

Classification des cancers de l'endomètre

RÉSUMÉ : Il existe de nombreux types et sous-types anatomopathologiques des cancers de l'endomètre, avec des caractéristiques propres en termes d'aspects microscopiques, d'altérations moléculaires, d'évolution clinique et de prise en charge thérapeutique. Nous développons, ici, la classification de ces cancers selon l'Organisation mondiale de la santé, en détaillant plus particulièrement les adénocarcinomes, tumeurs malignes les plus fréquentes.



→ P.A. JUST,
M.C. VACHER-LAVENU
Service de pathologie,
hôpital Cochin, PARIS.

Les différents types tumoraux de l'endomètre

Les différents types tumoraux de l'endomètre se développent à partir de tissus utérins différents. Le corps utérin est histologiquement constitué :

- de l'endomètre, muqueuse comprenant des structures épithéliales (épithélium de revêtement et glandes) reposant sur un chorion particulier, le chorion cytogène ;
- du myomètre, tissu musculaire lisse ;
- et de la séreuse péritonéale revêtant une partie de la surface externe de l'utérus.

Les tumeurs primitives de l'endomètre anatomique sont variées (*tableau 1*), mais peuvent être regroupées en trois grandes catégories histogénétiques : les adénocarcinomes sont issus de l'épithélium endométrial, les tumeurs stromales sont issues du chorion cytogène et les tumeurs müllériennes mixtes sont issues à la fois de l'épithélium endométrial et du tissu mésenchymateux endométrial ou myométrial. Le but de cette "mise au point" est de présenter l'éventail des cancers pouvant survenir dans l'endomètre suivant la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [1]. Ne seront développées ni les lésions

hyperplasiques de l'épithélium endométrial, ni la maladie trophoblastique gestationnelle, ni les tumeurs rares. Pour plus de clarté, quelques tumeurs bénignes seront décrites.

Les adénocarcinomes

Les adénocarcinomes sont les cancers de l'endomètre les plus fréquents. L'incidence est de 6 560 nouveaux cas par an en France, représentant le premier cancer du tractus génital féminin. La présentation clinique classique est celle de métrorragies post-ménopausiques avec épaissement endométrial à l'échographie. Les facteurs de risque sont bien connus, essentiellement représentés par les situations induisant un déséquilibre du rapport œstrogène/progestérone : nulliparité, puberté précoce et ménopause tardive, traitement hormonal substitutif sans progestatifs, traitement par tamoxifène, syndrome des ovaires polykystiques... Par ailleurs, certains facteurs liés au mode de vie comme l'obésité, le diabète et les dyslipidémies paraissent également associés au développement de l'adénocarcinome de l'endomètre. Il est important de se rappeler que 5 à

REVUES GÉNÉRALES

Cancérologie

Tumeurs épithéliales	
Carcinome endométrial	
<ul style="list-style-type: none"> - Adénocarcinome endométrioïde • Variante à différenciation épidermoïde • Variante à cellules ciliées • Variante sécrétoire • Variante villoglandulaire - Adénocarcinome mucineux - Adénocarcinome séreux - Adénocarcinome à cellules claires - Adénocarcinome à cellules claires - Adénocarcinome à cellules claires - Adénocarcinomes mixtes - Carcinome épidermoïde - Carcinome à cellules transitionnelles - Carcinome à petites cellules - Carcinome indifférencié - Autres... 	
Tumeurs mésenchymateuses	
Tumeur du stroma endométrial - Sarcome du stroma endométrial de bas grade - Sarcome endométrial indifférencié	Tumeurs mésenchymateuses diverses - Tumeur mixte du stroma endométrial et du muscle lisse - Tumeurs des cellules épithélioïdes périsvasculaires - Autres tumeurs mésenchymateuses malignes
Tumeurs mixtes épithéliales et mésenchymateuses	
Carcinosarcome Adénosarcome Carcinofibrome	
Maladie trophoblastique gestationnelle	
Non traitée ici	
Tumeurs diverses	
Tumeur des cordons sexuels Tumeur neuroectodermique Parangliome mélanotique	Tumeur des cellules germinales Autres
Tumeurs lymphoïdes et hématopoïétiques	
Lymphome malin	Leucémie
Tumeurs secondaires	

TABLEAU I : Classification des tumeurs malignes de l'endomètre. Adapté de la classification des tumeurs de corps utérin selon l'Organisation mondiale de la santé [1].

6 % des adénocarcinomes de l'endomètre sont héréditaires, le plus souvent dans le cadre du syndrome HNPCC (*Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer*). L'Institut national du cancer (INCa) recommande notamment une recherche d'une instabilité microsatellite dans certaines situations (survenue avant l'âge de 50-60 ans, antécédents familiaux évocateurs; pour plus de détails, voir [2]).

Parmi les différents types histologiques de la classification de l'OMS [1], l'adénocarcinome endométrioïde est de loin le plus fréquent (80 %)

(*fig. 1A*). Le diagnostic anatomopathologique repose sur la présence, même focale, de structures glandulaires ou papillaires bordées par un épithélium cylindrique rappelant celui de l'endomètre normal (cytoplasme basophile et noyaux allongés dans le sens de l'axe cellulaire). L'architecture est glandulaire, papillaire ou cribriforme, avec présence ou non de territoires solides. Une différenciation malpighienne focale est souvent présente. Des lésions d'hyperplasie endométriale atypique sont fréquemment observées à proximité de la tumeur et constituent une lésion précurseur bien caractérisée. Des

variantes de l'adénocarcinome endométrioïde existent (*tableau I*) mais ne modifient pas le pronostic sauf pour la variante villoglandulaire qui est associée à une plus grande fréquence d'invasion myométriale et d'embolies vasculaires.

Parmi les autres adénocarcinomes (c'est-à-dire non-endométrioïdes), les plus fréquents sont :

>>> L'adénocarcinome mucineux

Il se caractérise par la présence de plus de 50 % de cellules tumorales comportant une vacuole de mucosécrétion. Ces tumeurs sont le plus souvent de grade I et de stade I. Le principal diagnostic différentiel est l'adénocarcinome primitif du col utérin étendu à l'endomètre.

>>> L'adénocarcinome séreux

Sa morphologie se rapproche de celle des carcinomes séreux de l'ovaire avec des papilles revêtues d'un épithélium cubique stratifié (*fig. 1B*). Ces tumeurs sont généralement agressives avec une fréquente extension extra-utérine. Le carcinome intra-épithélial de type séreux de l'endomètre est le probable précurseur de l'adénocarcinome infiltrant. Malgré l'absence d'infiltration, ce carcinome *in situ* peut atteindre de façon diffuse le revêtement péritonéal.

>>> L'adénocarcinome à cellules claires

Il est composé de cellules au cytoplasme clair ou éosinophile, riche en glycogène. Le pronostic est intermédiaire entre celui des adénocarcinomes endométrioïdes et des adénocarcinomes séreux.

>>> Le carcinome épidermoïde

Très rare, il pose le problème du diagnostic différentiel avec le carcinome épidermoïde du col utérin étendu à l'endomètre et avec l'adénocarcinome endométrioïde avec métaplasie malpighienne importante.

>>> Le carcinome urothélial

Rarissime, il est composé d'au moins 90 % de cellules ressemblant à celles du carcinome urothélial des voies urinaires. Une extension ou une métastase d'un carcinome de vessie doit être systématiquement évoquée avant de retenir ce diagnostic.

>>> Le carcinome à petites cellules

Rare, il prend l'aspect des carcinomes à petites cellules broncho-pulmonaires, avec notamment expression de marqueurs neuro-endocrines.

>>> Le carcinome indifférencié

C'est un diagnostic d'élimination à poser si aucun des critères diagnostiques des types tumoraux sus-décrits n'est observé.

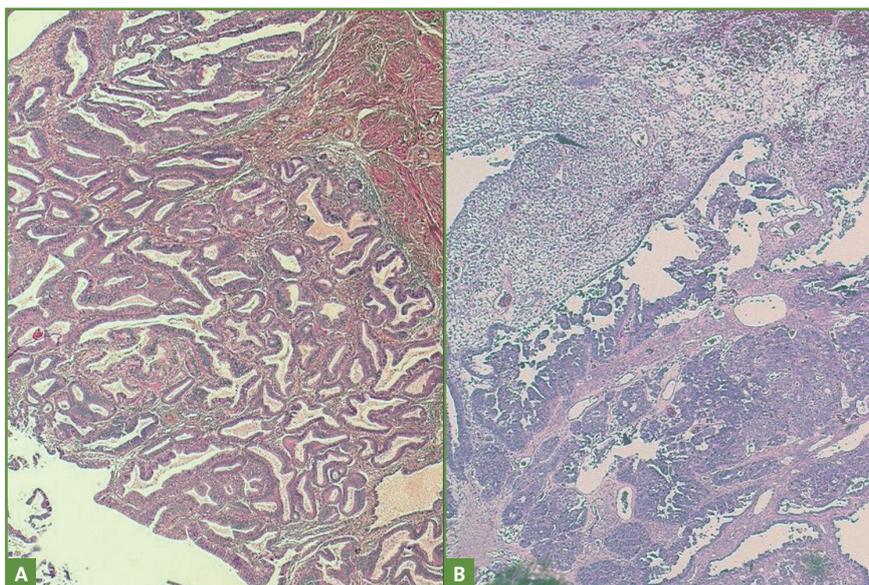


FIG. 1: Aspects microscopiques d'un carcinome de type I (A) et d'un carcinome de type II (B). **A:** Cet adénocarcinome endométrioïde de grade 1 est constitué de glandes revêtues par un épithélium cylindrique. **B:** Cet adénocarcinome séreux est constitué de papilles et micropapilles revêtues par un épithélium cubique pluristratifié.

Type I ou type II?

Depuis quelques années, les différents adénocarcinomes utérins sont séparés

en types I et II (**tableau II**) [1-3]. Cette distinction n'est pas *stricto sensu* une donnée anatomopathologique. Elle a été élaborée pour refléter au mieux

deux voies de carcinogenèse différentes : une voie hormono-dépendante, caractérisant les carcinomes de type I, et une voie hormono-indépendante,

	Carcinomes de type I	Carcinomes de type II
Types histologiques les plus fréquents	Endométrioïde	Séreux ou à cellules claires
Fréquence	~80 %	~20 %
Âge moyen	59 ans	66 ans
Terrain d'hyperestrogénie	Souvent présent	Souvent absent
Lésion précurseur	Hyperplasie endométriale atypique	Carcinome intra-épithélial de type séreux
Stade I (UICC 2009)	~80 %	~10 %
Présence d'embolies vasculaires	< 20 %	~40-60 %
Métastase ganglionnaire	10 %	30-75 %
Statut microsatellite instable	25-30 %	-
Expression des récepteurs hormonaux	80-90 %	60-70 %
Mutation de KRAS	20 %	-
Mutation de PTEN	40 %	-
Amplification HER2	8 %	15-30 %
Expression de TP53 (IHC*)	Absente (ou focalement présente dans les grades 3)	Présente et diffuse (75-100 %)
Expression de P16 (IHC*)	Focale	Diffuse et intense
Survie à 5 ans	> 80 %	40 %

TABLEAU II: Principales différences entre les carcinomes de type I et les carcinomes de type II. * IHC : immunohistochimie.

REVUES GÉNÉRALES

Cancérologie

POINTS FORTS

- ➔ Il existe de nombreux types et sous-types histologiques de tumeurs malignes endométriales, chacun ayant une histogenèse, un profil moléculaire et un comportement clinique propres.
- ➔ Les cancers épithéliaux sont dominés par les adénocarcinomes, le plus fréquent étant l'adénocarcinome endométriode. La prise en charge thérapeutique repose sur le stade et le grade ainsi que sur le type tumoral (type I *versus* type II). Les carcinomes de type I (adénocarcinome endométriode de grade 1 ou 2, carcinome mucineux...), sont hormono-sensibles et surviennent fréquemment dans un contexte d'hyperestrogénie avec hyperplasie endométriale. Les carcinomes de type II (carcinomes séreux, certains carcinomes endométriodes de grade 3) sont hormono-indépendants et surviennent préférentiellement dans un contexte d'atrophie endométriale.
- ➔ Les tumeurs du stroma endométrial regroupent trois entités différentes. La distinction entre nodule stromal (lésion bénigne) et sarcome stromal de bas grade (lésion maligne) ne peut se faire que sur pièce de résection. Le sarcome stromal indifférencié, quant à lui, est une tumeur peu différenciée, de mauvais pronostic.
- ➔ Les tumeurs mêlant contingents épithélial et mésenchymateux sont regroupées sous la dénomination de tumeurs müllériennes mixtes et prennent fréquemment la forme de lésions polypoïdes endocavitaires. Le pronostic dépend de la nature maligne ou bénigne de chacun des deux contingents.

caractérisant les carcinomes de type II. Les carcinomes de type I (80-85 %), essentiellement représentés par des adénocarcinomes endométriodes, de bas grade, exprimant les récepteurs hormonaux, surviennent dans un contexte d'hyperestrogénie. Des lésions d'hyperplasie endométriale atypiques sont fréquemment observées à proximité de la lésion, et constituent une lésion précurseur bien caractérisée. Les altérations moléculaires les plus fréquemment observées sont une inactivation de gènes de réparation de l'ADN (*hMLH1*, *hMSH2*, *hMSH6* ou *PMS2*), une activation de la voie PI3K-AKT (inactivation de *PTEN*, mutation de l'exon 9 de *PIK3CA*), mutations activatrices de *KRAS* ou du gène codant la β -caténine (*CTNNB1*). En revanche, les carcinomes de types II sont représentés par des carcinomes de haut grade nucléaire, souvent de type séreux ou

à cellules claires, et surviennent chez des patientes plus âgées, sans notion d'hyperestrogénie. Les altérations moléculaires sont différentes : inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs comme *TP53* et *BRCA1/2*, activation de récepteurs à activité tyrosine kinase comme *HER2* et *EGFR*, surexpression de P16 ou mutations de l'exon 20 de *PIK3CA*. Les adénocarcinomes mucineux sont classés en type I.

Pour le pathologiste, il n'est pas toujours aisé de définir si une tumeur appartient aux carcinomes de type I ou II. En effet, certains carcinomes endométriodes sont de haut grade nucléaire et peuvent alors ne plus exprimer les récepteurs hormonaux et présenter une mutation de *TP53*. Il existe également des adénocarcinomes dits mixtes dans lesquels coexistent un contingent de type I et un contingent de type II.

Les facteurs histologiques les plus importants pour la décision thérapeutique ?

Outre le type histologique (I ou II), l'INCa [2] prend en compte pour la décision thérapeutique le stade FIGO/TNM (selon la classification modifiée en 2009 [4]), le grade histologique et la présence ou non d'embolies lymphatiques. Concernant le grade histologique, il ne s'applique en pratique qu'aux adénocarcinomes endométriodes, les carcinomes mucineux étant dans la très grande majorité des cas de grade 1, et les carcinomes séreux ou à cellules claires étant par définition de haut grade (type II histologique). Pour les adénocarcinomes endométriodes, le grade s'établit par l'analyse de l'architecture de la lésion : les grades 1 ayant moins de 5 % de territoires d'architecture solide, les grades 3 en ayant plus de 50 %. Les zones de métaplasie malpighienne ne sont pas prises en compte pour ce grading. Il est à noter que la présence de noyaux très pléomorphes permet d'augmenter le grade d'un point [1].

Les tumeurs du stroma endométrial

Les tumeurs du stroma endométrial ont pour origine le chorion cytogène de l'endomètre. Sous l'appellation de tumeurs du stroma endométrial, sont regroupées trois principales entités histologiques composées de cellules ressemblant à celles du stroma endométrial, ou chorion cytogène, en phase proliférative [1]. Le "nodule du stroma endométrial" et le "sarcome stromal de bas grade" se présentent sous la forme de nodules du myomètre, de l'endomètre ou de lésions polypoïdes endocavitaires. Ils présentent le même aspect histologique et le diagnostic différentiel entre ces deux lésions ne se fait que par la présence ou non d'une infiltration des tissus adjacents, présente uniquement dans les sarcomes stromaux de bas grade. Différencier ces deux lésions est donc impossible sur un produit de curetage. Récemment, a été mis

en évidence l'existence de translocations chromosomiques particulières induisant la formation de gènes de fusion comme *JAZF1-JAZ1*, *JAZF1-PHF1*, *PHF1-EPC1* dans les sarcomes stromaux de bas grade [3]. Le sarcome endométrial indifférencié a, quant à lui, perdu toute différenciation de type "chorion cytogène". C'est une tumeur particulièrement agressive, avec atypies cytonucléaires marquées, nombreuses mitoses et infiltration fréquente et profonde du myomètre et au-delà. Dans la classification OMS actuelle, il n'existe plus de sarcome stromal de haut grade.

Les tumeurs mülleriennes mixtes

Les tumeurs mülleriennes mixtes associent un contingent mésenchymateux et un contingent épithélial. Ces tumeurs se présentent le plus souvent sous la forme d'un polype endométrial [1]. En théorie, chacun des deux contingents, mésenchymateux et épithélial, peut être soit de nature bénigne, soit de nature maligne. Une tumeur dont les deux contingents sont bénins est appelée adénofibrome. Une tumeur dont les deux contingents sont malins est appelée carcinosarcome (fig. 2). Les carcinosarcomes surviennent le plus souvent chez la femme ménopausée, assez fréquemment avec un antécédent d'irradiation pelvienne. Le contingent épithélial prend la forme d'un adénocarcinome de haut grade (séreux ou endométrioïde de grade 3). Le contingent sarcomateux prend une forme homologue (*i.e.* développé à partir de cellules normalement présentes dans l'utérus) mais peut aussi comporter des secteurs hétérologues à type, par exemple, de rhabdomyosarcome, de chondrosarcome ou d'ostéosarcome. La survie dépend du stade: 40-50 % à 5 ans pour les stades I/II *versus* 25-30 % pour les stades III/IV.

Les adénosarcomes sont composés d'un contingent épithélial bénin et d'un contingent mésenchymateux malin. Le contin-

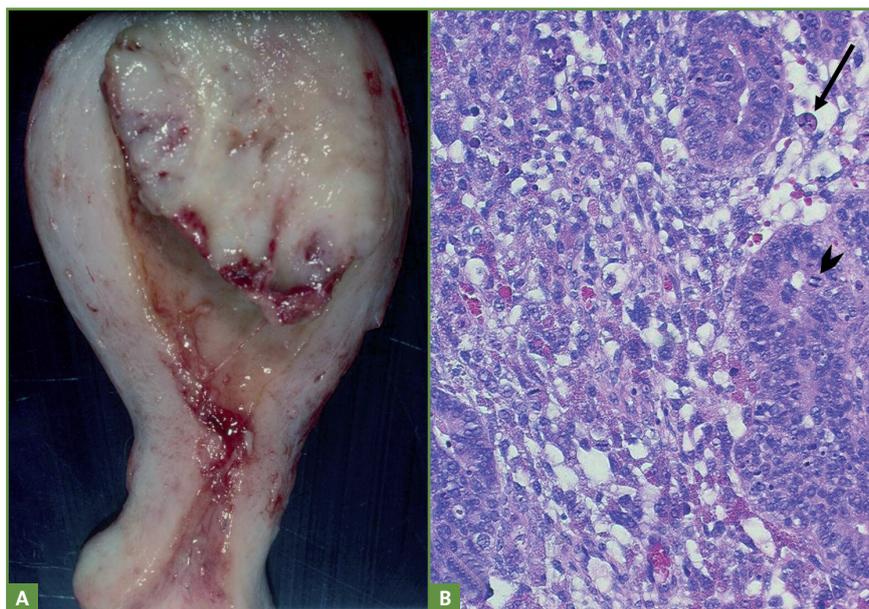


Fig. 2: aspects macroscopique (A) et microscopique (B) d'un carcinosarcome. La présentation clinique est souvent celle d'une masse polypôïde endocavitaire. Microscopiquement, la tumeur comporte un contingent mésenchymateux malin (avec mitoses: flèche) et un contingent épithélial malin (avec mitoses: pointe de flèche).

gent épithélial prend la forme de structures glandulaires de taille variée, bordées par un épithélium endométrial non atypique. Le contingent sarcomateux est composé de cellules fusiformes ou basophiles (de type stroma endométrial), avec une cellularité variable. L'invasion du myomètre survient dans moins de la moitié des cas et reste alors le plus souvent superficielle. Il s'agit de tumeurs souvent peu agressives dont l'évolution est surtout marquée par la survenue de récurrences locales.

L'existence réelle des carcinofibromes (contingent épithélial malin, contingent mésenchymateux bénin) reste très discutée.

Et les autres...

Les autres tumeurs primitives de l'endomètre (tableau I) [1] sont d'occurrence plus rare; leur pronostic et les modalités de leur prise en charge sont donc moins bien établis. Il ne faut pas oublier que l'endomètre peut aussi être le siège de métastases dont le primitif est gynéco-

logique le plus souvent, mais pas seulement (sein, estomac, côlon...). Même si les métastases endométriales sont le plus souvent associées à des localisations secondaires myométriales, la présentation clinique peut être celle d'un nodule endométrial isolé, pouvant en imposer, cliniquement et histologiquement, pour un cancer primitif de l'endomètre.

Bibliographie

1. TAVASSOLI FA, DEVILEE P, editors. IARC WHO Classification of Tumours, No 4. Pathology and Genetics Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon : IARC Press, 2003.
2. Cancer de l'endomètre. Collection Recommandations & référentiels, INCa, Boulogne-Billancourt, 2010. Disponible en ligne : <http://www.e-cancer.fr>.
3. DEVOUASSOUX-SHISHEBORAN M, CROCE S. Nouvelles perspectives et biomarqueurs dans le diagnostic et la prise en charge des tumeurs gynécologiques. *Oncologie*, 2012;14:512-519.
4. SOBIN LH, GOSPODAROWICZ MK, WITTEKIND C, editors. TNM classification of malignant tumors, 7th edition. Hoboken (NJ) : Wiley-Blackwell, 2009.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.