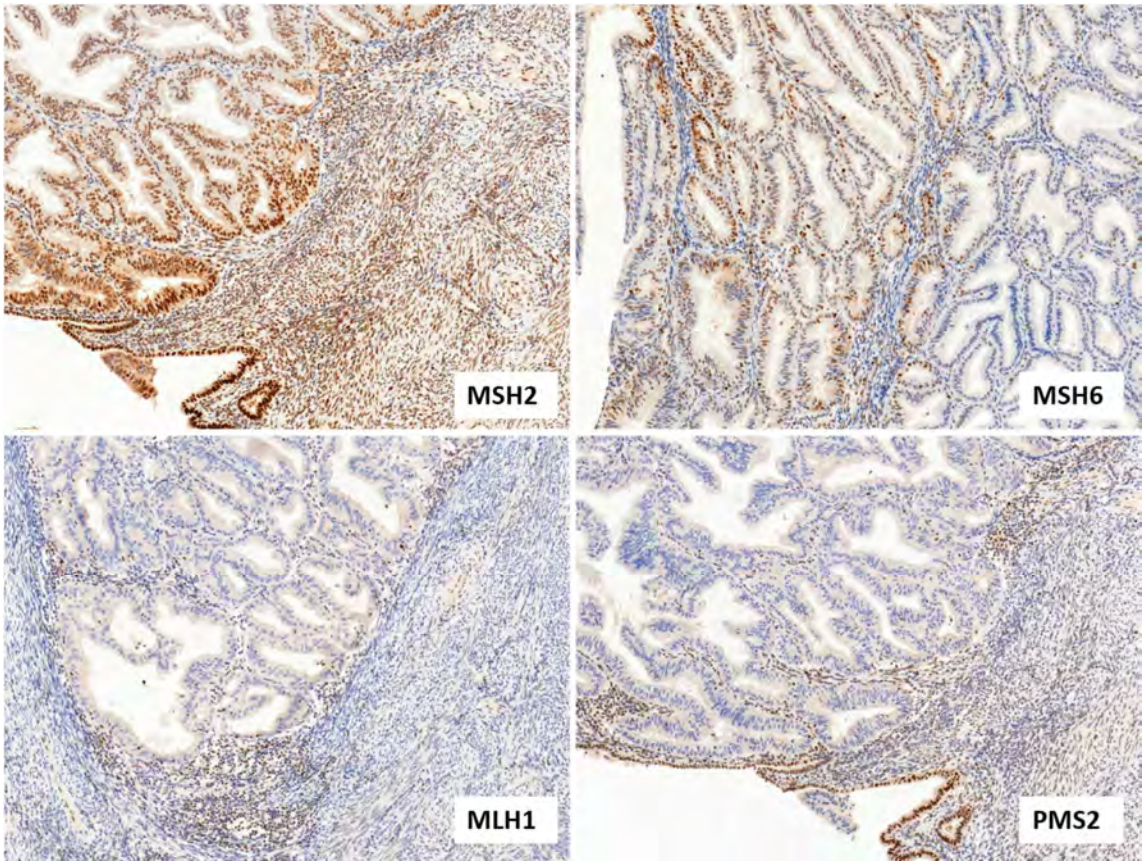


Figure 15 : Exemple de carcinome endométrioïde dMMR avec perte d'expression de MLH1 et de PMS2

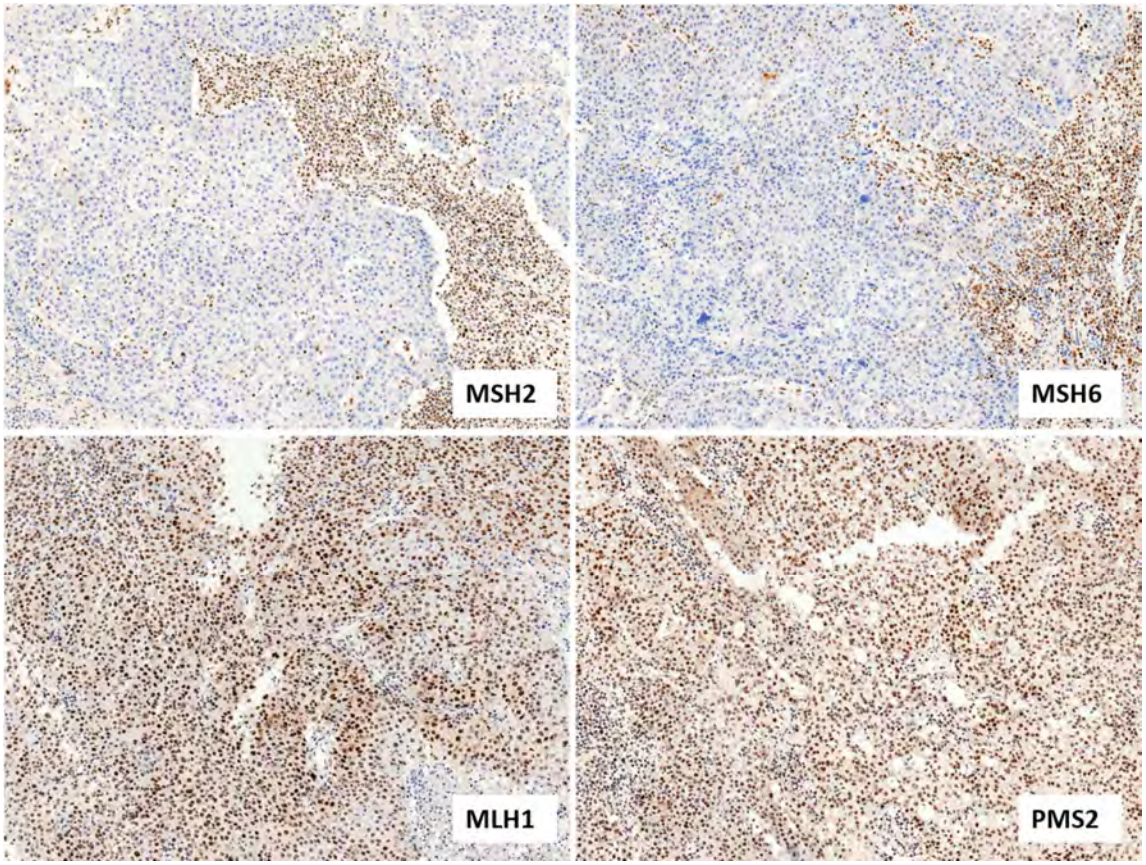


Figure 16 : Exemple de carcinome endométrioïde de haut grade dMMR avec perte d'expression de MSH2 et de MSH6

Le troisième groupe, type « endométrioïde », est un groupe génomiquement stable, sans instabilité microsatellitaire (MSS ou pMMR pour « MMR proficient »), avec une faible fréquence de mutations, impliquant majoritairement la voie *PIK3Ca/Akt* et *Wnt*. Morphologiquement, les tumeurs de ce sous-groupe sont des carcinomes endométrioïdes qui expriment les récepteurs hormonaux (récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone).

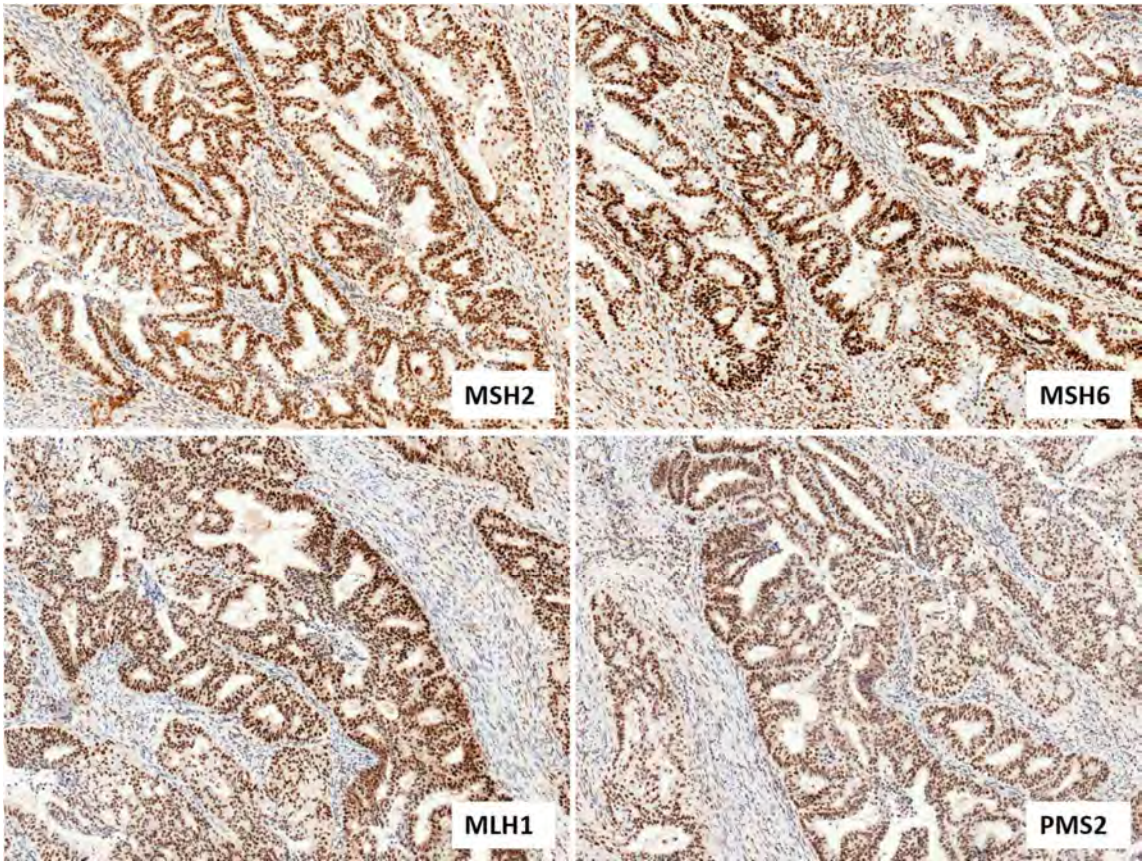


Figure 17 : Carcinome endométrioïde pMMR

Le quatrième groupe, type « serous-like », est caractérisé par un taux élevé d'altérations du nombre de copies somatiques (« somatic copy number alterations », SCNAs) et des mutations fréquentes de *TP53*. Morphologiquement, ces tumeurs sont de haut grade (carcinomes séreux et carcinomes endométrioïdes de grade 3).

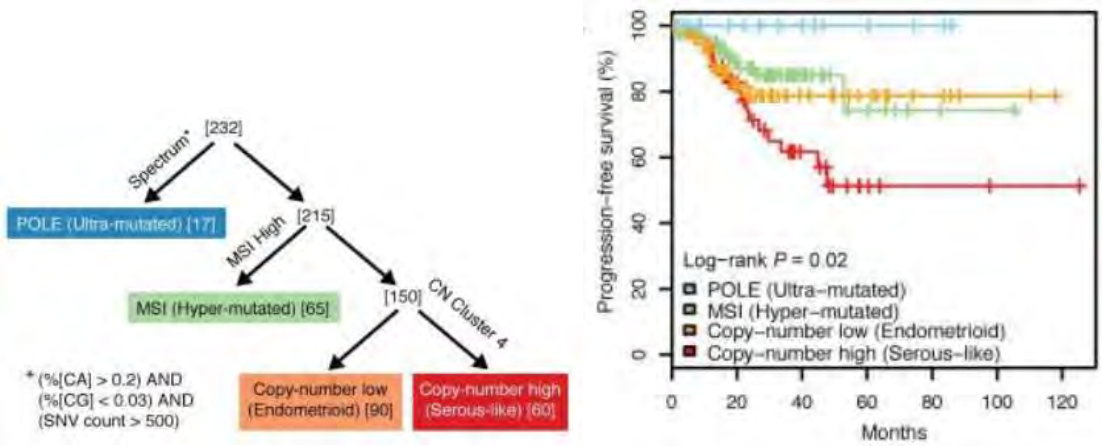


Figure 18 : Groupes de risque et courbes de survie selon les données du TCGA ; *d'après « Integrated Genomic Characterization of Endometrial Carcinoma », The Cancer Genome Atlas Research Network, Nature 2013*

Ces sous-groupes moléculaires sont associés à des pronostics différents, le groupe ultra-muté étant de meilleur pronostic, et le groupe « serous-like » étant associé au pronostic le plus sombre. Ceci a été confirmé dans des études de cohorte rétrospectives de plus grande ampleur (154).

1.2.3.2. Altérations génomiques d'intérêt dans le carcinome endométrial

1.2.3.2.1. POLE

Les mutations de *POLE* les plus fréquemment retrouvées sont les mutations P286R, V411L et S459F. Mais analyser uniquement ces trois positions entrainerait l'identification de 67 à 92% des cancers *POLE* mutés (155,156). Il est donc préférable d'analyser la totalité du domaine exonucléase, par séquençage Sanger ou NGS (Next Generation Sequencing) des exons 9 à 14 ou 9, 13 et 14. Il est recommandé de considérer les mutations comme pathogènes si elles entrainent une fréquence de mutations élevée (>100 mutations par mégabase), une augmentation des substitutions C en A (plus de 20% du total des substitutions) ou si la mutation est décrite comme pathogène dans les bases de données (157).

1.2.3.2.2. Déficience du système MMR

Elle peut être appréciée en immunohistochimie par la perte d'expression des hétérodimères MSH2-MSH6 et MLH1-PMS2, et en biologie moléculaire par la recherche d'une instabilité microsatellitaire. L'approche immunohistochimique est fiable, avec un taux de concordance avec la biologie moléculaire variant de 86 à 99% (158,159).

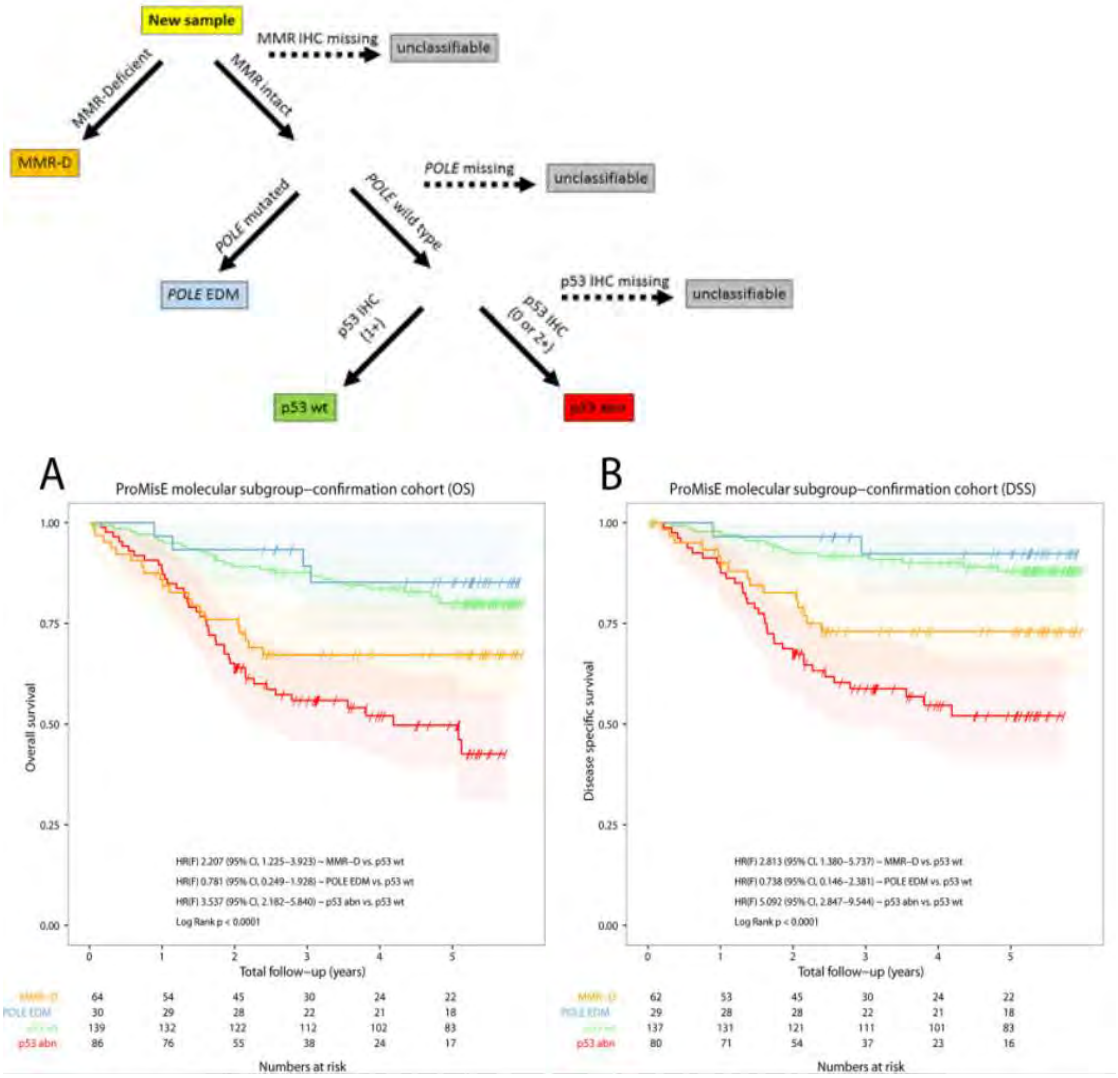
1.2.3.2.3. Altération du nombre de copies somatiques (SCNAs)

Dans le sous-groupe avec SCNAs élevées (« serous-like »), le TCGA retrouvait 92% de mutations de *TP53*, qui semble donc être un marqueur de substitution intéressant, d'autant plus que les mutations de *TP53* peuvent être recherchées par immunohistochimie avec une bonne concordance (sensibilité de 96% et spécificité de 100% dans les carcinomes séreux de haut grade de l'ovaire (49,160)). Les mutations de *TP53* ont deux conséquences distinctes : soit un gain de fonction par mutation non-synonyme et accumulation de P53 dans le noyau (par défaut de dégradation de P53), entrainant une expression forte et diffuse, nucléaire, de P53 en immunohistochimie ; soit une perte de fonction (par mutation non-sens, insertion-délétion ou mutations du site d'épissage) qui entraîne une perte d'expression en immunohistochimie, ou très rarement une accumulation cytoplasmique.

1.2.3.3. Classifications moléculaires basées sur les données du TCGA

Les techniques d'analyse moléculaire utilisées par le TCGA sont coûteuses et peu accessibles en routine. Des classifications ont été élaborées à partir des données du TCGA, et utilisent des marqueurs de substitution aux analyses moléculaires. Elles sont réalisables sur tissu fixé et inclus en paraffine (FFPE, « formalin-fixed, paraffin-embeded »).

Talhouk et al ont proposé une classification baptisée « ProMisE » (Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer), qui utilise comme éléments de classification les mutations de *POLE*, l'immunohistochimie MMR et l'immunohistochimie P53 comme marqueur de substitution au nombre de SCNAs (155,161,162). L'algorithme de classification qu'ils proposent est corrélé avec le pronostic dans des études rétrospectives, ce qui doit être encore confirmé par des études prospectives.



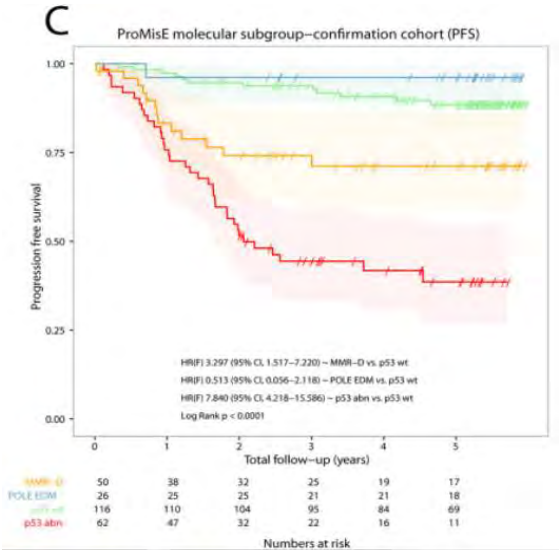


Figure 19 : Groupes de risque selon la signature « ProMisE » et courbes de survie ; *d'après « Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer », Talhouk et al, Cancer 2017*

Stelloo et al (154) ont associé les données moléculaires du TCGA à des données histologiques et immunohistochimiques dans les cohortes rétrospectives des essais PORTEC 1 et 2, et ont montré que les facteurs de mauvais pronostic les plus importants étaient la présence d'emboles lymphovasculaires, une expression anormale de P53 et une expression de plus de 10% de L1CAM (qui est une molécule d'adhésion cellulaire dont l'impact pronostique négatif est connu dans le cancer de l'endomètre (163,164)). Ils ont également mis en évidence que les mutations de l'exon 3 de *CTNNB1* étaient un facteur de risque de récidive. Les mutations de *CTNNB1* entraînent une activation de la voie de signalisation Wnt contribuant à la progression tumorale. Ces résultats confortent le fait que les carcinomes de l'endomètre de faible stade *CTNNB1* mutés ont un plus mauvais pronostic que les « wild type » (165).

Ces classifications moléculaires semblent concordantes entre l'analyse pré-opératoire sur biopsie ou curetage et l'analyse post-opératoire sur pièce d'hystérectomie, mais cela reste à confirmer sur des cohortes de plus grande taille (166,167).

1.2.3.4. Impact thérapeutique des classifications moléculaires

1.2.3.4.1. Sur le geste chirurgical

La dissémination extra-utérine est extrêmement rare dans le sous-groupe moléculaire des tumeurs *POLE* mutées ; il pourrait être envisageable à l'avenir de sursoir à tout staging ganglionnaire chez ces patientes, pour qui une hystérectomie avec annexectomie bilatérale pourrait être suffisante. A l'inverse, en cas de mutation de *TP53*, une approche chirurgicale plus agressive pourrait être indiquée, avec lymphadénectomie et omentectomie (151). Ces possibilités thérapeutiques sont encore à étudier dans des essais cliniques prospectifs.

1.2.3.4.2. Sur le traitement adjuvant

L'apport des classifications moléculaires semble être plus important pour les cancers de risque intermédiaire, intermédiaire-haut et haut selon l'ESMO. Il semble moindre en cas de risque faible. L'information du sous-groupe moléculaire pourrait être un outil pour l'indication de traitement adjuvant dans les cancers à risque intermédiaire-haut (essai PORTEC-4a en cours (168)) et haut (pas de supériorité de la chimiothérapie associée à la radiothérapie dans les carcinomes de haut risque, limités à l'utérus, essais PORTEC-3 (121) et GOG249 (122)).

Les tumeurs POLE mutées et MSI ont un taux élevé de mutations, avec formation de nombreux néoépitopes/néoantigènes qui se lient au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), ce qui provoque une réponse anti-tumorale par les lymphocytes T CD8 augmentée (169,170). Un moyen d'échappement à cette réponse immune anti-tumorale se fait par l'inhibition des checkpoints immunitaires, tels que PD1-PDL1 (171), et l'utilisation thérapeutique des inhibiteurs de PD1/PDL1 pourrait être une option chez ces patientes (172,173).

1.3. Signature moléculaire CINSARC

Cette signature a été développée en 2010, suite à l'étude génomique et transcriptomique d'une cohorte de sarcomes à génomique complexe. Les sarcomes correspondent à un groupe hétérogène de tumeurs, au pronostic variable, et sont gradés à l'aide du système de la Fédération Française des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) (174). Ce système basé sur des critères uniquement histologiques connait certaines limites, d'où la volonté d'ajouter des données moléculaires dans la classification de ces tumeurs à l'instar d'autres types tumoraux (tumeurs mammaires, cérébrales et hématologiques notamment). L'étude initiale a porté sur un groupe de 183 sarcomes à génomique complexe sur lesquels a été pratiquée une étude par CGH (« comparative genomic hybridization », hybridation génomique comparative) array contenant 3803 clones (175) et par puces d'expression Affymetrix U133 plus 2.0. La comparaison des profils d'expression observés dans des groupes définis selon le taux d'altérations génomiques en CGH array (moins de 20 ou plus de 35 déséquilibres géniques), le grade de la FNCLCC (2 ou 3) et la signature d'instabilité chromosomique de Carter (176) a permis l'identification de 67 gènes dont l'expression était significativement différente ; ce panel de gènes a été baptisé « CINSARC » pour « Complexity INdex in SARComas » (index de complexité dans les sarcomes). Les gènes identifiés sont impliqués dans le contrôle de la division cellulaire et de l'intégrité chromosomique. La valeur pronostique de CINSARC a été testée dans le groupe d'entraînement (« training set ») des 183 sarcomes utilisés pour définir la signature et dans un groupe de validation (validation set) de 127 sarcomes. La méthode du plus proche centroïde a été utilisée pour définir les seuils d'expression des gènes analysés pour classer la tumeur en grade CINSARC C1 (score CINSARC faible, bon pronostic) ou C2 (score CINSARC élevé, mauvais pronostic). Dans les deux cohortes, la survie sans métastase était significativement différente entre les groupes C1 et C2.

La signature CINSARC a été par la suite testée dans d'autres types tumoraux (GIST (tumeurs stromales gastro-intestinales), cancers du sein, lymphomes B diffus à grandes cellules) pour lesquels elle possède une valeur pronostique. Il a été montré par comparaison à d'autres signatures d'expression génique que CINSARC est enrichie en gènes ayant un impact

significatif sur l'agressivité tumorale et que cette signature peut être utilisée comme marqueur pronostique dans de multiples cancers (177).

La signature CINSARC a d'abord été développée en microarray sur tissu congelé, puis adaptée avec succès en RNA-sequencing sur tissu fixé en formol et inclus en paraffine (FFPE, « formalin-fixed, paraffin-embedded ») (178). Cependant, la fixation en formol entraine une dégradation importante des acides nucléiques, qui ne peuvent pas toujours être analysés en RNA-sequencing. Une étude dont les résultats ont été publiés en 2018 a montré que la signature CINSARC peut être évaluée sur tissu FFPE à l'aide de la technique NanoString et d'un code set basé sur les 67 gènes de la signature CINSARC dénommé « NanoCind° » (179). En effet cette technique qui utilise une mesure directe de l'abondance de transcrits a montré une bonne sensibilité pour quantifier l'expression des ARNm en FFPE et sur matériel fragmenté, et une bonne reproductibilité par rapport au RNA-sequencing, autorisant ainsi l'utilisation de la technique NanoString pour évaluation de la signature CINSARC (180,181).

2. Travaux personnels

2.1. Objectifs

L'objectif principal de notre travail était d'évaluer la valeur pronostique de la signature moléculaire CINSARC dans les carcinomes de l'endomètre de stade précoce. Pour cela nous avons travaillé sur une cohorte rétrospective, en comparant le résultat de la signature CINSARC avec la survenue d'une récidive au cours de la maladie. Nous avons fait l'hypothèse que l'expression des gènes étudiés dans la signature CINSARC serait différente selon la survenue d'une récidive ou non. Nous avons fait le choix de travailler sur pièces d'hystérectomie : en effet le matériel était plus abondant que sur biopsie pour cette première étude préliminaire ; de plus la biopsie n'est pas toujours réalisée au CHU et n'était pas disponible pour toutes les patientes.

L'objectif secondaire était d'analyser individuellement l'expression de chaque gène de la signature, afin d'étudier si certains gènes sont associés de façon plus forte au pronostic.

2.2. Matériel et méthode

2.2.1. Sélection des cas

2.2.1.1. Patientes

Nous avons dans un premier temps recensé les patientes opérées par hystérectomie avec annexectomie bilatérale pour un carcinome de l'endomètre à l'Institut Claudius Regaud, au CHU de Toulouse et à l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse, entre 2003 et 2014, pour respecter un délai de suivi de 5 ans afin de ne méconnaître aucune récidive.

Les critères d'inclusion pour notre étude étaient :

- présence d'un carcinome limité à l'utérus (stade FIGO I ou II)
- type histologique correspondant à un carcinome endométrioïde, séreux, à cellules claires, mucineux, mixte ou indifférencié

Les critères d'exclusion étaient :

- tumeur correspondant à un carcinosarcome, ou à tout autre type histologique que ceux énoncés dans les critères d'inclusion
- maladie de stade III ou IV
- tumeurs synchrones endométriale et ovarienne
- patiente opérée par curetage et non par hystérectomie
- traitement néoadjuvant
- suivi inférieur à 5 ans en l'absence de récidive. En effet, nous avons vu que les récidives surviennent en moyenne dans les 2 ans suivant le diagnostic dans le carcinome de

l'endomètre ; avec ces 5 ans de suivi nous ajoutions une marge afin de ne pas méconnaître une récidive plus tardive.

204 patientes remplissaient les critères d'inclusion de notre étude. 16 patientes ont présenté une récidive. Devant ce faible taux d'évènements et pour augmenter la puissance statistique de notre étude, il nous est apparu plus pertinent d'établir une cohorte constituée des 16 patientes ayant récidivé et de 16 patientes n'ayant pas récidivé, ces 2 groupes présentant les mêmes facteurs de risque de récidive (appariement).

Ainsi, si une différence d'expression génique était observée entre les 2 groupes, le fait que ceux-ci soient comparables permettait d'éviter des biais, qui auraient pu expliquer la différence de survie.

2.2.1.2. Recueil des données cliniques et anatomopathologiques

Les données cliniques ont été recueillies par consultation du dossier informatique de chaque patiente (logiciel ORBIS, DPI), parfois complétée par consultation du dossier papier lorsque des informations étaient manquantes. Ces données concernaient la date de naissance de la patiente, son âge lors du diagnostic de carcinome de l'endomètre, le stade en IRM, le traitement reçu, la survenue d'une récidive et le cas échéant la date et le type de récidive, la date de la dernière consultation, la date de décès.

Les données anatomopathologiques ont été recueillies par consultation du dossier informatique de chaque patiente sur le logiciel DIAMIC, ou à l'aide du dossier patiente (ORBIS, DPI) notamment pour les résultats de la biopsie lorsqu'elle avait été réalisée hors centre. Les items évalués étaient : type histologique et grade FIGO sur biopsie et sur pièce opératoire, stade TNM, présence ou absence d'emboles lymphovasculaires, fixateur utilisé.

2.2.1.3. Obtention et conservation du tissu tumoral

Lors de l'arrivée dans le laboratoire d'anatomie pathologique, comme pour toute pièce opératoire, la pièce d'hystérectomie est ouverte, décrite, puis fixée éventuellement après réalisation d'un prélèvement pour congélation en tumorothèque. Les fixateurs utilisés étaient le formol mais aussi l'AFA et le RCL2 (fixateur sans formol) pour les prélèvements antérieurs à 2010. Après 24h de fixation en moyenne, les prélèvements d'intérêt sont réalisés, avant d'être déshydratés et inclus en paraffine. Les blocs d'intérêt ont été sélectionnés après relecture des lames.

2.2.2. Extraction de l'ARN

2.2.2.1. Réalisation de lames blanches et extraction

Pour chaque bloc une zone correspondant à la plus grande cellularité tumorale a été sélectionnée et cerclée sur la lame HE correspondante et reportée sur les lames blanches, afin de réaliser une macrodissection et d'enrichir le prélèvement en cellules tumorales.

Des lames blanches de 10µm d'épaisseur ont été réalisées au microtome, leur nombre dépendant de la surface tumorale selon les correspondances suivantes :

Superficie tumorale sur la lame HE (mm²)	Nombre de lames non colorées requises (10µm)
8 – 20	Au minimum 8, au mieux 10
20 – 40	6
40 - 100	3
>100	1

Tableau 8 : Correspondance entre le nombre de coupes à réaliser et la superficie tumorale sur lame HE (Hémalun Eosine)

Les étapes de déparaffinage et d'extraction ont été réalisées selon les recommandations du fournisseur avec le kit High Pure FFPET RNA Isolation Kit (Roche, Boulogne-Billancourt, France). Les différentes étapes étaient : déparaffinage, lyse, précipitation et fixation de l'ARN sur colonne de silice, élimination d'une éventuelle contamination par de l'ADN par digestion à la DNase, lavage et élution.

2.2.2.2. Dosage et conservation des ARN

La concentration des ARN extraits et purifiés a été déterminée par dosage spectrophotométrique (Nanodrop 8000, Thermo Fisher Scientific USA). Les ARN sont conservés à -80°C.

2.2.2.3. Evaluation de la dégradation des ARN et adaptation de la quantité des échantillons

La dégradation des ARN (c'est-à-dire leur fragmentation) causée par la fixation doit être évaluée. En effet l'hybridation est moins efficace pour des fragments de petite taille, et pour des ARN dégradés il faut augmenter la quantité de l'échantillon à analyser pour contrebalancer cette perte d'efficacité. Cette évaluation s'est faite par la mesure de la DV300 et de la DV50-300, et par l'évaluation du RIN (« RNA Integrity Number »).

La DV300 est le pourcentage de fragments d'ARN ayant une taille supérieure à 300 nucléotides. La DV300 a été évaluée par électrophorèse capillaire après incorporation d'une molécule fluorescente dans les ARN (2100 Bioanalyzer, Agilent USA).

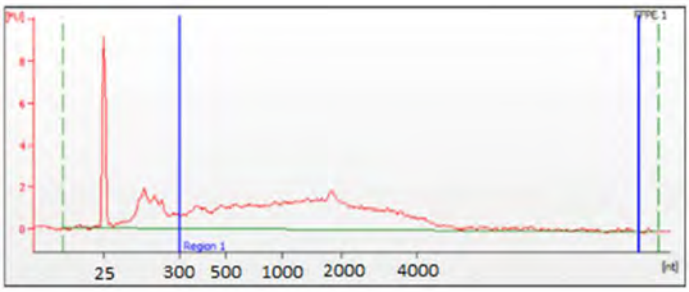


Figure 20 : Exemple d'ARN peu dégradé, DV300 = 77%

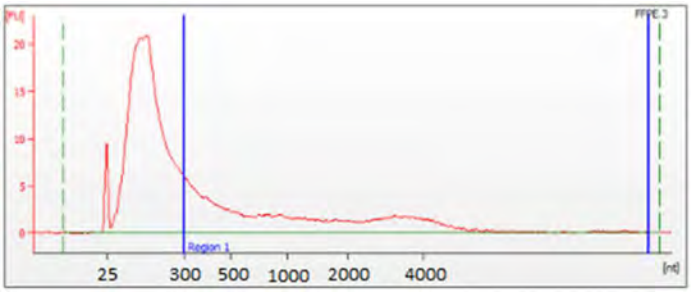


Figure 21 : Exemple d'ARN très dégradé, DV300 = 30%

Le prérequis NanoString était le suivant : la DV300 doit être supérieure à 50%, et idéalement supérieure à 70%. L'analyse n'est pas recommandée en cas de DV300 inférieure à 20%. Nous avons utilisé comme unité d'analyse de fragmentation la DV50-300, qui correspond au pourcentage de fragments dont la taille est comprise entre 50 et 300 nucléotides. Un ARN peu dégradé a donc une DV300 élevée, et une DV50-300 faible. Cette évaluation de la taille des fragments d'ARN permet également une adaptation de la quantité d'ARN utilisée : la quantité d'ARN théorique utilisée est de 100ng, mais en cas d'ARN très dégradé on augmente la quantité d'ARN pour contrebalancer la perte de qualité due à la fragmentation, selon la formule suivante :

$$\text{Quantité d'ARN ajustée (ng)} = \frac{\text{Quantité d'ARN théorique}}{100 - (\text{DV50} - 300)} x\ 100$$

(Quantité d'ARN théorique = 100ng)

Le RIN est basé sur une technique d'évaluation de la taille des sous-unités 28S et 18S de l'ARN ribosomique par électrophorèse capillaire. Il varie de 0 (ARN très dégradé) à 10 (ARN non dégradé).

2.2.3.NanoString

Pour évaluer la signature CINSARC de chaque échantillon, nous avons utilisé la technique NanoString. Cette technique a été mise au point dans le laboratoire de Leroy HOOD (Institute of Systems Biology) et publiée en 2008 (180). Elle est basée sur une hybridation in situ des molécules d'ARN et ne nécessite pas d'amplification préalable. Elle repose sur trois étapes qui sont l'hybridation, la purification/immobilisation et la quantification ou recueil des données.

2.2.3.1.Hybridation

Les ARN messagers extraits vont s'hybrider à une sonde composée de deux parties :

- la sonde de capture : elle comprend : une sonde spécifique du transcrit que l'on veut étudier, composée de 35 à 50 bases d'ADN ; une courte séquence répétée qui permettra la purification ; et une biotine en 3' pour l'immobilisation

- la sonde rapporteur : elle comprend : la deuxième moitié de la sonde d'ADN complémentaire de l'ARNm ; une séquence d'ADN simple brin (900 bases) qui constitue la

colonne vertébrale de la sonde , complémentaire de 6 ou 7 segments d'ARN auxquels sont associés des fluorophores, cette partie correspondant au code-barres de la sonde ; et une courte séquence répétée en 5' pour la purification et l'immobilisation

L'ensemble sonde de capture, sonde rapporteur et ARNm hybridé constitue un ensemble appelé « complexe tripartite ».

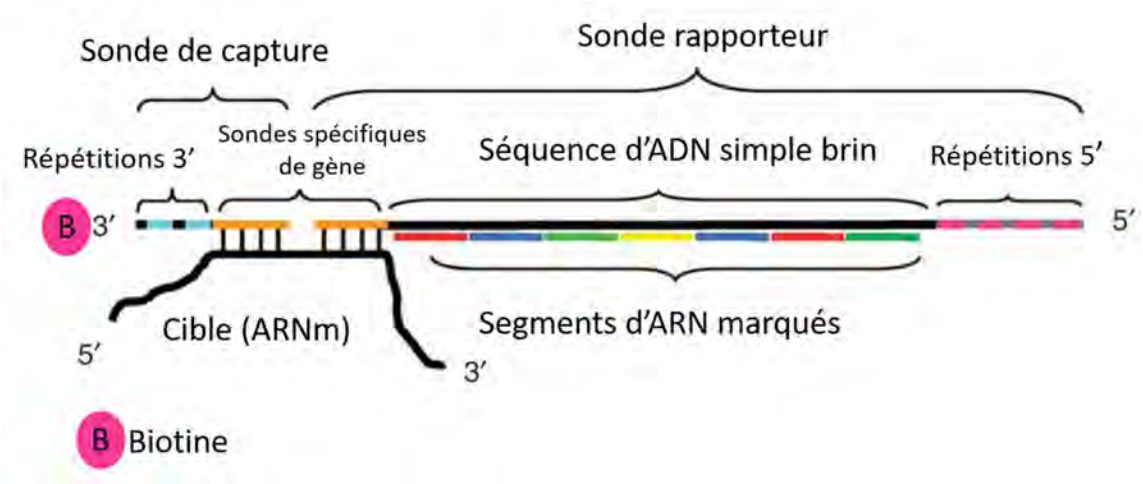


Figure 22 : Représentation schématique de la sonde utilisée en NanoString ; *d'après « Direct multiplexed measurement of gene expression with color-coded probe pairs », Geiss et al, Nature biotechnology 2008*

On utilise quatre fluorophores différents, afin d'obtenir un nombre théorique de codes très important (4^7 soit 12 000 possibilités) ; ainsi, chaque combinaison de fluorophores est spécifique d'un ARN/gène.

Pour la signature CINSARC, le codeset utilisé comprend les 67 gènes analysés, huit gènes de ménage qui sont utilisés pour la normalisation des données, six contrôles positifs utilisés pour évaluer la qualité de l'hybridation, et huit contrôles négatifs définissant le bruit de fond.

Cette étape d'hybridation dure 16 heures, dans un incubateur à 65°C.

2.2.3.2. Purification et immobilisation

Elle se fait par fixation du côté 3' sur des billes magnétiques comportant des séquences complémentaires des séquences répétées en 3' de la sonde de capture (figure 23), puis par fixation du côté 5' sur des billes magnétiques comportant des séquences complémentaires des séquences répétées en 5' de la sonde rapporteur (figure 24).

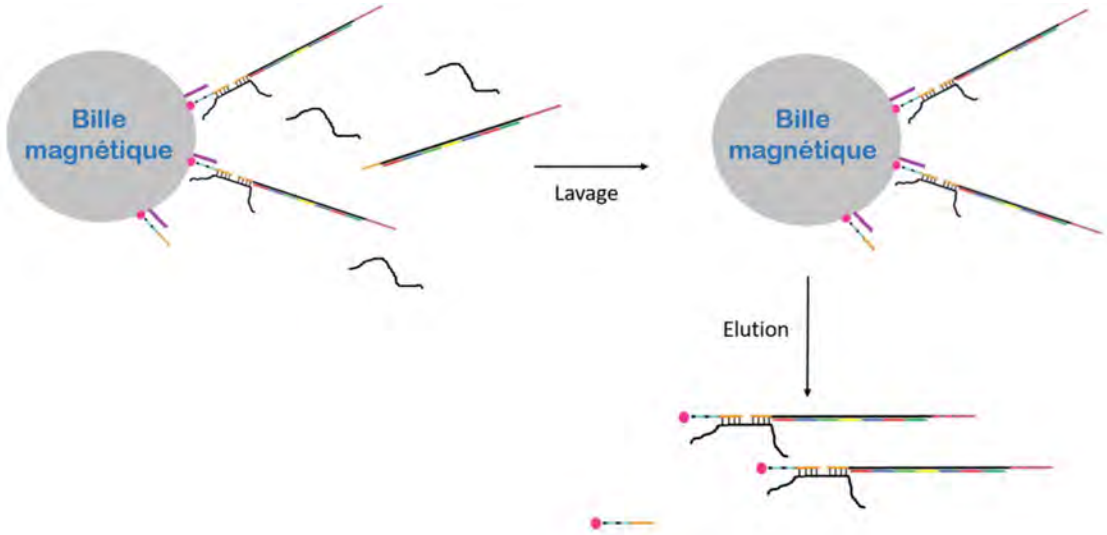


Figure 23 : Purification par hybridation du côté 3' sur une bille magnétique

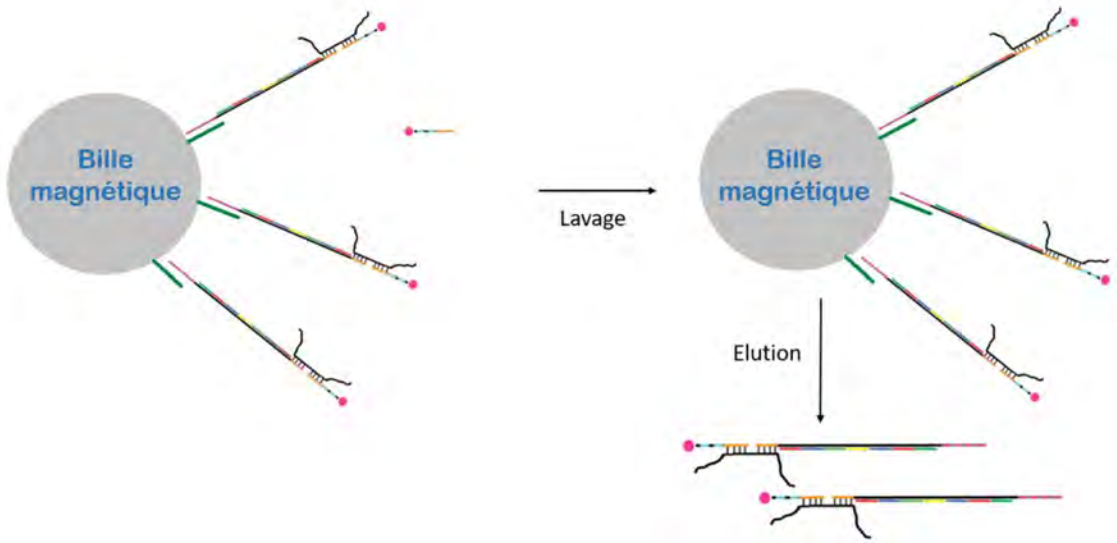
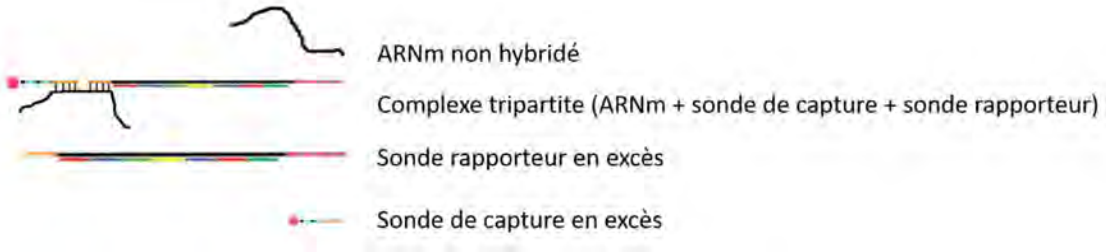


Figure 24 : Purification par hybridation du côté 5' sur une bille magnétique

Légende :



Les complexes tripartites ainsi sélectionnés sont immobilisés sur un support « coatés » à la streptavidine, à laquelle va s'associer la biotine.

Un champ électrique est ensuite appliqué pour étirer le complexe tripartite et rendre apparente la structure linéaire du code-barres. A la fin de la séquence sont également ajoutés des oligonucléotides complémentaires de la séquence répétée en 5', associés à de la biotine, pour immobiliser le complexe afin de permettre l'acquisition d'images.

Cette étape, entièrement automatisée, se déroule dans une cartouche où sont techniqués 12 cas à la fois. Elle se déroule en trois heures.

2.2.3.3. Quantification

La cartouche est « lue » dans le « digital analyzer » ou analyseur digital par une caméra CCD (« Charge Coupled Device », dispositif à transfert de charges), qui va assurer la conversion d'un signal lumineux en signal électrique. Chaque champ de la cartouche est lu quatre fois, à quatre longueurs d'onde correspondant aux quatre fluorophores. Puis l'image est reconstruite pour retrouver le code-barres.

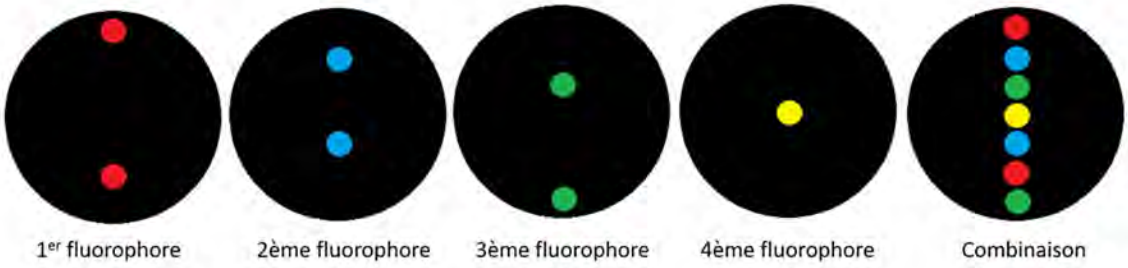


Figure 25 : Lecture successive des quatre couleurs et reconstruction de l'image

Les données sont rendues sous la forme d'un fichier Excel, qui pour chaque gène analysé donne le nombre de « counts » ou comptes, c'est-à-dire le nombre de fois que le transcrit a été compté. On considère qu'un gène est bien représenté dans un échantillon si le nombre de comptes est supérieur à 50.

L'hybridation est de bonne qualité si la moyenne de comptes des contrôles négatifs est inférieure au plus petit compte des contrôles positifs.

2.2.3.4. Analyse statistique

Pour déterminer le score de la signature CINSARC (C1 ou C2), nous avons utilisé la méthode du plus proche centroïde, d'abord avec la cohorte de référence de NanoCind, établie pour les sarcomes, puis en validation LOOCV (« Leave-One-Out Cross Validation »).

La méthode du plus proche centroïde se base sur une comparaison d'un échantillon à tester avec une cohorte de référence composée à la fois de tumeurs métastatiques et de tumeurs non métastatiques. Les données d'expression sont centrées dans le groupe des tumeurs métastatiques et dans le groupe des tumeurs non métastatiques. Ensuite, à l'aide de la corrélation de Spearman,

on calcule la corrélation de l'expression centrée de l'échantillon test avec l'expression centrée moyenne du groupe de tumeurs métastatiques et du groupe de tumeurs non métastatiques. La plus forte corrélation donne le groupe pronostique.

Etant donné qu'il n'existe pas de cohorte de référence pour les cancers de l'endomètre, nous avons utilisé la méthode d'analyse LOOCV ; elle consiste à isoler l'échantillon à analyser, puis à définir pour les 31 cas restants le centroïde pour le groupe des patientes avec récidive et pour le groupe des patientes sans récidive. Le résultat de l'échantillon est comparé à ces deux centroïdes, et ainsi de suite.

L'étude de corrélation a été représentée sous forme d'un histogramme qui intègre la distance au centroïde.

Les courbes de survie ont été réalisées à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier.

Les résultats d'expression génique ont également été représentés sous forme de « heatmap » (ou carte thermique) indiquant le niveau d'expression de chaque gène analysé.

2.3. Résultats

2.3.1. Caractéristiques de la population

Seize patientes, soit près de 8% de la population initiale (des 204 patientes opérées par hystérectomie pour un carcinome de l'endomètre limité à l'utérus), ont présenté une récidive, ce qui est plus faible que les chiffres avancés dans la littérature (15% en moyenne). Les métastases sont survenues en moyenne à 27,6 mois du diagnostic (soit un peu plus de 2 ans) (variant de 8 mois à 5 ans et 5 mois). Elles consistaient en des métastases viscérales à distance (avec ou sans métastase ganglionnaire) dans 11 cas (68,8%), une récidive locale sur la tranche vaginale dans 3 cas (18,8%) et une métastase ganglionnaire isolée dans 2 cas (12,5%).

L'âge moyen des patientes était de 68 ans (52-89 ans) dans le groupe des patientes ayant récidivé et de 67 ans (54-79 ans) dans le groupe sans récidive. Le reste des caractéristiques anatomocliniques est précisé dans le tableau suivant :

		R+ (N=16)	**R- (N=16)**	**Total (N=32)**
Type histologique (n=32) p=1,0000	EEC	11 (68,8%)	11 (68,8%)	22 (68,8%)
	Carcinome séreux	1 (6,3%)	1 (6,3%)	2 (6,3%)
	Carcinome à cellules claires	3 (18,8%)	3 (18,8%)	6 (18,8%)
	Carcinome mixte	1 (6,3%)	1 (6,3%)	2 (6,3%)
Tamoxifène (n=32) p=0,1012	Oui	0 (0%)	4 (25%)	4 (12,5%)
	Non	16 (100%)	12 (75%)	28 (87,5%)

THS (n=30) p=1,0000	Oui	4 (25%)	4 (28,6%)	8 (26,7%)
	Non	12 (75%)	10 (71,4%)	22 (73,3%)
	ND	0	2	2
Risque pré-opératoire (n=29) p=0,7375	Bas	4 (30,8%)	5 (32,3%)	9 (31%)
	Intermédiaire	3 (23,1%)	6 (37,5%)	9 (31%)
	Haut	6 (46,2%)	5 (31,3%)	11 (37,9%)
	ND	3	0	3
Risque post-opératoire (n=32) p=1,0000	Bas	4 (25%)	4 (25%)	8 (25%)
	Intermédiaire	1 (6,3%)	1 (6,3%)	2 (6,3%)
	Intermédiaire-haut	4 (25%)	4 (25%)	8 (25%)
	Haut	7 (43,8%)	7 (43,8%)	14 (43,8%)
Curage ganglionnaire (n=32) p=0,4839	Oui	14 (87,5%)	16 (100%)	30 (93,8%)
	Non	2 (12,5%)	0 (0%)	2 (6,3%)
Curiethérapie (n=32) p=1,0000	Oui	11 (68,8%)	11 (68,8%)	22 (68,8%)
	Non	5 (31,3%)	5 (31,3%)	10 (31,3%)
Radiothérapie (n=32) p=1,0000	Oui	7 (43,8%)	7 (43,8%)	14 (43,8%)
	Non	9 (56,3%)	9 (56,3%)	18 (56,3%)
Etat aux dernières nouvelles (n=32)	Vivante	9 (56,3%)	14 (87,5%)	23 (71,9%)
	Décédée	7 (43,8%)	2 (12,5%)	9 (28,1%)

Tableau 9 : Principales caractéristiques de notre population. R+ : groupe des patientes ayant récidivé ; R- : groupe des patientes n'ayant pas récidivé ; EEC : carcinome endométrial endométrioïde ; THS : Traitement Hormonal Substitutif ; ND : non déterminé

En annexe sont disponibles les caractéristiques détaillées pour chaque patiente.

2.3.2.Evaluation de la qualité des échantillons et de la technique

Dans le tableau suivant sont présentés les différents paramètres de quantification et de qualification des échantillons. Pour rappel, un ARN peu fragmenté aura une DV50-300 faible, inférieure à 50%, et un RIN (« RNA Integrity Number ») élevé, proche de 10. A l'inverse, un ARN très fragmenté aura une DV50-300 supérieure à 50% et un RIN faible, proche de 0.

Echantillon	Poucentage de cellules tumorales	Surface tumorale (mm2)	Quantité d'ARN (ng/µl)	DV50-300	RIN	Quantité ajustée d'ARN (ng)	Nombre de cibles avec counts <50	Nombre de cibles avec counts >50	Moyenne de counts des contrôles positifs	Moyenne de counts des gènes de ménage
C07000395	90	260	203	59	2	244	4	71	1839	9289
C07001638	90	250	126	46	2	185	5	70	1937	6972
C07002807	50	10	98	67	2	303	13	62	1652	11251
CI3000504	80	260	125	31	2	145	0	75	1887	12484
C05003291	80	170	212	45	2	182	2	73	1669	8588
RR08011294	60	45	98	42	2	172	1	74	1777	8757
CI2002747	80	60	214	36	2	156	2	73	1717	10223
CI3000921	70	180	179	34	2	152	0	75	1900	11389
C11002996	70	137	91	50	2	200	1	74	2070	13499
C03004221	40	120	87	61	2	256	49	26	1977	2947
C04002893	90	64	443	6	N/A	106	55	20	1922	1133
C06000576	70	300	453	61	2.1	256	2	73	1826	7323
PP03007377	60	350	379	20	N/A	125	53	22	1627	1048
RR05009247	90	147	687	19	N/A	123	27	48	1527	4631
RR06010274	70	165	77	23	2.3	129	54	21	1567	2270
RR07008190	60	304	391	42	2.2	172	9	66	1709	6015
RR07011543	80	475	684	32	N/A	147	9	66	1366	5837
C07002341	40	266	469	3	N/A	103	68	7	1588	366
C08004268	70	55	45	97	2.1	2857	34	41	2057	1935
13C004495	60	36	117	42	2.3	172	1	74	1635	7340
C12004325	80	200	243	50	2.3	200	0	75	1719	19096
C03002811	80	30	320	52	2.2	208	9	66	1438	3648
C07003563	80	120	53	84	2.3	625	5	70	1950	5178
C05002281	70	70	216	34	2.4	150	12	63	1594	3204
C07004263	80	140	76	86	2.5	714	4	71	2213	10932
C08003194	80	200	173	79	2.4	476	1	74	2071	18476
C07001079	60	140	271	11	N/A	112	59	16	2056	914
C08005104	50	170	54	95	2.5	2000	26	49	2231	3350
C03001966	70	330	475	53	2.2/2.1	211	16	59	2091	2917
C07000439	80	154	226	65	2	286	1	74	2135	7330
RR06009241	60	120	194	39	3	164	0	75	2195	10134
PP04005198	50	30	202	35	2.8/NA	154	26	49	2148	3427

Tableau 10 : Données de quantité et de qualité des échantillons

Ces résultats montrent que 18 cas sur les 32 ont une DV50-300 inférieure à 50%, et que 14 cas ont une DV50-300 supérieure à 50%. En ce qui concerne le RIN, tous les échantillons ont une valeur faible, inférieure ou égale à 3. Ce qui signifie que les ARN utilisés étaient très fragmentés, comme attendu en matériel FFPE. Pour autant, les contrôles positifs étaient bons, ce qui signifie que l'hybridation a été de bonne qualité.

Pour ce qui est de la quantification, six cas avaient plus de cibles dont le nombre de comptes était inférieur à 50 que de cibles dont le nombre de comptes était supérieur à 50 ; pour ces cas la quantification n'a donc pas été optimale.

2.3.3.Résultats CINSARC

2.3.3.1.Analyse statistique avec la cohorte des sarcomes comme référence

Nous avons d'abord comparé les niveaux d'expression des 67 gènes étudiés avec la cohorte de référence établie dans les sarcomes (cohorte NanoCind).

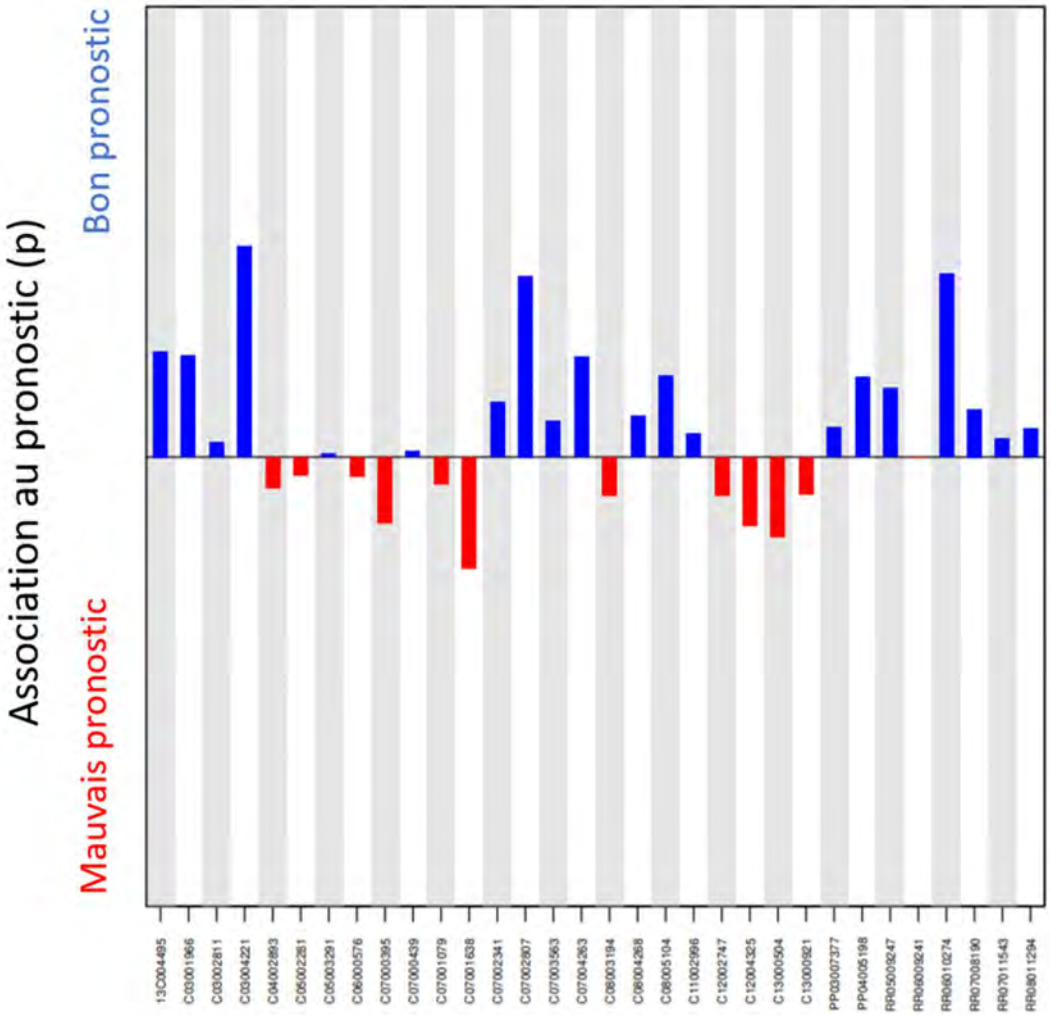


Figure 26 : Association aux centroïdes à partir de la cohorte de référence des sarcomes

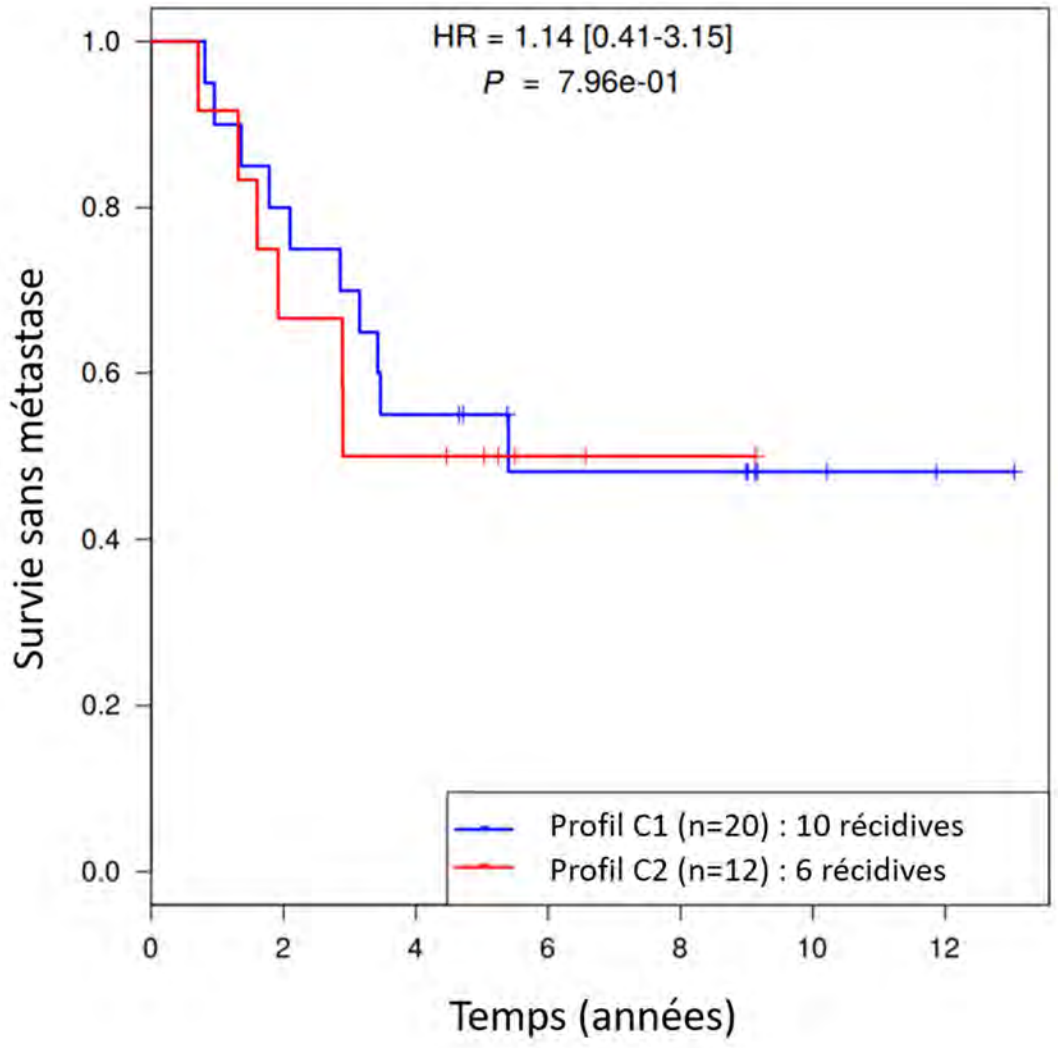


Figure 27 : Courbes de survie sans récidive des 32 cas étudiés à l'aide de la méthode du plus proche centroïde à partir de la cohorte de référence des sarcomes

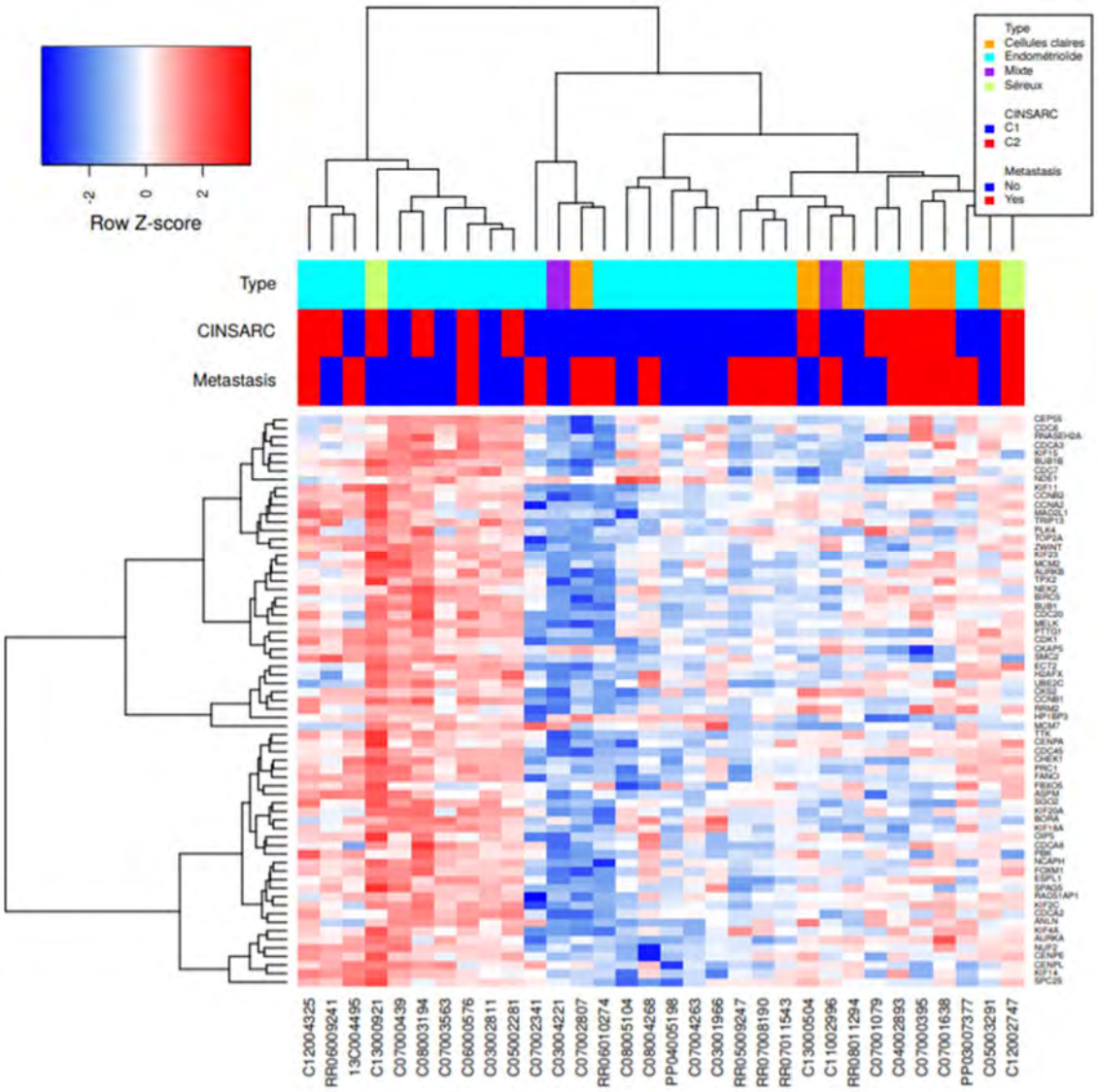


Figure 28 : « Heatmap » d'expression des 67 gènes étudiés, pour les 32 cas analysés

L'histogramme en figure 26 montre la corrélation, pour chaque échantillon, entre l'expression globale des 67 gènes analysés et son centroïde le plus proche. Cette corrélation donne donc le résultat C1 ou C2 selon que le plus proche centroïde appartient au groupe C1 ou C2 dans la cohorte de référence. Plus la bande est éloignée de la ligne centrale, plus la corrélation est forte. A l'inverse, les cas proches de la ligne centrale sont corrélés de façon moins forte avec le centroïde et sont donc les plus susceptibles de passer de C1 à C2 ou inversement si le centroïde varie.

Une courbe de survie sans récidive est déterminée pour chaque groupe C1 et C2 en fonction de la survenue ou non d'une récidive.

La carte thermique ou « heatmap » montre le niveau d'expression de chaque gène étudié. Elle associe au « Z-score », qui représente l'écart par rapport à la valeur moyenne d'expression du

gène, une nuance de couleur entre le bleu et le rouge. Si le « Z-score » est négatif, cela signifie que le gène est sous-exprimé et la case est bleue. Si le « Z-score » est positif, le gène est sur-exprimé et la case est rouge. Les intensités de différence sont mises en évidence par l'intensité de la couleur.

La signature CINSARC déterminée à partir des centroïdes de la cohorte NanoCind ne met pas en évidence de différence de survie sans récidive entre les groupes de patientes classées C1 et celles classées C2 : HR = 1,14 [0,41-3,15], p = 0,796.

De façon surprenante, on observe que les tumeurs qui récidivent sous-expriment globalement plus CINSARC que les autres. Habituellement, dans les sarcomes et la majorité des autres tumeurs, on observe que la sur-expression de la signature est associée à un mauvais pronostic. Il n'est donc pas possible dans notre cas d'utiliser la cohorte de référence des sarcomes, et nous avons appliqué un système d'analyse en LOOCV qui se construit autour d'un schéma dans lequel les tumeurs qui récidivent sous-expriment la signature.

2.3.3.2. Validation LOOCV

A l'aide de la méthode de validation LOOCV (« Leave-One-Out Cross Validation »), qui étudie comparativement un cas avec les centroïdes du reste de notre cohorte, la signature CINSARC ne met pas en évidence de différence de survie sans récidive entre les groupes des patientes classées C1 et celles classées C2 : HR = 1,35 [0,5-3,62], p = 0,553.

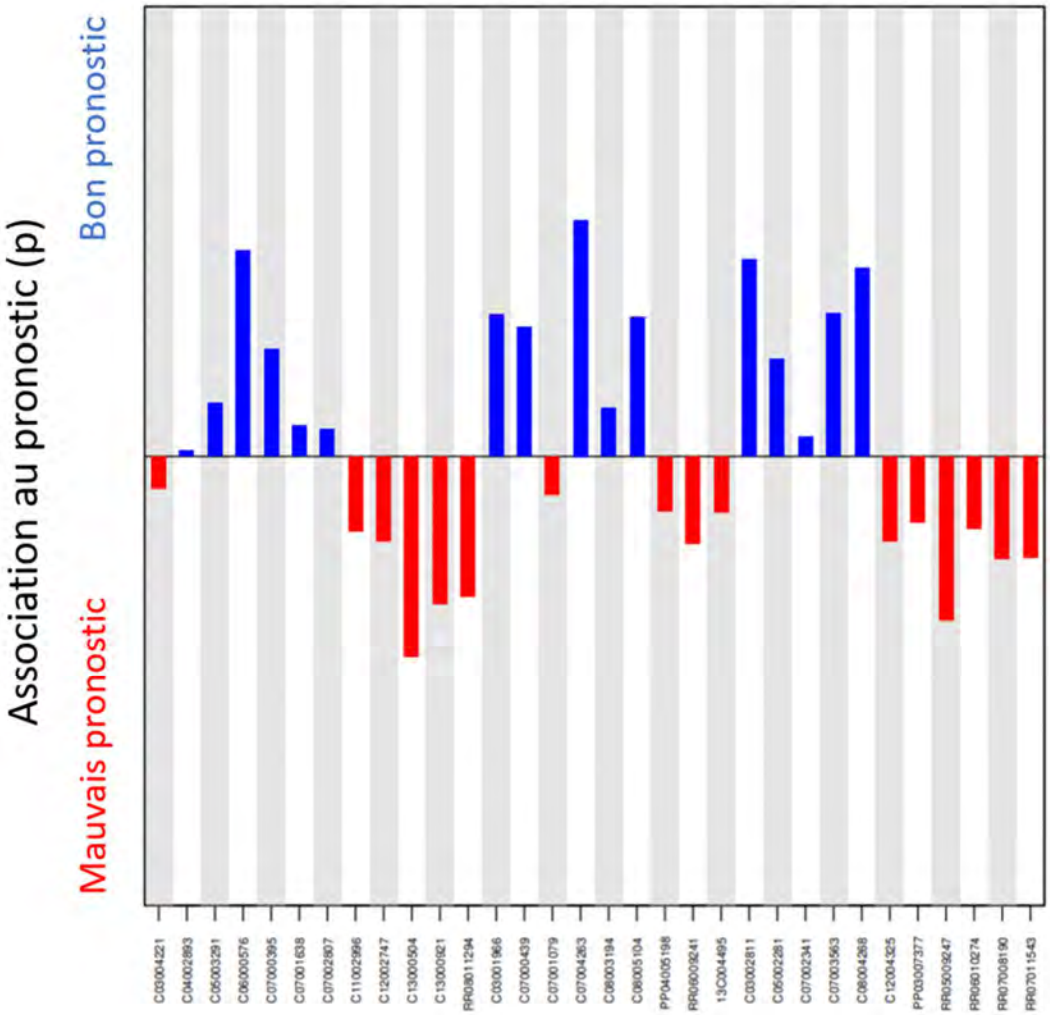


Figure 29 : Association aux centroïdes en validation LOOCV

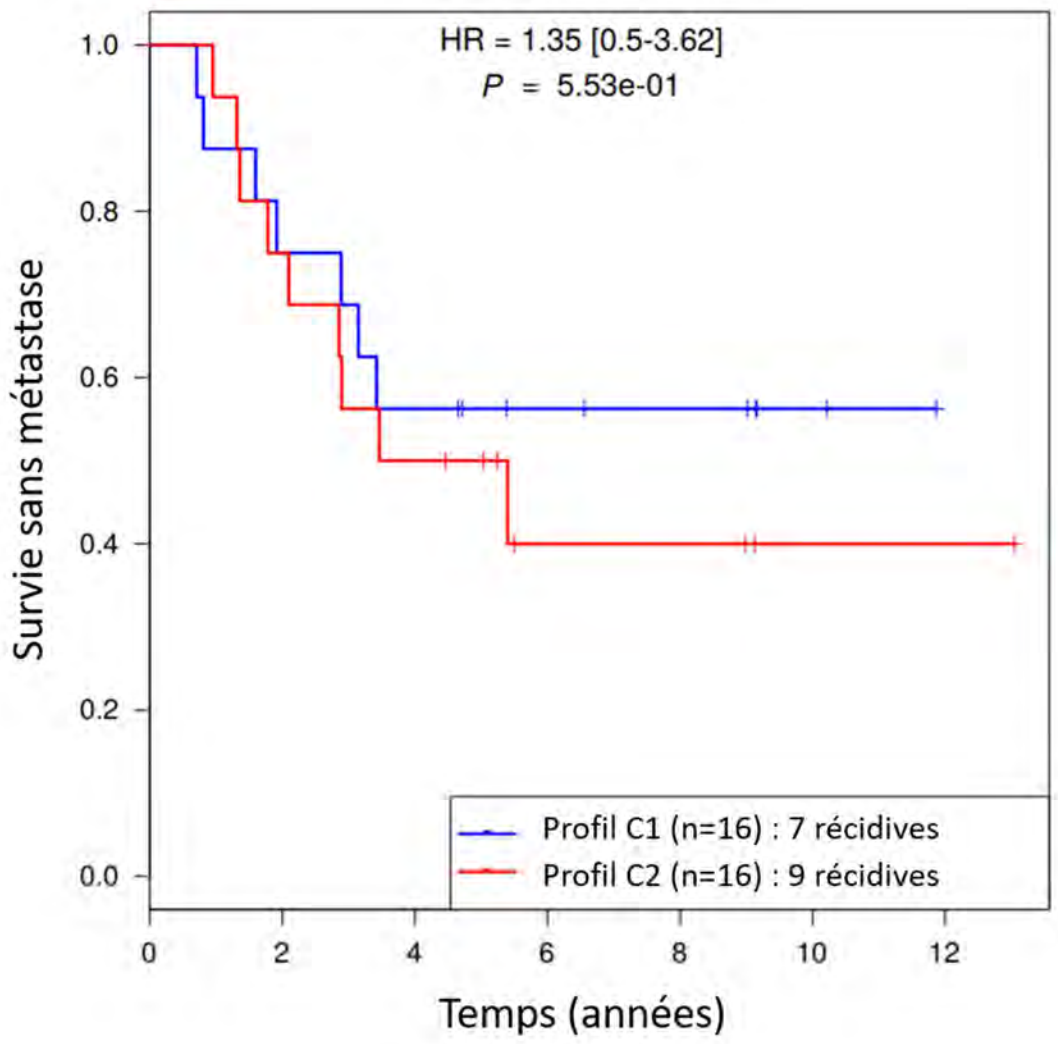


Figure 30 : Courbes de survie sans récidive des 32 cas étudiés à l'aide de la méthode du centroïde le plus proche en validation LOOCV

2.3.3.3. Validation LOOCV dans le sous-groupe des carcinomes endométrioïdes

Lorsque l'on analyse les résultats en validation LOOCV uniquement dans le sous-groupe des carcinomes endométrioïdes, on observe une différence de survie sans récidive qui n'est pas significative entre les groupes C1 et C2 : HR = 2,56 [0,74-8,81], p = 0,122.

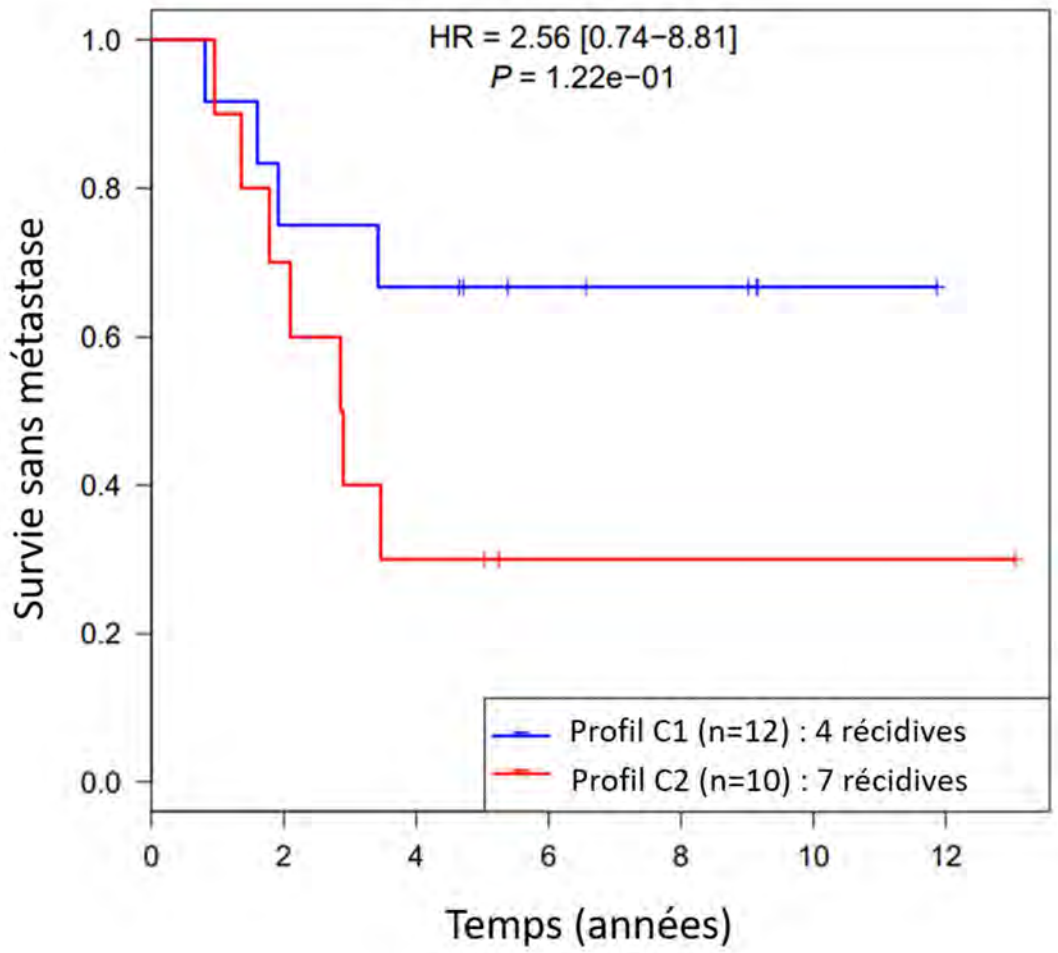


Figure 31 : Courbes de survie sans récidive des carcinomes endométrioïdes à l'aide de la méthode du centroïde le plus proche en validation LOOCV

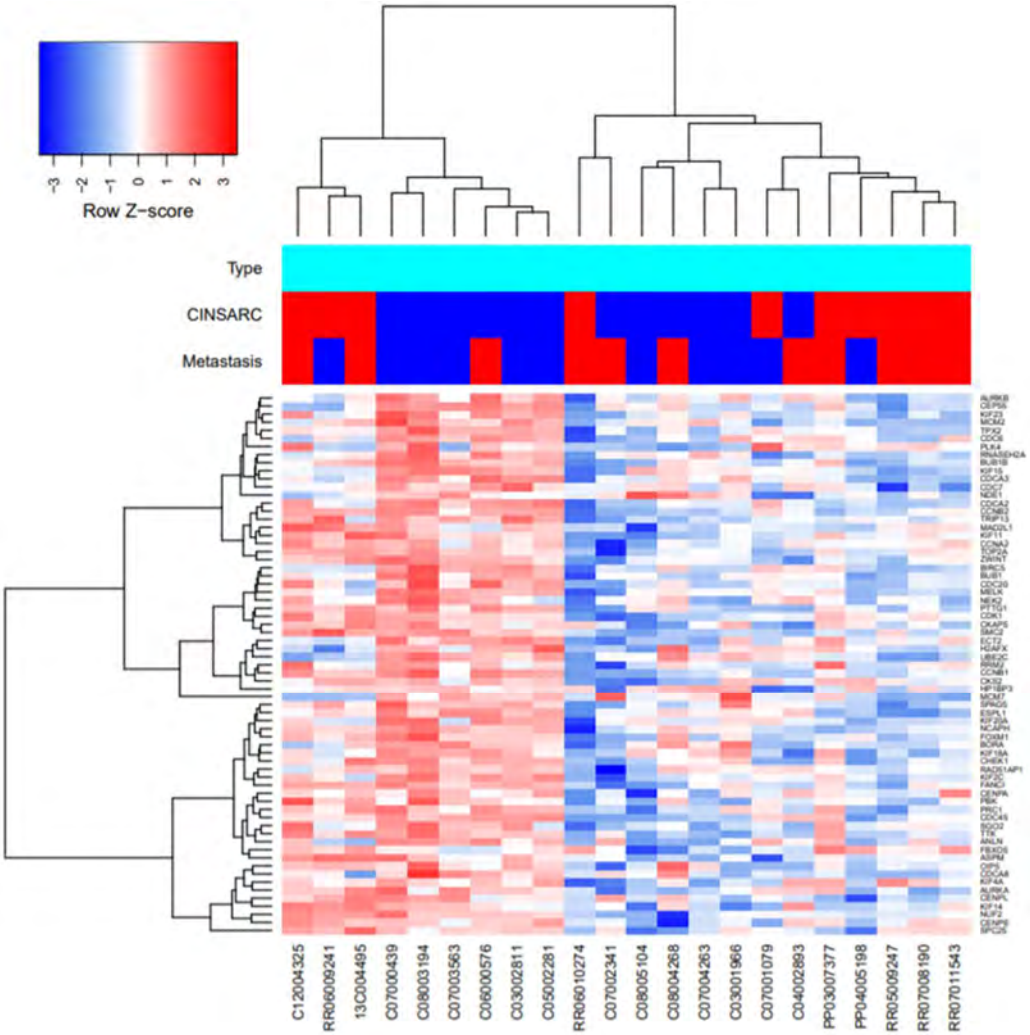


Figure 32 : « Heatmap » d'expression des 67 gènes analysés pour les 22 carcinomes endométrioïdes étudiés

2.3.4.Performances pronostiques

Lorsqu'on analyse le niveau d'expression génique par rapport à la cohorte de référence des sarcomes, la signature CINSARC a, par rapport à la survenue d'une récidive, une sensibilité de **37,5%** (IC95% [15,2-64,6]), une spécificité de **62,5%** (IC95% [35,4-84,8]), une valeur prédictive positive de **50%** (IC95% [27,2-72,8]) et une valeur prédictive négative de **50%** (IC95% [31,9-68,1]). Le taux de patientes bien classées est de **50%** (IC95% [31,9-68,1]).

En analyse LOOCV, la sensibilité est de **56,3%** (IC95% [29,9-80,2]), la spécificité de **56,3%** (IC95% [29,9-80,2]), la valeur prédictive positive de **56,3%** (IC95% [29,9-80,2]) et la valeur prédictive négative de **56,3%** (IC95% [29,9-80,2]). Le taux de patientes bien classées est de **56,3%** (IC95% [37,7-73,6]).

Dans le sous-groupe des carcinomes endométrioïdes, la sensibilité est de **63,6%** (IC95% [30,8-89,1]), la spécificité de **72,7%** (IC95% [39,0-94,0]), la valeur prédictive positive de **70%**

(IC95% [34,8-93,3]) et la valeur prédictive négative de **66,7%** (IC95% [34,9-90,1]). Le taux de patientes bien classées est de **68,2%** (IC95% [45,1-86,1]).

2.3.5. Analyse individuelle de l'expression des gènes de la signature CINSARC

L'objectif secondaire de ce travail était d'étudier séparément l'expression des gènes qui composent la signature CINSARC. Pour cela nous avons réalisé un différentiel d'expression afin de voir si tous les gènes participent de façon égale à la classification pronostique.

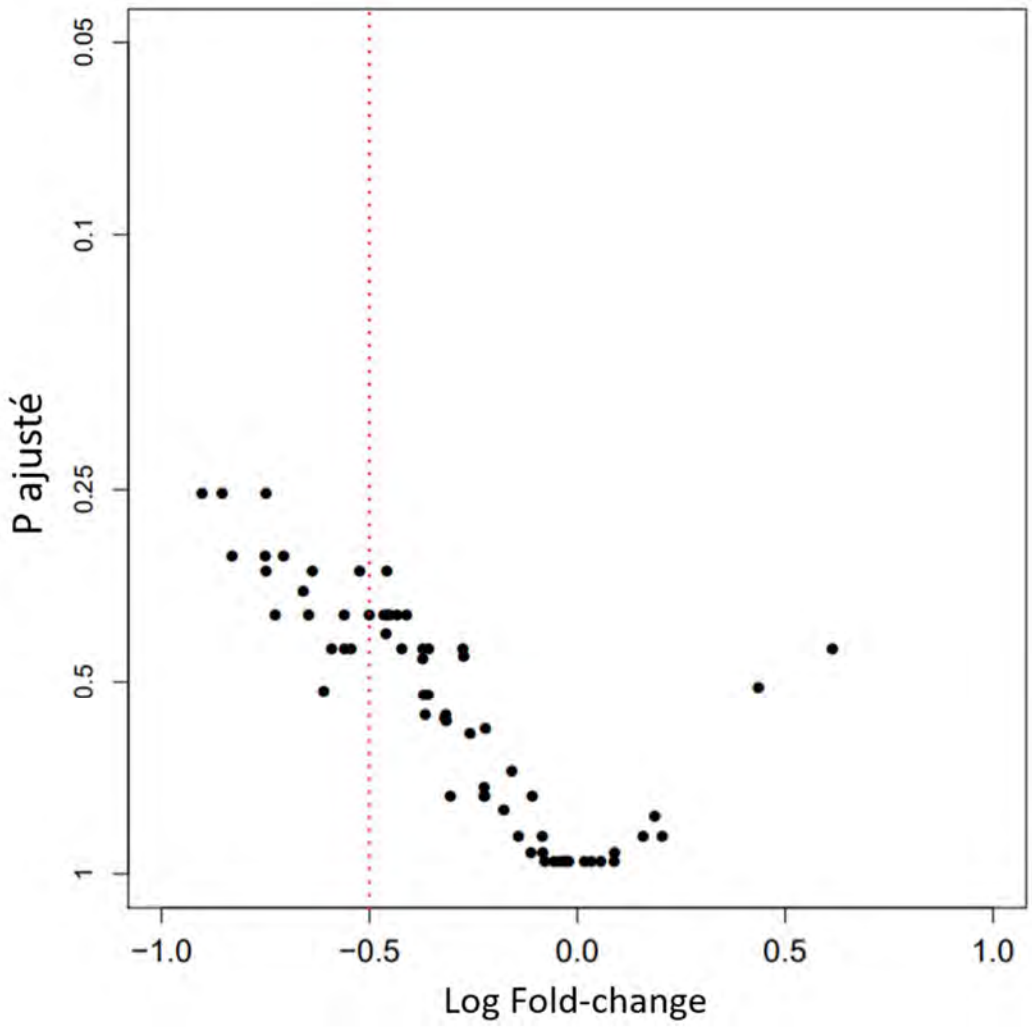


Figure 33 : Différentiel d'expression des gènes de la signature CINSARC

En abscisse le logarithme du « fold-change » ; le « fold-change » représente la différence d'expression des gènes : il est égal à 0 s'il n'y a pas de différence d'expression entre le groupe avec récidive et le groupe sans récidive, supérieur à 0 si le gène est sur-exprimé dans le groupe avec récidive et au contraire inférieur à 0 en cas de sous-expression. Sur ce diagramme de dispersion, on peut voir que beaucoup de gènes ne sont pas différentiellement exprimés et

bruitent la classification (points autour de 0 de « fold-change », avec un p ajusté élevé, autour de 1). Si on prend artificiellement un seuil de « fold-change » à -0.5, on voit que 18 gènes sont sous-exprimés de façon plus marquée, avec un p ajusté plus faible.

Si on analyse la courbe de survie sans récidive associée à ces 18 gènes, on peut voir que l'expression de ces gènes est différente entre le groupe avec récidive et le groupe sans récidive, de façon significative sur ce petit nombre de cas de carcinomes endométrioïdes, et que, selon ces 18 gènes, la classification a bien une valeur pronostique (HR = 5,66 [1,47-21,82], p = 0,00492)

Le taux de patientes bien classées si on considère seulement ces 18 gènes est de **77,3%** (IC95% [59,8-94,8]).

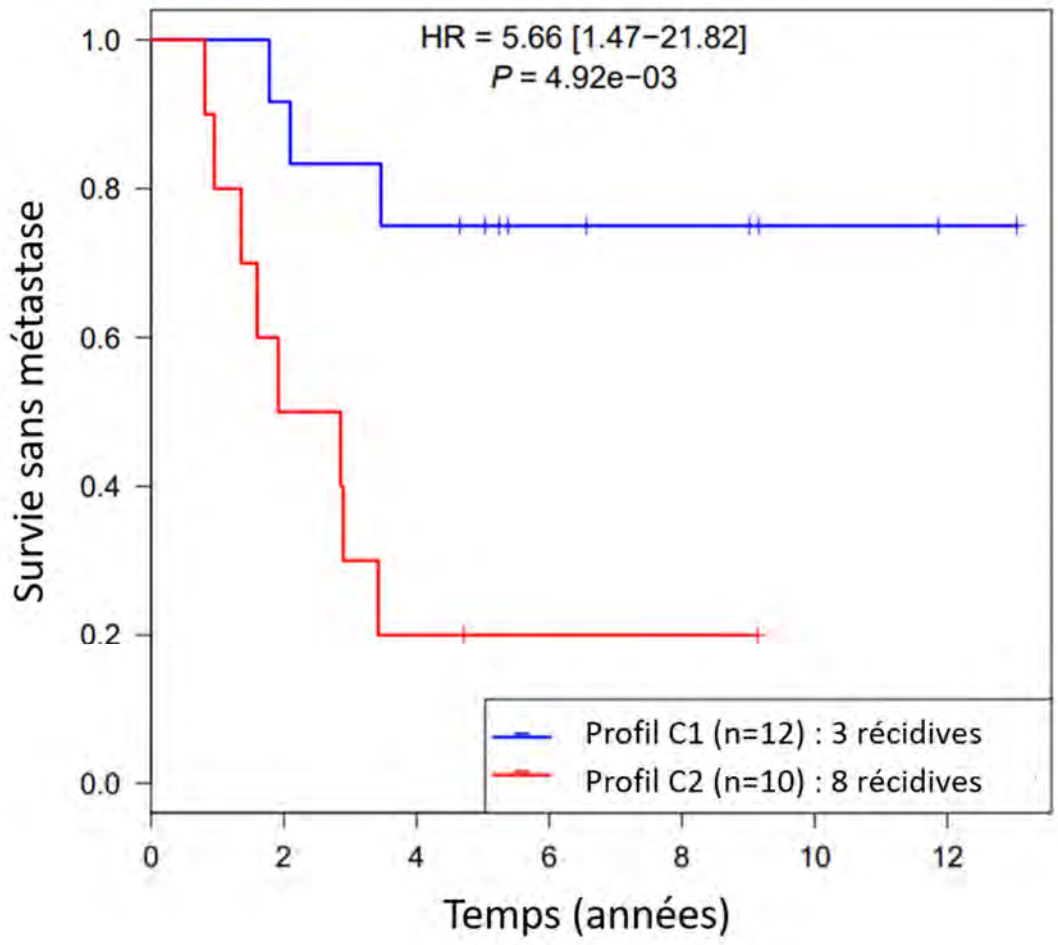


Figure 34 : Courbes de survie sans récidive des carcinomes endométrioïdes à l'aide de la méthode du plus proche centroïde en validation LOOCV, avec les 18 gènes dont l'expression est la plus significativement différente

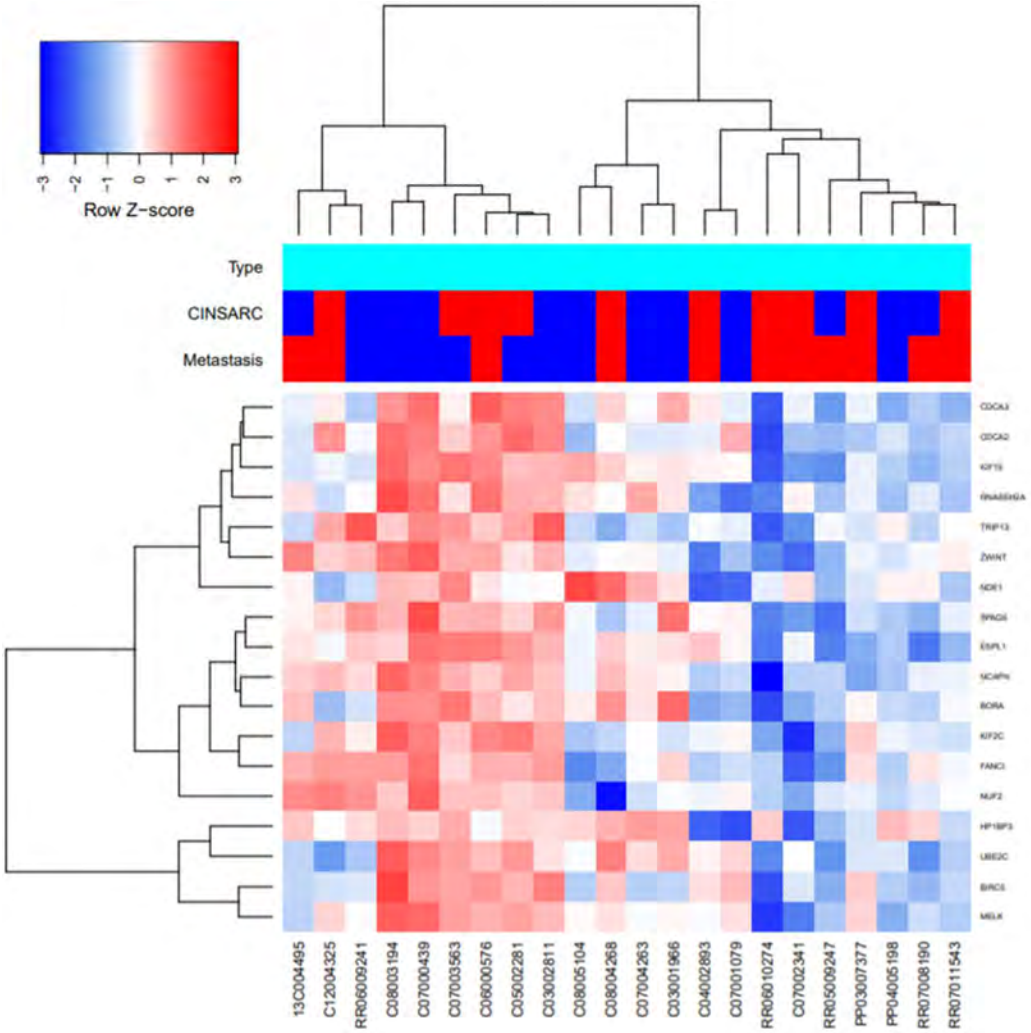


Figure 35 : « Heatmap » des carcinomes endométrioïdes à l'aide de la méthode du plus proche centroïde en validation LOOCV, avec les 18 gènes dont l'expression est la plus significativement différente

Ces 18 gènes qui sont sous-exprimés de façon importante (fold-change <0,5) sont les suivants : *BIRC5*, *BORA*, *CDCA2*, *CDCA3*, *ESPL1*, *FANCI*, *HP1BP3*, *KIF15*, *KIF2C*, *MELK*, *NCAPH*, *NDE1*, *NUF2*, *RNASEH2A*, *SPAG5*, *TRIP13*, *UBE2C*, *ZWINT.*

On observe également que deux gènes sont nettement surexprimés (qui correspondent aux deux points les plus à droite sur le diagramme de dispersion en figure 30) : *FBXO5* et *KIF14*. Lorsque l'analyse de survie est basée uniquement sur ces deux gènes, il n'est pas mis en évidence de différence significative dans les courbes de survie (figures 36 à 38).

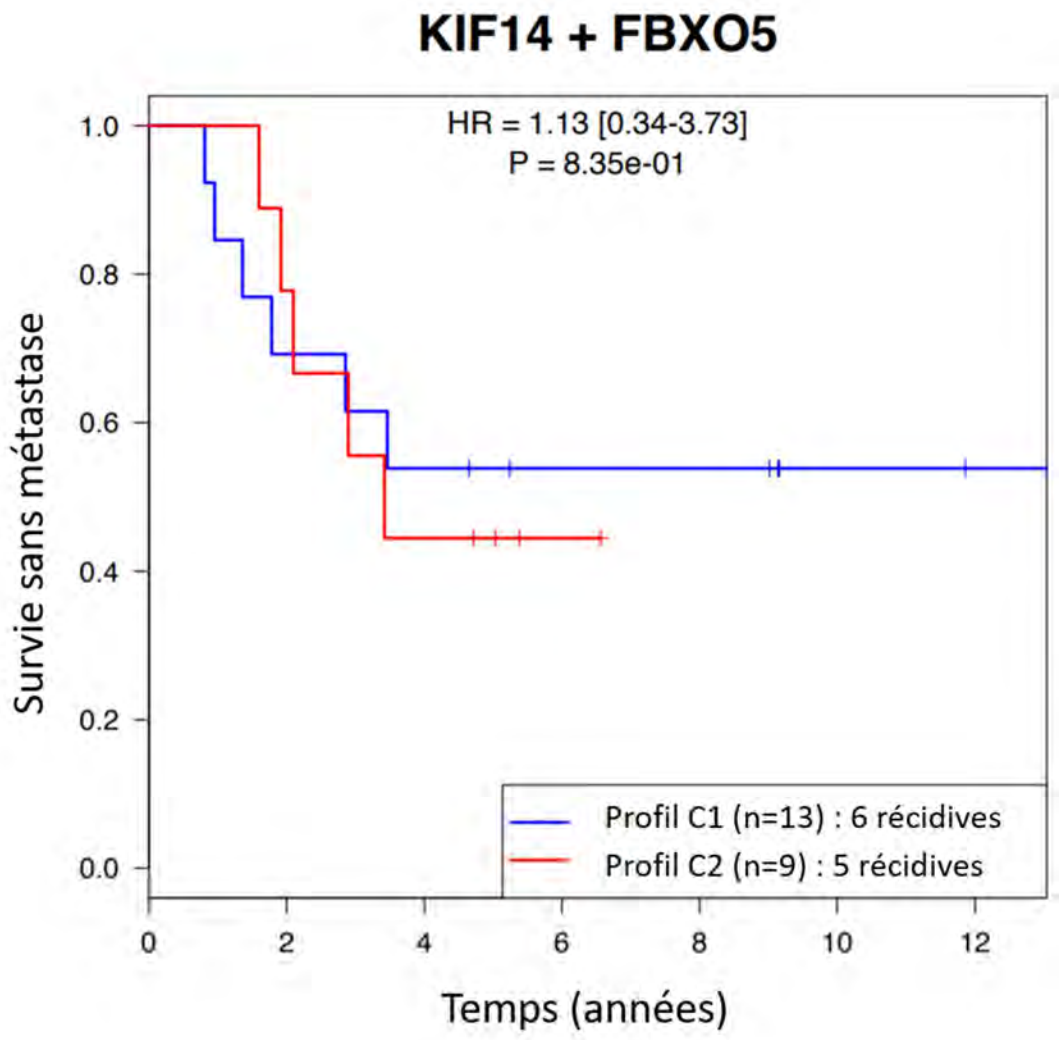


Figure 36 : Courbes de survie sans récidive des carcinomes endométrioïdes basée sur l'analyse des deux gènes surexprimés : *KIF14* et *FBXO5*

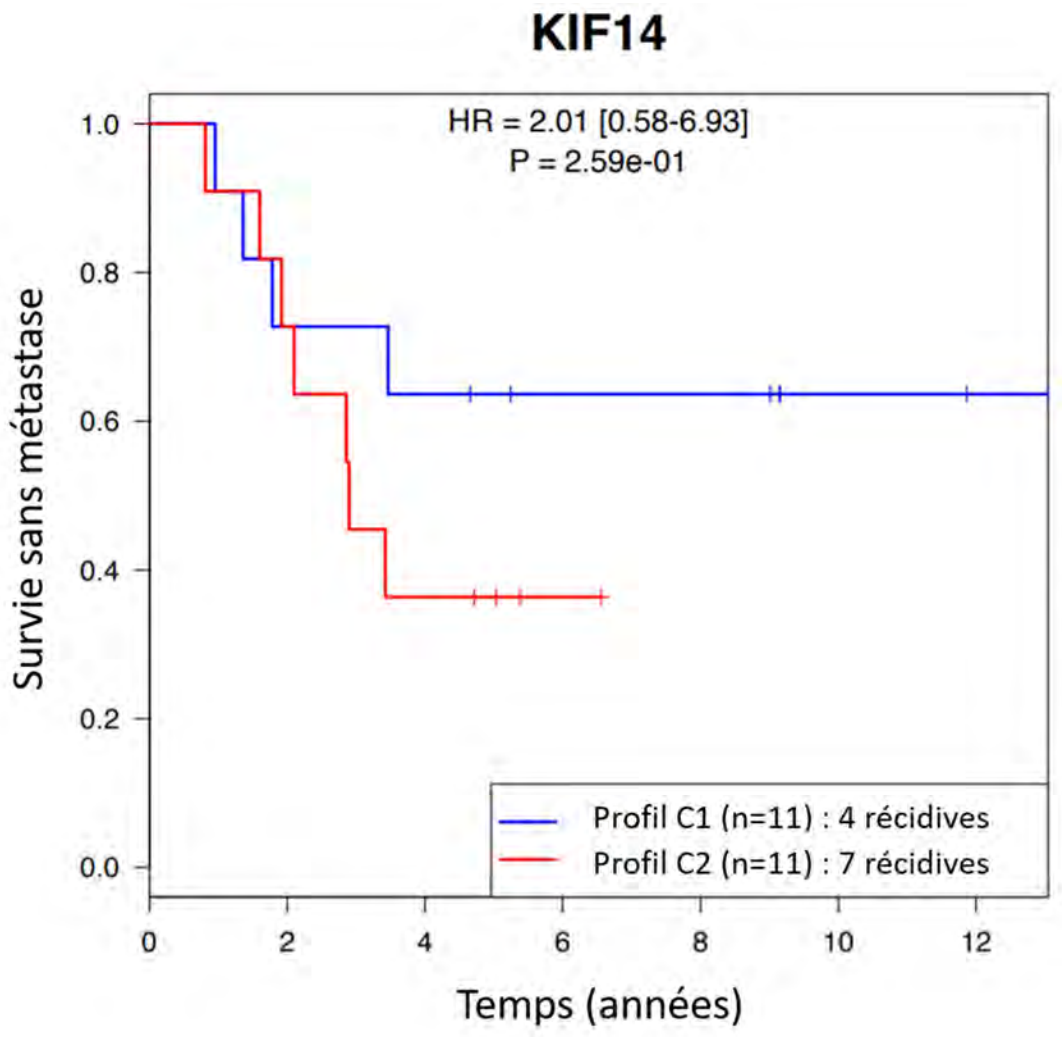


Figure 37 : Courbes de survie sans récidive des carcinomes endométrioïdes basée sur l'analyse seule du gène *KIF14*

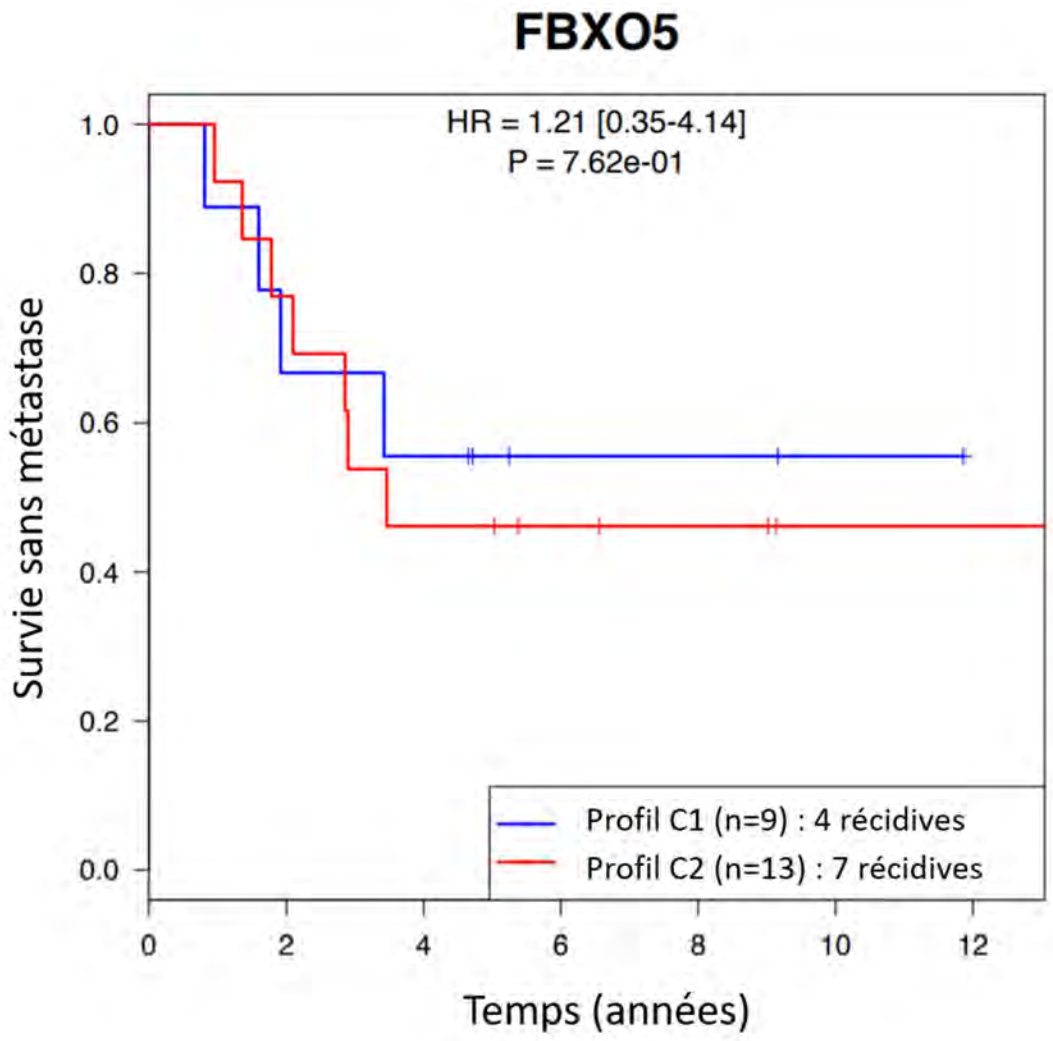


Figure 38 : Courbes de survie sans récidive des carcinomes endométrioïdes basée sur l'analyse seule du gène *FBXO5*

3. Discussion

L'objectif principal de ce travail était d'évaluer la valeur pronostique de la signature moléculaire CINSARC dans les carcinomes de l'endomètre de stade précoce. L'objectif secondaire était d'analyser individuellement l'expression de chaque gène de la signature, afin d'étudier si certains gènes sont associés de façon plus importante à un mauvais pronostic.

La signature moléculaire CINSARC est une signature d'expression génique. Elle est basée sur l'étude de 67 gènes, dont la surexpression a été montrée comme étant de mauvais pronostic dans les sarcomes et dans d'autres types tumoraux. La comparaison, à l'aide d'un algorithme, du profil d'expression de la tumeur à analyser avec un groupe de tumeurs avec métastase et sans métastase permet la classification en CINSARC C1 (bon pronostic) ou C2 (mauvais pronostic). Nous avons utilisé la technique NanoString pour évaluer la signature CINSARC à partir de pièces d'hystérectomie fixées en formol. La technique NanoString est une technique de mesure directe et multiplexée d'expression génique, basée sur une hybridation in situ des molécules d'ARN, sans étape d'amplification préalable (180). Elle a été montrée comme étant une technique fiable pour l'évaluation de la signature CINSARC sur tissu FFPE (179).

Nous avons travaillé sur une cohorte rétrospective de 32 patientes atteintes d'un carcinome de l'endomètre de stade I ou II de FIGO, la moitié des patientes ayant récidivé. En ce qui concerne le type de récidive, il s'agissait pour la majorité des patientes d'une métastase à distance ; trois patientes ont présenté une récidive locale sur la tranche vaginale.

Concernant la qualité des échantillons, un peu moins de la moitié (14/32) avaient une DV50-300 supérieure à 50%, et tous avaient un RIN inférieur ou égal à 3, ce qui indique une importante dégradation des ARN. Ceci était attendu avec des échantillons fixés en formol (182). Cependant, comme l'ont montré les contrôles positifs et négatifs, l'hybridation avec les sondes était de bonne qualité ; en effet, la moyenne des contrôles négatifs était inférieure au plus petit contrôle positif pour tous les échantillons. Ceci est concordant avec le fait que la technique NanoString, qui ne nécessite pas d'amplification, permet une analyse transcriptomique fiable même à partir d'ARN dégradés provenant de matériel FFPE (183,184).

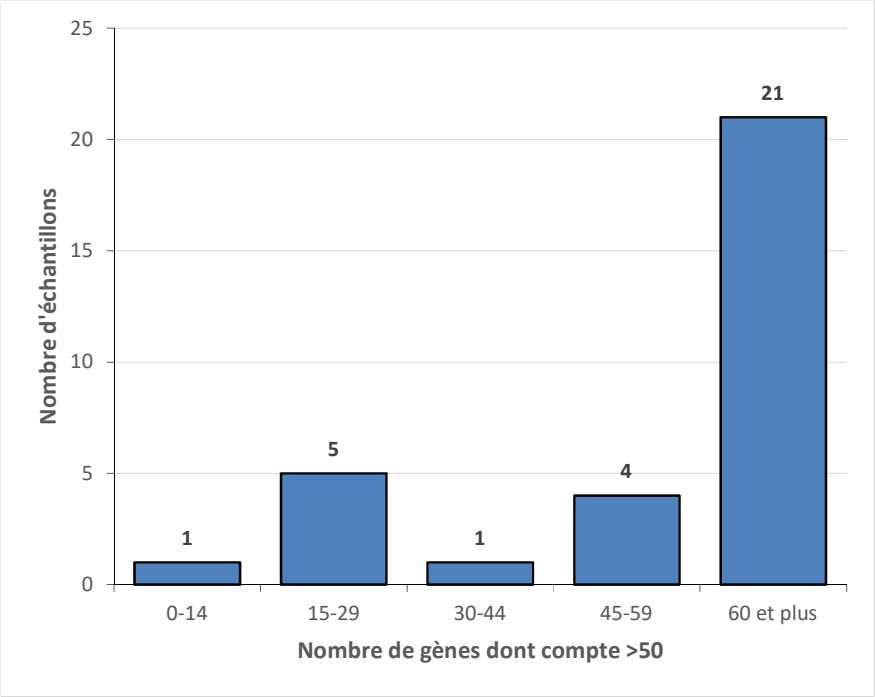


Figure 39 : Distribution des échantillons en fonction du nombre de gènes dont le compte est supérieur à 50

Pour ce qui est de la quantification, la majorité des échantillons présentait plus de 60 gènes dont le compte était supérieur à 50, comme représenté sur le diagramme en figure 39. Six cas avaient plus de cibles dont le nombre de comptes était inférieur à 50 que de cibles dont le nombre de comptes était supérieur à 50, ce qui indique une quantification sub-optimale de ces échantillons. Pour ces six cas, le nombre de comptes des gènes de ménage était sensiblement plus faible que ce qui était observé dans les autres échantillons, ce qui semble indiquer un problème global d'analyse de ces échantillons, plutôt qu'une véritable sous-expression des gènes analysés. De plus, un seul de ces six cas avait une DV50-300 supérieure à 50, et nous avons vu que l'hybridation était de bonne qualité y compris pour ces six échantillons ; ceci oriente vers un problème lors de la quantification des complexes tripartites. En ce qui concerne les résultats de la signature de ces cas dont l'analyse a été sub-optimale, quatre cas sur les six sont discordants entre le résultat de la signature et la survenue d'une récidive. Cette discordance pourrait s'expliquer par l'analyse insuffisante de certains gènes. La question de la valeur de la signature peut se poser devant un faible nombre de gènes analysés de façon optimale. Cependant, la normalisation à l'aide des gènes de ménage permet de compenser la quantification sub-optimale de ces cas ; de plus, l'exclusion de ces six cas lors de l'analyse statistique n'entraîne pas de différence significative des courbes de survie.

En ce qui concerne notre objectif principal, l'établissement d'un score C1 ou C2 a d'abord été attribué par comparaison des niveaux d'expression des 67 gènes étudiés avec les centroïdes établis dans la cohorte de référence des sarcomes (cohorte NanoCind). Il n'a pas été mis en évidence de différence de survie entre les groupes de patientes classées C1 et celles classées C2 : HR = 1,14 [0,41-3,15], p = 0,796. En validation LOOCV (« Leave-One-Out Cross Validation »), qui étudie comparativement un cas avec les centroïdes du reste de notre cohorte,

la signature CINSARC n'a pas mis en évidence de différence de survie entre les groupes des patientes classées C1 et celles classées C2 : HR = 1,35 [0,5-3,62], p = 0,553. Dans le sous-groupe des carcinomes endométrioïdes, on observe une différence de survie sans qu'elle soit significative entre le groupe avec récidive et le groupe sans récidive : HR = 2,56 [0,74-8,81], p = 0,122.

L'absence de différence de survie observée entre les groupes C1 et C2 lorsque la cohorte de référence des sarcomes est utilisée était envisageable : en effet il s'agit de types tumoraux différents, empruntant des voies de carcinogenèse différentes. De plus, nous avons observé que, à l'inverse de ce qui est mis en évidence dans les sarcomes, la plupart des carcinomes endométriaux avec récidive de notre cohorte sous-exprimaient les gènes de la signature. Il n'est donc pas possible d'utiliser la cohorte de référence des sarcomes pour établir le score C1 ou C2, car de façon générale une sur-expression des gènes indique un mauvais pronostic dans les sarcomes alors qu'elle semble de bon pronostic dans les carcinomes endométriaux. L'idéal serait de constituer une cohorte de référence pour les carcinomes de l'endomètre. En l'absence d'une telle cohorte, une méthode de validation pour l'établissement des centroïdes pour chaque gène et l'attribution d'un score C1 ou C2 est la méthode de validation LOOCV ; celle-ci compare un échantillon à tester avec le reste de la cohorte.

Sur l'ensemble de la cohorte, en validation LOOCV, aucune différence de survie n'a été observée entre les groupes C1 et C2. Le taux de patientes bien classées était de 56,3% (IC95% [37,7-73,6]).

Notre cohorte comprenait des types histologiques différents (carcinomes endométrioïdes, carcinomes à cellules claires, carcinomes séreux, carcinomes mixtes). L'absence de différence de survie peut être expliquée par le fait que ces sous-types histologiques suivent des voies de carcinogenèse différentes, impliquant des dérégulations géniques différentes (185,186). Ainsi, il faudrait peut-être travailler à l'avenir sur des cohortes distinctes pour chaque sous-type, afin d'établir les centroïdes propres à chaque sous-type histologique.

Dans le sous-groupe des carcinomes endométrioïdes, nous avons montré une différence de survie associée à la signature CINSARC, mais cette différence de survie est non significative. Le taux de patientes bien classées dans ce sous-groupe des carcinomes endométrioïdes est de 68,2% (IC95% [45,1-86,1]). Cependant il s'agit là d'un faible nombre de cas, avec un ensemble de 22 patientes. Sur les 12 patientes classées C1, 4 ont présenté une récidive, et sur les 10 patientes classées C2, 7 ont présenté une récidive. La courbe de survie établie à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier met en évidence une tendance d'évolution différente entre les groupes C1 et C2.

Nous avons observé que lors de l'analyse individuelle de l'expression des gènes qui composent la signature CINSARC, 18 gènes se détachent par une différence d'expression plus significative. Lors de l'étude de survie basée uniquement sur ces 18 gènes, la classification a une valeur pronostique avec une différence de survie qui est significative, et constitue donc un résultat intéressant. Cependant, cette association est mise en évidence sur un faible nombre de patientes et serait à confirmer sur une plus grande cohorte prospective afin d'éviter les biais de sélection.

Nous avons également observé que deux gènes sont sur-exprimés dans le groupe avec récidive. Cependant, l'analyse de survie sans récidive basée uniquement sur ces deux gènes ne met pas

en évidence de différence de survie. Il pourrait être intéressant d'évaluer l'expression de ces deux gènes sur une cohorte de plus grande ampleur, par exemple en étude immunohistochimique, et voir s'ils sont associés à une différence de pronostic. *KIF14*, qui est l'un d'entre eux, est un gène impliqué dans la mitose ; sa surexpression a été montrée comme associée à un stade plus avancé dans le carcinome endométrioïde de l'utérus (187).

En ce qui concerne le type de récidive, trois patientes présentaient une récidive locale sur la tranche vaginale. Ces trois cas ont été correctement classés par la signature CINSARC en C2. Ceci n'était pas attendu car dans les autres types tumoraux testés, la signature CINSARC n'a pas montré de valeur pronostique sur la survenue d'une récidive locale. A l'avenir il serait intéressant d'analyser les résultats de la signature CINSARC dans des cas de récidives locales et de métastases à distance, pour étudier le comportement de la signature dans ces deux situations distinctes.

Nous avons travaillé sur une cohorte de carcinomes de l'endomètre de stade précoce, limités à l'utérus. Le délai de suivi de 5 ans nécessaire à l'inclusion dans cette cohorte peut expliquer le faible nombre de patientes incluses : 204 patientes opérées pour un carcinome de l'endomètre de stade précoce, entre 2003 et 2014. En effet, le suivi des patientes se fait dans les premières années au CHU/centre de lutte contre le cancer, puis le relais est pris par les hôpitaux périphériques ou les gynécologues de ville. Ce relais nous a privés des données de suivi pour un grand nombre de patientes, ce qui explique notre série relativement limitée (204 patientes) concernant la longue période de recrutement.

Le taux de récidive observé dans notre cohorte était plus faible que celui décrit dans la littérature (8% versus 15% en moyenne). Cependant, ce taux de récidive est variable dans la littérature, allant de 2 à 26%, selon le type de récidive (locale ou à distance), le traitement administré et le risque post-opératoire (95,96,98,116,188,189).

L'essor des techniques de biologie moléculaire en cancérologie a permis la découverte de marqueurs moléculaires pronostiques, et le développement de signatures moléculaires, visant à pallier les imperfections des scores anatomocliniques utilisés et de proposer à chaque patient le traitement le plus adapté. Dans le cancer de l'endomètre, quatrième cancer le plus fréquent chez les femmes en France et en Europe, la majorité des patientes présente une maladie de faible stade et de bon pronostic. Cependant, 15 à 20% des patientes ayant un cancer de l'endomètre de stade précoce vont récidiver (188,190), avec un pronostic considérablement assombri.

Tout l'enjeu est donc de stratifier le risque de récidive, afin de ne pas sur-traiter la majorité des patientes qui ne vont pas récidiver, et au contraire de ne pas sursoir à un traitement utile pour des patientes dont le cancer est de plus mauvais pronostic.

Aucun des scores existants ne possède une grande précision (114). De plus, ces scores sont basés sur des critères évaluables sur la pièce d'hystérectomie, et donc indisponibles en pré-opératoire. A l'aide notamment des données fournies par le TCGA, basées sur des analyses génomiques et transcriptomiques, de nouvelles classifications moléculaires se développent (161).

La signature moléculaire CINSARC, initialement mise en place dans une cohorte de sarcomes, a montré une valeur pronostique dans de nombreux autres types tumoraux (175). Elle n'avait jamais été évaluée dans le cancer de l'endomètre.

Notre cohorte comprenait toutes les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre et ayant présenté une récidive, parmi les 204 patientes opérées par hystérectomie pour un cancer de l'endomètre au CHU de Toulouse/Oncopole entre 2003 et 2014, avec un suivi au CHU/Oncopole d'au moins 5 ans. Ces patientes étaient au nombre de 16, auxquelles nous avons apparié 16 patientes n'ayant pas récidivé, comparables en ce qui concerne les principaux facteurs de risque de récidive et d'un point de vue du traitement. Nous disposions pour ces 32 cas d'un matériel tumoral caractérisé sur le plan anatomopathologique, et de données cliniques importantes notamment en ce qui concerne les principaux facteurs de risque de récidive et le suivi évolutif. Cependant la cohorte totale de 32 patientes reste très insuffisante pour obtenir une puissance statistique donnant une base de recherche solide. De plus, la sélection des patientes a introduit de nombreux biais : en effet, nous avons travaillé sur une cohorte rétrospective avec un suivi clinique d'au moins 5 ans. Ceci n'est pas un reflet de la réalité et introduit un biais dans la mesure où certaines patientes ont un suivi inférieur à 5 ans et d'autres sont perdues de vue, ce qui constitue des données censurées. Ainsi, les courbes de survie devraient être contrôlées sur une cohorte comprenant les patientes perdues de vue.

D'un point de vue technique, tous les échantillons ont pu être analysés et aucun échec technique n'a été observé. Cependant, un certain nombre de cas a montré un nombre faible de transcrits pour l'ensemble des gènes analysés, ce qui semble indiquer un problème de quantification (corrigé par la normalisation à l'aide des gènes de ménage).

L'analyse bioinformatique différentielle de chaque gène a permis l'identification de gènes qui ont plus de poids dans la signature pour le cancer de l'endomètre.

Du fait du faible taux de récidive dans les carcinomes de l'endomètre de stade précoce, nous avons sélectionné une cohorte rétrospective de petite taille, présentant des biais de sélection. Les résultats seraient à confirmer sur une plus grande cohorte prospective idéalement, afin d'être plus proche de la réalité. De plus, la méthode de validation LOOCV ne permet pas d'établir des centroïdes « universels », mais uniquement valables pour notre cohorte. L'idéal serait donc d'établir des centroïdes dans une cohorte de référence des carcinomes de l'endomètre.

Dans le futur, il serait intéressant de comparer le résultat de la signature CINSARC avec le risque post-opératoire sur une plus grande cohorte sans biais de sélection afin de voir si la différence de survie mise en évidence dans le groupe des carcinomes endométrioïdes a une traduction anatomoclinique, et est corrélée avec le risque post-opératoire.

Une prochaine étape de ce travail pourra être de comparer la signature CINSARC entre un groupe de patientes avec métastase ganglionnaire et sans métastase, notamment sur biopsie en situation pré-opératoire. Dans cette indication, le résultat pourra être utile pour guider le geste chirurgical et notamment la réalisation d'une procédure du ganglion sentinelle.

4. Conclusion

L'objectif principal de notre étude était d'analyser la valeur pronostique de la signature moléculaire CINSARC dans les carcinomes de l'endomètre de stade précoce.

Les carcinomes de l'endomètre de stade précoce, c'est-à-dire limités à l'utérus, constituent un groupe de tumeurs hétérogènes dans leur pronostic, qui est globalement bon. Cependant, près de 15% des patientes atteintes d'un carcinome de l'endomètre de faible stade vont récidiver ; ainsi, il est nécessaire de développer des scores fiables afin d'identifier des tumeurs agressives, avec un potentiel de récidive important, pour proposer une prise en charge thérapeutique adaptée.

Les scores anatomocliniques actuellement utilisés pour prédire une récidive connaissent certaines limites notamment de reproductibilité, et nécessitent des informations qui ne sont disponibles qu'après la chirurgie par l'étude de la pièce opératoire. L'analyse moléculaire permettrait de s'affranchir du manque de reproductibilité des éléments anatomocliniques, et pourrait être disponible en pré-opératoire, sur la biopsie. L'apport de la biologie moléculaire en cancérologie entraîne le développement de signatures moléculaires, notamment actuellement la signature « ProMisE » issue des données du TCGA.

La signature moléculaire CINSARC a été montrée comme pronostique dans les sarcomes ainsi que dans d'autres tumeurs solides et des lymphomes B. D'un point de vue technique, nous avons utilisé la technique NanoString sur FFPE, qui a montré comme dans les autres tumeurs antérieurement étudiées de bons résultats malgré une importante dégradation des ARN (179).

C'est dans le sous-groupe des carcinomes endométrioïdes que l'impact a été le plus important, avec une valeur prédictive positive de 70% (IC95% [34,8-93,3]) et une valeur prédictive négative de 66,7% (IC95% [34,9-90,1]) de la signature CINSARC, et une différence de survie non significative entre les groupes C1 et C2. Ces valeurs seront à confirmer dans une cohorte plus importante, avec moins de biais de sélection. Nous avons été surpris par le fait que le groupe avec récidive montre une sous-expression de la plupart des gènes de la signature, à l'inverse de ce qui est observé dans les sarcomes et les autres tumeurs étudiées. Ce résultat, s'il est confirmé dans une cohorte de plus grande ampleur, pourait être expliqué par des voies de carcinogenèse différentes dans ces différents types tumoraux.

L'évaluation de la signature CINSARC, comme les autres signatures moléculaires, nécessite des techniques qui ne sont disponibles que dans des centres disposant d'une plateforme de biologie moléculaire. De plus, ces signatures n'analysent qu'une partie de la population cellulaire, notamment si elles sont réalisées sur biopsie, sans tenir compte d'une éventuelle hétérogénéité tumorale. Pour la signature CINSARC, il serait intéressant de comparer les résultats de la signature avec les critères histologiques d'agressivité (type histologique, grade, infiltration du myomètre, emboles vasculaires, état ganglionnaire) afin de voir s'ils sont corrélés. Si c'est le cas, l'établissement de la signature CINSARC en pré-opératoire pourrait permettre d'obtenir des éléments pertinents pour la prise en charge notamment chirurgicale.

Les analyses moléculaires permettent également la découverte de voies de carcinogenèse, et le développement de thérapies ciblées, pour une action limitée aux cellules cancéreuses, là encore

afin de faire pencher la balance bénéfice risque en faveur d'un traitement le plus efficace avec le moins d'effets indésirables possible.

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil

E. SERRANO

30.08.2019

LABORATOIRE d'HISTOLOGIE
et d'EMBRYOLOGIE
Professeur M. COURTADE-SAÏDI
FACULTÉ DE MÉDECINE RANGUEIL
133 route de Narbonne
31062 TOULOUSE CEDEX

Annexes

N° DIAMIC	Age au diagnostic	Type histologique	Grade (pour EEC)	Stade	Risque pré-opératoire	Risque post-opératoire	Curage	Curie	RT	Type de récidive
C04002893	72	EEC	2	Ia	Intermédiaire	Bas	Oui	Oui	Non	Masse rétro-péritonéale
C06000576	80	EEC	2	Ib	Intermédiaire	Intermédiaire	Oui	Oui	Non	Carcinose
PP03007377	66	EEC	3	II	ND	Haut	Oui	Non	Non	Tranche vaginale
RR05009247	72	EEC	1	Ia	ND	Bas	Oui	Oui	Non	Tranche vaginale
RR06010274	74	EEC	2	Ia	Intermédiaire	Bas	Oui	Oui	Non	Tranche vaginale
RR07008190	56	EEC	2	Ib	ND	Intermédiaire haut	Oui	Non	Oui	Carcinose
RR07011543	68	EEC	2	Ib	Bas	Intermédiaire haut	Non	Oui	Oui	M+ pancréas
C07002341	67	EEC	2	Ib	Bas	Intermédiaire haut	Oui	Oui	Oui	M+gg, poumon
C08004268	52	EEC	1	Ia	Bas	Bas	Oui	Non	Non	M+vagin, gg os
13C004495	71	EEC	2	II	Bas	Haut	Oui	Non	Oui	Carcinose, M+ gg
C12004325	89	EEC	3	Ia	Haut	Intermédiaire haut	Non	Oui	Non	M+poumon
C07000395	57	CCC		II	Haut	Haut	Oui	Oui	Oui	M+os,gg,poumon ,cerveau
C07001638	68	CCC		II	Haut	Haut	Oui	Oui	Non	M+gg
C07002807	79	CCC		Ia	Haut	Haut	Oui	Oui	Non	M+gg,foie,poumon,cerveau
C12002747	62	CS		II	Haut	Haut	Oui	Oui	Oui	M+gg poumon
C11002996	68	Mixte (CS+CCC)		Ia	Haut	Haut	Oui	Non	Oui	M+gg

N° DIAMIC	Délai de récidive (mois)	CINSARC cohorte sarcomes	CINSARC LOOCV	CINSARC LOOCV EEC seuls
C04002893	23	C2	C1	C1
C06000576	19	C2	C1	C1
PP03007377	12	C1	C2	C2
RR05009247	42	C1	C2	C2
RR06010274	16	C1	C2	C2
RR07008190	22	C1	C2	C2
RR07011543	34	C1	C2	C2
C07002341	41	C1	C1	C1
C08004268	10	C1	C1	C1
13C004495	25	C1	C2	C2
C12004325	35	C2	C2	C2
C07000395	8	C2	C1	
C07001638	35	C2	C1	
C07002807	38	C1	C1	
C12002747	16	C2	C2	
C11002996	65	C1	C2	

Annexe 1 : Détail des caractéristiques de chaque patiente du groupe **ayant récidivé**.

CCC : carcinome à cellules claires ; CS : carcinome séreux ; Curie : curiethérapie ; EEC : carcinome endométrial endométrioïde ; gg : ganglion ; LOOCV : « Leave-One-Out Cross Validation » ; M+ : métastase ; ND : non déterminé ; RT : radiothérapie externe

N° DIAMIC	Age au diagnostic	Type histologique	Grade (pour EEC)	Stade	Risque pré-opératoire	Risque post-opératoire	Curage	Curie	RT	CINSARC cohorte sarcomes	CINSARC LOOCV	CINSARC LOOCV EEC seuls
C03002811	60	EEC	2	Ia	Bas	Bas	Oui	Oui	Non	C1	C1	C1
C07003563	74	EEC	3	II	Intermédiaire	Haut	Oui	Oui	Oui	C1	C1	C1
C05002281	72	EEC	1	Ia	Intermédiaire	Bas	Oui	Oui	Non	C2	C1	C1
C07004263	63	EEC	2	Ia	Bas	Bas	Oui	Oui	Non	C1	C1	C1
C08003194	62	EEC	3	Ia	Bas	Intermédiaire haut	Oui	Oui	Oui	C2	C1	C1
C07001079	67	EEC	2	Ib	Intermédiaire	Intermédiaire haut	Oui	Non	Oui	C2	C2	C2
C08005104	75	EEC	1	Ib	Haut	Intermédiaire haut	Oui	Oui	Oui	C1	C1	C1
C03001966	54	EEC	1	Ia	Bas	Bas	Oui	Non	Non	C1	C1	C1
C07000439	69	EEC	2	II	Intermédiaire	Haut	Oui	Non	Non	C1	C1	C1
RR06009241	72	EEC	3	Ia	Intermédiaire	Intermédiaire haut	Oui	Non	Oui	C2	C2	C2
PP04005198	79	EEC	2	Ib	Intermédiaire	Intermédiaire	Oui	Oui	Non	C1	C2	C2
C13000504	68	CCC		Ia	Haut	Haut	Oui	Non	Oui	C2	C2	
C05003291	68	CCC		Ia	Haut	Haut	Oui	Oui	Non	C1	C1	
RR08011294	68	CCC		Ia	Haut	Haut	Oui	Oui	Non	C1	C2	
C13000921	64	CS		Ib	Haut	Haut	Oui	Oui	Oui	C2	C2	
C03004221	62	Mixte (mucineux +EEC+CCC)		Ib	Haut	Haut	Oui	Oui	Non	C1	C2	

Annexe 2 : Détail des caractéristiques de chaque patiente du groupe **n'ayant pas récidivé**.

CCC : carcinome à cellules claires ; CS : carcinome séreux ; Curie : curiethérapie ; EEC : carcinome endométrial endométrioïde ; gg : ganglion ; LOOCV : « Leave-One-Out Cross Validation » ; M+ : métastase ; ND : non déterminé ; RT : radiothérapie externe

Références bibliographiques

1. Cancer today [Internet]. [cité 27 janv 2019]. Disponible sur: http://gco.iarc.fr/today/home

2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 1 mars 2015;136(5):E359-86.

3. Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini C, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. oct 2013;24 Suppl 6:vi33-38.

4. Lee NK, Cheung MK, Shin JY, Husain A, Teng NN, Berek JS, et al. Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women. Obstet Gynecol. mars 2007;109(3):655-62.

5. Endometrial Cancer Treatment [Internet]. National Cancer Institute. 1980 [cité 13 févr 2019]. Disponible sur: https://www.cancer.gov/types/uterine/hp/endometrial-treatment-pdq

6. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. Gynecol Oncol. févr 1983;15(1):10-7.

7. Brinton LA, Felix AS, McMeekin DS, Creasman WT, Sherman ME, Mutch D, et al. Etiologic heterogeneity in endometrial cancer: evidence from a Gynecologic Oncology Group trial. Gynecol Oncol. mai 2013;129(2):277-84.

8. Zannoni GF, Vellone VG, Arena V, Prisco MG, Scambia G, Carbone A, et al. Does high-grade endometrioid carcinoma (grade 3 FIGO) belong to type I or type II endometrial cancer? A clinical-pathological and immunohistochemical study. Virchows Arch Int J Pathol. juill 2010;457(1):27-34.

9. Zhang Y, Liu H, Yang S, Zhang J, Qian L, Chen X. Overweight, obesity and endometrial cancer risk: results from a systematic review and meta-analysis. Int J Biol Markers. 24 mars 2014;29(1):e21-29.

10. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Giugliano D. Metabolic syndrome and endometrial cancer: a meta-analysis. Endocrine. févr 2014;45(1):28-36.

11. Reis N, Beji NK. Risk factors for endometrial cancer in Turkish women: results from a hospital-based case-control study. Eur J Oncol Nurs Off J Eur Oncol Nurs Soc. avr 2009;13(2):122-7.

12. Brinton LA, Westhoff CL, Scoccia B, Lamb EJ, Althuis MD, Mabie JE, et al. Causes of infertility as predictors of subsequent cancer risk. Epidemiol Camb Mass. juill 2005;16(4):500-7.

13. Ali AT. Reproductive factors and the risk of endometrial cancer. Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc. mars 2014;24(3):384-93.

14. Brinton LA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, Wilbanks GD, et al. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. Am J Obstet Gynecol. nov 1992;167(5):1317-25.

15. Zucchetto A, Serraino D, Polesel J, Negri E, De Paoli A, Dal Maso L, et al. Hormone-related factors and gynecological conditions in relation to endometrial cancer risk. Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP. août 2009;18(4):316-21.

16. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst. 16 sept 1998;90(18):1371-88.

17. Daniels MS. Genetic testing by cancer site: uterus. Cancer J Sudbury Mass. août 2012;18(4):338-42.

18. Egoavil C, Alenda C, Castillejo A, Paya A, Peiro G, Sánchez-Heras A-B, et al. Prevalence of Lynch Syndrome among Patients with Newly Diagnosed Endometrial Cancers. PLOS ONE. 7 nov 2013;8(11):e79737.

19. Bats A-S, Rossi L, Le Frere-Belda M-A, Narjoz C, Cournou C, Gosset M, et al. [Lynch syndrome and endometrial cancer]. Bull Cancer (Paris). déc 2017;104(12):1013-21.

20. Rossi L, Le Frere-Belda M-A, Laurent-Puig P, Buecher B, De Pauw A, Stoppa-Lyonnet D, et al. Clinicopathologic Characteristics of Endometrial Cancer in Lynch Syndrome: A French Multicenter Study. Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc. 2017;27(5):953-60.

21. Lu KH, Dinh M, Kohlmann W, Watson P, Green J, Syngal S, et al. Gynecologic cancer as a « sentinel cancer » for women with hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. Obstet Gynecol. mars 2005;105(3):569-74.

22. Garg K, Soslow RA. Lynch syndrome (hereditary non-polyposis colorectal cancer) and endometrial carcinoma. J Clin Pathol. août 2009;62(8):679-84.

23. Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique. Syndrome HNPCC/Lynch (2009). Disponible sur: http://e-cancer.fr

24. Schmeler KM, Lynch HT, Chen L, Munsell MF, Soliman PT, Clark MB, et al. Prophylactic Surgery to Reduce the Risk of Gynecologic Cancers in the Lynch Syndrome. N Engl J Med. 19 janv 2006;354(3):261-9.

25. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. janv 2016;27(1):16-41.

26. Smith RA, Cokkinides V, Brooks D, Saslow D, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2010: a review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. CA Cancer J Clin. avr 2010;60(2):99-119.

27. Jacobs I, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Manchanda R, Singh N, Sharma A, et al. Sensitivity of transvaginal ultrasound screening for endometrial cancer in postmenopausal

women: a case-control study within the UKCTOCS cohort. Lancet Oncol. janv 2011;12(1):38-48.

28. Eriksson LSE, Lindqvist PG, Flöter Rådestad A, Dueholm M, Fischerova D, Franchi D, et al. Transvaginal ultrasound assessment of myometrial and cervical stromal invasion in women with endometrial cancer: interobserver reproducibility among ultrasound experts and gynecologists. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. avr 2015;45(4):476-82.

29. Epstein E, Blomqvist L. Imaging in endometrial cancer. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. juill 2014;28(5):721-39.

30. Timmermans A, Opmeer BC, Khan KS, Bachmann LM, Epstein E, Clark TJ, et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol. juill 2010;116(1):160-7.

31. Dijkhuizen FP, Mol BW, Brölmann HA, Heintz AP. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. Cancer. 15 oct 2000;89(8):1765-72.

32. Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim PC, Burke JJ, et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. Cancer. 15 févr 2006;106(4):812-9.

33. Touboul C, Piel B, Koskas M, Gonthier C, Ballester M, Cortez A, et al. Factors predictive of endometrial carcinoma in patients with atypical endometrial hyperplasia on preoperative histology. Anticancer Res. oct 2014;34(10):5671-6.

34. Lee DO, Jung MH, Kim HY. Prospective comparison of biopsy results from curettage and hysteroscopy in postmenopausal uterine bleeding. J Obstet Gynaecol Res. oct 2011;37(10):1423-6.

35. SGO Clinical Practice Endometrial Cancer Working Group, Burke WM, Orr J, Leitao M, Salom E, Gehrig P, et al. Endometrial cancer: a review and current management strategies: part I. Gynecol Oncol. août 2014;134(2):385-92.

36. Kurman RJ, Weltgesundheitsorganisation, International Agency for Research on Cancer, éditeurs. WHO classification of tumours of female reproductive organs: ... reflects the views of a working group that convened for a consensus and editorial meeting at the International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, June 13-15, 2013. 4. ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014. 307 p. (World Health Organization Classification of tumours).

37. Sun H, Enomoto T, Fujita M, Wada H, Yoshino K, Ozaki K, et al. Mutational analysis of the PTEN gene in endometrial carcinoma and hyperplasia. Am J Clin Pathol. janv 2001;115(1):32-8.

38. Orbo A, Nilsen MN, Arnes MS, Pettersen I, Larsen K. Loss of expression of MLH1, MSH2, MSH6, and PTEN related to endometrial cancer in 68 patients with endometrial hyperplasia. Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol. avr 2003;22(2):141-8.

39. Hecht JL, Pinkus JL, Pinkus GS. Enhanced detection of atypical hyperplasia in endometrial polyps by PTEN expression. Appl Immunohistochem Mol Morphol AIMM. mars 2004;12(1):36-9.

40. Monte NM, Webster KA, Neuberg D, Dressler GR, Mutter GL. Joint loss of PAX2 and PTEN expression in endometrial precancers and cancer. Cancer Res. 1 août 2010;70(15):6225-32.

41. Allison KH, Upson K, Reed SD, Jordan CD, Newton KM, Doherty J, et al. PAX2 loss by immunohistochemistry occurs early and often in endometrial hyperplasia. Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol. mars 2012;31(2):151-9.

42. Quick CM, Laury AR, Monte NM, Mutter GL. Utility of PAX2 as a marker for diagnosis of endometrial intraepithelial neoplasia. Am J Clin Pathol. nov 2012;138(5):678-84.

43. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedet JL, et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet. nov 2006;95 Suppl 1:S105-143.

44. Wei J-J, Paintal A, Keh P. Histologic and immunohistochemical analyses of endometrial carcinomas: experiences from endometrial biopsies in 358 consultation cases. Arch Pathol Lab Med. nov 2013;137(11):1574-83.

45. Tashiro H, Isacson C, Levine R, Kurman RJ, Cho KR, Hedrick L. p53 gene mutations are common in uterine serous carcinoma and occur early in their pathogenesis. Am J Pathol. janv 1997;150(1):177-85.

46. Zheng W, Khurana R, Farahmand S, Wang Y, Zhang ZF, Felix JC. p53 immunostaining as a significant adjunct diagnostic method for uterine surface carcinoma: precursor of uterine papillary serous carcinoma. Am J Surg Pathol. déc 1998;22(12):1463-73.

47. Jia L, Liu Y, Yi X, Miron A, Crum CP, Kong B, et al. Endometrial glandular dysplasia with frequent p53 gene mutation: a genetic evidence supporting its precancer nature for endometrial serous carcinoma. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 15 avr 2008;14(8):2263-9.

48. Soslow RA, Tornos C, Park KJ, Malpica A, Matias-Guiu X, Oliva E, et al. 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 Off J Int Soc Gynecol Pathol. janv 2019;38 Suppl 1:S64-74.

49. Yemelyanova A, Vang R, Kshirsagar M, Lu D, Marks MA, Shih IM, et al. Immunohistochemical staining patterns of p53 can serve as a surrogate marker for TP53 mutations in ovarian carcinoma: an immunohistochemical and nucleotide sequencing analysis. Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc. sept 2011;24(9):1248-53.

50. Köbel M, Ronnett BM, Singh N, Soslow RA, Gilks CB, McCluggage WG. Interpretation of P53 Immunohistochemistry in Endometrial Carcinomas: Toward Increased Reproducibility. Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol. janv 2019;38 Suppl 1:S123-31.

51. Darvishian F, Hummer AJ, Thaler HT, Bhargava R, Linkov I, Asher M, et al. Serous endometrial cancers that mimic endometrioid adenocarcinomas: a clinicopathologic and immunohistochemical study of a group of problematic cases. Am J Surg Pathol. déc 2004;28(12):1568-78.

52. Egan JA, Ionescu MC, Eapen E, Jones JG, Marshall DS. Differential expression of WT1 and p53 in serous and endometrioid carcinomas of the endometrium. Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol. avr 2004;23(2):119-22.

53. Mittal K, Soslow R, McCluggage WG. Application of immunohistochemistry to gynecologic pathology. Arch Pathol Lab Med. mars 2008;132(3):402-23.

54. Lax SF, Kendall B, Tashiro H, Slebos RJ, Hedrick L. The frequency of p53, K-ras mutations, and microsatellite instability differs in uterine endometrioid and serous carcinoma: evidence of distinct molecular genetic pathways. Cancer. 15 févr 2000;88(4):814-24.

55. Garg K, Leitao MM, Wynveen CA, Sica GL, Shia J, Shi W, et al. p53 overexpression in morphologically ambiguous endometrial carcinomas correlates with adverse clinical outcomes. Mod Pathol. janv 2010;23(1):80-92.

56. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. Nature. 2 mai 2013;497(7447):67-73.

57. McCluggage WG, Jenkins D. p16 immunoreactivity may assist in the distinction between endometrial and endocervical adenocarcinoma. Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol. juill 2003;22(3):231-5.

58. Yoon G, Koh CW, Yoon N, Kim J-Y, Kim H-S. Stromal p16 expression is significantly increased in endometrial carcinoma. Oncotarget. 17 janv 2017;8(3):4826-36.

59. Yemelyanova A, Ji H, Shih I-M, Wang T-L, Wu L-S-F, Ronnett BM. Utility of p16 expression for distinction of uterine serous carcinomas from endometrial endometrioid and endocervical adenocarcinomas: immunohistochemical analysis of 201 cases. Am J Surg Pathol. oct 2009;33(10):1504-14.

60. Alkushi A, Clarke BA, Akbari M, Makretsov N, Lim P, Miller D, et al. Identification of prognostically relevant and reproducible subsets of endometrial adenocarcinoma based on clustering analysis of immunostaining data. Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc. nov 2007;20(11):1156-65.

61. Reid-Nicholson M, Iyengar P, Hummer AJ, Linkov I, Asher M, Soslow RA. Immunophenotypic diversity of endometrial adenocarcinomas: implications for differential diagnosis. Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc. août 2006;19(8):1091-100.

62. Lax SF, Pizer ES, Ronnett BM, Kurman RJ. Comparison of estrogen and progesterone receptor, Ki-67, and p53 immunoreactivity in uterine endometrioid carcinoma and endometrioid carcinoma with squamous, mucinous, secretory, and ciliated cell differentiation. Hum Pathol. sept 1998;29(9):924-31.

63. Kapucuoglu N, Bulbul D, Tulunay G, Temel MA. Reproducibility of grading systems for endometrial endometrioid carcinoma and their relation with pathologic prognostic parameters. Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc. août 2008;18(4):790-6.

64. Alkushi A, Irving J, Hsu F, Dupuis B, Liu CL, Rijn M, et al. Immunoprofile of cervical and endometrial adenocarcinomas using a tissue microarray. Virchows Arch Int J Pathol. mars 2003;442(3):271-7.

65. Stewart CJR, Crum CP, McCluggage WG, Park KJ, Rutgers JK, Oliva E, et al. Guidelines to Aid in the Distinction of Endometrial and Endocervical Carcinomas, and the Distinction of Independent Primary Carcinomas of the Endometrium and Adnexa From Metastatic Spread Between These and Other Sites. Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol. janv 2019;38 Suppl 1:S75-92.

66. Connell PP, Rotmensch J, Waggoner S, Mundt AJ. The significance of adnexal involvement in endometrial carcinoma. Gynecol Oncol. juill 1999;74(1):74-9.

67. Desouki MM, Kallas SJ, Khabele D, Crispens MA, Hameed O, Fadare O. Differential vimentin expression in ovarian and uterine corpus endometrioid adenocarcinomas: diagnostic utility in distinguishing double primaries from metastatic tumors. Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol. mai 2014;33(3):274-81.

68. Aquino-Parsons C, Lim P, Wong F, Mildenberger M. Papillary serous and clear cell carcinoma limited to endometrial curettings in FIGO stage 1a and 1b endometrial adenocarcinoma: treatment implications. Gynecol Oncol. oct 1998;71(1):83-6.

69. Zaino RJ, Kurman R, Herbold D, Gliedman J, Bundy BN, Voet R, et al. The significance of squamous differentiation in endometrial carcinoma. Data from a Gynecologic Oncology Group study. Cancer. 15 nov 1991;68(10):2293-302.

70. Helpman L, Kupets R, Covens A, Saad RS, Khalifa MA, Ismiil N, et al. Assessment of endometrial sampling as a predictor of final surgical pathology in endometrial cancer. Br J Cancer. 4 févr 2014;110(3):609-15.

71. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. Cancer. 15 oct 1987;60(8 Suppl):2035-41.

72. Savelli L, Ceccarini M, Ludovisi M, Fruscella E, De Iaco PA, Salizzoni E, et al. Preoperative local staging of endometrial cancer: transvaginal sonography vs. magnetic resonance imaging. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. mai 2008;31(5):560-6.

73. Yang T, Tian S, Li Y, Tian X, Wang W, Zhao J, et al. Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Three-Dimensional Transvaginal Ultrasonography Scanning for Preoperative Assessment of High Risk in Women with Endometrial Cancer. Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res. 18 mars 2019;25:2024-31.

74. Akbayir O, Corbacioglu A, Numanoglu C, Guleroglu FY, Ulker V, Akyol A, et al. Preoperative assessment of myometrial and cervical invasion in endometrial carcinoma by transvaginal ultrasound. Gynecol Oncol. sept 2011;122(3):600-3.

75. Jantarasaengaram S, Praditphol N, Tansathit T, Vipupinyo C, Vairojanavong K. Three-dimensional ultrasound with volume contrast imaging for preoperative assessment of myometrial invasion and cervical involvement in women with endometrial cancer. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. mai 2014;43(5):569-74.

76. Park J-Y, Kim EN, Kim D-Y, Suh D-S, Kim J-H, Kim Y-M, et al. Comparison of the validity of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the preoperative evaluation of patients with uterine corpus cancer. Gynecol Oncol. mars 2008;108(3):486-92.

77. Abu Freij M, Saleh H, Rawlins H, Duncan T, Nieto J. The use of MRI for selecting patients with endometrial cancer and significant co-morbidities for vaginal hysterectomy. Arch Gynecol Obstet. mai 2011;283(5):1097-101.

78. Hricak H, Stern JL, Fisher MR, Shapeero LG, Winkler ML, Lacey CG. Endometrial carcinoma staging by MR imaging. Radiology. févr 1987;162(2):297-305.

79. Frei KA, Kinkel K, Bonél HM, Lu Y, Zaloudek C, Hricak H. Prediction of deep myometrial invasion in patients with endometrial cancer: clinical utility of contrast-enhanced MR imaging-a meta-analysis and Bayesian analysis. Radiology. août 2000;216(2):444-9.

80. Manfredi R, Mirk P, Maresca G, Margariti PA, Testa A, Zannoni GF, et al. Local-regional staging of endometrial carcinoma: role of MR imaging in surgical planning. Radiology. mai 2004;231(2):372-8.

81. Scoutt LM, McCarthy SM, Flynn SD, Lange RC, Long F, Smith RC, et al. Clinical stage I endometrial carcinoma: pitfalls in preoperative assessment with MR imaging. Work in progress. Radiology. févr 1995;194(2):567-72.

82. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Int J Gynecol Obstet. mai 2009;105(2):103-4.

83. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. John Wiley & Sons; 2016. 274 p.

84. Singh N, Hirschowitz L, Zaino R, Alvarado-Cabrero I, Duggan MA, Ali-Fehmi R, et al. Pathologic Prognostic Factors in Endometrial Carcinoma (Other Than Tumor Type and Grade). Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol. janv 2019;38 Suppl 1:S93-113.

85. Sun C, Chen G, Yang Z, Jiang J, Yang X, Li N, et al. Safety of ovarian preservation in young patients with early-stage endometrial cancer: a retrospective study and meta-analysis. Fertil Steril. sept 2013;100(3):782-7.

86. Hou T, Sun Y, Li J, Liu C, Wang Z, Li Y, et al. The Safety of Ovarian Preservation in Stage I Endometrial Endometrioid Adenocarcinoma Based on Propensity Score Matching. Comb Chem High Throughput Screen. 2017;20(7):647-55.

87. Dykewicz CA, Centers for Disease Control and Prevention (U.S.), Infectious Diseases Society of America, American Society of Blood and Marrow Transplantation. Summary

of the Guidelines for Preventing Opportunistic Infections among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 juill 2001;33(2):139-44.

88. Zullo F, Falbo A, Palomba S. Safety of laparoscopy vs laparotomy in the surgical staging of endometrial cancer: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. Am J Obstet Gynecol. août 2012;207(2):94-100.

89. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 nov 2009;27(32):5331-6.

90. Palomba S, Falbo A, Russo T, Zullo F. Updating of a recent meta-analysis of randomized controlled trials to assess the safety and the efficacy of the laparoscopic surgery for treating early stage endometrial cancer. Gynecol Oncol. juill 2009;114(1):135-6.

91. Querleu D, Planchamp F, Narducci F, Morice P, Joly F, Genestie C, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with endometrial cancer in France: recommendations of the Institut National du Cancer and the Société Française d'Oncologie Gynécologique. Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc. juill 2011;21(5):945-50.

92. Han KH, Park NH, Kim HS, Chung HH, Kim JW, Song YS. Peritoneal cytology: a risk factor of recurrence for non-endometrioid endometrial cancer. Gynecol Oncol. août 2014;134(2):293-6.

93. Garg G, Gao F, Wright JD, Hagemann AR, Mutch DG, Powell MA. Positive peritoneal cytology is an independent risk-factor in early stage endometrial cancer. Gynecol Oncol. janv 2013;128(1):77-82.

94. Zhou J, He Z-Y, Li F-Y, Sun J-Y, Lin H-X, Wu S-G, et al. Prognostic value of lymph node ratio in stage IIIC epithelial ovarian cancer with node-positive in a SEER population-based study. Oncotarget. 16 févr 2016;7(7):7952-9.

95. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. J Natl Cancer Inst. 3 déc 2008;100(23):1707-16.

96. ASTEC study group, Kitchener H, Swart AMC, Qian Q, Amos C, Parmar MKB. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. Lancet Lond Engl. 10 janv 2009;373(9658):125-36.

97. Frost JA, Webster KE, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev. 02 2017;10:CD007585.

98. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, Watari H, Takeda M, Sakuragi N. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. Lancet Lond Engl. 3 avr 2010;375(9721):1165-72.

99. Park J-Y, Lee JJ, Choi HJ, Song IH, Sung CO, Kim HO, et al. The Value of Preoperative Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Node-Negative Endometrial Cancer on Magnetic Resonance Imaging. Ann Surg Oncol. août 2017;24(8):2303-10.

100. Abu-Rustum NR, Gomez JD, Alektiar KM, Soslow RA, Hensley ML, Leitao MM, et al. The incidence of isolated paraaortic nodal metastasis in surgically staged endometrial cancer patients with negative pelvic lymph nodes. Gynecol Oncol. nov 2009;115(2):236-8.

101. Dowdy SC, Aletti G, Cliby WA, Podratz KC, Mariani A. Extra-peritoneal laparoscopic para-aortic lymphadenectomy--a prospective cohort study of 293 patients with endometrial cancer. Gynecol Oncol. déc 2008;111(3):418-24.

102. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. Gynecol Oncol. avr 2008;109(1):11-8.

103. Abu-Rustum NR, Zhou Q, Gomez JD, Alektiar KM, Hensley ML, Soslow RA, et al. A nomogram for predicting overall survival of women with endometrial cancer following primary therapy: toward improving individualized cancer care. Gynecol Oncol. mars 2010;116(3):399-403.

104. Lutman CV, Havrilesky LJ, Cragun JM, Secord AA, Calingaert B, Berchuck A, et al. Pelvic lymph node count is an important prognostic variable for FIGO stage I and II endometrial carcinoma with high-risk histology. Gynecol Oncol. juill 2006;102(1):92-7.

105. Biglia N, Librino A, Ottino MC, Panuccio E, Daniele A, Chahin A. Lower limb lymphedema and neurological complications after lymphadenectomy for gynecological cancer. Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc. mars 2015;25(3):521-5.

106. Abu-Rustum NR, Alektiar K, Iasonos A, Lev G, Sonoda Y, Aghajanian C, et al. The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies: a 12-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Gynecol Oncol. nov 2006;103(2):714-8.

107. Agar N, Philippe A-C, Bourdel N, Rabischong B, Canis M, Le Bouedec G, et al. [Morbidity of pelvic lymphadenectomy and para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer]. Bull Cancer (Paris). mai 2015;102(5):428-35.

108. Bodurtha Smith AJ, Fader AN, Tanner EJ. Sentinel lymph node assessment in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2017;216(5):459-476.e10.

109. Ballester M, Dubernard G, Lécuru F, Heitz D, Mathevet P, Marret H, et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). Lancet Oncol. mai 2011;12(5):469-76.

110. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, Cantrell L, Schuler K, Hanna RK, 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(3):384-92.

111. Delpech Y, Coutant C, Darai E, Barranger E. Sentinel lymph node evaluation in endometrial cancer and the importance of micrometastases. Surg Oncol. sept 2008;17(3):237-45.

112. Koh W-J, Abu-Rustum NR, Bean S, Bradley K, Campos SM, Cho KR, et al. Uterine Neoplasms, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 1 févr 2018;16(2):170-99.

113. Malpica A, Euscher ED, Hecht JL, Ali-Fehmi R, Quick CM, Singh N, et al. Endometrial Carcinoma, Grossing and Processing Issues: Recommendations of the International Society of Gynecologic Pathologists. Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol. janv 2019;38 Suppl 1:S9-24.

114. Bendifallah S, Canlorbe G, Collinet P, Arsène E, Huguet F, Coutant C, et al. Just how accurate are the major risk stratification systems for early-stage endometrial cancer? Br J Cancer. 3 mars 2015;112(5):793-801.

115. Case AS, Rocconi RP, Straughn JM, Conner M, Novak L, Wang W, et al. A prospective blinded evaluation of the accuracy of frozen section for the surgical management of endometrial cancer. Obstet Gynecol. déc 2006;108(6):1375-9.

116. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma. Lancet Lond Engl. 22 avr 2000;355(9213):1404-11.

117. ASTEC/EN.5 Study Group, Blake P, Swart AM, Orton J, Kitchener H, Whelan T, et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. Lancet Lond Engl. 10 janv 2009;373(9658):137-46.

118. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, et al. 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. mars 2004;92(3):744-51.

119. Kong A, Johnson N, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer: an updated Cochrane systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 7 nov 2012;104(21):1625-34.

120. Sorbe B, Nordström B, Mäenpää J, Kuhelj J, Kuhelj D, Okkan S, et al. Intravaginal brachytherapy in FIGO stage I low-risk endometrial cancer: a controlled randomized study. Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc. juill 2009;19(5):873-8.

121. de Boer SM, Powell ME, Mileshkin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, et al. 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(3):295-309.

122. McMeekin DS, Filiaci VL, Aghajanian C, Cho J, Kim JW, DiSilvestro PA, et al. 1A randomized phase III trial of pelvic radiation therapy (PXRT) versus vaginal cuff

brachytherapy followed by paclitaxel/carboplatin chemotherapy (VCB/C) in patients with high risk (HR), early stage endometrial cancer (EC): A Gynecologic Oncology Group trial. Gynecol Oncol. 1 août 2014;134(2):438.

123. Wright JD, Fiorelli J, Kansler AL, Burke WM, Schiff PB, Cohen CJ, et al. Optimizing the management of stage II endometrial cancer: the role of radical hysterectomy and radiation. Am J Obstet Gynecol. avr 2009;200(4):419.e1-7.

124. Ott PA, Bang Y-J, Berton-Rigaud D, Elez E, Pishvaian MJ, Rugo HS, 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. août 2017;35(22):2535-41.

125. Semple D. Endometrial cancer. Br J Hosp Med. 1997;57(6):260-2.

126. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin. févr 2015;65(1):5-29.

127. Creasman WT, Kohler MF, Odicino F, Maisonneuve P, Boyle P. Prognosis of papillary serous, clear cell, and grade 3 stage I carcinoma of the endometrium. Gynecol Oncol. déc 2004;95(3):593-6.

128. Creutzberg CL, van Putten WLJ, Wárlám-Rodenhuis CC, van den Bergh ACM, de Winter KAJ, Koper PCM, et al. Outcome of high-risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: the Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 avr 2004;22(7):1234-41.

129. Doll KM, Tseng J, Denslow SA, Fader AN, Gehrig PA. High-grade endometrial cancer: revisiting the impact of tumor size and location on outcomes. Gynecol Oncol. janv 2014;132(1):44-9.

130. AlHilli MM, Mariani A, Bakkum-Gamez JN, Dowdy SC, Weaver AL, Peethambaram PP, et al. Risk-scoring models for individualized prediction of overall survival in low-grade and high-grade endometrial cancer. Gynecol Oncol. juin 2014;133(3):485-93.

131. Koskas M, Fournier M, Luton D, Darai E, Rouzier R. Survival impact of lymphadenectomy stratified by nodal metastatic probability in endometrial cancer. Ann Surg Oncol. juill 2014;21(7):2376-82.

132. Bendifallah S, Canlorbe G, Raimond E, Hudry D, Coutant C, Graesslin O, et al. External validation of nomograms designed to predict lymphatic dissemination in patients with early-stage endometrioid endometrial cancer: a multicenter study. Am J Obstet Gynecol. janv 2015;212(1):56.e1-7.

133. Creutzberg CL, van Stiphout RGPM, Nout RA, Lutgens LCHW, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, et al. Nomograms for prediction of outcome with or without adjuvant radiation therapy for patients with endometrial cancer: a pooled analysis of PORTEC-1 and PORTEC-2 trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 mars 2015;91(3):530-9.

134. Sears JD, Greven KM, Hoen HM, Randall ME. Prognostic factors and treatment outcome for patients with locally recurrent endometrial cancer. Cancer. 15 août 1994;74(4):1303-8.

135. Fujimoto T, Nanjyo H, Fukuda J, Nakamura A, Mizunuma H, Yaegashi N, et al. Endometrioid uterine cancer: histopathological risk factors of local and distant recurrence. Gynecol Oncol. févr 2009;112(2):342-7.

136. Bendifallah S, Canlorbe G, Raimond E, Hudry D, Coutant C, Graesslin O, et al. A clue towards improving the European Society of Medical Oncology risk group classification in apparent early stage endometrial cancer? Impact of lymphovascular space invasion. Br J Cancer. 27 mai 2014;110(11):2640-6.

137. Sato Y, Ozaki M, Ueda G, Tanizawa O. A clinicopathologic study of endometrial carcinoma with special reference to new histological variants. Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi. juin 1985;37(6):1015-9.

138. Gilks CB, Oliva E, Soslow RA. Poor interobserver reproducibility in the diagnosis of high-grade endometrial carcinoma. Am J Surg Pathol. juin 2013;37(6):874-81.

139. Han G, Sidhu D, Duggan MA, Arseneau J, Cesari M, Clement PB, et al. Reproducibility of histological cell type in high-grade endometrial carcinoma. Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc. déc 2013;26(12):1594-604.

140. Thomas S, Hussein Y, Bandyopadhyay S, Cote M, Hassan O, Abdulfatah E, et al. Interobserver Variability in the Diagnosis of Uterine High-Grade Endometrioid Carcinoma. Arch Pathol Lab Med. août 2016;140(8):836-43.

141. Soslow RA, Bissonnette JP, Wilton A, Ferguson SE, Alektiar KM, Duska LR, et al. Clinicopathologic analysis of 187 high-grade endometrial carcinomas of different histologic subtypes: similar outcomes belie distinctive biologic differences. Am J Surg Pathol. juill 2007;31(7):979-87.

142. Voss MA, Ganesan R, Ludeman L, McCarthy K, Gornall R, Schaller G, et al. Should grade 3 endometrioid endometrial carcinoma be considered a type 2 cancer-a clinical and pathological evaluation. Gynecol Oncol. janv 2012;124(1):15-20.

143. Boruta DM, Gehrig PA, Groben PA, Bae-Jump V, Boggess JF, Fowler WC, et al. Uterine serous and grade 3 endometrioid carcinomas: is there a survival difference? Cancer. 15 nov 2004;101(10):2214-21.

144. Alkushi A, Köbel M, Kalloger SE, Gilks CB. High-grade endometrial carcinoma: serous and grade 3 endometrioid carcinomas have different immunophenotypes and outcomes. Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol. juill 2010;29(4):343-50.

145. Nofech-Mozes S, Ismiil N, Dubé V, Saad RS, Ghorab Z, Grin A, et al. Interobserver agreement for endometrial cancer characteristics evaluated on biopsy material. Obstet Gynecol Int. 2012;2012:414086.

146. Ballester M, Koskas M, Coutant C, Chéreau E, Seror J, Rouzier R, et al. Does the use of the 2009 FIGO classification of endometrial cancer impact on indications of the sentinel node biopsy? BMC Cancer. 30 août 2010;10:465.

147. Convery PA, Cantrell LA, Di Santo N, Broadwater G, Modesitt SC, Secord AA, et al. Retrospective review of an intraoperative algorithm to predict lymph node metastasis in low-grade endometrial adenocarcinoma. Gynecol Oncol. oct 2011;123(1):65-70.

148. Lefringhouse JR, Elder JW, Baldwin LA, Miller RW, DeSimone CP, van Nagell JR, et al. Prospective validation of an intraoperative algorithm to guide surgical staging in early endometrial cancer. Gynecol Oncol. avr 2017;145(1):50-4.

149. Cetinkaya K, Atalay F, Bacinoglu A, Dervisoglu H. To what extent is risk grouping method successful in deciding surgical staging in endometrial cancer? Tumori. 3 août 2016;102(4):422-5.

150. Ali A, Black D, Soslow RA. Difficulties in assessing the depth of myometrial invasion in endometrial carcinoma. Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol. avr 2007;26(2):115-23.

151. McAlpine J, Leon-Castillo A, Bosse T. The rise of a novel classification system for endometrial carcinoma; integration of molecular subclasses. J Pathol. avr 2018;244(5):538-49.

152. Hussein YR, Weigelt B, Levine DA, Schoolmeester JK, Dao LN, Balzer BL, et al. Clinicopathological analysis of endometrial carcinomas harboring somatic POLE exonuclease domain mutations. Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc. avr 2015;28(4):505-14.

153. Cosgrove CM, Cohn DE, Hampel H, Frankel WL, Jones D, McElroy JP, et al. Epigenetic silencing of MLH1 in endometrial cancers is associated with larger tumor volume, increased rate of lymph node positivity and reduced recurrence-free survival. Gynecol Oncol. 2017;146(3):588-95.

154. Stelloo E, Nout RA, Osse EM, Jürgenliemk-Schulz IJ, Jobsen JJ, Lutgens LC, 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 Off J Am Assoc Cancer Res. 15 août 2016;22(16):4215-24.

155. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, Li-Chang HH, Kwon JS, Melnyk N, et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. Br J Cancer. 14 juill 2015;113(2):299-310.

156. McConechy MK, Talhouk A, Leung S, Chiu D, Yang W, Senz J, et al. Endometrial Carcinomas with POLE Exonuclease Domain Mutations Have a Favorable Prognosis. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 15 2016;22(12):2865-73.

157. Shinbrot E, Henninger EE, Weinhold N, Covington KR, Göksenin AY, Schultz N, et al. Exonuclease mutations in DNA polymerase epsilon reveal replication strand specific mutation patterns and human origins of replication. Genome Res. nov 2014;24(11):1740-50.

158. Stelloo E, Jansen AML, Osse EM, Nout RA, Creutzberg CL, Ruano D, et al. Practical guidance for mismatch repair-deficiency testing in endometrial cancer. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 01 2017;28(1):96-102.

159. McConechy MK, Talhouk A, Li-Chang HH, Leung S, Huntsman DG, Gilks CB, et al. Detection of DNA mismatch repair (MMR) deficiencies by immunohistochemistry can effectively diagnose the microsatellite instability (MSI) phenotype in endometrial carcinomas. Gynecol Oncol. mai 2015;137(2):306-10.

160. Köbel M, Piskorz AM, Lee S, Lui S, LePage C, Marass F, et al. Optimized p53 immunohistochemistry is an accurate predictor of TP53 mutation in ovarian carcinoma. J Pathol Clin Res. oct 2016;2(4):247-58.

161. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, Yang W, Lum A, Senz J, et al. Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. Cancer. 01 2017;123(5):802-13.

162. Kommoss S, McConechy MK, Kommoss F, Leung S, Bunz A, Magrill J, et al. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 1 mai 2018;29(5):1180-8.

163. Bosse T, Nout RA, Stelloo E, Dreef E, Nijman HW, Jürgenliemk-Schulz IM, et al. L1 cell adhesion molecule is a strong predictor for distant recurrence and overall survival in early stage endometrial cancer: pooled PORTEC trial results. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. oct 2014;50(15):2602-10.

164. Zeimet AG, Reimer D, Huszar M, Winterhoff B, Puistola U, Azim SA, et al. L1CAM in early-stage type I endometrial cancer: results of a large multicenter evaluation. J Natl Cancer Inst. 7 août 2013;105(15):1142-50.

165. Liu Y, Patel L, Mills GB, Lu KH, Sood AK, Ding L, et al. Clinical significance of CTNNB1 mutation and Wnt pathway activation in endometrioid endometrial carcinoma. J Natl Cancer Inst. sept 2014;106(9).

166. van Esterik M, Van Gool IC, de Kroon CD, Nout RA, Creutzberg CL, Smit VTHBM, et al. Limited impact of intratumour heterogeneity on molecular risk assignment in endometrial cancer. Oncotarget. 11 avr 2017;8(15):25542-51.

167. 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.

168. Wortman BG, Bosse T, Nout RA, Lutgens LCHW, van der Steen-Banasik EM, Westerveld H, et al. Molecular-integrated risk profile to determine adjuvant radiotherapy in endometrial cancer: Evaluation of the pilot phase of the PORTEC-4a trial. Gynecol Oncol. 2018;151(1):69-75.

169. Brown SD, Warren RL, Gibb EA, Martin SD, Spinelli JJ, Nelson BH, et al. Neo-antigens predicted by tumor genome meta-analysis correlate with increased patient survival. Genome Res. mai 2014;24(5):743-50.

170. Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. Science. 3 avr 2015;348(6230):69-74.

171. Sharpe AH, Pauken KE. The diverse functions of the PD1 inhibitory pathway. Nat Rev Immunol. mars 2018;18(3):153-67.

172. Mehnert JM, Panda A, Zhong H, Hirshfield K, Damare S, Lane K, et al. Immune activation and response to pembrolizumab in POLE-mutant endometrial cancer. J Clin Invest. 01 2016;126(6):2334-40.

173. Santin AD, Bellone S, Buza N, Choi J, Schwartz PE, Schlessinger J, et al. Regression of Chemotherapy-Resistant Polymerase ε (POLE) Ultra-Mutated and MSH6 Hyper-Mutated Endometrial Tumors with Nivolumab. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 1 déc 2016;22(23):5682-7.

174. Guillou L, Coindre JM, Bonichon F, Nguyen BB, Terrier P, Collin F, et al. Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. janv 1997;15(1):350-62.

175. Chibon F, Lagarde P, Salas S, Pérot G, Brouste V, Tirode F, et al. Validated prediction of clinical outcome in sarcomas and multiple types of cancer on the basis of a gene expression signature related to genome complexity. Nat Med. juill 2010;16(7):781-7.

176. Carter SL, Eklund AC, Kohane IS, Harris LN, Szallasi Z. A signature of chromosomal instability inferred from gene expression profiles predicts clinical outcome in multiple human cancers. Nat Genet. sept 2006;38(9):1043-8.

177. Lesluyes T, Delespaul L, Coindre J-M, Chibon F. The CINSARC signature as a prognostic marker for clinical outcome in multiple neoplasms. Sci Rep. 14 2017;7(1):5480.

178. Lesluyes T, Pérot G, Largeau MR, Brulard C, Lagarde P, Dapremont V, et al. RNA sequencing validation of the Complexity INdex in SARComas prognostic signature. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. avr 2016;57:104-11.

179. Le Guellec S, Lesluyes T, Sarot E, Valle C, Filleron T, Rochaix P, et al. Validation of the Complexity INdex in SARComas prognostic signature on formalin-fixed, paraffin-embedded, soft-tissue sarcomas. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 1 août 2018;29(8):1828-35.

180. Geiss GK, Bumgarner RE, Birditt B, Dahl T, Dowidar N, Dunaway DL, et al. Direct multiplexed measurement of gene expression with color-coded probe pairs. Nat Biotechnol. mars 2008;26(3):317-25.

181. Malkov VA, Serikawa KA, Balantac N, Watters J, Geiss G, Mashadi-Hossein A, et al. Multiplexed measurements of gene signatures in different analytes using the Nanostring nCounter Assay System. BMC Res Notes. 9 mai 2009;2:80.

182. Farragher SM, Tanney A, Kennedy RD, Paul Harkin D. RNA expression analysis from formalin fixed paraffin embedded tissues. Histochem Cell Biol. 1 sept 2008;130(3):435-45.

183. Northcott PA, Shih DJH, Remke M, Cho Y-J, Kool M, Hawkins C, et al. Rapid, reliable, and reproducible molecular sub-grouping of clinical medulloblastoma samples. Acta Neuropathol (Berl). avr 2012;123(4):615-26.

184. Reis PP, Waldron L, Goswami RS, Xu W, Xuan Y, Perez-Ordonez B, et al. mRNA transcript quantification in archival samples using multiplexed, color-coded probes. BMC Biotechnol. 9 mai 2011;11:46.

185. Zorn KK, Bonome T, Gangi L, Chandramouli GVR, Awtrey CS, Gardner GJ, et al. Gene expression profiles of serous, endometrioid, and clear cell subtypes of ovarian and endometrial cancer. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 15 sept 2005;11(18):6422-30.

186. Risinger JI, Maxwell GL, Chandramouli GVR, Jazaeri A, Aprelikova O, Patterson T, et al. Microarray analysis reveals distinct gene expression profiles among different histologic types of endometrial cancer. Cancer Res. 1 janv 2003;63(1):6-11.

187. Mhawech-Fauceglia P, Wang D, Kesterson J, Clark K, Monhollen L, Odunsi K, et al. Microarray analysis reveals distinct gene expression profiles among different tumor histology, stage and disease outcomes in endometrial adenocarcinoma. PloS One. 8 nov 2010;5(11):e15415.

188. Nout RA, Smit VTHBM, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LCHW, 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 Lond Engl. 6 mars 2010;375(9717):816-23.

189. Nugent EK, Bishop EA, Mathews CA, Moxley KM, Tenney M, Mannel RS, et al. Do uterine risk factors or lymph node metastasis more significantly affect recurrence in patients with endometrioid adenocarcinoma? Gynecol Oncol. avr 2012;125(1):94-8.

190. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Lesnick TG, Podratz KC. Surgical stage I endometrial cancer: predictors of distant failure and death. Gynecol Oncol. déc 2002;87(3):274-80.

DELRIEU Alix 2019 TOU3 1562

VALEUR PRONOSTIQUE DE LA SIGNATURE MOLECULAIRE CINSARC DANS LES CARCINOMES DE L'ENDOMETRE DE STADE PRECOCE ; Analyse rétrospective de la corrélation entre la signature moléculaire CINSARC et la survenue d'une récidive chez 32 patientes atteintes d'un carcinome de l'endomètre de stade précoce

RESUME EN FRANÇAIS :

Le pronostic des cancers de l'endomètre de stade précoce, c'est-à-dire limités à l'utérus, est variable, et la mise en évidence de facteurs de risque de récidive est importante pour proposer une prise en charge adaptée. L'objectif principal de notre travail était d'étudier la valeur pronostique de la signature moléculaire CINSARC dans les carcinomes de l'endomètre de stade précoce. Nous avons travaillé sur une cohorte rétrospective de 32 patientes appariées sur les principaux facteurs de risque de récidive et le traitement, la moitié ayant récidivé, avec une durée minimale de suivi de 5 ans. Pour l'étude d'expression génique, nous avons utilisé la technique NanoString. La signature CINSARC a montré une différence de survie non significative dans le sous-groupe des carcinomes endométrioïdes (HR = 2,56 [0,74-8,81], p = 0,122).

TITRE EN ANGLAIS : PROGNOSTIC VALUE OF CINSARC MOLECULAR SIGNATURE IN EARLY-STAGE ENDOMETRIAL CARCINOMAS
Retrospective analysis of the correlation between CINSARC molecular signature and recurrence in 32 patients with early-stage endometrial carcinoma

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : carcinome endométrial, faible stade, signature moléculaire CINSARC, pronostic, récidive, expression génique, NanoString

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :
Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directrice de thèse : Dr Eliane MERY