

Anatomie-pathologique des cancers colorectaux

K. LOUNIS, S. BESSAD, S. AIT-YOUNES,
Service d'Anatomie Pathologique,
CHU Nefissa Hamoud, Hussein Dey, Alger.



Résumé

Les cancers colorectaux (CCR) sont représentés dans la grande majorité (95%) par les adénocarcinomes, les autres types histologiques comme les lymphomes, les tumeurs neuro-endocrines (TNE), les tumeurs stromales (GIST) étant beaucoup plus rares. La classification de l'OMS (2019) individualise les adénocarcinomes (NOS, No Other Specified), qui sont gradés en bas et haut grade, et des formes histologiques particulières dont l'adénocarcinome mucineux (colloïde muqueux), le carcinome à cellules en «bague à châton» et le carcinome médullaire. L'aspect histologique assez caractéristique et le profil immuno-histochimique particulier, permettent de différencier le CCR des autres carcinomes en cas de métastases hépatiques révélatrices. Les facteurs histo-pronostiques les plus déterminants sont le niveau d'invasion de la tumeur dans la paroi, l'extension ganglionnaire et le caractère complet ou non de l'exérèse chirurgicale (limites proximale, distale et circonférentielle). La classification pTNM reste le «Gold-standard», pour l'évaluation du pronostic, la dernière édition est récente et a été éditée en 2018.

>>> Mots-clés

Cancer colorectal, adénocarcinome, classification histologique, immunohistochimie, pTNM.

Introduction

Les cancers colorectaux (CCR) sont représentés dans la grande majorité (95%) par les adénocarcinomes, les autres types histologiques comme les lymphomes, les tumeurs neuro-endocrines (TNE), les sarcomes et les tumeurs stromales (GIST : Gastro-Intestinal Stromal Tumors) étant beaucoup plus rares.

Il est admis que la plupart de ces CCR se développent à partir d'adénomes préexistants ; détectés précocement. Le CCR guérit neuf fois sur dix, d'où l'importance d'un

Abstract

More than 95% of colorectal cancer (CRC) are adenocarcinomas, other types such as lymphomas, Neuro Endocrine Tumours and GIST are rare. Carcinomas are classified (WHO classification 2019) as adenocarcinomas "NOS", which are graded into low and high grades, and in particular histological types like mucinous adenocarcinoma, signet ring cell carcinoma and the medullary carcinoma. The characteristic histopathological aspect and the particular immunohistochemistry profile are helpful to differentiate it from other carcinomas in case of revealing liver metastases. The most determining prognostic factors are the level of the tumour's local extent, the lymph node extension and the quality of surgical resection (assessment of proximal, distal and clearance margins). Tumour stage (pTNM) is the most powerful predictor of outcome, the recent one was recent published in 2018.

>>> Key-words

Colorectal cancer, adenocarcinoma, histological classification, immunochemistry, pTNM.

dépistage précoce et organisé, auquel participe activement le médecin généraliste.

Aspects anatomo-pathologiques

Pour des considérations pratiques, les CCR sont divisés en carcinomes du colon droit ou proximaux (cæcum, colon ascendant et transverse), carcinomes du colon gauche (du pli splénique jusqu'au sigmoïde) et des carcinomes rectaux.

Bien que l'incidence des cancers du côlon gauche semble baisser ces dernières décades, environ 50% des carcinomes surviennent dans la région recto-sigmoïdienne.

a. Aspects macroscopiques

Ils sont influencés par l'histoire naturelle de ces tumeurs, le diamètre colique, la consistance des selles (la déshydratation des fèces favorise l'ulcération) ^[1] :

- À droite, la tumeur tend à être végétante peu ulcérée, souvent volumineuse (figure 1),



Figure 1 : Tumeur exophytique, bourgeonnante de 5x5 cm à surface vilieuse située sur la limite de résection distale ; polype d'aspect « framboisé » à large pédicule, à distance de la tumeur principale (→) ^[11].

- Au niveau du colon transverse et descendant, le carcinome est infiltrant et ulcéré, rapidement sténosant, en virole (figure 2).

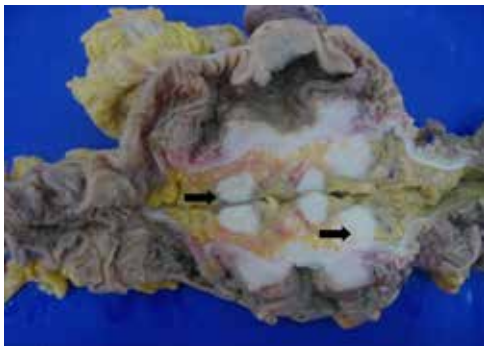


Figure 2 : Tumeur ulcéro-infiltrante ; présence dans la graisse péricolique de nombreuses adénopathies tumorales blanchâtres ^[11].

Le carcinome rectal forme fréquemment un anneau autour d'une ulcération centrale ^[2,3].

b. Aspects histo-pathologiques

• Types histologiques

La majorité des CCR sont des adénocarcinomes. L'adénocarcinome est défini comme une tumeur épithéliale maligne exhibant une différenciation glandulaire ou mucineuse. L'invasion est définie par l'infiltration de la sous-muqueuse à travers la muscularis mucosae ^[2].

Histologiquement, l'adénocarcinome correspondant à

une prolifération néoplasique maligne plus ou moins différenciée, d'architecture tubulo-papillaire ayant envahi la sous-muqueuse à travers la muscularis mucosae.

Les cellules sont cylindriques, hautes, leur pôle apical présente des microvillosités, la sécrétion est variable, souvent diminuée, voire absente.

La lumière des glandes contient souvent des débris cellulaires, la présence de nécrose dans la lumière (dirty necrosis), serait assez spécifique des adénocarcinomes colorectaux et permet d'évoquer l'origine colorectale en cas de métastase hépatique ^[2,4] (figure 3).

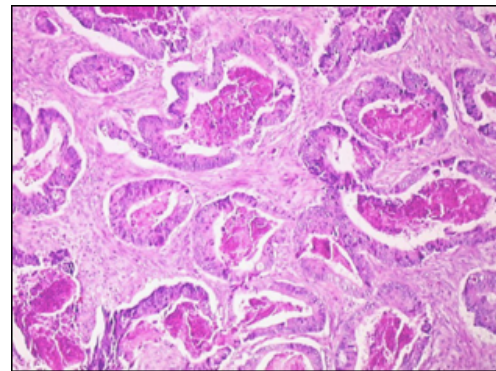


Figure 3 : Adénocarcinome bien différencié : Glandes contenant dans leurs lumières un matériel nécrotique éosinophile (dirty necrosis) ; aspect caractéristique des adénocarcinomes colorectaux ^[11].

Les adénocarcinomes sont souvent de type NOS (sans autre spécificité), mais d'autres sous-types histologiques sont décrits :

- Adénocarcinome mucineux / carcinome colloïde muqueux

C'est le sous-type le plus fréquent (5 à 20 %), il est défini par la présence de plus de 50 % de mucine extracellulaire de la surface tumorale, il est peu différencié, de haut grade et souvent de type MSI-High. Il répond mal au traitement systémique en situation métastatique (figure 4),

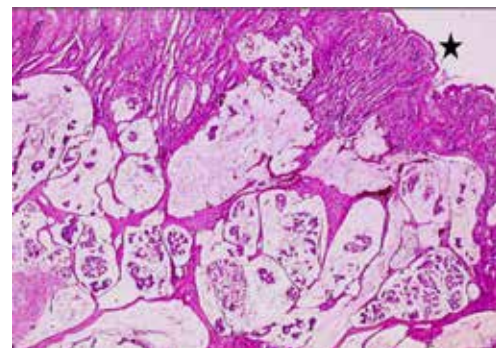


Figure 4 : Muqueuse colique (*) siège d'un carcinome colloïde muqueux ; plaques de mucus >50% dissociant les couches musculaires. HEX100 ^[11].

- Carcinome à cellules en bague à chaton

Il représente moins de 1 % de tous les CCR, il est défini par la présence d'au moins 50 % de cellules en bague à chaton : cellule muco-sécrétante avec une large vacuole de mucine intra-cytoplasmique repoussant le noyau aplati à l'un des pôles cellulaires.

Il est aussi de haut grade, et de pronostic sombre, découvert souvent à un stade tardif métastatique.

La tumeur infiltre la paroi, épargnant relativement la muqueuse, ce qui rend compte de la négativité fréquente des biopsies.

Il existe une association fréquente avec le syndrome de Lynch et une forte incidence de MSI.

- Carcinome médullaire

Caractérisé par un aspect organoïde pseudo-endocrinien, en nids, travées ou massifs de cellules monomorphes, à noyau vésiculeux, fortement nucléolé, et un cytoplasme abondant éosinophile. Le stroma est particulier, type « Crohn-like » riche en lymphocytes. Cette forme est fréquemment MSI-High, souvent combinée à une mutation BRAF.

Il a un bon pronostic malgré le caractère indifférencié.

- Adénocarcinome festonné

Ressemblant morphologiquement à un polype festonné et dont les cellules tumorales présentent un ratio nucléo-cytoplasmique bas.

- Carcinome indifférencié

Variante rare, où manquent les signes de différenciation

morphologiques, immuno-histochimiques et moléculaires en dehors de la nature épithéliale de la tumeur. Ils diffèrent du carcinome médullaire par leur caractère mal limité et infiltrant, et l'absence de l'infiltrat lymphoplasmocytaire abondant, caractéristique du sous-type médullaire.

- Autres sous-types

Adénocarcinome micro-papillaire, adenoma-like, sarcomatoïde, carcinome adéno-squameux.

• Grading

Le grading des CRC est basé sur leur degré de différenciation, qui est défini par le pourcentage des formations glandulaires. Les carcinomes mucineux et les carcinomes à cellules en bagues à chaton sont peu différenciés [2,5].

L'OMS a adopté en 2000 un système de grading en 4 grades :

- Grade 1 : Adénocarcinome bien différencié : la tumeur est composée de plus de 95 % de glandes

- Grade 2 : Adénocarcinome moyennement différencié : composé de 50-95 % de glandes,

- Grade 3 : Adénocarcinome peu différencié : avec 5-50 % de glandes,

- Grade 4 : Carcinome indifférencié : présence de moins de 5 % de glandes.

La 5^{ème} édition de l'OMS, éditée en 2019, reconnaît deux grades (tableau 1) :

Tableau 1 : Grading des carcinomes colorectaux [2]

Grade	% de glandes	OMS 2010	OMS 2019
1	95	Bien différencié	Bas grade
2	50 - 95	Moyennement différencié	
3	5 - 50	Peu différencié	Haut grade
4	<5	Indifférencié	

- Bas grade : auparavant adénocarcinome bien et moyennement différencié,

- Haut grade : ou carcinome peu différencié.

Le grading doit se baser sur la composante la moins différenciée.

Le grade est un facteur prédictif aussi bien de l'envahissement locorégional, que de la dissémination métastatique. Les tumeurs de haut grade ont un mauvais pronostic [6,7,8].

• Immunophénotype

Les CCR primitifs et/ou métastatiques peuvent être

différenciés des autres carcinomes par l'expression en immuno-histochimie par : ACE (Antigène carcino-Embryonnaire) (+), β-caténine (marquage nucléaire +), cytokeratine 20 (+), et négativité pour la cytokeratine 7. Le CDX2 est utile pour les distinguer des carcinomes non intestinaux.

A noter que les CCR sporadiques MSI (+) peuvent ne pas exprimer CK20 ou β-caténine.

Les protéines MMR (MLH1, MSH2, MSH6, and PMS2) sont normalement exprimées dans les CCR (positivité nucléaire). Il y a une perte de leur expression dans les tumeurs MSI [2,3,4,9] (figures 5, 6).

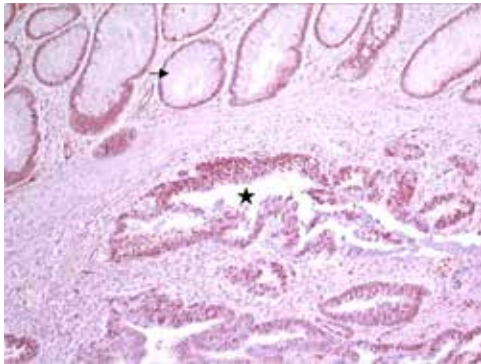


Figure 5 : Positivité nucléaire marquée à l'anticorps anti-MSH2 au niveau de la muqueuse saine (→) et au niveau de la tumeur (★) [11].

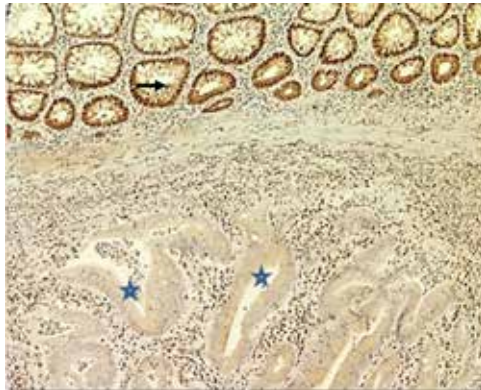


Figure 6 : Immunohistochimie. Adénocarcinome bien différencié MSI + n'exprimant pas hMLH1 (→), positivité nucléaire marquée des glandes de la muqueuse saine (témoin positif) (★) [11].

• Facteurs histo-pronostiques

Les types histologiques associés de façon indépendante à un facteur pronostique péjoratif sont les carcinomes à cellules indépendantes et les carcinomes à petites cellules.

Les facteurs histo-pronostiques les plus déterminants sont le niveau d'invasion de la tumeur dans la paroi, l'extension ganglionnaire et le caractère complet ou non de l'exérèse chirurgicale (proximale, distale et circonférentielle).

L'évaluation de la berge d'exérèse circonférentielle (clearance) est particulièrement importante dans les carcinomes du rectum pour lesquels, elle représente un facteur pronostique de récurrence locale.

C'est un facteur d'évaluation de la qualité de l'exérèse totale du mésorectum. Une berge circonférentielle

envahie est définie par la présence de carcinome à moins de 2 mm de la berge chirurgicale.

La classification pTNM reste le «Gold-standard» pour l'évaluation du pronostic qui est directement lié au stade anatomo-clinique de la tumeur. Cependant, ces critères sont insuffisants puisque des malades de même stade ont des évolutions différentes, ceci est particulièrement lié au profil moléculaire de la tumeur [2,3,5,10].

• Extension et staging du CCR

L'extension du CCR se fait d'abord localement par invasion directe, ensuite par invasion lymphatique, vasculaire et nerveuse.

L'infiltration à travers les différentes couches de la paroi peut s'étendre jusqu'à la séreuse, voire les organes de voisinage et le péritoine (métastase à distance et carcinose péritonéale).

Le terme de carcinome in situ (Tis) est réservé aux lésions confinées à la muqueuse (invasion de la lamina propria) sans effraction de la muscularis mucosæ.

Dans ce cas, le risque de métastase est négligeable.

Le terme de carcinome invasif est utilisé dès lors qu'il y a invasion de la sous-muqueuse à travers la muscularis mucosæ.

Le T1, T2, T3 et T4 sont définis respectivement par l'infiltration de la sous-muqueuse, la musculuse, la sous-séreuse et/ou tissu péri-colique et enfin le péritoine viscéral ou organes de voisinage.

Les métastases ganglionnaires se font de proche en proche et leur risque de survenue est proportionnel au stade et au grade de la tumeur. Leur nombre total conditionne le pronostic, d'où l'intérêt d'un bon échantillonnage avec un examen macroscopique et microscopique minutieux des ganglions. Un nombre minimum de 12 ganglions est requis pour un staging optimal de la tumeur [2,3,4,10].

Le passage veineux de cellules tumorales conduit vers la veine porte d'où la fréquence des métastases hépatiques.

Les tumeurs du bas rectum peuvent donner rapidement des métastases pulmonaires à travers les veines hémorroïdaires inférieure et moyenne.

Les CCR sont classés après résection chirurgicale, sur pièce opératoire, selon la dernière classification pTNM de l'AJCC (*American Joint Committee on Cancer*), 8^e édition 2018 [2,10] (tableau 2).

Tableau 2 : Classification TNM / AJCC des cancers colorectaux [10]

T : Tumeur primitive	<p>T0 : pas de tumeur primitive</p> <p>Tis : intra épithéliale ou intra muqueuse</p> <p>T1 : sous-muqueuse</p> <p>T2 : musculieuse</p> <p>T3 : sous-séreuse ou les tissus péricoliques ou péri-rectaux non péritonisés</p> <p>T4a : pénétration du péritoine viscéral</p> <p>T4b : envahissement d'un organe de voisinage</p>
N : Adénopathies régionales	<p>N0 : pas de métastase ganglionnaire</p> <p>N1a : 1 ganglion envahi</p> <p>N1b : 2-3 ganglions envahis</p> <p>N1c : dépôts tumoraux « satellites » dans la sous-séreuse, ou dans le tissu péricolique ou péri rectal non péritonisé, sans tissu ganglionnaire identifié</p> <p>N2a : 4-6 ganglions envahis</p> <p>N2b : ≥ 7 ganglions envahis</p>
M : métastases à distance	<p>M0 : pas de métastases</p> <p>M1a : métastases à distance confinées à un organe</p> <p>M1b : métastases atteignant plus d'un site métastatique</p> <p>M1c : métastase atteignant le péritoine avec ou sans atteinte d'un autre organe</p>

Conclusion

Les cancers colorectaux (CCR) sont représentés dans la grande majorité par les adénocarcinomes ; ces derniers sont classés et gradés selon la classification histologique de l'OMS (2019).

L'examen anatomo-pathologique est d'une grande importance dans le diagnostic et dans l'évaluation de la qualité de l'exérèse chirurgicale et des facteurs histopronostiques dont le « Gold standard » est le stade pTNM.

Date de soumission

30 Janvier 2020.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. F. Potet, Histopathologie du tube digestif. 2^{ème} Edition Masson, (1988).
2. WHO Classification of Tumours of the Digestive System (5th edition). IARC: Lyon 2019.
3. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Eleventh Edition ISBN:978-0-323-44208-4 ©2018 by Elsevier Inc.
4. F. Carneiro & Co. Pathology of the Gastrointestinal Tract. Springer International Publishing 2017
5. Ivan Damjanov, Fang Fan, Cancer Grading Manual. ©2007 Springer Science.
6. Morson BC, Dawson IMP. Gastro-Intestinal pathology. Day DW, Jass JR, Price AB, Shepherd NA, Slown JM, Talbot JC, Waren BF, Williams GT. 4th Ed. Malden Oxford : Blackwell Science 2003.
7. F Piard. Grading - Does it matter for prognostication? The example of colon cancer. Congrès européen de Pathologie 2005, pp 135-136.
8. CA Purdie, J Piris. Histopathological grade, mucinous differentiation and DNA ploidy in relation to prognosis in colorectal carcinoma. Histopathology 2000, 36, 121-126.
9. JR Jass; Tumors of small and large intestine p 329. Histopathology of tumors. C.D.M. Fletcher. Churchill Livingstone Elsevier, 3th Edition (2007).
10. Amin MB, Edge SB, Greene FL, AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition. Chicago, IL: American Joint Committee on Cancer; 2018.
11. S. Ait-Younes. Cancers colorectaux : Étude Anatomo-clinique et facteurs histopronostiques. Thèse de DESM. 2009.