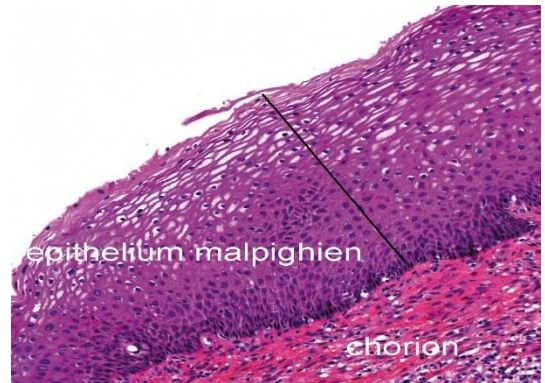


Pathologies du col utérin

Rappel

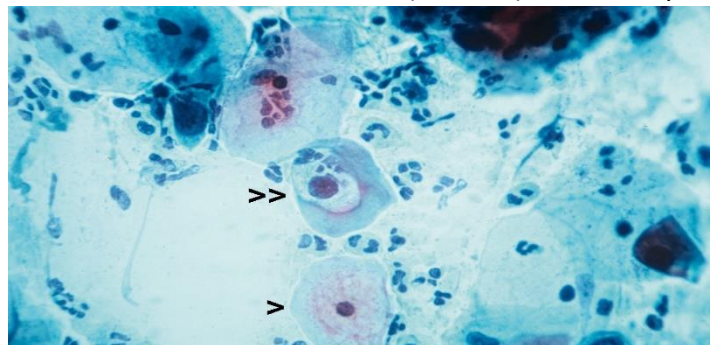
- Le col utérin comporte deux parties anatomiques : l'exocol et l'endocol
- L'exocol est la portion du col visible (en colposcopie) à la partie haute du vagin. Il est revêtu d'un épithélium malpighien (épithélium pavimenteux stratifié) non-kératinisé
- L'endocol relie l'orifice externe à l'isthme utérin et est revêtu d'un épithélium glandulaire simple muco-sécrétant.
- 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'épithéliums peut varier



Histologie : épithélium exocervical (malpighien non kératinisant normal)

Cancérogenèse / 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 +++
- **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
- **Terminologies :**
 - **Koïlocytes** : cellules dont l'aspect est évocateur d'une infection à HPV. Elles peuvent se voir principalement sur frottis et sur biopsies
 - **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)



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

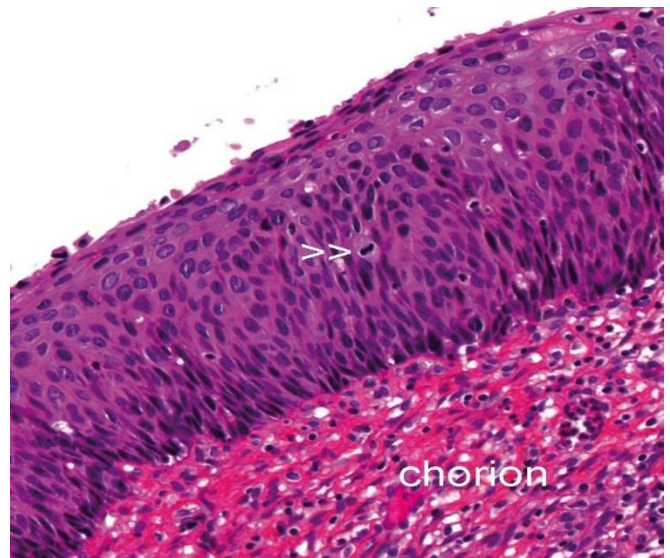
- **Dysplasie épithéliale** : ancienne dénomination, synonyme de néoplasie intra-épithéliale.
- **Carcinome micro-invasif** (au niveau du col) : dépassement de la membrane basale avec infiltration du chorion sous-jacent. Le foyer infiltrant ne dépasse pas 5 mm en profondeur et 7 mm en largeur
- **Carcinome 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
- **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

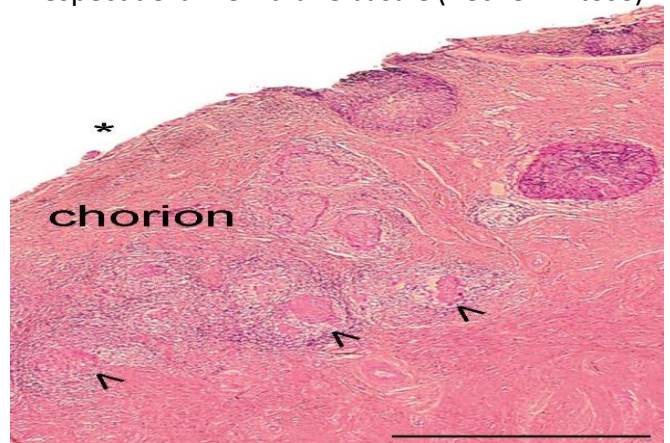
- **Terminologie utilisée pour biopsies du col ou pièces opératoires** (conisation, hystérectomie totale : histologie) : on utilise les terminologies de CIN :
 - **CIN 1** : néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 1 (bas grade), anciennement dysplasie légère
 - **CIN 2** : néoplasie intra-épithéliale 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*.

- **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



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)



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

- **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)
- **Dépistage des lésions précancéreuses du col** : 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).
 - **Dépistage par cytologie** : 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 :
 - **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)
 - **Frottis en milieu liquide** (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
 - **Lecture des FCU** : s'effectue par les anatomopathologistes. Les résultats doivent être exprimés avec la classification 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, ASC-H, LSIL, HSIL, 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

Cancer du col de l'utérus

- **Fréquence / Epidémiologie** : 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

- **Anatomopathologie du cancer du col utérin :**

- **Macroscopie :** le col peut être d'aspect normal dans les formes pré-invasives.

- **Formes bourgeonnantes :** dites aussi exophytiques ou en choux fleurs, de tailles variables, petits bourgeons irréguliers sur l'exocol ou formes prenant tout le col, réalisant un aspect de « gros col » tumoral
- **Formes ulcéreuses :** irrégulières, térébrantes, à fond nécrosé, avec souvent un aspect de cratère détruisant le col.
- **Formes infiltrantes :** quand elles sont très infiltrantes, elles s'étendent vers l'endocol et l'isthme, réalisant des formes appelées « col en barillet ».
- **Formes mixtes :** ce sont des formes où existe une intrication de 2 ou 3 composantes

- **Microscopie :**

- **Carcinome épidermoïde (ou malpighien) :** il correspond au type histologique le plus fréquent (80% à 90% des cancers invasifs du col). Par définition, on parle de cancer invasif lorsque la tumeur envahit la membrane basale et pénètre dans le chorion ou le stroma sous-jacent qui est normalement intact dans les lésions intra-épithéliales, le caractère invasif ne peut être affirmé que sur un document histologique :

- ✓ **Carcinome micro-invasif :** lorsque l'invasion ne dépasse pas 5 mm en profondeur et 7 mm en largeur, on parle de carcinome malpighien ou épidermoïde micro-invasif, lésion dont le traitement et le pronostic sont différents du cancer invasif.
- ✓ **Carcinome invasif :** l'invasion du stroma dépasse 5 mm en profondeur. Sur le plan cytologique, des phénomènes inflammatoires et nécrotiques à la surface de la tumeur rendent souvent difficile la lecture des frottis. Il n'est pas rare que des cancers invasifs donnent des frottis sans cellules néoplasiques ou portants des rares cellules néoplasiques sur un fond inflammatoire. Un nombre de cancers non-négligeable échappe ainsi à la cytologie
- ✓ Sur le plan histologique, la classification de l'OMS distingue trois formes : le carcinome malpighien différencié kératinisant, le carcinome malpighien non-kératinisant à grandes cellules et le carcinome malpighien non-kératinisant à petites cellules

- **Adénocarcinome :**

- ✓ L'adénocarcinome à cellules claires du col de l'utérus est une entité anatomoclinique très rare. Il s'agit d'un cancer de très mauvais pronostic
- ✓ On observe actuellement une augmentation de la proportion des adénocarcinomes dans le cancer du col utérin, son incidence est difficile à apprécier dans la mesure où elle est estimée de 10 à 20% des cancers invasifs du col de l'utérus, alors qu'il y a une vingtaine d'années, ils ne représentent que 5% environ
- ✓ Pour certains, cette augmentation peut s'expliquer d'une part par une meilleure reconnaissance de cette entité par les pathologistes, d'autre part par l'infection à HPV18, et peut être par l'utilisation prolongée d'une contraception orale.
- ✓ L'histoire naturelle des adénocarcinomes du col utérin est différente de celle des carcinomes épidermoïdes. En effet, l'âge de survenue des adénocarcinomes du col utérin in situ se situe entre 35 et 45 ans et il est entre 50 et 60 ans
- ✓ L'adénocarcinome classique de type endocervical représente 50% des formes histologiques, les formes intestinale et endométriode ne représentent que 30% des cas. Deux formes particulières sont également décrites : l'adénocarcinome à cellules claires mésonéphroïdes d'origine mullerienne et certains sont de type mixte associant la composante endocervicale et endométriode

- **Autres cancers du col utérin** : des tumeurs malignes primitives exceptionnelles peuvent atteindre le col, comme certains sarcomes (léiomyosarcome, rhabdomyosarcome embryonnaire...), mélanomes, lymphomes malins

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 : contrôle par FCU ; techniques de détection des HPV oncogènes (PCR et capture d'hybrides sont les deux techniques les plus utilisées) ; 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 :
 - Temps d'examen sans préparation
 - Temps d'examen après application d'acide acétique (les zones malpighiennes anormales deviennent blanches)
 - 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** : peuvent être :
 - **Destruction locale** : en utilisant la vaporisation laser (pour les lésions de CIN 1 ou les signes d'infestation virale à HPV sans dysplasie)
 - **Conisation** : 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

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
- **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, *in situ*), 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- et exo-cervicales** : 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

- **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 histo-pronostique**
 - **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 extra-cervicale** : vagin (2/3 supérieur), vagin (1/3 inférieur), 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 I_A** : cancer invasif identifié par examen microscopique uniquement. L'invasion mesurée ne dépasse pas 5 mm en profondeur et 7 mm en largeur :
 - **Stade I_{A1}** : l'invasion mesurée ne dépasse pas 3 mm en profondeur et 7 mm en largeur
 - **Stade I_{A2}** : l'invasion mesurée est comprise entre 3 et 5 mm en profondeur, et ne dépasse pas 7 mm en largeur
 - **Stade I_B** : soit les lésions sont cliniques (visibles) mais limitées au col, soit elles sont infra-cliniques mais plus importantes que dans le stade I_{A2}. Toute lésion visible est classée cancer de stade I_B :
 - **Stade I_{B1}** : lésions ne dépassant pas 4 cm de plus grand axe
 - **Stade I_{B2}** : lésions de taille supérieure à 4 cm de plus grand axe
- **Stade II** : le carcinome de stade II s'étend au-delà de l'utérus, mais sans atteindre les parois pelviennes, ni le tiers inférieur du vagin.
 - **Stade II_A** : pas d'atteinte des paramètres :
 - **Stade II_{A1}** : lésion clinique de taille ne dépassant pas 4 cm
 - **Stade II_{A2}** : lésion clinique de taille supérieure à 4 cm
 - **Stade II_B** : invasion des paramètres.
- **Stade III** : tumeur touchant le tiers inférieur du vagin (III_A), ou étendue à la paroi pelvienne, ou provoquant une hydronéphrose ou un rein muet (III_B).
 - Ex : une tumeur avec des métastases ganglionnaires régionales est classée III_B
- **Stade IV** : tumeur étendue au-delà du petit bassin ou envahissant la muqueuse de la vessie et/ou du rectum
 - Ex : 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
- Définition d'un cancer du col micro-invasif
- Items anatomopathologiques devant être présents sur un compte-rendu de colpohystérectomie pour cancer du col.