Le dossier – Pathologies ano-génitales tumorales

Apport de l'histologie dans le diagnostic des lésions précancéreuses et cancéreuses ano-génitales

RÉSUMÉ : En pathologie tumorale ano-génitale, de nombreux types de lésions tumorales ont été décrits mais c'est la pathologie tumorale carcinomateuse qui est majoritaire. Celle-ci est fortement liée aux infections HPV et à certaines pathologies chroniques touchant de manière plus spécifique les muqueuses (comme le lichen scléreux). Elle est suivie par les lésions mélanocytaires.
Dans cette localisation, la prise en charge chirurgicale est souvent délicate et parfois délabrante à des stades avancés. L'histologiste doit donc, en lien avec le clinicien, permettre le diagnostic précoce des lésions précancéreuses (néoplasies intraépithéliales, hyperplasie verruqueuse et lésions inflammatoires chroniques telles que le lichen scléreux) et/ou cancéreuses invasives débutantes. Une collaboration avec le clinicien et une confrontation anatomoclinique sont en ce sens essentielles.

C. LACOSTE
Service d'anatomie pathologique, Hôpital Saint-Louis, PARIS.

L'interprétation de l'examen histologique doit se faire à la lumière des renseignements cliniques :
– **lésions blanches** (terme clinique : leucoplasie)/**rouges** (terme clinique : érythroplasie)/**pigmentées** ;
– **lésions planes/papules** ;
– **érosion/ulcération/fissure** ;
– **caractère mono- ou plurifocal** des lésions ;
– **lésions à distance** ;
– **siège de la biopsie** (peau ou zone pileuse/muqueuse vulvaire/vestibule, marge anale, périanale) ;
– **hypothèses diagnostiques** ;
– **traitements antérieurement** appliqués.

Les néoplasies intraépithéliales et les carcinomes épidermoïdes

Les lésions précancéreuses épithéliales génitales comprennent, d'une part, les néoplasies intraépithéliales (NIE) et, d'autre part, l'hyperplasie épithéliale verruqueuse (HEV). Les NIE ano-génitales sont définies sur le plan histologique par la présence d'atypies cytologiques et architecturales intraépithéliales, sans franchissement de la basale. Elles sont dénommées VIN (*Vulvar intra-epithelial neoplasia*) sur la vulve, PeIN (*Penile intra-epithelial neoplasia*) sur le pénis et PAIN (*Perianal intraepithelial neoplasia*) en région périanale.

On en distingue deux types quelle que soit la localisation : les NIE HPV-dépendantes (dénommées bowénoïdes, de type commun, classiques ou indifférenciées) et les NIE non HPV-dépendantes (dénommées NIE différenciées) en lien avec certaines dermatoses génitales d'évolution chronique (lichen scléreux et lichen plan). En l'absence de traitement, elles peuvent évoluer vers un carcinome épidermoïde invasif [1-3].

Les instances internationales ont souhaité homogénéiser cette terminologie au décours d'un projet dénommé

Le dossier – Pathologies ano-génitales tumorales

"*Lower Anogenital Terminology Project* (LAST)". Elles conservent, comme précédemment décrit, les deux types de NIE (HPV-induites et non HPV-induites) mais elles préfèrent au terme de néoplasie le terme de "lésion". Elles recommandent ainsi l'utilisation des termes suivants pour les NIE HPV-induites :

– ***Low-grade squamous intraepithelial lesion*** **(LSIL)** : lésions intraépithéliales malpighiennes de bas grade telles que les condylomes plans ;

– ***High-grade squamous intraepithelial lesion*** **(HSIL)** : lésions intraépithéliales malpighiennes de haut grade pour les lésions de NIE bowénoïdes, classiques.

Les NIE différenciées restent classées à part [4, 5].

1. Les NIE HPV-dépendantes (classiques, bowénoïdes)

Elles sont en lien avec des infections à HPV oncogènes. Sur le plan histologique, quelle que soit la localisation (vulvaire, pénienne ou périanale), l'aspect est superposable et ne permet pas de préjuger de l'entité clinique correspondante : maladie de Bowen ou papulose bowénoïde. Les NIE HPV-dépendantes se caractérisent par des anomalies intraépithéliales ou intraépidermiques : une architecture anarchique sur toute la hauteur du corps muqueux, des atypies cytologiques étagées, des cellules dyskératosiques, des mitoses haut situées et des signes d'infection HPV avec koïlocytes. La membrane basale reste continue (***fig. 1A et B***). Les NIE HPV-dépendantes peuvent évoluer en carcinome invasif de type basaloïde ou condylomateux. Le diagnostic différentiel avec des lésions de type condylomes irrités avec atypies est parfois difficile, notamment au niveau anal où les NIE liées à HPV sont majoritaires (***fig. 2***).

2. Les NIE non HPV-dépendantes (différenciées) et hyperplasies verruqueuses

Ces néoplasies sont en lien avec certaines dermatoses génitales d'évolution chronique, non liées à des HPV oncogènes. Elles se caractérisent, pour les ***NIE différenciées***, par une acanthose épithéliale hyperkératosique avec atypies architecturales et cytologiques uniquement basales, sans franchissement de la membrane basale. Il n'y a pas de signe d'infection HPV de type koïlocyte. Elles sont le plus souvent associées à des signes de lichen scléreux ou plan. Leurs aspects sont superposables en région vulvaire, pénienne et périanale (***fig. 3***).

Les NIE différenciées doivent donc être considérées comme des néoplasies de haut grade malgré le caractère basal des atypies. En effet, on ne peut faire le parallèle avec les lésions précancéreuses du col qui conduirait à les considérer comme des lésions précancéreuses de bas grade.

L'hyperplasie verruqueuse correspond à une hyperplasie épithéliale régulière hyperkératosique (***fig. 4***). Elle peut évoluer en carcinome verruqueux puis en carcinome épidermoïde de type habituel.

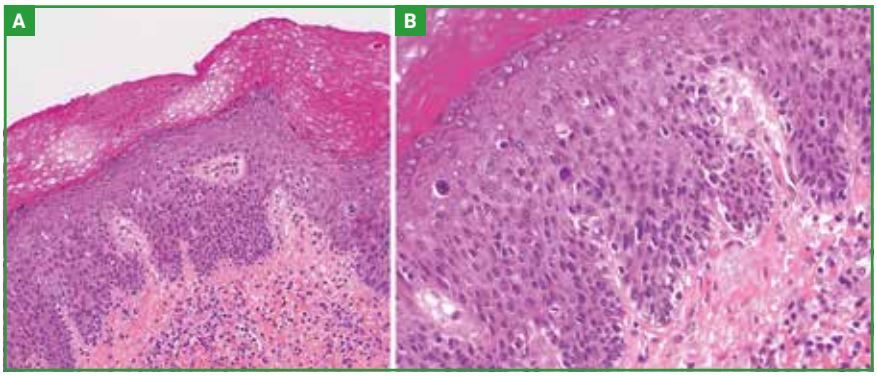

Fig. 1 : Néoplasie intraépithéliale HPV-induite, classique. **A :** HES x 20 ; **B :** HES x 40. Désorganisation architecturale et atypies avec mitoses étagées.

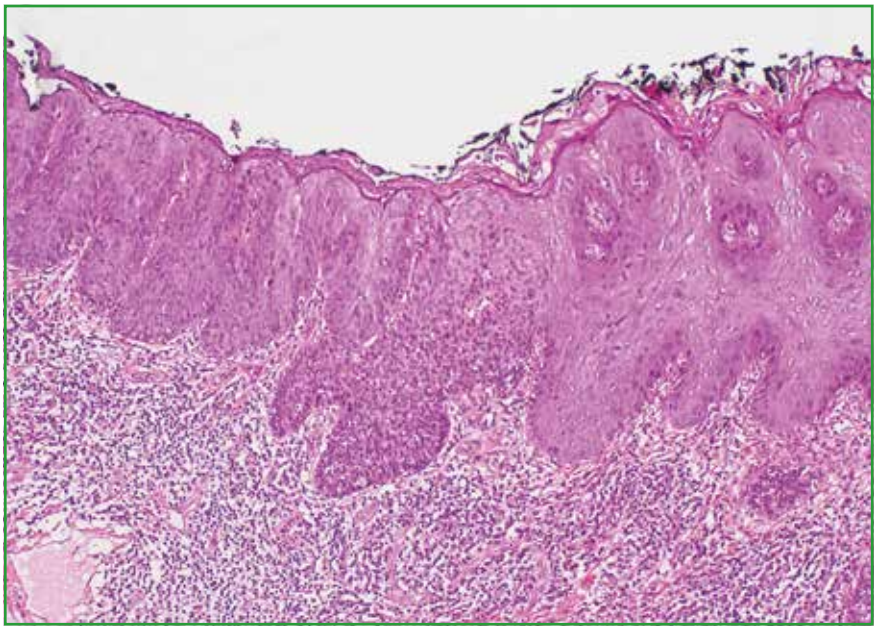

Fig. 2 : Néoplasie intraépithéliale HPV-induite (classique) anale (HES). **À gauche :** lésions de néoplasie intraépithéliale ; **à droite :** condylome avec koïlocytes.

3. Les carcinomes épidermoïdes ano-génitaux

Au niveau ano-génital, quelle que soit la localisation vulvaire, pénienne ou périanale, on distingue plusieurs sous-types histologiques de carcinomes épidermoïdes (CE) en fonction de la présence ou non d'HPV oncogènes.

● *Les formes non HPV-induites*

En lien avec des lésions de néoplasie intraépithéliale différenciée et/ou d'hyperplasie épithéliale verruqueuse, généralement associées à du lichen scléreux sous-jacent, elles correspondent le plus souvent à des carcinomes de type habituel ou verruqueux.

>>> Le type habituel est caractérisé par des amas épithéliaux invasifs constitués de cellules épithéliales atypiques. Il existe fréquemment des cellules dyskératosiques et une kératinisation centrale sous forme de kystes cornés dépendante du degré de maturation de la tumeur (***fig. 5***).

>>> Le type verruqueux est un carcinome très bien différencié, sans atypie, caractérisé par une acanthose, une hyperkératose et une papillomatose (***fig. 6***). Son évolution est lente et se fait en trois phases : exophytique (grade 1), endophytique (grade 2) avant une transformation en carcinome invasif de type habituel (grade 3). Aux stades exo- et endophytique, ces carcinomes ont une agressivité locale sans risque métastatique à distance. Il est parfois difficile de les différencier d'une tumeur épithéliale de type Buschke-Lowenstein dont ils partagent le mode évolutif.

● *Les formes HPV-induites*

En lien avec des lésions de néoplasie intraépithéliale bowénoïde/classique,

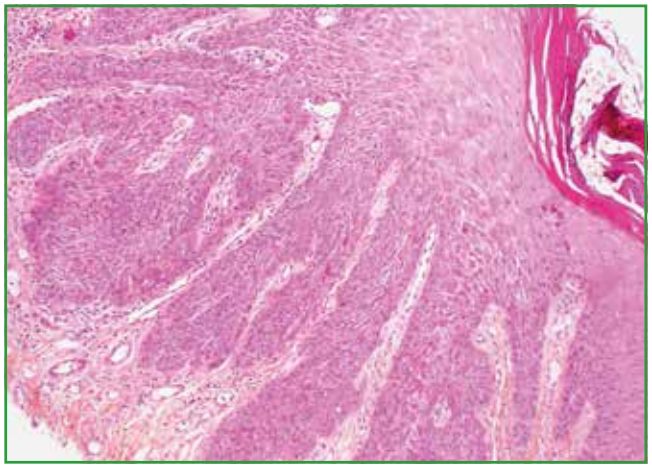

Fig. 3 : Néoplasie intraépithéliale HPV-induite (différenciée) (HES). Hyperplasie épithéliale hyperkératosique avec atypies cytologiques et architecturales basales.

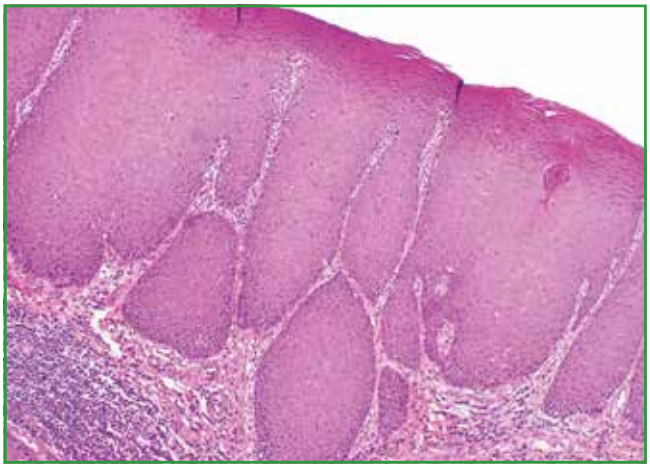

Fig. 4 : Hyperplasie épithéliale verruqueuse (HES). Hyperplasie épithéliale hyperkératosique.

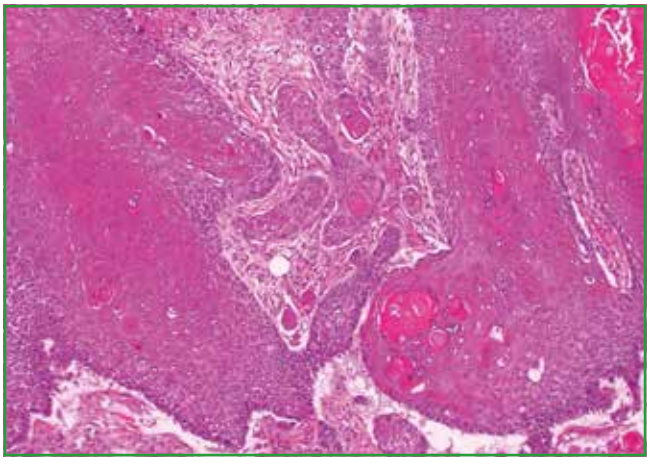

Fig. 5 : Carcinome épidermoïde invasif de type habituel (HES). Amas épithéliaux invasifs constitués de cellules épithéliales atypiques.

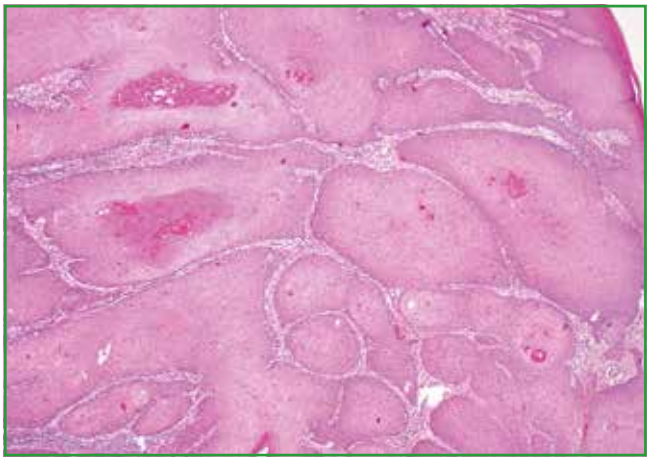

Fig. 6 : Carcinome épidermoïde verruqueux (HES). Prolifération invasive endophytique constituée d'amas épithéliaux très bien différenciés.

Le dossier – Pathologies ano-génitales tumorales

elles correspondent généralement à des carcinomes de type basaloïde, condylomateux et mixte.

>>> **Le type basaloïde** est un carcinome modérément différencié, peu kératinisant, avec koïlocytes fréquents et parfois comédonécrose. Les cellules sont monomorphes et basophiles.

>>> **Le type condylomateux** est un "chou-fleur" hyper papillomateux, souvent profondément infiltrant. Son architecture est papillaire et on observe de nombreux koïlocytes. La présence d'atypies et de koïlocytes le différencie du carcinome verruqueux.

>>> Enfin, on peut parfois trouver des carcinomes de **type mixte** [6].

Leur prise en charge et leur pronostic, indépendamment du type histologique, sont fonction de leur taille et de leur épaisseur selon les données de la classification TNM.

En Europe et en Amérique du Nord, chez l'homme, au niveau pénien, la proportion des carcinomes HPV et non HPV-induits est équivalente (50 %/50 %). Il y a en revanche moins de carcinomes HPV-induits en muqueuse génitale vulvaire par rapport aux carcinomes non HPV-induits (30 %/70 %) [3, 6-8].

La tumeur ou condylome géant de Buschke-Lowenstein

Le condylome géant (CAG), ou tumeur de Buschke-Lowenstein (TBL), est une entité clinique rare, le plus souvent en lien avec des infections à HPV de faible risque, notamment 6 et 11. Son évolution est lente mais le risque d'envahissement local, le fort pouvoir récidivant et le potentiel dégénératif expliquent sa gravité. Il s'agit histologiquement d'une prolifération épithéliale très exophytique et endophytique, condylomateuse, à cytologie régulière, avec généralement présence de koïlocytes (***fig. 7***). Une confrontation anatomoclinique est souvent nécessaire car il est parfois difficile, sur le plan purement histologique, de la distinguer d'un carcinome très bien différencié de type verruqueux sur lichen. L'absence d'atypie cytologique le différencie du carcinome condylomateux. Une transformation en carcinome de type habituel micro-invasif ou invasif est possible après plusieurs années d'évolution. Le traitement est chirurgical [8, 9].

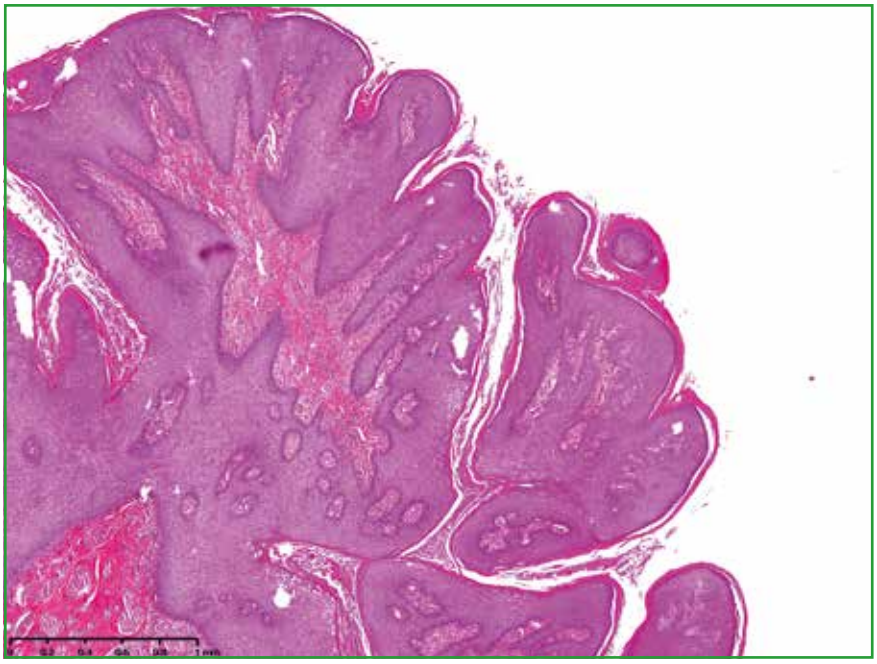

Fig. 7 : Tumeur de Buschke-Lowenstein (HES). Prolifération épithéliale bien différenciée, exophytique, sans atypie (© B. Cavelier-Balloy).

Les mélanomes ano-génitaux

Les lésions pigmentées ano-génitales regroupent de nombreuses entités inflammatoires et tumorales. Dans le cadre des lésions pigmentées tumorales ano-génitales, l'enjeu premier du pathologiste est de faire la part entre pathologies tumorales mélanocytaire et non mélanocytaire pigmentée telles que les carcinomes basocellulaires, les néoplasies intraépithiales bowénoïdes/papuloses bowénoïdes, les condylomes viraux et les kératoses séborrhéiques qui peuvent être tatouées (pigmentation des kératinocytes et/ou incontinence de pigment mélanique dans le derme ou le chorion). Lorsque le pathologiste s'oriente vers une lésion pigmentée avec prolifération mélanocytaire, le second enjeu va être pour lui de déterminer le degré d'atypie et de poser le curseur entre une prolifération mélanocytaire non atypique de type lentigo et nævus, une prolifération mélanocytaire avec atypies (nævus atypique de type génital et nævus atypique sur lichen scléreux) et un mélanome [10, 11].

Le mélanome est le cancer invasif le plus fréquent de la vulve après le carcinome épidermoïde. La plupart des mélanomes vulvaires surviennent *de novo*. Tous les types de mélanome sont observés au niveau génital mais, contrairement aux mélanomes cutanés, le type histologique le plus fréquent est le type lentigineux (mélanome lentigineux des muqueuses [MLM]) : 88 % [12]. Le mélanome lentigineux se caractérise par une prolifération mélanocytaire atypique, intraépidermique, lentigineuse (***fig. 8***). La multiplication des mélanocytes s'effectue sur le mode monocellulaire, thé-

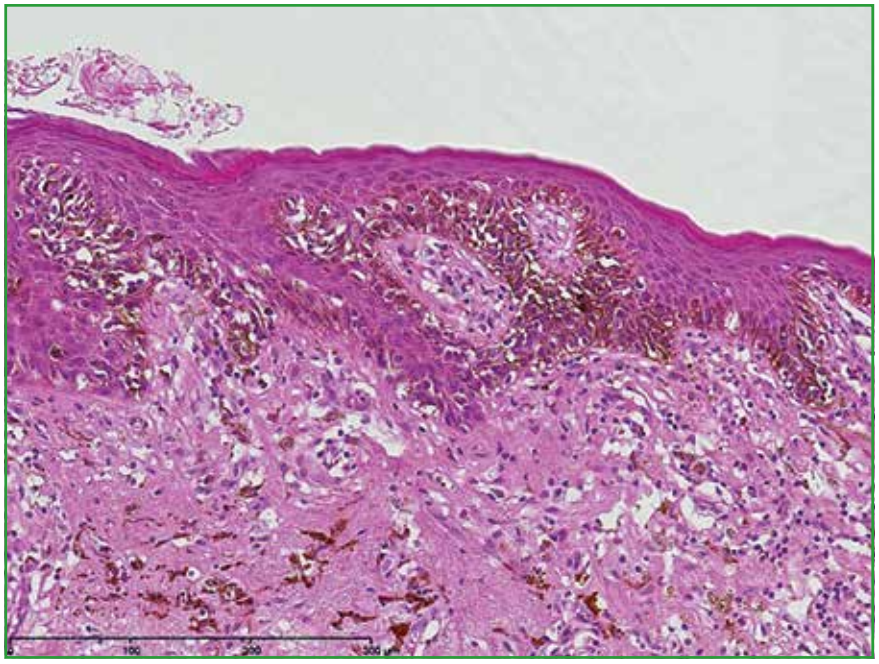

Fig. 8 : Mélanome lentigineux des muqueuses (HES). Prolifération mélanocytaire atypique intraépithéliale lentigineuse (© B. Cavelier-Balloy).

cal ou confluent le long de la basale de l'épiderme. Il y a peu ou pas d'ascension dans l'épiderme. Les mélanocytes colonisent volontiers les annexes. La composante invasive dermique est souvent fusiforme [12].

Les mélanomes des muqueuses en général sont d'évolution plurifocale (20 à 66 %) avec des récidives locales itératives malgré un traitement initial bien conduit (27 à 71 % toutes muqueuses confondues). Ils sont associés à des anomalies mélanocytaires adjacentes dans 62,5 % des cas : le plus souvent des hyperplasies mélanocytaires lentigineuses avec ou sans atypies [12].

Le diagnostic différentiel avec des nævus atypiques est parfois très difficile et l'aide de l'immunohistochimie (MelanA et HMB45), d'interprétation délicate, est faible. En effet, les nævus atypiques de type génital et les nævus sur lichen scléreux, qui sont des entités désormais bien définies et connues, présentent des atypies cytologiques et architecturales parfois proches du mélanome, les rendant difficilement distinguables. De même, certaines lésions mélanocytaires de type lentigo ou lentigines multiples peuvent également poser des problèmes diagnostiques avec le mélanome de type lentigineux.

La maladie de Paget extra-mammaire

La maladie de Paget extra-mammaire (MPEM) est une prolifération carcinomateuse intraépithéliale rare, de localisation avant tout génitale et périanale, avec prédominance féminine. Elle s'associe habituellement, dans 2 à 20 % des cas, à une néoplasie sous-jacente. Elle se caractérise sur le plan histologique par une prolifération intraépidermique de grandes cellules épithélioïdes avec un cytoplasme abondant et clair granuleux ou vacuolisé. Les noyaux arrondis contiennent un gros nucléole. L'architecture intraépidermique est thécale et lentigineuse. Les cellules carcinomateuses sont le plus souvent de siège parabasal mais elles peuvent être haut situées (***fig. 9A***). Du mucus intracytoplasmique peut se voir en coloration standard ou spéciale comme le bleu alcian ou le PAS. Les cellules carcinomateuses peuvent s'étendre aux annexes et la présence d'incidences de coupe peut faire croire à tort à des foyers micro-invasifs. En immunohistochimie, les cellules tumorales intraépithéliales expriment la CK7 (***fig. 9B***) sans expression de la P63 ni de la PS100.

La MPEM peut poser un problème de diagnostic histologique, notamment avec la maladie de Bowen dans sa forme à cellules claires, avec des lésions mélanocytaires lentigineuses et, plus rarement, avec la métaplasie mucineuse, soulignant l'importance de l'étude immunohistochimique anti-CK7, anti-P63 et anti-PS100. Elle peut être micro-invasive, sans impact sur le pronostic et la prise en charge, ou invasive [13].

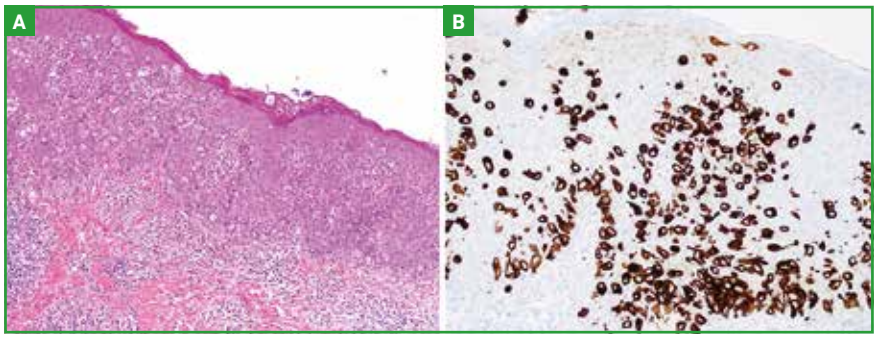

Fig. 9 : Maladie de Paget extra-mammaire (**A :** HES ; **B :** immunohistochimie anti-CK7). **A :** prolifération intraépidermique de grandes cellules épithélioïdes avec un cytoplasme abondant et clair granuleux ou vacuolisé ; **B :** marquage des cellules par la cytokératine 7 (CK7).

Le dossier – Pathologies ano-génitales tumorales

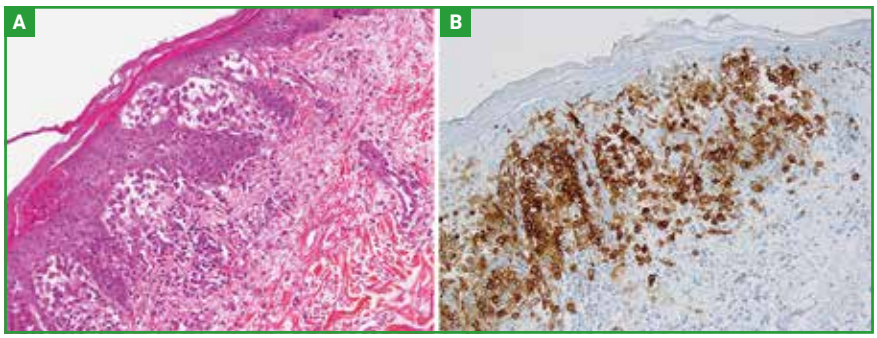

Fig. 10 : Histiocytose langerhansienne (**A :** HES ; **B :** immunohistochimie anti-CD1a). **A :** prolifération dermique épidermotrope d'histiocytes atypiques d'assez grande taille, à noyaux réniformes ; **B :** marquage des cellules histiocytaires par le CD1a.

L'histiocytose langerhansienne

Sur le plan histologique, elle se caractérise dans toutes les formes par une prolifération dermique épidermotrope d'histiocytes atypiques d'assez grande taille, à noyaux réniformes (***fig. 10A***). Elles expriment en immunohistochimie la PS100, le CD1a (***fig. 10B***) et la Langérine. L'aspect morphologique et ce profil immunohistochimique permettent de faire la part des choses avec des lésions inflammatoires réactionnelles ou des histiocytoses non langerhansiennes [14]. L'étude en immunohistochimie anti-BRAF peut être réalisée en lien avec les thérapeutiques ciblées disponibles.

D'autres tumeurs malignes

Au niveau des muqueuses ano-génitales, de nombreuses autres tumeurs malignes primitives ou secondaires ont été décrites. Parmi les tumeurs malignes pouvant être primitivement ano-génitales, on citera les carcinomes basocellulaires, les lymphomes, les sarcomes (Darier-Ferrand, Kaposi…), les adénocarcinomes, les tumeurs annexielles et, plus particulièrement au niveau anal, les tumeurs neuroendocrines et les GIST (*Gastrointestinal stromal tumors*) [8].

BIBLIOGRAPHIE

1. Plantier F, Moyal-Borracco M. Understanding vulvar intra-epithelial neoplasia. *Ann Dermatol Venereol*, 2009;136:145-151.
2. Renaud-Vilmer C, Dehen L, De Belilovsky C *et al. Vulvar Pathology*. EMC dermatologie, 2015.
3. Renaud-Vilmer C, Cavelier-Balloy B. Premalignant penile lesions. *Ann Dermatol Venereol*, 2010;137:486-92; quiz 485, 493-494.
4. Bornstein J, Goldstein AT, Stockdale CK *et al.* 2015 ISSVD, ISSWSH and IPPS Consensus Terminology and Classification of Persistent Vulvar Pain and Vulvodynia. *Obstet Gynecol*, 2016;127:745-751.
5. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT *et al.* members of LAST Project Work Groups. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions. Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med*, 2012;136:1266-1297.
6. Renaud-Vilmer C, Cavelier-Balloy B, Verola O *et al.* Analysis of alterations adjacent to invasive squamous cell carcinoma of the penis and their relationship with associated carcinoma. *J Am Acad Dermatol*, 2010;62:284-290.
7. Vilmer C, Cavelier-Balloy B, Nogues C *et al.* Analysis of alterations adjacent to invasive vulvar carcinoma and their relationship with the associated carcinoma: a study of 67 cases. *Eur J Gynaecol Oncol*, 1998;19:25-31.
8. Heather Dawson, Stefano Serra. Tumours and inflammatory lesions of the anal canal and perianal skin revisited: an update and practical approach. *J Clin Pathol*, 2015;68:971-981.
9. Dauendorffer JN, Cavelier-Balloy B, Bagot M *et al.* Male genital Buschke-Löwenstein tumour. *Ann Dermatol Venereol*, 2016;143:796-798.
10. Gleason BC, Hirsch MS, Nucci MR *et al.* Atypical genital nevi. A clinicopathologic analysis of 56 cases. *Am J Surg Pathol*, 2008; 32:51-57.
11. Murzaku EC, Penn LA, Hale CS *et al.* Vulvar nevi, melanosis, and melanoma: An epidemiologic, clinical, and histopathologic review. *J Am Acad Dermatol*, 2014;71:1241-1249.
12. Laurent-Roussel S, Plantier F. Vulvar melanoma: anatomo-clinical study of 41 cases and literature review. *Thesis*. 2013.
13. Onaiwu CO, Salcedo MP, Pessini SA *et al.* Paget's disease of the vulva: A review of 89 cases. *Gynecol Oncol Rep*, 2016;19:46-49.
14. Bongiorno MR, Pistone G, de Giorgi V *et al.* Clinical and immunohistochemical evaluation of the vulvar Langerhans cell histiocytoses. *Dermatol Ther*, 2008;21:S15-S20.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.