

# LA CLASSIFICATION FIGO 2023, LE POINT DE VUE DU PATHOLOGISTE

## *FIGO 2023 CLASSIFICATION, THE PATHOLOGIST'S VIEWPOINT*

**Dr. Camille PASQUESOONE**

Service d'anatomopathologie, Centre Oscar-Lambret, 3 rue Frédéric Combemale, 59000 Lille.  
c-pasquesoone@o-lambret.fr

### RÉSUMÉ

La classification moléculaire du carcinome de l'endomètre est désormais standardisée avec un impact pronostique et thérapeutique, fondé sur des preuves scientifiques. Cette classification est intégrée dans : la classification de l'OMS, les lignes directrices multidisciplinaires de l'ESGO-ESTRO-ESP et dans la nouvelle classification FIGO 2023.

La classification moléculaire du carcinome de l'endomètre est désormais standardisée avec un impact pronostique et thérapeutique, fondé sur des preuves scientifiques. Cette classification est intégrée dans : la classification de l'OMS, les lignes directrices multidisciplinaires de l'ESGO-ESTRO-ESP et dans la nouvelle classification FIGO 2023.

### MOTS-CLÉS

FIGO 2023, adénocarcinome de l'endomètre, embolies vasculaires, mutation du gène *TP53*, mutation du gène *POLE*.

### ABSTRACT

The molecular classification of endometrial carcinoma is now standardized, with prognostic and therapeutic impact based on scientific evidence. This classification is integrated into: the WHO classification, the ESGO-ESTRO-ESP multidisciplinary guidelines and the new FIGO 2023 classification. The molecular classification of endometrial carcinoma is now standardized with a prognostic and therapeutic impact based on scientific evidence. This classification is integrated into: the WHO classification, the ESGO-ESTRO-ESP multidisciplinary guidelines and the new FIGO 2023 classification.

### KEYWORDS

FIGO 2023, endometrial adenocarcinoma, vascular emboli, *TP53* gene mutation, *POLE* gene mutation.

## INTRODUCTION

Le cancer de l'endomètre est la quatrième cause de cancer chez les femmes en France et se classe au deuxième rang des cancers gynécologiques, après le cancer du sein. L'adénocarcinome est la tumeur maligne la plus fréquente de l'endomètre.

L'incidence de ce cancer est en hausse à l'échelle mondiale, liée au vieillissement de la population, au diabète et surtout à l'obésité. [1]

Dans 90% des cas, les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre souffrent de métrorragies post-ménopausiques.

Le traitement consiste en une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale et ganglion sentinelle pour les tumeurs de bas grade et de faible stade.

Le traitement adjuvant dépend du risque de la maladie en fonction du modèle de stratification ESGO-ESMO-ESTRO. [2]

Le nouveau système de stadification FIGO 2023 permet de mieux caractériser les groupes pronostiques et d'établir des sous-stades permettant de déterminer les traitements chirurgicaux, radiothérapiques et systémiques les plus adaptés. [3]

## PRISE EN CHARGE DU CANCER DE L'ENDOMÈTRE

La prise en charge des cancers de l'endomètre a beaucoup évolué depuis la classification FIGO 2009. [4]

À l'origine, les cancers de l'endomètre étaient classés en type I selon la classification de Bokhman de 1983, qui reposait sur des critères anatomo-cliniques. Cette classification distinguait les adénocarcinomes de type I, généralement associés à un bon pronostic, des carcinomes de type II, qui étaient associés à un pronostic moins favorable. [5]

Cette classification basée sur la morphologie et le profil immunohistochimique subissait une importante variabilité inter observateurs et n'avait donc pas de réelle valeur pronostique.

En 2013, le Cancer Genome Atlas (TCGA) a mis en évidence quatre groupes moléculaires pour les cancers de l'endomètre : les tumeurs ultra-mutées POLE de bon pronostic, les tumeurs hyper-mutées MSI avec

instabilité microsatellitaire de pronostic intermédiaire, les tumeurs mutées TP53 de mauvais pronostic, et les tumeurs sans profil de mutation spécifique (NSMP) de pronostic intermédiaire [6]. Cette classification a révélé une hétérogénéité moléculaire significative au sein des carcinomes endométrioïdes de grade III. La reconnaissance de ces sous-groupes permet de mieux classer les tumeurs en fonction de leur pronostic et d'adapter la prise en charge thérapeutique. [7]

Deux grandes études Promise et PORTEC ont inclus les sous-type moléculaires pour définir des groupes de risque afin d'être une aide à la prise en charge thérapeutique. Ces études ont permis de valider le profil de risque moléculaire intégré afin de déterminer le traitement adjuvant des patientes. Ces études confirment la pertinence pronostique de ces sous-groupes moléculaires. [8, 9]

En 2021, la classification ESGO-ESMO-ESTRO a intégré les paramètres moléculaires afin de stratifier les patientes en sous-groupe.

Ces groupes de risque pronostique sont utilisés pour prédire l'évolution probable d'une maladie. Ils sont définis en fonction de divers facteurs : cliniques, histopathologiques et moléculaires. Ils permettent de stratifier les patients pour orienter les décisions thérapeutiques, les stratégies de surveillance et la gestion globale. [2]

## CLASSIFICATION DES CANCERS DE L'ENDOMÈTRE

La classification FIGO 2009 était basée sur des paramètres « anatomiques », tenant compte de l'extension de la maladie au sein de l'utérus et à distance, ce qui permettait de déterminer le stade de la maladie. [10]

La classification FIGO 2023 intègre des critères « non anatomiques » d'ordre histologiques et moléculaires.

Elle vise à se synchroniser avec la « stratification du risque » établie par les sociétés européennes de gynécologie oncologique, de radiothérapie et de pathologie (ESGO/ESTRO/ESP), où différentes variables cliniques et pathologiques (le stade en faisant partie) déterminent le groupe de « risque », influençant ainsi le pronostic et la prise en charge des patients.

## LES CHANGEMENTS MAJEURS DE LA CLASSIFICATION FIGO 2023

Une des différences majeures entre les classifications FIGO 2009 et FIGO 2023 concerne l'intégration des paramètres « non-anatomiques » :

- Le type histologique de tumeur selon l'OMS 2020
- Le grade tumoral
- Les embolies vasculaires
- Les altérations moléculaires.

Une modification de la FIGO concerne également la classification des patientes atteintes de cancers du corps utérin et des ovaires. Elles les classent en deux groupes distincts.

- Un groupe inclut les « tumeurs synchrones » de bon pronostic : stade IA3.
- Le second groupe concerne les métastases ovariennes avec un pronostic moins favorable (stade IIIA1). [3]

## DESCRIPTION DES PARAMÈTRES NON-ANATOMIQUES DE LA CLASSIFICATION FIGO 2023

- La classification FIGO 2023 distingue les types histologiques en deux catégories : non agressifs et agressifs.

Le type non agressif inclut l'adénocarcinome endométrioïde de bas grade, tandis que le type agressif englobe les autres types histologiques, tels que l'adénocarcinome endométrioïde de haut grade, le type séreux, le type à cellules claires, les carcinomes indifférenciés, le carcinosarcome, ainsi que des formes plus rares comme le type mésonéphrique-like et le carcinome mucineux de type gastro-intestinal. [11]

Ces types histologiques sont décrits dans la classification OMS 2020 des cancers gynécologiques.

- Elle intègre la présence d'embolies vasculaires. Il faut préciser s'ils sont absents, focaux ou extensifs ( $\geq 5$  embolies).
- Ainsi que des données moléculaires :

Les tumeurs peuvent présenter des mutations de POLE, de P53, une instabilité microsatellitaire (MSI), ou ne pas avoir de profil spécifique (NSMP).

La détection des mutations de POLE s'effectue par séquençage NGS, tandis que la recherche de mutations du gène P53 se fait par immunohistochimie, avec possibilité de confirmation moléculaire en NGS.

Pour évaluer une déficience des protéines du système MMR, une analyse immunohistochimique est réalisée avec quatre anticorps (MLH1, PMS2, MSH2 et MSH6), suivie d'une étude en biologie moléculaire pour confirmer le statut MSI. [12]

## INCONVÉNIENTS DE LA CLASSIFICATION FIGO 2023

### Paramètres non objectifs

*Paramètres histologiques liés à une variabilité inter-observateur*

Il est essentiel d'évaluer l'infiltration du myomètre pour différencier les tumeurs endométriales de celles qui envahissent le myomètre. Cette distinction peut s'avérer complexe, car l'interface entre l'endomètre et le myomètre n'est pas toujours nette, et la présence d'adénomyose peut compliquer l'analyse. [13]

Le comptage des embolies vasculaires dépend de l'échantillonnage de la pièce opératoire et reste subjectif. Il est crucial de ne prendre en compte que les véritables embolies, en excluant les artefacts tels que la rétraction, le déplacement cellulaire, ainsi que les infiltrations de type MELF, même s'ils sont fréquemment associés. Un échantillonnage large permet d'examiner un plus grand nombre de blocs de paraffine et de mieux identifier la présence d'embolies, tandis qu'un échantillonnage limité peut entraîner une sous-estimation du nombre d'embolies et, par conséquent, du stade de la maladie. [14, 15]

## Paramètres techniques

Les méthodes permettant de définir les paramètres moléculaires ne sont pas précisées dans la classification FIGO 2023. Cette absence de détails méthodologiques pourrait entraîner des difficultés en raison de la variabilité des tests, ainsi que des différences d'accès et de flux de travail entre les laboratoires. Actuellement, les techniques utilisées reposent principalement sur l'immunohistochimie et le séquençage de POLE par NGS. Il est essentiel d'identifier les mutations pathogènes de POLE et de gérer les variants de signification inconnue, en raison des importantes implications cliniques associées à ce statut.

## EN PRATIQUE, QUAND RECHERCHER UNE MUTATION DE POLE

Idéalement, il conviendrait de rechercher une mutation de POLE dans tous les cancers de l'endomètre, mais en raison du coût financier de ces techniques, il paraît plus raisonnable de se limiter aux indications dont la présence d'une mutation de POLE changera le pronostic et la prise en charge thérapeutique adjuvante.

## Cancers de haut grade infiltrant le myomètre +/- le col utérin

Adjonction recommandée de la classification moléculaire au stade FIGO.

Dans la classification FIGO 2023, une tumeur mutée *POLE* infiltrant le myomètre ou le col utérin, peu importe le nombre d'embolie ou le type histologique, sera classé en stade IA *POLEmut*.

## Pour les tumeurs mutées P53 ou d-MMR IHC

Entre 3 et 5% des cancers de l'endomètre présentent des anomalies moléculaires multiples, et sont classées dans la catégorie du « multiple classifieurs ». Les tumeurs mutées POLE et P53 doivent être considérées comme des tumeurs POLE mutées. De même, les tumeurs mutées POLE, d-MMR et P53 mutées doivent être

classées comme des tumeurs POLE mutées, tandis que celles présentant des anomalies d-MMR et P53 mutées doivent être considérées comme des tumeurs d-MMR. Lorsqu'une expression aberrante de P53 ou des protéines MMR est détectée par immunohistochimie, il est essentiel de rechercher une mutation du gène POLE, car celle-ci représente le facteur oncogénique principal de la maladie et est associée à un meilleur pronostic.

## CONCLUSION

La nouvelle classification FIGO 2023 pour le cancer de l'endomètre marque une évolution majeure dans l'évaluation du pronostic et du traitement de cette pathologie. Contrairement à l'ancienne approche qui se concentrait uniquement sur les limites anatomiques de la propagation du cancer, cette révision intègre des facteurs biologiques essentiels, tels que les sous-types moléculaires, les embolies vasculaires (LVSI) et les sous-types histologiques.

Ce système combiné, alliant données anatomiques et biologiques, permet une évaluation plus précise du pronostic des patients. Cette approche augmente la charge de travail des équipes de pathologie, mais elle apporte une meilleure précision dans les décisions thérapeutiques, avec une prise en charge plus ciblée et plus personnalisée.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] Lu KH, Broaddus RR. Endometrial Cancer. *N Engl J Med*. 19 nov 2020;383(21):2053-64.
- [2] Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, *et al*. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. janv 2021;31(1):12-39.
- [3] Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, Gaffney D, Kehoe S, *et al*. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *J Gynecol Oncol*. sept 2023;34(5):e85.
- [4] Abu-Rustum NR, Zhou Q, Iasonos A, Alektiar KM, Mario M Leitao J, Chi DS, *et al*. The Revised 2009 FIGO Staging System for Endometrial Cancer: Should the 1988 FIGO Stage IA and IB be Altered?

- Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* avr 2011;21(3):10.1097/IGC.0b013e31820cc305.
- [5] Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* févr 1983;15(1):10-7.
- [6] Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, *et al.* Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature.* 2 mai 2013;497(7447):67-73.
- [7] Bosse T, Nout RA, McAlpine JN, McConechy MK, Britton H, Hussein YR, *et al.* Molecular Classification of Grade 3 Endometrioid Endometrial Cancers Identifies Distinct Prognostic Subgroups. *Am J Surg Pathol.* mai 2018;42(5):561-8.
- [8] van den Heerik ASVM, Horeweg N, Nout RA, Lutgens LCHW, van der Steen-Banasik EM, Westerveld GH, *et al.* PORTEC-4a: international randomized trial of molecular profile-based adjuvant treatment for women with high-intermediate risk endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* déc 2020;30(12):2002-7.
- [9] Kommoss S, McConechy MK, Kommoss F, Leung S, Bunz A, Magrill J, *et al.* Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 1 mai 2018;29(5):1180-8.
- [10] The evolving TNM cancer staging system: an essential component of cancer care - PubMed [Internet]. [cité 22 oct 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16415456/>
- [11] Board, E. "Female genital tumours." *WHO Classification of Tumours (International Agency for Research on Cancer)* (2020).
- [12] Vermij L, Smit V, Nout R, Bosse T. Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management. *Histopathology.* janv 2020;76(1):52-63.
- [13] Singh N, Hirschowitz L, Zaino R, Alvarado-Cabrero I, Duggan MA, Ali-Fehmi R, *et al.* Pathologic Prognostic Factors in Endometrial Carcinoma (Other Than Tumor Type and Grade). *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol.* janv 2019;38 Suppl 1(Iss 1 Suppl 1):S93-113.
- [14] Matias-Guiu X, Selinger CI, Anderson L, Buza N, Ellenson LH, Fadare O, *et al.* Data Set for the Reporting of Endometrial Cancer: Recommendations From the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol.* 1 nov 2022;41(Suppl 1):S90-118.
- [15] Bosse T, Peters EEM, Creutzberg CL, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Mens JWM, *et al.* Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer--A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. sept 2015;51(13):1742-50.