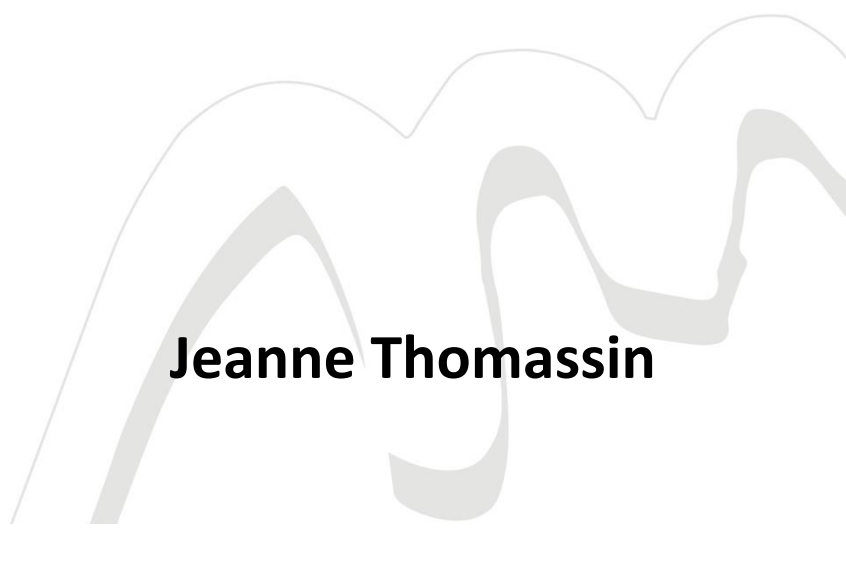


APPORT DE LA BIOLOGIE MOLECULAIRE EN ONCOLOGIE PELVIENNE



Jeanne Thomassin

APPORT DE LA BIOLOGIE MOLECULAIRE DANS LES CARCINOMES ENDOMETRIAUX



- ***FACTEURS HISTOPRONOSTIQUES :***

- TYPE HISTOLOGIQUE
- GRADE OMS 2020
- EMBOLES VASCULAIRES
- Stade TNM/FIGO

**ITEMS OBLIGATOIRES DU COMPTE
RENDU ANATOMOPATHOLOGIQUE**

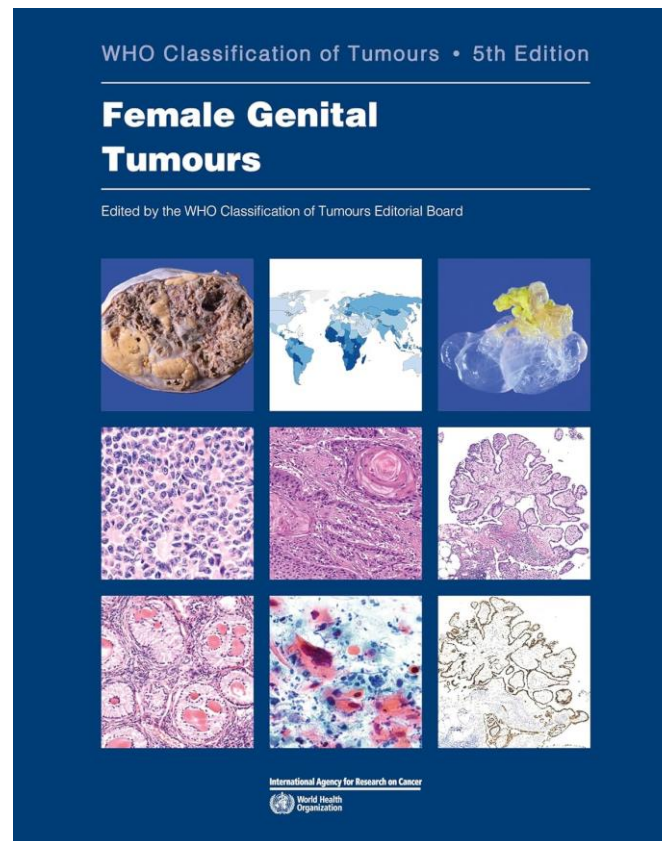


TYPE HISTOLOGIQUE



CARCINOME ENDOMETRIOIDE

75%



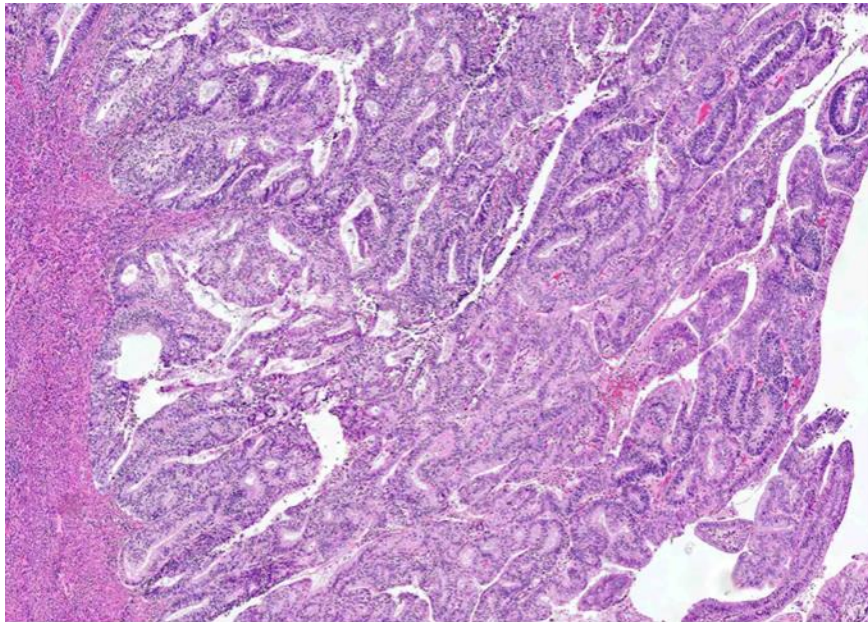
Carcinome
séreux 10%
Carcinome
cellules claires
Carcinosarcome

HAUT GRADE

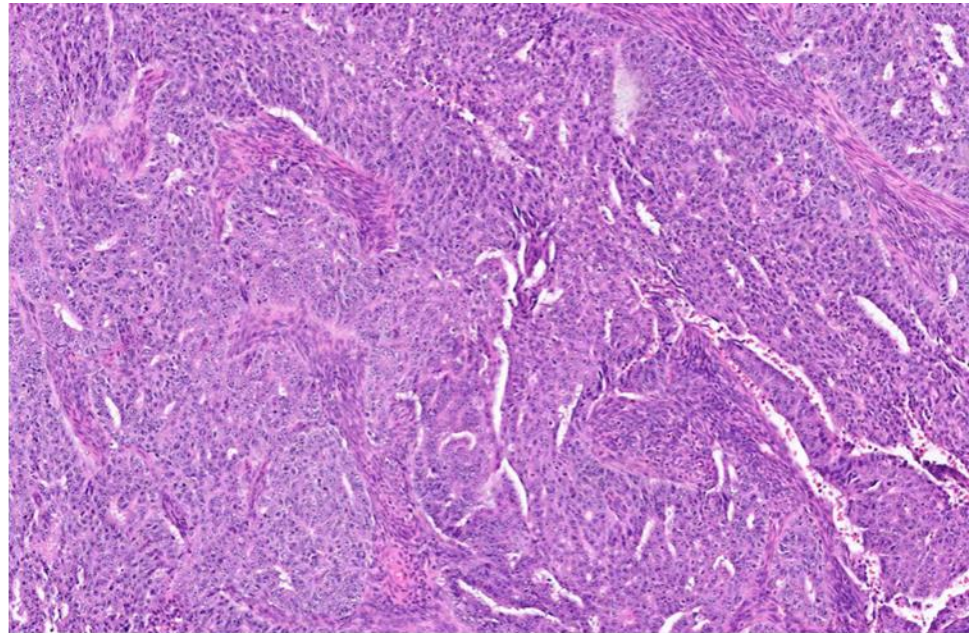


GRADE OMS 2020: CARCINOME ENDOMETRIOÏDE

- Changement récent
 - STOP Grade 1 /2 /3

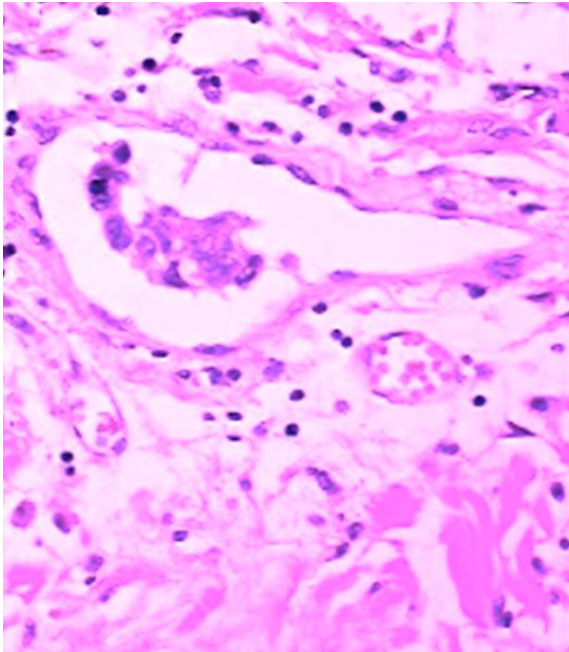


Bas grade OMS 2020 (ex. G1-G2)



Haut grade OMS 2020 (ex. G3)

ANGIO INVASION



➤ Absence

➤ Présence :

- focale
- importante

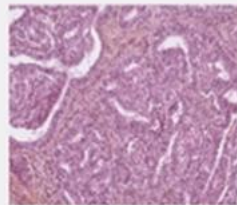
« Focal LVSI is defined by the presence of a single focus around the tumor, substantial LVSI as multifocal or diffuse arrangement of LVSI or the presence of tumor cells in five or more lymphovascular spaces. »

Emboles significatifs si :>= 5

LIMITES DE LA CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE

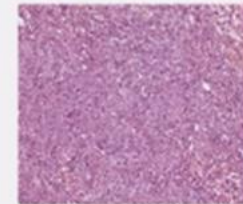


Les limites de la classification histologique



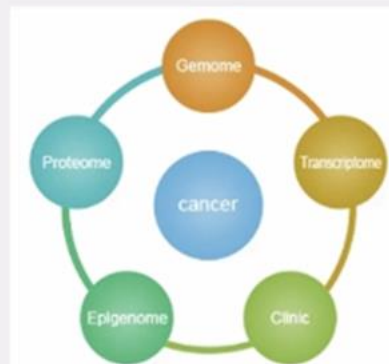
Bas grade : défavorable
~20%

**Classification histologique
= évolution inattendue**



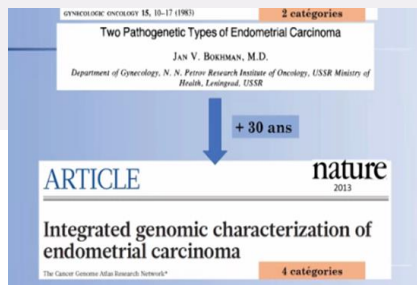
Haut grade : favorable
~ 50%

THE CANCER GENOME ATLAS



✎ **n = 373**

- ✎ **Endométrioïdes (n= 307)**
- ✎ **Séreux (n= 66)**
- ✎ **Mixtes (n= 13)**
- ✎ **Tous stades (I=>IV)**

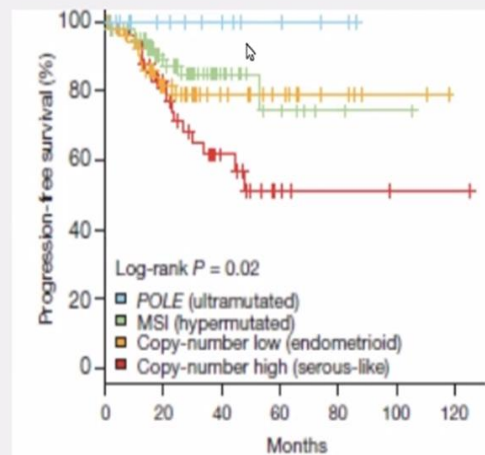
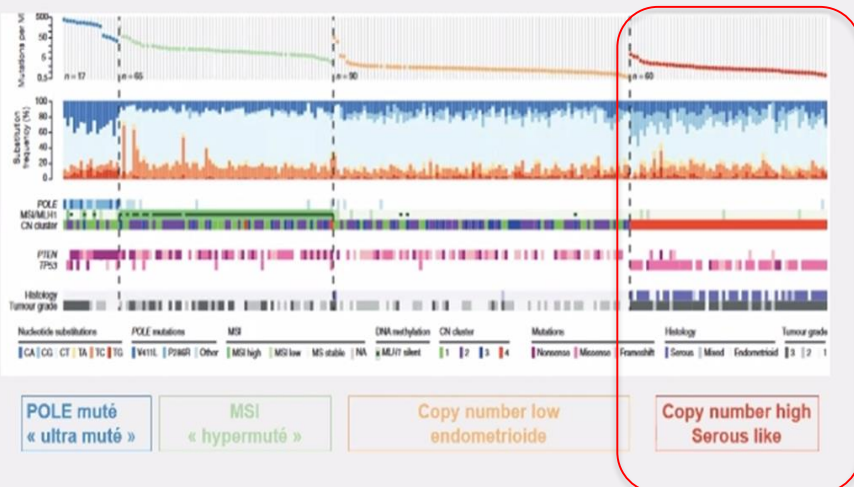




SIGNATURE MOLÉCULAIRE

Classification moléculaire (TCGA)

4 grandes familles moléculaires avec un impact pronostique



P53 muté 25%

Séieux et
endométrioides de
haut grade et plus
rarement
endométrioides de
bas grade

70 ans

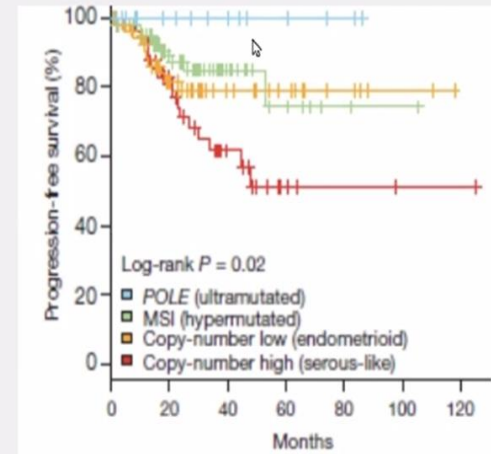
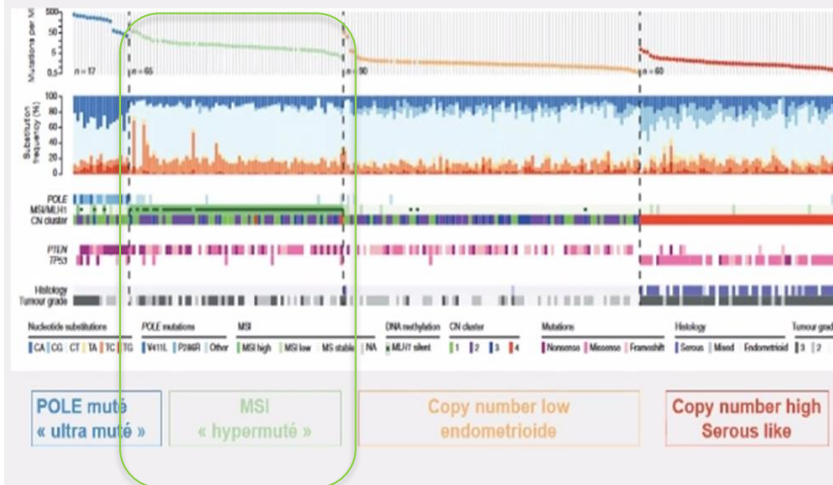
Mauvais

SIGNATURE MOLÉCULAIRE



Classification moléculaire (TCGA)

4 grandes familles moléculaires avec un impact pronostique



**dMMR 25%
HYPER MUTE**

Endométrioides
dont des hauts
grades, embols,
TILs

Association
syndrome de
Lynch

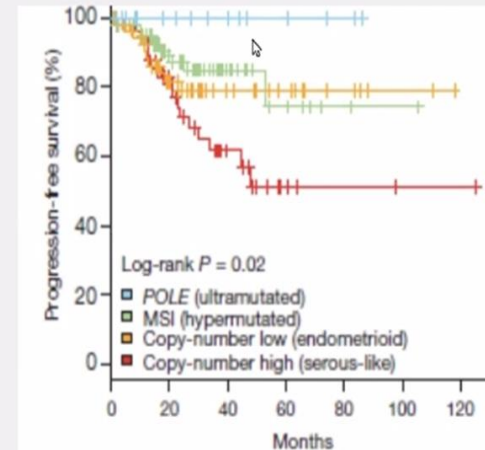
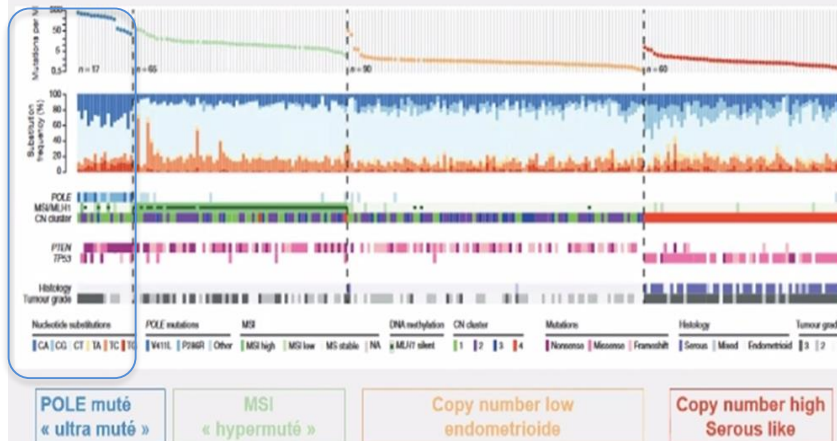
Intermédiaire

SIGNATURE MOLÉCULAIRE



Classification moléculaire (TCGA)

4 grandes familles moléculaires avec un impact pronostique



POLE MUTE 5%

Endométrioïdes de haut grade, cellules géantes et TILs

60 ans, IMC normal

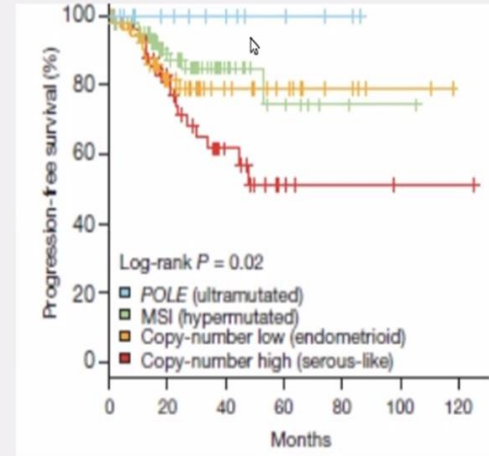
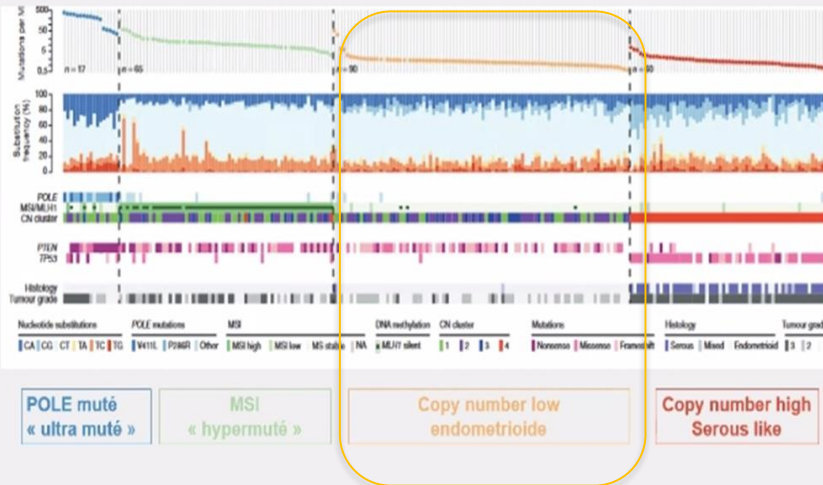
Excellent

SIGNATURE MOLÉCULAIRE



Classification moléculaire (TCGA)

4 grandes familles moléculaires avec un impact pronostique



NSMP 45%

Endométrioides surtout de grade 1-2

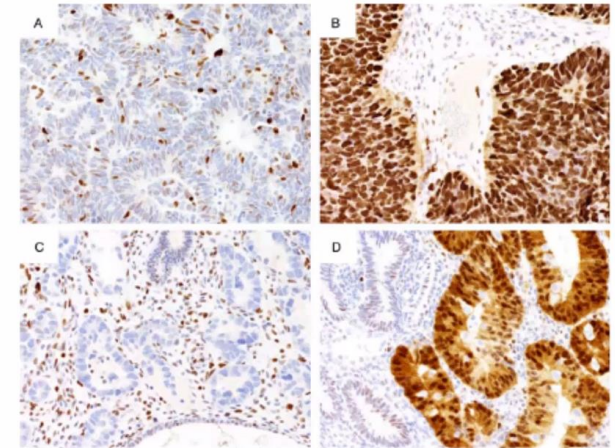
IMC élevé

Intermédiaire

EN PRATIQUE : mutation TP53



- Immunohistochimie P53 sur paraffine
- Sur curetage car meilleure fixation



➤ Profil « sauvage »

- ❖ Expression nucléaire focale d'intensité variable

➤ Profil « muté » : 3 patterns d'expression

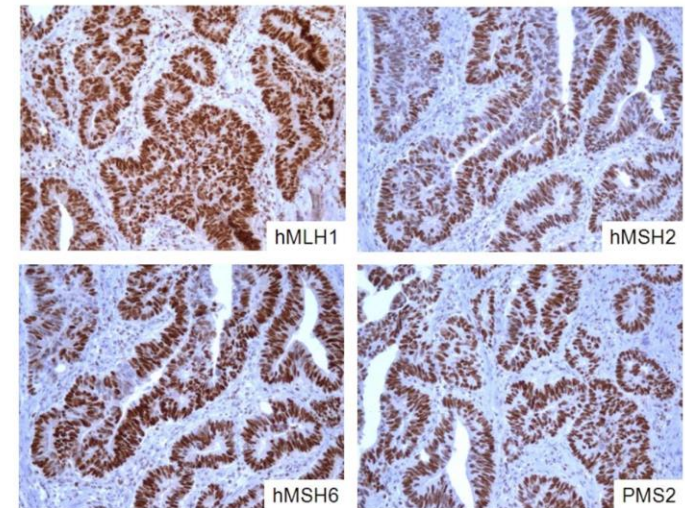
- ❖ Expression diffuse et intense > 80% des noyaux
- ❖ Absence complète d'expression
- ❖ Marquage cytoplasmique

EN PRATIQUE : MMR



- Immunohistochimie des 4 protéines du système MMR : proficient MMR ou déficient MMR

- Rationnel :
 - Diagnostique
 - Pronostique : classification moléculaire (TCGA)
 - Prédictif : réponse à l'immunothérapie
 - Screening : syndrome de Lynch



- Pas de biologie moléculaire systématique pour statut moléculaire MSI

EN PRATIQUE : POLE



Pas d'immunohistochimie...

- Technique pouvant être faite sur la plateforme de biologie moléculaire de Medipath :
 - POLE
 - NGS: <https://medipath.fr/etablissements-sante-recherche/plate-forme-de-pathologie-moleculaire/>

COMMENT RAISONNER SI ANOMALIES MULTIPLES

Journal of Pathology

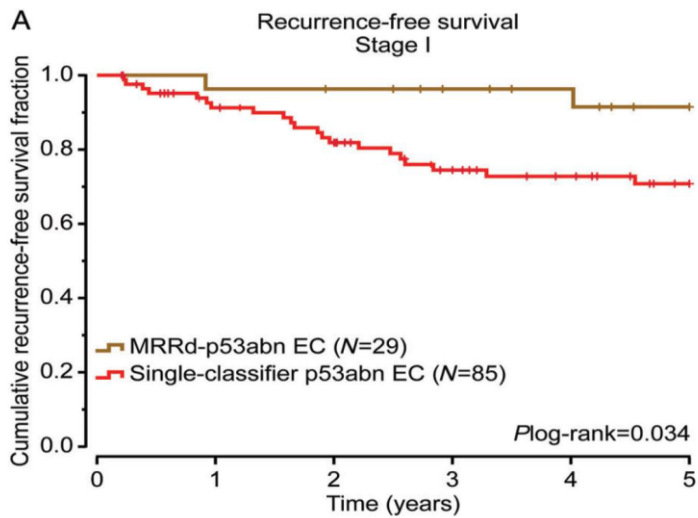
J Pathol 2020; **250**: 312–322

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

ORIGINAL PAPER

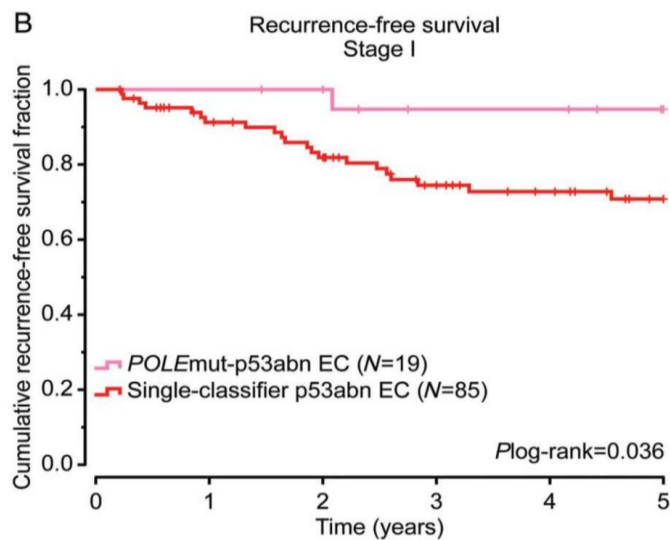
Clinicopathological and molecular characterisation of 'multiple-classifier' endometrial carcinomas

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*} 

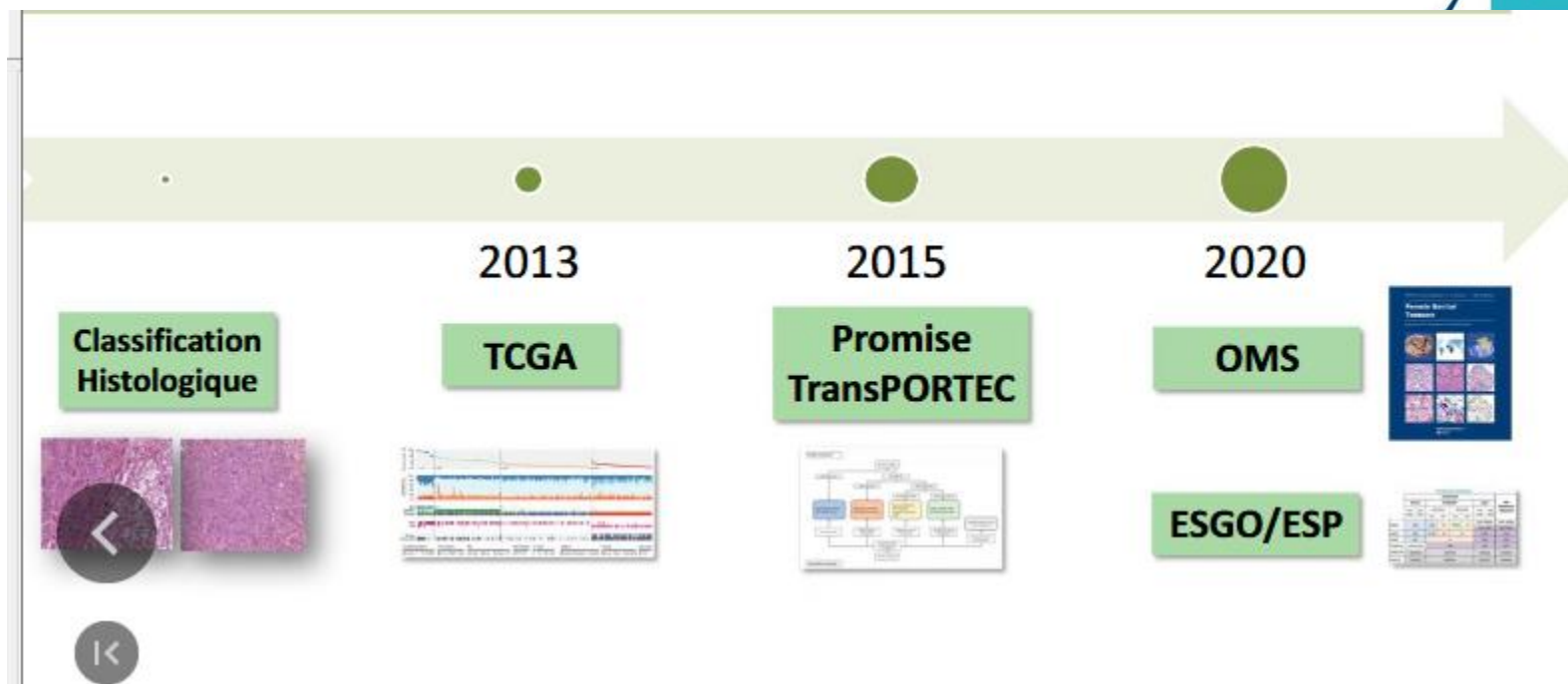


MMRd ET p53 abn 1.8%
(64/3518)

POLEmut ET p53abn 0.9%
(31/3518)



ALGORITHME





INTERET PRATIQUE

- Groupes pronostiques ESGO/ESTRO/ESP définis par
 - Type histo/ Grade/ Emboles/ Stade
 - Groupe moléculaire



↪ Désescalade tumeur POLE mutée
↪ Escalade tumeur P53 mutée

Application thérapeutique



Risk group	Molecular classification unknown	Molecular classification known*†
Low	Stage IA endometrioid + low-grade‡ + LVSI negative or focal	- Stage I-II POLEmut endometrial carcinoma, no residual disease - Stage IA MMRd/NSMP endometrioid carcinoma + low-grade‡ + LVSI negative or focal
Intermediate	- Stage IB endometrioid + low-grade‡ + LVSI negative or focal - Stage IA endometrioid + high-grade‡ + LVSI negative or focal - Stage IA non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) without myometrial invasion	- Stage IB MMRd/NSMP endometrioid carcinoma + low-grade‡ + LVSI negative or focal - Stage IA MMRd/NSMP endometrioid carcinoma + high-grade‡ + LVSI negative or focal - Stage IA p53abn and/or non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) without myometrial invasion
High-intermediate	- Stage I endometrioid + substantial LVSI regardless of grade and depth of invasion - Stage IB endometrioid high-grade‡ regardless of LVSI status - Stage II	- Stage I MMRd/NSMP endometrioid carcinoma + substantial LVSI regardless of grade and depth of invasion - Stage IB MMRd/NSMP endometrioid carcinoma high-grade‡ regardless of LVSI status - Stage II MMRd/NSMP endometrioid carcinoma
High	- Stage III-IVA with no residual disease - Stage I-IVA non-endometrioid (serous, clear cell, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma, mixed) with myometrial invasion, and with no residual disease	- Stage III-IVA MMRd/NSMP endometrioid carcinoma with no residual disease - Stage I-IVA p53abn endometrial carcinoma with myometrial invasion, with no residual disease - Stage I-IVA NSMP/MMRd serous, undifferentiated carcinoma, carcinosarcoma with myometrial invasion, with no residual disease
Advanced metastatic	- Stage III-IVA with residual disease - Stage IVB	- Stage III-IVA with residual disease of any molecular type - Stage IVB of any molecular type

Pas de traitement adjuvant

Curiethérapie vaginale HDR

Option: surveillance, en particulier si patiente âgée de moins de 60 ans ou pour tumeurs intramuqueuses strictes

cN0: Radiothérapie

Curiethérapie seule si stade II, bas grade

pN0: Curiethérapie

Radiothérapie si embols ou stades II

Option: Chimiothérapie (haut grade, embols)

Radiothérapie externe et Chimiothérapie

: concomitante et adjuvante ou traitement CT et EBRRT séquentiel

+/- **Boost en Curiethérapie** à considérer en cas d'embols nombreux, d'atteinte du stroma cervical, de stade IIIB/IIIC

APPORT DE LA BIOLOGIE MOLECULAIRE DANS LES TUMEURS DU MUSCLE LISSE UTERIN



- fréquence (presque 1 femme sur 2 à 50 ans),
- le plus souvent bénigne (800 fois plus de LM que LMS) forme intermédiaire STUMP
- LMS: tumeur rare du tractus génital féminin (3-7% des tumeurs malignes de l'utérus)
- Traitement standard : chirurgie : diag post op
- Enjeux: morcellement de tumeur maligne (aug de 34% de recidive péritonéale) et hystérectomie radicale chez des patientes jeunes pour tumeur bénigne

OMS 2020 : léiomyomes

- Léiomyome sans autre précision
- les variantes histologiques de léiomyome
- LM cellulaire
- LM à noyaux bizarres (symplasmique)
- LM avec déficit en fumarate hydratase
- LM mitotiquement actif
- LM hydropique
- LM apoplectique
- Lipoléiomyome
- LM épithélioïde
- LM myxoïde
- les variantes selon le mode inhabituel de croissance
- Léiomyomatose diffuse
- Léiomyome disséquant cotylénoïde
- Léiomyomatose intraveineuse*



TUMEURS MUSCULAIRES LISSES

- Critères diagnostiques de malignité (Stanford):
 - Histologiques: atypies/ mitoses/ nécrose mais attention hétérogénéité possible surtout en cas de grosse lésion : nécessité de faire plrs prélèvements+++
 - Limitation/ infiltration (que sur PO)

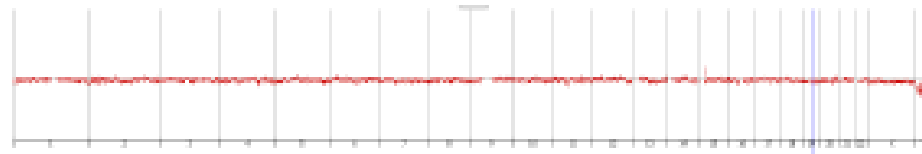


APPORT DE LA BIOLOGIE MOLECULAIRE DANS LES TUMEURS MUSCULAIRES LISSES

TML : CGH array

Croce S, Modern Pathol 2015

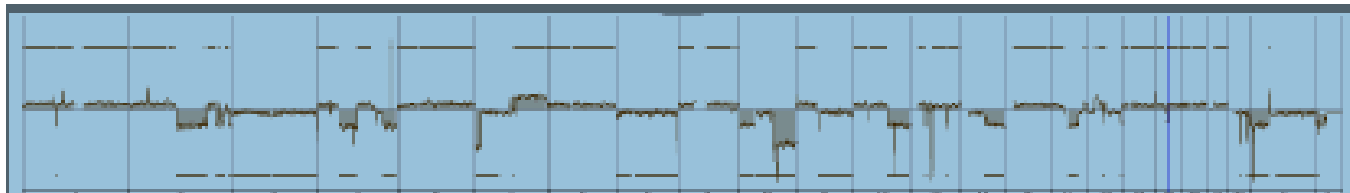
Léiomyome :
profil plat



STUMP anomalies variables

- Profil plutôt plat évolution comme LM
- Profil très remanié GI>10 (13/29 cas : 46% mort ou récive en 60 mois)

Léiomyosarcome : multiples anomalies notamment perte 22q, 10q, 13q, 11p et gain de 17p et 1q (Genomic Index (GI) > 10 en gl > 20)



APPORT DE LA BIOLOGIE MOLECULAIRE DANS LES TUMEURS MUSCULAIRES LISSES



- Principales altérations génomiques sont :
 - TP53 : inactivation bi-allélique dans 94 %, mutation dans 49 % ;
 - RB1 : inactivation bi-allélique dans 92 %, mutation dans 27 % ;
 - ATRX : mutation dans 24 % ;
- La signature pronostique CINSARC permet de différencier un groupe à bas risque (C1) et un groupe à haut risque (C2) de rechute et d'évolution

PROMETTEUR MAIS AVEC DES LIMITES

- Matériel de petite taille : risque de sous ou de surestimation des lésions
- LM avec profil CGH de LMS et inversement
- Matériel congelé idéalement donc centres hospitaliers

APPORT DE LA BIOLOGIE MOLECULAIRE EN ONCOLOGIE PELVIENNE : POUR CONCLURE



- Principales avancées en pathologie endométriale et ovarienne
- La biologie moléculaire permet d'affiner le diagnostic et d'adapter les traitements à chaque profil tumoral
- Elle est au cœur des nouvelles recommandations notamment en pathologie endométriale



MEDIPATH

Médecins pathologistes
indépendants

Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series; Ann Oncol 2018 S, KOMMOS

PROMISE

- Proactive Molecular Risk classification tool for Endometrial cancers
- Application en pratique de la classification et validation sur cohorte de 456 patientes
- Bonne corrélation biopsies-curetages et pièces opératoires
- Corrélation avec le suivi

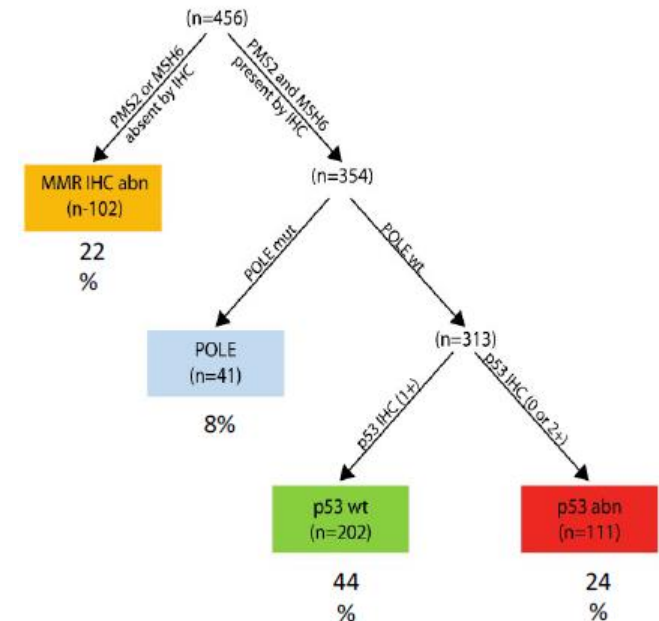


TABLE 1 2023 FIGO staging of cancer of the endometrium.^{a,b}

Stage	Description
Stage I	Confined to the uterine corpus and ovary ^c
IA	Disease limited to the endometrium OR non-aggressive histological type, i.e. low-grade endometrioid, with invasion of less than half of myometrium with no or focal lymphovascular space involvement (LVSI) OR good prognosis disease IA1 Non-aggressive histological type limited to an endometrial polyp OR confined to the endometrium IA2 Non-aggressive histological types involving less than half of the myometrium with no or focal LVSI IA3 Low-grade endometrioid carcinomas limited to the uterus and ovary ^c
IB	Non-aggressive histological types with invasion of half or more of the myometrium, and with no or focal LVSI ^d
IC	Aggressive histological types ^e limited to a polyp or confined to the endometrium
Stage II	Invasion of cervical stroma without extrauterine extension OR with substantial LVSI OR aggressive histological types with myometrial invasion
IIA	Invasion of the cervical stroma of non-aggressive histological types
IIB	Substantial LVSI ^d of non-aggressive histological types
IIC	Aggressive histological types ^e with any myometrial involvement
Stage III	Local and/or regional spread of the tumor of any histological subtype
IIIA	Invasion of uterine serosa, adnexa, or both by direct extension or metastasis IIIA1 Spread to ovary or fallopian tube (except when meeting stage IA3 criteria) ^c IIIA2 Involvement of uterine subserosa or spread through the uterine serosa
IIIB	Metastasis or direct spread to the vagina and/or to the parametria or pelvic peritoneum IIIB1 Metastasis or direct spread to the vagina and/or the parametria IIIB2 Metastasis to the pelvic peritoneum
IIIC	Metastasis to the pelvic or para-aortic lymph nodes or both ^f IIIC1 Metastasis to the pelvic lymph nodes IIIC1i Micrometastasis IIIC1ii Macrometastasis IIIC2 Metastasis to para-aortic lymph nodes up to the renal vessels, with or without metastasis to the pelvic lymph nodes IIIC2i Micrometastasis IIIC2ii Macrometastasis
Stage IV	Spread to the bladder mucosa and/or intestinal mucosa and/or distance metastasis
IVA	Invasion of the bladder mucosa and/or the intestinal/bowel mucosa
IVB	Abdominal peritoneal metastasis beyond the pelvis
IVC	Distant metastasis, including metastasis to any extra- or intra-abdominal lymph nodes above the renal vessels, lungs, liver, brain, or bone



Carcinomes endométrioides synchrones de l'endomètre ET de l'ovaire

- Il s'agit de métastases (origine du même clone)
- Néanmoins l'évolution clinique est bonne

Comment les reconnaître :

- **histotype** : carcinome endométriode de **BAS** grade dans les deux sites
- Infiltration du myomètre <50% (**stade IA**)
- **Absence d'angio-invasions**
- Présence des lésions précurseurs (hyperplasie avec atypie/ endométriose)
- **Absence de métastases à distance** en autres sites

Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series; Ann Oncol 2018 S, KOMMOS

