



Mardi 28 mars 2023

Espace gourmand – Maison Ramel
2 rue Pierre Vernier – Zone des épenottes – 39100 DOLE

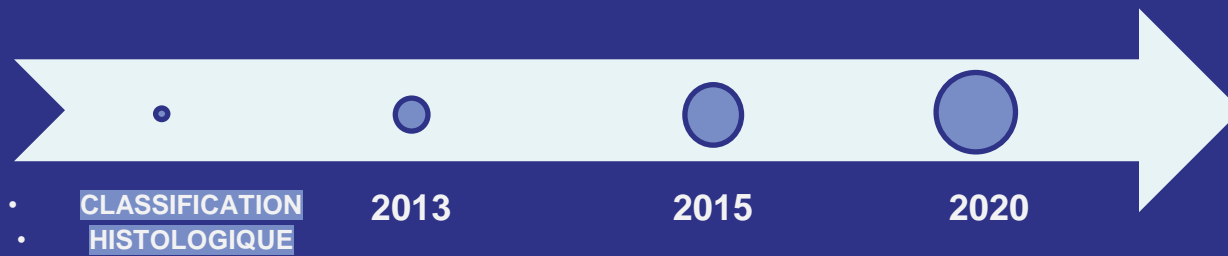
Classification histologique et moléculaire des carcinomes de l'endomètre

Dr Marie CH

CHU - Dijon

Dr Laurent ARNOULD

CGFL - Dijon



Classification historique du cancer de l'endomètre

Type I

Hormono-dépendant

- ⌘ 50 - 59 ans
- ⌘ Hyper-oestrogénie
- ⌘ Endométrioïde
- ⌘ PIK3/PTEN/B caténine
- ⌘ Survie Globale : 80%

Type II

Non hormono-dépendant

- ⌘ 66 ans (postménopause)
- ⌘ Pas d'hyper-oestrogénie
- ⌘ Séreux, CC Claires, CS
- ⌘ P53
- ⌘ Survie Globale : 40%

➔ **Type I / Type II** : Base de la prise en charge des patientes

CLASSIFICATION historique

ADK de type 1

**Les carcinomes endométrioides.
de type classique (villoglandulaire),
variante sécrétoire, mucineux
variante à cellules ciliées,
variante avec métaplasie épidermoïde (anciennes
dénomination d'adénoacanthome et carcinome
adénosquameux)**

**Perte d'expression de PTEN
(hyperoestrogénie, hyperplasie, hyperplasie atypique,....).**

CLASSIFICATION historique

ADK de type 2

Les adénocarcinomes papillaires séreux et les adénocarcinome à cellules claires

différences épidémiologique,

différence biologique (p53 pour les séreux)

extension extra utérine importante , même en cas de tumeur superficielle

ne pas les grader dans le système FIGO

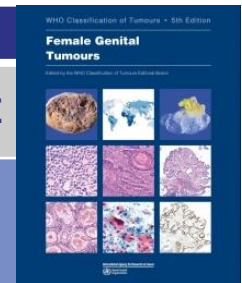
stratégie thérapeutique plus agressive

(Traitement chir et onco : idem ovaire)

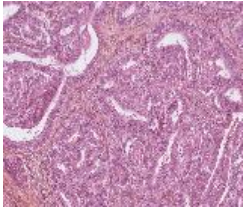
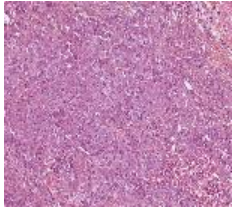
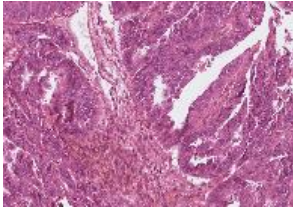
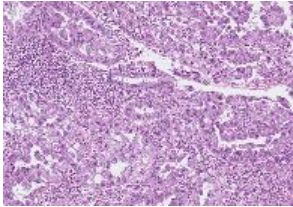
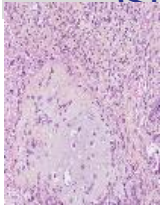
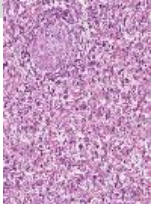
OMS 2020 - types histologiques

Tumeurs épithéliales du corps utérin

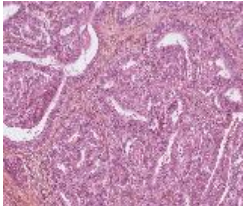
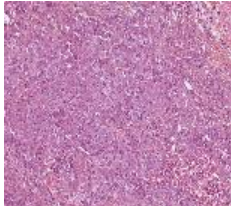
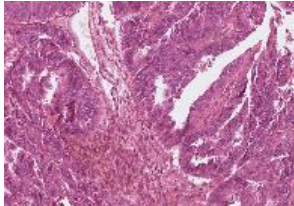
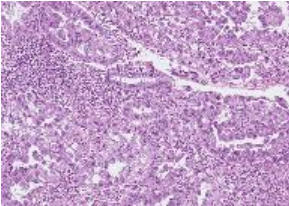
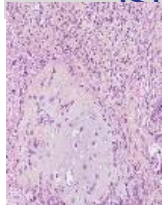
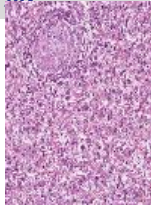
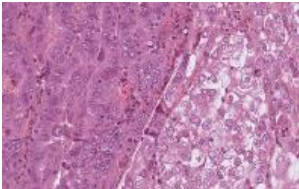
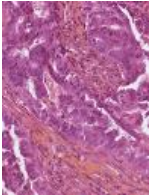
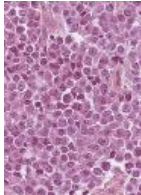
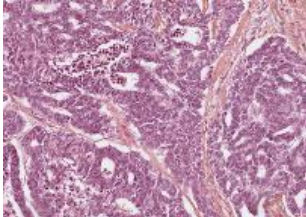
Carcinomes		Grade
Endométrioïdes	• Endométrioïde Grades FIGO 1 et 2	BAS GRADE
	• Endométrioïde Grade FIGO 3	
Non endométrioïdes	<ul style="list-style-type: none"> • Séreux • A cellules claires • Indifférencié/dédifférencié • Mixte (séreux ou CCC + autres qq soit le %age) • Carcinosarcome • Mésonéphrique-like • Mucineux gastro-intestinal • Épidermoïde • Neuroendocrine : grandes cellules petites cellules • Neuroendocrine et non-neuroendocrine 	HAUT GRADE



OMS 2020 – types histologiques

	Endométrioïde (85%)		Séreux (10%)	Cellules claires (5%)	Carcinosarcome (<1%)	
Morphologie						
Grade	Bas	Haut	Haut	Haut	Haut	

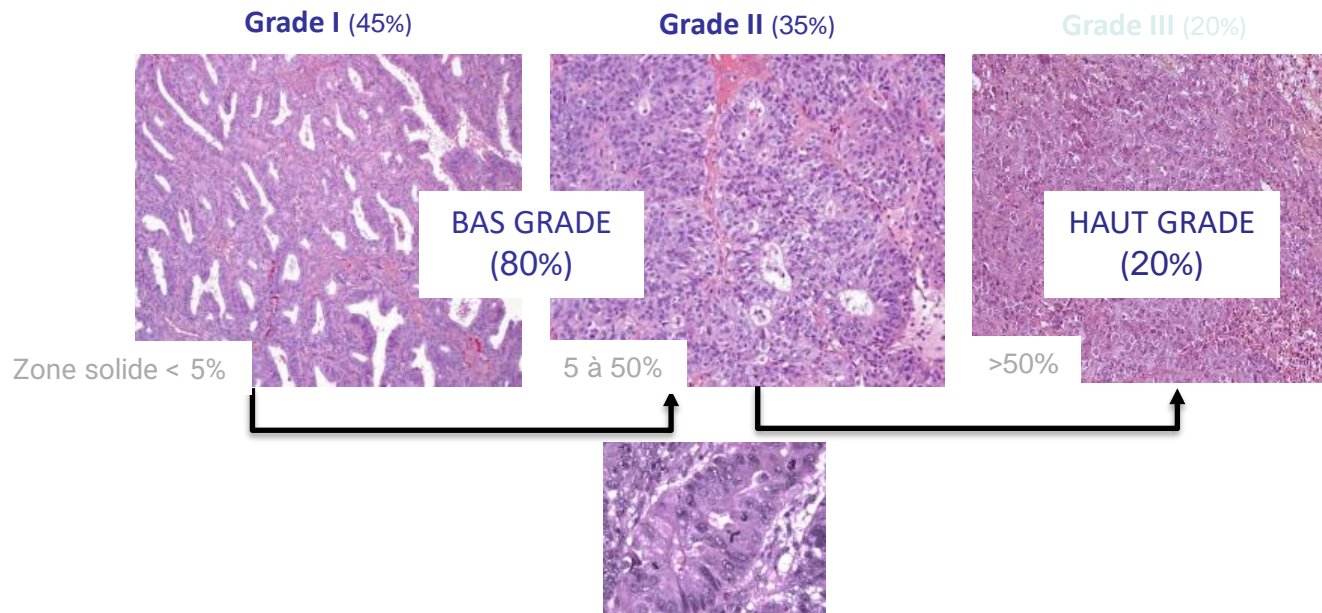
OMS 2020 – types histologiques

	Endométriode (85%)		Séreux (10%)	Cellules claires (5%)	Carcinosarcome (<1%)	
Morphologie						
Grade	Bas	Haut	Haut	Haut	Haut	
	Mixte					
	Dédifférencié / indifférencié	 				
		<p>Carcinome mucineux = Endométriode avec métaplasie mucineuse + Carcinome mésonephric-like</p> 				

OMS 2020 – Grade histologique

Deux paramètres : **architecture et atypie**

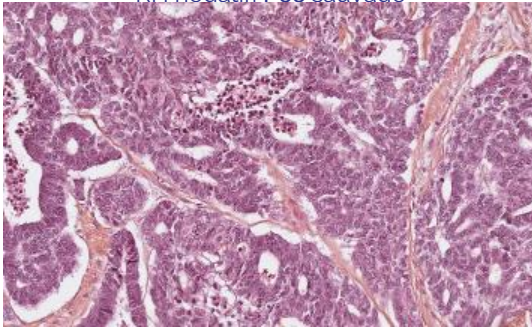
1. **Architecture** (% zones solides en dehors des plages de métaplasie malpighienne)



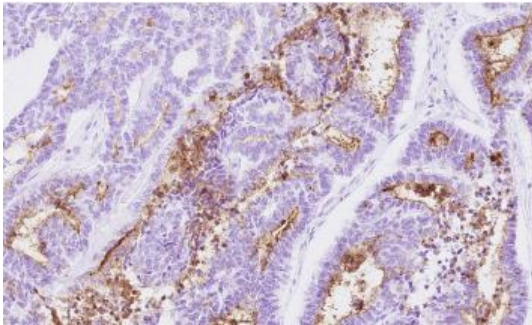
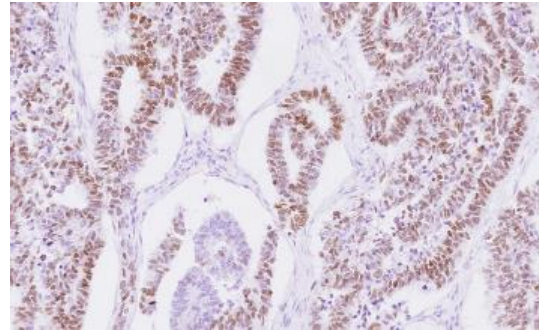
2. **Atypie cytonucléaire sévère** >50% des cellules -> majore le grade d'un point

OMS 2020 - Carcinome mesonephric-like

HE : bien différencié
RH négatif. P53 sauvage



GATA3/TTF1



CD10

RE-, RP-, p53 WT, pMMR = NSMP
Mutation de *KRAS*

Penser au carcinome mesonephric-like devant un « endometrioïde » bien différencié RH-

Howitt et al modern pathology 2015
Malpica et al Am J Surg Pathol 2020
McCluggage Adv Anat Pathol 2022

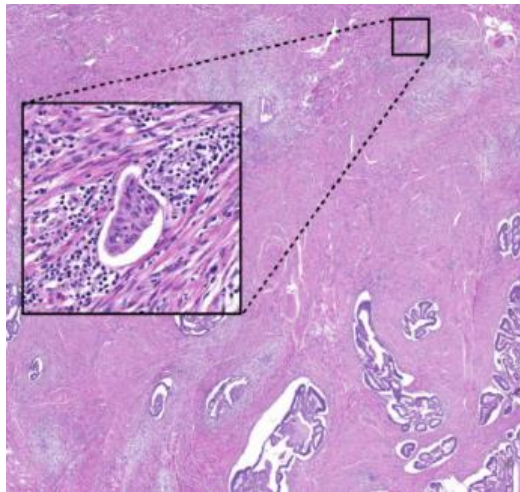
OMS 2020 - Emboles tumoraux

OMS + ESMO / ESGO / ESP

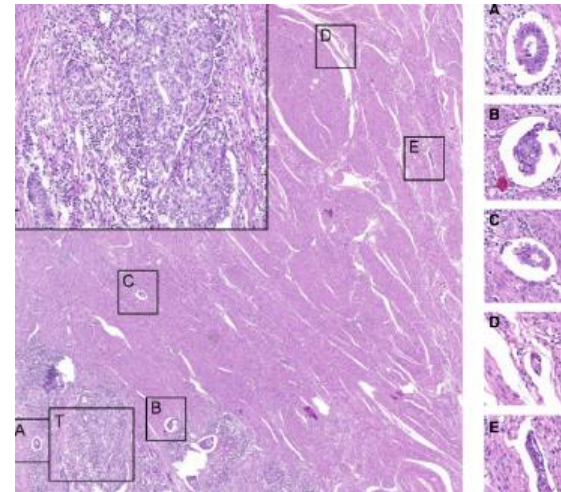
Nombre d'emboles = impact pronostique pour les carcinomes endométrioides

Valeur seuil ≥ 5 emboles

Coefficient de corrélation interclasse de 0,64



Focal



« Significatif »

Emboles dans les carcinomes endométrioides

§

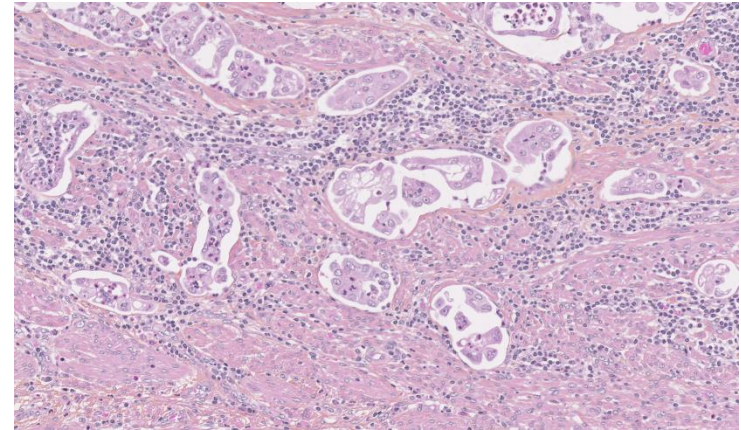
Plus fréquents :

- Si dMMR
- Si infiltration de type MELF
- **M**icrocystic, **E**Longated and **F**ragmented

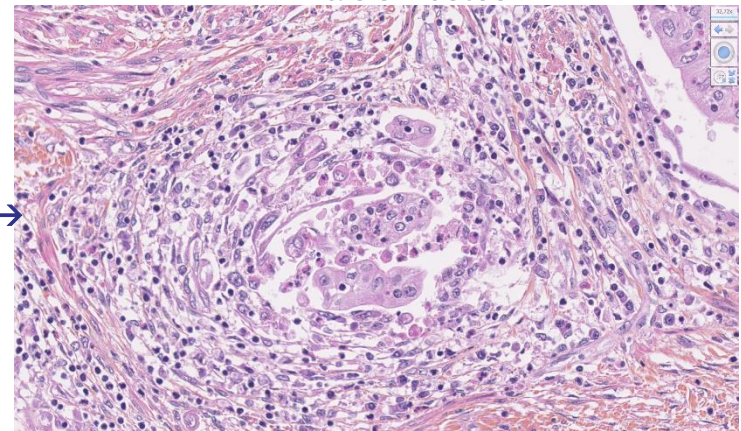
§

Se méfier des faux emboles :

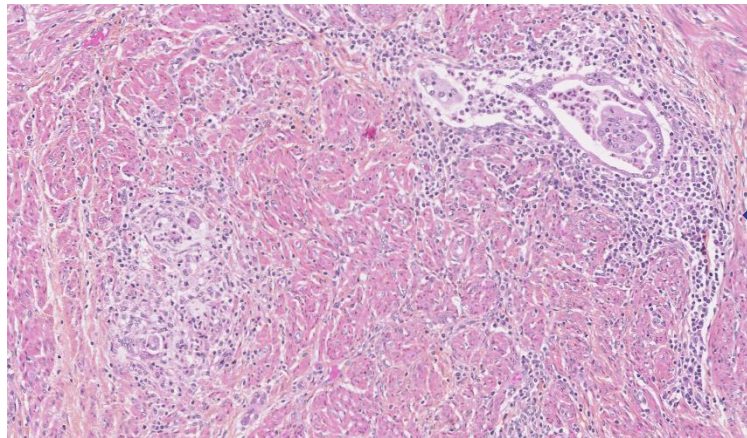
- Artéfacts de rétraction
- Déportation lors de la macroscopie
- etc



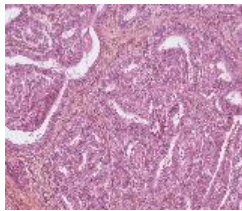
Vrais emboles



←Infiltration MELF→

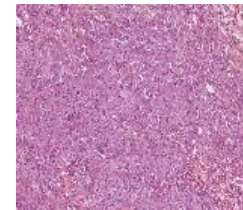


Les limites de la classification histologique



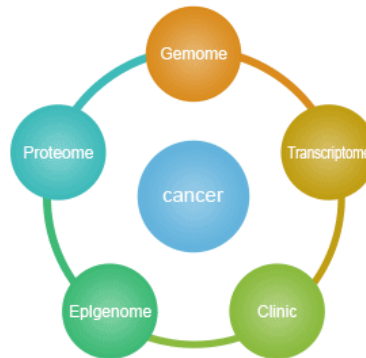
Bas grade : défavorable

Classification histologique
= évolution inattendue



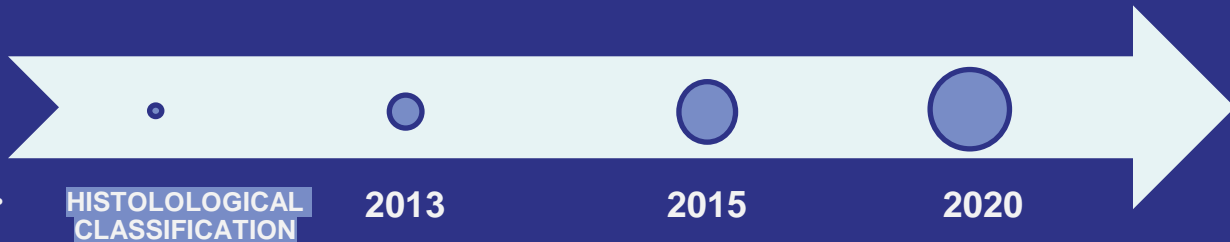
Haut grade : favorable

THE CANCER GENOME ATLAS 



⌘ **n = 373**

- ⌘ Endométrioides (n= 307)
- ⌘ Séreux (n= 66)
- ⌘ Mixtes (n= 13)
- ⌘ Tous stades (I=>IV)



HISTOLOGICAL CLASSIFICATION

2013

2015

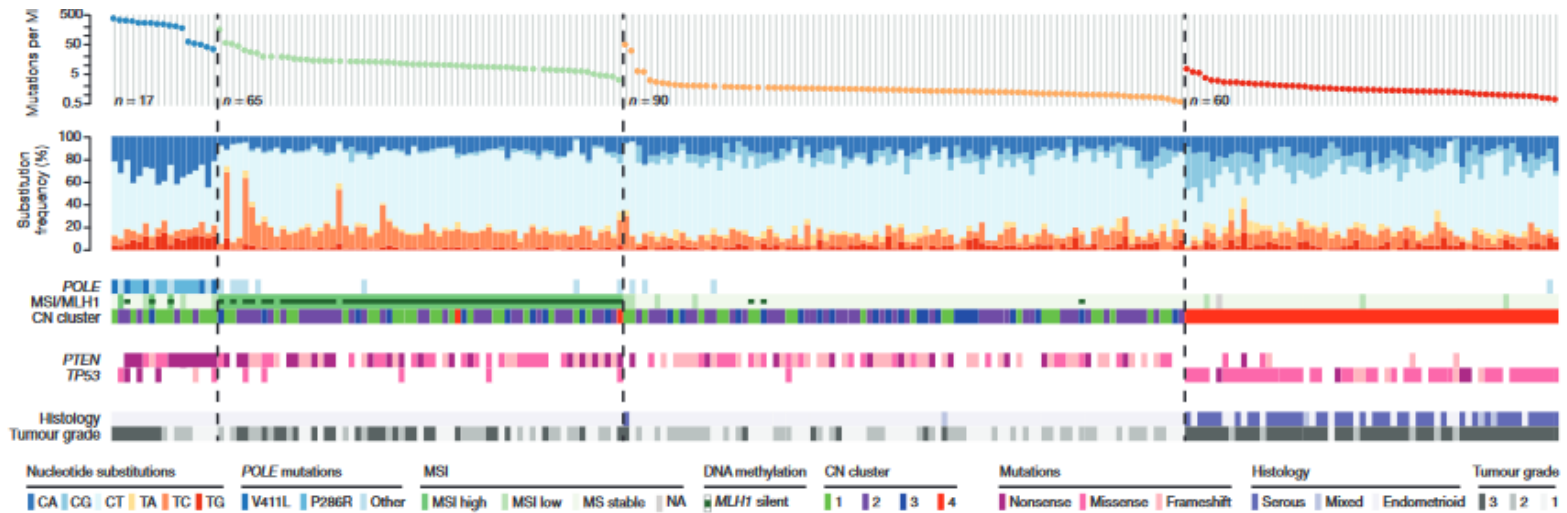
2020

TGCA

The First "Integrated Genomic Characterization of Endometrial Carcinoma"

Classification moléculaire

4 grandes familles moléculaires



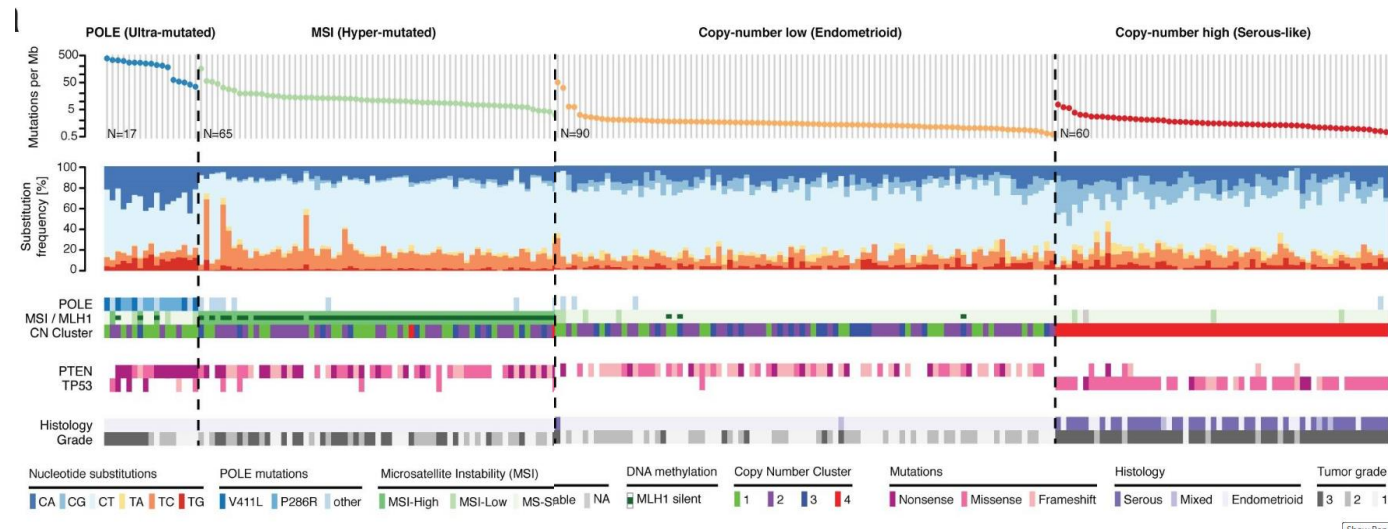
POLE muté
« ultra muté »

MSI
hypermuté

Copy number low
endometriode

Copy number high
Serous like

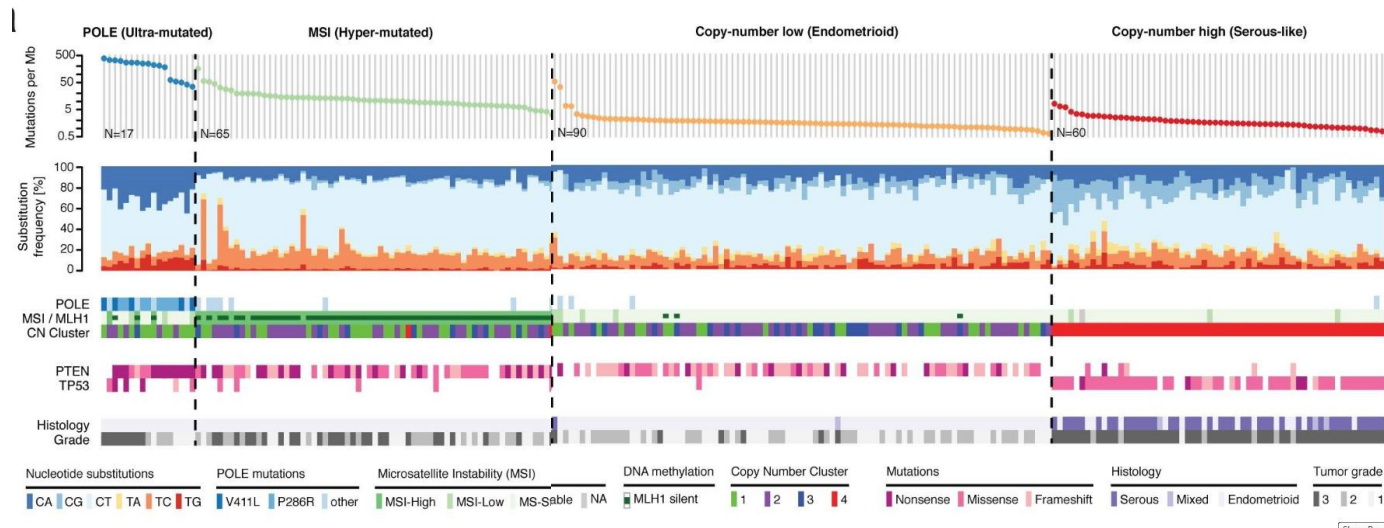
Integrated Genomic Characterization of Endometrial Carcinoma



CLUSTER 1 : POLE exonuclease mutations tumors

Nucleotide substitution (a high frequency of C to A transversions)
High mutational frequencies / *PTEN* mutations

Integrated Genomic Characterization of Endometrial Carcinoma



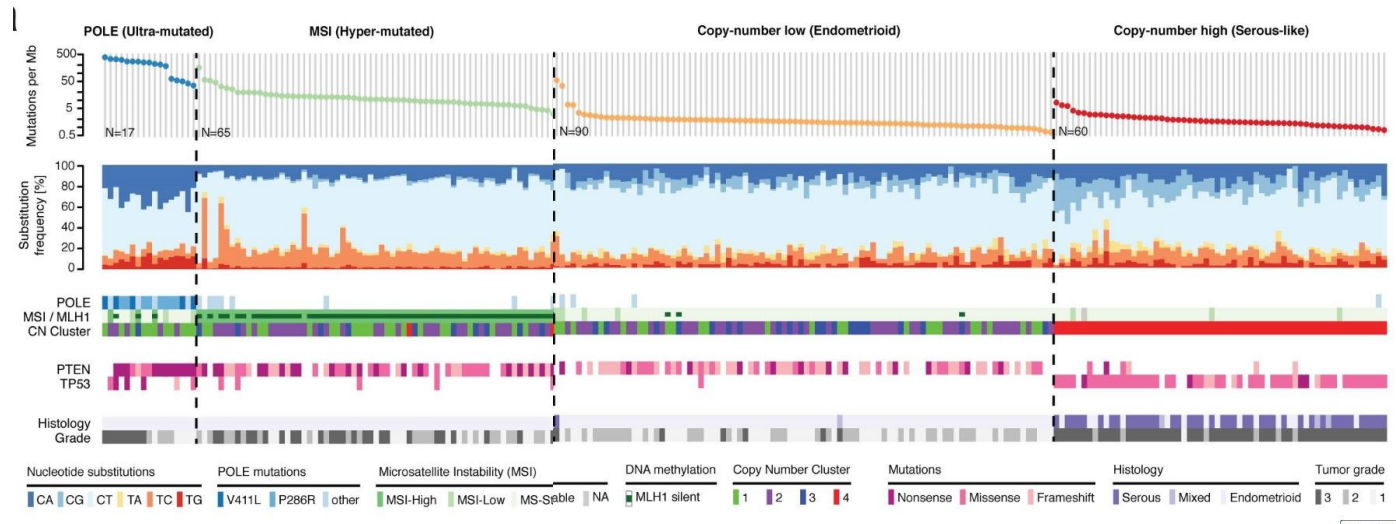
CLUSTER 1 : POLE exonuclease mutations tumors

Nucleotide substitution (a high frequency of C to A transversions)
High mutational frequencies / *PTEN* mutations

CLUSTER 2 : Microsatellite Instability (MSI)

with decrease *MLH1* mRNA expression likely due to its promoter methylation

Integrated Genomic Characterization of Endometrial Carcinoma



CLUSTER 1 : POLE exonuclease mutations tumors

Nucleotide substitution (a high frequency of C to A transversions)

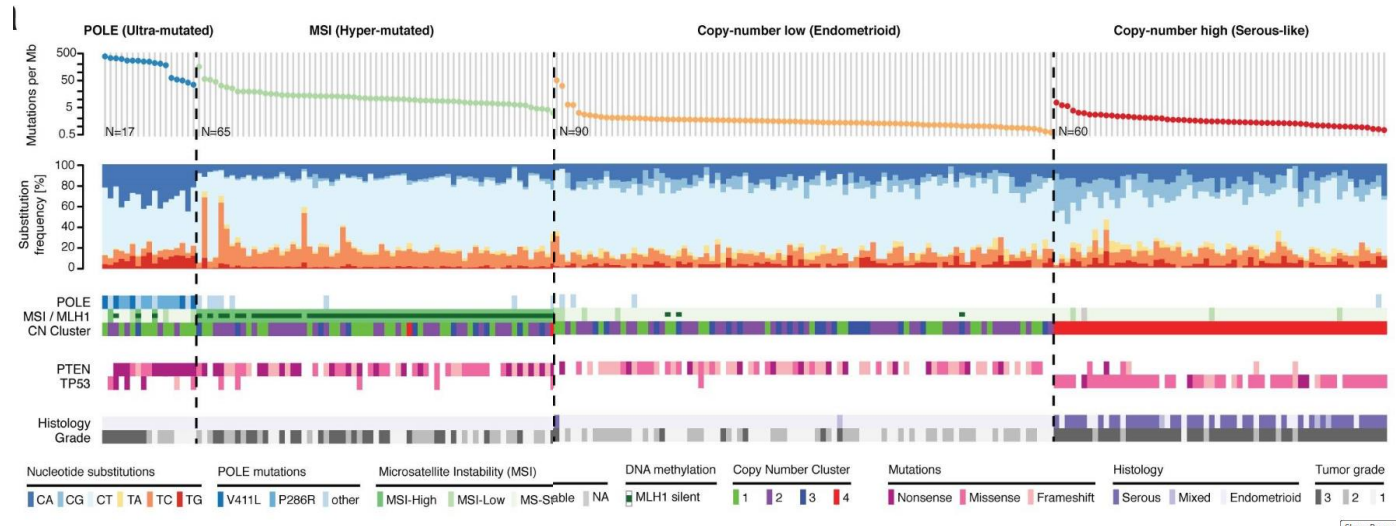
High mutational frequencies / *PTEN* mutations

CLUSTER 2 : Microsatellite Instability (MSI)

with decrease *MLH1* mRNA expression likely due to its promoter methylation

CLUSTER 3 : Copy Number Low

Integrated Genomic Characterization of Endometrial Carcinoma



CLUSTER 1 : POLE exonuclease mutations tumors

Nucleotide substitution (a high frequency of C to A transversions)
High mutational frequencies / *PTEN* mutations

CLUSTER 2: Microsatellite Instability (MSI)

with decrease MLH1 mRNA expression likely due to its promoter methylation

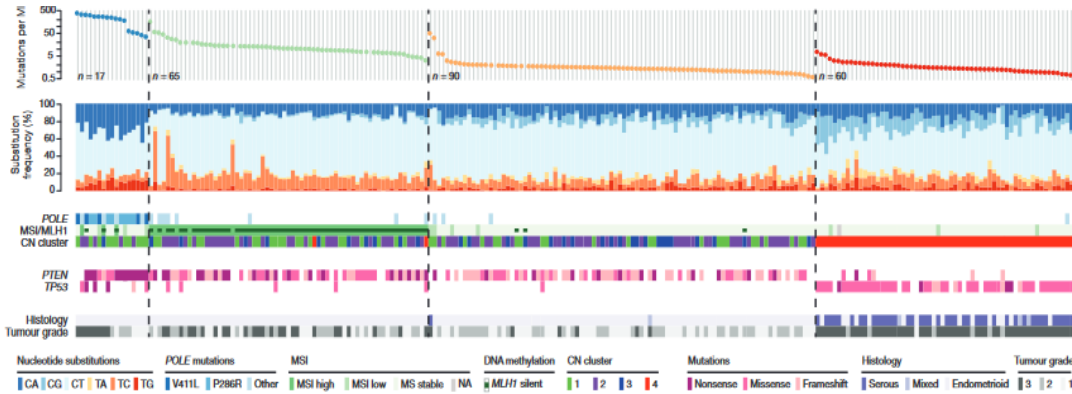
CLUSTER 3 : Copy Number Low

CLUSTER 4 : high number copy

TP53 mutation

Classification moléculaire (TCGA)

4 grandes familles moléculaires avec un impact pronostique et le traitement (Marie nous le détaillera)

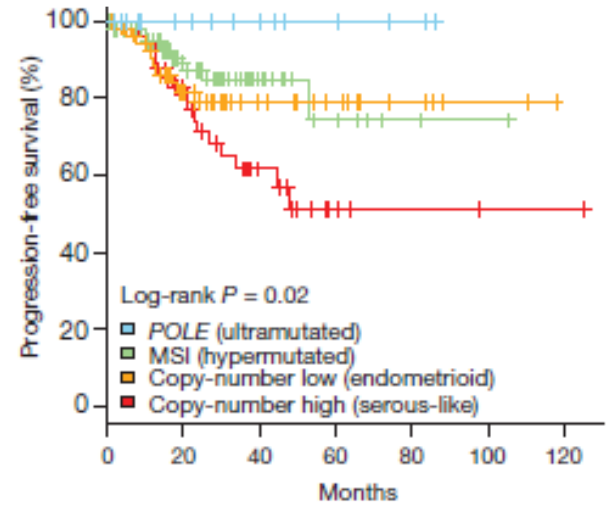


POLE muté
« ultra muté »

MSI
« hypermuté »

Copy number low
endometrioid

Copy number high
Serous like



Fréquence dMMR en fonction du type histologique

🧬 Carcinomes endométrioïdes : ~30% des cas

- Plus fréquents dans les G3 que dans les G1

Stelloo 2017, Bonneville 2017

🧬 Carcinomes indifférenciés et dédifférenciés : ~40% des cas

Travaglini 2020

🧬 Carcinomes à cellules claires : 20% des cas

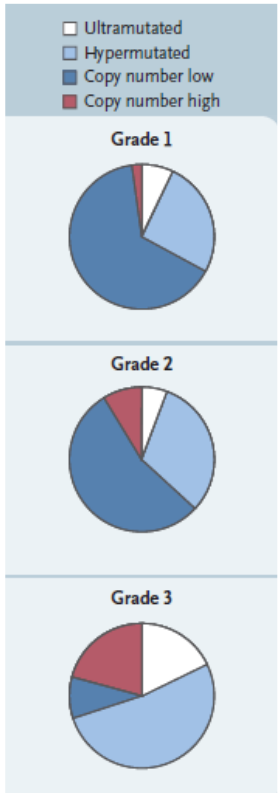
DeLair 2017

🧬 Carcinosarcomes : 3-20% des cas

Bonneville 2017, Jones 2014, Travaglini 2020

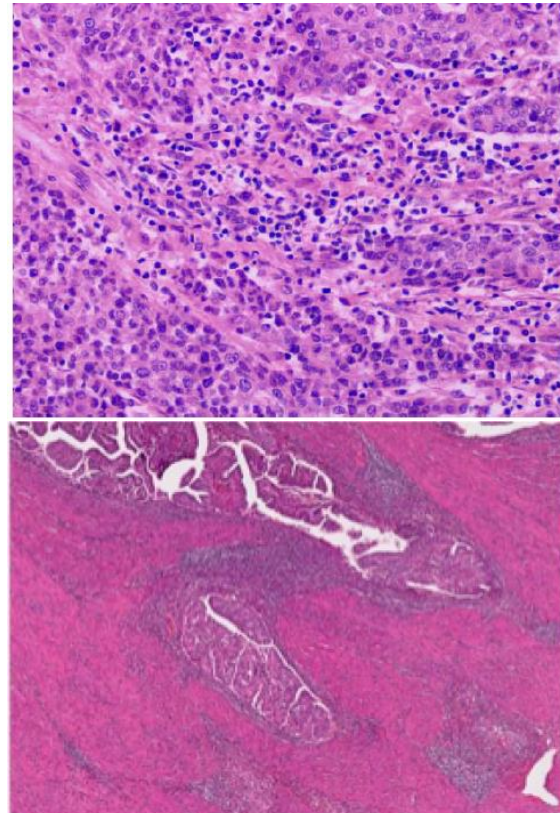
🧬 Carcinomes séreux : 0-5% des cas

Kandoth 2013, Stelloo 2017



Carcinomes endométrioides dMMR

- ↻ Parfois morphologie intermédiaire avec type séreux
- ↻ Souvent territoires de grade 3 ou dédifférenciés
- ↻ Abondant infiltrat inflammatoire dans la tumeur et à son front d'invasion
- ↻ Les mêmes éléments se voient aussi dans les tumeurs *POLE*-mutées



Mécanismes & causes du statut dMMR/MSI

Parmi les tumeurs dMMR :

- ⌘ **90-95% sporadiques :**
 - 75 % par méthylation du promoteur *MLH1*
 - 20% par mutation somatique/tumorale d'une des 4 protéines MMR

- ⌘ **5-10% :** syndrome de Lynch

Recommandations INCa (nov 2021)

Terminologie

Statut MMR tumoral :

- ☞ Tumeur pMMR : système MMR fonctionnel
- ☞ Tumeur dMMR : déficience du système MMR

Résultats de l'IHC :

- ☞ Tumeur pMMR-IHC : conservation de l'expression des 4 protéines MMR
- ☞ Tumeur dMMR-IHC : perte de l'expression d'une ou plusieurs protéines MMR

Résultats de la BM :

- ☞ Tumeur MSS : absence d'instabilité microsatellitaire
- ☞ Tumeur MSI : présence d'une instabilité microsatellitaire



Recommandations INCa (nov 2021)

Quel échantillon (Biopsie ou PO)?

Biopsie ou pièce opératoire ?

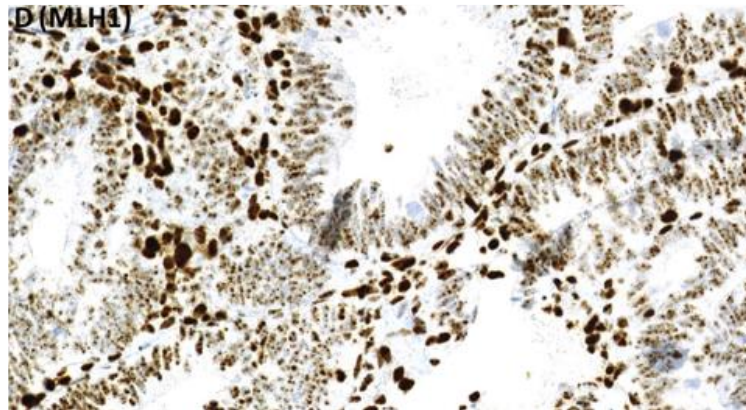
- ⌘ En fonction de la disponibilité du matériel (grade A)
- ⌘ Si plusieurs prélèvements disponibles : le plus riche et CT et le plus récent (accord experts)
- ⌘ IHC en premier lieu si prélèvement avec peu CT (grade A)
- ⌘ Privilégier les prélèvements réalisés avant chimiothérapie ou radiothérapie (grade A)

Biopsie liquide ?

- ⌘ Actuellement non recommandé pour la détermination du statut MMR tumoral (accord experts)

Piège : marquage nucléaire ponctuel / granulaire

- ☞ **Souvent pour MLH1**
- ☞ **Souvent avec perte PMS2 associée**
- ☞ **Souvent par méthylation du promoteur de MLH1**
 - Mais des syndromes de Lynch PMS2 ou MLH1 sont possibles.



Piège : perte sous-clonale

3% dans l'étude de Stelloo 2017

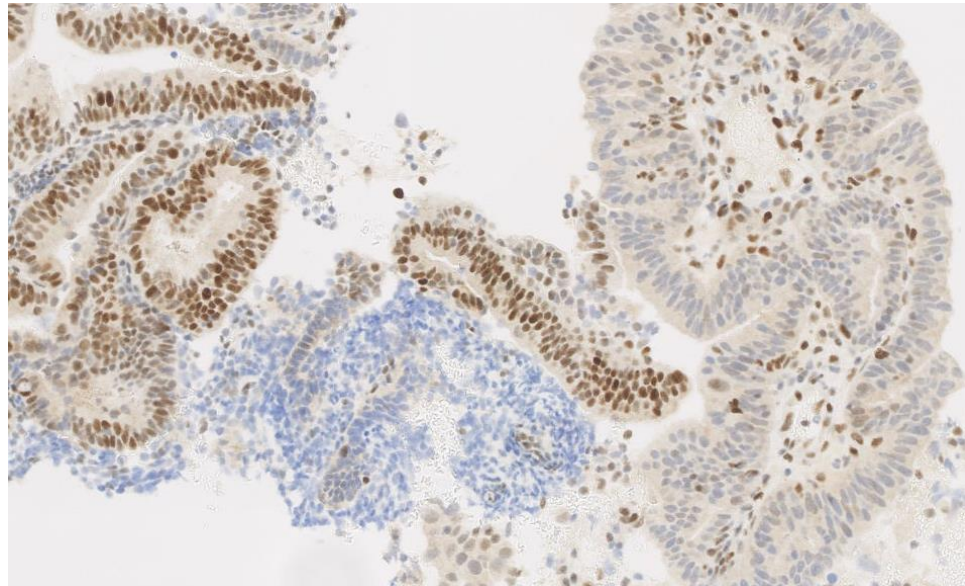


Essentiellement PMS2 et MLH1

- Souvent avec méthylation du promoteur de *MLH1* et statut MSI dans la zone disséquée



Parfois perte sous-clonale de MSH6 dans un contexte de perte complète de PMS2 et MLH1 (séquence MS dans gène MSH6) → *exemple illustration : perte sous-clonale de MSH6 dans le cadre d'une tumeur POLE*



Autre piège



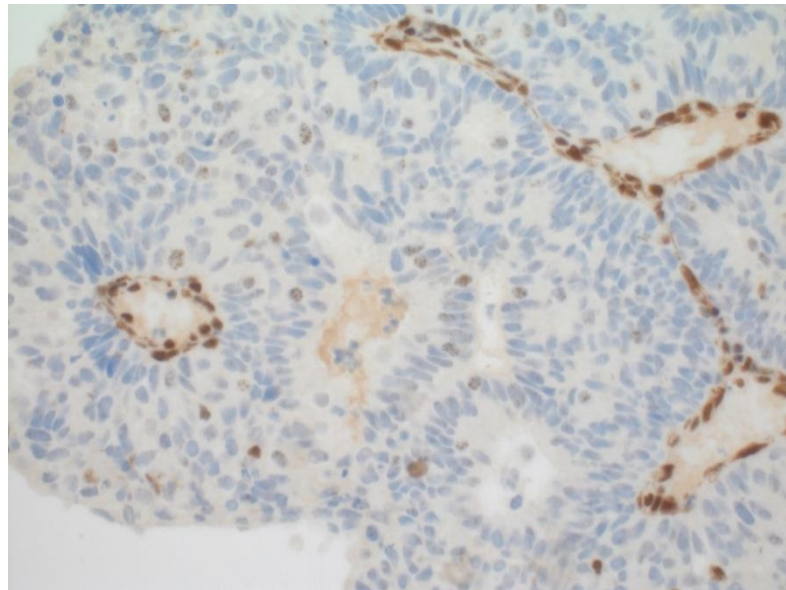
Marquage cytoplasmique sans marquage nucléaire

- Souvent pour MSH2 avec alors perte de MSH6.



Perte de PMS2 avec expression faible de MLH1

- À considérer comme une perte combinée de PMS2 et de MLH1



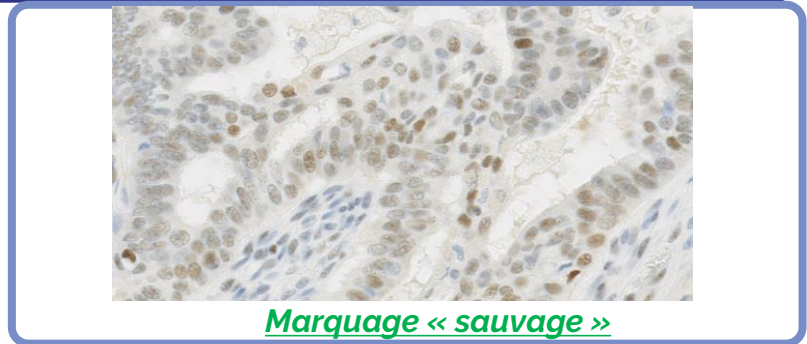
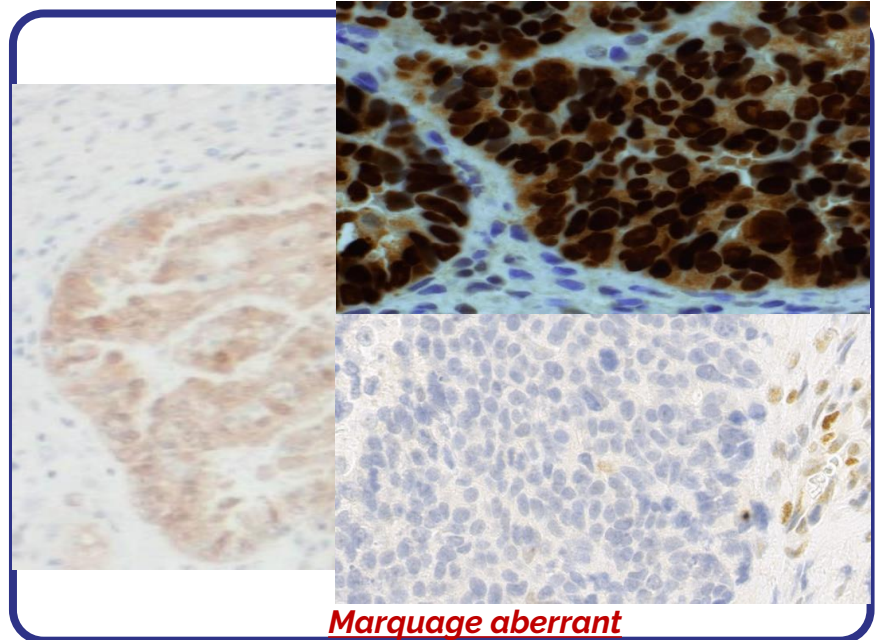
Immunohistochimie P53

Se = Sp= 90-95%* pour l'identification d'une mutation TP53

☞ Trois patterns « mutants » possibles :

- Marquage intense et diffus
- Absence complète de marquage
- Marquage cytoplasmique (+rare)

☞ Si douteux : demander NGS



Se : Sensitivity, Sp : Specificity

*N Singh, J Pathol, 2019 ; G Beinse, Int J Gynecol Cancer, 2020

Immunohistochimie P53

Terminologie à adopter dans les CR anapath :

Dans le corps du texte :

- ☞ Décrire ce que l'on observe

En conclusion :

- ☞ « Immunomarquage de type muté »
 - ☞ Ou « immunomarquage P53 en faveur de la présence d'une mutation du gène *P53* »
- ☞ « Immunomarquage P53 de type sauvage »
 - ☞ Ou « immunomarquage P53 non en faveur de la présence d'une mutation du gène *P53* »

À proscrire +++ :

- ☞ « Immunomarquage P53 positif »
- ☞ « Immunomarquage P53 négatif »

Cas particulier rendant la classification compliquée

Journal of Pathology

J Pathol 2020; 250: 312–322

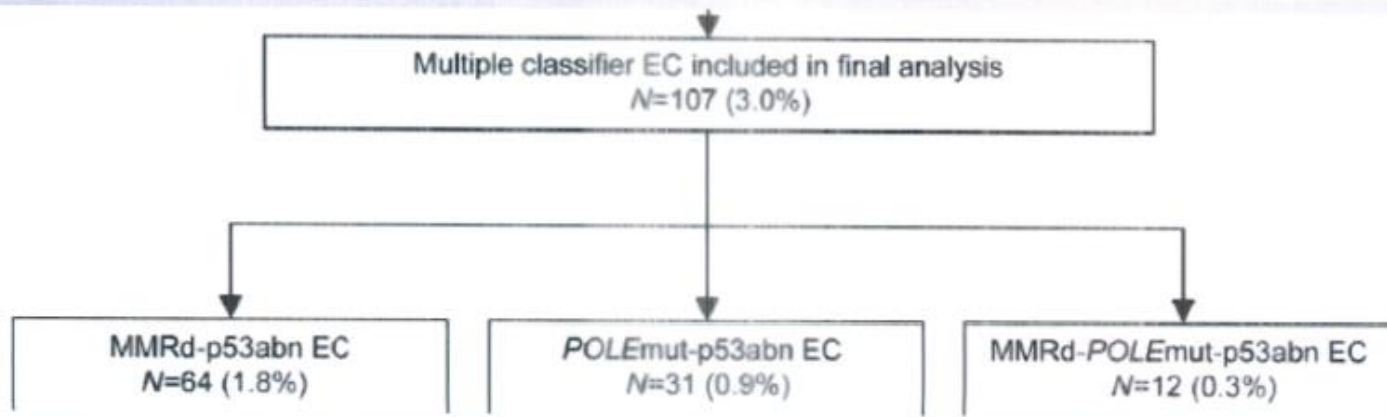
Published online 12 January 2020 in Wiley Online Library
(wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/path.5373

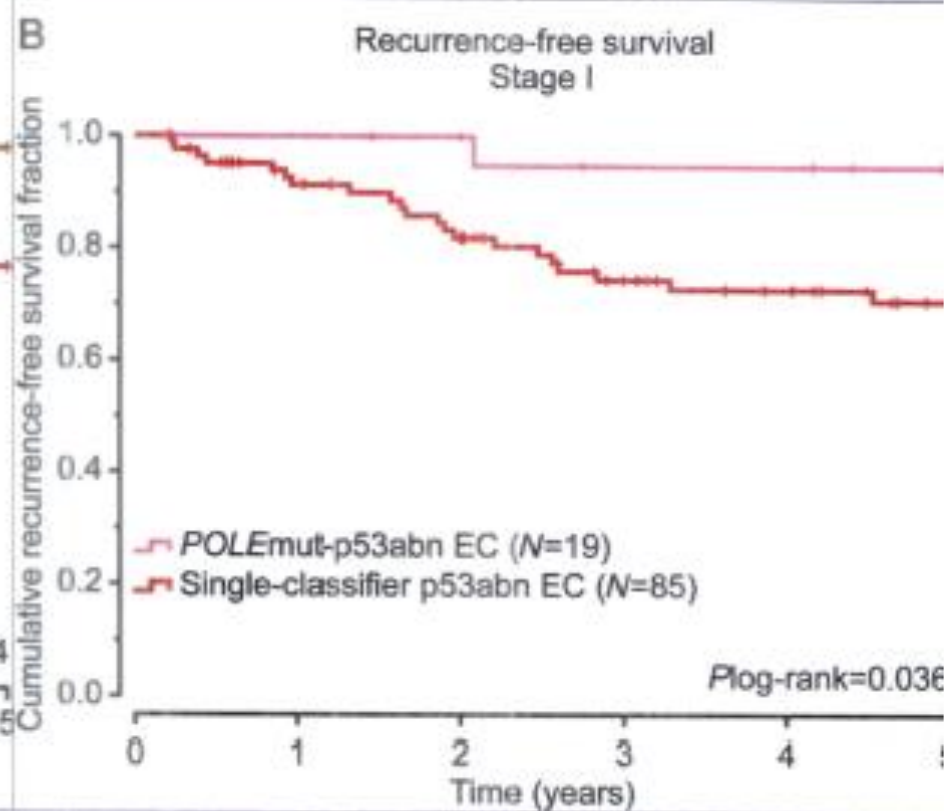
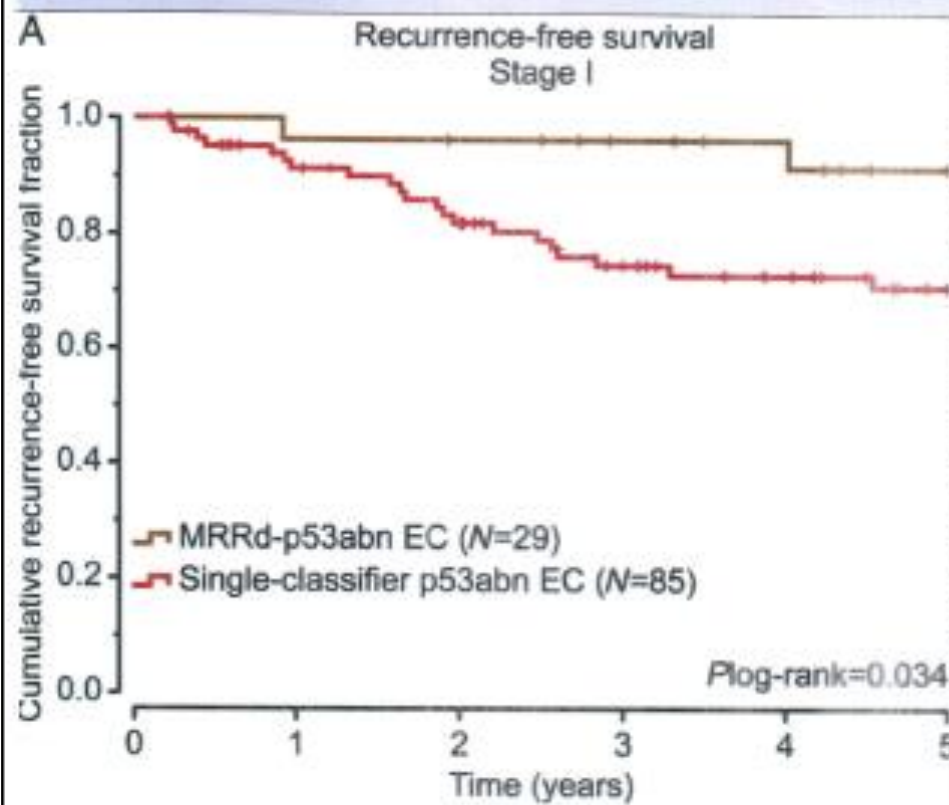
ORIGINAL PAPER

J Pathol 2020;250:312-322

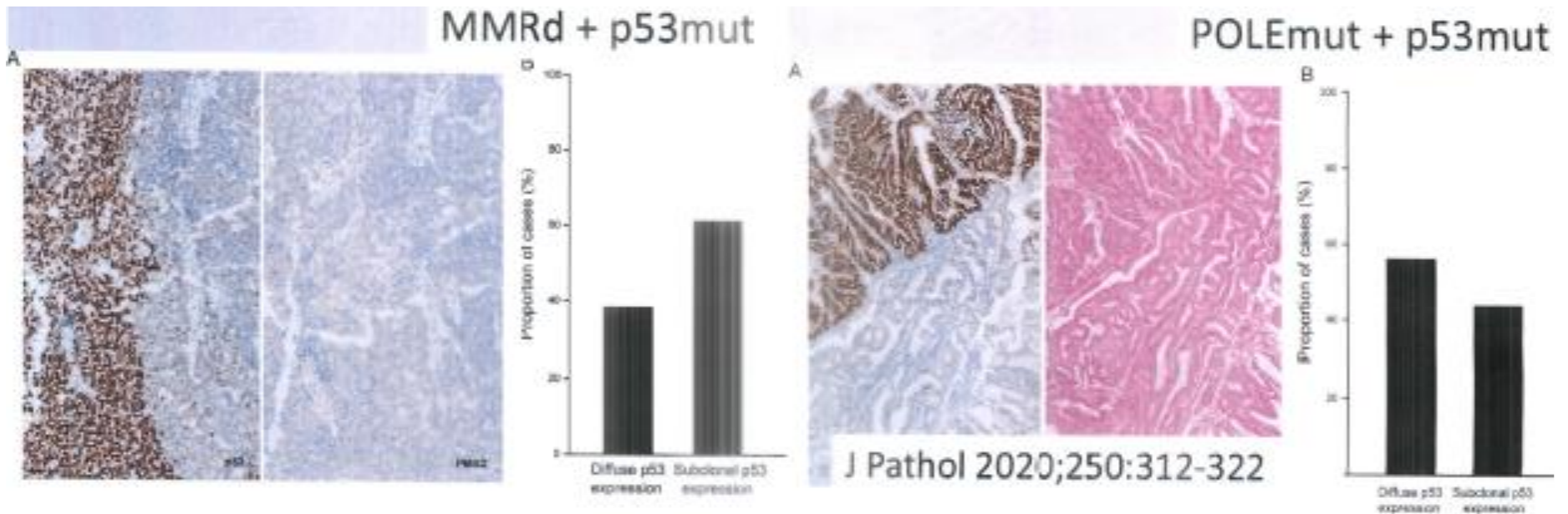
Clinicopathological and molecular characterisation of 'multiple-classifier' endometrial carcinomas

Alicia León-Castillo¹, Ester Gilvazquez^{2,3}, Remi Nout⁴, Vincent THBM Smit¹, Jessica N McAlpine⁵, Melissa McConechy⁶, Stefan Kommoss⁷, Sara Y Brucker⁷, Joseph W Carlson⁸, Elisabeth Epstein⁹, Tilman T Rau¹⁰, Robert A Soslow¹¹, Raji Ganesan¹², Xavier Matias-Guiu¹³, Esther Oliva¹⁴, Beth T Harrison¹⁵, David N Church^{2,3}, C Blake Gilks¹⁶ and Tjalling Bosse^{1*}





NB : Les cas hétérogènes sont pratiquement toujours retrouvés dans ces situations



ESGO 2020, CR pathologie

Type Histologique :	Stade FIGO
Endométrioïde	Classification moléculaire :
<ul style="list-style-type: none">• Bas grade (Grades 1-2)• Haut grade (Grade 3)	<ul style="list-style-type: none">• POLE mut• MMR-d• P53 abn• NSMP
Non endométrioïde: HG	Pour qui ?
<ul style="list-style-type: none">• Séreux• Cellules claires• Mixte• Carcinosarcome• indiff/dédiff Carcinome	1- IHC MMR protéines, P53, RE: pour tous dès le curetage (aide aussi pour le diagnostic)
LVSI :	2- POLE mutation NGS :
<ul style="list-style-type: none">• Absent ou focal < 5• Extensive ≥ 5	Désirable : pour tous Inutile: BG, embole, stade IA p53 nl Stades III/IV
	A discuter : Non endométrioïde Nécessaire : Stades I/II et surtout HG

LVSI : Lymphovascular space invasion