

Carcinome neuroendocrine du col utérin : A propos de deux cas et revue de la littérature

*A. Babahabib¹, M. Ziyadi¹, M. Hassani¹, M. Achenani¹, S. Mezane¹, J. Kouach¹, D. Moussaoui¹, M. Dehayni¹,
and M. Oukabli²*

¹Service de Gynécologie Obstétrique de l'Hôpital Militaire, Rabat, Maroc

²Service d'Anatomie Pathologie de l'Hôpital Militaire, Rabat, Maroc

Copyright © 2014 ISSR Journals. This is an open access article distributed under the **Creative Commons Attribution License**, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ABSTRACT: Neuroendocrine tumors with small cell cervical represent less than 2% of cervical cancers, and if their evolution depends on the volume and tumor stage, prognosis is generally dark Morphological characteristics and clinical features of these tumors are comparable with neuroendocrine tumors of the lung. This tumor can also be found in other sites such as the skin, gastrointestinal tract, pancreas and cervical region.

We report two new cases of neuroendocrine carcinoma of the cervix small cell and through the literature data we review the different aspects of this rare entity.

KEYWORDS: Small cell carcinoma Neuroendocrine Uterine, cervix, Radiotherapy Chemotherapy, Surgery.

RESUME: Les tumeurs neuroendocrines à petites cellules du col de l'utérus représentent moins de 2 % des cancers du col et, si leur évolution dépend du volume et du stade tumoral, leur pronostic est globalement sombre Les caractéristiques morphologiques et les aspects cliniques de ces tumeurs sont comparables aux tumeurs neuroendocrines du poumon. Cette tumeur peut aussi être trouvée dans d'autres sites comme la peau, le tractus gastro-intestinal, la région cervicale et le pancréas.

Nous rapportons deux nouveaux cas de carcinome neuroendocrine du col à petites cellules et à travers les données de la littérature nous mettons le point sur les différents aspects de cette entité rare.

MOTS-CLEFS: Carcinome à petites cellules Neuroendocrine, Col utérin, Radiothérapie Chimiothérapie, Chirurgie.

1 INTRODUCTION

Les carcinomes neuroendocrines à petites cellules du col utérin sont des tumeurs rares, représentant moins de 3 % des tumeurs cervicales [1–2]. Ils présentent des caractéristiques communes aux carcinomes épidermoïdes du col utérin, notamment une agressivité locale et l'association à l'infection aux papillomavirus humains (HPV), mais également des caractéristiques propres aux carcinomes neuroendocrines à petites cellules, à savoir une perte d'hétérozygotie, un envahissement ganglionnaire précoce, une invasion vasculaire importante, une chimio sensibilité initiale et un taux élevé de récives précoces [1,3,4]. La prise en charge diagnostique et thérapeutique de ces tumeurs est difficile et est essentiellement calquée sur celle des tumeurs neuroendocrines pulmonaires. À l'instar de ces dernières, et malgré un traitement multimodal, leur pronostic reste défavorable. Avec une survie par rapport aux carcinomes épidermoïdes reste loin inférieure.

2 OBSERVATIONS

OBSERVATION1

Madame E.Z, âgée de 52ans, 2^{ème} geste 2^{ème} pare, ménopausée depuis sept ans sans antécédents pathologiques particuliers médicaux ni chirurgicaux notamment une infection à HPV ; Le début de sa maladie remonte à un mois avant sa consultation par des métrorragies post coïtales, sans signes digestifs ou urinaires le tout évoluait dans un contexte de conservation de l'état général. L'examen clinique trouve une patiente en bon état général. L'examen au speculum révèle un processus bourgeonnant au niveau de la lèvre antérieure faisant 1,5 cm de grand axe saignant au contact. Aux touchers pelviens l'utérus est légèrement augmenté de taille et les paramètres sont libres.

L'étude histologique du matériel biopsique a révélé un carcinome indifférencié du col nécrosé (figure N 1) . L'immuno-marquage a conduit à un carcinome neuro-endocrine peu différencié avec positivité des anti-corps anti-Pan-cytokératine, des anticorps anti-CK7 et des anticorps anti-chromogranine.

La résonance magnétique nucléaire (RMN) pelvienne a montré un processus tumoral siégeant au niveau du col de l'utérus étendu à l'isthme et en partie au niveau du corps de l'utérus, sans extension endovaginale, sans envahissement des paramètres et sans adénopathies pelviennes (figure 1 et 2). Le bilan d'extension était négatif.

Une colpohystérectomie élargie avec lymphadénectomie ilio-obturatrice sont réalisées. L'étude histologique de la pièce d'hystérectomie a confirmé le diagnostic de carcinome neuroendocrine peu différencié à petites cellules, les paramètres sont indemnes, avec absence d'atteinte ganglionnaire.

La patiente a bénéficié d'une chimiothérapie 4 cures à base de CISPLATINE et ETOPOSIDE Une cure suivie ou concomitante à la radiothérapie 66 Gry étalée sur six Séances et suivie de curiethérapie sur tranche vaginale 15 Gry L'évolution est sans anomalies avec un recul de 6mois.

OBSERVATION2

Madame J.Z âgée de 39 ans, 3eme geste 3eme pare ;ayant comme antécédent un diabète type II sous insuline ;le début de la symptomatologie remonte a un an par des métrorragies post coïtales avec des dyspareunies ;l'examen physique trouve une patiente en bon état général pesant 75 kg ;l'examen du col trouve un processus tumoral ulcéro bourgeonnant faisant 2 cm du grand axe au dépend de la lèvre postérieure saignant au contact , les cul de sacs vaginaux ainsi que les paramètres sont souples. L'étude histologique du matériel biopsié a révélé : Un carcinome neuroendocrine à petite cellule du col utérin qui exprime fortement la CKAE1/AE3 ; le CD56 et la synaptophysine ; et focalement la chromogranine.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) a objectivé un processus hétérogène de la lèvre postérieure du col utérin bien limitée de 19 mm de grand axe, ce processus est limité à l'endocol sans signe d'extension vaginale ni au corps utérin ni aux paramètres ; avec l'individualisation des ganglions inguinaux infra centimétriques, le bilan d'extension n'a pas révélé d'anomalie.

Une colpohystérectomie élargie avec lymphadénectomie ilio-obturatrice ont été réalisées (Figure 3).

L'étude histologique a confirmé le diagnostic de carcinome neuroendocrinien sans atteinte parametriaie ni extension ganglionnaire (Figure 4 et 5).

Les suites post opératoires ont été simples, la patiente a bénéficié également d'une chimiothérapie 4 cures à base de CISPLATINE et ETOPOSIDE Une cure suivie ou concomitante à la radiothérapie 70 Gry étalée sur six Séances et suivie de curiethérapie sur tranche vaginale 15 Gry.

L'évolution a été marquée par une récurrence pelvienne pour laquelle la patiente a bénéficié d'une chimiothérapie palliative, décédée après 11 mois.

3 DISCUSSION

Le carcinome neuroendocrine est une tumeur maligne rare et agressive, se développant principalement aux dépens Du poumon et du tractus digestif. Il ne représente que 3 % des tumeurs du col utérin qui sont majoritairement des carcinomes épidermoïdes (1,2).

Identifié pour la première fois en 1957 (5), son incidence réelle est probablement sous-estimée car décrit sous différentes terminologies telles que tumeur carcinoïde, carcinome à cellules argyrophile ,apudome, carcinome à cellules en « grain

d'avoine », carcinome neuroendocrine, carcinoïde atypique, carcinome à petites cellules indifférenciées ou carcinome à cellules intermédiaires [1,2,5]. En 1997 et dans un souci d'homogénéisation, Albores-Saavedra et al. ont proposé une classification des tumeurs neuroendocrines en quatre sous-types, à savoir les carcinomes neuroendocrines à petites cellules, les plus fréquents caractérisés par une activité mitotique élevée, une nécrose extensive, une invasion vasculaire et qui sont fréquemment associées aux papillomavirus humains. Les autres sous-types sont les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules et les tumeurs neuroendocrines différenciées que sont les tumeurs carcinoïdes typiques et atypiques [4]. Durant les deux dernières décennies, et contrairement aux carcinomes épidermoïdes du col utérin, une augmentation de l'incidence des carcinomes neuroendocrines à petites cellules a pu être observée reflétant l'utilisation de cette terminologie commune, ce qui a par ailleurs permis, grâce à la publication de séries rétrospectives, de mettre en évidence plusieurs caractéristiques qui leur sont propres.

Ces tumeurs surviennent à un âge médian de 42 ans (20-87) (2-6), ce qui semble plus jeune que pour les carcinomes épidermoïdes du col utérin, nos patientes sont âgées respectivement de 52 ans et 39 ans. La symptomatologie clinique est non spécifique le plus souvent la patiente consulte pour des métrorragies provoquées des leucorrhées récidivantes, et une masse pelvienne retrouvée à l'examen, rarement les patients présentent les caractéristiques cliniques et biochimiques d'une sécrétion hormonale (syndrome de Cushing, syndrome carcinoïde, hypoglycémie, syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, hypocalcémie).

À la différence des carcinomes épidermoïdes du col utérin, les carcinomes neuroendocrines sont souvent diagnostiqués tardivement du fait de l'inefficacité des frottis cervico-vaginaux dans le dépistage des carcinomes neuroendocrines à petites cellules (7-8).

Le diagnostic repose sur l'étude histologique est surtout immunohistochimique par la mise en évidence d'au moins un marqueur neuroendocrine (synaptophysine, chromogranine, A-énolase neurone spécifique) qui permet le diagnostic.

Macroscopiquement la tumeur est volontiers endocervicale. Deux formes principales s'observent : La forme nodulaire massive peu rattachée à la muqueuse cylindrique et la tumeur basaloïde multi-micronodulaire.

À l'examen histologique les carcinomes neuroendocrines montrent un spectre histologique allant d'une tumeur carcinoïde typique ou atypique à un carcinome à petites cellules. Les cellules endocrines possèdent une diversité considérable de taille, d'argyrophilie, de colorations immunocytochimiques et de l'ultrastructure. Elles peuvent être identifiées en histochimie (coloration de Grimelius) en ultrastructure par la mise en évidence de granulations argyrophiles ou neurosécrétoires, en immunocytochimie par une positivité à la NSE, à la chromogranine, à la synaptophysine et aux anticorps pour la gastrine, l'insuline ou par la production ectopique d'ACTH, de β MSH, de sérotonine, d'histamine, d'amylose.

Mannion et al ont comparé les caractéristiques microscopiques et le taux de survie des quatre catégories ; les carcinomes à petites cellules étaient de plus mauvais pronostic présentant des similitudes avec les carcinomes à petites cellules du poumon. Ils sont caractérisés par un index mitotique élevé, une nécrose étendue, et une invasion lymphatique et vasculaire massive avec une forte association à l'HPV18 [3].

Vu la forte tendance à la dissémination régionale et à distance, le bilan doit comprendre une imagerie abdomino-pelvienne de préférence une imagerie par résonance magnétique.

Actuellement, et dans le but d'améliorer le staging ganglionnaire la TEP (tomographie par émission de positon) a montré une supériorité dans cette indication tant au niveau pelvien que lombaire aortique ; elle est considérée comme un examen standard dans le bilan d'extension des carcinomes épidermoïdes du col utérin de stade supérieur au et IB2 et parfois pour des tumeurs moins évoluées (9).

La stadification suit celle de toutes les tumeurs cervicales. Cependant il est important de reconnaître le risque accru d'invasion lymphatique et vasculaire et le taux élevé de récurrences extra-pelviennes. Par exemple l'invasion lymphatique précoce des adénopathies locorégionales était objectivée dans 40% des stades IB des tumeurs à petites cellules de moins de 3 cm de diamètre. Dans 60% de ces tumeurs l'invasion vasculaire et lymphatique était constatée au moment du diagnostic. Le délai de récurrence est de 19.9 mois [10].

Les métastases sont plus communément osseuses, supra-claviculaires et pulmonaire.

Le traitement des carcinomes neuroendocrines du col utérin est calqué sur celui des carcinomes épidermoïdes en prenant en considération les caractéristiques des tumeurs neuroendocrines du poumon.

Pour les tumeurs localisées stade I-IIA, le traitement local ne suffit pas, deux auteurs ont rapporté des résultats décevants, Sheet et al, les premiers, ont retrouvé un taux de survie globale à trois ans de 16% et un taux de survie sans progression à cinq ans de 0% [11]. Pour Sevin et al., ce dernier était de 36% [12]. Des rechutes principalement hématogènes

(67 à 90 % des cas) et ganglionnaires (34 % des cas), une incidence élevée d'adénopathies au diagnostic (40–60 %), et une invasion vasculaire fréquente, sont autant de facteurs qui ont incité la majorité des auteurs à associer un traitement systémique au traitement local [17]. Zivanovic et al. ont comparé rétrospectivement un traitement local seul (chirurgie) et un traitement local associé à une chimiothérapie adjuvante. Ils ont retrouvé un taux de survie sans récurrence à trois ans de 83 % pour les patientes ayant reçu une chimiothérapie à base de cisplatine et d'étoposide contre 0 % en cas de traitement local seul.

Pour les tumeurs à un stade avancé, les métastases sont traitées par chimiothérapie combinée à base de platines. Alors que le taux de réponse initial est assez élevé (50-79%) la récurrence ou la chimiorésistance se développe. Alors une thérapie 2ème ligne est mise en route par vincristine /doxorubicin/cyclophosphamide et topotecan.

Du fait du taux de dissémination métastatique précoce, certains auteurs ont préféré utiliser une chimiothérapie néo adjuvante, Chang a démontré une réponse complète de 6 sur 7 patientes ayant reçu le VAC/PE avant l'hystérectomie ; cependant des résidus microscopiques étaient présents dans tous les cas. Une chimiothérapie adjuvante était nécessaire. Par conséquent 3 patientes étaient indemnes à 16,45 et 56 mois de suivi. Lee et al n'ont par contre pas objectivé de bénéfice sur les 6 patientes ayant reçu une thérapie néo adjuvante [13].

En l'absence d'essais comparant radiothérapie et chirurgie, certains auteurs ont préféré les intégrer dans le cadre d'un traitement multimodal. En associant chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie, Chan et al. ont réussi à obtenir un taux de survie à cinq ans de 32 %, ce qui est nettement supérieur à ceux rapportés dans les différentes séries. Les patientes survivantes à long terme étaient celles atteintes de tumeur de moins de 2 cm et ayant bénéficié d'une chirurgie radicale [14].

Pour les tumeurs localement évoluées (stades IIb–IV) et pour les patientes inopérables, une association de radiothérapie et de chimiothérapie est préconisée, selon le protocole d'Hoskins et al.[10,20]. À ces stades, une chimiothérapie comportant au moins cinq cures de cisplatine et d'étoposide est associée à une meilleure probabilité de survie sans récurrence et spécifique [15].

En cas de maladie métastatique ou de récurrence, une chimiothérapie, comportant soit du cisplatine et de l'étoposide seuls, soit en alternance avec une chimiothérapie de type VAC (vincristine, adriamycine et cyclophosphamide) est indiquée [10].

Chez nos deux patientes la première a bien évolué sous traitement multimodal associant la chirurgie et la radiochimiothérapie à l'instar de la deuxième qui a présenté une récurrence.

Les facteurs pronostic sont le stade clinique, la taille tumorale, la présence et le nombre d'adénopathies métastatiques, l'histologie à petites cellules, et le tabac.

Le stade clinique était le seul facteur prédictif de survie, 80% au stade I/II, et 38% au stade III/IV. Les sites de rechute à distance les plus communs sont l'os et le poumon (28%) plutôt que la rechute locale (13%) [18].

REFERENCES

- [1] Albores-Saavedra J, Gersell D, Gilks CB, Gilks CB, Henson DE, Lindberg G, et al. Terminology of endocrine tumors of the uterine cervix: results of a workshop sponsored by the College of American Pathologists and the National Cancer Institute. *Arch Pathol Lab Med* 1997;121:34.
- [2] McCusker ME, Coté TR, Clegg LX, Tavassoli FJ. Endocrine tumors of the uterine cervix: incidence, demographics, and survival with comparison to squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 2003;88:333–9.
- [3] Mannion C, Park WS, Man YG, Zhuang Z, Albores-Saavedra J, Tavassoli FA. Endocrine tumors of the cervix. Morphologic assessment, expression of human papillomavirus and evaluation for loss of heterozygosity on 1p, 3p, 11q, and 17p. *Cancer* 1998;83:1391–400.
- [4] Wistuba II, Thomas B, Behrens C, Onuki N, Lindberg G, Albores-Saavedra J, et al. Molecular abnormalities associated with endocrine tumors of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1999;72:3–9.
- [5] Reagan JW, Hamonic MJ, Wentz WB. Analytical study of the cells in cervical squamous-cell cancer. *Lab Invest* 1957;6:241.
- [6] Cohen JG, Kapp DS, Shin JY, Urban R, Sherman AE, Chen LM, et al. Small cell carcinoma of the cervix: treatment and survival outcomes of 188 patients. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:347.e1–6.
- [7] Wang PH, Liu YC, Lai CR, Chao HT, Yuan CC, Yu KJ. Small cell carcinoma of the cervix: analysis of clinical and pathological findings. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998;19:189–92.
- [8] Zhou C, Hayes MM, Clement PB, Thomson TA. Small cell carcinoma of the uterine cervix: cytologic findings in 13 cases. *Cancer* 1998;84:281–8.
- [9] Bonardel G, Chargari C, Gontier E, Bauduceau O, Soret M, Dechaud C, et al. Tomographie par émission de positons dans la prise en charge des cancers du col de l'utérus. *Cancer Radiother* 2009;13:490–8.

- [10] Van Nagell Jr JR, Powell DE, Gallion HH, Elliott DG, Donaldson ES, Carpenter AE, et al. Small cell carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1988;62:1586–93
- [11] Sheets EE, Berman ML, Hrountas CK, Liao SY, DiSaia PJ. Surgically treated, early stage, neuroendocrine small-cell cervical carcinoma. *Obstet Gynecol* 1988;71:10–4.
- [12] Sevin BU, Method MW, Nadji M, Lu Y, Averette HA. Efficacy of radical hysterectomy as treatment for patients with small cell carcinoma of the cervix. *Cancer* 1996;77:1489–93.
- [13] Zivanovic O, Leitao Jr MM, Park KJ, Zhao H, Diaz JP, Konner J, et al. Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: analysis of outcome, recurrence pattern and the impact of platinum-based combination chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2009;112:590–3.
- [14] Chan JK, Loizzi V, Burger RA, Rutgers J, Monk BJ. Prognostic factors in neuroendocrine small cell cervical carcinoma: a multivariate analysis. *Cancer* 2003;97:568–74.
- [15] Wang KL, Chang TC, Jung SM, Chen CH, Cheng YM, Wu HH, et al. Primary treatment and prognostic factors of small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: a Taiwanese Gynecologic Oncology Group study. *Eur J Cancer* 2012;48:1484–94.
- [16] Lee JM, Lee KB, Nam JH, Ryu SY, Bae DS, Park JT et al prognostic factors in FIGO stage IB-IIA Small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix treated surgically: results of multi-center retrospective Korean study. *Ann. Oncol* 2008;19:321-6.
- [17] Carcinome neuroendocrine à petites cellules du col utérin : à propos de six cas et revue de la littérature Small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix: Report of six cases and a review of the literature S. Bellefqih et al Service de radiothérapie, Institut national d'oncologie, avenue Allal-El Fassi, 10100 Rabat, Maroc ,*Cancer/Radiothérapie* 18 (2014) 201–207
- [18] Hoskins PJ, Swenerton KD, Pike JA, Lim P, Aquino-Parsons C, Wong F et al .Small cell carcinoma of the cervix: fourteen years of experience at a single institution using a combined modality regimen of involved field irradiation and platinum based combination chemotherapy *J Clin Oncol* 2003;21:3495-501.