



UNIL | Université de Lausanne

Faculté de biologie
et de médecine

Mémoire de maîtrise en médecine no 175

Potentiel métastatique des adénomes coliques cancérisés

Etudiante : Camille Tenot

Tuteur : Dr. Hanifa Bouzourene, PD et MER
Laboratoire de Pathologie, Unilabs

Expert : Prof. Gian Dorta
Service de Gastroentérologie et d'Hépatologie, CHUV

Lausanne, décembre 2011

TRAVAIL DE MASTER

Camille Tenot, Tuteur : Dr Hanifa Bouzourene

Table des matières

Introduction.....	p 2
Patients et Méthode.....	p 3
Résultats.....	p 5
Discussion.....	p 10
Conclusion.....	p 16
Remerciements.....	p 18
Références.....	p 19

TRAVAIL DE MASTER

Camille Tenot, Tuteur : Dr Hanifa Bouzourene

INTRODUCTION

La place occupée par le cancer colorectal (CCR) dans la carcinologie est considérable. En suisse, le CRC représente 11% de tous les cancers et est la 3ème cause de décès par cancer dans les deux sexes. Il s'agit d'un cancer un peu plus fréquent chez l'homme et dont l'incidence augmente avec l'âge. En effet, moins de 20% des cancers coliques surviennent avant l'âge de 50 ans (1).

Si l'incidence du CCR est globalement stable depuis 1983, sa mortalité est en diminution en raison notamment d'une amélioration des stratégies thérapeutiques mais également de son dépistage permettant de mettre en évidence des tumeurs à un stade précoce.

Environ 70% des cancers coliques se localisent entre le rectum et le colon descendant et 30% au niveau du colon transverse ou ascendant. D'un point de vue histologique, près de 98% de tous les cancers coliques sont des adénocarcinomes qui se développent sur des adénomes.

Alors que le risque de métastases ganglionnaires est absent pour les adénomes coliques avec dysplasie de haut degré ou adénocarcinome intramuqueux limités à la muqueuse, ce risque existe à priori pour les adénomes avec transformation adénocarcinomateuse se définissant par l'envahissement de la sous-muqueuse (pT1 selon la classification TNM). Les adénocarcinomes ayant dépassé la musculaire muqueuse mais n'ayant infiltré que la sous muqueuse sont ainsi les formes les plus débutantes de cancer colorectaux et représentent entre 10 à 12% des tumeurs colorectales diagnostiquées (2). Toutefois, le risque de métastases ganglionnaires des adénocarcinomes débutants reste difficile à quantifier sur les tumeurs réséquées par polypectomie posant ainsi un réel problème pour la prise en charge thérapeutique des patients. En effet, le médecin traitant est très souvent partagé entre la décision d'une polypectomie seule ou d'une colectomie complémentaire avec curage ganglionnaire.

A ce jour, près de la moitié des adénocarcinomes débutants diagnostiqués sur des pièces de polypectomie est traitée par une résection colique complémentaire avec curage ganglionnaire. Une meilleure sélection des patients nécessitant une intervention chirurgicale permettrait une réduction considérable des coûts et de la morbidité liée au traitement chirurgical.

TRAVAIL DE MASTER

Camille Tenot, Tuteur : Dr Hanifa Bouzourene

La mise en évidence de facteurs morphologiques prédictifs de métastases ganglionnaires sur des pièces de polypectomie est ainsi d'une grande importance pour une décision thérapeutique adaptée. De multiples études ont analysé des critères comme la taille et l'aspect macroscopique du polype, le grade de différenciation tumorale de la composante invasive, la distance des marges de résection, l'invasion lymphatique ou veineuse et les ont corrélés à la présence de métastases ganglionnaires. Plus récemment, d'autres critères tels que le « budding » défini par la présence de petits bourgeonnements carcinomateux situés au front d'invasion et la réaction stromale ont été évalués sur des pièces opératoires ou sur des polypectomies. Néanmoins, une actualisation et une validation de ces critères dans la prise en charge thérapeutique des adénocarcinomes débutants restent débattues.

Dans cette étude d'adénocarcinomes débutants développés sur des adénomes, nous nous sommes attachés à identifier les critères morphologiques prédictifs du risque métastatique sur des pièces de polypectomies seules avec un suivi clinique des patients, sur des pièces de polypectomies associées à des pièces de résection chirurgicale complémentaire ou sur des résections chirurgicales de novo suivant des biopsies diagnostiques.

PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective qui a porté sur 32 adénocarcinomes débutants survenus sur des adénomes du côlon et du rectum développés chez 31 patients. Seuls les cas répondant à la définition d'adénocarcinome avec invasion de la sous muqueuse colorectale ont été retenus (l'OMS, référence 2010). Les patients présentant une autre tumeur colique à un stade plus avancé, ceux souffrant d'une polypose adénomateuse familiale ou de maladies inflammatoires chroniques du tube digestif ont été exclus de cette étude.

Seize des patients ont été traités par polypectomie seule, 6 patients par polypectomie suivie de résection chirurgicale et 9 patients par résection chirurgicale après biopsies diagnostiques.

Tous les cas ont été revus histologiquement. Les critères morphologiques suivants de l'adénome préexistant et de l'adénocarcinome ont été évalués :

TRAVAIL DE MASTER

Camille Tenot, Tuteur : Dr Hanifa Bouzourene

- critères macroscopiques: localisation, taille, insertion tumorale de type sessile ou pédiculée, longueur du pédicule (en mm);
- critères microscopiques de l'adénome : type histologique (villeux, tubuleux ou tubulovilleux), surface de la dysplasie de haut degré et d'adénocarcinome intramuqueux (en %),
- critères microscopiques de l'adénocarcinome : grade histologique (bien (G1), moyennement (G2), peu différencié (G3) et indifférencié (G4), présence de mucus intercellulaire, surface invasive (en %), largeur du front d'invasion tumorale (en mm), hauteur de la tumeur invasive (en mm), clearance tumorale (distance entre la tumeur invasive et la tranche de section en cas de polypectomie) (en mm), réaction stromale, invasion vasculaire lymphatique ou sanguine, budding tumoral.

Le budding tumoral correspondant à la présence de cellules tumorales isolées ou de petits foyers carcinomateux de moins de 5 cellules situés au front d'invasion tumorale a été classé en 3 catégories : léger en cas de rares îlots carcinomateux ou de cellules tumorales isolées, marqué en cas d'îlots carcinomateux nombreux et modéré dans les cas intermédiaires. La réaction stromale tumorale a été classée en 3 degrés d'intensité: léger, modéré, marqué. La recherche d'une invasion lymphatique a été complétée, en cas de doute par une analyse immunohistochimique avec les marqueurs CD34, CD31 et D2-40. Cette recherche a été effectuée pour trois spécimens.

Sur les pièces opératoires, les paramètres suivants ont également été évalués :

- la présence de tumeur résiduelle après polypectomie ou biopsies,
- la profondeur d'infiltration tumorale de la sous-muqueuse (sm1, sm2, sm3, suivant l'invasion du 1^{er}, du 2^{ème} ou du 3^{ème} tiers de la muqueuse) pour répondre à la classification de Kudo (3),
- la présence de métastases ganglionnaires.

Le suivi des patients a été réalisé par une recherche d'informations cliniques et radiologiques dans la base de données ARCHIMEDE des patients pour les patients suivis au CHUV et par un courrier adressé aux médecins traitants pour les patients traités en dehors du CHUV.

TRAVAIL DE MASTER

Camille Tenot, Tuteur : Dr Hanifa Bouzourene

RESULTATS

Le groupe des 31 patients inclus dans cette étude se composait de 11 femmes et de 20 hommes. Leur âge médian était de 79 ans et leur âge moyen était de 78 ans.

Parmi les 32 adénocarcinomes débutants, 6 étaient localisés dans le côlon droit (18.75%), 22 dans le côlon gauche (68.75%) et 4 dans le rectum (12.5%). La taille macroscopique des polypes allait de 8 mm à 60 mm (médiane: 20 mm, moyenne: 23.25mm). Dix polypes étaient sessiles (31.25%) et 22 étaient pédiculés (68.75%). Pour les polypes pédiculés, la longueur du pédicule mesurait entre 3 mm et 15 mm (médiane: 7 mm, moyenne: 7.73mm).

L'analyse microscopique de ces tumeurs montre que les adénocarcinomes se sont tous développés sur des adénomes dont 22 étaient de type tubulovilleux (68.75%), 7 de type tubuleux (21.86%), 3 de type villosités (9.38%).

Le pourcentage de dysplasie de haut degré et de carcinome intramuqueux au sein des adénomes allait de 0% à 60% de la surface globale de la tumeur et le pourcentage d'adénocarcinome invasif allait de 5% à 80% de la surface globale de la tumeur. Le grade histologique des adénocarcinomes selon la classification OMS se répartissait comme suit : 15 de grade 1 (bien différenciés) (46.88%), 15 de grade 2 (moyennement différenciés) (46.88%), 2 de grade 3 (peu différencié) (6.25%). Il n'y avait pas d'adénocarcinomes indifférenciés.

La largeur du front d'invasion tumorale variait entre 1 à 12 mm (médiane: 5mm, moyenne: 5.56mm), et la hauteur de l'adénocarcinome invasif variait entre 1 à 12 mm (médiane: 5mm, moyenne: 4.8mm).

La présence de mucus intercellulaire dans les plages d'adénocarcinome a été retrouvée dans 10 tumeurs (31.25%). La réaction stromale dans les plages d'adénocarcinome invasif était faible dans 12 tumeurs (37.5%), modérée dans 15 tumeurs (46.88%), et importante dans 5 tumeurs (15.66%).

Le budding tumoral a été retrouvé dans 13 tumeurs (40.63%). Pour 8 de ces tumeurs, le budding tumoral était faible, pour 4 il était modéré et pour une seule tumeur il était marqué.

La présence d'une invasion lymphatique a été retrouvée dans 3 tumeurs (9.38%),

TRAVAIL DE MASTER

Camille Tenot, Tuteur : Dr Hanifa Bouzourene

dont une seule a été associée à la présence d'une métastase ganglionnaire. Pour 3 autres adénocarcinomes une analyse immunohistochimique a été réalisée pour vérifier l'invasion lymphatique qui s'est à chaque fois révélée négative.

Aucune tumeur n'a montré d'invasion des vaisseaux sanguins à l'analyse histologique.

Pour les tumeurs réséquées par polypectomie, la tranche de section passait en tissu carcinomateux dans 4 d'entre elles (clearance de 0mm) et pour les 18 autres tumeurs la clearance variait de 0.5mm à 15mm (médiane: 4mm, moyenne: 5.07mm).

Sur les 6 pièces de résection colique complémentaires à la polypectomie, aucune ne présentait de tumeur résiduelle quelque soit l'état de la clearance, ni de métastases ganglionnaires.

Pour les 9 patients (10 tumeurs) ayant bénéficié d'une colectomie de novo après biopsies diagnostiques, le niveau d'invasion de la sous-muqueuse (sm) a été analysé. Sept de ces tumeurs avaient atteint le niveau sm1, 2 tumeurs le niveau sm2 et 1 tumeur le niveau sm3.

La recherche de métastases ganglionnaires a été réalisée sur les 15 pièces opératoires post-polypectomie ou post biopsies. Le nombre de ganglions réséqués variait entre 4 et 52 (moyenne : 17, médiane : 13.5). Un seul patient présentait une seule métastase ganglionnaire sur 21 ganglions réséqués. Ce patient avait bénéficié d'une résection chirurgicale sigmoïdienne suite à des épisodes de rectorragies et la mise en évidence endoscopique, au niveau du côlon gauche, d'une tumeur pédiculée de 30 mm de diamètre et dont le pédicule mesurait 15 mm de long. A l'analyse histologique, il s'agissait d'un adénome villositaire qui comportait 10% de foyers de dysplasie de haut degré et 25% d'adénocarcinome invasif. La largeur du front d'invasion tumorale était de 12 mm et la hauteur du foyer carcinomateux mesurait 8mm. La tumeur était de grade histologique 2, présentait une réaction stromale légère, un budding tumoral modéré et un envahissement de la sous-muqueuse de niveau sm1. Enfin la présence d'une invasion lymphatique a été mise en évidence au sein de la tumeur.

Aucun des autres 14 patients qui ont bénéficié d'une colectomie, n'a développé de métastases ganglionnaires. Le taux de métastases ganglionnaire s'élève ainsi à 3.13 % dans notre étude.

TRAVAIL DE MASTER

Camille Tenot, Tuteur : Dr Hanifa Bouzourene

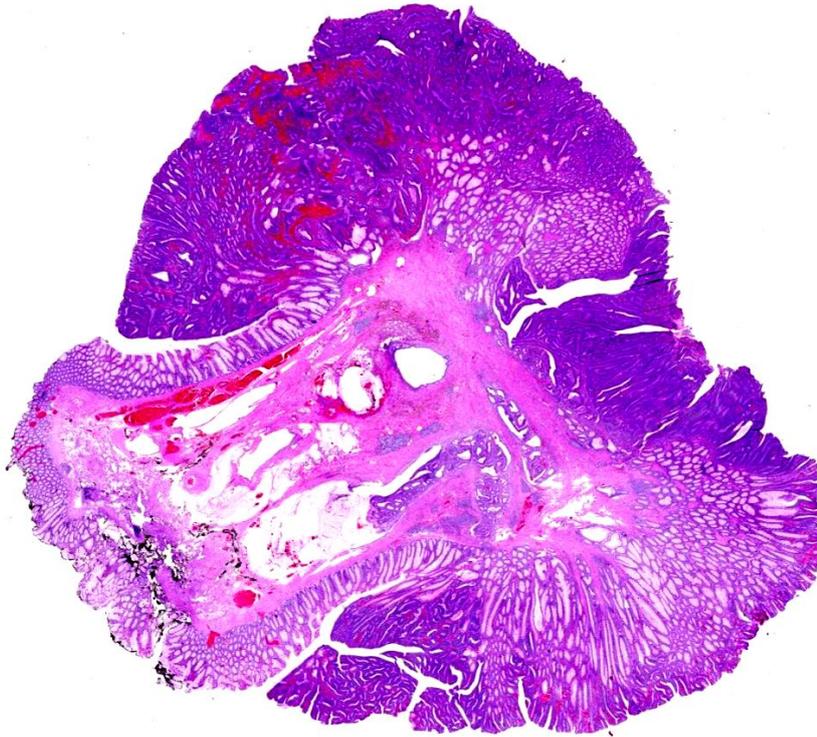
Le suivi des patients a pu être réalisé pour des périodes variant de 1 mois à 108 mois (temps de suivi moyen : 32.32 mois, temps de suivi médian : 25.5 mois).

Deux des patients sont décédés d'une autre cause que le cancer peu de temps après le diagnostic de la tumeur colorectale. Un avait bénéficié d'une polypectomie seule et l'autre d'une polypectomie suivie de colectomie. Six des patients ont été perdus de vue un mois après leur diagnostic histologique. Deux avaient bénéficié d'une polypectomie seule, 3 d'une colectomie seule (y est inclus le patient avec métastase ganglionnaire) et 1 d'une polypectomie suivie de colectomie.

Tous les autres patients ont évolués favorablement sans récurrence ni maladie tumorale métastatique lors du suivi.

TRAVAIL DE MASTER

Camille Tenot, Tuteur : Dr Hanifa Bouzourene



Coupe histologique d'un adénocarcinome développé sur un adénome tubulo-villeux pédiculé



Coupe histologique d'une invasion de la sous muqueuse par un adénocarcinome baignant dans des plages de mucus

TRAVAIL DE MASTER

Camille Tenot, Tuteur : Dr Hanifa Bouzourene

Date de résection	Date de naissance	Sexe	Localisation, colon R/G/D	Polypectomie : Bx, Pièce opératoire : P	Sessile / Pédicule	Longueur du pédicule	Taille (mm)	Tubulx; Tubulovilx; Vilx	Dysplasie de haut degré (%)	Composante invasive (%)	Grade	Mucus	Front d'invasion tumorale (mm)	Hauteur de la composante invasive (mm)	Clearance (mm)	Budding 0/1/2/3	Tranche de section 0/1	Réaction stromale 1/2/3	Invasion lymphatique	Invasion veineuse	Niveau de sous-muqueuse	Tumeur résiduelle	Métastases ganglionnaires	Suivi	
25.04.01	08.03.1912	F	G	Bx	S	18	TV	15%	60%	2		12	7	0	0	1	3	0	0	0	0	0	0	0	Perdu de vue 3mois
06.12.04	02.02.1923	M	R	Bx	S	30	TV	10%	20%	1		9.5	5.5	2.5	1	0	3	1	0	0	0	0	0	0	32mois
12.06.06	15.06.1955	M	G	Bx	P	8	TV	<5%	30%	1		2	6	7	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	Décédée d'une autre cause 60 mois
2006	28.07.1932	F	G	Bx	S	12	T	50%	20%	1		5	2.5	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	108 mois
13.03.06	13.03.1928	M	G	Bx	P	11	20	V	10%	20%	2	5	6	13	3	0	3	0	0	0	0	0	0	0	Perdu de vue 12 mois
10.12.02	11.01.1937	M	G	Bx	P	9	27	TV	20%	25%	1	5	7.5	10	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	Perdu de vue 27 mois
28.10.02	03.07.1932	M	G	Bx	P	4	17	TV	30%	15%	1	5	5	5	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	60mois
06.06.07	04.06.1924	M	R	Bx	S	10	T	10%	80%	2		5	2.5	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	12 mois
13.07.07	16.11.1938	M	G	Bx	P	10	25	TV	30%	50%	2	7	7	8	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	27 mois
09.05.01	01.01.1952	F	G	Bx	P	4	16	T	5%	5%	1	2	2	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	60mois
13.06.00	24.07.1933	M	G	Bx	P	6	20	TV	20%	5%	2	2	2	2	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	36mois
10.04.01	13.12.1936	M	R	Bx	P	5	8	TV	20%	50%	1	3	3	5	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	72 mois
01.09.00	02.10.1931	F	G	Bx	P	12	20	TV	0%	50%	1	3	8	15	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	1mois
28.08.01	07.01.1926	M	G	Bx	P	4	12	T	30%	10%	1	2	2	4.5	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	7 mois
27.02.01	23.07.1934	M	G	Bx	S	30	TV	20%	50%	2		10	5	4	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	13 mois
11.11.03	29.07.1932	F	G	Bx	S	12	TV	20%	10%	2		2	2	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	36mois
04.06.07	13.06.1940	F	G	Bx	P	3	18	TV	20%	30%	3	++	8	10	1	0	0	3	0	0	0	0	0	0	48mois
18.06.07	26.05.1949	M	G	Bx	P	5	30	TV	10%	70%	1	10	12	4	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	17mois
29.03.07	03.01.1941	F	G	Bx	P	4	15	T	5%	10%	1	3	3	0.5	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	20 mois
10.01.05	21.02.1933	F	D	P	S	28	TV	20%	5%	2		2	2	2	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	Perdu de vue
08.10.03	30.12.1927	M	G	Bx	P	10	30	TV	20%	20%	2	5.5	4.5	8.5	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	24mois
22.06.10	05.08.1949	M	G	Bx	P	5	25	T	0%	20%	3	+	9	5	0.5	0	0	1	0	0	0	0	0	0	Perdu de vue 10mois
17.01.07	16.05.1942	M	R	P	P	10	55	TV	25%	5%	2	3	5	5	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	Perdu de vue 10mois
15.05.00	16.09.1945	M	D	P	P	3	20	TV	20%	5%	2	+	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Perdu de vue 10mois
09.02.01	16.05.1928	M	D	P	S	20	TV	10%	50%	2	+	8	5	5	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	60mois
12.01.00	09.12.1921	M	G	P	S	12	TV	20%	5%	1	+	1	2	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	12 mois
04.10.07	16.08.1950	F	G	Bx	P	10	10	T	10%	10%	2	1	5	5	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	Décédée d'une autre cause
28.05.02	17.03.1927	F	G	P	P	15	20	TV	60%	20%	2	11	4	4	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	24 mois
22.10.07	25.05.1928	F	D	P	S	60	TV	10%	10%	1	+	10	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	29 mois
27.12.07	21.07.1917	M	D	P	P	14	40	TV	20%	25%	1	+	11	6	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0/27
01.03.01	14.07.1913	M	G	P	P	15	30	V	10%	25%	2	12	8	8	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1/21. Perdu de vue

TRAVAIL DE MASTER

Camille Tenot, Tuteur : Dr Hanifa Bouzourene

DISCUSSION

La revue de la littérature montre qu'il existe une grande variation de la fréquence des métastases viscérales et ganglionnaires associées aux adénocarcinomes débutants développés sur des adénomes coliques. Cette fréquence va de 0% à 14.3% avec une moyenne de 9.5% (4, 5). Dans notre série, ce taux n'est que de 3.13% puisqu'un seul de nos 32 patients a présenté une métastase ganglionnaire. Il est difficile de comprendre cette variabilité mais l'une des raisons possibles tient probablement au recrutement dans certaines des séries de cancers de stade précoce pT1 mais constitués en totalité d'adénocarcinome invasif. Ces cancers ne sont, à notre sens, plus de réels défis pour la prise en charge thérapeutique et se soldent généralement par une sanction chirurgicale.

Plusieurs facteurs de risque morphologiques favorisant le développement de métastases ganglionnaires et hématogènes dans les adénomes cancérisés ont été étudiés tels que la taille, la localisation, l'insertion colique (tumeur pédiculée ou sessile), le type et le grade histologiques, le front d'invasion tumorale, la clearance, la présence d'invasion vasculaire. Toutefois, ces paramètres n'ont été évalués que partiellement dans les diverses études recensées. Notre étude est à notre connaissance, l'une des rares qui propose une analyse exhaustive de tous ces paramètres sur la même série d'adénomes cancérisés. Nous avons par ailleurs affiné l'analyse de certains des critères microscopiques par une évaluation quantifiée de la surface de la dysplasie de haut degré et d'adénocarcinome intramuqueux, de la surface de l'adénocarcinome invasif, de la largeur du front d'invasion tumorale, de la hauteur de l'adénocarcinome invasif, de l'importance du budding tumoral et de la réaction stromale. Par ailleurs, sur les pièces opératoires, la profondeur d'infiltration tumorale de la sous-muqueuse a été évaluée pour répondre à la classification de Kudo (3).

Parmi les facteurs macroscopiques, le caractère pédiculé ou sessile des adénomes cancérisés a été corrélé au risque de métastases ganglionnaires ou de récurrence dans quelques études, mais les résultats sont très divergents (6, 7, 8, 9). Coverlizza et al (8), sur une revue de la littérature, montrent que les adénomes cancérisés à haut risque de métastatisation sont dans 90% des cas d'aspect sessile. Dans l'étude de Williams et al (9)

TRAVAIL DE MASTER

Camille Tenot, Tuteur : Dr Hanifa Bouzourene

un traitement chirurgical est préconisé pour toutes les tumeurs de type sessile. Dans l'étude de Nivatvongs et al (6), il a été montré que 10% des adénomes cancérisés sessiles et 6% des adénomes cancérisés pédiculés étaient respectivement associés à des métastases ganglionnaires, mais la différence n'était pas statistiquement significative. De la même façon, aucune différence statistiquement significative entre l'aspect sessile ou pédiculé des adénomes cancérisés et le risque de métastases ganglionnaires n'a été notée dans l'étude de Cranley et al (7). Les adénomes cancérisés pédiculés ont particulièrement fait l'objet d'une littérature abondante. Les études de Haggitt (10) et de Nivatvongs et al (6) montrent que seule l'atteinte de la muqueuse de la paroi colique adjacente (niveau 4 d'invasion sur une échelle allant de 1-4) est significativement corrélée à un risque métastatique. Selon Cooper HS (11), les adénomes cancérisés dont les pédicules sont courts, < 3mm de long, peuvent être traités par polypectomie uniquement lorsque le cancer est limité à la tête du polype car ils n'ont pas de risque métastatique alors que les adénomes avec des pédicules longs, > 3mm de long, peuvent être traités par polypectomie, à condition que le grade de différenciation tumorale ne soit pas élevé (grade 3), qu'il n'y ait pas d'invasion lymphatique et que la marge de résection soit libre de tumeur.

Dans notre série, le seul adénome cancérisé associé à une métastase ganglionnaire avait un pédicule qui mesurait 15mm. Il s'agissait même du plus long pédicule de notre série d'adénocarcinomes débutants (longueur médiane: 6mm).

La taille de la tumeur est un facteur rarement analysé et ne semble pas avoir une influence significative sur l'agressivité tumorale (2, 6, 11). Néanmoins, l'étude récente d'Aldrige et al (12) montre un risque croissant de dysplasie de haut grade et de carcinome invasif pour les tumeurs dépassant 5mm. Ce facteur se confirme dans notre étude puisque tous les adénocarcinomes débutants mesuraient plus de 5mm. Le plus petit d'entre eux mesurait 8mm de plus grand axe, et le plus grand 60 mm (médiane: 20 mm, moyenne: 23.25mm). Quant à l'adénocarcinome métastatique, il mesurait 30mm de diamètre.

La corrélation entre la localisation des adénocarcinomes débutants et le risque de métastases ganglionnaires a été analysée dans de rares études. L'analyse multivariée de l'étude de Okabe et al (2), ne montre aucun lien significatif entre la localisation et le

TRAVAIL DE MASTER

Camille Tenot, Tuteur : Dr Hanifa Bouzourene

potentiel métastatique. De même, l'étude de Haggitt et al (10), indique que la localisation n'est pas un facteur de risque indépendant. Dans notre série, nous ne pouvons pas mesurer l'importance de ce paramètre étant donné qu'une seule tumeur, située dans le colon descendant, est associée à une métastase ganglionnaire.

Parmi les facteurs histologiques, le type histologique et sa valeur prédictive du risque métastatique a fait l'objet de quelques études. S'il a été établi que le type villositaire est plus souvent associé au comportement malin des adénomes, le type histologique de l'adénocarcinome ne semble pas être corrélé de manière indépendante au risque de métastases (7, 10, 11). En effet, Haggitt et al ont trouvé une corrélation positive entre le type villositaire et le risque de métastases mais cela uniquement lorsqu'il est associé à un niveau 4 d'invasion de la sous-muqueuse et à une taille tumorale supérieure à 25mm. Dans notre étude, le seul adénome cancérisé associé à une métastase ganglionnaire était de type villositaire mais la composante invasive n'atteignait pas le niveau 4 de la sous-muqueuse selon la classification de Haggitt. Les deux autres adénomes cancérisés de type villositaire, n'ont pas montré de progression métastatique.

Le grade de différenciation tumorale est un critère qui semble important dans les adénocarcinomes débutants. Il a été démontré que le grade est significativement corrélé aux métastases (4, 8, 11, 13, 14, 15, 16, 17). C'est ainsi que Cooper HS (11) a trouvé que 66% des tumeurs de grade 3 étaient associées au développement de métastases ganglionnaires ou hépatiques. Dans l'étude de Hackelsberger et al (17), le grade 3 de différenciation est le critère le plus significatif dans la prédiction du risque de récurrence ou de métastase. Dans de nombreuses études, l'association d'un grade histologique 3 à d'autres critères histologiques de haut risque semble être un argument de poids pour un traitement invasif (4, 8, 13, 14, 15, 16, 17). Dans les études de Seitz et al (14), de Coverlizza et al (8) et de Hermanek et al (15) les critères de haut risque incluent le grade 3, la présence de carcinome au niveau des marges de résection et l'invasion vasculaire. Dans les études de Hackelberger et al (17), de Volk et al (13), de Morson et al (4) et de Netzer et al (16), le grade de différenciation et l'état des marges de résection sont ensemble suffisants pour prédire le risque de progression tumorale.

Dans notre étude, l'adénocarcinome métastatique était de grade 2 et les deux seuls

TRAVAIL DE MASTER

Camille Tenot, Tuteur : Dr Hanifa Bouzourene

adénomes cancérisés de grade 3 n'étaient pas métastatiques.

Un autre critère pris en considération dans la littérature pour déterminer le risque de métastases ganglionnaires est la distance entre la marge de résection et la tumeur appelée « clearance ». Ce facteur semble avoir une importance considérable pour la prise en charge des adénocarcinomes débutants réséqués par polypectomie (4, 8, 7, 11, 13, 14, 16, 17, 18). En effet, selon les études de Cranley et al (7) et de Netzer et al (16), l'état des marges de résection est le facteur pronostique de progression métastatique le plus important. Néanmoins le cutt off de cette clearance reste débattu. Dans certaines études, c'est seulement la présence de tumeur au niveau de la tranche de section qui représente un facteur de risque d'évolution défavorable (8) alors que dans d'autres études une marge de résection libre de tumeur mesurant moins de 2 mm est déjà un facteur de risque de métastases ganglionnaires (13, 14). Dans l'étude de Cranley et al, 100% des adénocarcinomes réséqués avec une clearance de moins de 1mm présentent une évolution défavorable (métastases, récurrence, tumeur résiduelle).

Dans notre étude la clearance moyenne des adénocarcinomes réséqués par polypectomie était de 4.25mm. Pour 4 des 22 polypectomies, la tumeur invasive atteignait la tranche de section (clearance: 0). Ces 4 patients ont été traités par polypectomie seule et aucun n'a développé de métastases ou de récurrence locale. Les autres adénocarcinomes réséqués par polypectomie avaient une clearance comprise entre 0.5mm et 15mm et aucun n'a été associé à des métastases ganglionnaires. Ainsi nos résultats sur ce critère ne rejoignent pas ceux de la littérature et sont plus optimistes.

Dans la même ligne de pensée, la classification de Kudo évalue la profondeur d'infiltration tumorale de la sous muqueuse dans les cancers colorectaux débutants plans, déprimés ou sessiles (3). L'invasion de la sous muqueuse (sm) est catégorisée en trois niveaux: sm1, sm2 et sm3 lorsque le 1er, le 2^{ème} et 3^{ème} tiers sont envahis respectivement. Selon cette étude le risque de métastatisation est largement supérieur en cas d'invasion du niveau sm3 et un traitement chirurgical est préconisé pour catégorie d'invasion. Cette classification est largement reprise par les études cliniques et est désignée comme la classification de Paris. C'est ainsi que l'étude très récente de Salinas HM et al (19), datant de 2011, portant sur des cancers uniquement rectaux montre que le seul critère

TRAVAIL DE MASTER

Camille Tenot, Tuteur : Dr Hanifa Bouzourene

statistiquement significatif pour prédire le risque de métastases ganglionnaires est le niveau d'invasion de la sous-muqueuse. Cette étude démontre en effet que les patients avec métastases ganglionnaires, ont plus fréquemment une tumeur envahissant le niveau sm3 de la sous-muqueuse, comparés aux tumeurs sans métastases ganglionnaires.

Il est à relever que la classification de Kudo s'adresse essentiellement aux tumeurs planes, déprimées ou sessiles et non pédiculées. Néanmoins, il faut mentionner que les cancers plans ou déprimés, décrit par Kudo sont des variantes très rares dans la littérature anglo-saxonne et qu'aucun de nos cas n'avait ce type de présentation

La mise en évidence histologique d'une invasion des vaisseaux lymphatiques est aussi souvent citée comme un des facteurs prédictifs majeurs de risque de métastases ganglionnaires (2, 5, 6, 8, 11, 14, 15). Dans les études de Coverlizza et al (8), de Nivatvongs et al (6) et de Cooper HS (11), les tumeurs avec invasion lymphatique étaient associées à des métastases ganglionnaires dans 45%, 31% et 16,6% respectivement. La variation de ces pourcentages est étonnante et est probablement liée au fait que l'invasion vasculaire est très difficile à mettre en évidence. En effet, la présence de cellules cancéreuses dans les vaisseaux lymphatiques peut être manquée sur les coupes histologiques ou encore être confondue avec une rétraction des cellules endothéliales autour des vaisseaux sanguins. La mise en évidence d'une invasion lymphatique peut être améliorée par la réalisation de multiples coupes sériées et par un examen immunohistochimique. Pour l'ensemble de ces raisons, pour quelques auteurs ce paramètre histologique n'est pas un bon critère pour évaluer le risque de métastases ganglionnaire (16, 17, 20).

Dans notre étude, la seule tumeur métastatique était associée à une invasion lymphatique mais deux autres tumeurs présentaient une invasion lymphatique sans pour autant présenter des métastases. Ces résultats soulignent bien l'ambiguïté de ce critère.

D'autres critères histologiques, prédictifs de l'agressivité des adénocarcinomes débutants, ont été plus récemment rapportés. La corrélation entre le « budding » et le risque de récurrence tumorale a été décrit dans l'étude de Hase (21). Dans cette étude, l'étendue du budding est corrélée à une récurrence tumorale de 20% dans les tumeurs avec budding léger et de 71% dans les tumeurs avec budding modérée et marqué. Dans des

TRAVAIL DE MASTER

Camille Tenot, Tuteur : Dr Hanifa Bouzourene

études récentes, Masaki T et al en 2000 (20) et Tateishi Y et al en 2010 (5), montrent une corrélation significative entre la présence de budding et le risque de métastases ganglionnaires. De même dans l'étude de Sohn et al (22) concernant les tumeurs pédiculées, il est démontré que la présence de budding est le seul critère indépendant significatif pour prédire le risque de métastases ganglionnaires.

Dans notre série, l'adénocarcinome avec métastase ganglionnaire présentait un budding d'intensité modérée (2 selon la classification de Hase). Néanmoins, quatre autres tumeurs de notre série présentaient un phénomène de budding modéré à sévère mais aucune n'a montré de métastase ganglionnaire ou de récurrence locale.

Quelques études ont mis en évidence un lien entre la réaction desmoplasique et le niveau d'invasion tumorale dans la sous-muqueuse pour les tumeurs sessiles (18, 23, 24). L'étude de Nakada et al (23) montre un lien significatif entre l'invasion sm3 et la réaction desmoplasique. Si l'on considère qu'il existe un lien entre la profondeur d'invasion de la sous-muqueuse et le risque de métastases ganglionnaires (3, 24), la réaction desmoplasique pourrait être un critère utile dans la prévision du potentiel métastatique tumoral. Toutefois, le rôle de la réaction desmoplasique, n'est pas clairement établi car il est difficile de savoir si sa fonction est protectrice ou au contraire facilitatrice à l'invasion tumorale.

Dans notre série la tumeur métastatique présentait une réaction stromale légère. Cinq tumeurs présentaient une réaction stromale marquée mais aucune n'a présenté de métastases ou de récurrence locale.

Enfin, dans notre étude d'autres critères ont été analysés tels que le pourcentage de dysplasie de haut degré, le pourcentage de carcinome invasif par rapport à la masse totale de la tumeur, la largeur du front d'invasion tumorale et la présence de mucus extra cellulaire. Ces critères, selon notre connaissance, n'ont jamais été étudiés dans la littérature. Le pourcentage de carcinome invasif par rapport à la masse tumorale variait de 5% à 80% et la tumeur métastatique de notre série avait un taux de carcinome invasif de 25%, un taux relativement bas par rapport aux autres tumeurs analysées. La longueur du front tumoral pourrait avoir une importance dans la prédiction du risque métastatique. En effet la seule tumeur associée à une métastase présentait front d'invasion tumoral le plus

TRAVAIL DE MASTER

Camille Tenot, Tuteur : Dr Hanifa Bouzourene

long de la série. Celui-ci mesurait 12mm de long alors que la moyenne pour la série était de 5.56mm et la médiane de 5mm.

Enfin, dans notre étude, la présence de mucus extracellulaire ne semble pas être associée à un risque métastatique ou de récurrence. Une seule tumeur présentait une quantité importante de mucus et 9 autres tumeurs une quantité modérée de mucus, aucune n'a présenté de métastases. La seule tumeur métastatique ne comportait pas de mucus au sein de son stroma.

Il est, néanmoins, difficile de tirer des conclusions sur la valeur de ces paramètres sur la base de notre étude car une seule tumeur s'est révélée métastatique. Ils mériteraient néanmoins d'être repris dans une cohorte tumorale plus grande.

CONCLUSION

Dans notre étude, le nombre limité d'adénocarcinomes débutants durant la période sélectionnée qui était cependant de 10 ans et la détection d'un seul cas métastatique rend difficile toute conclusion significative. Le nombre de patients avec métastase ganglionnaire était trop restreint pour être comparé aux patients sans métastases. Néanmoins en nous basant sur la littérature et en la comparant à nos résultats, quelques observations et hypothèses peuvent être avancées.

En premier ressort, il est intéressant de remarquer que les résultats de notre étude sont optimistes en ce qui concerne le risque métastatique et la récurrence locale des adénocarcinomes débutants. Le pourcentage de métastases ganglionnaires n'était que de 3,13% ainsi en moyenne inférieur à ceux de la littérature. Dans le même sens, il est à constater qu'un traitement par polypectomie seule aurait été suffisant pour près de 97% des tumeurs puisque même les 4 tumeurs réséquées par polypectomie et dont la tranche de section passait en terrain carcinomateux n'ont pas récidivé. Un seul patient a réellement bénéficié d'une résection chirurgicale, compte tenu de la présence d'une métastase ganglionnaire.

Une résection endoscopique accompagnée d'un suivi par colonoscopie et biopsies semble donc le traitement adapté pour la grande majorité des adénocarcinomes débutants limités à la sous-muqueuse.

TRAVAIL DE MASTER

Camille Tenot, Tuteur : Dr Hanifa Bouzourene

Néanmoins si ces résultats sont optimistes, il ne faut pas ignorer qu'une petite minorité d'adénocarcinomes débutants sont à risque de développer des métastases. En nous basant sur la littérature et sur notre étude, les paramètres tumoraux qui semblent être d'un intérêt significatif pour la prédiction du risque métastatique sont le grade 3 de différenciation et l'invasion lymphatique en gardant à l'esprit qu'elle est difficile à mettre en évidence et que de nombreux faux-négatifs peuvent exister.

Les paramètres morphologiques plus récents comme la profondeur d'invasion de la sous-muqueuse et le phénomène de budding semblent aussi avoir un certain intérêt dans la prédiction du risque métastatique. Néanmoins un nombre limités d'études portent sur ces paramètres et des recherches supplémentaires seraient, à notre sens, nécessaires.

Parmi les autres paramètres tumoraux analysés dans la littérature ou/et dans notre étude, seule la largeur du front d'invasion tumorale semble différencier l'adénocarcinome métastatique des autres tumeurs. Néanmoins des études supplémentaires à ce sujet sont nécessaires.

Ce travail permet de nous rendre compte que la prise en charge des patients avec adénocarcinomes débutants basée sur des paramètres purement morphologiques reste problématique. Des analyses moléculaires évaluant la biologie de ces tumeurs précoces pourraient peut-être donner des réponses plus claires et seraient ainsi plus prometteuses. Néanmoins, nous avons pu mettre en évidence certaines pistes pour identifier les adénocarcinomes les plus à risques. Celles-ci pourront servir de base à des études supplémentaires à plus large échelle.

TRAVAIL DE MASTER

Camille Tenot, Tuteur : Dr Hanifa Bouzourene

Remerciements

Je remercie tout particulièrement ma tutrice, la Dresse Hanifa Bouzourene, le Prof Gian Dorta, expert pour l'évaluation de ce travail, le Dr Antoine Nobile, médecin assistant à l'institut de pathologie du CHUV, qui a participé à l'analyse des coupes histologiques et Colin Chevalier qui m'a aidé pour la mise en page de ce travail.

TRAVAIL DE MASTER

Camille Tenot, Tuteur : Dr Hanifa Bouzourene

REFERENCES :

1 Registre suisse des tumeurs : NICER

2 Okabe S, Shia J, Nash G, Wong WD, Guillem JG, Weiser MR, Temple L, Sugihara K, Paty PB. Lymph node metastasis in T1 adenocarcinoma of the colon and rectum. *J. Gastro intest Surg* 2004;8:1032-1040.

3 Kudo S. Endoscopic mucosal resection of flat and depressed types of early colorectal cancer. *Endoscopy* 1993;25:455-461.

4 Morson BC, Whieway JE, Jones EA, Marcae FA, Williams CB. Histopathology and prognosis of malignant colorectal polyps treated by endoscopic polypectomy. *Gut* 1984;25: 437-44.

5 Tateishi Y, Nakanishi Y, Taniguchi H, Shimoda T, Umemura S. Pathological prognostic factors predicting lymph node metastasis in submucosal invasive (T1) colorectal carcinoma. *Modern Pathology* 2010; 23:1068-1072.

6 Nivatsongs S, Rojanasakul A, Reiman HM, Dozois RR, Wolff BG, Pemberton JH, Beart Jr. RW, Jacques LF. The risk of lymph node metastasis in colorectal polyps with invasive adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 1991;32:823-8.

7 Cranley JP, Petras RE, Carey WD, Paradis K, Sivak MV. When is endoscopic polypectomy adequate therapy for colonic polyps containing invasive carcinoma? *Gastroenterology* 1986;91: 419–27.

8 Coverlizza S, Risio M, Ferrari A, Fenoglio-Preiser CM, Rossini FP. Colorectal adenomas containing invasive carcinoma. Pathologic assessment of lymph node metastatic potential. *Cancer* 1989;64: 1937–47.

9 Williams C.B, Whiteway J.E, Jass J.R. Practical.Aspects of endoscopic management of

TRAVAIL DE MASTER

Camille Tenot, Tuteur : Dr Hanifa Bouzourene

malignant polyps. *Endoscopy* 1987;19:31-37.

10 Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 1985; 89:328–36.

11 Cooper HS. Surgical pathology of endoscopically removed malignant polyps of the colon and rectum. *Am J SurgPathol* 1983; 7:613-23.

12 Aldrige AJ, Simson JNL. Histological assessment of colorectal adenomas by size. Are polyps less than 10mm in size clinically important ? *Eur J Surg* 2001 ; 167 :777-781.

13 Volk EE, Goldblum JR, Petras RE, Paradis K, Sivak MV. Management and outcome of patients with invasive carcinoma arising in colorectal polyps. *Gastroenterology* 1995;109:1801–7.

14 Seitz U, Bohnacker S, Seewald S, Thonke F, Brand B, Braiutigam T, et al. Is endoscopic polypectomy an adequate therapy for malignant colorectal adenomas? Presentation of 114 patients and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2004;47: 1789–96.

15 Hermanek P. Polypectomy in the colorectum: histological and oncological aspects. *Endoscopy* 1983; 15: 158-161.

16 Netzer P, Binek J, Hammer B, Lange J, Schmassmann A. Significance of histologic criteria for the management of patients with malignant colorectal polyps and polypectomy. *Scand J Gastroenterol* 1997;32: 910-916.

17 Hackelsberger A, Fruhmorgen P, Weiler H, Heller T, Seeliger H, Junghanns K. Endoscopic polypectomy and management of colorectal adenomas with invasive carcinoma. *Endoscopy* 1995;27: 153–8.

18 Nakada I, Tabuchi T, Nakachi J, Konishi S, Katano M, Ubukata H, Goto Y, Watanabe Y,

TRAVAIL DE MASTER

Camille Tenot, Tuteur : Dr Hanifa Bouzourene

Tabuchi T. Histological factors contributing to a high risk of recurrence of submucosal invasive cancer (pT1) of the colon and rectum after endoscopic therapy. *Surg Today* 2008 ; 38 :675-678.

19 Salinas HM, Dursun A, Klos CL, Shellito P, Sylla P, Berger D, Bordeianou L, Determining the need for radical surgery in patients with T1 rectal cancer. *ArchSurg* 2011, 146(5) : 540-544.

18 Nakada I, Tabuchi T, Nakachi J, Konishi S, Katano M, Ubukata H, Goto Y, Watanabe Y, Tabuchi T. Histological factors contributing to a high risk of recurrence of submucosal invasive cancer (pT1) of the colon and rectum after endoscopic therapy. *Surg Today* 2008 ; 38 :675-678.

20 Masaki T, Muto T. Predictive value of histology at the invasive margin in the prognosis of early invasive colorectal carcinoma. *J. Gastroenterol* 2000; 35:195-200.

21 Hase K, Shatney C, Johnson D, Trollope M, Vierra M. Prognostic value of tumor « budding » in patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1993; 36:627-35.

22 Sohn DK, Chang HJ, Park JW, Choi DY, Han KS, Hong CW, Jung KH, Kim DY, Lim SB, Choi HS, Jeong SY. Histopathological risk factors for lymph node metastasis in submucosal invasive colorectal carcinoma of pedunculated or semipedunculated type. *J Clin Pathol* 2007,60 : 912-915.

23 Nakada I, Tasaki T, Ubukata H, Goto Y, Watanabe Y, Sato S, Tabuchi T, Tsuchiya A, Soma T. Desmoplastic response in biopsy specimens of early colorectal carcinoma is predictive of deep submucosal invasion. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 896-900.

22 Sohn DK, Chang HJ, Park JW, Choi DY, Han KS, Hong CW, Jung KH, Kim DY, Lim SB, Choi HS, Jeong SY. Histopathological risk factors for lymph node metastasis in submucosal invasive colorectal carcinoma of pedunculated or semipedunculated type. *J Clin Pathol* 2007,60 : 912-915.

24 Hirose M, Fukui H, Igarashi Y, Fujimori Y, Katake Y, Sekikawa A, Ichikawa K, Tomita S, Imura J, Ajioka Y, Ueno H, Hase K, Ohkura Y, Kashida H, Togashi K, Nishigami T, Matsui T,

TRAVAIL DE MASTER

Camille Tenot, Tuteur : Dr Hanifa Bouzourene

Yao T, Wada R, Matsuda K, Watanabe T, Ochiai A, Sugai T, Sugihara K, Fujimori T. Detection of desmoplastic reaction in biopsy specimens is useful for predicting the depth of invasion of early colorectal cancer: a Japanese collaborative study. J Gastroenterol 2010; 45: 1212-1218.