



## **HISTOSEMINAIRE CARREFOUR PATHOLOGIE 2015**

**« LESIONS GLANDULAIRES DU COL UTERIN »**

**5 NOVEMBRE 2015**

**Coordination : Mojgan DEVOUASSOUX-SHISHEBORAN**

**Avec la participation de :**

**Christine Bergeron, Pierre Duvillard, Catherine Genestie et Frédérique Pénault-Llorca**

## Sommaire

<b>Cas N°01 : Atypie des cellules glandulaires d'origine endocervicale</b>	<b>3</b>
Christine Bergeron	
<b>Cas N°02 : Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade + Adénocarcinome in situ</b>	<b>5</b>
Christine Bergeron	
<b>Cas N°03 : Adénocarcinome micro-invasif bien différencié de type endocervical, associé à un adénocarcinome in situ.</b>	<b>7</b>
Catherine Genestie	
<b>Cas N°04 : Adénocarcinome villo-glandulaire bien différencié exophytique avec des signes d'infiltration tumorale débutante du chorion.</b>	<b>10</b>
Catherine Genestie	
<b>Cas N°05 : Adénocarcinome mésonéphrique du col utérin</b>	<b>13</b>
Frédérique Penault-Llorca	
<b>Cas N°06 : Néoplasie intra épithéliale cervicale malpighienne de haut grade à type de dysplasie sévère ou carcinome in situ, associée à un carcinome adénoïde basal</b>	<b>16</b>
Frédérique Penault-Llorca	
<b>Cas N°07 : Adénocarcinome in situ (AIS) de l'endocol, focalement de type intestinal</b>	<b>18</b>
Mojgan Devouassoux-Shisheboran	
<b>Cas N°08 : Adénocarcinome invasif du col utérin, de type gastrique</b>	<b>23</b>
Mojgan Devouassoux-Shisheboran	

## Cas N°01 Christine Bergeron

### Laboratoire Cerba, Cergy Pontoise

#### Renseignements cliniques

Patiente de 40 ans aux antécédents de conisation pour CIN III, d'exérèse in sano l'année précédente. 1<sup>er</sup> frottis de surveillance.

#### Diagnostic

Atypie des cellules glandulaires d'origine endocervicale.

#### Morphologie

Les cellules cylindriques comportent un aspect palissadique mais les noyaux sont réguliers, la chromatine est fine et le cytoplasme présente des cils à la partie apicale. Il n'existe pas de rosettes.

#### Commentaires

##### La terminologie des cellules cylindriques anormales

Le Système de la Terminologie de Bethesda (TBS) dont la première version date de 1988 a été révisé en 2001, en particulier dans la présentation des anomalies des cellules glandulaires cervicales [1].

Le Système de la Terminologie de Bethesda 2001 propose les items suivants :

- **Les atypies des cellules glandulaires (ACG) d'origine endocervicale, endométriale, ou glandulaire, sans autre précision (SAP).** La localisation est un élément important pour le clinicien qui pourra adapter la conduite à tenir diagnostique en fonction de l'âge de la patiente. Le diagnostic d'atypies des cellules glandulaires est un diagnostic par défaut. Il est proposé quand les cellules cylindriques présentent des anomalies mineures du noyau, qui est légèrement augmenté de volume sans anomalie de la chromatine, et desquamement de manière isolée ou en amas. Les principaux diagnostics différentiels, quand les cellules sont bien identifiées comme étant d'origine endocervicale, comprennent les desquamations en amas des cellules glandulaires associées à la présence d'un polype endocervical et les phénomènes de réparation survenant après une conisation. La métaplasie tubaire, en particulier, est fréquente après conisation et parfois difficile à reconnaître, surtout si les cellules cylindriques ont perdu leurs cils à la partie apicale. Si la conisation a été faite pour un diagnostic de lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (HSIL) et qu'il n'existe pas d'adénocarcinome in situ, il faut rester prudent sur un diagnostic d'adénocarcinome in situ (AIS) sur le frottis après traitement, surtout si la conisation est passée in sano. Le diagnostic d'atypie des cellules

cylindriques d'origine endocervicale est le diagnostic le plus sévère à proposer et la biopsie sous colposcopie et le curetage de l'endocol redresseront le diagnostic. Quand les cellules cylindriques sont identifiées d'origine endométriale, le diagnostic différentiel est celui d'un remaniement de l'isthme utérin ou de l'endomètre. Après la ménopause, il est préférable de noter la présence de cellules endométriales sans préciser leur nature normale ou anormale. L'indication d'une biopsie de l'endomètre sera dans ce cas privilégiée.

- **Les atypies des cellules glandulaires (ACG) en faveur d'une néoplasie.** Ce diagnostic est proposé quand les anomalies morphologiques des cellules cylindriques sont plus sévères mais ne comportent pas la desquamation typique d'un AIS. Le diagnostic différentiel de ces anomalies comprend par exemple les modifications des cellules glandulaires associées à la présence d'un stérilet ou survenant après radiothérapie et chimiothérapie.

- **L'adénocarcinome in situ (AIS)** a été proposé pour la première fois dans le Système de la Terminologie de Bethesda 2001. Les critères cytologiques sont l'arrangement caractéristique des cellules glandulaires anormales avec une disposition radiaire des noyaux en périphérie, donnant aux cellules un aspect ressemblant «à des plumes à l'extrémité d'une aile d'oiseau», des images de noyaux en palissade ou en rosette, associées à un fond propre sans signe de nécrose. Les noyaux présentent une augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique, une chromatine altérée plus ou moins mottée sans nucléoles proéminents ou diathèse tumorale. Les patientes avec un diagnostic d'ACG en faveur d'une néoplasie ou un AIS auront d'emblée une colposcopie et un curetage de l'endocol, voire une conisation diagnostique si la colposcopie n'est pas satisfaisante.

## REFERNCES

[1] Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O Connor D, Prey et al. The 2001 Bethesda System. Terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA 2002;287:2114-9.

## Cas N°02 Christine Bergeron

### Laboratoire Cerba, Cergy Pontoise

#### Renseignements cliniques

Patiente de 30 ans, premier frottis de dépistage au laboratoire.

#### Diagnostic

Lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade + Adénocarcinome in situ

#### Morphologie

Il existe des amas de cellules malpighiennes de type basal comportant une anisocytose et une anisocaryose. Quelques cellules malpighiennes basales anormales se présentent de manière isolée. Les cellules cylindriques anormales présentent une disposition radiaire des noyaux en périphérie, donnant aux cellules un aspect ressemblant «à des plumes à l'extrémité d'une aile d'oiseau», des images de noyaux en palissade ou en rosette. Le fond du frottis est propre sans signe de nécrose.

#### Commentaires

L'adénocarcinome invasif du col utérin correspond en moyenne à 15% des carcinomes du col utérin. Il se développe autour de la jonction squamo-cylindrique suite à une infection persistante par un papillomavirus humain (HPV) à haut risque de types 16 ou 18 le plus souvent [1,2]. Les infections persistantes avec un HPV de type 16 ou 18 sont en général associées à des lésions malpighiennes intra-épithéliales de haut grade (HSIL) car le virus a une plus grande affinité pour les kératinocytes. La lésion commence autour de la jonction car le virus peut atteindre plus facilement les couches basales de l'épithélium malpighien et commencer le cycle viral. Le virus peut infecter en même temps ou plus rarement de manière isolée les cellules de réserve autour de la jonction squamo-cylindrique ; ces cellules anormales vont se différencier dans un sens cylindrique.

Le dépistage de l'adénocarcinome in situ (AIS) présente des particularités par rapport au carcinome malpighien; les lésions glandulaires précancéreuses sont moins bien connues et seul l'AIS est diagnostiqué de manière consensuelle par les pathologistes [3] ; l'AIS peut être difficile à localiser en colposcopie surtout s'il est situé dans le canal endocervical. Le prélèvement des cellules cylindriques nécessite une brosse plutôt qu'une spatule d'Ayre.

Le diagnostic cytologique des cellules glandulaires se fait selon le Système de la terminologie Bethesda (TBS) 2001 qui a redéfini le cadre des anomalies des cellules glandulaires et a introduit le diagnostic d'adénocarcinome in situ [4]. Les anomalies des cellules glandulaires restent rares et correspondent à moins de 0.1% de la totalité des frottis et moins de 5% des

frottis anormaux ; l'entité « adénocarcinome in situ » est caractérisée par des critères spécifiques, comme la disposition radiaire des noyaux en périphérie, donnant aux cellules un aspect ressemblant « à des plumes à l'extrémité d'une aile d'oiseau », des images de noyaux en palissade ou en rosette sans diathèse tumorale [5].

L'adénocarcinome in situ est associé à une lésion malpighienne intra-épithéliale de haut grade (HSIL) dans 50% des cas sur la conisation. Le diagnostic différentiel entre un AIS et un HSIL est parfois difficile surtout si les HSIL impliquent les récessus endocervicaux. Les cellules malpighiennes desquament alors en amas et peuvent simuler des cellules cylindriques anormales [5]. Le meilleur critère pour différencier un HSIL impliquant les glandes endocervicales et un AIS est la disposition du noyau des cellules malpighiennes anormales qui reste au centre des cellules alors que les cellules cylindriques endocervicales anormales ont des noyaux situés en bordure de la cellule avec des vacuoles cytoplasmiques [5]. En raison de cette importante prévalence de lésions de type HSIL chez les femmes avec un diagnostic d'AIS, les recommandations de l'HAS suggèrent que toutes les patientes avec ce diagnostic cytologique bénéficient d'une colposcopie et d'un curetage de l'endocol qui permet de diagnostiquer les lésions situées dans le canal endocervical et non visibles en colposcopie [6]. Le curetage de l'endocol n'est pas recommandé chez les femmes enceintes [6].

## REFERENCES

- [1] Bray F, Carstensen B, Moller H, Zappa M, Zakelj MP, Lawrence G et al. Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:2191-9.
- [2] Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, Munoz N, Herrero R, Franceschi S et al. Worldwide human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:303-15.
- [3] Ruba S, Schoolland M, Allpress S, Sterrett G. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: screening and diagnostic errors in Papanicolaou smears. *Cancer* 2004;102:280-7.
- [4] Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O Connor D, Prey et al. The 2001 Bethesda System. Terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002;287:2114-9.
- [5] Schneider V. Cytopathology of Adenocarcinoma in situ of the endocervix and its differential diagnosis. *Monogr Clin Cytol* 2011;20:26-33. Epub 2010 Dec 10.
- [6] HAS 2002: Clinical practice guidelines. Management of a patient with an abnormal cervical smear, available at : <http://www.has.santé.fr/portail/upload/docs/application/pdf/frottis.anglais>.

## Cas N°03 Catherine Genestie

### Institut Gustave Roussy, Villejuif

et Pierre Duvillard, Myriam Kossai,

#### Renseignements cliniques

Patiente de 36 ans, sans antécédent. Métrorragies. Lésion du col utérin. Biopsie du col suivie d'une mini-conisation diagnostique.

#### Diagnostic

Adénocarcinome micro-invasif bien différencié de type endocervical, associé à un adénocarcinome in situ.

#### Aspect morphologique

Les prélèvements intéressent un adénocarcinome à développement exophytique d'architecture tubulo-villeuse fait de glandes aux contours bien arrondis tapissées de cellules cylindriques. On observe la présence de quelques petits territoires d'infiltration du chorion superficiel témoignant d'un adénocarcinome micro-invasif. Le stroma est inflammatoire. Absence d'embolie vasculaire lymphatique.

Stade FIGO IA1

#### Commentaires

L'adénocarcinome du col utérin (AEC) est rare. La stadification du cancer du col repose sur la classification FIGO 2009 [1]. Celle-ci est basée sur la profondeur d'invasion (PI) et la taille de la tumeur. Cette classification présente des limites. D'une part, elle ne prend pas en compte le type histologique et s'applique au carcinome épidermoïde et à l'adénocarcinome de la même manière, or la biologie et le type d'infiltration de ces deux sous-types de carcinome sont différents. D'autre part, la PI, qui a été déterminée arbitrairement et dont la mesure n'est pas toujours évidente, est à remettre en cause. En effet, les tumeurs de stade IA1 (PI < 3mm et taille < ou égale 7 mm) et de stade IA2 (PI > 3mm et < ou égale 5mm) avec présence ou non d'invasion lympho-vasculaire sont de très bon pronostic [1]. Le traitement des stades IA1 et IA2 diffère, les stades IA1 étant généralement traités par une chirurgie conservatrice (hystérectomie conservatrice ou conisation) alors que les stades IA2 vont subir une hystérectomie radicale avec curage ganglionnaire. Pourtant, plusieurs études montrent qu'un taux très faible de cas d'AEC classés IA1 et IA2 présentent des métastases ganglionnaires (0.9% et 1,7%, respectivement) et récidivent (0.9% et 2% respectivement) [2]. Ceci appuie le fait qu'un traitement conservateur serait plus indiqué, les traitements radicaux étant source de

complications à type de lymphoedème, d'atteinte dysfonctionnelle vésicale et sexuelle, etc... [3] Certaines études ont tenté de définir de nouveaux paramètres histologiques [4; 5]. Ainsi Roma et al. proposent une nouvelle classification (méthode Silva) basée sur le « pattern » d'invasion plutôt que la profondeur d'invasion, permettant de répartir les AEC selon 3 sous-groupes A, B et C (tableau 1), dans le but de stratifier le risque de développer des métastases pour une prise en charge clinique adaptée [6]. Basée sur 352 cas, cette étude rétrospective montre que 21% des cas pattern A sans métastase ganglionnaire, ne nécessitent pas de traitement radical. Seulement 4,4% des 90 cas pattern B ont présenté des métastases ganglionnaires et 1% ont récidivé localement. 24 % des cas de pattern C, en revanche, présentaient des métastases ganglionnaires et 22% ont récidivé. La profondeur d'invasion variait de 0,1 à 10 mm dans le Pattern A, et de 0,3 à 20 mm dans le pattern C, montrant les limites de ce paramètre. La prise en charge clinique proposée en fonction du résultat de la biopsie initiale serait la suivante :

- En cas de pattern A, une conisation ou une trachélectomie serait recommandée. Si les marges sont saines sans invasion lympho-vasculaire, une surveillance s'en suit.
- En cas de pattern B, une hystérectomie avec examen extemporané du ganglion sentinelle est conseillée. Si celui-ci est positif, réalisation d'un curage ganglionnaire complémentaire.
- En cas de pattern C, on proposerait d'emblée une hystérectomie radicale avec curage ganglionnaire.

Néanmoins, cette étude est rétrospective et les biopsies de col n'étaient pas incluses, or ce sont les prélèvements sur lesquels la méthode Silva serait appliquée.

De nouvelles études prospectives sont donc nécessaires afin de valider cette nouvelle gradation.

## REFERENCES

- [1] Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:103-4.
- [2] Poynor EA, Marshall D, Sonoda Y, et al. Clinicopathologic features of early adenocarcinoma of the cervix initially managed with cervical conization. *Gynecol Oncol* 2006;103:960-5.
- [3] Ceballos KM, Onuma K, Hauspy J, et al. Early invasive cervical adenocarcinoma: is radical treatment indicated? *Mod Pathol* 2012;25:262-3.



[4]. Aguilera-Barrantes I, Silva EG. Prognostic factors of adenocarcinoma of the endocervix: pattern of invasion vs depth of invasion. Mod Pathol 2010;23:232A.

[5] Arville B, Silva EG, Galliano G, et al. Invasive endocervical adenocarcinoma: combining depth and pattern of invasion for better identification of patients with lymph node metastases. Mod Pathol 2011;24:236<sup>a</sup>.

[6] Roma AA, Diaz de Vivar A, Park KJ et al. Invasive endocervical adenocarcinoma : a new pattern-based classification system with important clinical significance. Am J Surg Pathol 2015;39:5.

**Tableau 1** : Classification (méthode Silva) selon Roma et al.

Pattern A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glandes bien définies aux contours arrondis, se regroupant souvent en lobules</li> <li>• Pas d'invasion du stroma/ Pas de stroma au contact des glandes</li> <li>• Pas de cellules isolées ou de cellules se détachant</li> <li>• Pas d'invasion lymphovasculaire</li> <li>• Prolifération intra glandulaire : d'architecture cribreuse ou papillaire</li> <li>• Architecture bien à moyennement différenciée sans contingent solide</li> </ul>
Pattern B	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Invasion du stroma débutante en regard des glandes de pattern A</li> <li>• Une ou plusieurs cellules tumorales, dans un stroma souvent focalement inflammatoire ou desmoplastique</li> <li>• +/- Invasion lymphovasculaire</li> <li>• Architecture bien à moyennement différencié</li> <li>• Absence de contingent solide</li> </ul>
Pattern C	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Invasion du stroma diffuse caractérisée par: <ul style="list-style-type: none"> <li>• des glandes dispersées, associées à une réponse desmoplastique étendue</li> <li>• les glandes souvent anguleuses plus ou moins confluentes</li> </ul> </li> <li>• Prolifération de 5 mm au grossissement 4x</li> <li>• +/- Invasion lymphovasculaire</li> <li>• Contingent solide, peu différencié (haut grade); le grade nucléaire n'est pas pris en compte</li> </ul>

## Cas N°04 Catherine Genestie

### Institut Gustave Roussy, Villejuif

et Pierre Duvillard, Myriam Kossai

#### Renseignements cliniques

Patiente âgée de 28 ans, consultant pour des métrorragies. A l'examen clinique, une tumeur cervicale est retrouvée, circonférentielle, bourgeonnante de 4 cm de grand axe, confirmée à l'IRM. Une extension ganglionnaire pelvienne gauche est suspectée au Pet Scan. Une biopsie est réalisée.

#### Diagnostic

Adénocarcinome villo-glandulaire bien différencié exophytique avec des signes d'infiltration tumorale débutante du chorion.

#### Aspect morphologique

La tumeur est exophytique, friable, blanche, saignant au contact.

En surface, la prolifération épithéliale est d'architecture papillaire. Les papilles sont nombreuses, par place adossées. L'axe des papilles est grêle, œdémateux. Le revêtement des papilles est unistratifié, les cellules sont cylindriques, avec des atypies cytonucléaires modérées. A la partie profonde, il semble exister un début d'infiltration du chorion, avec des massifs de cellules atypiques égrainées dans un stroma inflammatoire.

#### Commentaires

L'adénocarcinome villoglandulaire du col utérin a été décrit pour la première fois par Young et Scully en 1989 et correspond à une variante de l'adénocarcinome endocervical bien différencié [1]. Peu de cas sont rapportés dans la littérature. L'incidence est faible, de l'ordre de 3,7-4,8% des adénocarcinomes du col utérin. Les patientes sont le plus souvent des femmes jeunes, âgées de 25 à 45 ans. L'association à une infection HPV (human papilloma virus) à haut risque est controversée.

A l'histologie, la tumeur se compose le plus souvent de deux contingents :

L'un superficiel, fait de papilles allongées, à l'axe fibro-vasculaire fin et souvent riche en cellules inflammatoires.

Le second plus profond, composé de formations glandulaires irrégulières, allongées et arborisées, dans un stroma fibreux, desmoplastique ou myxoïde.

Le revêtement épithélial est uni ou pluristratifié fait de cellules cylindriques de type endocervical, pauvres en mucine, ou endométrioïde. Les atypies cytonucléaires et les mitoses sont modérées.

L'infiltration est difficile à affirmer, voir impossible en cas de biopsie. Elle se situe le plus souvent à la partie profonde superficielle et est rarement accompagnée d'une stroma réaction. Les perméations lymphovasculaires sont rares. Un adénocarcinome in situ adjacent est souvent retrouvé. L'étude immunohistochimique n'apporte pas d'aide au diagnostic.

**Les diagnostics différentiels sont les suivants :**

**Lésions bénignes du col :** Endocervicite papillaire, adénofibrome papillaire ou papillome müllérien. L'architecture est papillaire mais dans tous les cas, le revêtement est unistratifié et fait de cellules régulières ou dystrophiques.

**Tumeurs malignes :** Adénosarcome, adénocarcinome à déviation minimale, carcinome séro-papillaire du col et de l'endomètre. L'adénosarcome renferme une composante mésenchymateuse maligne, enserrant les glandes, de façon concentrique avec aspect de manchon. L'adénocarcinome à déviation minimale est constitué d'une prolifération épithéliale expansive et infiltrante, faite de glandes tortueuses, branchées, sans architecture papillaire, sans atypie significative ni stroma-réaction. Le carcinome séro-papillaire du col ou de l'endomètre comporte une architecture papillaire plus complexe avec des cellules ovoïdes sièges d'atypies marquées. L'activité mitotique est plus élevée.

P Morice et al. rapportent une série de 28 patientes. L'étude est rétrospective avec un suivi moyen de 35 mois. 75% (21 patientes) n'ont pas eu de récurrence. Par contre, 18% (5 patientes) sont décédées après récurrence ganglionnaire. Parmi ces cinq patientes, 2 étaient au stade IIIB, 2 au stade IIB et la dernière au stade IB2 qui a été traitée uniquement par de la radiothérapie à cause d'une co-morbidité médicale. Dans tous les cas, l'incidence des métastases lymphatiques était faible (uniquement 2 patientes) [2]. Dans cet article et dans l'ensemble de la littérature, le pronostic de l'adénocarcinome villoglandulaire à long terme par rapport aux autres adénocarcinomes endocervicaux reste meilleur. Celui-ci dépend non seulement des critères histologiques mais aussi du stade FIGO (absence de récurrence pour les patientes au stade IB par rapport au à 15% pour le carcinome épidermoïde).

### **Conclusion**

Le diagnostic histologique des adénocarcinomes villo-glandulaire est difficile, en raison de l'absence de critères histologiques précis (peu de cas sont rapportés dans la littérature).

Leur diagnostic est plus facile à porter sur pièce opératoire que sur biopsie qui risque de méconnaître une composante plus péjorative et une infiltration profonde du stroma.

Le pronostic reste favorable et dépend des critères histologiques et du stade FIGO.

Le traitement peut parfois être conservateur avec cependant une surveillance prolongée.

## **REFERENCES**

[1] Young RH, Scully RE. Villoglandular papillary adenocarcinoma of the uterine cervix. A clinicopathologic analysis of 13 cases. *Cancer*. 1989; 63:1773-9.

[2] Lataifeh IM, Al-Hussaini M, Uzan C, Jaradat I, Duvillard P, Morice P. Villoglandular papillary adenocarcinoma of the cervix: a series of 28 cases including two with lymph node metastasis. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23:900-5.

## Cas N°05 Frédérique Penault-Llorca

### Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand

et Mojgan Devouassoux-Shisheboran, Hôpital de la Croix Rousse, Lyon

#### Renseignements cliniques

Patiente de 62 ans. Métrorragies. Tumeur du col utérin. Biopsie du col.

#### Diagnostic

Adénocarcinome mésonéphrique du col utérin.

#### Aspect morphologique

Tous les fragments concernent un processus néoplasique caractérisé par une prolifération tumorale de petites glandes et structures tubulaires tassées les unes contre les autres, formant des nodules séparés par un stroma fibreux desmoplastique. Les glandes sont bordées par une couche de cellules cubiques, à cytoplasme basophile, à noyau rond, augmenté de volume, parfois nucléolé. Quelques mitoses sont visibles. Il n'existe pas de pléomorphisme nucléaire marqué. La lumière glandulaire contient un matériel éosinophile, colloïde-like.

#### Commentaires

Il s'agit d'un adénocarcinome rare du col, survenant sur les restes mésonéphriques. Bien que ces restes soient découverts dans 22% des pièces de façon fortuite, leur transformation maligne est rare [3].

La tumeur survient à tout âge, de 24 à 74 ans (moyenne d'âge 52 ans) [7].

Macroscopiquement, il s'agit d'une masse profondément située dans le stroma cervical, avec rarement un envahissement de la muqueuse. La tumeur peut rester cantonnée à la paroi latérale ou postéro-latérale cervicale, ou toucher de façon circonférencielle le col utérin.

Histologiquement, quatre architectures sont possibles : tubulo-canalair, rétiforme, solide et sex-cord-like [2]. L'architecture tubulo-canalair est la plus fréquente, suivie de l'architecture solide, alors que les aspects rétiforme et sex-cord-like sont les plus rares [7]. L'architecture tubulo-canalair révèle des tubes de taille variable, parfois petits, infiltrant le stroma. D'autres sont de plus grande taille avec des projections papillaires intra-glandulaires évoquant un carcinome endométrioïde. L'architecture solide est caractérisée par une prolifération de cellules fusiformes et parfois sarcomatoïdes. Des éléments hétérologues comme du cartilage ou du muscle strié peuvent se voir [1, 2].

Les cellules tumorales bordant les tubes sont cubiques, de petite taille, à noyaux atypiques et dotés d'un petit nucléole, mais souvent sans pléomorphisme nucléaire marqué. Des mitoses

sont visibles, allant de 3 à 50 mitoses pour 10 champs au fort grossissement [7]. De façon caractéristique, les structures glandulaires contiennent une sécrétion éosinophile colloïde-like, PAS positive, bleu alcian négative [2, 7]. On retrouve souvent en périphérie des restes mésonéphriques.

Sur le plan immunohistochimique [7], les cellules expriment à la fois la pankéatine et la vimentine, mais la CK7 est focalement positive. L'EMA montre un marquage apical. L'ACE, et la CK20 sont négatifs. La calrétinine (88%) et l'inhibine (1/3 des cas) sont positives. Les récepteurs aux androgènes sont exprimés dans 1/3 des cas, alors que les récepteurs RE et RP sont en général négatifs [7]. Le CD10 montre un marquage apical dans les restes mésonéphriques et les tumeurs qui en dérivent [4, 5]. Le PAX8, le PAX2, bcl-2, le CA125, le TTF1 et l'HNF1 $\alpha$  peuvent être exprimés dans ce type d'adénocarcinome et les restes mésonéphriques [8]. La P16 peut montrer un marquage focal à la fois dans les restes et le carcinome mésonéphriques. L'ADN viral HPV a été détecté dans un cas [6], mais la tumeur n'est en général pas associée à une infection à l'HPV [8].

Le diagnostic différentiel se pose surtout avec une hyperplasie des restes mésonéphriques. L'absence d'atypie nucléaire, de mitose, de noyaux apoptotiques dans la lumière des glandes, d'envahissement de la paroi des vaisseaux, de zone solide ou cribriforme favorise le diagnostic d'hyperplasie [1, 2, 7]. La tumeur ne doit pas être confondue avec l'envahissement du stroma cervical profond par un adénocarcinome endométrioïde de l'endomètre. Un marquage nucléaire aux récepteurs RE et RP, une forte expression diffuse de la CK7, la présence de métaplasie malpighienne favorise ce dernier diagnostic [4, 5, 7].

Les adénocarcinomes mésonéphriques sont de bon pronostic souvent de stade I. Les formes à cellules fusiformes et anaplasiques peuvent avoir un comportement plus agressif [2, 7].

## REFERENCES

- [1] Bague S, Rodriguez IM, Prat J. Malignant mesonephric tumors of the female genital tract: a clinicopathologic study of 9 cases. *Am J Surg Pathol* 2004;28:601-7.
- [2] Clement PB, Young RH, Keh P, Ostor AG, Scully RE. Malignant mesonephric neoplasms of the uterine cervix. A report of eight cases, including four with a malignant spindle cell component. *Am J Surg Pathol* 1995;19:1158-71.
- [3] Ferry JA, Scully RE. Mesonephric remnants, hyperplasia, and neoplasia in the uterine cervix. A study of 49 cases. *Am J Surg Pathol* 1990;14:1100-11.

- [4] Ordi J, Romagosa C, Tavassoli FA, Nogales F, Palacin A, Condom E, Torne A, Cardesa A. CD10 expression in epithelial tissues and tumors of the gynecologic tract: a useful marker in the diagnosis of mesonephric, trophoblastic, and clear cell tumors. *Am J Surg Pathol* 2003;27:178-86.
- [5] Ordi J, Nogales FF, Palacin A, Marquez M, Pahisa J, Vanrell JA, Cardesa A. Mesonephric adenocarcinoma of the uterine corpus: CD10 expression as evidence of mesonephric differentiation. *Am J Surg Pathol* 2001;25:1540-5.
- [6] Pirog EC, Kleter B, Olgac S, Bobkiewicz P, Lindeman J, Quint WG, Richart RM, Isacson C. Prevalence of human papillomavirus DNA in different histological subtypes of cervical adenocarcinoma. *Am J Pathol* 2000;157:1055-62.
- [7] Silver SA, Devouassoux-Shisheboran M, Mezzetti TP, Tavassoli FA. Mesonephric adenocarcinomas of the uterine cervix: a study of 11 cases with immunohistochemical findings. *Am J Surg Pathol* 2001;25:379-87.
- [8] Kenny SL, McBride HA, Jamison J, McCluggage WG. Mesonephric adenocarcinomas of the uterine cervix and corpus: HPV-negative neoplasms that are commonly PAX8, CA125, and HMGA2 positive and that may be immunoreactive with TTF1 and hepatocyte nuclear factor 1- $\beta$ . *Am J Surg Pathol* 2012;36:799-807.

## Cas N°06 Frédérique Penault-Llorca

### Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand

et Mojgan Devouassoux-Shisheboran, Hôpital de la Croix Rousse, Lyon

#### Renseignements cliniques

Patiente de 60 ans. Frottis de dépistage : HSIL. Biopsie cervicale CIN III. Conisation.

#### Diagnostic

Néoplasie intra épithéliale cervicale malpighienne de haut grade à type de dysplasie sévère ou carcinome in situ, associée à un carcinome adénoïde basal.

#### Description

La muqueuse de surface montre des atypies nucléaires, des mitoses et une désorganisation architecturale qui touche toute la hauteur épithéliale en faveur d'un carcinome malpighien in situ. La lésion colonise des glandes endocervicales. On observe appendue à une glande colonisée, une lésion composée de petits massifs formés de cellules basophiles. Il n'existe pas d'atypie nucléaire, et les mitoses sont rares. Ces massifs sont tantôt centrés par une structure glandulaire, tantôt par des cellules d'aspect malpighien. Il n'y a pas de stroma réaction au contact des massifs.

#### Commentaires

Le carcinome adénoïde basal est une lésion rare (< 1%) du col, dérivant des cellules basales de réserve de l'épithélium malpighien. Il survient surtout chez la femme ménopausée, avec une moyenne d'âge de 60 ans (19 à 91 ans), en association avec un CINIII. La lésion est infiltrative et associée à une infection à l'HPV 16 et montre une surexpression immunohistochimique de la P16. Elle est plus fréquente chez la femme de race noire.

C'est une tumeur asymptomatique, ne donnant aucune masse, ni lésion visible à la macroscopie. La découverte est fortuite sur une pièce de conisation réalisée dans le cadre de néoplasie intra épithéliale de haut grade du col.

La tumeur est de petite taille, retrouvée en profondeur dans le stroma cervical sans extension en surface. Il s'agit de nids et massifs de petites tailles de contours arrondis, entourés d'une couche palissadique. Les cellules sont basaloïdes, à noyaux petits, oblongs et hyperchromatiques. Il n'existe pas de mitose. Il n'existe pas de pléomorphisme nucléaire. Le centre des massifs est souvent occupé par une petite structure glandulaire bordée par un épithélium cubique. La lumière contient une sécrétion éosinophile. D'autres massifs sont



centrés par une différenciation malpighienne. Il n'existe pas de stroma réaction desmoplastique associée. Il n'existe pas d'embolie.

Le diagnostic différentiel se pose avec un carcinome malpighien invasif ou microinvasif, d'autant plus que la lésion s'associe à des lésions de CINIII/CIS. L'absence d'atypie nucléaire, de mitose et de stroma réaction redressent le diagnostic.

Le deuxième diagnostic différentiel est le carcinome adénoïde kystique. La présence d'atypies nucléaires, de mitoses, d'embolies (vasculaires et nerveux) et la positivité du CD117 orientent vers le carcinome adénoïde kystique.

C'est une lésion de très bon pronostic. Elle est toujours limitée au col sans envahissement des paramètres. Aucun cas de métastase ganglionnaire ou à distance, ni de récurrence n'a été rapporté. On peut se poser la question de la nature carcinomateuse de cette lésion ?

## REFERENCES

- [1] Chen TD, Chuang HC, Lee LY. Adenoid basal carcinoma of the uterine cervix: clinicopathologic features of 12 cases with reference to CD117 expression. *Int J Gynecol Pathol* 2012;31:25-32.
- [2] Ferry JA. Adenoid basal carcinoma of the uterine cervix: evolution of a distinctive clinicopathologic entity. *Int J Gynecol Pathol* 1997;16:299-300.
- [3] Ferry JA, Scully RE. "Adenoid cystic" carcinoma and adenoid basal carcinoma of the uterine cervix. A study of 28 cases. *Am J Surg Pathol* 1988;12:134-44.
- [4] Grayson W, Cooper K. A reappraisal of "basaloid carcinoma" of the cervix, and the differential diagnosis of basaloid cervical neoplasms. *Adv Anat Pathol* 2002;9:290-300.
- [5] Grayson W, Taylor LF, Cooper K. Adenoid cystic and adenoid basal carcinoma of the uterine cervix: comparative morphologic, mucin, and immunohistochemical profile of two rare neoplasms of putative 'reserve cell' origin. *Am J Surg Pathol* 1999;23:448-58.

## Cas N°07 Mojgan Devouassoux-Shisheboran

### Hôpital de la Croix Rousse, Lyon

et Fabienne Arcin-Thoury, Cabinet de Pathologie, Mendes

#### Renseignements Cliniques

Il s'agit d'une patiente de 52 ans, ménopausée, chez qui le frottis cervical de dépistage révèle un AGC (Atypical Glandular Cells). Une conisation diagnostique accompagnée d'un curetage endométrial sont réalisés. Le curetage de la cavité utérine ne révèle pas d'anomalie de la muqueuse endométriale. La conisation montre les lésions observées sur la lame.

#### Diagnostic

Adénocarcinome in situ (AIS) de l'endocol, focalement de type intestinal.

#### Description morphologique

Le revêtement malpighien cervical est plutôt atrophique. Des glandes endocervicales dilatées en œufs de Naboth sont observées. On note également dans le canal endocervical, la présence de glandes endocervicales bordées par un épithélium cylindrique stratifié. Cette stratification épithéliale s'accompagne de basophilie cytoplasmique, d'atypies nucléaires avec la perte de la polarité des noyaux. Il existe de nombreuses mitoses et des corps apoptotiques dans le revêtement endocervical. La majorité des cellules, dans cette zone de stratification épithéliale, présente une mucosécrétion intracellulaire de type intestinal avec des cellules à gobelet. Au faible grossissement, l'architecture glandulaire est respectée. Il n'existe pas de tassement des glandes, ni de structure cribriforme. Il n'existe pas de réaction du stroma cervical au contact des glandes avec stratification épithéliale.

#### Commentaires

L'adénocarcinome in situ (AIS) est un précurseur de l'adénocarcinome invasif du col utérin. Il est lié à l'infection à HPV (Human Papilloma Virus), souvent de type 18. Il touche typiquement la femme vers la quarantaine, soit 10 à 15 ans plus jeune que celles souffrant de l'adénocarcinome invasif. La majorité des patientes est asymptomatique, sans lésion macroscopique du col utérin à la colposcopie. Le diagnostic fait suite à un frottis cervical de dépistage ou est porté de façon fortuite sur une pièce de conisation ou biopsie cervicale réalisées dans le cadre d'une néoplasie de type malpighien. En effet, dans 30 à 60% des cas on note une néoplasie simultanée à la fois glandulaire et malpighienne [1].

Le terme de dysplasie glandulaire, comme lésion précédant l'AIS, a été utilisé par certains auteurs. Cependant, compte tenu des critères morphologiques peu reproductibles, et de la

signification biologique inconnue de cette entité, l'OMS 2014 l'a supprimé de la classification internationale. Il vaut mieux éviter d'utiliser ce terme et essayer de caractériser au mieux les lésions glandulaires comme bénigne/réactionnelle ou néoplasique (AIS) [2].

### ***Histologie***

*Les critères diagnostiques architecturaux* de l'AIS en histopathologie sont (1) la préservation de l'architecture glandulaire normale endocervicale, (2) l'atteinte circonférentielle ou partielle du revêtement des glandes endocervicales, (3) la transition abrupte avec les glandes endocervicales normales, (4) l'absence de stroma réaction desmoplastique ou inflammatoire autour des glandes atteintes.

*Les critères diagnostiques cytologiques* de l'AIS en histopathologie sont : (1) stratification épithéliale avec perte de mucine endocervicale (ou présence de mucosécrétion abondante de type intestinal ou gastrique), (2) stratification et perte de la polarité nucléaire, (3) noyaux augmentés de volume, irréguliers, parfois nucléolés, (4) mitoses fréquentes et particulièrement des mitoses en position apicale, (5) présence de corps apoptotiques.

*Sur le plan immunohistochimique*, l'AIS surexprime la P16 (marquage intense et continue nucléaire et cytoplasmique de la quasi-totalité des cellules), avec un index de Ki67 > 30%. L'ACE montre un marquage cytoplasmique diffus (marquage peut être apical dans des glandes endocervicales non néoplasiques). Le ProExc est positif dans > 50% des cellules, le bcl2 est négatif. Il existe une perte d'expression des récepteurs hormonaux (RE et RP) et du PAX2 dans l'AIS [3, 4].

L'AIS est typiquement localisé au niveau de la zone de jonction, s'étendant plus ou moins (entre 20 et 30 mm) dans le canal endocervical. Il peut toucher uniquement les glandes (33%) ou uniquement le revêtement de surface (3%, souvent chez des femmes plus jeunes en moyenne 26,8 ans). Il est multicentrique (présence de >2mm de muqueuse endocervicale saine entre deux foyers d'AIS) dans 15% des cas (« Skip lesions ») [1].

### ***Les sous types d'AIS***

La majorité des AIS est *de type endocervical classique* avec des cellules perdant leur mucosécrétion et présentant une basophilie cytoplasmique. Ce sous type peut être pur (58%) ou mélangé à une variante intestinale (29%) ou endométrioïde (16%).

*La variante intestinale* renferme une mucosécrétion de type intestinal avec des cellules à gobelet et de rares cellules neuroendocrines et de Paneth [5, 6]. Le type intestinal montre des cellules avec une abondante mucosécrétion qui refoule le noyau au pôle basal et présente moins de mitoses que la variante classique. Cette variante est souvent associée à la forme

classique (comme dans cette observation) et survient chez des patientes plus âgées (45 ans versus 32 ans pour la forme classique) [1, 5]. La variante intestinale est également liée à l'HPV surtout 18, sauf de rares cas (33%) chez des femmes plus âgées (62 ans en moyenne) [5]. L'association avec les CINs est d'ailleurs moins fréquente dans ce type d'AIS en comparaison avec les AIS classiques, soulignant le processus non-HPV dépendant [5]. La majorité des AIS de type intestinal surexprime la P16 (rares cas non liés à l'HPV sont négatifs, mais ne surexpriment pas la P53) et montre une expression du CDX2 et focalement ou diffusément avec CK20 alors que CK7 est diffusément positive [5,6]. Le Ki 67 a un index plus faible que dans la variante classique d'AIS. Dans certains cas montrant une morphologie d'AIS classique, on peut visualiser une différenciation intestinale par immunohistochimie avec la positivité du CDX2 et du MUC2 (17%), ou encore une différenciation gastrique avec la positivité de MUC6 (26%) [7]. La progression vers l'adénocarcinome invasif serait plus importante que dans la forme classique.

*La variante adénosquameuse* de la néoplasie cervicale in situ (*SMILE*: Stratified Mucin-producing Intraepithelial LEsion) montre à la fois une différenciation glandulaire et malpighienne [8]. Elle est souvent associée à des lésions d'AIS et de CINIII sur le même prélèvement. Morphologiquement, il s'agit d'un revêtement de surface ou glandulaire stratifié ressemblant au faible grossissement à une néoplasie malpighienne, avec des cellules mucosécrétantes dispersées dans l'épaisseur de l'épithélium de la basale vers la surface. Il n'existe pas de lumière glandulaire dans l'épaisseur de l'épithélium. Les atypies nucléaires et mitoses sont visibles. La lésion est CK14 et P63 négative et correspond plus à une lésion glandulaire que malpighienne. La P16 est surexprimée sur toute la hauteur épithéliale.

*La variante endométrioïde* de l'AIS correspond à un revêtement stratifié avec basophilie cytoplasmique, mitoses et corps apoptotiques. Il est très difficile de distinguer cette variante de la forme classique de l'AIS.

### ***Diagnostics différentiels***

L'AIS doit être distingué des *lésions bénignes réactionnelles* de l'endocol. Le revêtement endocervical peut présenter des atypies nucléaires, des modifications cytoplasmiques (clarification, éosinophilie) à la suite d'agression inflammatoire, radio-induite, hormonale (Arias Stella), ou métaplasique (tubo-endométrioïde) [1, 4]. L'endométriose cervicale peut également en imposer pour des lésions d'AIS. L'absence de mitoses nombreuses et de corps apoptotiques et de stratification épithéliale est un bon argument contre la néoplasie. La surexpression de la P16, l'expression cytoplasmique de l'ACE, la perte d'expression de RE,

RP, PAX2 oriente vers l'AIS plutôt que des phénomènes réactionnels, métaplasiques ou une endométriose (bcl2 positive) [4]. La métaplasie intestinale sans néoplasie existe, mais il faut être extrêmement prudent lorsqu'un aspect de type intestinal est observé au niveau des glandes endocervicales, il s'agit le plus souvent d'une néoplasie.

Le diagnostic *d'AIS versus adénocarcinome avec invasion débutante* (ID) peut être difficile à établir surtout sur des prélèvements biopsiques de petite taille [9, 10, 11]. L'ID est définie comme l'infiltration du stroma de moins de 5mm (IA) entre la surface et la glande invasive la plus profonde (définition de la FIGO), ou de moins de 3 mm sans embole intra vasculaire (définition de Society of Gynecological Oncologists). Dans ces conditions, la survie est excellente (98,5%) avec moins de 2% de ganglions envahis [10].

Sur le plan morphologique l'AIS peut montrer quelques glandes tassées, des papilles intra glandulaires, un foyer intra glandulaire cribriforme. Le diagnostic d'invasion est basé sur la présence : (1) de glandes irrégulières et fragmentées, d'architecture plus complexe que les glandes normales adjacentes ou celle de cellules isolées dans le stroma, (2) d'une réponse stromale avec œdème, inflammation chronique et desmoplasie, (3) de l'extension des glandes au-delà du champ glandulaire endocervical normal, (4) d'embole intra vasculaire ou envahissement au contact d'un gros vaisseau, (5) d'architecture complexe et de glandes confluentes, (6) de petites glandes d'aspect solide ou cribriforme et architecture papillaire complexe en surface.

Le diagnostic de l'ID ne peut se faire correctement que sur conisation ou hystérectomie et peut être impossible à établir sur une biopsie. Les études immunohistochimiques par la laminine et les facteurs de l'EMT (transition épithélio-mésenchymateuse) avec acquisition de l'expression de la vimentine et perte d'expression de l'E-cadhérine ont été rapportées et sont peu aidantes en pratique quotidienne.

### ***Traitement***

Le traitement de l'AIS consiste en une exérèse in sano par conisation. La marge minimale a été suggérée à 1 cm, pour traiter les « skip lesions » ou les phénomènes de multicentricité des AIS, mais cette marge est en pratique difficile à atteindre pour les résections de plus en plus petites chez ces patientes jeunes. Une conisation in sano est souvent suffisante.

## **REFERENCES**

[1] Loureiro J, Oliva E. The spectrum of cervical glandular neoplasia and issues in differential diagnosis. Arch Pathol Lab Med 2014;138:453-83.

- [2] WHO Classification of tumours of female genital reproductive organs. Ed. Kurma RJ, Carcangiu ML, Herrington S, Young RH. IARC Press Lyon, 2014.
- [3] Shukla A, Thomas D, Roh MH. PAX8 and PAX2 expression in endocervical adenocarcinoma in situ and high-grade squamous dysplasia. *Int J Gynecol Pathol* 2013;32:116-21.
- [4] Cameron RI, Maxwell P, Jenkins D, McCluggage WG. Immunohistochemical staining with MIB1, bcl2 and p16 assists in the distinction of cervical glandular intraepithelial neoplasia from tubo-endometrial metaplasia, endometriosis and microglandular hyperplasia. *Histopathology* 2002;41:313-21.
- [5] Howitt BE, Herfs M, Brister K, Oliva E, Longtine J, Hecht JL, Nucci MR. Intestinal-type endocervical adenocarcinoma in situ: an immunophenotypically distinct subset of AIS affecting older women. *Am J Surg Pathol* 2013;37:625-33.
- [6] McCluggage WG, Shah R, Connolly LE, McBride HA. Intestinal-type cervical adenocarcinoma in situ and adenocarcinoma exhibit a partial enteric immunophenotype with consistent expression of CDX2. *Int J Gynecol Pathol* 2008;27:92-100.
- [7] Mikami Y, Kiyokawa T, Hata S, Fujiwara K, Moriya T, Sasano H, Manabe T, Akahira J, Ito K, Tase T, Yaegashi N, Sato I, Tateno H, Naganuma H. Gastrointestinal immunophenotype in adenocarcinomas of the uterine cervix and related glandular lesions: a possible link between lobular endocervical glandular hyperplasia/pyloric gland metaplasia and 'adenoma malignum'. *Mod Pathol* 2004;17:962-72.
- [8] Park JJ, Sun D, Quade BJ, Flynn C, Sheets EE, Yang A, McKeon F, Crum CP. Stratified mucin-producing intraepithelial lesions of the cervix: adenosquamous or columnar cell neoplasia? *Am J Surg Pathol* 2000;24:1414-9.
- [9] Witkiewicz A, Lee KR, Brodsky G, Cviko A, Brodsky J, Crum CP. Superficial (early) endocervical adenocarcinoma in situ: a study of 12 cases and comparison to conventional AIS. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1609-14.
- [10] Ostör AG. Early invasive adenocarcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol* 2000;19:29-38.
- [11] Roma AA, Diaz De Vivar A, Park KJ, Alvarado-Cabrero I, Rasty G, Chanona-Vilchis JG, Mikami Y, Hong SR, Teramoto N, Ali-Fehmi R, Rutgers JK, Barbuto D, Silva EG. Invasive endocervical adenocarcinoma: a new pattern-based classification system with important clinical significance. *Am J Surg Pathol* 2015;39:667-72.

## Cas N°08 Mojgan Devouassoux-Shisheboran

### Hôpital de la Croix Rousse, Lyon

et Marie-Thérèse Paoletti, Cabinet de Mont Blanc Pathologie, Pringy

#### Renseignements cliniques

Une patiente de 50 ans sans antécédent particulier, présente des lésions de type AGC (Atypical glandular Cells) sur un frottis de dépistage en 2014. Le frottis précédent en 2011 était NILM. La biopsie sur zone acidophile de l'endocol, sans tumeur visible à la colposcopie, montre la présence de quelques cellules glandulaires endocervicales hypersécrétantes sans atypie. Le curetage endométrial est sans anomalie. Un nouveau frottis en janvier 2015 retrouve des lésions d'AGC. On constate chez la patiente l'apparition d'écoulements cervicaux mucineux très abondants. Une décision de conisation diagnostique est prise.

#### Diagnostic

Adénocarcinome invasif du col utérin, de type gastrique.

#### Description histologique

La pièce de conisation montre une prolifération tumorale infiltrant toute l'épaisseur de la pièce. La tumeur est composée de structures glandulaires de taille variable avec des contours irréguliers et des aspects parfois papillaires. Les glandes infiltrent profondément jusqu'au contact des gros vaisseaux. Il existe une réaction inflammatoire du stroma. Les glandes sont bordées par un épithélium cylindrique haut, comportant un cytoplasme pale abondant et des limites cytoplasmiques bien définies. Le noyau hyperchromatique est de localisation basale avec de rares mitoses.

Sur le plan immunohistochimique, la tumeur est CK7 positive et CK20 négative. La P16 et la P53 ne sont pas surexprimées. Il n'existe pas d'expression des récepteurs hormonaux. L'ACE ne montre qu'un marquage apical à peine visible.

#### Commentaires

Le type gastrique de l'adénocarcinome endocervical a été introduit dans la nouvelle classification OMS 2014 [1]. Il s'agit d'une forme rare de l'adénocarcinome du col utérin, plus fréquente chez les japonaises que les occidentales, non liée à l'infection HPV (Human Papilloma Virus). Ce type de tumeur comme sa variante bien différenciée, l'adénome malin, peut être associé au syndrome de Peutz-Jeghers.

Très récemment un panel de lésions endocervicales avec différenciation gastrique, et non lié à l'infection HPV, a été décrit. Ce panel comprend un spectre lésionnel allant de lésions bénignes à l'adénocarcinome en passant par des lésions pré malignes (Tableau 1) [2].

Ces lésions se caractérisent par un aspect morphologique de glandes avec mucosécrtion abondante de type pylorique, une expression de mucus de type gastrique (MUC6 et HIK1083) et de rares cellules neuroendocrines chromgranine A positives, et leur association fréquente au sein d'une même lésion [3]. La morphologie des glandes avec métaplasie gastrique est caractéristique avec de petites structures glandulaires bordées par un épithélium cylindrique avec une mucosécrtion éosinophile pâle à l'HES (plutôt que basophile comme les glandes endocervicales), et des limites cytoplasmiques nettes. Le mucus gastrique est de type neutre donnant une couleur rouge à la coloration combinée de PAS+Bleu Alcian, alors que le mucus endocervical (neutre et acide) montre une couleur violet au PAS+Bleu Alcian. La surexpression de la P16 n'est pas observée dans ces lésions de type gastrique, et n'est rapportée que dans 12% des cas [4]. Ces lésions gastriques n'expriment pas les récepteurs hormonaux (RE et RP).

**La métaplasie gastrique (pylorique) simple** correspond à la présence de rares glandes endocervicales isolées présentant une muco-sécrétion de type gastrique (HIK1083 +). On ne retrouve pas l'aspect lobulé ou hyperplasique. Il pourrait s'agir d'un début d'hyperplasie lobulaire des glandes endocervicales.

**Les Tunnel clusters de type A** présentent également du mucus de type gastrique, alors que les Tunnel clusters de type B ont une sécrétion de type endocervical. A ce titre les Tunnel clusters de type A pourraient rentrer dans le spectre des lésions gastriques du col.

En 1999, Nucci et al on décrit une lésion pseudo-néoplasique du col utérin nommée **hyperplasie lobulaire des glandes endocervicales (LEGH)** [5]. Ces glandes hyperplasiques présentent une métaplasie pylorique et gastrique. La LEGH a été décrite adjacente aux carcinomes de type gastrique et l'adénome malin. Certaines LEGH présentent des atypies nucléaires et le terme de **LEGH atypique** a été proposé. La LEGH est une lésion rare du col, touchant les femmes en moyenne de 45 ans. Elle peut être asymptomatique ou être responsable de pertes vaginales aqueuses ou mucoïdes. Son incidence au Japon a été estimée à 0.7% dans la population générale, sur pièce d'hystérectomie [6]. Cependant, son incidence est probablement plus faible en occident. La lésion peut survenir dans le cadre d'un syndrome de Peutz-Jeghers. La LEGH n'a souvent pas d'aspect macroscopique typique, mais peut aussi se révéler comme une masse ou lésion multikystique du col. A la coupe, on constate de multiples



kystes localisés à la surface de l'endocol, loin de la zone de jonction et plutôt dans le canal endocervical. Microscopiquement, la lésion est bien limitée, confinée à la moitié interne de l'épaisseur cervicale. Il s'agit d'agrégats de petites structures glandulaires d'architecture lobulée entourant un canal dilaté central. Le revêtement est cylindrique avec une mucosécrétion abondante de type gastrique ou parfois intestinal. Il s'agit d'une lésion bénigne sans risque de récurrence [5]. La LEGH atypique est définie par la présence au moins focalement de noyaux augmentés de volume, avec un contour nucléaire irrégulier, un hyperchromatisme, une perte de la polarité nucléaire, quelques mitoses, des corps apoptotiques ou débris cellulaires dans la lumière glandulaire, et projections papillaires intraglandulaire avec un axe fibro-vasculaire. Ce type de lésion atypique a été rapporté en association avec l'adénome malin (6/20 cas) [3]. Des anomalies génomiques récurrentes sont également décrites dans ces lésions (21%), ainsi que dans les adénomes malins, à type de gain de 3q et perte de 1p [7]. Il existe donc un lien à la fois morphologique et moléculaire/génétique entre la LEGH et l'adénocarcinome mucineux gastrique du col, incluant l'adénome malin, favorisant l'hypothèse selon laquelle les LEGH atypiques représentent un précurseur des adénocarcinomes mucineux de type gastrique du col utérin [2]. La prise en charge des LEGH atypiques n'est pas clairement identifiée, mais une simple hystérectomie semble raisonnable [2]. Les conisations dans ces cas sont souvent d'exérèse non *in sano* car la lésion est très haut située dans le canal endocervical. Un échantillonnage devrait permettre d'exclure un adénocarcinome dans ces cas.

**L'adénocarcinome de type gastrique** correspond à un adénocarcinome invasif du col et semble représenter 20 à 25% des adénocarcinomes. La forme très bien différenciée est connue sous le terme d'adénome malin. Les femmes ont une moyenne d'âge de 49 ans (37-84 ans). Il s'agit d'adénocarcinome du col sans relation avec une infection HPV.

La morphologie des adénocarcinomes de type gastrique est assez particulière, avec des structures glandulaires présentant une différenciation gastrique fovéolaire et pylorique. Les glandes sont bordées de cellules volumineuses avec un cytoplasme très abondant clair (« watery clear cytoplasm ») et des limites cytoplasmiques nettes [4]. Les cellules peuvent ressembler à celles d'un adénocarcinome à cellules claires, mais il n'y a pas de papille à axe hyalinisé, ni de cellule en clou de tapissier, ni l'architecture tubulo-kystique caractéristique d'un carcinome à cellules claires [4]. La tumeur peut renfermer des foyers de type adénocarcinome endocervical classique. L'adénome malin (forme très bien différenciée) ne présente pas d'atypies nucléaires majeures, alors que l'adénocarcinome gastrique montre des

noyaux augmentés de volume, nucléolés, avec des mitoses parfois nombreuses. L'adénome malin ne doit pas être confondu avec l'hyperplasie lobulaire atypique. L'extension au 1/3 externe de la paroi avec des glandes à proximité des gros vaisseaux, l'architecture désorganisée et non lobulaire, avec branchements glandulaires, la présence même focalement d'atypies nucléaires, et une stroma-réaction desmoplastique orientent le diagnostic vers l'adénome malin.

Sur le plan immunohistochimique, la muco-sécrétion abondante intracellulaire est de type pylorique et gastrique, avec une expression de MUC 6 et de HIK1083. La tumeur n'exprime pas les récepteurs hormonaux, et l'ACE montre souvent un marquage cytoplasmique, mais peut être négatif dans les adénomes malins. La P16 n'est pas surexprimée, négative ou très focalement positive (12%) alors qu'il existe une surexpression de la P53 dans la majorité des cas (50%). Les adénocarcinomes classiques du col sont à l'inverse P16+ et P53 de type sauvage (rares cellules marquées) [8].

Sur le plan moléculaire, les adénomes malins sporadiques semblent présenter une mutation somatique du gène impliqué dans le syndrome de Peutz Jeghers (*LKB1/STK11*) [9]. Les patientes avec ce syndrome sont à risque accru de développer un carcinome du col de type gastrique, surtout dans la variante bien différenciée (l'adénome malin 22/28 cas). Le risque cumulé chez ces femmes entre 15 et 64 ans est de 10% [10].

L'adénocarcinome mucineux de type gastrique semble de plus mauvais pronostic que l'adénocarcinome endocervical classique avec un risque accru de récurrence, d'extension annexielle et péritonéale et un taux de survie à 5 ans de 30% versus 70% pour les adénocarcinomes classiques du col [4].

**Tableau I : Spectre lésionnel mucineux endocervical de type gastrique [2]**

<b>Bénigne</b>	Hyperplasie lobulaire endocervicale Métaplasie simple gastrique (pylorique) Tunnel cluster type A
<b>Prémaligne (probable carcinome in situ)</b>	AIS de type gastrique Hyperplasie lobulaire endocervicale atypique
<b>Maligne</b>	Adénocarcinome de type gastrique Adénome malin (adénocarcinome à déviation minimale)
<b>Syndrome clinique et clinico-pathologique spécifique</b>	Syndrome de néoplasie et de métaplasie mucineuse du tractus génital féminin (SMMN-FGT) Syndrome de Peutz-Jeghers

## REFERENCES

- [1] WHO Classification of tumours of female genital reproductive organs. Ed. Kurma RJ, Carcangiu ML, Herrington S, Young RH. IARC Press Lyon, 2014.
- [2] Mikami Y, McCluggage WG. Endocervical glandular lesions exhibiting gastric differentiation: an emerging spectrum of benign, premalignant, and malignant lesions. *Adv Anat Pathol* 2013;20:227-37.
- [3] Mikami Y, Kiyokawa T, Hata S, Fujiwara K, Moriya T, Sasano H, Manabe T, Akahira J, Ito K, Tase T, Yaegashi N, Sato I, Tateno H, Naganuma H. Gastrointestinal immunophenotype in adenocarcinomas of the uterine cervix and related glandular lesions: a possible link between lobular endocervical glandular hyperplasia/pyloric gland metaplasia and 'adenoma malignum'. *Mod Pathol* 2004;17:962-72.
- [4] Kojima A, Mikami Y, Sudo T, Yamaguchi S, Kusanagi Y, Ito M, Nishimura R. Gastric morphology and immunophenotype predict poor outcome in mucinous adenocarcinoma of the uterine cervix. *Am J Surg Pathol* 2007;31:664-72.
- [5] Nucci MR, Clement PB, Young RH. Lobular endocervical glandular hyperplasia, not otherwise specified: a clinicopathologic analysis of thirteen cases of a distinctive pseudoneoplastic lesion and comparison with fourteen cases of adenoma malignum. *Am J Surg Pathol* 1999;23:886-91.
- [6] Mikami Y, Manabe T. Lobular endocervical glandular hyperplasia represents pyloric gland metaplasia? *Am J Surg Pathol* 2000;24:323-4.
- [7] Kawauchi S, Kusuda T, Liu XP, Suehiro Y, Kaku T, Mikami Y, Takeshita M, Nakao M, Chochi Y, Sasaki K. Is lobular endocervical glandular hyperplasia a cancerous precursor of minimal deviation adenocarcinoma?: a comparative molecular-genetic and immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 2008;32:1807-15.
- [8] Park KJ, Kiyokawa T, Soslow RA, Lamb CA, Oliva E, Zivanovic O, Juretzka MM, Pirog EC. Unusual endocervical adenocarcinomas: an immunohistochemical analysis with molecular detection of human papillomavirus. *Am J Surg Pathol* 2011;35:633-46.
- [9] Kuragaki C, Enomoto T, Ueno Y, Sun H, Fujita M, Nakashima R, Ueda Y, Wada H, Murata Y, Toki T, Konishi I, Fujii S. Mutations in the STK11 gene characterize minimal deviation adenocarcinoma of the uterine cervix. *Lab Invest* 2003;83:35-45.
- [10] Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV, Cruz-Correa M, Offerhaus JA. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000;119:1447-53.