

# Cancer de l'endomètre de stade précoce : implication clinique des modèles prédictifs

## Endometrial Cancer: Predictive Models and Clinical Impact

S Bendifallah [1,2], M Ballester [1,3], E Darai [1,3]

1. Hôpital Tenon - AP-HP - Université Pierre et Marie Curie Paris 6 - Service de gynécologie obstétrique et médecine de la reproduction - 4, rue de la Chine - 75020 Paris.

2. INSERM UMR S 707, "Epidemiology, Information Systems, Modeling" Université Pierre et Marie Curie Paris 6.

3. INSERM UMR S 938, Université Pierre et Marie Curie Paris 6.

### Mots clés

- ◆ Cancer de l'endomètre
- ◆ Modèle de prédiction
- ◆ Métastase ganglionnaire
- ◆ Récidive

### Résumé

En 2012, dans le monde, près de 320 000 nouveaux cas de cancers de l'endomètre ont été recensés ce qui représente environ 5 % des nouveaux cas de cancer chez la femme.

Les traitements (chirurgie, radiothérapie externe, curiethérapie et chimiothérapie) sont actuellement délivrés selon un risque théorique de récurrence, de métastase ganglionnaire ou sur la base d'un pronostic (probabilité de survie). Ce risque est déterminé à partir de facteurs pronostiques ou prédictifs (cliniques, histologiques, imagerie, biologiques) qui isolés ou regroupés sous la forme de système de classification ou de stratification sont à l'origine des recommandations de pratiques cliniques. Cependant, mêmes combinés, ces facteurs, ou ces classifications sont actuellement limitées et insuffisantes pour rendre compte de l'hétérogénéité évolutive et pronostique du cancer de l'endomètre.

Pour le cancer de l'endomètre, des méthodes de modélisation, de prédiction et de stratification du risque basées sur des modèles mathématiques se sont développées ces dernières années. Ces outils biomathématiques ont entrouvert une nouvelle ère de prise en charge orientée vers la promotion de thérapies ciblées et de traitements personnalisés.

Le principal défi est l'intégration de ces diverses méthodes pour optimiser nos stratégies de prévention, d'information et de traitement. De nombreux modèles prédictifs ont été publiés pour estimer le risque de récurrence et de métastase ganglionnaire, cependant une infime part d'entre eux est suffisamment pertinente et d'utilité clinique.

Les pistes d'optimisation sont multiples et variées laissant entrevoir la possibilité dans un avenir proche une place à ces modèles mathématiques. L'essor de la génomique à haut débit est susceptible d'offrir une caractérisation moléculaire plus détaillée de la maladie et de son hétérogénéité.

### Keywords

- ◆ Endometrial cancer
- ◆ Prognostic factor
- ◆ Classification
- ◆ Recurrence
- ◆ Lymph node metastasis

### Abstract

In 2012, worldwide, nearly 320,000 new cases of endometrial cancer were identified which represent approximately 5% of new cancer cases in women.

The treatments (surgery, external beam radiotherapy, brachytherapy and chemotherapy) are currently issued by a theoretical risk of recurrence or lymph node metastasis on the basis of a prognosis.

The risk is obtained from prognostic or predictive factors (clinical, histological, imaging, biological). However, even combined, these factors or these classifications are currently limited and insufficient to account for the endometrial cancer heterogeneity.

For endometrial cancer, modeling methods, prediction and risk stratification based on mathematical models have been developed in recent years. These tools aim to promote personalized treatments. The main challenge is the integration of these various methods to optimize our preventive strategies, information and treatment. Many predictive models have been published to estimate the risk of recurrence and lymph node metastasis, however, a small part of them is sufficiently relevant and clinical utility.

The optimization runs are multiple and varied raising the possibility in the near future a place for these mathematical models. The rise of genomics is likely to provide a more detailed molecular characterization of the disease and its heterogeneity.

En France, en 2012, le cancer de l'endomètre (CE) est le premier cancer gynécologique en termes d'incidence et la 4ème cause de cancer de la femme. Environ 7 275 nouveaux cas et près de 2075 décès ont été rapportés (1). La majorité des CE sont diagnostiqués à des stades précoces (stade I 80 %, stade II 10 %, stade III 7 %, stade IV 3 %) (2-4).

Les traitements chirurgicaux et adjuvants sont actuellement délivrés à partir des recommandations de l'European Society for Medical Oncology (ESMO), réactualisées en novembre 2016 (3). La stratégie thérapeutique est discutée au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Le traitement de référence en est le plus souvent la chirurgie, à laquelle vont plus ou moins s'associer, selon le stade et le type

### Correspondance :

Sofiane Bendifallah, Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction  
Hôpital Tenon - 4, rue de la Chine - 75020 Paris.

Tel : 33 (0) 1 56 01 60 19 / Fax : +33 (0) 1 56 01 73 17 / E-mail : sofiane.bendifallah@aphp.fr

Disponible en ligne sur [www.acad-chirurgie.fr](http://www.acad-chirurgie.fr)

1634-0647 - © 2016 Académie nationale de chirurgie. Tous droits réservés.

DOI : 10.14607/emem.2016.3.047

et le grade histologique, la curiethérapie et/ou la radiothérapie externe et/ou la chimiothérapie et/ou l'hormonothérapie. Ces traitements sont orientés par la définition d'un risque de récurrence et de métastase ganglionnaire (3,5,6). Cependant, ni le stade, ni le type ou le grade histologique ne sont suffisamment pertinents pour rendre compte de l'hétérogénéité évolutive et pronostique du CE (7-9).

Par ailleurs, la prise en charge thérapeutique du CE est soumise à de nombreuses disparités à travers le monde (3,8,10,11). Ces disparités concernent à la fois la réalisation d'une lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique mais aussi l'association d'un traitement adjuvant (10-14). En conséquence, un certain nombre de patientes se voient attribuer des traitements qui se révèlent inadaptés, inutiles ou inefficaces, et potentiellement délétères (3,8).

Ces dernières années, des méthodes de modélisation, de prédiction et de stratification du risque basées sur des modèles mathématiques se sont développées dans de nombreux cancers en vue de promouvoir une médecine de précision et optimiser les stratégies thérapeutiques (5,15-18).

Nous proposons dans cette mise à jour de présenter les implications thérapeutiques des différents modèles prédictifs dans le cancer de l'endomètre.

## Qu'est-ce qu'un modèle mathématique ? (18,19)

Les modèles mathématiques sont une traduction simplifiée de la réalité. Ils permettent à partir d'une formule mathématique la formalisation d'un phénomène complexe afin d'en étudier différents paramètres (prédicteurs) et les relations qui existent entre eux. Ces modèles offrent la possibilité de tester des hypothèses, de générer des probabilités en vue de produire une première compréhension d'un système complexe (risque de récurrence, risque de métastase ganglionnaire, risque de complication etc ...). Outre cet intérêt descriptif, ils offrent la possibilité de générer des hypothèses essentielles pour anticiper des événements, représenter des mécanismes dans des situations très diverses et mesurer l'impact de mesures d'intervention. La finalité étant de développer des stratégies de prévention, de traitement ou de surveillance.

## Les différents modèles prédictifs dans le cancer de l'endomètre

Une revue de la littérature récente nous a permis de faire la synthèse de différents types de modèles prédictifs dans le CE (5). Ceux-ci peuvent être divisés selon trois problématiques que sont (i) la modélisation du risque de récurrence, (ii) la modélisation du risque de métastase ganglionnaire et (iii) la modélisation du risque de survie après traitement.

Les principaux modèles mathématiques utilisés sont les modèles de régression (régression logistique ou modèle de Cox) et les modèles de partition récursive. Nous décrivons dans la suite de ce chapitre les trois types de modèles les plus couramment rapportés dans la littérature pour le CE : les modèles continus (i.e. nomogrammes), les modèles binaires (scores) et les modèles de partition récursive (5,16,17,19,20).

### Les modèles continus

La méthode de régression logistique est l'une des méthodes les plus courantes en statistique pour analyser la relation d'une variable binaire (risque de métastase ganglionnaire) par rapport à plusieurs autres facteurs explicatifs. L'avantage de ce modèle est de permettre la détermination et la modélisation d'une probabilité de survenue de l'événement étudié en fonction des facteurs explicatifs.

De la même manière, le modèle de Cox est utilisé lorsque l'on veut modéliser le délai de survenue d'un événement (i.e. récurrence d'une maladie, décès...).

La représentation graphique de ces modèles continus (i.e. donnant pour chaque patiente une probabilité de survenue de l'événement prédit par le modèle) est le nomogramme.

### Les scores

Les scores sont également obtenus après régression linéaire ou logistique. Les variables explicatives se voient assignées un nombre de point en fonction de leur poids respectif, c'est-à-dire en fonction de la valeur du coefficient de régression de chacune d'elle. La somme des points des variables constituant le modèle détermine un score total. Ce score total, peut être relié à l'estimation d'une probabilité ou à un seuil de décision.

### Les modèles de partition récursive

Les modèles de partition récursive permettent de créer des arbres de décision qui classent les patientes ayant un niveau de risque comparable afin de définir des sous-groupes de risque homogène. Le choix d'un seuil peut secondairement nous ramener à un modèle binaire en regroupant tous les sous-groupes ayant une probabilité inférieure au seuil *versus* ceux ayant une probabilité supérieure au seuil.

## Les modèles prédictifs dans le cancer de l'endomètre

### Les principaux facteurs pronostiques du cancer de l'endomètre

La détermination des facteurs pronostiques associés au risque de récurrence et à l'envahissement ganglionnaire constitue une étape importante de la prise en charge thérapeutique du CE. Sur la base des principaux essais cliniques chirurgicaux (12,21,22) et adjuvants (7,10,11,23) plusieurs catégories de facteurs pronostiques sont retenues.

#### Facteurs cliniques

L'âge : la probabilité de décès et le risque de récurrence augmente avec l'âge. De plus, le pronostic est lié à l'opérabilité qui diminue avec l'âge, alors que les taux de formes indifférenciées augmentent.

#### Facteurs histologiques

(a) le type histologique : les carcinomes séreux, les carcinosarcomes et à cellules claires sont de pronostic moins favorable comparés aux carcinomes endométrioïdes (24) ; (b) le degré d'infiltration du myomètre : un envahissement de plus de 50 % du myomètre représente un facteur de récurrence et d'atteinte ganglionnaire (25,26) ; (c) le grade histologique : le grade 3 a une valeur pronostique péjorative. Il est lié aux autres facteurs pronostiques et représente un des facteurs principaux de récurrence (7,25,26) ; (d) les embolies lympho-vasculaires sont un facteur de risque majeur de récurrence et d'atteinte ganglionnaire (27-30) ; (e) la taille de la tumeur est un facteur de risque de récurrence et d'atteinte ganglionnaire (28,31) ; (f) l'envahissement ganglionnaire pelvien et lombo-aortique est un facteur de risque majeur de récurrence (7,12,21,22,25) ;

### Le stade clinique FIGO (32,33)

	INCa (France)	ESMO (Europe)	SOGC (Canada)	JSGO (Japon)	NCCN (Etats-Unis)
<b>Bas risque</b>	Lymphadénectomie non recommandée	Lymphadénectomie non recommandée	Lymphadénectomie non recommandée	Lymphadénectomie non recommandée	Lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique recommandée
<b>Risque intermédiaire</b>	Lymphadénectomie pelvienne optionnelle - si IA, grade 3 - si IB, grade 2 Technique du GS optionnelle	Lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique optionnelle	Lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique recommandée	Lymphadénectomie rétropéritonéale optionnelle	Lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique recommandée
<b>Risque élevé</b>	Lymphadénectomie lombo-aortique Lymphadénectomie pelvienne optionnelle	Lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique optionnelle	Lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique recommandée	Lymphadénectomie rétropéritonéale optionnelle	Lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique recommandée

Tableau I. Les indications de la chirurgie de stadification ganglionnaire dans le CE de stade précoce.

Il permet de définir l'extension locale, régionale et/ou métastatique de la tumeur (stade FIGO).

L'une des difficultés dans la prise en charge est que le traitement, notamment l'indication de lymphadénectomie, dépend de deux informations préopératoires : l'estimation de l'invasion myométriale à l'IRM et le type et le grade histologique défini sur la biopsie endométriale.

Or la pertinence de l'IRM n'est pas optimale et de nombreux auteurs soulignent l'existence de discordances atteignant 27 % des cas entre l'évaluation préopératoire, tant concernant l'histologie (type histologique et grade) que l'infiltration myométriale appréciée par l'IRM et les données de l'examen histologique en extemporané et en histologie définitive (33,34).

De ce fait, il existe un risque principalement de sous-traitement et plus rarement de sur-traitement de ces patientes si l'indication de traitement adjuvant est fondée sur des critères reposant exclusivement sur l'analyse de la pièce d'hystérectomie (7,8).

### Principales classifications du cancer de l'endomètre

En vue d'homogénéiser les pratiques cliniques différentes classifications internationales issues des principaux essais randomisés (10,11,14,23) et des recommandations européennes de 2016 ont été proposées (Tableau I). Les groupes de risque ainsi définis reposent sur la combinaison de ces critères pronostics (âge, stade FIGO, type histologique, grade histologique et les embolies lymphovasculaires).

### Les enjeux cliniques

La stratégie de prise en charge du CE est basée sur l'identification et la combinaison de facteurs pronostiques en vue d'établir un risque et un pronostic. Les deux principales problématiques cliniques sont : (a) l'évaluation du statut ganglionnaire. Cette question renvoie à la problématique de l'intérêt pronostic et thérapeutique de la lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique (7,12,21,22) et (b) l'estimation du risque de récurrence afin d'optimiser les indications des traitements adjuvants (3,10,11,26,35). Ces deux problématiques sous-tendent une question plus globale qui est celle de l'optimisation de la prise en charge thérapeutique (chirurgicale et adjuvante).

En pratique, l'enjeu clinique est de ne pas surtraiter les patientes à bas risque de récurrence et *a contrario* de ne pas sous-estimer le risque réel d'une partie non négligeable de patientes (7,8).

Cette question de l'optimisation de la prise en charge thérapeutique pour le CE a récemment trouvé un éclairage nouveau à l'aide des modèles de prédictions. Nous proposons une synthèse de ces modèles et une discussion de leur intérêt clinique en abordant respectivement l'estimation du risque de métastase ganglionnaire puis celui de la récurrence.

### Evaluation du statut ganglionnaire dans le cancer de l'endomètre de stade précoce

Les indications de la chirurgie de stadification ganglionnaire pour le CE de stade précoce varient selon les pays et les sociétés savantes (1,3,36).

Cette difficulté d'homogénéisation des pratiques thérapeutiques soulève un certain nombre de questions. En Europe et en France sur la base des recommandations de l'ESMO et de l'INCa la chirurgie de stadification ganglionnaire du CE de stade précoce de type 1 est proposée exclusivement pour les patientes à risque élevé (1,3). Les patientes à risque bas, intermédiaire et intermédiaire élevé ne doivent pas bénéficier d'une chirurgie de stadification ganglionnaire. Cette stratégie a pour conséquence de poser les indications du traitement adjuvant pour ces patientes exclusivement sur des critères histologiques obtenus après l'analyse de la pièce d'hystérectomie (type et grade histologique, degré d'envahissement du myomètre) sans tenir compte du statut ganglionnaire. Or, un pourcentage non négligeable de ces patientes dites à risque faible (5 %), intermédiaire (15 %), intermédiaire élevé (20 %) présente un envahissement ganglionnaire qui justifierait d'une thérapeutique adjuvante (7,22). L'exclusion du statut ganglionnaire du raisonnement thérapeutique impose de discuter deux points importants :

a. l'intérêt pronostic et thérapeutique du statut ganglionnaire dans ces différents sous-groupes. De nombreuses études rétrospectives ont rapporté un rôle thérapeutique de la lymphadénectomie pelvienne et lombo-aortique (38-40). Cependant, le rôle thérapeutique de la lymphadénectomie dans les stades précoces a été remis en cause par deux essais randomisés et une méta-analyse (12,21,41). Si le bénéfice thérapeutique de la lymphadénectomie est discutable et discutée, l'argument principal retenu par les auteurs justifiant cette chirurgie est l'intérêt majeur du statut ganglionnaire dans l'orientation et l'ajustement de la thérapie adjuvante. Cependant pour certains auteurs les taux non négligeables d'atteindre ganglionnaire de 5 % et 20 % chez les patientes à risque bas et intermédiaire-haut justifient la poursuite de cette chirurgie comme une recommandation (Canada USA) ou comme une option thérapeutique (Japon, Europe).

b. l'intérêt de développer des méthodes alternatives à la chirurgie (imagerie, ganglion sentinelle, modélisation mathématique) en vue de sélectionner au sein de ces patientes le sous-groupe qui justifierait d'une stadification ganglionnaire. Dans ce contexte, la procédure du GS dont le principe repose sur l'identification à l'aide de traceurs colorimétriques et/ou radioactifs, du premier relai ganglionnaire d'une région (le GS) qui serait représentatif de l'ensemble des ganglions du territoire donné (42) est susceptible de justifier son intérêt dans le CE de stade précoce de type 1. La pertinence diagnostique et la faible morbidité plaident en faveur de cette procédure (22,36,43) qui pourrait s'imposer à l'avenir comme un bon compromis entre l'absence de stadification et la lymphadénectomie systématique en cas de CE de stade précoce

Référence et année de publication	Type de modèle	Cohorte de développement	Prédicteurs	Aire sous la courbe ROC (AUC)	Type de Validation
AlHilli et al. 2013 (44)	Nomogramme	Rétrospective	- Invasion du myomètre - Grade - Invasion du stroma cervical - Emboles - +/- Taille tumorale	0.88 et 0.87	Interne et externe par (Bendifallah et al. 2013)
Bendifallah et al. 2012 (45)	Nomogramme	Rétrospective	- Age - Race - Grade - Type histologique	0.80 (CI 95 % : 0.79-0.81)	Interne et externe
Kamura et al. 1999 (46)	Algorithme	Rétrospective	- Invasion du myomètre - Taille tumorale	Sensibilité, spécificité, et AUC : 83, 72, et 73 %.	Non renseigné
Luomaranta et al. 2013 (47)	Algorithme	Rétrospective	- Taux de leucocyte - Taux de plaquette - CA125 - Type histologique	0.823	Interne
Lee et al. 2012 (48)	Algorithme	Rétrospective	- CA125 - Taille tumorale en IRM	0.85 (CI 95 % : 0.79-0.92)	Interne et externe par Kang et al. (2013)
Todo et al. 2007 (49)	Algorithme	Rétrospective	- Type histologique - Volume tumorale - Grade - CA 125	Non renseigné	Interne et externe par Todo et al. (2007)

Tableau II. Estimation de la probabilité de métastase ganglionnaire dans le cancer de l'endomètre : synthèse des modèles prédictifs.

de type 1 à risque bas ou intermédiaire. Cependant, la procédure n'a pas encore fait la preuve de son intérêt pronostique, ni thérapeutique en termes de survie sans récurrence ou globale. A l'heure actuelle, seules les recommandations Américaines (36) tiennent compte de ces arguments. La procédure du GS est une option thérapeutique dans les groupes à risque bas et intermédiaire, qui est proposée à titre systématique.

De façon similaire à l'image de ce qui a été proposé dans d'autres disciplines (cancer du sein ou de la prostate), les principes de la modélisation mathématique ont été appliqués au CE. De multiples modèles prédictifs du statut ganglionnaire sous la forme d'algorithmes, de nomogrammes ou de scores ont été développés en vue de promouvoir une stratégie diagnostique, non invasive et personnalisée (21,22,76,77). Ces modèles ont été colligés dans la suite de ce manuscrit (Tableau II).

### Estimation du risque de récurrence et implication thérapeutique dans le cancer de l'endomètre de stade précoce

La prise en charge thérapeutique (chirurgicale et adjuvante) d'un CE de stade précoce repose sur l'estimation du risque de récurrence. La probabilité de récurrence dépend principalement de la présence de facteurs pronostiques histologiques :

- Le type et grade histologiques (25,26,50) ;
- La profondeur d'envahissement du myomètre (51,52) ;
- La taille tumorale (28,31) ;
- La présence d'embolies lymphovasculaires (27,29,30) ;
- Le statut ganglionnaire (7,12,13,53).

Selon ces critères (dont le poids pronostique est variable) les CE de stade précoce et de type 1 peuvent être classés en quatre groupes pronostiques (risque bas, intermédiaire, intermédiaire-haut et haut) selon les récentes recommandations de l'ESMO de 2016 (54). De multiples essais thérapeutiques sont disponibles au sujet du traitement adjuvant dans le CE de stade précoce, ces essais illustrent principalement une importante hétérogénéité évolutive au sein de ces CE de stade précoce.

Les principes de la modélisation mathématique ont été appliqués à la prédiction du risque de récurrence et à l'estimation de la survie. En vue de promouvoir une stratégie thérapeutique personnalisée, de multiples modèles prédictifs sous la forme

d'algorithmes, de nomogrammes ou de scores ont été développés pour indiquer en post-opératoire une thérapie adjuvante spécifique sur la base d'un risque de récurrence.

Nous rapportons, au sein du manuscrit n° X une synthèse de ces modèles permettant une estimation du risque de récurrence et de la survie dans le CE (Tableau III).

### Limites et précautions lors de l'utilisation des modèles

Une des limites pour l'utilisation d'un prédicteur peut être sa mauvaise exportabilité. Par exemple, le prédicteur de Kondalshelmy et al. a été élaboré sur des cohortes nord-américaines (États-Unis pour la cohorte de constitution et Australienne pour la cohorte de validation) (62,63). Or les caractéristiques démographiques et clinico-pathologiques peuvent parfois être très différentes entre les différents pays. Nous avons proposé une validation externe de ces modèles sur une population française multicentrique démontrant une faible exportabilité de ces résultats (63). Ainsi, un prédicteur fiable sur des cohortes ayant des caractéristiques similaires à celles des cohortes de constitution et de validation peut aboutir à des prédictions erronées sur d'autres cohortes avec des caractéristiques différentes. Ainsi il est nécessaire de valider ces prédicteurs dans les différents pays avant leur utilisation en pratique, voire de les optimiser en fonction des caractéristiques propres à chaque pays.

Une autre limite tient du fait que les caractéristiques clinico-pathologiques des cohortes évoluent au cours du temps, de même que les protocoles de traitements. Une optimisation régulière de ces différents prédicteurs est indispensable afin qu'ils conservent leur pertinence.

### Perspectives

L'inflexion du paradigme de prise en charge du CE vers une médecine personnalisée représente un indéniable challenge. Plusieurs déterminants, parmi lesquels le développement de nouvelles technologies de traitement des données et l'avènement des données de biologies moléculaires sont susceptibles de participer à son évolution. L'essor de la génomique à haut débit est susceptible d'offrir une caractérisation moléculaire plus détaillée de la maladie et de son hétérogénéité. Les



Référence et année de publication	Type de modèle	Cohorte de développement	Prédicteurs	Aire sous la courbe ROC (AUC)	Type de Validation
Creutzberg et al. 2015 (55)	Nomogramme	PORTEC 1 et PORTEC 2	- Age - Stade FIGO - Grade - Emboles - Invasion du myomètre	0.73 et 0.59	Externe
Lakhman et al. 2014 (56)	Nomogramme	Rétrospective	- Age - Ascites - Implants épiploïque	0.64	Externe
AlHilli et al. 2014 (57)	Nomogramme	Rétrospective	- Age - Pathologie Pulmonaire - Pathologie Cardiaque - Stade FIGO - Complication post opératoire - Statut ganglionnaire	0.80	Interne
AlHilli et al. 2014 (57)	Nomogramme	Rétrospective	- Age - Score ASA - Stade FIGO - Emboles - Invasion du stroma cervical - Traitement adjuvant - Statut ganglionnaire	0.75	Interne
Abu-Rustum et al. 2010 (58)	Nomogramme	Prospective	- Age at diagnosis - Nombre de ganglion négatif - Stade FIGO Stage - Grade - Type histologique	0.74	Interne et externe (Koskas et al. 2012 (59) 8) Et Poltauer et al. 2012 (60)9))
Bendifallah et al. 2014 (61)	Score	Rétrospective	- Age - Invasion du myomètre - Taille de la tumeur - Grade - Emboles	0.74	External 0.82 (95 % CI 79-85)
Kondalsamy et al. 2012 (62)	Nomogramme	Rétrospective	- Age - Stade FIGO - Grade - LVSI - Type histologique - Invasion du myomètre	0.73	Interne et externe par (Bendifallah et al. 2014)
Kondalsamy et al. 2012 (62)	Nomogramme	Rétrospective	- Age - Stade FIGO stage - Grade - Emboles - Type histologique - Cytologie péritonéale	0.86	Interne et externe par (Bendifallah et al. 2014)

Tableau III. Estimation de la probabilité de récurrence dans le cancer de l'endomètre : synthèse des modèles prédictifs.

récents travaux du « The Cancer Genome Atlas Research Network (TCGA) » (9) ont permis de définir 4 nouvelles classes génomiques dans le cancer de l'endomètre. Celles-ci entrouvrent le champ au développement de modèle associant des marqueurs génomiques et clinico-histologiques. A ce jour, il n'est pas rapporté d'exemple de prédiction combinée dans la littérature pour le CE. L'essor de la génomique à haut débit dans le CE est également susceptible dans un avenir proche de permettre la caractérisation de nouvelles voies de signalisation impliquées dans la genèse, l'évolution ou le traitement du cancer. Ces voies seraient comme pour d'autres cancers le rationnel à la conceptualisation d'essais cliniques fondés sur la génomique en vue de promouvoir le traitement personnalisé. On dénombre actuellement de multiples exemples d'essais de phase II dans le cancer de l'endomètre (6).

## Conclusions

C'est parce que la médecine prédictive et la modélisation est un pertinent concept mais pas une réalité, et parce qu'elle soulève autant d'interrogations que de perspectives que nous avons choisi de nous intéresser à la question de la modélisation mathématique et la prédiction du risque. A travers cette synthèse nous avons souhaité apporter un éclairage méthodologique et une contextualisation clinique à ces outils mathématiques pour le CE.

Le principal défi est de savoir comment intégrer les diverses informations (cliniques, histologiques, imagerie et des données moléculaires) disponibles pour optimiser nos stratégies de prévention, d'information et de traitement. Ces outils nous offrent la possibilité de proposer aux patientes une information à la fois loyale et objective mais surtout personnalisée tant sur le plan pronostique que prédictif.

Bien que de nombreux modèles aient été publiés pour estimer le risque de récurrence et de métastase ganglionnaire une infime part d'entre eux est suffisamment pertinente, reproductible et d'utilité clinique.

## Discussion en séance

### Questions de R Villet

-Déception dans l'endomètre car l'envahissement myomètre est non connu en préopératoire.

-Le problème ganglionnaire reste inconnu. On fait peut-être des curages trop extensifs ?

### Réponse

La définition des lacunes actuelles des systèmes de classification permet de souligner les principales limites des outils de stratification utilisés en pratique.

Les modèles de prédiction sont une piste d'optimisation des pratiques en améliorant la pertinence de l'estimation du risque de récurrence et de métastase ganglionnaire.

## Commentaire de S Uzan

L'envahissement myomètre et ganglionnaire sont les deux cibles pour l'avenir. C'est donc en posant le problème que l'on définit la cible.

## Références

1. 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.* 2011;21:945-50.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65:5-29.
3. 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 Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* 2016;27:16-41.
4. Sheikh MA, Althouse AD, Freese KE, Soisson S, Edwards RP, Welburn S, et al. USA endometrial cancer projections to 2030: should we be concerned? *Future Oncol Lond Engl.* 2014;10:2561-8.
5. Bendifallah S, Darai E, Ballester M. Predictive Modeling: A New Paradigm for Managing Endometrial Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2016;23:975-88.
6. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *Lancet Lond Engl.* 2016;387:1094-108.
7. 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.* 2012;125:94-8.
8. 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.* 2015;112:793-801.
9. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature.* 2013;497:67-73.
10. 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.* 2000;355:1404-11.
11. 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.* 2010;375:816-23.
12. 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.* 2008;100:1707-16.
13. 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.* 2009;373:137-46.
14. 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.* 2010;375:1165-72.
15. Bragazzi NL. From P0 to P6 medicine, a model of highly participatory, narrative, interactive, and "augmented" medicine: some considerations on Salvatore Iaconesi's clinical story. *Patient Prefer Adherence.* 2013;7:353-9.
16. Chun FK-H, Karakiewicz PI, Briganti A, Walz J, Kattan MW, Huland H, et al. A critical appraisal of logistic regression-based nomograms, artificial neural networks, classification and regression-tree models, look-up tables and risk-group stratification models for prostate cancer. *BJU Int.* 2007;99:794-800.
17. Eastham JA, Kattan MW, Scardino PT. Nomograms as predictive models. *Semin Urol Oncol.* 2002;20:108-15.
18. Harrell FE, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med.* 1996;15:361-87.
19. Iasonos A, Schrag D, Raj GV, Panageas KS. How to build and interpret a nomogram for cancer prognosis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2008;26:1364-70.
20. Harrell FE Jr, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med.* 1996;15:361-87.
21. 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.* 2009;373:125-36.
22. Ballester M, Dubernard G, Lécure 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.* 2011;12:469-76.
23. 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.* 2004;92:744-51.
24. Greer BE, Koh W-J, Abu-Rustum N, Bookman MA, Bristow RE, Campos SM, et al. Uterine Neoplasms. Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* 2009;7:498-531.
25. 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.* 1987;60:2035-41.
26. DiSaia PJ, Creasman WT, Boronow RC, Blessing JA. Risk factors and recurrent patterns in Stage I endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;151:1009-15.
27. Guntupalli SR, Zigelboim I, Kizer NT, Zhang Q, Powell MA, Thaker PH, et al. Lymphovascular space invasion is an independent risk factor for nodal disease and poor outcomes in endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2012;124:31-5.
28. Laufer J, Scasso S, Papadia A, Sosa C, Cirillo F, Raspagliesi F. Association between tumor diameter and lymphovascular space invasion among women with early-stage endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* 2013;123:142-5.
29. 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.* 2014;110:2640-6.
30. O'Brien DJ, Flannelly G, Mooney EE, Foley M. Lymphovascular space involvement in early stage well-differentiated endometrial cancer is associated with increased mortality. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2009;116:991-4.
31. Canlorbe G, Bendifallah S, Laas E, Raimond E, Graesslin O, Hudry D, et al. Tumor Size, an Additional Prognostic Factor to Include in Low-Risk Endometrial Cancer: Results of a French Multicenter Study. *Ann Surg Oncol.* 2016;23:171-7.
32. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* 2009;105:103-4.
33. 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.* 2010;10:465.
34. Frumovitz M, Slomovitz BM, Singh DK, Broaddus RR, Abrams J, Sun CC, et al. Frozen section analyses as predictors of lymphatic spread in patients with early-stage uterine cancer. *J Am Coll Surg.* 2004;199:388-93.
35. Ben Arie A, Lavie O, Gdalevich M, Voldarsky M, Barak F, Schneider D, et al. Temporal pattern of recurrence of stage I endometrial cancer in relation to histological risk factors. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2012;38:166-9.
36. Koh W-J, Greer BE, Abu-Rustum NR, Apte SM, Campos SM, Chan J, et al. Uterine neoplasms, version 1.2014. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* 2014;12:248-80.
37. Baubil F, Querleu D. Surgical management of lymph nodes in stage I endometrial cancer. *Imagerie de la Femme.* 2014;122-8.
38. 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.* 2006;103:714-8.
39. Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, Austin JM, Shingleton HM, Noojin F, et al. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol.* 1995;56:29-33.
40. 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 On-*

- col. 2008;109:11-8.
41. May K, Bryant A, Dickinson HO, Kehoe S, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD007585.
  42. Burke TW, Levenback C, Tornos C, Morris M, Wharton JT, Gershenson DM. Intraabdominal lymphatic mapping to direct selective pelvic and paraaortic lymphadenectomy in women with high-risk endometrial cancer: results of a pilot study. *Gynecol Oncol.* 1996;62:169-73.
  43. Abu-Rustum NR, Khoury-Collado F, Pandit-Taskar N, Soslow RA, Dao F, Sonoda Y, et al. Sentinel lymph node mapping for grade 1 endometrial cancer: is it the answer to the surgical staging dilemma? *Gynecol Oncol.* 2009;113:163-9.
  44. AlHilli MM, Podratz KC, Dowdy SC, Bakkum-Gamez JN, Weaver AL, McGree ME, et al. Preoperative biopsy and intraoperative tumor diameter predict lymph node dissemination in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2013;128:294-9.
  45. Bendifallah S, Genin AS, Naoura I, Chabbert Buffet N, Clavel Chapelon F, Haddad B, et al. A nomogram for predicting lymph node metastasis of presumed stage I and II endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207:197.e1-8.
  46. Kamura T, Yahata H, Shigematsu T, Ogawa S, Amada S, Kaku T, et al. Predicting pelvic lymph node metastasis in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1999;72:387-91.
  47. Luomaranta A, Leminen A, Loukovaara M. Prediction of lymph node and distant metastasis in patients with endometrial carcinoma: a new model based on demographics, biochemical factors, and tumor histology. *Gynecol Oncol.* 2013;129:28-32.
  48. Lee J-Y, Jung D-C, Park S-H, Lim M-C, Seo S-S, Park S-Y, et al. Preoperative prediction model of lymph node metastasis in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2010;20:1350-5.
  49. Todo Y, Okamoto K, Hayashi M, Minobe S, Nomura E, Hareyama H, et al. A validation study of a scoring system to estimate the risk of lymph node metastasis for patients with endometrial cancer for tailoring the indication of lymphadenectomy. *Gynecol Oncol.* 2007;104:623-8.
  50. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 1991;40:55-65.
  51. Barlin JN, Soslow RA, Lutz M, Zhou QC, St Clair CM, Leitao MM, et al. Redefining stage I endometrial cancer: incorporating histology, a binary grading system, myometrial invasion, and lymph node assessment. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2013;23:1620-8.
  52. Diavolitis V, Rademaker A, Lurain J, Hoekstra A, Strauss J, Small W. Clinical outcomes in international federation of gynecology and obstetrics stage IA endometrial cancer with myometrial invasion treated with or without postoperative vaginal brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84:415-9.
  53. Naumann RW. The role of lymphadenectomy in endometrial cancer: was the ASTEC trial doomed by design and are we destined to repeat that mistake? *Gynecol Oncol.* 2012;126:5-11.
  54. 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 ESMO.* 2013;24 Suppl 6:vi33-38.
  55. Creutzberg CL, van Stiphout RGP, 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.* 2015;91:530-9.
  56. Lakhman Y, Yakar D, Goldman DA, Katz SS, Vargas HA, Miccò M, et al. Preoperative CT-based nomogram for predicting overall survival in women with non-endometrioid carcinomas of the uterine corpus. *Abdom Imaging.* 2015;40:1761-8.
  57. 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.* 2014;133:485-93.
  58. 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.* 2010;116:399-403.
  59. Koskas M, Bendifallah S, Luton D, Darai E, Rouzier R. Independent external validation of radiotherapy and its impact on the accuracy of a nomogram for predicting survival of women with endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2011;123:214-20.
  60. Polterauer S, Zhou Q, Grimm C, Seebacher V, Reinthaller A, Hofstetter G, et al. External validation of a nomogram predicting overall survival of patients diagnosed with endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2012;125:526-30.
  61. Bendifallah S, Canlorbe G, Huguet F, Coutant C, Hudry D, Graesslin O, et al. A Risk Scoring System to Determine Recurrence in Early-Stage Type 1 Endometrial Cancer: A French Multicentre Study. *Ann Surg Oncol.* 2014;21:4239-45.
  62. Kondalsamy-Chennakesavan S, Yu C, Kattan MW, Leung Y, Sykes P, Nascimento M, et al. Nomograms to predict isolated loco-regional or distant recurrence among women with uterine cancer. *Gynecol Oncol.* 2012;125:520-5.
  63. 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.* 2015;212:56 e1-7.

## Commentaires

### Commentaire d'Anne-Sophie Bats (Chirurgie cancérologique gynécologique et du sein - HEGP, Paris)

De nombreux modèles prédictifs d'invasivité ganglionnaire ainsi que de survie et de récidives ont été proposés dans le cancer de l'endomètre.

Ceux-ci reposent le plus souvent sur les données histologiques préopératoires, telles que la profondeur d'infiltration myométriale, le type histologique, le grade tumoral, la présence d'embolus lymphovasculaires.

Les principales limites de ces modèles prédictifs sont le caractère rétrospectif des études ou le fait qu'elles aient été réalisées à partir de bases de données acquises prospectivement, l'inexactitude possible des tests préopératoires inclus dans les modèles, le faible nombre d'études de validation externe de ces modèles, ainsi que leurs résultats non reproductibles et insuffisants.

L'avenir est sans doute aux marqueurs moléculaires, tels que l'étude des microARN, de la ploïdie de l'ADN, ou encore aux marqueurs biochimiques (RO, RP).

Il apparaît, dans l'immédiat, justifié de proposer selon les cas une stratégie chirurgicale en 2 temps, de même que la technique du ganglion sentinelle, pour limiter la morbidité d'une lymphadénectomie inutile.