

**JOURNEES D'IMAGERIE MEDICALE**

**PHYSIOLOGIE & BIOLOGIE HUMAINE**

# **CANCER DU COL DE L'UTERUS**

**Pr. N. CIRARU - VIGNERON \***

**&**

**Dr. J. FERRAND \*\***

**LUNDI 08 NOVEMBRE 1999**

**\*SERVICE DE GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE**

**\*\*SERVICE D'ANATOMIE ET DE CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES**



**HOPITAL LARIBOISIERE**

**2 RUE AMBROISE PARE**

**75475 PARIS cedex 10**

# **CANCERS DU COL DE L'UTERUS**

## **I. CANCERS DU COL DE L'UTERUS**

### **I.1. EPIDEMIOLOGIE**

#### *I.1.1.1. DANS LE MONDE*

Le carcinome épidermoïde du col est le cancer le plus courant chez la femme dans le monde à l'exception du cancer cutané. Ainsi en 1980 le cancer du col dans le monde représentait 15% de tous les cancers chez la femme (estimation de 465 000 cas dans le monde de cancer du col).

#### *I.1.1.2. EN FRANCE*

Le cancer du col de l'utérus est une des principales causes de morbidité par cancer chez la femme, ainsi 5000 à 10 000 cas nouveaux par an en France.

### **I.2. FACTEURS DE RISQUES**

Les facteurs sexuels sont apparus prépondérants très tôt.

- Premiers rapports sexuels précoces
- Mariage précoce
- Age jeune à la première grossesse
- Grossesses multiples
- Instabilité maritale ; divorce ou partenaires sexuels multiples
- Prostitution
- Bas niveau socio-économique

Ces facteurs de risques sont le plus souvent intriqués : les premiers rapports sexuels précoces, les grossesses multiples, les partenaires multiples sont plus fréquents chez les femmes de bas niveau socio-économique.

D'autres facteurs interviennent dans la carcinogenèse cervicale. On peut distinguer des facteurs généraux et locaux.

### **I.2.1. FACTEURS GENERAUX**

#### *La contraception œstro-progestative*

Pour les carcinomes malpighiens du col de l'utérus on peut affirmer avec un recul important d'environ 20 ans qu'il n'existe aucune preuve convaincante d'un lien direct entre l'usage d'une contraception orale et le risque de cancer du col. Il ne faut pas omettre qu'il est impossible d'exclure, car trop impliqués les facteurs sexuels.

*Les méthodes de contraception de type mécanique* devraient contribuer à diminuer l'incidence des carcinomes cervicaux.

#### **I.2.1.1.1. LE DIETHYLSTILBESTROL (DISTILBENE) OU DES**

Les travaux de Herbst en 1971 et de Noller en 1972 ont montré la responsabilité du diéthylstilbestrol pris pendant la grossesse dans l'apparition des adénocarcinomes à cellules claires du col et surtout du vagin chez les filles issues de ces grossesses.

Le risque qu'un adénocarcinome à cellules claires se développe chez une femme exposée, à partir de la naissance jusqu'à l'âge de 34 ans, est de 1 pour 1000.

Le DES ayant été prescrit pendant la grossesse à partir de 1947. Le risque relatif est plus élevé pour les femmes dont la mère a commencé le DES avant la 12<sup>ème</sup> semaine de grossesse.

Les femmes exposées au DES doivent bénéficier d'une surveillance cytologique et colposcopique très régulière. Le risque est jusqu'à l'âge de 30 ans ; ainsi le diagnostic de carcinome à cellules claires peut être fait jusqu'aux environs de l'an 2000.

#### **I.2.1.1.2. LE TABAC**

Le tabac est un facteur à lui seul de risque de cancer du col indépendant des autres facteurs, avec un risque relatif de 1,5, soit une augmentation de (50%).

Ce risque est fonction de la consommation de tabac :

#### **I.2.1.1.3. LES FACTEURS NUTRITIONNELS**

La consommation de boissons alcoolisées, en particulier de la bière et des alcools forts, la consommation importante de végétaux crucifères (choux, navets, brocolis...) et de graisses saturées augmenteraient les risques. Les avis sont par contre partagés pour la vitamine C.

#### **I.2.1.1.4. LES FACTEURS LIES AU TERRAIN**

Au cours des états d'immunodépression On peut constater une infection virale (17 fois plus élevée que dans le restant de la population). En conséquence une surveillance cytologique régulière est indispensable.

#### **I.2.1.1.5. FACTEURS GENETIQUES**

Il a été rapporté des cas ou dans la même famille des sœurs ou des filles et leur mère ont présenté un cancer du col et ceci sans aucun facteur à risque décelable.

#### **I.2.1.1.6. L'ABSENCE DE DEPISTAGE**

Selon certains auteurs, la pratique régulière de frottis cervicaux diminue le risque de décès imputables au cancer du col de 4 sur 1000 à 5 sur 10 000, soit une réduction de 50%. On ne note plus actuellement de nette diminution, celle-ci est en partie expliquée par le fait qu'une certaine tranche de la population féminine échappe au dépistage.

Différents facteurs peuvent expliquer l'absence de dépistage : l'âge, la contraception, la catégorie socioprofessionnelle, la parité, les femmes ayant eut une stérilisation tubaire, les femmes immigrantes.

#### **I.2.2. FACTEURS LOCAUX**

*Les facteurs masculins*

- - Le rôle du sperme, avec les spermatozoïdes sont incriminés par leur ADN et auraient une action mutagène et deux types de protéines présentes dans le liquide pourraient avoir un pouvoir carcinogène ou cocarcinogène.
- - Le rôle de la vie sexuelle

Les agents infectieux

Certaines infections ont pu être considérées comme facteur favorisant dans la survenue du cancer du col :

- - Treponema,
- - Trichomonas vaginalis,
- - Neisseria gonorrhoeae,
- - Mycoplasma hominis,
- - Chlamydia trachomatis,
- - Cytomégalovirus.

#### **I.2.2.1.1. ROLE DE L'HERPES VIRUS (HSV)**

Le virus de l'herpès simplex type 2 (HSV-2) était considéré comme le responsable de la survenue d'un cancer du col. Mais cela n'a pas pu être démontré. Aussi vers les années 80 les recherches se sont tournées vers une autre famille de virus, les papillomavirus.

#### **I.2.2.1.2. LES PAPILLOMAVIRUS (HPV)**

Les femmes présentant une infection HPV appartiennent de façon non surprenante à un groupe à risque de cancer du col.

### **I.3. DIAGNOSTIC CLINIQUE DES CARCINOMES DU COL**

#### **I.3.1. SIGNES CLINIQUES**

Il s'agit le plus souvent de métrorragies, parfois de leucorrhées ou en cas de signes tardifs de douleurs pelviennes, de troubles urinaires ou rectaux voire de signes généraux (amaigrissement, fièvre, anémie).

- Les métrorragies
- Les leucorrhées
- Les douleurs pelviennes
- Les signes urinaires et rectaux

#### **I.3.2. L'EXAMEN CLINIQUE**

*L'examen au spéculum*

Il permet d'observer des formes bourgeonnantes, des formes ulcérées, des formes infiltrantes s'étendant vers l'endocol et donnant l'aspect dit «de col en barillet» Parfois le col peut paraître normal dans les formes cliniques très limitées. Il permet de rechercher une extension vaginale.

##### **I.3.2.1.1. LES TOUCHERS PELVIENS**

Ils permettent d'apprécier l'extension de la tumeur et de faire un bilan loco-régional afin de mieux définir l'attitude thérapeutique. Ce bilan se fait sous anesthésie générale ou sous rachianesthésie.

L'examen général  
Consiste en la palpation des aires ganglionnaires et abdominales.

##### **I.3.2.1.2. BILAN D'EXTENSION**

Il est indispensable afin de définir au mieux le stade clinique de la maladie.  
*1985 Modification des stades du carcinome du col utérin par la FIGO (Fédération Internationale des Gynéco. Obstétriciens)*

STADES	DESCRIPTION
<b>0</b>	Carcinome préinvasif (Carcinome intraépithélial, carcinome in situ)
<b>I</b>	Carcinome strictement localisé au col utérin.
<b>IA</b>	Carcinome préclinique c'est à dire diagnostiqué seulement par la microscopie optique
<b>IA1</b>	Invasion stromale minimale
<b>IA2</b>	Lésions qui peuvent être mesurées au microscope. La profondeur ne doit pas excéder 5 mm à partir de la membrane basale de l'épithélium de surface ou de la glande, l'extension horizontale ne doit pas excéder 7 mm, toute lésion plus large doit être considérée comme un stade IB.
<b>IB</b>	Carcinome dont les dimensions sont plus grandes que celles préconisées pour le stade IA2, lésion non détectée cliniquement.
<b>IIA</b>	Carcinome invasif qui atteint le tiers supérieur du vagin.
<b>IIB</b>	Carcinome invasif qui atteint les deux tiers supérieurs du vagin avec extension au paramètre sans atteindre la paroi pelvienne.
<b>III</b>	Carcinome invasif qui s'étend soit latéralement à la paroi pelvienne et/ou atteint le tiers inférieur du vagin et/ou une hydronéphrose ou une non-fonction rénale en rapport avec la tumeur.
<b>IV</b>	Carcinome invasif ayant envahi la paroi vésicale et ou le rectum.

---

#### **I.4. DEFINITIONS HISTOLOGIQUES**

Depuis de nombreuses années, les tentatives de découvrir des tumeurs malignes à un stade précoce ont conduit à la reconnaissance de lésions qui précèdent l'invasion (carcinome in situ) et d'états précancéreux (dysplasies).

##### **I.4.1. DYSPLASIE**

- **Etymologiquement** une dysplasie est un trouble du développement des tissus et des organes.
- **Actuellement** ce terme est surtout utilisé pour décrire des lésions acquises liées à des anomalies du développement du renouvellement tissulaire.

**Ainsi une dysplasie est un trouble acquis de la multiplication cellulaire réalisant d'une part des altérations morphologiques cytonucléaires et d'autre part d'une modification de l'organisation tissulaire. On distingue des dysplasies légères, modérées et sévères.**

#### **I.4.2. CARCINOME IN SITU**

Il s'agit pour les épithéliums d'une prolifération tumorale maligne intraépithéliale sans effraction de la membrane basale.

#### **I.4.3. LES LESIONS INVASIVES**

- *Le carcinome in situ micro invasif* qui se traduit par l'apparition de bourgeons tumoraux s'étendant dans le stroma à travers la membrane basale. Ces bourgeons ne sont visibles qu'au microscope et ne font que quelques millimètres de profondeur en regard de l'épithélium de surface.
- *Le micro carcinome* est une petite tumeur invasive dont le volume maximum a été défini pour E. BURGHART à 500 millimètres cubes. Lorsqu'il n'est pas possible de réaliser des coupes sériées il est alors recommandé de déterminer la surface par la mesure des deux plus grandes dimensions. On peut estimer le volume en assumant que la troisième dimension n'excède pas le plus grand des deux diamètres de plus de 50%.

*Les carcinomes invasifs occultes sont en fait des carcinomes invasifs cliniques.*

#### **I.4.4. CLASSIFICATIONS**

La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.) pour les tumeurs de l'utérus a été revue récemment en collaboration avec la Société Internationale de Gynéco Pathologie.

Ainsi **trois grandes catégories** de tumeurs épithéliales ont été isolées pour le col utérin :

*Les carcinomes épidermoïdes*

*Les adénocarcinomes*

*Les autres tumeurs*

La relative proportion de ces tumeurs varie d'une étude à l'autre, mais en général 60 à 80% des carcinomes invasifs sont considérés comme étant malpighiens.

##### **I.4.4.1.1. LES CARCINOMES EPIDERMOÏDES OU MALPIGHIENS**

- Carcinome épidermoïde micro invasif
- Carcinome épidermoïde invasif
- Carcinome verruqueux
- Carcinome induit par les virus
- Carcinome papillaire à cellules d'aspect transitionnel
- Carcinome lymphoépithélial

#### **I.4.4.1.2. LES ADENOCARCINOMES**

- Adénocarcinome mucineux

De type endocervical

De type intestinal

De type cellules en bague à chaton

- Adénocarcinome endométrioïde

Adénocarcinomes endométrioïdes avec métaplasie malpighienne

- Adénocarcinome à cellules claires
- Adénocarcinome à déviation minimale

De type endocervical (adénome malin)

De type endométrioïde

- Adénocarcinome séreux
- Carcinome mésonéphroïde
- Adénocarcinome villos glandulaire bien différencié

#### **I.4.4.1.3. LES AUTRE TUMEURS**

- Carcinome adénosquameux
- Carcinome à cellules vitreuses (glassy cell)
- Carcinome mucoépidermoïde
- Carcinome adénoïde kystique (cylindrome)
- Carcinome adénoïde à cellules basales
- Tumeur carcinoïde
- Carcinome à petites cellules
- Carcinomes indifférenciés

#### **I.5. NOMENCLATURE DE LA CYTOLOGIE CERVICO-VAGINALE**

Egalement une nouvelle nomenclature de la cytologie cervico-vaginale a été désignée pour remplacer la classification de Papanicolaou et ceci en accord et selon les recommandations de l'assemblée réunie par l'Institut National du Cancer à Bethesda, dans le Maryland. Cette nouvelle classification est appelée comme la "**classification de Bethesda**".

Dans la classification histologique de l'Organisation Mondiale de la Santé les lésions préinvasives sont désignées *dysplasiques* et *carcinome in situ* (CIS) ou *néoplasie intra épithéliale cervicale* (CIN), *néoplasie intra épithéliale vaginale* (VAIN), et *néoplasie intra épithéliale vulvaire* (VIN).

Selon la **classification cytologique de Bethesda** les lésions cervicales et vaginales sont classées comme des *lésions malpighiennes intra épithéliales* (SIL), lésions qui sont sous divisées en **lésions de bas grade** et **lésions de haut grade**

*I.5.1.1. TABLEAU DES TERMINOLOGIES CYTOLOGIQUES*

	DYSPLASIE LEGERE	DYSPLASIE MODEREE	DYSPLASIE SEVERE	CARCINOME IN SITU
PAPANICOLAOU	III	III	III	IV
CLASSIFICATION DE BETHESDA	LESION DE BAS GRADE	LESION DE HAUT GRADE	LESION DE HAUT GRADE	LESION DE HAUT GRADE
NEOPLASIE INTRA CERVICALE	CIN I	CIN II	CIN.III	CIS

**I.5.1.1.1. SIL 1988**

*I.5.1.1.1.1. CIN 1969*

**Papanicolaou 1943**

**I.5.2. LE CARCINOME IN SITU**

**I.5.3. LE CARCINOME MICRO INVASIF**

**On ne peut pas distinguer un carcinome micro invasif d'un carcinome in situ sur les seuls paramètres morphologiques tels que la forme nucléaire et le rapport nucléocytoplasmique. Seul l'étude de la pièce opératoire fera le diagnostic de carcinome micro invasif.**

**I.5.4. LE CARCINOME INVASIF**

Les étalements peuvent renfermer de nombreuses cellules qui ont des formes bizarres, des anomalies nucléaires plus prononcées que celles rencontrées dans le carcinome in situ.

*I.5.4.1. DES MITOSES PEUVENT ETRE OBSERVEES DANS LES GROUPEMENTS CELLULAIRES.*

*I.5.4.2. HABITUELLEMENT LE FOND EST SALE, RICHE EN DEBRIS, EN FIBRINE ET EN SANG LYSE.*

**Mais quand un tel fond existe il est parfois difficile voire impossible de trouver des cellules tumorales.**

*I.5.4.3. LE CARCINOME INVASIF A CELLULES KERATINISEES*

- Nombreuses cellules parakératosiques au noyau relativement gros et de formes bizarres (*cellule fibre, têtard*) voire des *perles malignes*
- granulations intra cytoplasmiques
- noyaux hyperchromatiques
  - Pycnotiques mais de taille supérieure à la pycnose d'une cellule normale
  - Noyaux avec ou sans membrane nucléaire bien définie avec des mottes chromatiniennes anguleuses et de taille variée
  - Noyau avec une membrane nucléaire intacte et des mottes épaisses de chromatine rondes de même taille, égales mais de répartition irrégulière.
  - Le cytoplasme est encore franchement abondant. Le rapport nucléocytoplasmique est faible.

En général les cellules des carcinomes kératinisés sont plus polymorphes et montrent plus d'anomalies nucléaires marquées que dans les cas du carcinome in situ kératinisant.

*I.5.4.4. LE CARCINOME INVASIF A GRANDES CELLULES*

- De nombreuses cellules tumorales sont présentes, elles sont de taille très variée
- Les formes nucléaires sont souvent très anormales (*patates...*)
- Les caractères chromatiniens peuvent être
  - Mottes chromatiniennes irrégulièrement réparties dans le noyau, mottes épaisses de taille et de formes irrégulières.
  - Vastes zones claires au sein de la chromatine, distribution irrégulière de ces zones avec une chromatine fine ou épaisse et en particulier assez épaisse dans le cas du carcinome malpighien.
- Un gros nucléole, le rapport Nucléole/Noyau est élevé
- Les noyaux pycnotiques sont rares.
- Le cytoplasme peut être abondant, mal défini, voire absent avec un haut rapport Noyau/Cytoplasme.
- Un fond «sale» est fréquemment observé.

*I.5.4.5. LE CARCINOME INVASIF A PETITES CELLULES NON KERATINISEES*

- L'étalement est caractérisé par des petites cellules avec un petit noyau à chromatine épaissie, parfois un petit liseré cytoplasmique est reconnaissable mais en fait le plus souvent aspect de noyaux nus.
- Formes anormales des noyaux (indentations, bombement) ils peuvent être oblongs, fins.
- Des nucléoles peuvent être observés dans quelques grands noyaux.
- Les caractères nucléaires
  - Chromatine fragmentée en morceaux anguleux, tranchants (aspect de flocon de riz) avec une répartition plus ou moins régulière et une membrane nucléaire intacte
  - Noyau à chromatine mottée, ronde ayant une même taille pour le même noyau. Parfois la membrane nucléaire est mal visible. Quand la cellule est en dégénérescence les mottes chromatiniennes s'accrochent au contact des zones de rupture de la membrane nucléaire.
  - Une chromatine irrégulièrement répartie mais légèrement épaissie.
  - Mottes de chromatine de taille, de formes inégales et de répartition irrégulière dans le noyau.
  - Vastes zones claires pouvant donner au noyau un aspect clair avec une chromatine épaissie.
- Le rapport N/C peut être élevé
- En cas d'amas des mitoses peuvent être observées
- Le nucléole peut être petit.

*I.5.4.5.1.1. Diagnostics Différentiels (la biopsie est indispensable au diagnostic)*

Parfois un des critères suivants peut être utilisé pour différencier le carcinome in situ du carcinome invasif ; ainsi dans le cadre du carcinome invasif on note :

- Un fond sale fait de sang lysé, de fibrine.
- De nombreuses cellules malignes en sachant toutefois que ce nombre peut être faible voire nul en cas de fond très sale.
- Un grand polymorphisme cellulaire et nucléaire.
- Des macronucléoles.
- Un haut rapport N/C en cas de carcinome indifférencié.

I.5.4.5.1.1.1. Le carcinome kératinisant  
doit être différencié

- du carcinome kératinisant in situ.
- de la dysplasie kératinisante, où les cellules sont très variées en aspect (forme têtard) mais dont le fond est en général clair et dont les anomalies nucléaires sont plus légères.

I.5.4.5.1.1.1.1. Le carcinome à  
grandes cellules non  
kératinisées doit être  
différencié

- des cellules de réparation (jamais isolées, mais toujours groupées, au faible rapport N/C, au noyau régulier et au fond propre).
- du carcinome peu différencié (cellules au cytoplasme rond au noyau excentré, cellules groupées)

I.5.4.5.1.1.1.2. Le carcinome à  
petites cellules non  
kératinisées doit être  
différencié

- du carcinome in situ à petites cellules (pas de macronucléole, chromatine épaissie mais plus régulièrement répartie).
- des cellules endométriales (groupement cellulaire morulaire).
  - des cellules de réserve sur colorées (mais pas de forme anormale des noyaux).
  - du carcinome neuro-endocrine



## **I.6. L'ADENOCARCINOME DU COL ET SES PRECURSEURS**

### **I.6.1. L'ADENOCARCINOME IN SITU ET L'ADENOCARCINOME MICRO INVASIF.**

#### *I.6.1.1. CRITERES HISTOLOGIQUES DES ADENOCARCINOMES IN SITU*

- 1- Les glandes malignes sont typiquement **éparpillées** au sein de glandes d'aspect normal **sans former de petite tumeur**.
- 2- Une couche unique ou multiple de cellules glandulaires malignes remplace partiellement ou totalement l'épithélium glandulaire normal et **une transition brutale est observée partout où l'épithélium malin rencontre l'épithélium normal**. Ce dernier critère est le seul qui soit vraiment de règle en dehors de l'invasion, puisque l'épithélium glandulaire normal est en continuité avec l'épithélium malin sur la même membrane basale. Il n'est pas rare que l'épithélium malin en surface **plonge dans le collet** des glandes remplaçant ainsi l'épithélium normal «Adénocarcinome in situ avec implication glandulaire». Si l'épithélium malin remplace complètement l'épithélium glandulaire normal, il devient plus difficile de rejeter une micro invasion.
- 3- **La présence de glandes normales sous les glandes néoplasiques** aide au diagnostic de **l'adénocarcinome in situ**. Toutefois si les glandes tumorales sont plus profondes dans le «stroma» que les glandes normales, on doit faire appel à un autre critère pour rejeter l'invasion.
- 4- Si certaines glandes sont complètement bordées par l'épithélium malin, leur nature in situ peut encore être suggérée en observant **la persistance de la forme de glandes normales** et en observant le «stroma» avoisinant : **absence d'inflammation, d'œdème ou de fibrose**.
- 5- Un carcinome malpighien in situ rend l'adénocarcinome plus vraisemblable (association par connivence).
- 6- Quelques caractères moins spécifiques de l'épithélium glandulaire peuvent compléter les autres pour la reconnaissance de l'adénocarcinome in situ : pléomorphisme nucléaire modéré, la présence de 1 à 4 petits nucléoles, un petit ou grand nombre de mitoses et un cytoplasme éosinophile contrastant avec l'épithélium glandulaire normal de voisinage.

- 7- Plutôt que de former un épithélium, des cellules malignes peuvent être cachées dans un carcinome in situ et être révélées par les colorations du mucus. Ceci est particulièrement vrai au cours de la grossesse.
- 8- Une distension par des vacuoles intra-cytoplasmiques attire souvent l'attention vers l'adénocarcinome in situ ou l'adénocarcinome invasif. Des noms variés ont été donnés à cet aspect tel que «cellule claire», «mucineuse», «intestinal» ou type 2 d'adénocarcinome in situ. Cette apparence de sécrétion peut occasionnellement conduire à une métaplasie intestinale, remplie de cellules argentaffines et de cellules de Paneth. Il doit être remarqué que l'usage de ces différents termes se recoupe, bien que celui de l'adénocarcinome à cellules claires soit plutôt réservé à l'adénocarcinome à glycogène de type Müllérien à cellules riches en glycogène observé lorsque la mère a pris du DES.

Parfois, l'épithélium glandulaire de l'adénocarcinome in situ est papillaire, et parfois il est trouvé seulement en surface sans atteindre les glandes sous-jacentes. Il est fréquemment observé près d'un épithélium malin ou dysplasique.

Donc : l'adénocarcinome in situ est histologiquement détecté par l'observation d'un épithélium malin soit en surface ou remplaçant l'épithélium des glandes. Un simple remplacement de glandes bénignes peut être suspecté si les glandes malignes sont en position habituellement occupées par des glandes bénignes. *Tout autre caractère de malignité conduit à un doute diagnostique qui devient matière à opinion personnelle. De tels faits sont les ponts, un débordement latéral ou un aspect cribiforme de l'épithélium glandulaire.* Selon les opinions, ces lésions démontrent ou non un début d'invasion. De nombreux pathologistes se basent sur une stroma réaction inflammatoire (souvent avec œdème et fibrose) entourant les glandes atypiques pour aider à l'identification de l'invasion qui nous conduit à l'adénocarcinome micro-invasif.

#### *1.6.1.2. CRITERES HISTOLOGIQUES DE L'ADENOCARCINOME MICROINVASIF*

Il est généralement admis de toutes façons qu'une stroma réaction inflammatoire avec un œdème et /ou une fibrose autour des glandes d'aspect malin est un fait caractéristique d'une invasion stromale. Mais on n'a pas déterminé si elle était nécessaire au diagnostic. Il n'est pas plus évident que la mesure de la profondeur serait utile puisque des glandes malignes avec des caractères invasifs peuvent être trouvées juste sous l'épithélium de surface.

En attendant de définir le terme de micro-invasion, certains ont arbitrairement posé des limites de 5 mm de profondeur, pas d'invasion vasculaire et pas d'invasion superficielle. Il n'y a pas d'études cliniques pour vérifier ces critères et beaucoup de pathologistes appellent ces lésions adénocarcinome invasif sans se soucier de la profondeur, se basant plus sur la complexité glandulaire et/ou sur la stroma réaction.

En conclusion, trop peu de choses sont connues au sujet des adénocarcinomes micro-invasifs pour risquer un traitement conservateur aussi actuellement il doit être traité comme franchement invasif. L'incapacité de décoder entre l'adénocarcinome in situ et un début d'invasion sur une biopsie cervicale devrait être résolu par une conisation diagnostique afin d'éviter une possible hystérectomie radicale inutile.

#### I.6.1.2.1. CRITERES CYTOLOGIQUES DE L'ADENO CARCINOME IN SITU

L'adénocarcinome in situ et l'adénocarcinome invasif bien différencié partagent les mêmes critères cytologiques. Cependant certains de ces faits trouvés ensembles suggèrent plus un adénocarcinome in situ bien qu'ils ne permettent d'éliminer une invasion.

Ces faits sont :

- 1- Un fond propre (pas de diathèse tumorale nécrotique) bien que des inflammations et du sang puissent être présents
- 2- de **courts rubans** ou des **amas de cellules cylindriques ou cubiques** avec des noyaux, allongés en palissade, souvent **pseudostratifiés hyperchromatiques** (faiblement agrandis) ovales qui présentent une chromatine finement grumeleuse.
- 3- de **nombreux placards** de cellules glandulaires avec **entassement**, augmentation du rapport nucléocytoplasmique, superposition des noyaux, parfois *ouverture d'une glande*, **absence d'agencement normal en nid d'abeille** et variation de taille des noyaux d'un placard à l'autre avec des placards néoplasiques contenant des noyaux petits ou de taille normale.
- 4- un aspect **effilé ou effiloché** en périphérie de certains placards dû à la protrusion de noyaux pseudostratifiés dénués de cytoplasme.

- 5- des **rosettes** de petites cellules, avec des noyaux périphériques tassés pseudostratifiés et des cytoplasmes orientés vers le centre.

Des aspects moins spécifiques sont l'hyperchromasie nucléaire légère à marquée dans les cellules bien préservées, d'occasionnels micronucléoles et quelques mitoses.

Une chromatine grumeleuse ou un macronucléole peuvent indiquer une inflammation, une invasion débutante. Occasionnellement il peut y avoir tant d'aspects nucléaires malins qu'un diagnostic de suspicion ou positif pour une invasion ne peut être évité, même si la patiente n'a pas plus qu'un adénocarcinome in situ.

L'adénocarcinome in situ est facilement confondu avec la métaplasie tubaire non ciliée. On peut alors être aidé par l'absence d'effilochage dans la métaplasie tubaire.

#### **I.6.1.2.2. CRITERES CYTOLOGIQUES DE L'ADENOCARCINOME MICRO INVASIF**

Les aspects cytologiques de l'adénocarcinome micro-invasif sont les mêmes que ceux de l'adénocarcinome in situ mais il peut y avoir quelques faits supplémentaires qui suggèrent l'invasion, le plus utile d'entre eux étant la présence **d'un nucléole plus volumineux et d'une chromatine grossièrement granuleuse.**

Depuis que l'adénocarcinome micro-invasif partage les aspects cytologiques de l'adénocarcinome bien différencié on ne peut fonder le diagnostic de micro-invasion sur un frottis.

### **I.7. L'ADENOCARCINOME INVASIF DU COL**

#### ***Généralités***

L'adénocarcinome du col est une tumeur maligne exophytique ou invasive de fréquence croissante depuis 1970 apparaissant dans le canal cervical probablement à partir d'un adénocarcinome in situ et associé à un HPV 18. La reconnaissance histologique de son origine endocervicale dépend de sa ressemblance avec l'épithélium normal c'est-à-dire des cellules cylindriques

hautes sécrétant des mucines, disposées en palissade. En d'autres termes pour que la tumeur soit reconnue comme endocervicale elle doit être bien différenciée.

De toutes façons les adénocarcinomes bien différenciés se distinguent de l'épithélium endocervical bénin par des caractères tels que la **stratification nucléaire, l'hyperchromatisme, les mitoses et des cellules glandulaires distendues par du mucus** les aspects suivants peuvent être les seuls signes de malignité et on ne pourra se fier que sur la **perméation lymphatique** pour prouver l'invasion.

Les adénocarcinomes cervicaux ont souvent une composante malpighienne apparaissant bénigne (adénoacanthome) ou maligne qui souvent prédomine (carcinome adénoquameux). Une coloration des mucines peut être utile pour révéler la composante glandulaire.

L'adénocarcinome est associé dans 50% des cas avec un carcinome épidermoïde, ce qui suggère une origine cellulaire commune. Au même stade un adénocarcinome est considéré comme ayant un pronostic moins bon que l'épidermoïde.

#### **I.7.1.1.1. CRITERES CYTOLOGIQUES DE L'ADENOCARCINOME CERVICAL**

La détection cytologique de l'adénocarcinome du col **est remplie de danger**. Souvent les cellules glandulaires malignes sont prises par erreur pour un **processus inflammatoire ou une réparation atypique**. **Alors il est extrêmement important d'identifier les cellules d'un adénocarcinome quand elles apparaissent sur un frottis, sans se soucier de leur site d'origine.**

Il était initialement noté que l'adénocarcinome bien différencié, et particulièrement dans son début d'invasion a des caractères cytologiques ressemblant à ceux de l'adénocarcinome in situ, et il est reconnaissable sur les frottis parce que ces cellules ressemblent à celles des coupes histologiques c'est à dire des cellules cylindriques hautes qui sont souvent alignées en palissade.

Quand une invasion survient, les étalements commencent à être hémorragiques et peuvent comporter une diathèse cancéreuse. Les cellules sont distantes les unes des autres, et tendent à perdre leur différenciation. Leur noyau s'agrandit, avec une forme irrégulière, une taille variée, une chromatine irrégulièrement répartie avec des zones de clarification, et un

**gros nucléole apparaît.** Leur cytoplasme est moins abondant, mais il persiste des vacuoles intra-cytoplasmiques qui permettent de rattacher ces cellules à une origine glandulaire. Mais le cytoplasme tend à se réduire et la production de vacuoles peut s'arrêter. Les cellules tumorales desquament en **groupements tridimensionnels** plutôt qu'en lambeaux tandis que les rosettes et les cellules endocervicales d'aspect normal diminuent en nombre sur l'étalement.

Quand les cellules glandulaires sont présentes sur un frottis, d'importantes précautions doivent être prises avant de subdiviser la tumeur comme endométrioïde, endocervicale ou métastatique, par ce que les différences morphologiques sont extrêmement subtiles. Il est mieux de diagnostiquer la tumeur simplement comme «adénocarcinome» peut être ayant «une faible différenciation» si elle a un haut rapport nucléocytoplasmique. D'un autre coté, si les cellules sont évidemment cylindriques avec des vacuoles de sécrétion évidentes, il y a de grandes chances qu'elles soient d'origine endocervicale ou colique. Un agencement papillaire fera évoquer une origine ovarienne, en particulier si on observe des psammomes. Un fond propre oriente vers un adénocarcinome in situ ou métastatique.

#### **I.8. L'ADENOCARCINOME A DEVIATION MINIM (ADENOME MALIN)**

Un défi diagnostique en pathologie cervicale est la reconnaissance précoce de «l'adénocarcinome à déviation minimale» endophytique et radiorésistant, encore dénommé «adénome malin», décrit pour la première fois par Gusserow en 1870.

Bien que malignes, les glandes sont linéaires bordées par un épithélium cylindrique d'aspect normal, sans mitose, si bien que le diagnostic n'est pas fait sur biopsie ni sur frottis.

En conséquence, la majorité des cas sont découverts alors que la tumeur est nettement invasive, avec des symptômes et incurable, les patientes ayant des métrorragies ou d'importantes leucorrhées muqueuses. Le col devient dur comme un roc du fait de l'infiltration tumorale.

La clef de la reconnaissance est plus dans la désorganisation architecturale que dans les critères cellulaires de malignité. Dans une biopsie occupée par cette tumeur, on est frappé par la galaxie de glandes entassées qui peuvent s'étendre profondément dans le stroma où souvent elles s'étendent vers les fines parois vasculaires.

La fuite de mucines dans le stroma à partir de cellules altérées, et la perméation des lymphatiques par des cellules isolées ou par des groupements cellulaires peuvent être des facteurs indiquant la malignité. Les glandes sont de taille très variable et peuvent présenter de nombreuses ramifications. Un important critère diagnostique est la présence de petites glandes, parce qu'elles sont plus petites que celles qui sont habituellement vues dans un col normal.

Toutefois, aussi mais cela n'est pas toujours trouvé, le meilleur critère de diagnostic pour l'adénocarcinome à déviation minime (et aussi pour l'adénocarcinome tubuleux du sein) est la présence de projections pointues sur les glandes, parfois prenant l'apparence de la proue d'un bateau. Cette configuration résulte du modelage des glandes cancéreuses comme si elles poussaient leur chemin au travers des bandes de collagène.

La plupart de ces carcinomes ont un aspect endocervical. Quelques-uns sont endométrioïdes, et rares sont ceux qui ont été décrits comme mésonéphroïdes. En l'absence d'atypie cytologique il est évident que l'immunohistochimie pour l'antigène de membrane épithéliale, les sulfomucines, et les sialomucines peuvent aider au diagnostic d'adénocarcinome à déviation minime. Finalement, la trouvaille curieuse rapportée par Young et coauteurs mérite d'être mentionnée, c'est à dire une grande fréquence d'adénocarcinome à déviation minime (adénome malin) chez les patientes ayant une tumeur des cordons sexuels de l'ovaire, un syndrome de Peutz Jeghers (lentiginose péri-orificielle une polypose intestinale qui sont en fait des hamartomes).

#### EN RESUME

- 1- **L'adénocarcinome in situ du col utérin peut être diagnostiqué histologiquement sur une pièce de conisation ou d'hystérectomie.**
- 2- **L'adénocarcinome in situ peut être suspecté, mais non diagnostiqué sur un frottis parce que ses caractères cytologiques sont les mêmes que ceux de l'adénocarcinome invasif bien différencié.**
- 3- **Ces critères sont : des lambeaux de cellules glandulaires, des limites effilochées, des rosettes de petites cellules, des mitoses anormales, de toute évidence des amas de cellules tumorales. Un fond propre signale la possibilité d'un adénocarcinome in situ.**
- 4- **D'autres critères morphologiques pour l'adénocarcinome in situ et l'adénocarcinome bien différencié sont : des cellules cubiques mucineuses pseudostratifiées, un noyau avec des caractères de malignité, des mitoses et une distension anormale par des vacuoles claires intracytoplasmiques.**
- 5- **En histologie on peut être certain de l'adénocarcinome in situ plutôt qu'un adénocarcinome invasif seulement quand il y a un restant de cellules épithéliales cylindriques partageant la même membrane basale avec les cellules tumorales. La reconnaissance est aidée par l'absence**

de discontinuité tumorale, et par des glandes normales plus profondes que les glandes anormales.

- 6- Le début de l'invasion (micro-invasion) doit être suspecté quand les glandes malignes sont entourées par une inflammation ou une fibrose et quand la morphologie glandulaire est complexe ceci étant dû à de multiples projections vers l'extérieur, des ponts épithéliaux, et des aspects cribriformes.
- 7- L'adénocarcinome ou le carcinome in situ du col utérin sont fréquemment accompagnés d'une composante malpighienne.
- 8- Le grade d'un adénocarcinome est proportionnel à sa composante solide
- 9- Avec l'élévation du grade, les critères indiquant une origine endocervicale disparaissent, les critères de malignité s'intensifient, et la tumeur devient indifférenciée.
- 10- L'adénocarcinome à déviation minime «adénome malin» est une variété perfide d'adénocarcinome invasif avec un aspect décevant de bénignité de l'épithélium, souvent indécélable sur les frottis. Il peut être reconnu en histologie seulement par l'agencement anormal des glandes, parce que les noyaux semblent bénins. Un chevauchement marqué des glandes peut exister et une variation dans la taille des glandes, variation dans la forme comme des bourgeonnements, et des aspects en figure de proue ou la présence de glandes miniatures.
- 11- La réparation atypique et l'adénocarcinome à déviation minime sont les pièges majeurs dans le diagnostic de l'adénocarcinome cervical.

## II. COMPARAISONS ENTRE DYSPLASIE, CARCINOME IN SITU & CARCINOME INVASIF

CARACTERISTIQUES	DYSPLASIE	C.I.S. (Basaloïde)	CARCINOME INVASIF
<i>Le fond</i>	Clair, propre	Clair, propre	Fond nécrotique (bon argument pour le diagnostic)
<i>Taille nucléaire</i>	Habituellement plus grande que dans le carcinome in situ	Petites et grandes	Extrêmement variable
<i>Variabilité dans la taille et la forme</i>	Modérée à marquée	Faible	Extrême
<i>Rapport N/C</i>	Augmente avec la sévérité	Les cellules basales sont toutes malignes	Extrêmement variable
<i>Nombre de cellules dysplasiques par étalement</i>	Légère 50, modérée 160, sévère 300	Habituellement beaucoup (depuis que la dysplasie est souvent incluse dans les lésions de haut grade)	Variable
<i>Nombre de cellules basales malignes sur l'étalement</i>	Habituellement rares, mais peuvent atteindre 29% de toutes les cellules	Si 30% ou plus de cellules atypiques de type basaloïde	Nombreuses (en augmentation, en fonction de la différenciation)
<i>La cohésion cellulaire</i>	En diminution selon la sévérité	Souvent en traînées	Pauvre
<i>Aspect syncytial</i>	Rare	Fréquent	Fréquent (surtout en cas de carcinome peu différencié)
<i>Granularité chromatiniennne</i>	Fine (mais devenant plus grossière avec la sévérité)	Grossière	Grossière, irrégulière, souvent avec des espaces clairs entre les mottes
<i>Agglutination chromatiniennne le long de</i>	Habituellement rare	Habituellement rare	Fréquente donnant un aspect de vide

**JOURNEES D'IMAGERIE MEDICALE**  
**PHYSIOLOGIE & BIOLOGIE HUMAINE**  
**Dr. N. CIRARU- VIGNERON \* & Dr. J. FERRAND \*\***  
LUNDI 08 NOVEMBRE 1999

---

---

*la membrane nucléaire*

<i>Nucléole</i>	Rare	Allant jusqu'à 5% des cellules malignes	Fréquents, peuvent être volumineux ou spiculés
<i>Epaisseur de la membrane nucléaire</i>	Uniforme	Uniforme	Variable en finesse (ceci étant due à l'adhérence de la chromatine)
<i>La forme</i>	Discrètement irrégulière	Ronde (discrètement irrégulière)	Souvent bizarre

---



**JOURNEES D'IMAGERIE MEDICALE  
PHYSIOLOGIE & BIOLOGIE HUMAINE  
Dr. N. CIRARU- VIGNERON \* & Dr. J. FERRAND \*\*  
LUNDI 08 NOVEMBRE 1999**

---

CARACTERISTIQUES	DYSPLASIE	C.I.S. (Basaloïde)	CARCINOME INVASIF
<i>Enroulement</i>	Rare	Rare	Habituel
<i>Multinucléation</i>	Fréquente	Inhabituelle	Fréquente
<i>Dégénérescence (caryolyse, caryorrhéxie, pycnose)</i>	Rare	Occasionnelle	Courante
<i>Aspect des limites cytoplasmiques</i>	Distinctes	Distinctes (pour les cellules isolées), mais indistinctes (parfois pour les lambeaux)	Distinctes ou indistinctes (fonction du degré de différenciation)
<i>Kératinisation anormale</i>	Relativement peu	Habituellement absente	Dyskératose, avec mottes de kératine
<i>Les cellules têtard</i>	Occasionnelles	Occasionnelles	Fréquentes
<i>Les cellules fibres</i>	Occasionnelles	Occasionnelles	Utiles au diagnostic quand fréquentes



**III. CRITERES DE DIFFERENCIATION ENTRE  
ADENOCARCINOME IN SITU ADENOCARCINOME INVASIF  
ET METAPLASIE TUBAIRE**

<b>Critères cytologiques</b>	<b>Adénocarcinome in situ</b>	<b>Adénocarcinome invasif</b>	<b>Métaplasie tubaire</b>
Cellularité	Modérée à élevée	Elevée	Faible à élevée
Richesse en lambeaux	Nombreux	Nombreux	Quelques à nombreux
Aspects en nids d'abeille	Quelques	Quelques	Quelques à nombreux
Aspects effilochés	Fréquents	Fréquents	Rares
Travées	Quelques nombreuses	à Nombreuses	Absentes à peu
Rosettes	Quelques nombreuses	à Nombreuses	Rares
Cellules isolées	Quelques	Quelques nombreuses	à Quelques nombreuses
Pôle apical cilié	Absent à rare	Absent	Présent
Formes cellulaires	Cylindrique variable, cuboïde et plus uniforme dans une rosette	et Cylindrique et cubique, plus variable que pour l'adénocarcinome in situ	et Cylindrique

**JOURNEES D'IMAGERIE MEDICALE**  
**PHYSIOLOGIE & BIOLOGIE HUMAINE**  
**Dr. N. CIRARU- VIGNERON \* & Dr. J. FERRAND \*\***  
LUNDI 08 NOVEMBRE 1999

---

Cytoplasme	Peu abondant, granulaire, uniforme	Peu abondant, granulaire vacuolaire	Peu abondant, ou uniforme cyanophile
Noyaux	Taille augmentée, entassés, stratifiés d'aspect palissadique, de forme souvent allongée ou variable, anisonucléose modérée	Taille augmentée, entassés, parfois comme dans l'adénocarcinome in situ, anisonucléose modérée à marquée	Taille augmentée, de forme ovale et large, régulièrement espacés avec une polarité cellulaire, anisonucléose de légère à modérée
Chromatine	Granularité modérée à grossière, très dense et régulièrement répartie	Granularité modérée à grossière moins dense et moins uniformément répartie que dans l'adénocarcinome in situ	Fine à modérée, mais granulaire, moins dense que dans l'adénocarcinome in situ
Nucléole	Inconstant, petit et unique quand il est présent	Macronucléole, proéminent, habituellement seul	Petit et unique, souvent peu apparent
Mitoses	Quelques nombreuses	à Nombreuses	Rares
Fond	Clair, mais peu être inflammatoire	Diathèse tumorale, inflammatoire	Clair

## **IV. EFFETS DES RADIATIONS IONISANTES ET DE LA CHIMIOThERAPIE SUR LES CELLULES NORMALES**

Le radium et les rayons utilisés pour le traitement des carcinomes déterminent des altérations morphologiques au niveau des cellules malpighiennes normales qui doivent être distinguées des dysplasies.

Ces modifications apparaissent quelques jours après le début du traitement et peuvent persister plusieurs années.

Comme dans une dysplasie on observe

- Une augmentation variable de la taille nucléaire
- Une hypercoloration nucléaire, mais chromatine granuleuse ni mottes chromatiniennes comme dans la dysplasie courante.

### **IV.1.1. L'EFFET DES IRRADIATIONS PEUT ETRE DISTINGUE DE LA DYSPLASIE SI ON CONSTATE**

- Une multinucléation
- Une fragmentation du noyau en morceaux inégaux.

Un autre effet des radiations (moins spécifique) :

- Agrandissement du nucléole
- Vacuolisation cytoplasmique

### **IV.2. EFFETS DES RADIATIONS SUR LES CELLULES NORMALES**

On ne pourra parler de récurrence tumorale d'un cancer irradié que si on compare les cellules supposées tumorales aux cellules carcinomateuses avant irradiation.

### **IV.3. DEFINITION DES EFFETS DES IRRADIATIONS**

L'effet des radiations est la réponse des cellules à l'agression des radiations ionisantes (rayons ou radium).

Les altérations cellulaires peuvent être directes ou indirectes.

- Les effets directs sont à rattacher à l'effet ionisant des radiations sur les molécules d'eau en libérant des ions OH<sup>-</sup> toxiques. Ils résultent aussi de l'action directe de bombardement sur un chromosome, suivit d'une division cellulaire, et de la mort de la cellule.
- Les effets indirects surviennent quand l'irradiation détermine une endartérite fibreuse responsable des altérations ischémiques des cellules.

#### **IV.4. ASPECTS MORPHOLOGIQUES DES CELLULES SOUMISES AUX RADIATIONS**

##### **IV.4.1. MODIFICATIONS MORPHOLOGIQUES A EFFET LETAL**

- Destruction
- Kératinisation
- Coagulation cytoplasmique
- Cytoplasme vidé, occupé de polynucléaires neutrophiles
- Noyaux nus
- Noyaux extrêmement granuleux

##### **IV.4.2. MODIFICATIONS MORPHOLOGIQUES POUVANT ETRE OU NON LETALES**

- Vacuolisation cytoplasmique
- Vacuolisation nucléaire
- Mottes chromatiniennes
- Gonflement éosinophile du noyau
- Corps d'inclusion éosinophiles nucléaires ou cytoplasmiques
- Cellules de formes bizarres
- Troubles des mitoses

##### **IV.4.3. MODIFICATIONS MORPHOLOGIQUES A EFFET NON LETAL MAIS PERSISTANT PENDANT DES ANNEES**

- Augmentation de taille de la cellule ou du noyau
- Multinucléation

- Plissement de la surface nucléaire
- Nucléole proéminent

Il est important de savoir que ces altérations ne sont pas spécifiques des radiations mais peuvent être observées au cours d'une infection ou précédant la mort d'un tissu traumatisé ou enflammé, voire au cours d'un processus cicatriciel survenant après une biopsie ou un curetage.

**On peut hautement suspecter, mais non affirmer l'irradiation en cytologie ou sur une biopsie sans connaître les antécédents d'irradiation.**

**Les modifications cellulaires sont plus intenses sur les cellules tumorales que sur les cellules normales. Les modifications apparaissent environ 3 jours après le début du traitement, avec un pic du 10<sup>ème</sup> au 14<sup>ème</sup> jour, et certains effets persistent longtemps, jusqu'à 35 ans sur les cellules normales. De toute façon la plus part des cellules cancéreuses disparaissent au cours de la 1<sup>ère</sup> semaine.**

#### IV.4.4. LA DETECTION DES CONSEQUENCES DU TRAITEMENT

##### IV.4.4.1. PERSISTANCE OU RECIDIVE CANCEREUSE EN CYTOLOGIE

Les cellules cancéreuses sont habituellement non retrouvées à la fin de l'irradiation. Leur persistance peut indiquer une radio résistance.

##### IV.4.4.2. LA REPONSE DE L'HOTE

Même en absence de cellules cancéreuses, la réponse de l'hôte peut donner une indication de l'effet réel du traitement local :

- ◆ **Le plus mauvais pronostic** est donné par la persistance d'une diathèse tumorale.
- ◆ **Un pronostic médiocre** est envisagé devant la persistance d'une inflammation d'aspect purulent, consistant en la seule présence de polynucléaires neutrophiles sur les étalements. Dans ce cas on peut voir se développer une fistule.
- ◆ Les polynucléaires peuvent montrer une dense réaction durant 2 semaines, indiquant une réponse immunologique.
- ◆ Ceci est suivi d'une prolifération lymphocytaire. La réunion de ces 2 réponses permet **de réserver le pronostic**.
- ◆ Plus tard on constate une réaction histiocytaire.

- ◆ Finalement, des cellules géantes à corps étranger apparaissent, mais doivent apparaître dans le 1<sup>er</sup> mois. *La séquence 4 à 6 indique une bonne réponse locale et une réponse cicatrisante.*



## **V. FROTTIS D'IRRADIATION**

### **V.1. INTRODUCTION**

Cinq ans après l'isolation du radium par Marie et Pierre Curie, en 1898 Cleaves décrit l'application du radium dans le traitement du cancer cervical. Les recherches cliniques conservatrices, et de développement des traitements externes, basés sur les découvertes des rayons X par Roentgen, ont affiné cette forme de traitement, et la majorité des cancers cervicaux sont maintenant traités par radiothérapie, seule ou associée à la chirurgie.

L'étude des examens cytologiques joue un rôle dans la surveillance clinique de ces patientes.

Cet examen est simple et économique, et peut détecter précocement les récurrences tumorales.

Toutefois, le recueil et l'interprétation des étalements cytologiques après radiothérapie sont plus difficiles qu'en cytologie de routine en raison des effets des radiations sur la tumeur et les tissus sains. **En particulier, des problèmes d'interprétation surviennent parce qu'il est nécessaire de prendre en considération les modifications bénignes des irradiations et les dysplasies de post-irradiation, et de les distinguer des récurrences tumorales.**

**V.2. MODIFICATIONS BENIGNES DES RADIATIONS.**

*Les effets aigus des irradiations se traduisent par*

- De grandes cellules (sans modification du rapport N / C)
- Une multinucléation
- Des cellules aux formes bizarres
- Une vacuolisation cytoplasmique et nucléaire
- Des signes de dégénérescence avec rétraction et une hyperchromasie des noyaux qui sont habituels, et un nucléole proéminent.

Aucun de ces caractères n'est pathognomonique de l'effet des irradiations, et nombre d'entre eux comme la vacuolisation, la pycnose et la caryolyse reflètent une *dégénérescence cellulaire*.

Dans la plus part des cas ces effets *persistent 3 à 6 mois après le traitement*. Toutefois chez quelques patientes *ils peuvent persister pendant 30 ans et plus*. Ce temps si long sous-entend des altérations génétiques des cellules.

### *Les modifications chroniques*

Les femmes irradiées en pré ou post ménopause ont

- Une desquamation où prédominent les cellules parabasales donnant un *aspect atrophique*. La desquamation se fait sous forme de lambeaux ou de fragments tissulaires.
- Un grand nombre de leucocytes et de cellules géantes. Les **cellules géantes** sont souvent trouvées à proximité des lambeaux et des groupes de cellules conjonctives. Quelques fibroblastes peuvent provenir d'une zone d'ulcération.
- **Les cellules de réparation surviennent dans environ 1/3 des cas** chez des patientes récemment traitées par irradiation.

Elles sont la traduction d'un épithélium malpighien traumatisé par des causes externes ou internes.

Les cellules de réparation montrent des *degrés variés de différenciation épithéliale*.

Un certain degré d'anisocaryose et d'hyperchromasie et de simple ou de multiple macronucléoles sont présents dans presque chaque cellule.

Les cellules desquament habituellement sous forme de placards et en cas de post-irradiation, les multinucléations, la vacuolisation et la polychromasie cytoplasmique peuvent être un aspect prédominant.

En particulier dans les cas de réparation atypique de haut grade les cellules de réparation peuvent ressembler aux grandes cellules malpighiennes non kératinisées des carcinomes épidermoïdes ou aux adénocarcinomes.

- **De grandes cellules isolées** avec des aspects de réparation.

Ces cellules sont souvent vues avec les lambeaux de cellules de réparation et présentent à l'évidence une différenciation épithéliale. Toutefois, la morphologie des ces cellules dans quelques cas est plus proche des cellules conjonctives avec un cytoplasme effiloché petit et aux limites cytoplasmiques mal visible. Elles ressemblent aux grands fibroblastes atypiques qui ont les caractéristiques des altérations chroniques radiques observées dans les tissus cervicaux et vaginaux.

N.B. : En plus des macrophages très atypiques peuvent être rencontrés dans les étalements intéressant le tissu de granulation. Alors quelques grandes cellules atypiques présentes dans les frottis d'irradiation peuvent représenter des cellules des cellules conjonctives altérées par les irradiations et provenant des zones d'ulcérations.

### **Caractères cellulaires**

- Moins de chevauchement et d'empilement que les cellules carcinomateuses
- Quand elles sont groupées elles sont cohésives
- La chromatine est souvent irrégulière
- Le noyau apparaît rond ou ovale avec une membrane nucléaire uniformément régulière.
- Pas de diathèse tumorale

### **V.3. LA DYSPLASIE DE POST-IRRADIATION.**

#### **MORPHOLOGIE**

C'est la même que la dysplasie qui survient habituellement dans une population non traitée.

#### **En histologie**

- La dysplasie de post-irradiation est caractérisée par la présence de gros noyaux anormaux au sein de l'épithélium malpighien.
- La différenciation et la polarité cellulaire sont souvent préservées dans les couches supérieures mais elles sont perturbées dans le tiers moyen.
- Les cellules anormales sont généralement plus petites que les cellules que l'on observe dans la dysplasie classique.
- La dysplasie de post-irradiation peut être multicentrique et quand elle coexiste avec une récurrence carcinomateuse les deux lésions ne sont pas habituellement en continuité.

### **En cytologie**

- L'éosinophilie cytoplasmique peut-être plus courante dans la dysplasie de post-irradiation que dans la dysplasie classique.
- Le rapport nucléocytoplasmique de la dysplasie de post-irradiation est élevé, mais moins que dans le carcinome in-situ.
- Les noyaux sont gros, ronds ou irréguliers et hyperchromatiques. La répartition chromatinienne est souvent finement granulaire avec quelques mottes. Les cellules fibres sont présentes.

### **INCIDENCE DE LA DYSPLASIE DE POST IRRADIATION**

Elle touche environ 18,7 à 26 % des sujets traités par radiothérapie pour un cancer du col.

Le temps écoulé entre la fin du traitement et le diagnostic de dysplasie de post irradiation a été appelé *la période de latence*. Cette période a été observée comme variant de *1 mois à 30 ans. Toutefois, la majorité des cas de dysplasie de post irradiation se développe dans les 3 ans qui suivent l'irradiation.*

### **HISTOIRE NATURELLE ET ATTITUDE CLINIQUE.**

La biopsie diagnostique peut être curative et induire une régression.

Les problèmes sont aggravés par les difficultés rencontrées au cours du suivi de la surveillance colposcopique, cytologique et histologique du fait des altérations radio induites au niveau des tissus sains.

La régression peut se voir dans 25 à 29% des cas, mais dans un grand nombre de cas la dysplasie de post irradiation persiste ou progresse vers la récurrence du carcinome cervical. *On n'est pas certain que ces cas de dysplasie de post irradiation qui évoluent vers le carcinome invasif suivent le développement identique à celui dévolu aux dysplasies de survenue naturelle.*

Cependant un carcinome in-situ peut survenir sur l'épithélium cervical ou vaginal après radiothérapie. Certains des cas ont évolué vers un carcinome invasif.

#### **V.4. RECIDIVE CERVICALE CARCINOMATEUSE**

On considère que la présence de cellules malignes est un indicateur significatif de récurrence ou de persistance seulement si elles sont présentes dans le mois qui suit la fin du traitement.

##### *V.4.1.1. MORPHOLOGIE*

La cytologie de la récurrence est superposable à celle des carcinomes invasifs traités ou non traités.

Les cellules polymorphes, typiques du carcinome invasif modérément à bien différencié doivent être interprétées avec précaution car elles peuvent être confondues avec des cellules bénignes présentant des altérations radiales marquées ou avec des fibroblastes.

Pour l'adénocarcinome cervical, les cas avec différenciation glandulaire ont des caractères morphologiques semblables à ceux des adénocarcinomes non traités avec :

- Prédominance de lambeaux et de groupements cellulaires plutôt qu'une desquamation sous forme de cellules isolées.
- Cytoplasme granuleux ou vacuolaire
- Limites cellulaires indistinctes
- Noyau volumineux et excentré, un seul macronucléole

#### **V.5. LA VALEUR DE LA CYTOLOGIE DE POST IRRADIATION**

La fiabilité de la cytologie cervico-vaginale comme moyen de surveillance pour les cancers du col irradiés est difficile à évaluer.

La confirmation clinique et histologique des diagnostics est rendue difficile par la radiothérapie.

##### *V.5.1.1. SENSIBILITE*

La cytologie cervico-vaginale ne serait positive que dans environ la moitié des cas de récurrences tumorales après radiothérapie.

Les récurrences tumorales doivent se développer localement dans le col, la paroi vaginale ou les tissus adjacents pour que les cellules tumorales desquament.

#### *V.5.1.2. FAUX NEGATIFS*

La plupart des cas de faux négatifs résultent d'un échantillonnage inadéquat.

La réalisation des frottis est plus difficile après irradiation. Ceci est dû à la fibrose extensive secondaire à l'irradiation qui peut gêner le recueil des cellules tumorales ; en outre la fibrose tissulaire peut englober de petits foyers de récurrence tumorale.

L'irradiation du pelvis aboutit à une atrophie de l'épithélium vaginal et cervical chez presque toutes les patientes quel que soit leur état hormonal avant traitement. C'est épithélium est souvent sec et fragile et rend le recueil des cellules difficile.

L'irradiation peut produire également une sténose et des adhérences qui rendent difficile l'observation et la réalisation des frottis.

Les frottis de post-irradiation sont donc nécessairement moins riches en cellules épithéliales, mais plus riche en hématies.

#### *V.5.1.3. SPECIFICITE*

La spécificité plus faible de la cytologie de post-irradiation a été attribuée aux difficultés de distinguer les cellules malignes de récurrences des cellules bénignes de post-irradiation, des cellules de réparation et des cellules de dysplasies post-radiques.

Ainsi la cytologie de post-irradiation peut être une méthode valable et précise dans la détection des récurrences locales du cancer entre les mains d'observateurs expérimentés prévenus des effets des radiations sur les échantillons cellulaires et des limites de ce test.

### **V.6. EFFETS DES RADIATIONS IONISANTES ET DE LA CHIMIOTHERAPIE SUR LES CELLULES NORMALES**

Le radium et les rayons utilisés pour le traitement des carcinomes déterminent des altérations morphologiques au niveau des cellules malpighiennes normales qui doivent être distinguées des dysplasies.

Ces modifications apparaissent quelques jours après le début du traitement et peuvent persister plusieurs années.

*V.6.1.1.1. Comme dans une dysplasie on observe*

- Une augmentation variable de la taille nucléaire
- Une hypercoloration nucléaire, mais chromatine granuleuse ni mottes chromatiniennes comme dans la dysplasie courante

**V.6.2. L'EFFET DES IRRADIATIONS PEUT ETRE DISTINGUE DE LA DYSPLASIE SI ON CONSTATE**

- Une multinucléation
- Une fragmentation du noyau en morceaux inégaux

Un autre effet des radiations (moins spécifique)

- Agrandissement du nucléole
- Vacuolisation cytoplasmique

**V.6.3. EFFETS DES RADIATIONS SUR LES CELLULES NORMALES**

On ne pourra parler de récurrence tumorale d'un cancer irradié que si on compare les cellules supposées tumorales aux cellules carcinomateuses avant irradiation.

*V.6.3.1. DEFINITION DES EFFETS DES IRRADIATIONS*

L'effet des radiations est la réponse des cellules à l'agression des radiations ionisantes (rayons ou radium).

Les altérations cellulaires peuvent être directes ou indirectes.

- Les effets directs sont à rattacher à l'effet ionisant des radiations sur les molécules d'eau en libérant des ions OH<sup>-</sup> toxiques. Ils résultent aussi de l'action directe de bombardement sur un chromosome, suivit d'une division cellulaire, et de la mort de la cellule.
- Les effets indirects surviennent quand l'irradiation détermine une endartérite fibreuse responsable des altérations ischémiques des cellules.

*V.6.3.2. ASPECTS MORPHOLOGIQUES DES CELLULES SOUMISES AUX RADIATIONS*

- ◆ *Modifications morphologiques à effet léthal*
  - Destruction
  - Kératinisation
  - Coagulation cytoplasmique
  - Cytoplasme vidé, occupé de polynucléaires neutrophiles
  - Noyaux nus
  - Noyaux extrêmement granuleux
- ◆ *Modifications morphologiques pouvant être ou non létales*
  - Vacuolisation cytoplasmique
  - Vacuolisation nucléaire
  - Mottes chromatiniennes
  - Gonflement éosinophile du noyau
  - Corps d'inclusion éosinophiles nucléaires ou cytoplasmiques
  - Cellules de formes bizarres
  - Troubles des mitoses
- ◆ *Modifications morphologiques à effet non léthal mais persistant pendant des années*
  - Augmentation de taille de la cellule ou du noyau
  - Multinucléation
  - Plissement de la surface nucléaire
  - Nucléole proéminent

Il est important de savoir que ces altérations ne sont pas spécifiques des radiations mais peuvent être observées au cours d'une infection ou précédant la mort d'un tissu traumatisé ou enflammé, voire au cours d'un processus cicatriciel survenant après une biopsie ou un curetage.

On peut hautement suspecter, mais non affirmer l'irradiation en cytologie ou sur une biopsie sans connaître les antécédents d'irradiation.

Les modifications cellulaires sont plus intenses sur les cellules tumorales que sur les cellules normales. Les modifications apparaissent environ 3 jours après le début du traitement, avec un pic du 10<sup>ème</sup> au 14<sup>ème</sup> jour, et certains effets persistent longtemps, jusqu'à 35 ans sur les cellules normales. De toute façon la plus part des cellules cancéreuses disparaissent au cours de la 1<sup>ère</sup> semaine.

#### *V.6.3.3. LA DETECTION DES CONSEQUENCES DU TRAITEMENT*

##### **V.6.3.3.1. PERSISTANCE OU RECIDIVE CANCEREUSE EN CYTOLOGIE**

Les cellules cancéreuses sont habituellement non retrouvées à la fin de l'irradiation. Leur persistance peut indiquer une radio résistance.

##### **V.6.3.3.2. LA REPOSE DE L'HOTE**

Même en absence de cellules cancéreuses, la réponse de l'hôte peut donner une indication de l'effet réel du traitement local :

- ◆ *Le plus mauvais pronostic* est donné par la persistance d'une diathèse tumorale.
- ◆ *Un pronostic médiocre* est envisagé devant la persistance d'une inflammation d'aspect purulent, consistant en la seule présence de polynucléaires neutrophiles sur les étalements. Dans ce cas on peut voir se développer une fistule.
- ◆ Les polynucléaires peuvent montrer une dense réaction durant 2 semaines, indiquant une réponse immunologique.
- ◆ Ceci est suivi d'une prolifération lymphocytaire. La réunion de ces 2 réponses permet *de réserver le pronostic*.
- ◆ Plus tard on constate une réaction histiocytaire.
- ◆ Finalement, des cellules géantes à corps étranger apparaissent, mais doivent apparaître dans le 1<sup>er</sup> mois. *La séquence 4 à 6 indique une bonne réponse locale et une réponse cicatrisante.*