

Item 297 (ex item 147) – Tumeurs du col utérin

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Prérequis.....	3
2. Cancer du col de l'utérus.....	3
2.1. Fréquence, épidémiologie.....	3
2.2. Types histologiques.....	3
2.3. Cancérogenèse, lésions précancéreuses.....	4
2.4. Évolution des lésions – Histoire naturelle.....	4
2.5. Terminologies.....	4
2.6. Lésions précancéreuses du col : dépistage, diagnostic, principes de traitement.....	6
2.7. Lésions cancéreuses du col : dépistage, diagnostic, principes de traitement.....	9

Objectifs ENC

- Connaître les principaux types histologiques des tumeurs et les principales lésions tissulaires précancéreuses.
- Connaître la place et l'apport de l'anatomie pathologique pour le dépistage, le diagnostic et les moyens thérapeutiques.

1. Prérequis

Le col utérin comporte deux parties anatomiques : l'exocol et l'endocol.

L'exocol est la portion du col visible (en colposcopie) à la partie haute du vagin.

Il est revêtu d'un épithélium malpighien (épithélium pavimenteux stratifié) non kératinisé (figure 1).

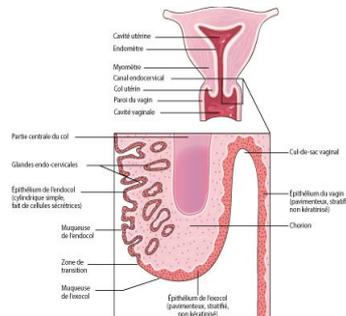
L'endocol relie l'orifice externe à l'isthme utérin et est revêtu d'un épithélium glandulaire simple mucosécrétant.

La zone de jonction est la zone de transition entre l'épithélium malpighien exocervical et l'épithélium glandulaire endocervical. Cette transition est abrupte. La situation anatomique (topographique) de la zone de jonction entre les deux types d'épithélium peut varier (figure 2).

Figure 1 : Histologie : épithélium exocervical (malpighien non kératinisant normal)



Figure 2 : Anatomie et histologie du col de l'utérus



2. Cancer du col de l'utérus

2.1. Fréquence, épidémiologie

Le cancer du col de l'utérus a le septième rang en fréquence en France (incidence d'environ 3 300 cas par an, avec un pic d'incidence vers 50 ans).

L'incidence en France est en baisse grâce au dépistage et au traitement des lésions précancéreuses.

2.2. Types histologiques

Les cancers du col sont :

- le plus souvent des carcinomes épidermoïdes (85 %) ;
- plus rarement des adénocarcinomes (environ 10 %).

2.3. Cancérogénèse, lésions précancéreuses

Les lésions précancéreuses et cancéreuses du col sont liées dans la majorité des cas à la persistance d'une infection par un papillomavirus humain (HPV) potentiellement oncogène ou dit « à haut risque » (surtout HPV 16 ou 18).

L'infection à HPV est une maladie sexuellement transmissible très fréquente, le plus souvent transitoire. C'est la persistance d'une infection à HPV « à haut risque » qui est associée à un risque de développer une lésion de néoplasie intra-épithéliale (CIN, *cervical intraepithelial neoplasia*). On utilisait anciennement le terme de dysplasie de l'épithélium malpighien.

L'infection et la persistance virale se font préférentiellement au niveau de la zone de jonction. En cas de néoplasie intra-épithéliale, les lésions les plus sévères sont au niveau de la jonction.

Pour le dépistage, le diagnostic et le traitement des lésions de néoplasie intra-épithéliale, la jonction doit être vue et prélevée +++.

2.4. Évolution des lésions – Histoire naturelle

Il existe trois grades de gravité croissante de CIN en fonction de l'importance des anomalies cytologiques et histologiques (CIN 1/CIN 2/CIN 3).

L'évolution des lésions de CIN peut se faire vers l'aggravation et l'apparition d'un cancer (carcinome épidermoïde). Cette évolution des lésions est lente (dix ans) et n'est pas inéluctable (tableau 1).

Tableau 1 : Évolution des lésions de CIN

	Régression	Persistance	Évolution vers CIN supérieure	Risque cancer infiltrant
CIN 1	60 %	30 %	10 %	1 %
CIN 2	40 %	30 %	20 %	5 %
CIN 3	30 %	> 60 %		> 12 %

2.5. Terminologies

Koilocytes : cellules dont l'aspect est évocateur d'une infection à HPV. Elles peuvent se voir principalement sur frottis et sur biopsies (figures 3 et 4).

Néoplasie intra-épithéliale cervicale (CIN) : altérations morphologiques témoignant de l'existence d'un processus néoplasique à un stade précoce, non invasif (au niveau du col de l'utérus) (figure 5).

Dysplasie épithéliale : ancienne dénomination, synonyme de néoplasie intra-épithéliale.

Carcinome micro-invasif (au niveau du col) : dépassement de la membrane basale avec infiltration du chorion sous-jacent. Le foyer infiltrant ne dépasse pas 5 mm en profondeur et 7 mm en largeur (figure 6).

Carcinome invasif (au niveau du col) : dépassement de la membrane basale avec infiltration du chorion sous-jacent. Le foyer infiltrant dépasse 5 mm en profondeur ou 7 mm en largeur.

Figure 3 : Frottis cervico-utérin (cytologie) : aspect évocateur d'une infection à HPV avec présence de koïlocytes (cellule normale [flèche], koïlocyte [double flèche] avec clarification périnucléaire du cytoplasme)

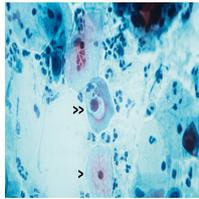


Figure 4 : Biopsie (histologie) : aspect évocateur d'une infection à HPV avec présence de koïlocytes (clarification périnucléaire du cytoplasme et parfois binucléation [double flèche])

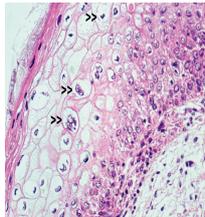


Figure 5 : Histologie : épithélium exocervical avec néoplasie intra-épithéliale de grade 3 (CIN 3) : anomalies architecturales et cytologiques dépassant les 2/3 de la hauteur de l'épithélium, respect de la membrane basale (flèche : mitose)

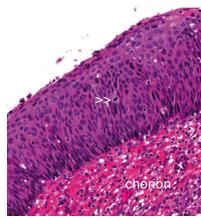


Figure 6 : Histologie, foyer de carcinome micro-invasif (flèches), * = surface de l'exocol, le trait représente l'échelle (1 mm). La zone infiltrante mesure donc moins de 5 mm de profondeur et moins de 7 mm de largeur



Les terminologies utilisées pour les résultats de frottis ou biopsies ne sont pas les mêmes.

1. Terminologie pour les frottis cervico-utérins (cytologie)

On utilise les terminologies du système de Bethesda (2001) :

- LSIL (*low grade squamous intraepithelial lesion*), lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade.
- HSIL (*high grade squamous intraepithelial lesion*), lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade.
- ASC-US (*atypical squamous cells of unknown significance*), atypies de cellules malpighiennes de signification indéterminée.
- ASC-H (*atypical squamous cells cannot exclude HSIL*), atypies de cellules malpighiennes ne permettant pas d'exclure une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade.

2. Terminologie utilisée pour biopsies du col ou pièces opératoires (conisation/hystérectomie totale) : histologie

On utilise les terminologies de CIN :

- CIN 1 : néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 1 (bas grade), anciennement dysplasie légère ;
- CIN 2 : néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 2 (haut grade), anciennement dysplasie modérée ;
- CIN 3 : néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 3 (haut grade), anciennement dysplasie sévère ou carcinome in situ.

3. Critères morphologiques des néoplasies intra-épithéliales (classification OMS 2004)

- CIN 1 : anomalies architecturales et cytologiques du tiers inférieur de l'épithélium, respect de la membrane basale.
- CIN 2 : anomalies architecturales et cytologiques entre 1/3 et 2/3 de la hauteur de l'épithélium, respect de la membrane basale.
- CIN 3 : anomalies architecturales et cytologiques dépassant les 2/3 de la hauteur de l'épithélium, respect de la membrane basale (cf. figure 5).

4. Correspondance cytologie/histologie

Il n'y a pas de correspondance stricte entre la cytologie et l'histologie.

L'histologie est plus fiable +++.

La cytologie est un dépistage ou « screening », on recherche des cellules de morphologie particulières.

- ASC-US : peut correspondre à des lésions non néoplasiques (80 %), à du CIN 1 (10–15 %), voire à du CIN 2 ou 3 (haut grade) (5 %).
- ASC-H : correspond dans 40 % des cas à des lésions CIN 2 ou 3 (haut grade).

2.6. Lésions précancéreuses du col : dépistage, diagnostic, principes de traitement

Le **dépistage** des néoplasies intra-épithéliales cervicales ou du cancer se fait par cytologie (frottis).

Le **diagnostic** des CIN ou de cancer se fait par histologie (biopsies/conisation diagnostique).

1. Dépistage par cytologie (frottis conventionnel/frottis en milieu liquide)

En France, un dépistage national est fait par frottis cervico-utérin (FCU).

Les recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS) sont : la réalisation d'un frottis cervico-utérin tous les trois ans après deux FCU normaux à un an d'intervalle, chez les femmes de 25 à 65 ans. En pratique, le dépistage est débuté au début de l'activité sexuelle.

Il existe deux types de FCU :

- le frottis conventionnel (ou selon Papanicolaou) : on utilise une spatule ou une brosse qui permet de prélever à la fois l'exocol et l'endocol. Le matériel prélevé est étalé sur une lame de façon uniforme. La fixation doit être réalisée immédiatement (vaporisation d'un fixateur directement sur la lame) ;
- le frottis en milieu liquide (appelé aussi frottis monocouche) : le prélèvement est fait avec un outil adapté (brosse) qui permet de prélever à la fois l'exocol et l'endocol. Le matériel prélevé est mis en suspension dans le flacon qui contient le liquide de conservation. Cette technique permet de faire une recherche d'HPV de haut risque sur le prélèvement si besoin.

La lecture des FCU s'effectue par les anatomopathologistes. Les résultats doivent être exprimés avec la

classification Bethesda 2001.

Système de Bethesda 2001

- Type de frottis : étalement ou en phase liquide monocouche.
- Préciser si l'examen est automatisé et si la recherche des HPV a été réalisée.

Qualité du prélèvement

- Satisfaisant pour l'évaluation (deux types cellulaires...).
- Non satisfaisant pour l'évaluation (hémorragique, mal étalé...).

Interprétation/résultat Absence de lésions malpighiennes intra-épithéliales ou de signes de malignité :

- frottis normal ;
- frottis inflammatoire ;
- présence éventuelle d'agents pathogènes type *Trichomonas*, *Candida*, HSV possible.

Anomalie des cellules malpighiennes :

- ASC (atypies des cellules malpighiennes) :
 - ASC-US (*atypical squamous cells of unknown significance*),
 - ASC-H (*atypical squamous cells cannot exclude HSIL*) ;
- LSIL (lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade) ;
- HSIL (lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade) ;
- présence d'éléments faisant suspecter un processus invasif/carcinome épidermoïde.

Anomalie des cellules glandulaires :

- atypies des cellules glandulaires (AGC) endocervicales, endométriales ou sans autre précision ;
- atypies des cellules glandulaires en faveur d'une néoplasie endocervicale ou sans autre précision ;
- adénocarcinome endocervical in situ (AIS) ;
- adénocarcinome ;
- autres : cellules endométriales chez une femme âgée de 40 ans ou plus.

2. Diagnostic et principes de traitement des lésions précancéreuses du col utérin

→ **Diagnostic**

En cas de frottis anormal, les différentes options diagnostiques seules ou associées sont les suivantes :

- un contrôle par FCU ;
- les techniques de détection des HPV oncogènes : la PCR et la capture d'hybrides sont les deux techniques les plus utilisées ;
- une colposcopie avec biopsies et examen anatomopathologique des biopsies.

La colposcopie a pour but de repérer des anomalies au niveau de la muqueuse du col utérin et d'en préciser la topographie.

Il y a trois temps à la colposcopie :

- un temps d'examen sans préparation ;
- un temps d'examen après application d'acide acétique (les zones malpighiennes anormales deviennent blanches) ;
- et un temps après application de lugol (les zones malpighiennes anormales ne sont pas colorées en brun par le lugol et sont donc dites iodo-négatives).

La colposcopie est considérée comme satisfaisante si la jonction est vue, et non satisfaisante quand elle n'est pas vue +++.

Les biopsies sont dirigées sur les zones blanches ou iodo-négatives et sur la jonction, avec demande d'examen anatomopathologique pour diagnostic.

→ **Options thérapeutiques**

Les options thérapeutiques des lésions précancéreuses peuvent être :

- une destruction locale en utilisant la vaporisation laser (pour les lésions de CIN 1 ou les signes d'infestation virale à HPV sans dysplasie) ;
- la conisation (figure 7) : résection du col de l'utérus avec examen anatomopathologique de la pièce. La hauteur de la conisation sera guidée par l'examen colposcopique (situation de la zone de jonction) et la présence ou non d'anomalies glandulaires. Chez la jeune femme nullipare, la hauteur de la résection cervicale doit être la plus réduite possible, mais avec des limites saines.

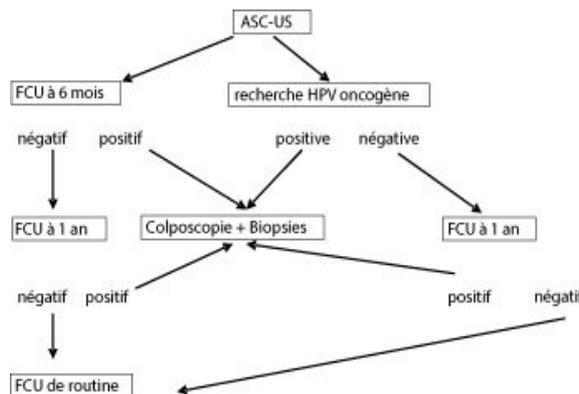
Figure 7 : Aspect macroscopique d'une pièce de conisation, orientée par un fil (flèche). * = endocol



Conduite diagnostique en cas de frottis avec atypie des cellules malpighiennes de signification non déterminée (ASC-US) (figure 8)

Un frottis positif signifie la présence d'anomalies malpighiennes dans la classification de Bethesda (au moins ASC-US).

Figure 8 : Conduite diagnostique en cas de frottis avec ASC-US



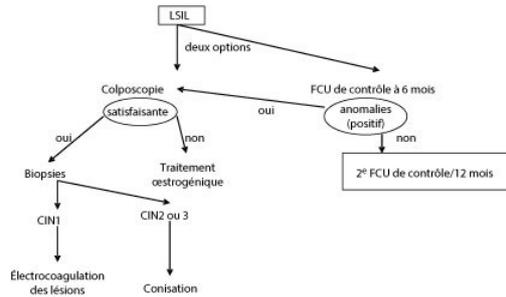
Conduite diagnostique en cas de frottis avec atypie des cellules malpighiennes ne permettant pas d'éliminer une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (ASC-H) (figure 9)

Figure 9 : Conduite diagnostique en cas de frottis avec ASC-H



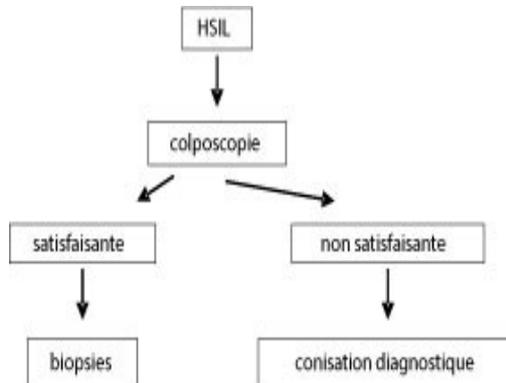
Conduite diagnostique en cas de frottis avec lésion malpighienne intra-épithéliale de bas grade (LSIL) (figure 10)

Figure 10 : Conduite diagnostique en cas de frottis avec LSIL



Conduite diagnostique en cas de frottis avec lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (HSIL) (figure 11)

Figure 11 : Conduite diagnostique en cas de frottis avec HSIL



Conduite diagnostique en cas de frottis avec anomalies des cellules glandulaires

Le système de Bethesda 2001 distingue parmi les anomalies des cellules glandulaires :

- les atypies des cellules glandulaires (endocervicales, endométriales ou sans autre précision) ;
- les atypies des cellules glandulaires ou endocervicales évoquant une néoplasie ;
- l'adénocarcinome endocervical in situ (AIS) ;
- les adénocarcinomes : endocervical, endométrial, extra-utérin ou d'origine non précisée.

Quelles que soient les anomalies des cellules glandulaires, une colposcopie avec biopsie dirigée et/ou curetage de l'endocol est recommandée. Si de plus les anomalies des cellules glandulaires sont de type endométrial, un contrôle histologique de l'endomètre est recommandé.

2.7. Lésions cancéreuses du col : dépistage, diagnostic, principes de traitement

Il y a deux cas de figure, il s'agit soit :

- d'un cancer asymptomatique découvert par dépistage (frottis anormal/diagnostic sur biopsies ou sur pièce de conisation) ;
- d'un cancer symptomatique. Le frottis n'a plus d'intérêt à ce stade +++.

Le diagnostic repose alors sur les biopsies du col avec examen anatomopathologique.

1. Examen anatomopathologique d'une pièce de conisation

Le compte-rendu anatomopathologique devra comprendre les items suivants :

- type histologique des lésions : néoplasie intra-épithéliale (grade : CIN 1/CIN 2/CIN 3-CIS), carcinome épidermoïde, adénocarcinome ;
- taille de la tumeur en surface du revêtement épithélial (en mm) ;
- extension tumorale en profondeur dans la paroi cervicale (non invasif/micro-invasif = invasion < 5 mm en profondeur et < 7 mm en largeur/invasif) ;
- emboles carcinomateux (non vus/présents) ;
- limites chirurgicales endo/exocervicales : saines oui/non. Si oui, donner la marge (distance minimale entre lésion et limite de résection). Si non, préciser quel type de lésion est sur la limite (CIN, carcinome...).

Devant la découverte d'un foyer de micro-infiltration, en fonction de l'âge et du désir de grossesse de la patiente, soit une trachélectomie (exérèse du col utérin, des paramètres et conservation de l'utérus), soit une hystérectomie totale (avec ou sans conservation des annexes) sera réalisée.

2. Examen anatomopathologique d'une pièce de colpohystérectomie élargie avec curage ganglionnaire bilatéral

Le compte-rendu anatomopathologique devra comporter les éléments suivants (données minimales de l'INCa, 2011) :

- localisation de la tumeur : exocol/jonction/endocol/autre ;
- type histologique de la tumeur (selon la classification OMS en vigueur) : carcinome épidermoïde/adénocarcinome (préciser le sous-type)/carcinome indifférencié/à petites cellules/autres ;
- grade histopronostique ;
- extension tumorale : état des limites chirurgicales de résection (saines/envahies). Si saines : marge minimale (en mm) ;
- autres facteurs pronostiques et prédictifs : emboles vasculaires (non/oui) ;
- critères permettant de déterminer le pT/pN et le stade FIGO (mentionner l'année de la classification utilisée) :
 - micro-infiltrant : invasion en profondeur (en mm)/invasion horizontale (en mm),
 - infiltrant : taille (plus grand diamètre)/invasion en profondeur (en mm),
 - extension extracervicale : vagin (2/3 sup.)/vagin (1/3 inf.)/paramètres/paroi pelvienne/vessie (muqueuse)/rectum (muqueuse)/uretère,
 - ganglions régionaux : nombre de ganglions envahis/nombre de ganglions examinés. Si envahi(s), capsule ganglionnaire : saine/dépassée,
 - ganglions non régionaux : préciser localisation, nombre de ganglions envahis/nombre de ganglions examinés pour chaque localisation. Si envahi(s), capsule ganglionnaire : saine/dépassée.

Classification FIGO (2009)

Stade I

Le carcinome de stade I est strictement limité au col utérin.

- Stade IA : cancer invasif identifié par examen microscopique uniquement. L'invasion mesurée ne dépasse pas 5 mm en profondeur et 7 mm en largeur :
 - stade IA1 : l'invasion mesurée ne dépasse pas 3 mm en profondeur et 7 mm en largeur ;
 - stade IA2 : l'invasion mesurée est comprise entre 3 et 5 mm en profondeur, et ne dépasse pas 7 mm en largeur.
- Stade IB : soit les lésions sont cliniques (visibles) mais limitées au col, soit elles sont infracliniques mais plus importantes que dans le stade IA2. Toute lésion visible est classée cancer de stade IB :
 - stade IB1 : lésions ne dépassant pas 4 cm de plus grand axe ;
 - stade IB2 : lésions de taille supérieure à 4 cm de plus grand axe.

Stade II

Le carcinome de stade

Il s'étend au-delà de l'utérus, mais sans atteindre les parois pelviennes, ni le tiers inférieur du vagin.

- Stade IIA : pas d'atteinte des paramètres :
 - stade IIA1 : lésion clinique de taille ne dépassant pas 4 cm ;
 - stade IIA2 : lésion clinique de taille supérieure à 4 cm.
- Stade IIB : invasion des paramètres.

Stade III

Tumeur touchant le tiers inférieur du vagin (IIIA), ou étendue à la paroi pelvienne, ou provoquant une hydronéphrose ou un rein muet (IIIB).

Une tumeur avec des métastases ganglionnaires régionales est classée IIIB par exemple.

Stade IV

Tumeur étendue au-delà du petit bassin ou envahissant la muqueuse de la vessie et/ou du rectum. Une tumeur avec des métastases ganglionnaires à distance ou des métastases viscérales est classée stade IV.

Points essentiels

- Le dépistage des néoplasies intra-épithéliales cervicales (CIN) ou du cancer se fait par cytologie (frottis).
- Le diagnostic des lésions de CIN ou de cancer se fait par histologie.
- Classification et terminologie de Bethesda pour les résultats du frottis.
- Classification et terminologie pour les biopsies.
- Définition d'un frottis satisfaisant et d'une colposcopie satisfaisante.
- Algorithmes de prise en charge des lésions du col en fonction du résultat du frottis de dépistage.
- Définition d'un cancer du col micro-invasif.
- Items anatomopathologiques devant être présents sur un compte-rendu de colpohystérectomie pour cancer du col.