

Cancer de l'endomètre: entre modernité et immunothérapie

Dre BIANCA GIACOMUZZI MOORE^a, Dre AIKATERINI LIAPI^{a,*}, Dre ANA DOLCAN^{a*}, Dre ARTEMISIA KAKOIROU^{a,*},
Dre SAFIA MASMOUDI^a, Dre SOFIYA LATIFYAN^a et Dr APOSTOLOS SARIVALASIS^a

Rev Med Suisse 2023; 19: 944-9 | DOI: 10.53738/REVMED.2023.19.827.944

Le cancer du corps de l'utérus est une maladie fréquente, complexe et source de morbidité importante. L'implémentation de moyens de recherche de pointe, notamment l'immunothérapie, le séquençage génétique et les études moléculaires, ont abouti aux avancées discutées dans cet article. À travers une meilleure compréhension des mécanismes de la carcinogenèse endométriale, une stratification plus précise et personnalisée du risque de récurrence et l'essor de l'immunothérapie, le traitement du cancer de l'utérus connaît actuellement un incontestable renouveau. Cette révolution, porteuse d'espoir, promet l'adéquation la plus exacte possible entre les traitements et l'agressivité de la maladie.

Endometrial cancer in the crossroads of modernity and immunotherapy

Frequent and with an increasing incidence in some territories, endometrial cancer is a complex disease leading to significant morbidity among affected patients. After years of research and the implementation of state-of-the-art molecular and gene assays significant breakthroughs were made. Through a better understanding of the underlying mechanisms of uterine carcinogenesis, a more precise and personalized risk stratification and the incorporation of immunotherapy, the treatment of endometrial cancer is experiencing significant improvements. This evolution, carries the genuine hope for an accurate selection of patients based on specific cancer-related characteristics, to tailor both treatment intensity and selection.

INTRODUCTION

Le cancer du corps de l'utérus, également appelé cancer de l'endomètre, est une néoplasie gynécologique fréquente.¹ C'est le cancer gynécologique le plus commun des femmes ménopausées de l'hémisphère nord. L'âge moyen au moment du diagnostic des cancers de l'endomètre est de 63 ans. Le signe avant-coureur cardinal du cancer de l'endomètre est le saignement vaginal postménopausique. Cette manifestation précoce, présente chez 90% des patientes, facilite le diagnostic précoce et permet à la majorité (70 à 80%) des cancers de l'endomètre d'être diagnostiqués à un stade localisé. Une minorité de patientes (9 à 12%) est diagnostiquée d'emblée à un stade métastatique. Cette particularité du cancer de

l'endomètre explique l'écart entre le taux d'incidence et de mortalité et résulte en une augmentation de sa prévalence dans nos sociétés.

L'évolution de l'incidence du cancer de l'endomètre varie au sein des populations industrialisées. En Europe occidentale, on observe une diminution ou une stabilisation de l'incidence tandis qu'aux États-Unis, surtout parmi certaines tranches de la population, une augmentation est rapportée.² Le cancer de l'endomètre est associé avec certains facteurs de risque tels que l'exposition œstrogénique (ménarche précoce, ménopause tardive, nulliparité, substitution hormonale œstrogénique, syndrome des ovaires polykystiques, tamoxifène et tumeurs sécrétant des œstrogènes), des facteurs associés au syndrome métabolique (indice de masse corporelle élevé, diabète, sédentarité), une radiothérapie pelvienne et une prédisposition génétique surtout dans le cadre des syndromes de Cowden et de Lynch. Il n'existe pas de dépistage spécifique du cancer de l'endomètre en dehors des recommandations relatives aux personnes avec une prédisposition génétique avérée.

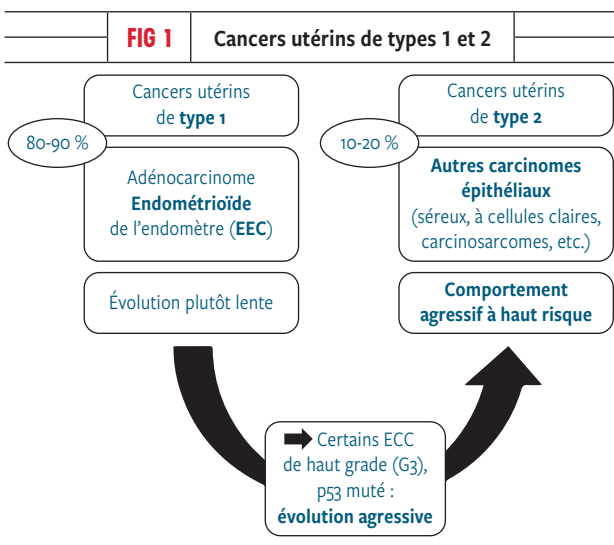
TRAITEMENT ADJUVANT ET ENJEU DE LA CLASSIFICATION MOLÉCULAIRE

Les cancers de l'endomètre localisés (stade FIGO I) ou localement avancés (stades FIGO II-IIIc2 et éventuellement FIGO IVA) sont généralement opérés en première intention. Les cancers avec métastases à distance, non opérables, bénéficient de traitements systémiques ou de radiothérapie palliative. Étant donné qu'au stade métastatique, le pronostic est réservé, avec seulement une minorité de patiente (15%) en vie à 5 ans, la prévention de la récurrence des cancers de l'endomètre est un enjeu majeur. Or, distinguer les patientes à haut risque de récurrence de la majorité des patientes à bon pronostic est un processus compliqué qui implique la compilation de plusieurs facteurs clinico-pathologiques.

Les facteurs qui déterminent le risque de récurrence ont évolué au fil du temps (**figure 1**). Traditionnellement, le type histologique, le grade, le stade initial du cancer ainsi que la présence ou l'absence d'invasion de l'espace lympho-vasculaire étaient les facteurs clinico-pathologiques déterminant le risque de récurrence des cancers de l'endomètre. Les tumeurs à haut risque, outre le traitement chirurgical, sont candidates à un traitement adjuvant de chimiothérapie, radiothérapie et curiethérapie, dont la séquence et la composition peuvent varier. L'indication du traitement adjuvant étant basée sur des critères clinico-pathologiques, il existe un risque de surtraitement en cas de catégorisation grossière d'un facteur de risque

^aService d'oncologie médicale, Département d'oncologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne
bianca.giacomuzzi-moore@chuv.ch | aikaterini.liapi@chuv.ch | ana.dolcan@chuv.ch
artemis.kakourou@chuv.ch | safia.masmoudi@chuv.ch | sofiya.latifyan@chuv.ch
apostolos.sarivalasis@chuv.ch

*Ces trois auteurs ont contribué de manière équivalente à la rédaction de cet article.



prépondérant tel le type histologique; notamment la forme la plus fréquente des CE, l'adénocarcinome endométrioïde.

Traditionnellement, les cancers épithéliaux de l'endomètre étaient classés histologiquement, selon leur phénotype, en deux types: le type 1, majoritaire (80 à 90%) qui incluait les adénocarcinome endométrioïde, et le type 2, minoritaire (10 à 20%) qui comportait tous les autres sous-types histologiques (non endométrioïdes), notamment les adénocarcinomes séreux (USC), à cellules claires, mésonéphriques, dédifférenciés et les carcinosarcomes (MMMT) (figure 2). Dans cette classification,³ les cancers de type 1 étaient caractérisés par un pronostic plutôt favorable, tandis que les tumeurs de type 2 présentaient un comportement à haut risque de récurrence et de progression. Ce système binaire a fait l'objet de critiques en raison d'un sous-groupe de cancers du type 1, souvent de haut grade, qui présentaient un comportement agressif, semblable à celui des type 2. Les recherches subséquentes ont montré que ces tumeurs présentaient souvent une expression aberrante du p53 (surexpression, nul-expression ou mutation). Progressivement, d'autres biomarqueurs moléculaires ont été déterminés pour affiner la classification binaire sans pour autant arriver à expliquer le comportement des adénocarcinomes endométrioïdes. La

réponse est venue pour la première fois en 2013 avec une nouvelle classification fiable et reproductible des adénocarcinomes endométrioïdes, basée sur le séquençage génomique.

Développé par le programme TCGA (the cancer genome atlas)⁴ sur la base du séquençage génomique des cancers de l'endomètre, la classification moléculaire est appelée ProMisE (Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer).⁵ Publiée en 2013, ProMisE a été introduite dans la pratique clinique en 2020 quand l'OMS l'a incluse dans la nouvelle classification des cancers de l'endomètre.⁶ Quatre sous-types pronostiques définis sur des données objectives permettaient de mieux cerner le risque des adénocarcinomes endométrioïdes. Les quatre sous-types moléculaires sont: POLE, MSI/dMMR, NSMP et CNH/p53abn (tableau 1).

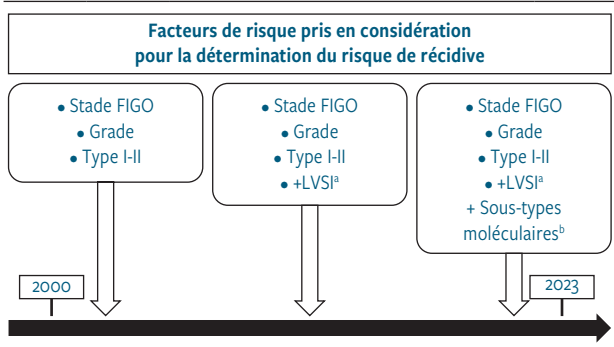
Les cancers POLE mutés sont des tumeurs caractérisées par le dysfonctionnement de la polymérase epsilon (domaine de l'exonucléase), un enzyme actif dans la réplication et la réparation de l'ADN. Ce phénotype qualifié d'ultra-muté est caractérisé par la présence d'un taux très élevé de mutations secondaires. Afin d'éviter des amalgames par expression simultanée de p53m ou de dMMR, indiquant une défaillance du système de réparation de l'ADN MMR ou deficiency of the DNA mismatch repair (instabilité des microsatellites), (2 à 3% de tous les cas), il est recommandé de procéder à la recherche de ce sous-type en premier par NGS (next-generation sequencing ou séquençage à haut débit) ciblé, puis de déterminer les autres sous-types par immunohistochimie (IHC) (figure 3). Les tumeurs POLE sont détectées dans 5 à 10% des cas selon différentes cohortes et sont associées à un pronostic favorable.

Le sous-type MSI, appelé hyper-muté, est caractérisé par une instabilité des microsatellites (MSI: microsatellite instability) de l'ADN, aussi appelée dMMR (défaillance du système de réparation de l'ADN MMR ou deficiency of the DNA mismatch repair). Il est associé à la perte d'expression des

FIG 2 Facteurs de risque pour la détermination du risque de récurrence

Évolution au fil des années.

^aInvasions lympho-vasculaires; ^bPOLE, le MSI/dMMR, le NSMP et le CNH/p53abn.



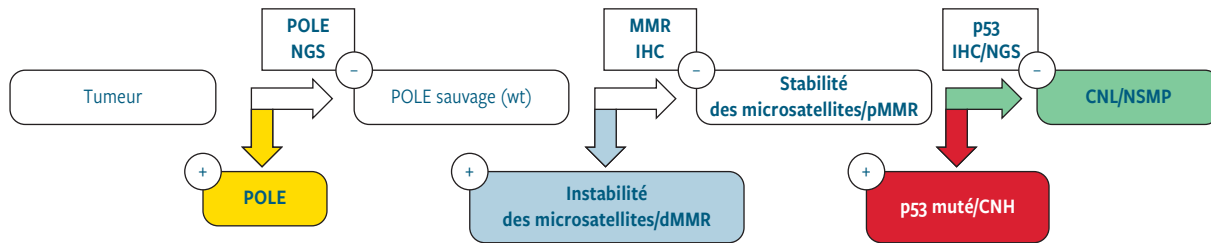
TABEAU 1 Les quatre sous-type moléculaires et leurs caractéristiques

Phénotypes moléculaires	Prévalence (TCGA)	Pronostic	Biomarqueurs additionnels
POLE «Ultramuté»	5-15%	Favorable	-
dMMR/MSI «Hypermuté»	25-30%	Intermédiaire	MSI, méthylation MLH1
CNH/p53abn «Seros-like»	5-15%	Sévère	HER2 ^a , BRCA1/2 ^a , HRD ^a
CNL/NSMP «Non spécifique»	30-40%	Intermédiaire	ER et PR, CTNNB1 ^a

^aBiomarqueurs potentiellement utiles pour la personnalisation du traitement mais dont la validation par des études de phase III n'est pas encore disponible. BRCA 1/2: gènes breast cancer 1 et 2; CNH: copy number high; CNL: copy number low; CTNNB1: bêta-caténine; dMMR: défaillance du système de réparation de l'ADN MMR ou deficiency of the DNA mismatch repair; ER: récepteurs des œstrogènes; HER2 ou ErbB2: récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain; HRD: déficit du mécanisme de la recombinaison homologue; MLH1: MutL Homolog 1, protéine impliquée dans la voie de la réparation des mésappariements (MMR); MSI: instabilité des microsatellites; NSMP: non specific molecular phenotype; POLE: tumeurs caractérisées par le dysfonctionnement de la polymérase epsilon; PR: récepteurs de la progestérone; TCGA: the cancer genome atlas.

FIG 3 Séquence diagnostique des 4 sous-types moléculaires

CNH: copy number high; CNL: copy number low; dMMR: défaillance du système de réparation de l'ADN IHC: immunohistochimie; MMR ou deficiency of the DNA mismatch repair; NGS: next-generation sequencing ou séquençage à haut débit; NSMP: non specific molecular phenotype.



protéines MLH1, MSH2, MSH6 ou PMS2 impliquées dans la réparation de l'ADN qui résulte en une accumulation de mutations. Ce phénotype est présent dans 25 à 30% des échantillons et présente un pronostic intermédiaire. Il est majoritairement sporadique car seule une minorité (5%) des cancers de l'endomètre est associée avec le syndrome de Lynch.

Les deux sous-types restant sont le copy number low (CNL) ou non specific molecular phenotype (NSMP) et le copy number high (CNH), p53 anormal (abn). Les cancers CNH, p53abn sont des tumeurs agressives caractérisées par une expression anormale de p53 détectée par NGS ou IHC. Les mutations en question ne sont pas germinales. Ce sous-type est présent dans 10 à 20% des cas et est caractérisé par un comportement agressif, similaire aux cancers séreux de l'utérus avec un pronostic plus péjoratif.

Le sous-type CNL ou NSMP est le sous-type le plus fréquent, présent dans 30 à 40% des cas. Il est caractérisé par l'absence des biomarqueurs précités et exprime souvent des récepteurs des œstrogènes (ER) ou de la progestérone (PR). Le pronostic de ce sous-type est intermédiaire.

L'utilité pronostique des quatre sous-types moléculaires a été rétrospectivement validée dans plusieurs cohortes,⁷ notamment celle de l'étude PORTEC3.⁸ Ces sous-groupes ont été incorporés dans les nouvelles recommandations des sociétés savantes ESGO/ESTRO/ESP⁹ et de l'ESMO¹⁰ ouvrant la voie à une meilleure compréhension du risque et de personnalisation du traitement adjuvant (tableau 2). Leur implémentation reste néanmoins sujet à débat, notamment en raison de leur coût, de l'émergence de nouveaux biomarqueurs tels que CTNNB1 et L1CAM, ainsi que du manque de validation prospective.

IMMUNOTHÉRAPIE DANS LE STADE MÉTASTATIQUE

Avec un taux de survie global à 5 ans de 15%, le besoin d'innovation dans le traitement du cancer de l'endomètre métastatique est urgent. Les débuts de l'immunothérapie pour traiter le cancer de l'utérus remontent à avant l'implémentation des phénotypes moléculaires. En considérant qu'une proportion significative (25 à 30%) des cancers de l'endomètre présentent une instabilité des microsatellites (MSI/dMMR) qu'elle soit sporadique (15 à 25%) ou germinale (environ 5%),

l'étude de Le DT et coll.¹¹ a étudié des tumeurs MSI/dMMR traitées par le pembrolizumab, un inhibiteur de points de contrôle immunitaire (IPCI) anti-PD-1. Avec une efficacité significative, ce traitement a été enregistré pour le traitement de ces cancers indépendamment de leur origine (cancer-agnostique). L'indication concernait les tumeurs sans alternative de traitement validé, ouvrant ainsi la voie au traitement par immunothérapie des cancers de l'endomètre métastatiques, MSI/dMMR, après échec du traitement standard. Ce dernier pouvait consister, soit en une hormonothérapie pour les tumeurs exprimant les ER et PR, de bas grade (G1) et sans risque imminent de complication, soit en un traitement de chimiothérapie, notamment par l'association du carboplatine avec le paclitaxel.¹²

Avec la publication en 2022 des résultats des études KEYNOTE158,¹³ GARNET¹⁴ et KEYNOTE775,¹⁵ l'immunothérapie a consolidé sa place dans le traitement des cancers de l'endomètre. L'étude KEYNOTE158 est une étude non randomisée de phase I/II qui a inclus dans les cohortes D et K, 90 patientes dMMR traitées par pembrolizumab. Elle a montré un taux de réponse globale (ORR) de 46% (IC 95%: 44-53%) selon le nombre de lignes de traitement antérieures. L'étude de phase I/II GARNET a étudié le dostarlimab, un inhibiteur PD-1 en monothérapie dans deux cohortes de patientes pMMR et dMMR. Dans la cohorte dMMR avec 108

TABLEAU 2 Les sous-types moléculaires et le traitement adjuvant

Les tumeurs POLE pourraient bénéficier d'une désescalade thérapeutique surtout dans les stades précoces (< FIGO III). Le traitement adjuvant des tumeurs dMMR/MSI et CNL/NSMP devrait être adapté selon le stade. Les tumeurs CNH/p53abn devraient bénéficier d'une prise en charge agressive semblable à celle des tumeurs séreuses. Les tumeurs de type 2 sont considérées à haut risque et devraient bénéficier d'un traitement chirurgical et adjuvant agressif. ^aSelon le stade et les facteurs clinico-pathologiques traditionnels (stade, grade, LVSI). CNH: copy number high; CNL: copy number low; dMMR: défaillance du système de réparation de l'ADN MMR ou deficiency of the DNA mismatch repair; MSI: instabilité des microsatellites; NSMP: non specific molecular phenotype.

Phénotypes moléculaires	Traitement primaire postopératoire		
	Chimiothérapie	Radiothérapie	Curiothérapie
POLE	Débatu ^a	Débatu ^a	Débatu ^a
dMMR/MSI	Oui ^a	Oui ^a	Oui ^a
CNH/p53abn	Oui	Oui	Oui
CNL/NSMP	Oui ^a	Oui ^a	Oui ^a

TABLEAU 3 Les sous-types moléculaires et le traitement métastatique

^aSi ER et PR surexprimés; ^bIndication en dehors de la liste des spécialités (LS); ^cL'intérêt d'ajouter le lenvatinib au pembrolizumab pour les tumeurs dMMR/MSI est débattu.

CNH: copy number high; CNL: copy number low; dMMR: défaillance du système de réparation de l'ADN ER: récepteurs des œstrogènes; MMR ou deficiency of the DNA mismatch repair; MSI: instabilité des microsatellites; NSMP: non specific molecular phenotype; PR: récepteurs de la progestérone; TKI: inhibiteurs de la tyrosine kinase.

Phénotypes moléculaires	Traitement de la maladie inopérable, persistante ou métastatique			
	Chimiothérapie	Hormonothérapie	2 ^e ligne: immunothérapie en monothérapie (pembrolizumab ou dostarlimab)	2 ^e ligne: immunothérapie-TKI en association (pembrolizumab et lenvatinib) ^c
POLE	Oui	Oui ^a	Oui ^b	Oui
dMMR/ MSI	Oui	Oui ^a	Oui	Oui ^b
CNH/ p53abn	Oui	Non	Non	Oui
CNL/NSMP	Oui	Oui ^a	Non	Oui

patientes, le taux de réponse globale (ORR) était de 43,5% comparé à 14,1% pour la cohorte pMMR. L'étude de phase 3, KEYNOTE775 a inclus 827 patientes dont 84% pMMR et 16% dMMR. Dans le contexte de deuxième ligne, elle évaluait un traitement de pembrolizumab en association avec un inhibiteur multikinases oral, le lenvatinib, contre un traitement de chimiothérapie «standard». Avec une amélioration de la survie sans progression et de la survie globale dans les deux cohortes, cette association semble être active indépendamment du statut MMR.

Parmi les quatre sous-types moléculaires, deux sont considérés, du fait de leur charge mutationnelle élevée, comme très immunogéniques: POLE et MSI/dMMR. Cette charge de néoantigènes corollaire aux mutations est reconnaissable par le système immunitaire et peut induire une réponse immunitaire intrinsèque pouvant être majorée par un traitement d'immunothérapie. En revanche, les sous-types NSMP et p53abn ne présentent pas ces caractéristiques et n'induisent pas spontanément de réponse immunitaire. Dès lors, après échec du traitement de première ligne de chimiothérapie, les tumeurs MSI/dMMR et éventuellement les tumeurs POLE pourraient être traitées par une immunothérapie seule de pembrolizumab ou dostarlimab, un traitement de pembrolizumab et lenvatinib, ou une chimiothérapie.

Les tumeurs NSMP ou p53abn peuvent être traitées par une chimiothérapie ou une combinaison d'immunothérapie par pembrolizumab et lenvatinib. L'objectif de cette association étant de contourner les obstacles posés par le cancer au système immunitaire pour sa reconnaissance et le développement d'une réponse immunitaire efficace et ciblée (**tableau 3**).

Au vu des résultats des études précitées il en ressort que tous les sous-types de cancers de l'endomètre sont candidats, en seconde ligne, à un traitement d'immunothérapie, seul ou en association avec le lenvatinib.¹⁶ Cette séquence, à peine établie, pourrait être rapidement impactée par une multitude d'études qui évaluent divers schémas d'immunothérapie dans la première ligne. On notera à ce sujet la publication par Mirza MR, et coll.¹⁷ en mars 2023 des résultats positifs de l'étude RUBY et l'annonce des résultats positifs pour l'étude NRG GY018. Ces deux études associaient un traitement d'immunothérapie par dostarlimab ou pembrolizumab respectivement avec la chimiothérapie de première ligne. Des études prospec-

tives futures qui incluront d'avantage des biomarqueurs que le MMR et stratifieront les patientes sur la base des quatre sous-types moléculaires, pourraient contribuer à intégrer avec une plus grande certitude les traitements d'immunothérapie et ces association, dans la prise en charge des cancers de l'endomètre.

CONCLUSION

Après plusieurs années d'accalmie et de progrès modestes, le cancer de l'endomètre est entré dans une nouvelle aire de personnalisation des traitements. En utilisant à grande échelle la technologie de pointe actuelle disponible, les cancers de l'endomètre, jadis répartis de façon binaire, peuvent actuellement être séparés sur la base de biomarqueurs reproductibles, en sous-types moléculaires avec des implications pronostiques et thérapeutiques majeures. Ces avancées sont en passe de révolutionner les résultats des traitements tant aux stades localisés et localement avancés, que métastatiques de nos patientes. L'immunothérapie et son association avec le traitement cible ont été le premier succès. Avec la poursuite de la recherche par de nombreuses études évaluant l'impact de plusieurs biomarqueurs novateurs ainsi que la séquence optimale des traitements, on peut considérer que de nouvelles avancées dans le domaine sont imminentes.

Conflit d'intérêts: Dr A. Sarivalasis déclare avoir reçu un support institutionnel par Celgene, BMS, Amgen, Novartis, MSD, AstraZeneca, Tesaro, GSK, Seagen, Roche, Lilly, ainsi qu'un support à la recherche par Roche et AstraZeneca. Il a participé comme conseiller à des advisory boards de BMS, Amgen, Novartis, MSD, AstraZeneca, Tesaro, Eisai, GSK, Seagen, Roche. Les autres auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

ORCID ID:

A. Sarivalasis: <https://orcid.org/0000-0002-3153-297X>

A. Liapi: <https://orcid.org/0000-0002-4707-0212>

A. Dolcan: <https://orcid.org/0000-0002-7364-6908>

A. Kakourou: <https://orcid.org/0009-0001-0137-7374>

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les quatre sous-types moléculaires des adénocarcinomes endométriaux de l'endomètre sont: POLE, MSI/dMMR, NSMP, CNH/p53abn.
- Dans le contexte primaire adjuvant, le choix du traitement est impacté par le sous-type histologique et moléculaire du cancer de l'endomètre.
- L'immunothérapie ne fait actuellement pas partie du traitement adjuvant primaire des cancers de l'endomètre.
- Dans le contexte métastatique, l'immunothérapie est actuellement considérée en seconde ligne après échec de la chimiothérapie.
- Le statut MMR est le biomarqueur/sous-type qui permet de séparer les cancers de l'endomètre pouvant être traités par une immunothérapie en monothérapie de ceux qui devraient bénéficier d'une association.

1 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-49.

2 Clarke MA, Devesa SS, Hammer A, Wentzensen N. Racial and Ethnic Differences in Hysterectomy-Corrected Uterine Corpus Cancer Mortality by Stage and Histologic Subtype. *JAMA Oncol*. 2022 Jun 1;8(6):895-903.

3 Bokhman JV. Two pathogenetic

types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1983 Feb;15(1):10-7.

4 *Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013 May 2;497(7447):67-73. DOI: 10.1038/nature12113.

5 Talhouk A, McConechy MK, Leung S, et al. Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer*. 2017 Mar 1;123(5):802-13.

6 International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. *Female Genital Tumours*. 5e éd. World Health Organization Classification of Tumours. Genève: World Health Organization, 2020.

7 Stelloo E, Bosse T, Nout RA, et al. Refining prognosis and identifying targetable pathways for high-risk endometrial cancer; a TransPORTEC initiative. *Mod Pathol*. 2015 Jun;28(6):836-44.

8 León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, et al. Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. *J Clin Oncol*. 2020 Oct 10;38(29):3388-97.

9 Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2021 Jan;31(1):12-39.

10 **Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022 Sep;33(9):860-77.

11 Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 2015 Jun 25;372(26):2509-20.

12 Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS, et al. Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG

Oncology/GOG0209). *J Clin Oncol*. 2020 Nov 20;38(33):3841-50.

13 O'Malley DM, Bariani GM, Casier PA, et al. Pembrolizumab in Patients With Microsatellite Instability-High Advanced Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*. 2022 Mar 1;40(7):752-61. DOI: 10.1200/JCO.21.01874.

14 *Oaknin A, Gilbert L, Tinker AV, et al. Safety and antitumor activity of dostarlimab in patients with advanced or recurrent DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) or proficient/stable (MMRp/MSS) endometrial cancer: interim results from GARNET-a phase I, single-arm study. *J Immunother Cancer*. 2022 Jan;10(1):e003777.

15 *Makker V, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Feb 3;386(5):437-48.

16 Makker V, Taylor MH, Aghajanian C, et al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Endometrial Cancer. *J Clin Oncol*. 2020 Sep 10;38(26):2981-92.

17 Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, et al. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 2023 Mar 27. DOI: 10.1056/NEJMoa2216334.

* à lire

** à lire absolument