



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Revue de la littérature

L'endométriose est-elle une lésion pré-cancéreuse ? Perspectives et implications cliniques^{☆,☆☆}



Is endometriosis a precancerous lesion? Perspectives and clinical implications

G. Chene^{a,b,*}, J. Caloone^a, S. Moret^a, K. Le Bail-Carval^a, P. Chabert^a,
E. Beauvils^a, G. Mellier^a, G. Lamblin^a

^a Département de Gynécologie, Hôpital Femme Mère Enfants, HCL, CHU Lyon Est, 59, boulevard Pinel, 69677 Bron, France

^b Université Claude Bernard Lyon 1, EMR 3738, 69000 Lyon, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 8 août 2015

Accepté le 21 décembre 2015

Disponible sur Internet le 3 février 2016

Mots clés :

Endométriose

Cancer ovarien à cellules claires

Cancer ovarien endométrioïde

ARID1A

Trompe de Fallope

Keywords:

Endometriosis

Endometrioid ovarian carcinoma

Clear cell ovarian carcinoma

ARID1A

Fallopian tube

RÉSUMÉ

Les études épidémiologiques ont objectivé une relation étroite entre endométriose ovarienne et cancer ovarien à cellules claires ou endométrioïdes (regroupés sous le terme cancer ovarien associé à l'endométriose ou *Endometriosis associated ovarian cancer* [EAOC]). La récente découverte de voies moléculaires (notamment les complexes SWI/SNF et PI3K/AKT/mTOR) reliant endométriose et EAOC pourrait déboucher sur le développement de thérapies ciblées et de biomarqueurs spécifiques : ainsi, ARID1A pourrait être un marqueur d'intérêt précoce dans la carcinogenèse de l'endométriose vers les EAOC en discriminant les endométrioses bénignes des endométrioses pré-cancéreuses. Enfin, une meilleure compréhension de la physiopathologie des EAOC et de l'implication de la trompe de Fallope conduirait à des stratégies préventives qui seront décrites dans cet article.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Epidemiological studies have shown a relationship between endometriosis and clear cell/endometrioid ovarian cancers (named "Endometriosis Associated Ovarian Cancer" or EAOC). The recent discovery of signaling pathways (especially the SWI/SNF and PI3K/AKT/mTOR pathways) that linked endometriosis and EAOC could lead to the development of specific biomarkers as ARID1A to screen benign to premalignant endometriosis and to new targeted treatment. Moreover, the better understanding of the pathogenesis of the epithelial ovarian cancer arising from the Fallopian tube could allow new early prevention strategies that will be described in this review.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

L'endométriose est définie par la présence ectopique de tissus glandulaires et stromals endométriaux en dehors de la cavité

utérine et affecte 10 % de la population féminine en âge de procréer [1]. Parmi les patientes consultant pour infertilité, la prévalence de l'endométriose serait de 20 à 50 % [2]. Les mécanismes étiopathogéniques restent débattus avec trois théories principales : le reflux tubaire permenstruel (qui explique probablement la majorité des cas d'endométriose abdomino-pelvienne), la dissémination hémotogène ou encore la transformation métaplasique. La constatation de l'association d'endométriose et de cancer ovarien depuis les premiers travaux de Sampson en 1925 [3] a logiquement posé la question de la responsabilité de l'endométriose dans la carcinogenèse ovarienne.

La prévalence du cancer de l'ovaire est estimée à 4,1 %, occupant le 5^e rang des cancers chez les femmes en Europe [4]. Le cancer

* Voir, sur le même sujet, dans le même numéro, l'éditorial intitulé : Endométriose et cancer de l'ovaire : une vieille histoire... (G. Chêne). *Gynecol Obstet Fert* 2016. DOI : 10.1016/j.gyobfe.2016.01.004.

** Ce sujet a fait l'objet d'une communication orale lors des Dixièmes Journées Daniel Dargent (Lyon, 13–14 novembre 2014) et lors des Journées Jean Cohen (Paris, 6–7 novembre 2015).

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : chenegautier@yahoo.fr (G. Chene).

ovarien de type épithélial est la forme histologique la plus fréquente. Quatre sous-types épithéliaux sont distingués : les formes séreuses, mucineuses, endométrioïdes et à cellules claires. L'origine ovarienne du cancer de l'ovaire a longtemps (et logiquement) était retenue jusqu'à ce que de nouvelles théories s'appuyant sur des preuves histopathologiques et moléculaires mettent en lumière la trompe de Fallope [5]. Une séquence carcinogénique tubaire a ainsi été démontrée comme pouvant être à l'origine du cancer séreux de haut grade. La trompe de Fallope pourrait aussi être impliquée dans deux types de cancer liés à l'endométriose (cancers endométrioïdes et à cellules claires, regroupés sous l'acronyme EAO [Endometriosis associated ovarian cancer]) en relation avec le reflux menstruel [5]. Des travaux moléculaires récents ont mis en évidence de véritables signatures génomiques reliant l'endométriose aux EAO avec, en particulier, la présence d'une mutation spécifique au niveau du gène *ARID1A* [6,7].

La méthodologie de ce travail a reposé sur une revue exhaustive de la littérature (PubMed, Medline, Cochrane library, Cochrane database of systematic reviews, Embase). Les mots clés utilisés étaient : *ovarian clear cell carcinoma* ; *ovarian endometrioid carcinoma* ; *endometriosis* ; *ARID1A* ; *molecular pathway*.

L'objectif de ce travail est de rappeler les principaux arguments épidémiologiques et de présenter les récents résultats moléculaires qui relient l'endométriose et les EAO afin d'en déduire les implications cliniques potentielles.

2. Éléments de preuve épidémiologique

L'endométriose dite bénigne présente bien souvent des caractéristiques néoplasiques dans son développement, que ce soit dans sa croissance, son potentiel d'infiltration, son extension parfois à distance d'allure métastatique et sa très fréquente récurrence malgré des traitements chirurgicaux et/ou hormonaux récurrents. En reprenant 29 études de cohorte sur la relation endométriose–EAO (registres régionaux ou nationaux), Van Gorp et al. [8] retrouvaient une prévalence de l'endométriose de 19 % (5–43 %) dans les cancers endométrioïdes et de 36 % (11–70 %) dans les cancers à cellules claires alors qu'elle était respectivement de 4,5 % et de 1,4 % dans les séreux de haut grade et dans les mucineux. Le fait que l'association endométriose et cancer à cellules claires ou endométrioïde ne dépasse pas 1/3 des cas peut paraître surprenant. En fait, les voies de carcinogenèses des cancers à cellules claires et endométrioïdes sont soit liées à l'endométriose, soit liées à la séquence cystadénomes/adénofibromes, puis tumeurs borderlines, soit à l'association endométriose et adénofibrome [9].

Le risque relatif de développer un cancer de l'ovaire chez des patientes ayant des lésions endométriosiques a été récemment évalué dans une méta-analyse (regroupant 7911 cancers de l'ovaire et 13 226 témoins issus de 13 études) [10]. Les résultats mettent clairement en évidence un risque significatif de développer un cancer de l'ovaire à cellules claires ou endométrioïdes (respectivement, OR 3,05 ; IC95 % : 2,43–3,84 et OR 2,04 ; IC95 % : 1,67–2,48) contrairement aux séreux de haut grade et aux mucineux (cf. **Tableau 1**). De façon surprenante, il y aurait également un risque statistiquement significatif pour les cancers séreux de bas grade (OR 2,11 ; IC95 % : 1,39–3,20). Les auteurs ont fait l'hypothèse que les cancers séreux de bas grade proviendraient d'une origine tubaire par endosalpingiose avec des mécanismes physiopathologiques communs à ceux de l'endométriose [10]. Les résultats doivent certainement être pondérés du fait d'un biais de sélection s'agissant d'études cas-témoins avec un diagnostic rétrospectif d'endométriose de plus sur des symptômes auto-rapportés par la patiente.

La transformation maligne de l'endométriose concernerait seulement 0,7 à 1,6 % des cas, d'autant plus que l'endométriose évolue depuis longtemps. Il semble que le seuil soit d'au moins dix

Tableau 1

Association entre endométriose et types histologiques de cancer de l'ovaire.

Types histologiques	OR (IC95 %)	p
<i>Tumeurs invasives</i>	1,46 (1,31–1,63)	< 0,0001
Cellules claires	3,05 (2,43–3,84)	< 0,0001
Endométrioïdes	2,04 (1,67–2,48)	< 0,0001
Mucineux	1,02 (0,69–1,50)	0,93
Séreux de haut grade	1,13 (0,97–1,32)	0,13
Séreux de bas grade	2,11 (1,39–3,20)	< 0,0001
<i>Tumeurs borderlines</i>	1,12 (0,93–1,35)	0,24

D'après Pearce et al. [9].

années d'évolution avec un SIR = 4,2 (IC95 % : 2–7,7) d'après le registre suédois de 20 686 patientes souffrant d'endométriose [11].

3. Arguments histopathologiques et moléculaires : pathogénie de la transformation de l'endométriose en EAO

Les menstruations rétrogrades aboutissent à une accumulation de facteurs pro-oxydants (oxyhémoglobine, méthémoglobine, fer et hème) liés à l'hémolyse dans la cavité péritonéale. Ces facteurs pro-inflammatoires sont responsables du stress oxydatif conduisant à différents dommages cellulaires. Leur persistance causerait des lésions mésothéliales péritonéales associées à une sécrétion de cytokines inflammatoires et de facteurs d'adhésion des cellules endométriales, prélude au développement de l'endométriose. Si ce microenvironnement inflammatoire n'est pas suffisamment contrebalancé par la synthèse de facteurs anti-oxydants par les macrophages et les cellules endométriosiques, l'instabilité génomique n'est plus contrôlée et pourrait aboutir à la carcinogenèse [12,13].

Le cancer ovarien associé à l'endométriose est défini par les trois critères de Sampson [3] :

- présence d'endométriose au sein du cancer ovarien ;
- la recherche d'une tumeur primitive extra-ovarienne est négative ;
- le type histologique est compatible avec une origine endométriale.

Scott [14] a rajouté un quatrième critère : la mise en évidence d'une continuité entre l'épithélium bénin et malin. Enfin, l'apport du marqueur immunohistochimique CD10 (marqueur du stroma endométrial) peut aider au diagnostic d'endométriose avec une sensibilité de 88 % [15].

À l'instar des autres types de cancer, quelle est la lésion précancéreuse prélude aux EAO ?

Des lésions d'endométriose atypique [16] ont ainsi pu être mises en évidence au sein des EAO. Ces lésions reposent sur les critères histologiques suivants : présence d'hyperplasie ou d'atypies cytologiques, cytoplasme hyperéosinophile, augmentation du ratio nucléo-cytoplasmique, noyau hyperchromatique avec un pleiomorphisme modéré à important, prolifération cellulaire et stratification épithéliale [5]. L'endométriose atypique est retrouvée dans 61 à 100 % des EAO mais aussi dans 1 à 2 % des endométrioses d'allure bénigne sans cancer associé (ce point d'importance sera discuté dans la section implications cliniques) [17,18]. Cette lésion est encore mal connue et son diagnostic difficile. Ainsi, la séquence carcinogénique à point de départ endométriosique serait la suivante : endométriose d'allure bénigne puis, sous l'effet du stress oxydatif et de l'inflammation chronique évolution vers l'endométriose atypique et enfin apparition des cancers de type EAO (**Fig. 1**). Cette transition chronologique justifie certainement le suivi à long terme des patientes présentant une endométriose atypique. Une deuxième séquence possible serait le passage d'emblée de l'endométriose d'allure bénigne vers les EAO [5]. Quelle que soit la séquence

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3949043>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3949043>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)