

PATHOLOGIE TUMORALE DU COLON

présenté par

Dr H.BELKRALLADI

I) INTRODUCTION :

Le cancer colorectal (CCR) est un problème majeur de santé publique en raison de sa fréquence et sa gravité. Il occupe le 3 ème rang dans le monde.

En Algérie, son incidence paraît croissante, (le 2 ème cancer chez l'homme et le 3 ème chez la femme).

Le rôle du pathologiste est essentiel dans l'évaluation de l'extension anatomique du CCR et de la qualité de l'exérèse chirurgicale. Mais également dans la reconnaissance des facteurs histopronostiques indispensables pour l'indication de traitements adjuvants et la mise en place d'une surveillance adaptée.

II) CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE :

2.1) Classification OMS 2010 des tumeurs colorectales

1)Tumeurs épithéliales:

1.1) Lésions précancéreuses :

*** Adénome:**

-Tubuleux

-Villeux

-Tubulo-villeux

*** Dysplasie (néoplasie intraépithéliale) de bas grade**

*** Dysplasie (néoplasie intraépithéliale) de haut grade**

*** Lésions festonnées:**

- Polype hyperplasique

- Adénome festonné sessile

- Adénome festonné traditionnel

*** Hamatomes:**

- Polype de Cowden

- Polype juvenile

- Polype de Peutz Jeghres

1.2)Les carcinomes :

***Adénocarcinome**

- Adénocarcinome type comédo-cribriforme

- Carcinome médullaire

- Carcinome micropapillaire

- Adénocarcinome mucineux

- Adénocarcinome festonné
- Carcinome en bague à chaton

***Carcinome adénoquameux**

***Carcinome à cellules fusiformes**

*** Carcinome épidermoïde**

*** Carcinome indifférencié**

*** Néoplasie neuroendocrine :**

- Tumeur neuroendocrine (NET): NET G1

NET G2

- Carcinome neuroendocrine (NEC): NEC à grandes cellules

NEC à petites cellules

*** Carcinome mixte adénoneuroendocrine**

1.3)Tumeurs méenchymateuses :

- Leiomyome / Leiomyosarcome
- Lipome/ Liposarcome
- Tumeur stromale gastrointestinale(GIST)
- Sarcome de Kaposi

1.4) Les lymphomes

1.5) Les tumeurs secondaires

2.2) Classification pTNM :

*** T: tumeur**

- Tis : intra-épithéliale ou chorion
- T1 : sous-muqueuse
- T2 : musculuse
- T3 : la sous-séreuse ou dans les tissus péricoliques
- T4 : organe ou structure de voisinage et/ou perforation du péritoine viscérale

***N(node) : adénopathies**

- N0 :pas de métastase ganglionnaire
- Nx: métastase ganglionnaire non évaluée
- N1: 1 à 3 ganglions métastatiques régionaux
- N2: 4 ganglions métastatiques régionaux ou plus

***M: métastase**

- M0 pas de métastase
- M1: Métastase à distance
- Mx : métastase à distance non évaluée

III) DESCRIPTION ANATOMO-PATHOLOGIQUE

A) Les lésions précancéreuses

1-) Les adénomes (Polypes adénomateux) :

Ce sont les plus fréquents; leur fréquence augmente régulièrement avec l'âge (entre 40 et 70 ans), de prédominance masculine de localisation recto-sigmoïdienne dans 60 à 70% des cas. Très souvent unique et parfois multiple, sessile ou pédiculé.

On parle de polypose si le nombre de polypes est supérieur à cinq (05)

Histopathologiquement : Il existe 04 types d'adénomes

- Adénome tubuleux > 80% de composante tubuleuse
- Adénome villositaire > 80% de composante villositaire
- Adénome mixte tubulo-villositaire
- Adénome festonné » serrated adenoma »

Les adénomes sont gradés en 02 classes :

* **Dysplasie de bas grade**: persistance de la mucosecrétion avec pléomorphisme cytonucléaire est peu marqué

* **Dysplasie de haut grade**: perte de la mucosecrétion avec pléomorphisme cytonucléaire est marqué .

2-) La polypose adénomateuse familiale (PAF)

Ce sont les plus fréquentes des polyposes à transmission autosomique dominante; elles sont dues au gène APC. Caractérisée par une diarrhée au long cours.

L'âge de survenue vers 20 à 30 ans.

Macroscopiquement: les polypes peuvent être sessiles ou pédiculés dont le nombre varie de 100 à 500, donnant un aspect de « tapis de haute laine ».

Histologiquement : les polypes adénomateux peuvent être tubuleux; villositaires ; tubulo-villositaires ou cancérisés.

C'est une affection redoutable, évoluant vers la cancérisation (100% des cas après 20 ans d'évolution et posant donc le problème d'une colectomie totale préventive.

La polypose adénomateuse familiale est souvent associée à d'autres lésions :

* **Syndrome de TURCOT** : polypose + tumeurs du système nerveux central

* **Syndrome d'OLFIELD** : polypose + kystes épidermoïdes

* **Syndrome de Gardner** : polypose + tumeur épithéliale + tumeur conjonctive

3-) Hamartomes

3.1.1) POLYPES JUVÉNILES:

retrouvés dans 85% des cas chez le jeune enfant (âge moyen est 5 ans) ; néanmoins les 15% restants peuvent s'observer à tout âge. Dans ¾ des cas siège au niveau du colon.

Unique ou multiples, leur taille moyenne est de 1 à 2 cm.

* **Histopathologiquement** :

Le revêtement épithélial de surface est souvent abrasé, recouvert d'un enduit fibrino-leucocytaire. Le polype est constitué de tubes glandulaires de taille variable, tantôt petits, tantôt volumineux à lumière distendue par du mucus et à épithélium aplati.

Ces tubes glandulaires baignent dans un chorion inflammatoire.

* **L'évolution** est bénigne.

3.1.2) Polypose juvénile :

elle est rare, à transmission autosomique dominante prouvée dans 1/3 des cas, de début précoce, vers l'âge de 6 ans, par des diarrhées et des rectorragies.

L'apparition de cancer est rare.

Elle peut être associée à des malformations (cardiopathie, malrotation intestinale, hydrocéphalie, sténose trachéale).

3.2-) Syndrome de PEUTZ JEGHERS

Il est à transmission autosomique dominante. Survient avant 40 ans. Il associe une polypose digestive diffuse prédominante sur le grêle, une lentiginose périorificielle (petites taches brunes ou noires autour la bouche, et la région ano-génitale) et parfois des tumeurs ovariennes.

Histopathologiquement:

- * il est formé d'axes conjonctifs fins et ramifiés renfermant des fibres musculaires lisses.
- * les cellules bordantes sont très mucosécrétantes.
- * la cancérisation est exceptionnelle.

B-) Les tumeurs épithéliales malignes (carcinome)

B.1) EPIDEMIOLOGIE

Plus de 85 % des CCR sont sporadiques.

Entre 60 et 80 % des CCR se développent à partir d'un adénome.

Localisation recto-sigmoïdienne : 70% des cas et *le reste du côlon* dans 28% des cas.

Les formes familiales représentent moins de 10 % des CCR (la PAF et le syndrome de Lynch ou HNPCC : cancer colorectal héréditaire sans polyposes) touchent souvent des individus plus jeunes que les formes sporadiques.

*** Facteurs favorisants:**

- régime riche en calories et en graisse animales, consommation excessive de viande.
- La sédentarité.
- consommation de tabac, alcool.

*** Lésions précancéreuses :**

- La polypose adénomateuse familiale (PAF)
- Les adénomes par ordre fréquence le villosité, tubulo-villosité, tubuleux et le festonné.
- la recto-colite ulcéro-hémorragique.
- la maladie de Crohn .

B.2) Historique

* Dans les années 1980, les CCR apparaissait aux yeux des scientifiques comme une pathologie très homogène selon la description morphologique de Morson.

* Depuis l'avènement de la biologie moléculaire en 1990, il a été possible d'identifier deux types de CCR: - les CIN , - les MSI

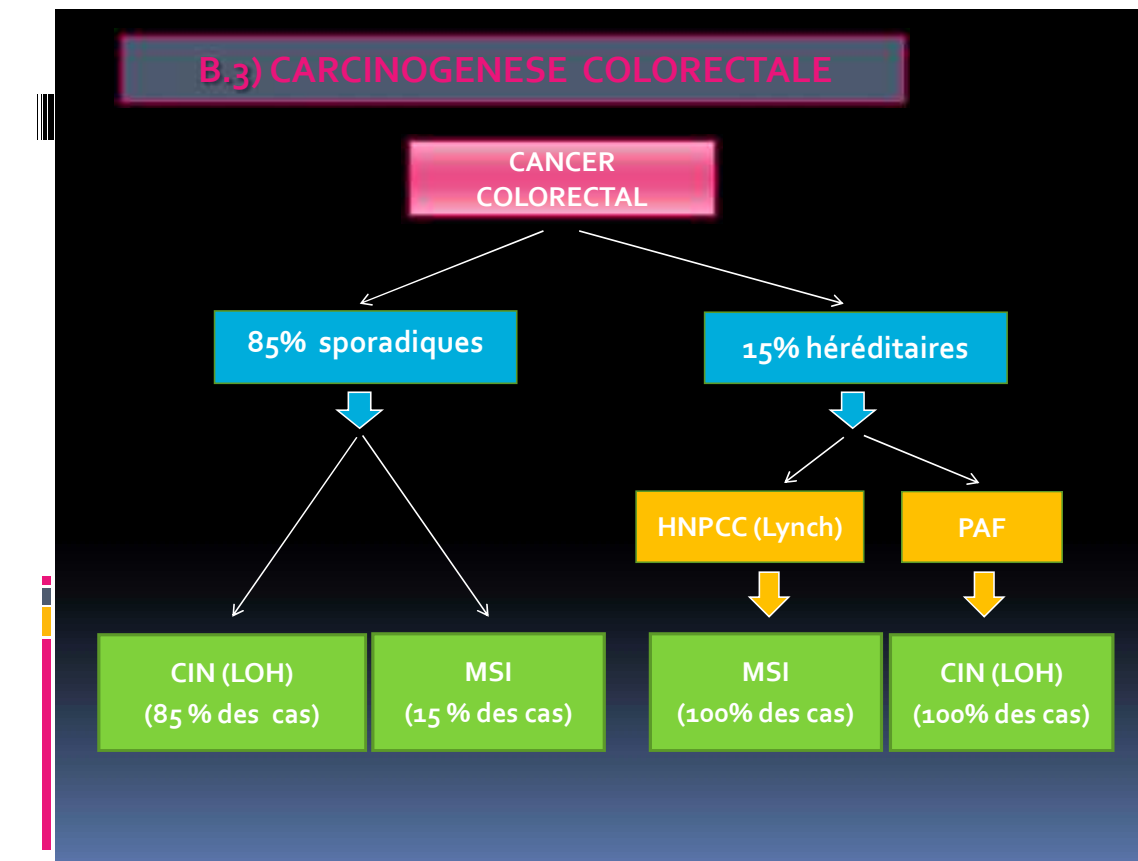
* Cette instabilité génomique montre la présence d'altérations génétiques impliquant une

quinzaine de gènes qui sont regroupés en trois catégories : oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur et les gènes du système réparation de l'ADN MMR appelés les gènes mutateurs.

*Il est ensuite apparu que ce modèle représente que 60% des CCR.

*Les 40% restants se développent selon la voie festonnée dite CpG island methylated phénotype (CIMP).

B.3 Carcinogénèse colorectale



B.3.1) Le premier type Instabilité chromosomique (CIN) :

- 80-85% des cancers sporadiques
- Aneuploïdie (caractérisé par accumulation progressive d'anomalies génétiques chromosomiques)
- Mutations fréquentes des gènes : * Les oncogènes KRAS

* Les gènes suppresseurs de tumeur APC, TP53, DCC

- Préférentiellement localisé au niveau du colon gauche.

B. 3.2) Le second type : Instabilité des microsatellites(MSI) :

- Caractérisé par une instabilité génétique liée à une altération d'un système de réparation des mésappariements de l'ADN (MMR).

**** Microsatellites:** sont Séquences répétitives de bi- nucléotides identiques très sensibles aux erreurs de réplication de l'ADN

- Une cellule MSI présente 1000 fois plus de mutations qu'une cellule normale.
- Ces microsatellites servent de marqueurs pour chaque individu, d'où leur surnom d'empreintes digitales de l'ADN (DNA finger-printing) et leur utilisation très large en médecine légale.

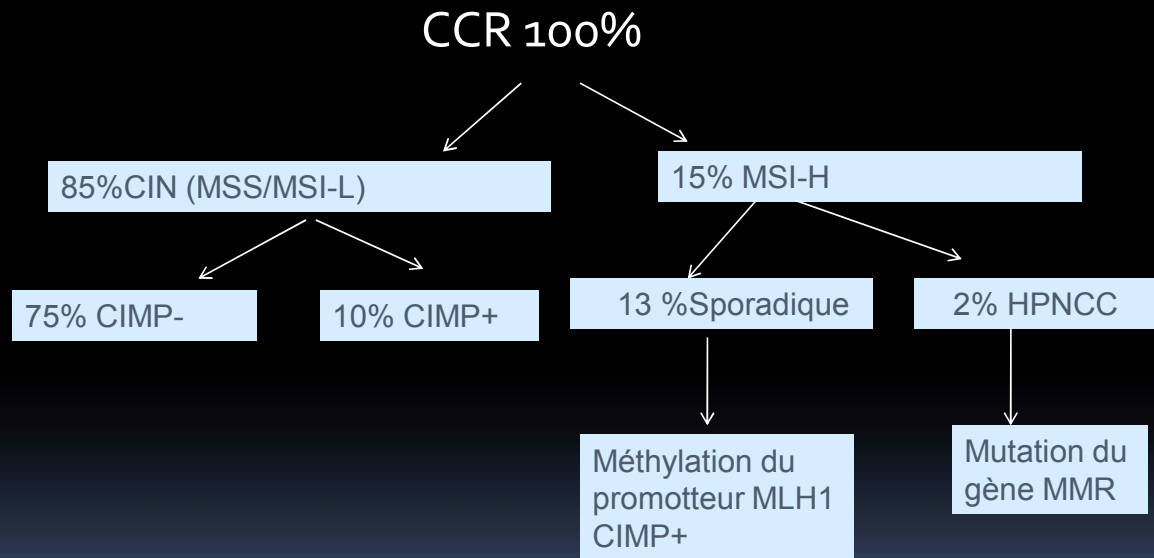
Instabilité microsatellite : caractéristique histo-clinique

Clinique	Histologie
<ul style="list-style-type: none"> - CCR avant 55 ans ou après 70 ans (Samowitz et al) non confirmée par toutes les études - Femme - Colon droit - Risque invasif + grand mais métastases plus rare? - Meilleure survie après chirurgie 	<ul style="list-style-type: none"> - différenciation mucineuse - Peu différencié (médullaire) - Infiltrat lymphocytaire type Crohn-like ,

B.3.3) Un 3^{ème} type CpG island methylated phenotype (CIMP) :

- 5-10 % des CCR ayant uniquement un phénotype méthylateur.
- Ce nouveau type n'est pas indépendant des deux autres, puisque la plupart des tumeurs MSI ont un phénotype hyper-méthylateur.
- Ce phénotype CIMP est aussi décrit dans les CCR CIN.
- Au sein du génome, il existe des régions riches en dinucléotides appelés îlots CPG non méthylées.
- Le processus de méthylation est réalisé par l'ADN-méthyl-transférase (DNMT), le phénotype qui en résulte est un phénotype méthylateur ou CIMP identifié par Toyota en 1999.

Pathogénie moléculaire des CCR



B.4) Macroscopie:

*La tumeur est unique dans 95% des cas, double dans 5% des cas; associée à un ou plusieurs polypes adénomateux dans 20% - 70% des cas.

* La taille varie de 10 mm à 10 cm.

*Trois aspects :

- la forme végétante (bourgeonnante)
- la forme ulcérée ,
- la forme infiltrante.

B.5) Histopathologie :

***Adénocarcinome :**

- Adénocarcinome type comédo-cribriforme
- Carcinome médullaire
- Carcinome micropapillaire
- Adénocarcinome mucineux
- Adénocarcinome festonné
- Carcinome en bague à chaton

***Carcinome adénosquameux**

***Carcinome à cellules fusiformes**

*** Carcinome épidermoïde**

*** Carcinome indifférencié**

C-) Néoplasie neuroendocrine :

- Tumeur neuroendocrine (NET): NET G1

NET G2

- Carcinome neuroendocrine (NEC): NEC à grandes cellules

NEC à petites cellules

Selon la fréquence de leur répartition sur les différents segments du tube digestif :

* appendice 45 % *grêle 35 % (surtout iléon) * rectum 12% *côlon 4%

D) Tumeurs mésenchymateuses :

-Leiomyome / Leiomyosarcome

- Lipome/ Liposarcome

- Tumeur stromale gastrointestinale(GIST)

- Sarcome de Kaposi

E-)LES LYMPHOMES MALINS PRIMITIFS :

-Lymphome B diffus à grandes cellules

-Le lymphome de BURKITT

-lymphome du manteau

F-) LES TUMEURS MALIGNES SECONDAIRES : Il peut s'agir :

de l'extension directe d'un cancer de voisinage (estomac, foie, vésicule, vessie, prostate),
métastases par voie lymphatique ou sanguine.

IV) LES FACTEURS PRONOSTIQUES :

les comptes rendus doivent préciser:

* Stade PTNM

* Maladie résiduelle selon le schéma de Hermanek (R0 ,R1, R2)

* Autres caractéristiques :

- Le degré de différenciation tumorale,

- Le pourcentage d'une composante mucineuse,

- La Présence d'embolies vasculaires et d'envahissement des gaines nerveuses

*-Stroma inflammatoire lymphocytaire

*Autres facteurs :

- Mutation de KRAS

- Statut MSI

Ces facteurs ne sont pas étudiés de façon systématique. A l'heure actuelle, ils sont recherchés à la demande du clinicien, ou dans le cadre de protocole de recherche.

V) INTERET DE LA DETERMINATION DES VOIES MOLECULAIRES :

***Identifier les CCR héréditaires :** pour réduire dans ces familles la mortalité par cancer du côlon

- la PAF : Une surveillance précoce par endoscopie dès l'âge de 10 ou 12 ans.
- le HNPCC reste donc une pathologie largement sous-diagnostiquée et la stratégie d'identification n'est pas clairement établie.

***La population générale :** hémocult à partir de 50 ans /tous les deux ans suivi d'une coloscopie en cas de positivité.

Par cette approche, on obtient une réduction de 30% de la mortalité par CCR dans la population qui accepte le dépistage.

Malheureusement, dans les meilleures études, seule la moitié de l'ensemble de la population invitée accepte le dépistage.

*** Intérêt PRONOSTIC :**

- Le génotypage mutation de KRAS : la présence de mutation du gène *KRAS* contre indique la thérapie ciblée au anti-EGFR (cetuximab et panitumumab).
- Le phénotype MSI : les cancers MSI avaient, à stade égal, un meilleur pronostic après chirurgie que les cancers microsatellite stable (MSS) et qu'ils possédaient une valeur prédictive positive pour la réponse à la chimiothérapie. L'étude de phénotype MSI est utile pour identifier les malades atteints d'un syndrome de Lynch et de proposer aux malades et à leurs familles un conseil génétique.
- Les CRC qui ont une mutation de p53 ont un mauvais pronostic et une mauvaise réponse à la chimiothérapie. (Bouzourene et al. Gervaz et al)
- Les patients CIMP ont une meilleure survie après chimiothérapie que les patients CIMP sans chimiothérapie postopératoire.

CONCLUSION :

La prise en charge des CCR est pluridisciplinaire , dans laquelle , le pathologiste joue un rôle important, elle nécessite une étroite collaboration entre gastroentérologue , pathologiste, chirurgien et thérapeutes.

Il est aujourd'hui clair que la détermination du statut moléculaire de la tumeur devient donc une étape importante dans la prise en charge personnalisée des malades.

Références :

- [1]M. REDSTON .Epithelial Neoplasms of the Large Intestine In R. D. ODZE, J. R. GOLDBLUM . SURGICAL PATHOLOGY OF THE GI TRACT, LIVER, BILIARY TRACT, AND PANCREAS 2009; 597-637.
- [2] S.V.Walsh, F.A.Carey. Malignetepithelial neoplasms of the large bowel In N.A.Shepherd, B.F.Warren,GT.Williams, J.K.Greenon, G.Y.Lauwers, M.R.Noveli. Morson and Dawson's gastrointestinal pathology fifth edition 2013; 685-732.
- [3] S.R.Hamilton,F.T.Bosman,P. Boffeta, M.Ilyas. H.Morreau,S-I.Nakamura, P.Quirke,E.Riboli,L.H.Sobin. Carcinoma of the colon and rectum. WHO classification of tumors of the digestive system 2010; 132-146
- [4] A. Lièvre. Mutations du gène KRAS et réponse aux anticorps anti-EGFR dans les cancers

colorectaux : ce qu'il faut retenir .La Lettre de l'Hépatogastroentérologue 2010; 6:192-95.

[5]G. Monges. Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique - 2005 - vol.29 - n°2

[6] Fléjou J-F. Polypes et dysplasie festonnés: des lésions encore mal connues. Annales de pathologie 2012; 32:63-66

[7] Fléjou J-F, Cervera P. On the way to molecular analysis. Gastroentérologie Clinique et Biologique 2009;33: 767-77

[8] Lamorilc J, Ameziane N, DeybachcJ-C , Bouizegarènc P, Bogardb M. KRAS and colorectal cancer: an important step to the personalized medicine .Immuno-analyse et biologie spécialisée 2009; 24: 196-209

[9] Sabourina JC, Lamya A, Le Pessota F, Sesboüéb R, Frébourg T .Apropos du génotypage de KRAS dans les carcinomes colorectaux. Revue francophone des laboratoires 2010 ; 418 :43-46

[10] Jass JR , Baker K, Zlobec L, Higuchi T, Barker M, Buchanan D and al .Advanced colorectal polyps with the molecular and morphological features of serrated polyps and adenomas: concept of a 'fusion' pathway to colorectal cancer. Histopathology 2006; 49:121–131