

Item 298 (ex item 148) – Tumeurs du côlon et du rectum

Collège Français des Pathologistes (CoPath)

2013

Table des matières

1. Prérequis : histologie de la paroi colique et rectale.....	3
2. Adénocarcinome colorectal.....	3
2.1. Épidémiologie.....	3
2.2. Types histologiques.....	4
2.3. Lésions précancéreuses, cancérogenèse.....	5
2.3.1. Principaux syndromes de prédisposition génétique au CCR.....	5
2.3.2. Deux principales voies de cancérogenèse.....	6
2.3.3. Principale lésion tissulaire précancéreuse : l'adénome.....	6
2.3.4. Autres types de polypes.....	8
2.4. Diagnostic de cancer colorectal.....	8
2.5. Principes du traitement et anatomopathologie.....	8
2.5.1. Exérèse.....	8
2.5.2. Examen anatomopathologique de la pièce opératoire.....	9
2.5.3. Recherche d'une instabilité des microsatellites.....	9

Objectifs ENC

- Connaître les principaux types histologiques des tumeurs bénignes et malignes.
- Connaître les principales lésions tissulaires précancéreuses.
- Connaître la place et l'apport de l'anatomie pathologique pour le diagnostic, l'évaluation du pronostic et la thérapeutique des tumeurs.

1. Prérequis : histologie de la paroi colique et rectale

La paroi colique et rectale est constituée de quatre couches (figure 1) :

- la muqueuse (épithélium + chorion + musculaire muqueuse) (figure 2) ;
- la sous-muqueuse ;
- la musculeuse ;
- la sous-séreuse (côlon) ou mésorectum (rectum).

Figure 1 : Histologie élémentaire de la paroi colique

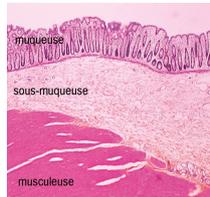


Figure 2 : Aspect histologique de la muqueuse colique normale (x = glandes de Lieberkühn)



Leurs caractéristiques sont les suivantes :

- muqueuse : le côlon n'a pas de villosités mais uniquement des cryptes ou glandes dites « de Lieberkuhn » (cellules caliciformes, majoritaires + entérocytes) ;
- sous-muqueuse : tissu conjonctif vascularisé, réseau de nerfs sympathiques ;
- musculeuse : elle comprend une couche circulaire interne et une couche longitudinale externe, constituées de cellules musculaires lisses. Entre ces deux couches, on observe des plexus nerveux, les plexus d'Auerbach, responsables de l'innervation végétative du tube digestif ;
- la sous-séreuse ou le mésorectum :
 - au niveau du côlon, la sous-séreuse correspond à un tissu adipeux et vascularisé, bordé de la séreuse (péritoine) en périphérie,
 - au niveau du moyen et du bas rectum, il n'existe pas à proprement parler de séreuse (pas de péritoine). Le tissu adipeux périrectal au-delà de la musculeuse est nommé mésorectum.

2. Adénocarcinome colorectal

2.1. Épidémiologie

On dénombre 36 000 cas diagnostiqués par an en France, et 16 000 décès par an.

Le cancer colorectal (CCR) est le cancer le plus fréquent en France, après le cancer du sein et celui de la prostate : on estime que 5 % des hommes auront un cancer du côlon ou du rectum.

Rare avant 50 ans, l'incidence du cancer colorectal augmente avec l'âge (âge moyen d'environ 70 ans).

Il existe trois niveaux de risque de CCR permettant de guider la stratégie de dépistage (tableau 1).

Tableau 1 : Les 3 niveaux de risque de CCR

Risque moyen	Risque élevé	Risque très élevé
	- Antécédent personnel d'adénome ou de CCR	
	- Antécédent familial au 1 ^{er} degré de CCR (1 avant 60 ans ou 2 quel que soit l'âge)	- Syndrome de Lynch
- Population générale > 50 ans	- Maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) avec colite étendue évoluant depuis longtemps (cf. item 279 [118])	- Polypose adénomateuse familiale
	- Acromégalie	

2.2. Types histologiques

Plus de 95 % des cancers colorectaux sont des adénocarcinomes.

Le plus fréquent est l'adénocarcinome lieberkuhnien +++ (figure 3).

Figure 3 : Microscopie : adénocarcinome lieberkuhnien avec infiltration de la sous-muqueuse



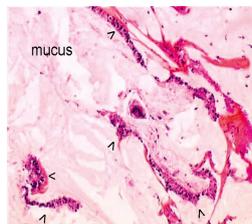
Il est classé en fonction de sa différenciation (c'est-à-dire de sa ressemblance avec le tissu normal, évaluée ici en fonction du pourcentage de structures glandulaires dans la tumeur) et peut être :

- bien différencié ;
- moyennement différencié ;
- peu différencié.

Plus rarement, il s'agit de :

- un adénocarcinome colloïde (mucineux) : larges flaques de mucus dans plus de 50 % de la tumeur (figure 4) ;
- un carcinome médullaire ;
- un adénocarcinome à cellules en bague à chaton...

Figure 4 : Microscopie : adénocarcinome mucineux (colloïde muqueux) avec quelques lambeaux de cellules tumorales (flèche) flottant dans des flaques de mucus



2.3. Lésions précancéreuses, cancérogénèse

On distingue les cancers colorectaux sporadiques des cancers familiaux liés à une prédisposition génétique.

2.3.1. Principaux syndromes de prédisposition génétique au CCR

Polypose adénomateuse familiale (PAF)

Polypose adénomateuse familiale (figure 5) :

- 1 % des CCR, mutation germinale du gène APC (transmission autosomique dominante)
- développement de multiples polypes adénomateux colorectaux (> 100 polypes) avec un risque de 100 % de développer un CCR (cancer avec instabilité chromosomique).

Figure 5 : Macroscopie : polypose colique (polypose adénomateuse)



Autres manifestations tumorales :

- adénomes duodénaux pouvant se transformer en cancer ;
- polypes glandulokystiques gastriques (ne dégénérant en général pas ; *cf. infra* « Tumeurs de l'estomac », item 300 [150]) ;
- tumeur desmoïde : prolifération tumorale de myofibroblastes (le plus souvent dans la paroi abdominale ou dans le mésentère). Cette tumeur est très infiltrante mais ne donne pas de métastase. C'est une tumeur dite à malignité locale.

Polypose associée à MUTYH (MAP)

- Mutation biallélique du gène MUTYH (transmission autosomique récessive).
- Polypes multiples du côlon (souvent polypose atténuée), mais aussi du duodénum et de l'estomac.
- Syndrome de description récente, augmentation du risque de CCR encore mal évaluée.

Syndrome de Lynch (ou syndrome HNPCC)

- 1 à 5 % des CCR, mutation d'un des gènes mismatch repair (MMR) (le plus souvent MLH1, MSH2), entraînant une instabilité de microsatellites (*cf. infra*).
- Risque très élevé de développer un CCR, âge moyen de survenue 45–50 ans.
- Histologiquement, les adénocarcinomes liés à une mutation des gènes MMR présentent des caractéristiques morphologiques particulières (mucineux ou médullaires).
- Autres localisations tumorales : endomètre, voies urinaires, estomac, ovaires, pancréas...

Polyposes hamartomateuses

Très rares, elles sont caractérisées par la présence de polypes hamartomateux (*cf. annexe du chapitre 2 « Terminologie utilisée dans les CR de pathologie tumorale »*) du tractus gastro-intestinal avec un risque de développer un CCR. Ces syndromes sont parfois associés au développement d'autres cancers.

Syndrome de Peutz-Jeghers

- Mutation du gène LKB1/STK11.

- Lésions cutanées pigmentées typiques (lentiginose péri-orificielle).
- Risque de cancer associé : ovaire, pancréas, grêle...

Polypose juvénile familiale

- Mutation du gène SMAD4 ou du gène BMPR1A.
- Multiples polypes hamartomateux du colorectum, de l'estomac et de l'intestin grêle avec risque de développer un cancer dans ces organes.

Maladie de Cowden (ou syndrome des hamartomes multiples)

- Mutation du gène PTEN.
- Polypes hamartomateux gastro-intestinaux, mais aussi de la peau, de la thyroïde.
- Risque de développer un cancer colique, également de la thyroïde, du sein.

2.3.2. Deux principales voies de cancérogénèse

Il existe principalement deux types de cancers colorectaux en fonction de leurs anomalies génétiques :

- les cancers avec instabilité chromosomique (environ 85 % des cancers) ;
- les cancers avec instabilité des microsatellites (15 % des cancers, appelés aussi cancers MSI +).

Les cancers avec instabilité des microsatellites sont des cancers liés à une déficience du système de réparation des mésappariements (MMR) qui contrôle la fidélité de la réplication de l'ADN. La conséquence directe de ce défaut fonctionnel est l'accumulation de mutations dans les cellules tumorales, particulièrement au niveau de séquences répétées de 1 à 5 nucléotides appelées séquences microsatellites.

Deux protéines du système de réparation de l'ADN sont très fréquemment impliquées dans la genèse des tumeurs MSI + : hMLH1, hMSH2. Il y aura dans les cellules tumorales une perte d'expression protéique de hMLH1 ou de hMSH2 responsable de l'instabilité génétique au niveau des séquences microsatellites.

Les cancers MSI + peuvent être sporadiques (10 % des cancers environ) ou familiaux (2 à 5 % des cancers [syndrome de Lynch]).

Les cancers développés sur PAF sont des cancers avec instabilité chromosomique.

2.3.3. Principale lésion tissulaire précancéreuse : l'adénome

Pour les deux types de cancers colorectaux (instabilité chromosomique/instabilité des microsatellites), il est actuellement admis que la plupart des cancers se développent à partir d'une lésion tumorale précancéreuse : l'adénome.

Il existe une séquence de transformation muqueuse normale → adénome → adénocarcinome par accumulation d'altérations génétiques impliquant des oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur.

Macroscopiquement, l'adénome correspond à un **polype** (sessile ou pédiculé), faisant saillie dans la lumière colique (figure 6) . Plus rarement, il s'agit d'un adénome **plan** défini par une lésion adénomateuse inférieure à deux fois la hauteur de la muqueuse normale, et correspondant macroscopiquement à une zone rugueuse ou érythémateuse difficilement visible en endoscopie.

L'adénome est une tumeur épithéliale glandulaire bénigne. Par définition, les adénomes coliques sont toujours dysplasiques, correspondant à un foyer circonscrit d'épithélium dysplasique (figure 7).

Figure 6 : Macroscopie : polype pédiculé du côlon (* : pied du polype ; flèche : tête du polype)



Figure 7 : Microscopie : adénome colique (flèche : lésion ; double flèche : muqueuse colique normale)

Les adénomes sont classés en fonction de leur :

- aspect endoscopique (sessile, pédiculé, plan) ;
- architecture microscopique (tubuleux : plus de 80 % de tubes ; tubulo-villeux, villeux : plus de 80 % de villosités) ;
- degré de dysplasie (bas grade, haut grade, en fonction des anomalies cytonucléaires et architecturales).

Tous les adénomes ne se cancérisent pas inéluctablement. On estime que seuls 10 % des adénomes atteignent 1 cm ou plus. Globalement seulement 1/4 des adénomes de plus de 1 cm deviendront des cancers.

La transformation d'un adénome en adénocarcinome se fait dans un délai estimé de 10 à 20 ans, délai qui peut être plus court en cas d'adénome MSI + .

Le risque de transformation des adénomes en cancer est augmenté en fonction :

- du degré de dysplasie (haut grade) ;
- de la taille du polype adénomateux (> 1 cm), risque quasi nul de cancer sur un polype adénomateux inférieur à 1 cm ;
- de l'architecture (villeuse ou adénome plan).

À l'endoscopie, tout polype doit être réséqué à la pince ou à l'anse, et envoyé en anatomopathologie.

L'examen anatomopathologique précisera :

- le type histologique du polype (adénome, polype hyperplasique, hamartome...) ;
- en cas d'adénome : l'architecture, le degré de dysplasie, la présence ou non d'un foyer d'adénocarcinome associé.

Si un polype adénomateux présente un foyer d'adénocarcinome invasif (dépassant la musculaire muqueuse, c'est-à-dire atteignant au moins la sous-muqueuse), on parle de **polype dégénéré ou transformé**.

N.B : à la différence des autres organes, au niveau colorectal, un cancer infiltrant uniquement la muqueuse ne sera pas dit infiltrant mais in situ (alors que la membrane basale est franchie !). C'est parce qu'au niveau du côlon et du rectum, contrairement aux autres organes, le risque de dissémination d'un cancer strictement intramuqueux est nul : il est donc **assimilé** à un cancer in situ dans la classification TNM.

Les polypes adénomateux peuvent dégénérer. Leur exérèse est donc un traitement préventif du cancer.

Si la lésion vue en endoscopie a de fortes chances de comporter un foyer de cancer (lésion > 1 cm, architecture villeuse ou plane), l'exérèse du polype doit permettre au pathologiste de préciser les critères pronostiques pour pouvoir décider ensuite d'une éventuelle colectomie complémentaire.

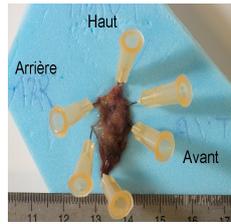
Ces critères sont :

- le type histologique de cancer ;
- la présence ou non d'embolies vasculo-lymphatiques ;
- la profondeur d'invasion du cancer ;
- la qualité de l'exérèse avec mesure des marges.

En cas de polype pédiculé, il faut donc que le pied du polype soit repéré.

En cas de mucosectomie, celle-ci doit être épinglée sur un support (figure 8).

Figure 8 : Mucosectomie épinglée et orientée



2.3.4. Autres types de polypes

Tous les polypes colorectaux ne sont pas adénomateux.

Leur dénomination est fonction de leur composition tissulaire.

Les principaux types de polypes colorectaux non adénomateux sont :

- les polypes hyperplasiques ;
- les polypes hamartomateux (rares) ;
- les « pseudo-polypes » au cours des colites.

Les polypes dits hyperplasiques n'ont pas de risque de dégénérescence, sauf s'ils font plus de 1 cm car il s'agit alors généralement non plus de polypes hyperplasiques classiques mais d'adénomes de morphologie particulière appelés maintenant « adénomes/polypes sessiles festonnés ».

Les polypes hamartomateux sont rares (polypes juvéniles, polypes de type Peutz-Jeghers) et peuvent se voir de manière sporadique en dehors de toute polypose hamartomateuse. Il existe un risque de dégénérescence.

Les « pseudo-polypes » (*cf. infra*) sont des polypes constitués d'une zone de muqueuse en régénération, entre deux zones ulcérées, réalisant donc une saillie dans la lumière colique.

2.4. Diagnostic de cancer colorectal

Le diagnostic est histologique et se fait par coloscopie **avec biopsies multiples de la lésion et analyse anatomopathologique**.

Le compte-rendu anatomopathologique affirmera le diagnostic de cancer et précisera le type histologique.

En effet, toutes les tumeurs colorectales ne sont pas obligatoirement des adénocarcinomes. Bien que cela soit rare, il peut s'agir d'autres types histologiques dont le traitement sera différent de celui d'un adénocarcinome (exemple : lymphome, sarcome).

2.5. Principes du traitement et anatomopathologie

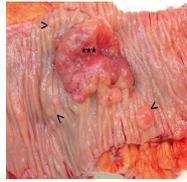
La stratégie thérapeutique est définie en accord avec le patient et en lien avec le médecin traitant sur la base de l'avis rendu en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Elle repose sur l'exérèse chirurgicale carcinologique et l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire.

2.5.1. Exérèse

En cas de tumeur résécable, le traitement à visée curative des adénocarcinomes du côlon et du haut rectum repose sur l'exérèse chirurgicale carcinologique, permettant des marges de 5 cm de part et d'autre de la tumeur, ainsi qu'un curage ganglionnaire (12 ganglions minimum) (figure 9).

Figure 9 : Macroscopie : cancer du côlon (*) avec présence de quelques polypes (flèche)**



Pour les tumeurs du moyen rectum, une marge de 2 cm minimum est acceptée, avec exérèse totale du mésorectum.

En cas de tumeur rectale envahissant le sphincter, ou à moins de 4 cm de la marge anale, le geste chirurgical est une amputation abdomino-périnéale.

Dans certains adénocarcinomes du rectum (moyen ou bas rectum de stade T3 ou T4), une radiochimiothérapie ou une radiothérapie seule préopératoire est préconisée (traitement néoadjuvant).

2.5.2. Examen anatomopathologique de la pièce opératoire

L'examen anatomopathologique contribue également à la prise en charge en évaluant le pronostic et en définissant des critères importants pour la prescription d'un éventuel traitement complémentaire postopératoire.

Une chimiothérapie adjuvante sera proposée en cas de métastase ganglionnaire identifiée à l'analyse anatomopathologique. Le curage doit avoir intéressé au moins 12 ganglions.

L'examen anatomopathologique doit obligatoirement préciser les éléments suivants (items minimaux définis avec l'INCa, 2011) :

- le type histologique de la tumeur (suivant la classification OMS en vigueur) avec son grade de différenciation ;
- les éléments permettant de donner le pTN de la tumeur :
 - critères relatifs à la tumeur :
 - degré d'infiltration de la paroi colorectale (ou du mésorectum) et des organes adjacents,
 - présence d'une perforation en zone tumorale,
 - présence de dépôts tumoraux dans le méso,
 - critères relatifs aux ganglions : nombre de ganglions envahis/nombre de ganglions prélevés,
 - présence ou non d'engainements périnerveux ou d'embolies vasculaires,
 - qualité de l'exérèse (limites proximales et distales saines : oui/non),
 - pour les cancers du rectum : la marge circonférentielle, c'est-à-dire la distance entre la tumeur et la limite d'exérèse chirurgicale latérale dans le mésorectum permettant d'évaluer la qualité de l'exérèse (R0 ou R1),
 - en cas de traitement néoadjuvant : la réponse au traitement (régression tumorale).

2.5.3. Recherche d'une instabilité des microsatellites

La recherche d'une instabilité des microsatellites doit être effectuée :

- chez les patients de moins de 60 ans ;
- quel que soit l'âge, chez les patients ayant un antécédent familial au 1^{er} degré de cancer du spectre du syndrome de Lynch.

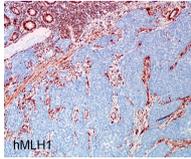
Cette recherche a pour objectif d'orienter éventuellement le patient vers une consultation d'oncogénétique, à la recherche d'un syndrome de Lynch.

Par ailleurs, les tumeurs MSI + sont globalement associées à un meilleur pronostic par rapport aux tumeurs avec instabilité chromosomique. Il semble de plus exister un impact du phénotype MSI sur la réponse aux chimiothérapies.

La recherche de phénotype MSI d'un cancer colorectal peut se faire par :

- immunohistochimie : mise en évidence d'une perte d'expression d'une protéine MMR (principalement MLH1 ou MSH2) dans les cellules tumorales (figure 10) ;
- PCR à partir de l'ADN tumoral extrait du tissu fixé et inclus en paraffine restant dans les blocs tissulaires faits lors de l'exérèse de la tumeur et archivés au laboratoire d'anatomie pathologique.

Figure 10 : Immunomarquage de hMLH1 avec perte d'expression au niveau des cellules tumorales, orientant vers l'existence d'une instabilité des microsatellites



Une recherche de marqueurs prédictifs de réponse (ou non-réponse) à certains traitements peut aussi être faite à partir de l'ADN tumoral extrait du tissu fixé et inclus en paraffine (exemple : recherche d'une mutation du gène KRAS, prédictif de résistance aux anti-EGFR).

Stade pTNM (2010, 7^e édition)

Tumeur primitive

- T0 : pas de tumeur retrouvée
- Tis : carcinome in situ ou carcinome intramuqueux
- T1 : tumeur envahissant la sous-muqueuse
- T2 : tumeur envahissant la musculature
- T3 : tumeur envahissant la sous-séreuse ou le mésorectum
- T4 :
 - T4a : tumeur envahissant la séreuse (péritoine)
 - T4b : tumeur envahissant un organe de voisinage

Ganglions régionaux

- Nx : ganglions non évalués
- N1 : métastase dans 1 à 3 ganglions
 - N1a : 1 ganglion métastatique
 - N1b : 2 ou 3 ganglions métastatiques
 - N1c : présence de dépôts tumoraux dans la sous-séreuse/le mésorectum, sans structure ganglionnaire reconnaissable
- N2 : plus de 3 ganglions métastatiques
 - N2a : 4 à 6 ganglions métastatiques
 - N2b : 7 ou plus ganglions métastatiques

Métastase à distance

- M0 : pas de métastase à distance
- M1 : métastases à distance
 - M1a : métastases à distance à un organe unique
 - M1b : métastases à distance à plusieurs organes ou au péritoine

Points essentiels

- Les cancers colorectaux sont le plus souvent des adénocarcinomes.
- L'adénocarcinome se développe en général à partir d'un adénome (tumeur épithéliale glandulaire bénigne) qui se définit par son architecture (tubuleux, villosité ou tubulo-villosité) et son degré de dysplasie (bas ou haut grade). Le risque de dégénérescence est majoré en cas d'adénome en dysplasie de haut grade, d'adénome supérieur à 1 cm, d'adénome d'architecture villosité ou d'adénomes multiples.

- Les adénomes se présentent sous la forme de polypes.
- Polype n'est pas synonyme d'adénome. Les autres polypes colorectaux très fréquents sont les polypes hyperplasiques qui ne dégénèrent pas.
- Le diagnostic d'adénocarcinome se fait par la réalisation d'une coloscopie totale avec biopsies multiples de la tumeur, avec examen anatomopathologique.
- Lorsque la tumeur est résécable, le traitement repose sur l'exérèse chirurgicale carcinologique de la tumeur et envoi de la pièce en anatomopathologie.
- L'examen anatomopathologique permet d'évaluer le pronostic et guide le traitement postopératoire (chimiothérapie adjuvante en cas de métastase ganglionnaire).