

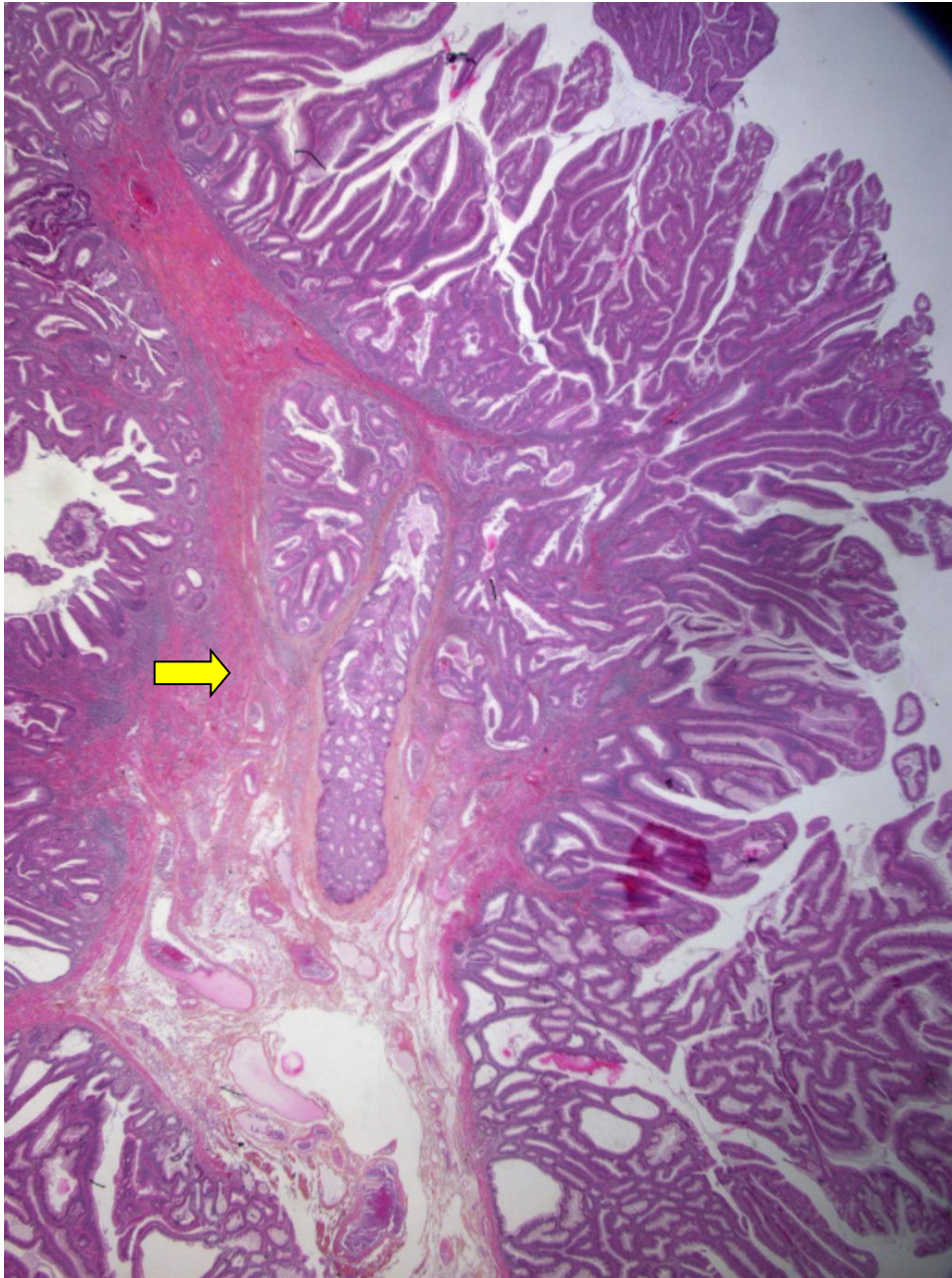
Polype cancérisé

Denis CHATELAIN

*Service d'anatomie pathologique
CHU Amiens*

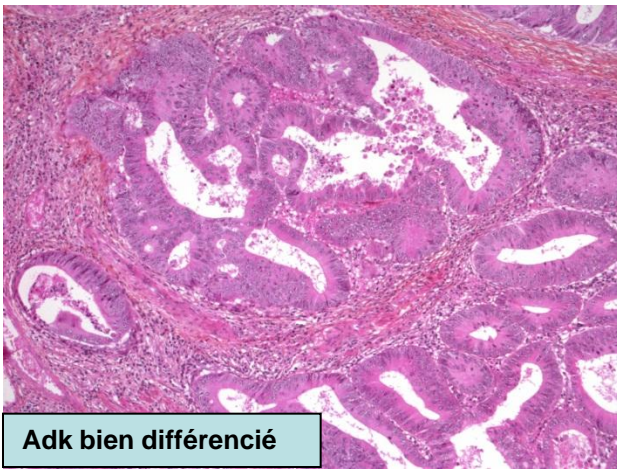
Définition

- « **Polype cancérisé ou transformé** »:
 - Adénome
 - *tumeur épithéliale d'architecture tubulée ou villeuse, avec dysplasie*
 - présentant un foyer d'adénocarcinome invasif,
 - quel que soit son degré d'infiltration au sein de paroi colique
- Forme « précoce » de cancer
- avec un risque, pour certains polypes transformés, de métastases ganglionnaires ou viscérales



Introduction

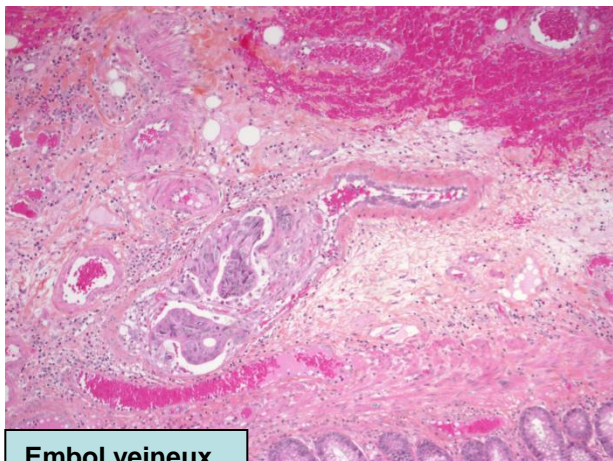
- **Risque métastatique** de l'adénome transformé corrélé à certains critères anatomo-pathologiques
 - *Différenciation tumorale*
 - *Degré d'infiltration de l'adénocarcinome*
 - *Embols vasculaires*
 - *Distance de la tumeur à la limite profonde d'exérèse*
- **Choix thérapeutique**
 - Polypectomie seule
 - Résection chirurgicale complémentaire
 - Dépend
 - De ces données anatomo-pathologiques
 - Âge, état général du patient, facteurs de comorbidité



Adk bien différencié

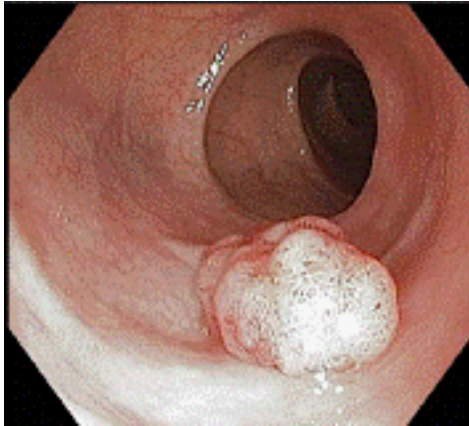


Infiltration sous-muqueuse, limite <1mm



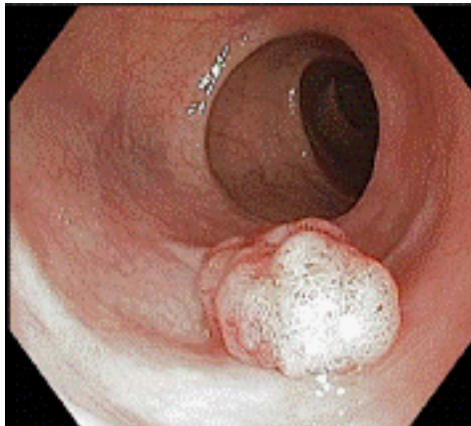
Embol veineux

Fréquence de l'adénome transformé



- Série endoscopique: **0.2% à 11%** des polypes réséqués ou biopsiés (moyenne **4 à 7%**)
 - Fréquence pourrait ↑ avec campagnes de dépistage
 - Avec amélioration des techniques endoscopiques

Facteurs de risque des adénomes transformés



• Aspect macroscopique du polype

– Taille:

- **<0.5 cm**: 0% de risque de transformation
- Polype **>1cm**
 - Risque **30%** quand taille **>2 cm**,
 - Risque **80%** quand taille **>4cm**

– Localisation rectale

- 23% de risque de malignité,
- contre 6% côlon droit et 8% côlon gauche

– Ulcération

– Contours irréguliers, indurés

– Pédicule court et fixé

– Impossibilité de soulever un polype sessile lors de la tentative d'exérèse endoscopique

– Nouvelles techniques endoscopiques

- Caractéristiques des cryptes (*pit pattern*) avec chromoendoscopie et optiques de haute résolution, ou endomicroscopie confocale
- Aspect et intensité du signal des polypes transformés particulier en autofluorescence
- Echoendoscopie avec minisondes (*appréciation de invasion de sous-muqueuse*)

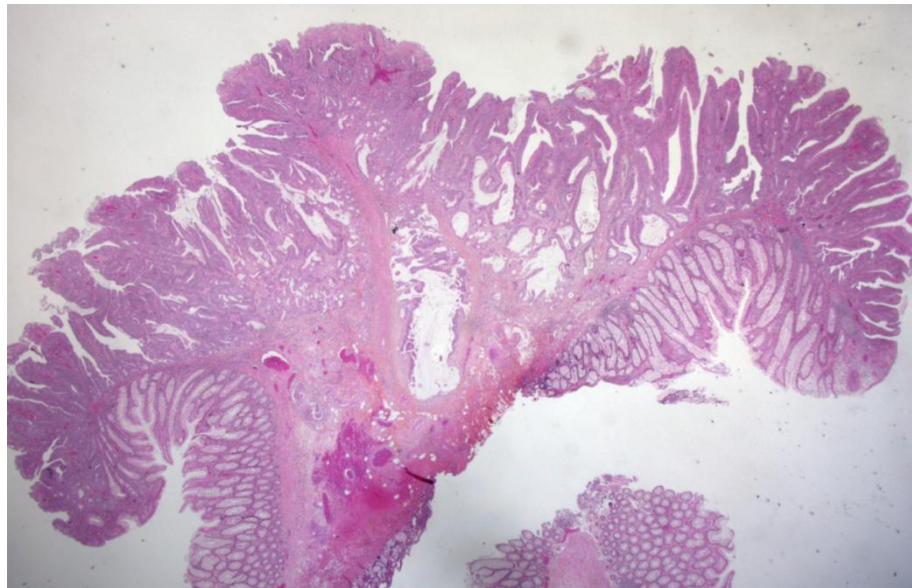
Risque de récurrence et de métastase des adénomes transformés

– Adénocarcinome au stade précoce

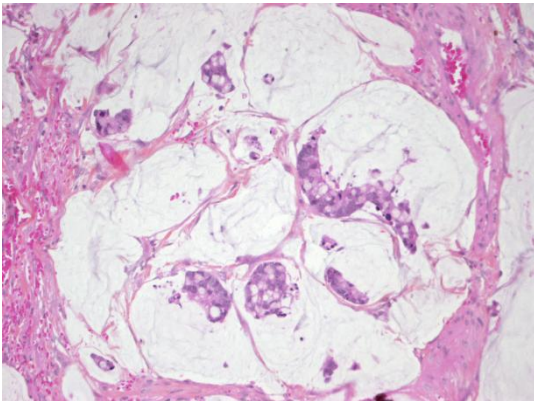
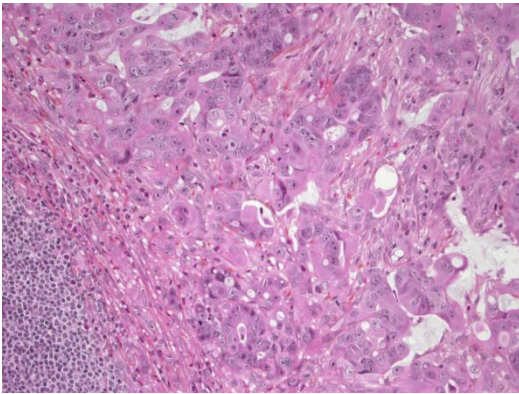
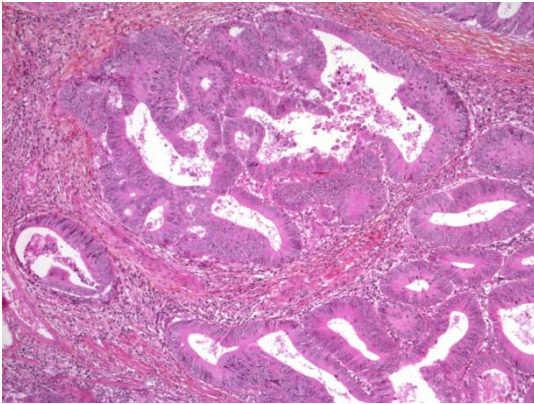
- Mais dès que la tumeur infiltre la sous-muqueuse (pT1), risque métastatique: **de 5% à 25%** en fonction des séries

– Facteurs anatomo-pathologiques corrélés au risque de métastase

- 1. Différenciation tumorale
- 2. Degré d'infiltration de l'adénocarcinome au sein de la paroi colique
- 3. « *Budding* » au front d'invasion de la tumeur
- 4. Embols vasculaires
- 5. Distance de la tumeur à la limite profonde d'exérèse



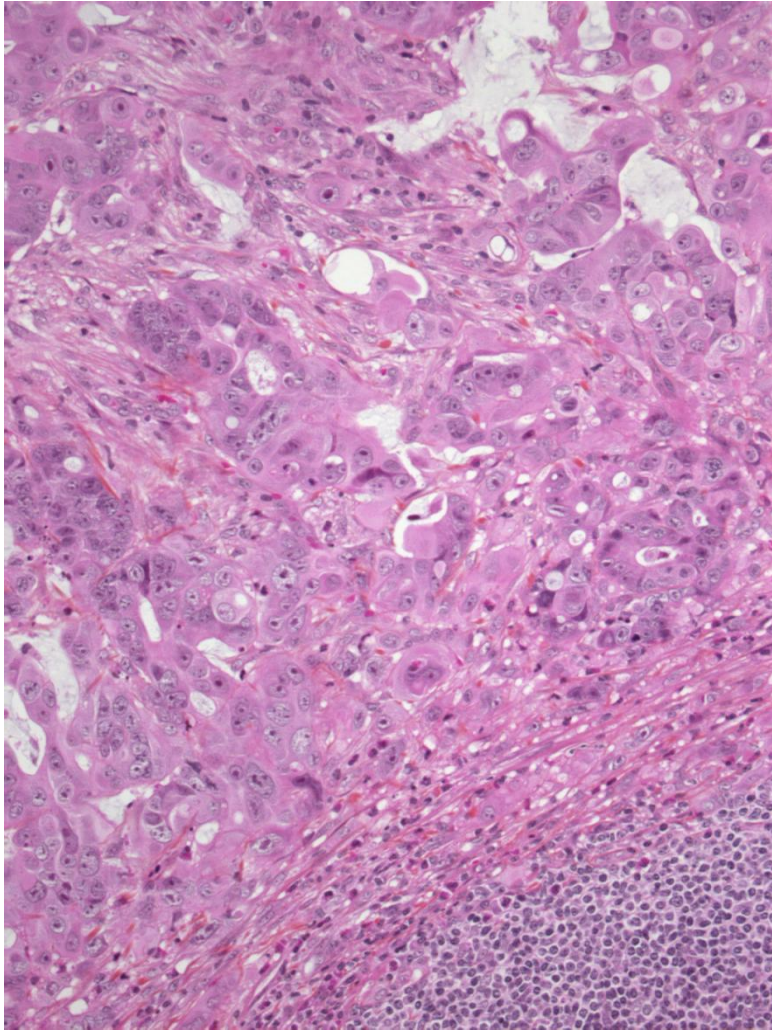
1. Différenciation tumorale



- Critère pas très reproductible entre pathologistes
- Distingue 4 grades
 - **Grade 1** : bien différencié, >95% de glandes
 - **Grade 2**: moyennement différencié, 50-95% de glandes
 - **Grade 3**: peu différencié,
 - <50% de glandes,
 - Adk à cellules indépendantes,
 - Adk mucineux (*discutable, peut-être dépendant du % de c indépendantes associées*)
 - **Grade 4**: indifférencié, type médullaire, souvent MSI+ (*rarissime*)

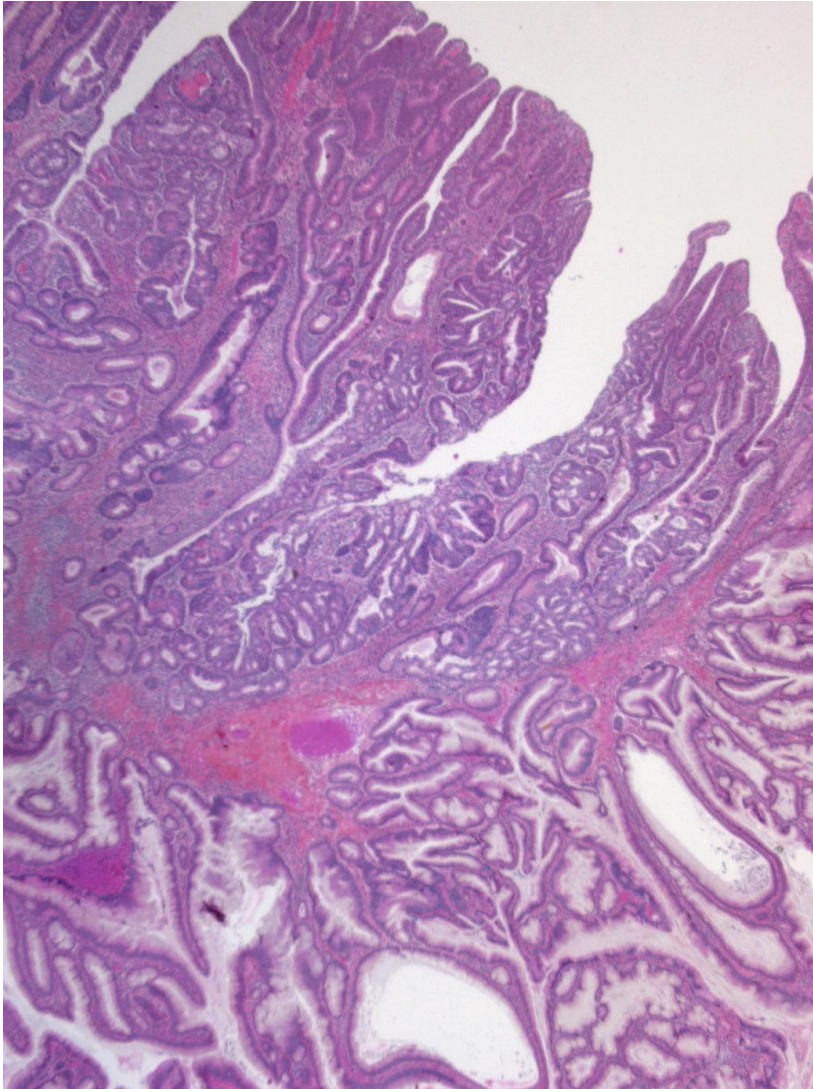
Bujanda L et al. World J Gastroenterol 2010;16:3103-11
Cooper HS et al. Gastroenterology 1995;108:1657-65

1. Différenciation tumorale



- Risque de récurrence surtout avec **Grade 3 (peu différencié)**:
 - 5.7% à 9.2% des polypes transformés
 - Risque de récurrence 36%-38%
 - **Souvent associé aux autres critères histologiques péjoratifs**
 - *Atteinte limite*
 - *budding*
 - *embols vasculaires*

2. Degré d'infiltration tumorale



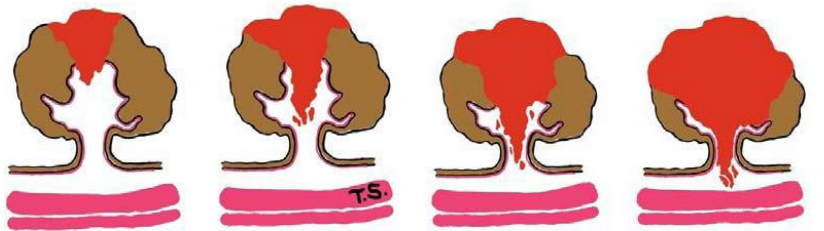
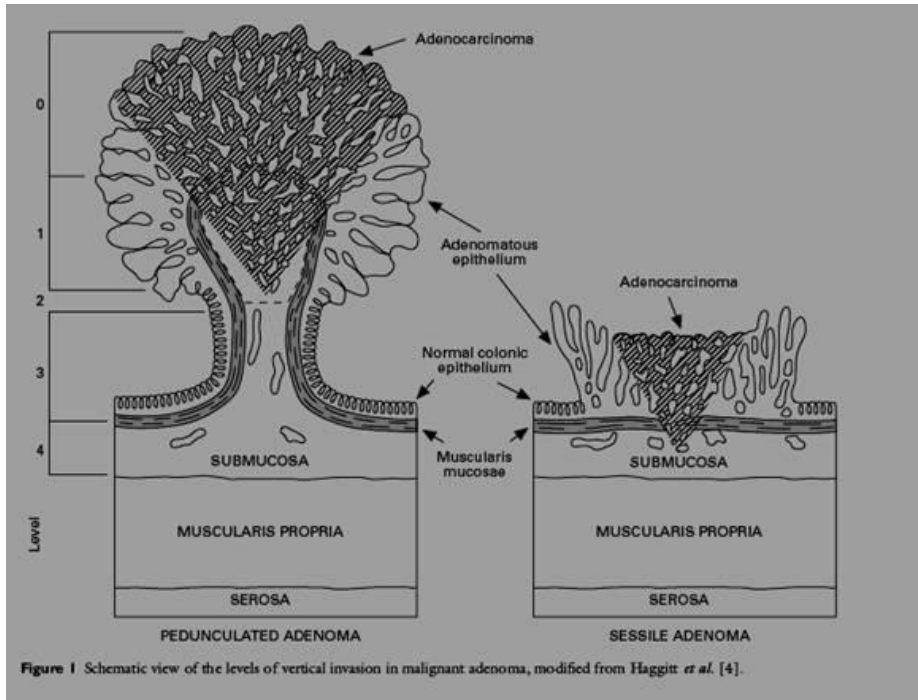
- **Prolifération adénocarcinomateuse limitée à la muqueuse**: pas de risque métastatique
- **Dysplasie sévère ou de haut grade / adénocarcinome in situ / adénocarcinome intra-muqueux**:
 - aspects histologiques assez similaires,
 - problèmes de définition et de reproductibilité diagnostique
 - Pas gênant: même classification pTis
 - **CAT identique: pas de traitement complémentaire**

2. Prolifération adénocarcinomateuse infiltrant la sous-muqueuse

- **Prolifération tumorale infiltrant la sous-muqueuse**: risque métastatique
 - *capillaires lymphatiques et veines plus nombreux dans la sous-muqueuse que dans la muqueuse*
- **Plusieurs classifications** (*pas toujours consensuelles, ni reproductibles*)
 - **Classification de Haggitt** (*plutôt pour les polypes pédiculés*)
 - **Classification de Paris/Kikuchi** (*sm1 à 3*)
 - **Classification japonaise de Kitajima** (*mesurant l'infiltration de la sous-muqueuse*)

2. Infiltration tumorale

Classification de Haggitt



Level 1:
invasion of the
submucosa but
limited to the head
of the polyp

Level 2:
invasion extending
into the neck of
polyp

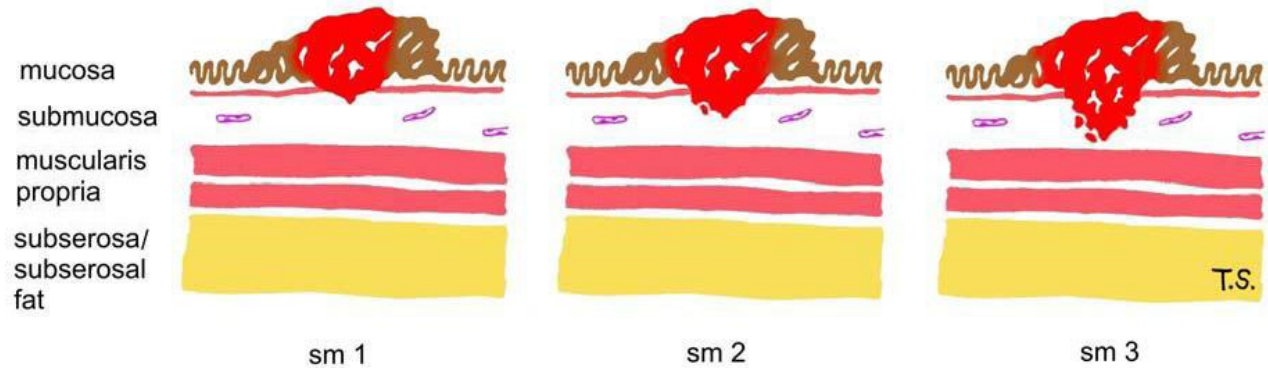
Level 3:
invasion into any
part of the stalk

Level 4:
invasion beyond the
stalk but above the
muscularis propria

- **Sur polype pédiculé** : 5 grades
 - **Grade 0**: adénocarcinome limité à la muqueuse (**0% de méta**)
 - **Grade 1**: infiltration de la sous-muqueuse en regard de la tête du polype (**0%**)
 - **Grade 2**: infiltration de la sous-muqueuse jusqu'au collet (*jonction entre le pied et la tête du polype*) (**risque minime**)
 - **Grade 3**: Infiltration du pédicule du polype (**risque méta 10-15%**)
 - **Grade 4**: Infiltration de la sous muqueuse de la paroi colique (**risque de méta 27%**)
- **Sur polype sessile**: un adk infiltrant la sous-muqueuse est par définition de grade 4

2. Degré d'infiltration tumorale

Classification de Paris (Kikuchi)



- **3 grades:**
 - **Sm1:** 1/3 supérieur de la sous-muqueuse (<1mm à partir de la musculaire muqueuse)
 - **Sm2:** 1/3 moyen de la sous-muqueuse
 - **Sm3:** 1/3 profond de la sous-muqueuse
- Pas toujours reproductible (*notamment pour sm2 et sm3*), appréciation difficile
 - quand musculaire muqueuse détruite par la prolifération tumorale,
 - et parce que musculature quasi jamais intéressée par résection
- **Risque métastatique**
 - Sm1 : 0%-3%
 - Sm2: 8-10%
 - Sm3: 23-25%

2. Infiltration tumorale

Classification de Kitajima

• Mesure de l'infiltration de la sous-muqueuse

– Pour polype pédiculé:
mesure à partir de la jonction tête/pédicule

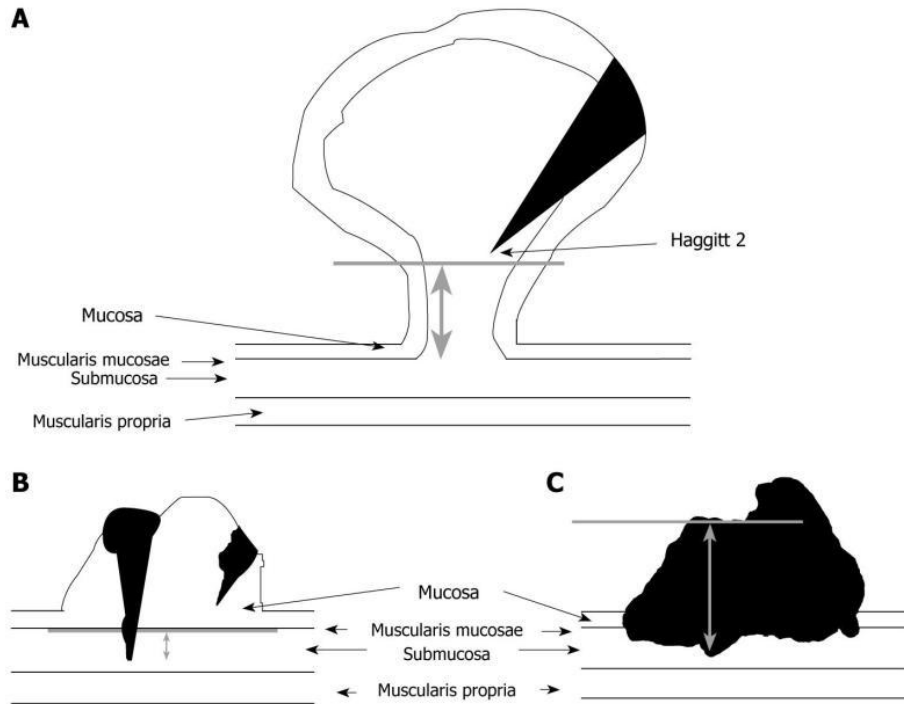
• Quand distance $< 3000\mu\text{m}$,
risque métastatique 0%

– Pour polype sessile:

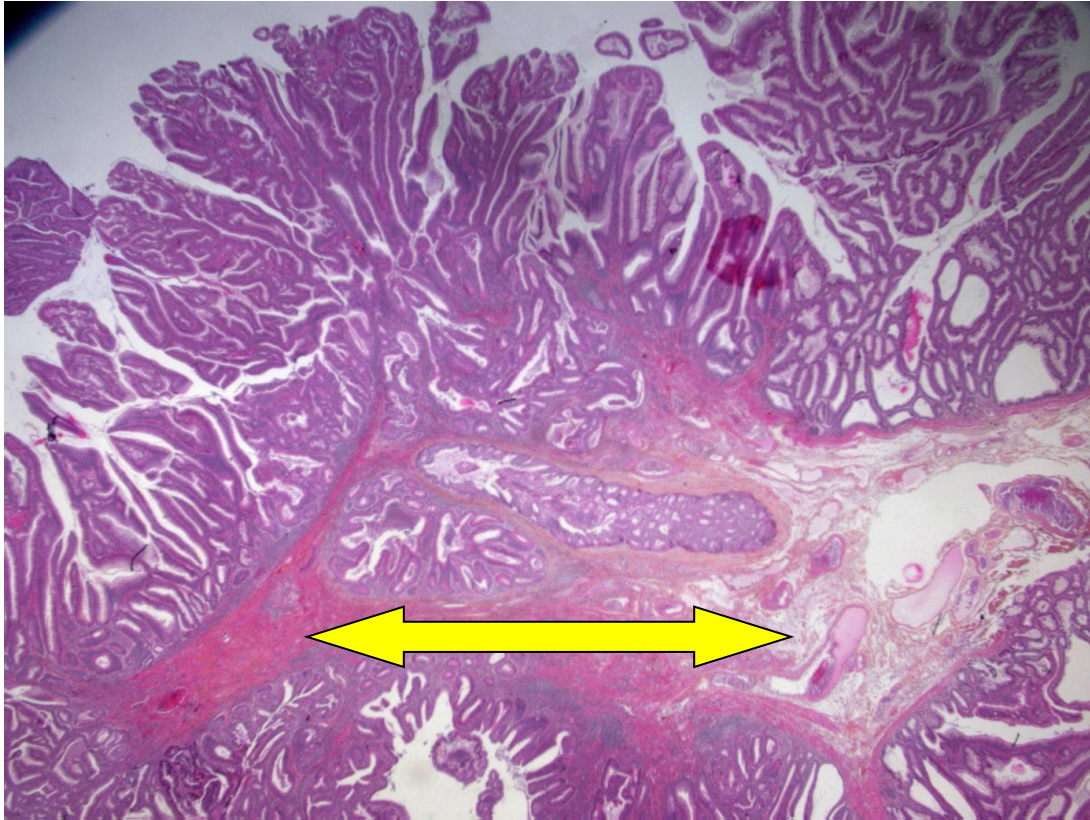
• mesure à partir de la musculaire muqueuse,
• ou si musculaire muqueuse non identifiable épaisseur de la tumeur à partir de sa partie superficielle

• Quand épaisseur $< 1\text{mm}$,
risque métastatique 0%

– Valeurs seuils différentes en fonction des études: 1/ 1.5 / 2 mm

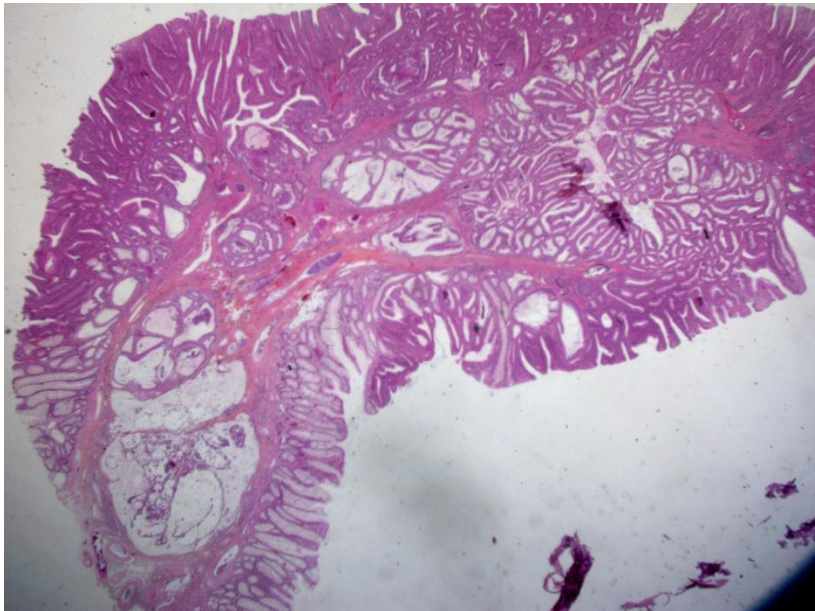
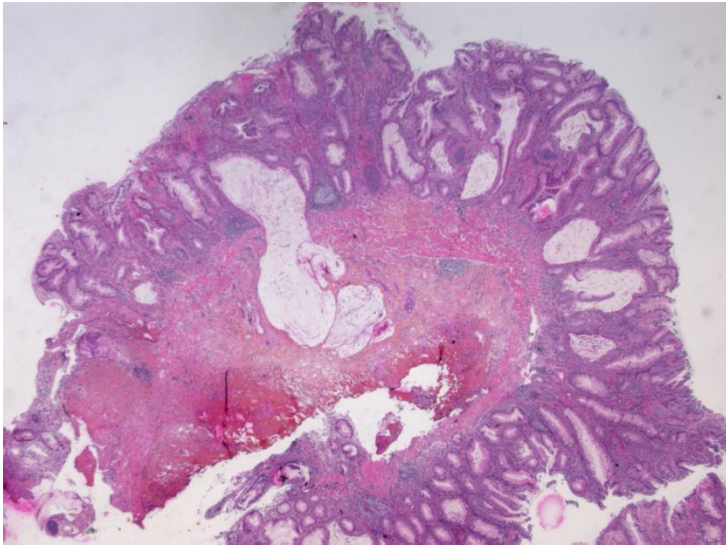


Classification de Ueno



- Pour Ueno *et al*, mesure de la largeur de la tumeur aurait valeur pronostique
 - Notamment lorsque largeur de tumeur infiltrante $>4000 \mu\text{m}$

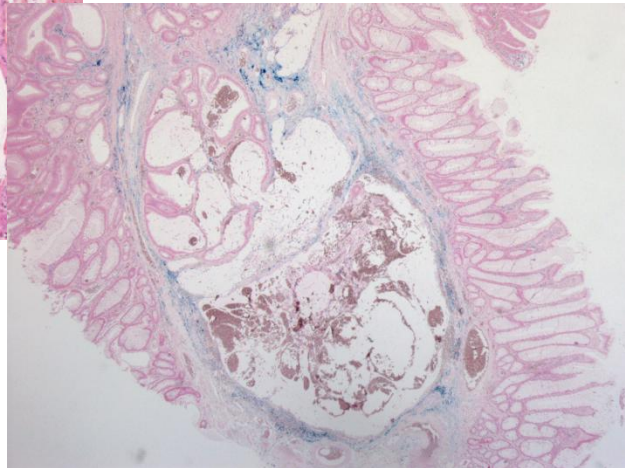
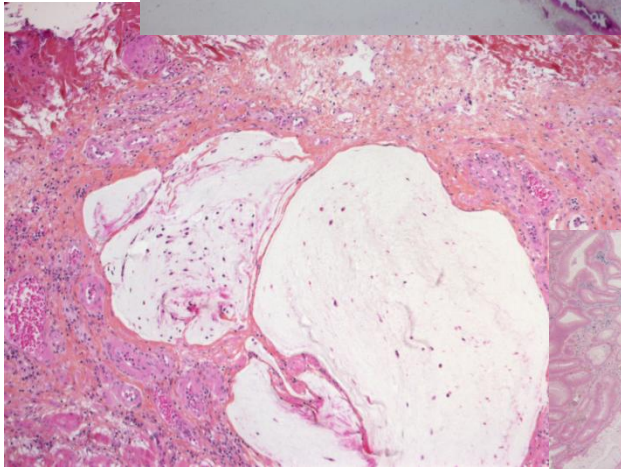
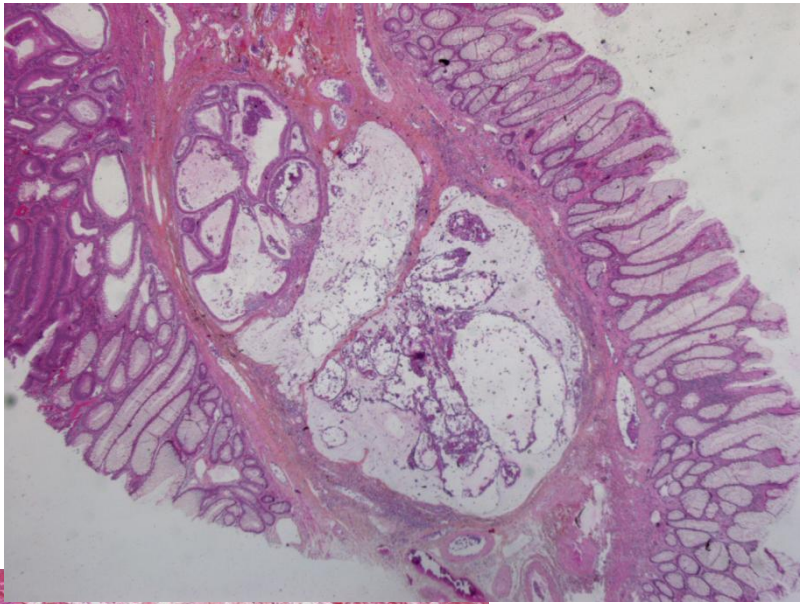
2. Degré d'infiltration tumorale



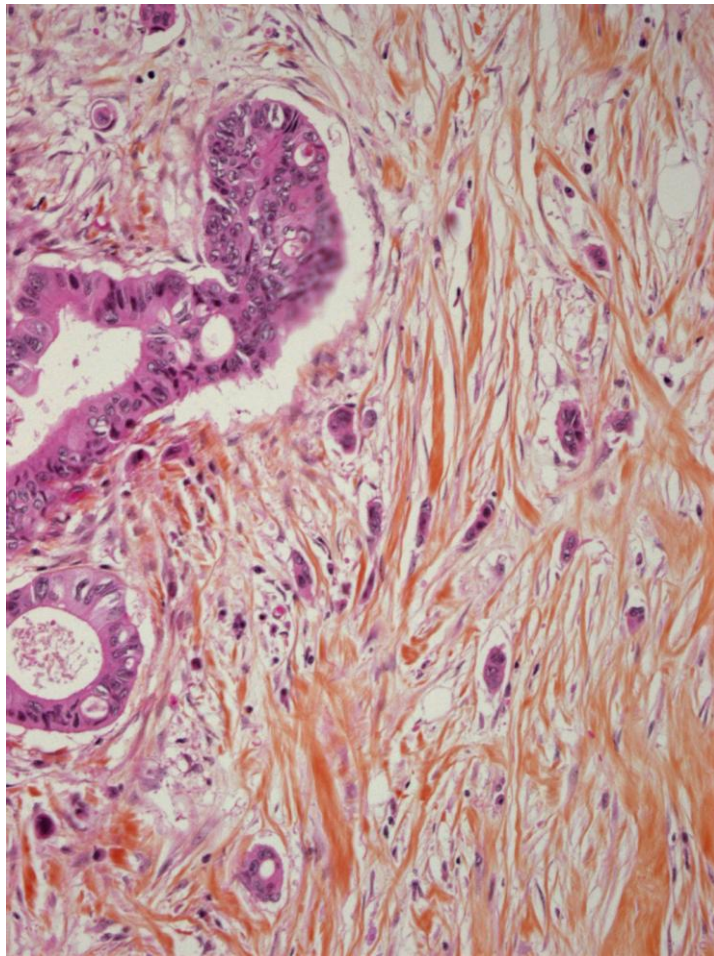
- **Piège ou difficulté diagnostique pour les pathologistes: la pseudo-invasion**
 - Polype remanié, spontanément ou lors de biopsies, exérèses préalables
 - Inclusion de glandes dans sous-muqueuse, pouvant être hypersécrétante, se rompre, et simuler un adk mucineux

Pseudoinvasion

- **Diagnostic différentiel avec adk mucineux parfois difficile (*même pour experts*)**
 - **Glandes groupées en lobules, organoïde** (*aspect infiltrant dans les adk*)
 - **Réaction stromale desmoplasique** au contact des glandes en faveur d'un adk
 - **Dans foyers pseudo-invasion pas de cellules épithéliales** (*extrusion simple de mucus*)
 - **Présence de foyers fibro-inflammatoires au contact avec des sidérophages** (*mais pas argument absolu*)

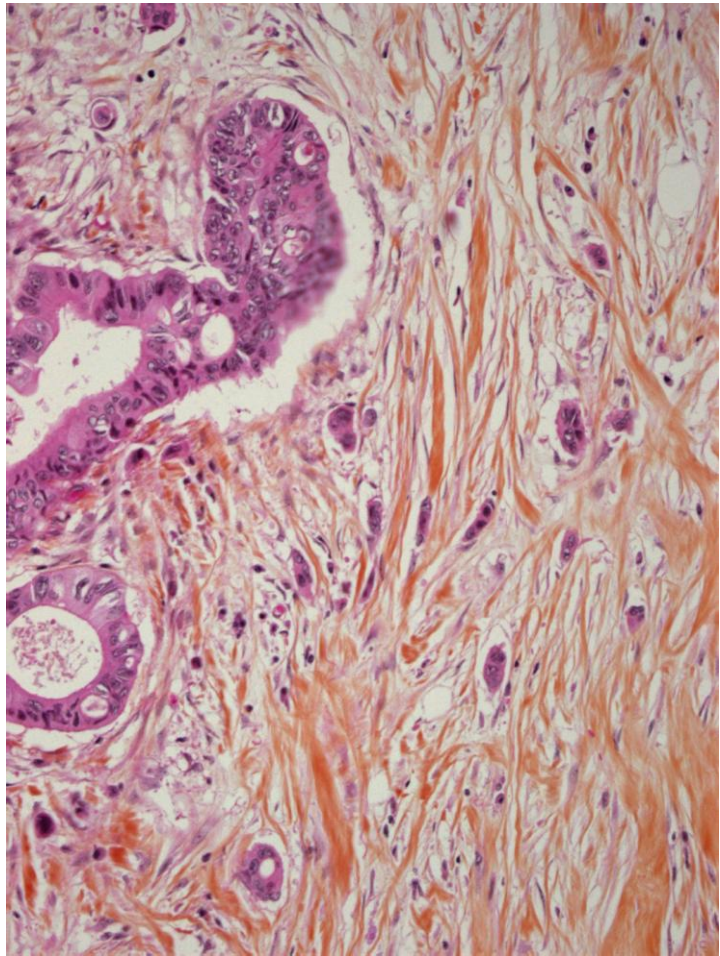


3. Budding



- **Bourgeonnement tumoral au niveau du front d'invasion** de la tumeur
 - Apprécie au G20
 - Cellules carcinomateuses isolées
 - ou amas de <5 cellules au front d'invasion de la tumeur
- Pour certains auteurs **corrélé au risque métastatique**

3. Budding

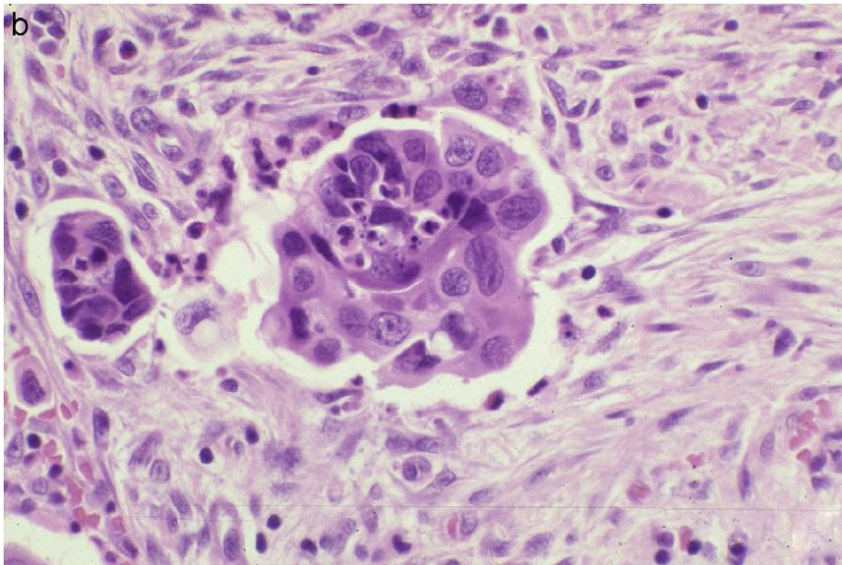
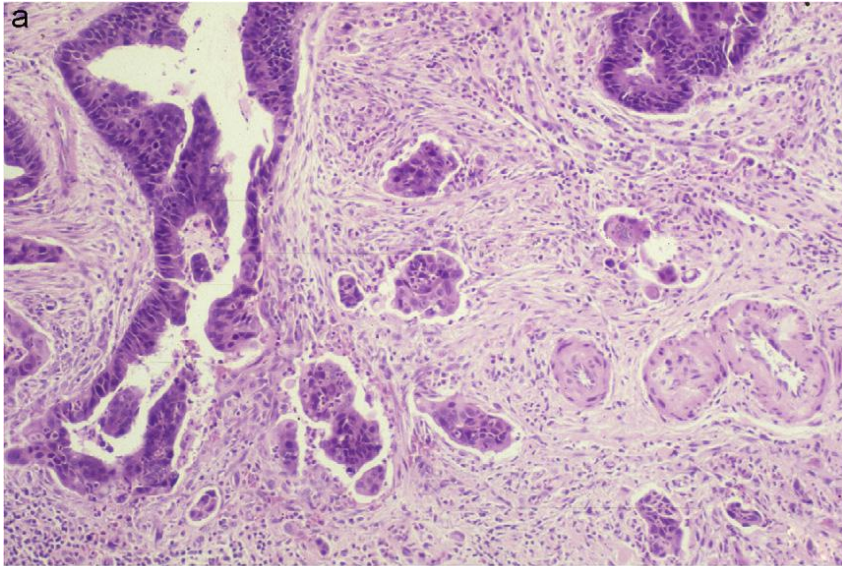


- **Problème de reproductibilité**

- Problème de mesure du budding
 - Quel grossissement: G20?
 - Quel champ compter?
 - Mesure sur un seul champ?
 - Mesure sur plusieurs champs et moyenne?
 - Mesure sur tout le front d'invasion sur toutes les lames?
- Quelle valeur pronostique:
 - présent/absent?
 - >5 buddings? >10? >20? ou >50?

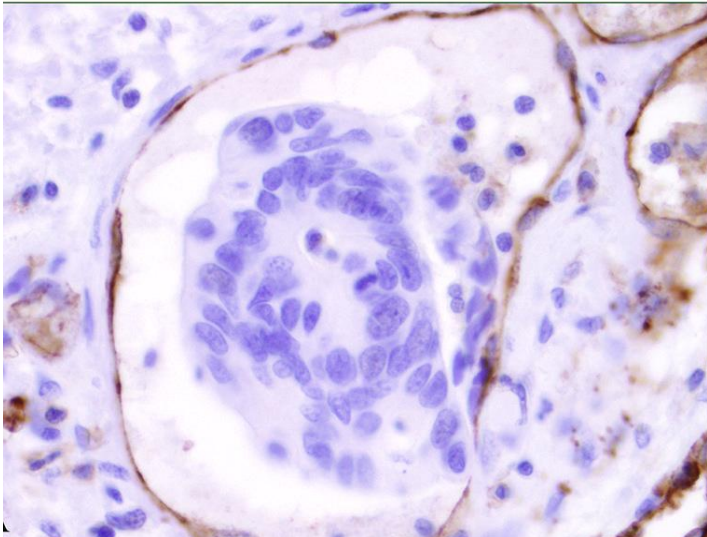
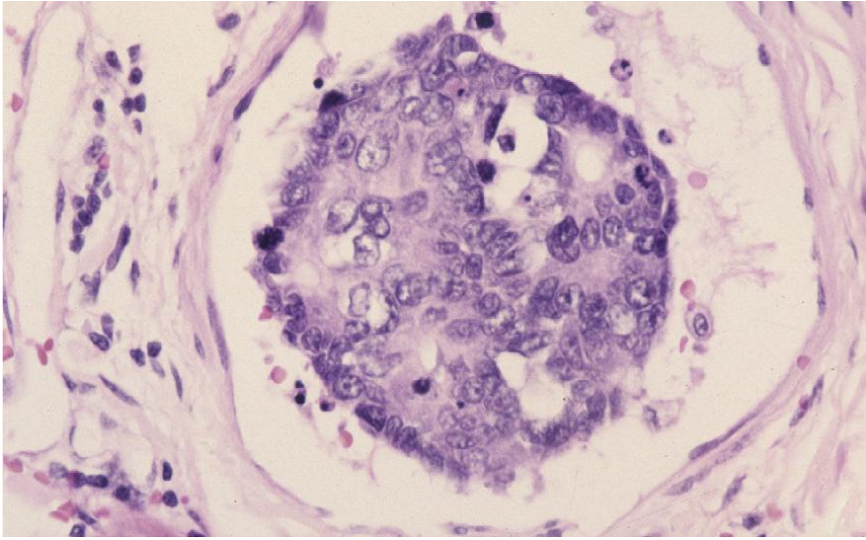
- **Pas vraiment de consensus sur sa valeur pronostique**

4. Embols vasculaires



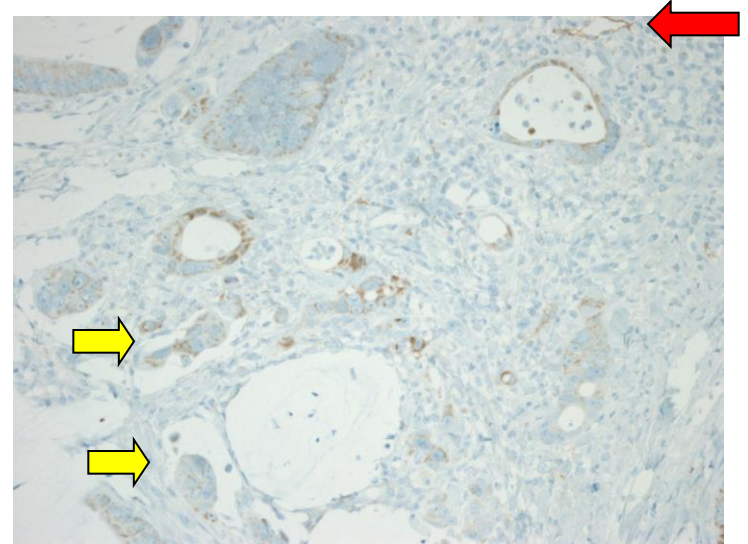
- **Extensions tumorales endolymphatiques**
 - **12% à 16% des polypes**
 - *Souvent grade 3, avec des marges positives*
 - **Risque de récurrence ou de méta: 17% à 39%**
 - Diagnostic souvent difficile pour les pathologistes
 - Difficile de les différencier d'artéfacts de rétraction en périphérie des lobules tumoraux

4. Embols vasculaires



Problème de reproductibilité diagnostique.

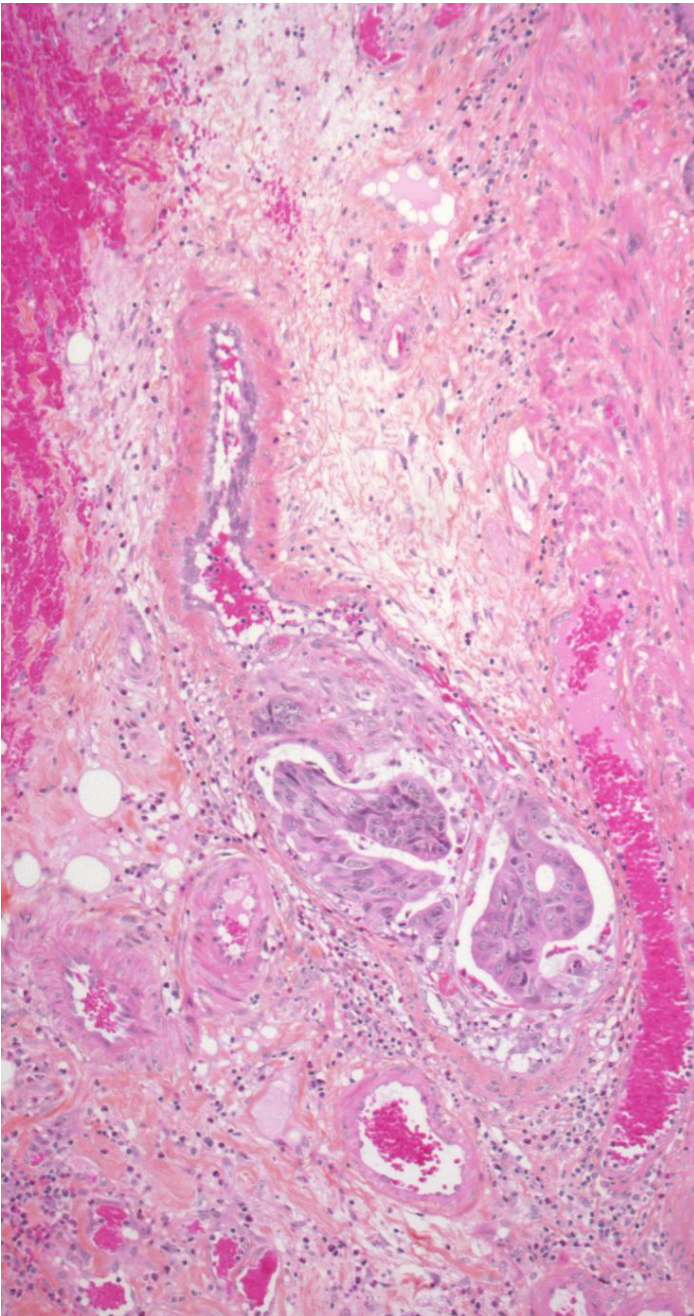
- *même entre experts*
- Utilisation systématique de marqueurs vasculaires (ac anti-D240 et anti-CD31): non recommandée car n'améliorait pas performances diagnostiques (*bruit de fond, absence de marquage de certains vaisseaux...*)



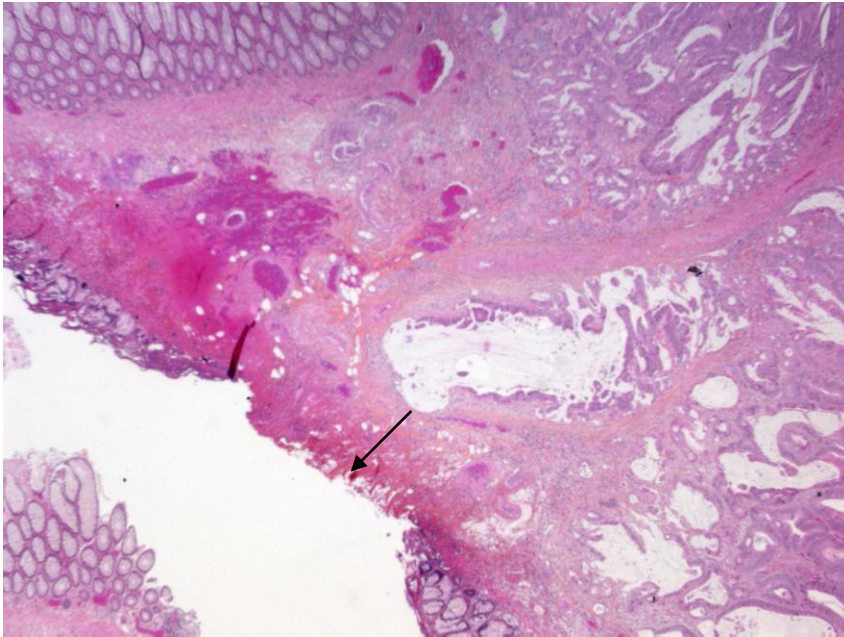
Infirmation du diagnostic d'embol lymphatique (rétraction) (flèches jaunes) avec l'ac anti-D240 (marquage capillaire flèche rouge)

4. Embols vasculaires

- **Extensions tumorales endoveineuses**
 - 3.5% à 39% des polypes
 - Souvent à adk peu différenciés, avec des marges positives et des extensions tumorales endolymphatiques

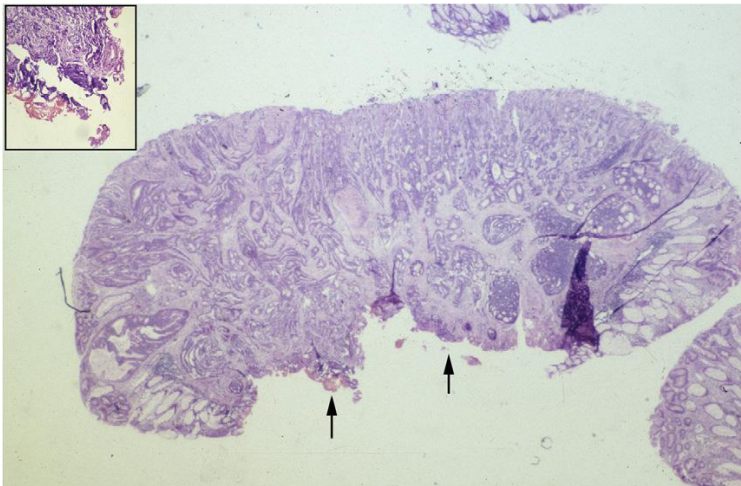


5. Rapport à la marge profonde



- **Définition de marge saine** encore débattue dans la littérature

- >1mm ; >2mm ; >3mm
- Pour certains auteurs marge atteinte seulement
 - quand glande tumorale au contact direct de la limite profonde
 - ou quand glandes tumorales électrocoagulées par le trait d'électrorésection



Marge atteinte

- Risque de récurrence quand marge:
 - **>1mm**: 0% à 2%
 - <1mm: 21% à 33%

Analyse anatomo-pathologique: individualisation de 2 groupes d'histologie favorable et défavorable

- **Histologie favorable:**

- **Tumeur bien à moyennement différenciée** (grade 1 ou 2, *pour certains adk mucineux sans c indépendantes*)
- **Sans embol**
- **Classification de Kikuchi: Sm1 voire Sm2** (*épaisseur <1000 ou 1500µm pour polype sessile*)
- **Classification de Haggitt: 1 à 3** (*épaisseur <3000µm pour polype pédiculé*)
- **Siégeant >2mm marge profonde (>1mm pour la conférence de consensus française de 1998)**
- Exérèse complète « en bloc » en un temps

- **Risque de métastase:** méta-analyse de Volk *et al.* récidence 1% (8/858 patients)

- → **Pas de traitement complémentaire**

Groupe histologie favorable



- **Pas de traitement complémentaire**
- **Mais surveillance endoscopique**
 - Risque plus élevé de développer
 - un **autre polype** (12% des sujets)
 - ou un **adénocarcinome** (0.6% des sujets) métachrones
- **Coloscopie à 3 mois puis 1 an, 3 ans et 5 ans**

Analyse anatomo-pathologique: individualisation de 2 groupes: histologie favorable et défavorable

- **Histologie défavorable:**
 - **Tumeur peu différenciée** (grade 3, avec c indépendantes, pour certains adk mucineux)
 - **Classification de Kikuchi: Sm3 (et pour certains peut-être Sm2)**
 - **Classification de Haggitt: grade 4**
 - **Extensions tumorales endolymphatiques et endoveineuses**
 - **Siégeant <2mm marge profonde** (France <1mm)
 - **Exérèse fragmentée**
 - Pour certains: **budding, aspect mal limité infiltrant au front d'invasion de la tumeur, polype 1/3 distal du rectum**
- **Risque de méta: 10% à 39%**
- **Traitement complémentaire:** Peut proposer exérèse chirurgicale complémentaire, notamment sujet jeune, sans comorbidités
 - Balance bénéfiques / risques

Problème de reproductibilité diagnostique entre pathologistes

- Etude américaine menée sur 88 polypes relus par 3 experts (*évaluant critères histopronostiques importants*)
 - Reproductibilité diagnostique
 - assez bonne entre **experts** (sauf pour différenciation et embols)
 - mais moyenne entre **experts** et **non-experts**
 - Infiltration tumorale: κ 0.72, κ 0.51
 - Classification de Haggitt: κ 0.68, κ 0.58
 - Rapport à la limite d'exérèse: κ 0.67, κ 0.55
 - Différenciation (bien vs moyennement): $\kappa=0.16$, $\kappa=0.14$
 - Embols: $\kappa= -0.01$ et $\kappa= -0.09$
 - » $0.21 < \kappa$: très faible concordance
 - » $0.21 < \kappa < 0.4$: faible concordance
 - » $0.41 < \kappa < 0.6$: concordance modérée
 - » $0.61 < \kappa < 0.8$: bonne concordance
 - » $\kappa > 0.81$: très bonne concordance
- Intérêt de formation continue, intérêt de revoir cas difficiles à plusieurs, avis d'expert en cas de décision lourde de conséquence

CR anapath

- Manque parfois items importants
 - Étude américaine menée sur 88 cr anapaths durant la période 1987-2000
 - **Différenciation**: non décrite dans **22% des cas**
 - **Profondeur de l'infiltration tumorale**: **toujours décrite**, mais classification de Haggitt non rapportée **dans 69% des cas**
 - **Extensions tumorales endolymphatiques**: non rapportées dans **83% des cas**
 - **Rapport à la limite profonde**: non décrite dans **10% des cas**
- **Intérêt de l'utilisation de CR standardisés**

CONCLUSION

- Polype cancérisé diagnostiqué dans **5-10% des polypes** réséqués
- **Fréquence risque ↑ à l'avenir**
 - *Campagnes de dépistage*
 - *Amélioration techniques endoscopiques*
- **Découverte histologique d'un adénocarcinome**
 - **Intra-muqueux**: surveillance endoscopique
 - **Infiltrant la sous-muqueuse** (pT1): surveillance endoscopique ou chirurgie complémentaire
 - Dépend des critères anatomo-pathologiques

Conclusion

- Analyse anatomo-pathologique rôle essentiel dans le diagnostic et la prise en charge des adénomes transformés.

- Permet de différencier 2 groupes

Facteurs favorables

- Tumeur bien à moyennement différenciée (grade 1 ou 2)
 - Sans embol
- Sm1 voire Sm2 (épaisseur <1000 ou 1500µm pour polype sessile)
- Classification de Haggitt: 1 à 3 (épaisseur <3000µm pour polype pédiculé)
 - Siégeant >1mm marge profonde
- Exérèse complète « en bloc » en un temps
 - **Pas de risque (ou minime) de métastase et de récurrence**
- **Pas de traitement complémentaire mais surveillance endoscopique**

Facteurs défavorables

- Tumeur peu différenciée (grade 3)
 - Embols lymphatiques et veineux
- Sm3 et peut-être Sm2 (>1000 ou 1500µm pour polype sessile)
 - Classification de Haggitt: 4
 - Siégeant <1mm marge profonde
 - Exérèse fragmentée
- Pour certains auteurs: budding, aspect mal limité infiltrant au front d'invasion de la tumeur, 1/3 distal du rectum
 - **Risque élevé de récurrence et de métastase**
- **Discussion d'un traitement complémentaire chirurgical**

Conclusion

- Progrès à fournir dans le domaine de la reproductibilité diagnostique entre pathologistes
 - *différentiation,*
 - *embols,*
 - *degré d'infiltration,*
 - *mesure épaisseur et largeur tumeur infiltrante,*
 - *distance et rapports à la limite,*
 - *caractère complet de l'exérèse*
- **Intérêt de l'utilisation d'un compte-rendu anatomo-pathologique standardisé** (*mais toujours pas en ligne sur le site de l'INCA*)
 - pour n'oublier aucun items essentiels pour la prise en charge des patients