

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur B. Hédon*

Troisième partie
Gynéco-pathologie



*38^{es} JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2014*

De la dysplasie tubaire au cancer de l'ovaire : l'attitude du pathologiste

P.A. JUST *, M.C. VACHER-LAVENU
(Paris)

Résumé

Suivant la théorie de Kurman, la majeure partie des carcinomes ovariens séreux de haut grade tirerait leur origine de lésions précancéreuses tubaires macroscopiquement occultes. Le spectre lésionnel de ces lésions tubaires s'étend de l'épithélium normal au carcinome séreux tubaire in situ (STIC) en passant par au moins trois lésions intermédiaires. Cette théorie a amené à un changement majeur des pratiques anatomo-pathologiques : la reconnaissance du STIC nécessite une inclusion en totalité des trompes selon un protocole spécifique et son diagnostic microscopique repose sur la confrontation de critères morphologiques à des données immunohistochimiques.

Mots clés : carcinome séreux, ovaire, trompe, carcinome in situ, lésion précancéreuse

APHP - Hôpitaux universitaires Paris Centre - Service de pathologie - Site Cochin -
Université Paris Descartes - Institut Cochin - INSERM U1016 - CNRS UMR-8104 - Paris

Correspondance : pierre-alexandre.just@cch.aphp.fr

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en relation avec le sujet présenté.

INTRODUCTION

Depuis Vogelstein et sa description de la séquence adénome-cancer dans les adénocarcinomes colorectaux, la recherche d'un substratum morphologique et moléculaire pour expliquer un mode de carcinogenèse multi-étapes pour les tumeurs épithéliales malignes est devenue la règle pour la communauté scientifique et médicale et les carcinomes ovariens n'y dérogent plus depuis les travaux de Kurman.

I. LES CARCINOMES OVARIENS DE TYPES I ET II SUIVENT UNE CARCINOGENÈSE DIFFÉRENTE [1-4]

La classification patho-moléculaire utilisée actuellement pour les carcinomes ovariens distingue deux types de tumeurs. Les carcinomes de type I regroupent les carcinomes séreux et endométrioides de bas grade, les carcinomes à cellules claires et les carcinomes mucineux. Généralement de faible stade et d'évolution clinique indolente, ils se caractérisent sur le plan moléculaire par une grande stabilité chromosomique et par la fréquente altération de l'une de ces grandes voies : (i) activation de la voie PI3K/AKT et/ou des MAPK (mutations gain-de-fonction de *KRAS*, *BRAF*, *PIK3CA*, mutations perte-de-fonction de régulateurs négatifs comme *PTEN*, *PPP2R1A*), (ii) activation de la voie Wnt/bêta-caténine (mutations gain-de-fonction du gène *CTNNB1* codant la bêta-caténine) ou (iii) la voie de l'instabilité microsatellite. La genèse de ces tumeurs est considérée comme suivant un schéma multi-étapes et les lésions précurseurs identifiées sont les cystadéno(fibro)-mes, les tumeurs *borderline* et l'endométriiose.

Les tumeurs de type II, quant à elles, constituent une entité morpho-moléculaire bien différente, regroupant les carcinomes séreux et endométrioïdes de haut grade, les tumeurs mixtes müllériennes malignes ainsi que les carcinomes indifférenciés. Ils présentent une instabilité chromosomique majeure (avec fréquents pertes/gains de locus chromosomiques) secondaire à l'inactivation de gènes impliqués dans le maintien de l'intégrité génomique comme TP53 ou BRAC1/2. Les lésions précurseurs des carcinomes de type I n'étant pas statistiquement associées à celles de type II, l'histogénèse de ces derniers semble suivre un modèle différent, expliquant leur profil moléculaire et leur comportement clinique différents.

La théorie classique a longtemps été celle des « ovulations incessantes ». L'ovulation induisant une rupture du revêtement cœlomique (revêtement de surface des ovaires, de nature mésothéliale), les mécanismes de lésion/réparation étaient vus comme étiopathogéniques, le caractère protecteur de la multi-parité et de la contraception orale plaidant en ce sens. La lésion précurseur suspectée était le fréquent kyste d'inclusion cortical qui se formerait lors de la réparation du revêtement de surface ovarien suite à un processus ovulatoire. Une vision différente a cependant récemment fait surface.

II. UNE CARCINOGENÈSE D'ORIGINE TUBAIRE POUR LES CARCINOMES OVARIENS DE TYPE II [1-4]

Un modèle différent de tumorigénèse pour les carcinomes ovariens de type II est né en 2001 par les travaux d'une équipe hollandaise qui a décrit les lésions tubaires observées chez les femmes ayant bénéficié d'une annexectomie bilatérale prophylactique pour prédisposition génétique au cancer ovarien. De façon intéressante, des lésions de dysplasie parfois sévère ou d'hyperplasie étaient observées dans l'épithélium ovarien chez presque toutes les patientes, amenant à la définition de l'entité de carcinome tubaire séreux *in situ* (*Serous tubal in situ carcinoma*, STIC). Par la suite, des lésions de STIC ont été observées chez 50-60 % ayant un carcinome séreux ovarien de haut grade et aussi chez des patientes ne présentant pas de carcinome ovarien associé. Concomitamment, il a été montré que les carcinomes séreux ovariens de haut grade avaient un transcriptome et un profil de marquage immunohistochimique plus proche de celui de l'épithélium normal tubaire que de celui du revêtement mésothélial cœlomique. De

plus, les lésions de STIC ont été montrées comme étant associées aux carcinomes ovariens de type séreux de haut grade et non aux autres types histologiques. Les différents arguments plaidant en faveur d'une origine tubaire, *via* le STIC, des carcinomes ovariens séreux de haut grade sont listés dans le tableau.

Tableau - Arguments en faveur de l'origine tubaire des carcinomes ovariens de type II [1-4]

- Pas de modèle d'histogenèse convaincant jusqu'alors pour les carcinomes ovariens de type II.
- Présence de lésions de STIC en l'absence de prédisposition génétique et de carcinome ovarien.
- Présence plus fréquente dans la trompe que dans l'ovaire de carcinomes occultes dans les situations d'annexectomie prophylactique.
- Association des lésions de STIC au carcinome ovarien de type séreux de haut grade, et non aux autres types histologiques.
- Présence des lésions de STIC presque exclusivement dans le pavillon et l'ampoule tubaires, régions de la trompe en étroite relation avec la surface des ovaires.
- Fréquence élevée de l'association des lésions de STIC avec des carcinomes séreux tubaires/ovariens/péritonéaux.
- La mutation de TP53 est souvent la même entre les carcinomes séreux ovariens/péritonéaux et les lésions de STIC concomitantes.
- Raccourcissement des télomères entre la lésion de STIC et le carcinome ovarien synchrone.
- Transcriptome semblable entre carcinomes séreux tubaires et ovariens.
- Transcriptome des carcinomes séreux ovariens de haut grade plus proche de celui de l'épithélium tubaire que du revêtement mésothélial coelomique.
- Présence d'altérations génétiques dans les lésions de STIC.

Le modèle de l'origine tubaire des carcinomes ovariens séreux de haut grade repose donc sur ces lésions de STIC, notamment de la partie pavillonnaire de la trompe, qui se disperseraient secondairement au cortex ovarien par le jeu de règles rétrogrades ou d'infections gynécologiques basses ascendantes. Les carcinomes ovariens de type séreux de haut grade ne constitueraient donc que des métastases infiltrantes de lésions *in situ* de STIC. Une possibilité accessoire serait l'implantation d'un épithélium tubaire normal au cortex ovarien sous la forme de glandes/kystes d'endosalpingiose, avec évolution néoplasique secondaire.

Ce modèle permet aussi de s'extraire des sempiternelles questions de l'origine d'un carcinome séreux : ovarien, péritonéal ou tubaire. Les critères morphologiques classiquement utilisés sont généralement sources d'erreurs ; suivant le modèle d'origine tubaire des carcinomes séreux de haut grade, ce *distinguo* n'a plus lieu d'être.

III. LE MODÈLE TUBAIRE EXPLIQUE-T-IL LA CARCINOGENÈSE DE TOUS LES CARCINOMES OVARIENS DE TYPE II ? [1-4]

Cinquante à soixante pour cent des carcinomes ovariens séreux de haut grade s'accompagnent de lésions de STIC. La genèse des 40-50 % restants peut donc sembler de prime abord inexplicée. Pour les partisans de la théorie « tubaire », l'absence de lésions de STIC peut s'expliquer par un échantillonnage insuffisant de la trompe pour pouvoir mettre en évidence le STIC, par un développement tumoral du carcinome ovarien infiltrant et remplaçant secondairement la lésion précurseur de STIC, par une origine non pas cœlomique mais tubaire des kystes d'inclusion du cortex ovarien, qui se « cancériseraient » secondairement (lésions d'endosalpingiose ovariennes). Les détracteurs avancent les quelques cas rapportés de carcinomes séreux de haut grade se développant à partir d'un cystadénome séreux bénin ou *borderline*.

IV. IMPLICATIONS POUR LE PATHOLOGISTE : MACROSCOPIE [5-6]

Les lésions de STIC n'étant pas apparentes lors de l'examen macroscopique des trompes, leur identification par le pathologiste implique une inclusion en totalité des trompes. Le protocole SEE-FIM (*sectioning and extensively examining the fibriated end of the Fallopian tube*) consiste en l'inclusion en totalité de la trompe selon des sections transversales de 2-3 mm d'épaisseur, sauf pour la région ampullo-pavillonnaire qui est coupée longitudinalement afin d'augmenter la surface épithéliale tubaire qui sera soumise à examen microscopique.

Cependant, il a été montré que le protocole SEE-FIM ne détectait qu'environ 75 % des lésions de STIC si les blocs d'inclusion n'étaient examinés que sur un seul niveau de coupe. La multiplication des niveaux de coupe (c'est-à-dire l'étude des lésions tubaires situées dans l'épaisseur du bloc d'inclusion) permettrait d'augmenter les chances de diagnostic de STIC.

Dans la pratique quotidienne, une telle approche peut paraître maximaliste, avec un coût inhérent à la fois financier et en termes de temps technique et médical (nombre de blocs d'inclusion en paraffine augmenté par rapport aux habitudes antérieures). Une approche plus

pragmatique consisterait à multiplier les prélèvements sur le pavillon et l'ampoule tubaires, sites ultra-majoritaires de la genèse des STIC.

V. IMPLICATIONS POUR LE PATHOLOGISTE : MICROSCOPIE [7-8]

L'épithélium tubaire, cylindrique unistratifié, comporte deux types cellulaires différents : le type cilié et le type sécrétoire. Les cellules sécrétoires voient leur fréquence relative augmentée à mesure que l'on se rapproche des ovaires, avec un maximum dans les franges du pavillon. Comme les lésions de STIC siègent presque exclusivement dans le pavillon et l'ampoule et que les cellules ciliées sont considérées comme n'ayant pas de potentiel prolifératif car en différenciation terminale, les cellules sécrétoires apparaissent comme étant le type cellulaire à l'origine des lésions de STIC. Le pavillon est la région tubaire qui est en étroit rapport avec l'ovaire, il est une zone de transition histologique entre un revêtement de type tubaire et un revêtement de type mésothélial cœlomique, et présente une surface épithéliale élevée de par sa configuration anatomique en multiples franges.

L'histogenèse fine des lésions de STIC comporte plusieurs étapes plus ou moins acceptées par la communauté scientifique et définies d'un point de vue microscopique :

- accumulation de cellules sécrétoires (*secretory cell outgrowth*, SCOUT), décrite initialement par Crum : alignement de (≥ 30) cellules sécrétoires morphologiquement normales sans interposition de cellules ciliées. Ces lésions sont indétectables sur les colorations standard et nécessitent, pour être mises en évidence, une étude immunohistochimique. Dans ces lésions, TP53 ne s'accumule pas dans les cellules ;
- la « TP53 signature » : lésions de type SCOUT, sans atypie, avec accumulation immunohistochimique de TP53 dans au moins 12 cellules consécutives. La moitié de ces lésions présente une mutation de TP53 ; l'indice de prolifération, comme montré par étude immunohistochimique dirigée contre Ki67/MIB-1 est faible ;
- la lésion de TILT (*tubal intraepithelial lesion in transition*) ou de STIL (*serous tubal intraepithelial lesion*) : lésion de type TP53 signature, mais dans laquelle l'indice de prolifération Ki67 est augmenté (10-40 %) et où des anomalies morphologiques commencent à apparaître ;

– la lésion de STIC à proprement parler. Il n'existe pas de critères consensuels pour le diagnostic de ces lésions et la reproductibilité inter-observateur est assez faible. Elles se définissent néanmoins par le remplacement de l'épithélium tubaire normal par des cellules de morphologie carcinomateuse sans infiltration du chorion, c'est-à-dire sans franchissement de la membrane basale. Les anomalies cytologiques incluent : une pseudostratification cellulaire, une perte de la ciliation, un arrondissement des noyaux, une perte de la polarisation épithéliale, une anisocaryose et une anisocytose (polymorphisme cellulaire), atypies nucléaires (chromatine condensée ou vésiculeuse, nucléole proéminent) et la présence de mitoses ou de corps apoptotiques. La reproductibilité diagnostique entre pathologistes est améliorée par l'ajout de deux marqueurs immunohistochimiques : expression nucléaire de TP53 et index Ki67 élevé. La combinaison de l'aspect morphologique sur les colorations standard et de ces deux marqueurs immunohistochimiques permet de classer assez correctement les lésions tubaires (reproductibilité de 76 % en 4 catégories et de 93 % en deux catégories STIC ou non-STIC), en utilisant certains algorithmes (Vang. *Histopathology* 2013;62:44-58).

Les lésions de SCOUT, signature TP53 et de TILT/STIL, sont de diagnostic difficile et ne sont pas communément prises en compte dans la pratique anatomopathologique quotidienne, notamment par manque de consensus sur les critères diagnostiques à utiliser ; il est généralement accepté que seules les lésions de STIC méritent d'être mentionnées dans un compte rendu anatomopathologique d'une pièce d'annexectomie.

VI. IMPLICATIONS POUR LE PATHOLOGISTE : QUELS BIO-MARQUEURS ? [9, 10]

Les lésions initiales de SCOUT n'ayant pas de traduction microscopique sur les colorations standard, l'immunohistochimie est requise pour mettre en évidence l'accumulation de cellules sécrétoires contiguës sans interposition de cellules ciliées. Les marqueurs de ces cellules sécrétoires qui peuvent être utilisés en pratique sont BCL2 et PAX8 ; ceux des cellules ciliées sont PAX2 et TP73.

Pour différencier les lésions plus évoluées de signature TP53, STIL/TILT et de STIC, outre l'aspect cytologique pur, le couple de marqueurs Ki67/TP53 est quasi indispensable : il permet de stratifier les lésions épithéliales tubaires en ces différentes catégories et d'augmenter la reproductibilité inter-observateur. Comme excellent *surrogate* à l'étude mutationnelle du gène TP53, l'expression immunohistochimique intense de TP53 peut être vue isolément comme un bon marqueur de STIC. Cependant, prise isolément, elle peut manquer de sensibilité. Un marquage TP53 est considéré comme anormal si plus de 75 % des noyaux présentent un marquage modéré à intense. De plus, l'absence complète de marquage de TP53 par immunohistochimie ne doit cependant pas être considérée comme normale car elle peut traduire, si des témoins positifs internes sont présents sur la lame, une mutation non-sens de TP53, avec perte-de-fonction de la protéine mais sans accumulation immunohistochimique. L'étude parallèle de l'index de prolifération par immunohistochimie Ki67/MIB-1 permet de conforter le diagnostic de STIC. Un marquage Ki67 est considéré comme positif à partir de 10 % de cellules marquées ; en pratique, il est toujours supérieur à 40 % dans les STIC.

Découverte par des études transcriptomiques, la laminine $\gamma 1$, une glycoprotéine de la matrice extracellulaire codée par le gène *LAMC1*, est un excellent marqueur des lésions de STIC. Le marquage est apical ou basal dans l'épithélium tubaire normal, il est intense, cytoplasmique et membranaire, dans le STIC et le carcinome ovarien séreux de haut grade. Ce marquage est notamment présent dans les lésions de STIC « négatives » pour TP53 en immunohistochimie secondairement à des mutations *null* de TP53. D'un point de vue scientifique, la dérégulation de cette protéine de la matrice extracellulaire peut être impliquée dans les processus d'invasion de dissémination des lésions de STIC, les cellules mésothéliales exprimant abondamment des récepteurs aux laminines comme l'intégrine $\alpha 3 \beta 1$.

HMGA2, une protéine non-histone se liant à l'ADN, a été également montrée comme étant exprimée dans les STIC et les carcinomes séreux de haut grade alors que très faiblement ou nullement exprimée dans l'épithélium tubaire normal. Elle est notamment exprimée dans les lésions de STIC négatives pour TP53 en immunohistochimie. Les auteurs, à l'instar de ce qui est proposé par l'entité signature TP53, proposent un diagnostic de signature HMGA2 aux lésions tubaires constituées d'au moins 20 cellules consécutives HMGA2 avec des atypies cytonucléaires absentes, faibles ou modérées et un index de prolifération bas.

En pratique, on retiendra que le couple Ki67/TP53, en complément de l'analyse morphologique, permet d'assurer le diagnostic de STIC. Dans certaines rares situations, notamment dans lesquelles l'immunohistochimie TP53 est négative, l'expression immunohistochimique de la laminine $\gamma 1$ et/ou de l'HMGA2 peut permettre de conforter le diagnostic morphologique de STIC.

VII. À QUOI BON ?

La recherche et le diagnostic des lésions de STIC impliquent un surcoût technique, médical et financier pour le pathologiste : inclusion et examen en totalité des trompes, recours à des techniques complémentaires d'immunohistochimie. Outre celui intellectuel et scientifique, quel peut être l'intérêt de ce travail supplémentaire ?

Dans certaines situations, il peut être difficile d'affirmer si un carcinome, surtout si peu différencié, observé dans un ovaire est d'origine tubo-ovarienne ou non (endomètre, sphère digestive). L'observation de lésions de STIC associées pourrait être un bon argument morphologique en faveur de l'origine tubo-ovarienne du cancer ; cependant certains carcinomes d'origine non gynécologique métastatiques aux trompes peuvent avoir une diffusion en partie intraépithéliale, mimant des lésions de STIC.

Les lésions de STIC étant bilatérales dans 13 % des cas, leur observation sur une pièce d'annexectomie unilatérale pourrait inciter à faire pratiquer l'annexectomie controlatérale. Cependant, cette situation est plutôt théorique : dans les situations carcinologiques, l'annexectomie bilatérale est généralement réalisée d'emblée ou secondairement chez toutes les patientes ; dans les situations non carcinologiques, l'annexe controlatérale est généralement préservée afin de maintenir la fertilité. Également, en dehors de tout cancer, un diagnostic de STIC peut avoir des conséquences psychologiques et médicales peut-être inadéquates : certains auteurs sont allés jusqu'à recommander une chimiothérapie adjuvante en cas de STIC isolé...

Lors d'une chirurgie d'intervalle ou de clôture, la fréquence des lésions de STIC observées dans les trompes semble être diminuée par rapport à celle observée lors d'une chimiothérapie première. Ceci indique néanmoins que des lésions de STIC peuvent être chimio-résistantes, potentiellement à l'origine de récurrences locorégionales si la (les) trompe(s) sont laissée(s) en place.

CONCLUSION

La trompe, lien anatomique entre l'ovaire et l'utérus, est comme toutes les zones jonctionnelles de l'organisme une région sensible aux processus oncogénétiques. L'histogenèse tubaire des carcinomes ovariens de type II est actuellement largement acceptée et certains auteurs la proposent également pour celle des carcinomes de type I et de leurs implants non invasifs. Les critères pour le diagnostic positif anatomopathologique de ces lésions tubaires précurseurs sont parfois flous et peu reproductibles. Si l'intérêt pratique de leur reconnaissance pour la prise en charge thérapeutique des patientes est limité, leur recherche est importante d'un point de vue scientifique pour le développement de nos connaissances des mécanismes de la carcinogenèse tubo-ovarienne.

Bibliographie

- [1] Kurman RJ, Shih IEM. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer - Shifting the paradigm. *Hum Pathol* 2011;42:918-31.
- [2] Watkin E, Devouassoux-Shisheboran M. Fallopian tube: the dark face of pelvic carcinogenesis. *Ann Pathol* 2011;31:345-52.
- [3] Kurman RJ, Shih IEM. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol* 2010;34:433-43.
- [4] Gurung A, Hung T, Morin J, Gilks CB. Molecular abnormalities in ovarian carcinoma: clinical, morphological and therapeutic correlates. *Histopathology* 2013;62:59-70.
- [5] Medeiros F, Muto MG, Lee Y, Elvin JA, Callahan MJ, Feltmate C, Garber JE, Cramer DW, Crum CP. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol* 2006;30:230-6.
- [6] Rabban JT, Garg K, Crawford B, Chen LM, Zaloudek CJ. Early detection of high-grade tubal serous carcinoma in women at low risk for hereditary breast and ovarian cancer syndrome by systematic examination of fallopian tubes incidentally removed during benign surgery. *Am J Surg Pathol* 2014;38:729-42.
- [7] Vang R, Shih IEM, Kurman RJ. Fallopian tube precursors of ovarian low- and high-grade serous neoplasms. *Histopathology* 2013;62:44-58.
- [8] Li HX, Lu ZH, Shen K, Cheng WJ, Malpica A, Zhang J, Wei JJ, Zhang ZH, Liu J. Advances in serous tubal intraepithelial carcinoma: correlation with high grade serous carcinoma and ovarian carcinogenesis. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(3):848-57.
- [9] Kuhn E, Kurman RJ, Soslow RA, Han G, Sehdev AS, Morin PJ, Wang TL, Shih IEM. The diagnostic and biological implications of laminin expression in serous tubal intraepithelial carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2012;36:1826-34.
- [10] Wei JJ, Wu J, Luan C, Yeldandi A, Lee P, Keh P, Liu J. HMGA2: a potential biomarker complement to P53 for detection of early-stage high-grade papillary serous carcinoma in fallopian tubes. *Am J Surg Pathol* 2010;34:18-26.