

Implications pratiques de la classification moléculaire du carcinome de l'endomètre

M. Abdou, S. Taylor, S. Fontanella, A. Sciarra, Institut Central des Hôpitaux, Hôpital du Valais, Sion

La classification histopathologique du carcinome de l'endomètre, basée sur le type, le grade, l'expression des récepteurs aux œstrogènes et l'extension de la maladie (stade pTNM), permet une stratification du risque d'évolution. La classification moléculaire en quatre sous-catégories a amélioré cette stratification. Elle permet un traitement ciblé et réduit le surtraitement dans certains groupes de patientes. Ces quatre catégories moléculaires sont : *POLE*-muté, déficient en réparation de mésappariements (dMMR/microsatellite instable), Copy-Number (CN) high / *TP53*-muté et CN low / sans profil moléculaire spécifique (NSMP) [1].

À l'état normal, le gène *POLE* code pour l'ADN polymérase ϵ , une enzyme responsable de la réplication de l'ADN et de la correction des erreurs de bases. Les mutations du gène *POLE* augmentent les erreurs de réplication, entraînant des tumeurs ultra-mutées. Le système de réparation des mésappariements (MMR) corrige également les erreurs de réplication de l'ADN. Une mutation dans un gène MMR entraîne une perte des protéines correspondantes, accumulant ainsi des erreurs et générant des séquences microsatellitaires anormales. Le gène *TP53* est un suppresseur de tumeur. Il présente des altérations moléculaires dans environ 60% de tous les cancers.

La classification moléculaire du carcinome de l'endomètre améliore la stratification du risque et personnalise les traitements, évitant le surtraitement et optimisant les thérapies pour les tumeurs agressives.

Un essai clinique sur 423 cas de carcinome de l'endomètre a révélé une différence significative de survie entre les quatre catégories moléculaires dans les carcinomes de stades cliniques I et II. Les tumeurs *POLE*-mutées présentaient le meilleur pronostic, tandis que les tumeurs *TP53*-mutées avaient le moins favorable.

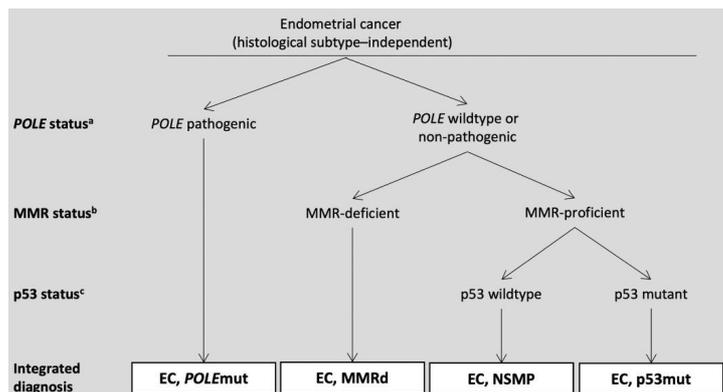


Figure 1 : Female Genital Tumours, WHO Classification of Tumours, 5^{ème} édition, Volume 4.

L'algorithme de classification moléculaire repose sur la relation hiérarchique entre altérations moléculaires (Fig. 1). Elle commence par l'identification des mutations *POLE*. Une tumeur *POLE*-mutée est classée comme telle, indépendamment de son statut MMR ou *TP53*. Si une tumeur est *POLE* non mutée mais microsatellite instable, elle est classée dMMR/MSI, quel que soit le statut du *TP53*. Si seule une mutation *TP53* est détectée, la tumeur est classée *TP53*-mutée. En l'absence de ces trois anomalies, la tumeur est classée NSMP.

Le rapport de pathologie d'un carcinome de l'endomètre inclut : type histologique, grade et état des récepteurs hormonaux et la classification moléculaire. Deux des anomalies moléculaires (dMMR/MSI et

TP53) peuvent être détectées indirectement par immunohistochimie (Fig. 2). En revanche, la recherche de mutation *POLE* nécessite un séquençage de l'ADN.

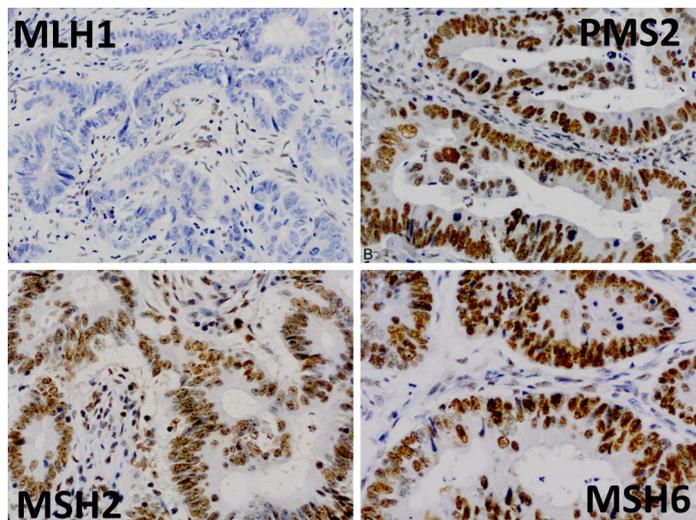


Figure 2 : Immunomarquage montrant un carcinome de l'endomètre dMMR (perte de la protéine MLH1).

Le pathologiste utilise trois techniques : l'examen histologique standard (type et grade), l'immunohistochimie (expression des récepteurs hormonaux, statut des microsatellites et statut *TP53*) et enfin le séquençage de l'ADN (mutations *POLE*). Cette dernière technique permet de compléter l'analyse par une détection directe et plus informative des mutations *TP53*. Ces résultats sont discutés lors d'un colloque multidisciplinaire afin de proposer les meilleures options thérapeutiques et éviter le surtraitement des tumeurs à faible risque tout en offrant un traitement adéquat pour les tumeurs plus agressives.

La classification FIGO (Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique) intègre les quatre catégories moléculaires dans son algorithme de stadification. L'ESMO (European Society For Medical Oncology) a émis des recommandations basées sur tous les critères histologiques, immunohistochimiques et moléculaires [2]. Par exemple, un carcinome de stade I ou II *POLE*-muté est considéré à faible risque, tandis qu'un carcinome du même stade mais *TP53*-muté est à risque élevé. Cependant, des réserves subsistent pour certains cas, tels que les carcinomes *POLE*-mutés de stade III, où l'omission du traitement adjuvant nécessite davantage de données. La discussion multidisciplinaire permet une prise en charge personnalisée, incluant la recherche d'un syndrome de Lynch chez les patientes avec un carcinome dMMR/MSI.

Littérature

- [1] J Clin Oncol 38:3388-3397, 2020
[2] Ann Oncol 2022 Sep;33(9):860-877

Personnes de contact

Dr Mohamed Abdou
Dr Igor Letovanec

mohamed.abdou@hopitalvs.ch
igor.letovanec@hopitalvs.ch

Le pathologiste utilise plusieurs techniques pour déterminer le profil du carcinome de l'endomètre afin de guider le traitement, en discutant les résultats avec les autres spécialistes.