

Recommandations pour les cancers superficiels du tube digestif : cancer du côlon (CCR superficiels)

Recommendations for Superficial Cancers of the Digestive Tract: Colon Cancer (Superficial CRC)

B. Terris · B. Brieu · S. Chaussade

© Lavoisier SAS 2017

Définition – Introduction

Les cancers superficiels du côlon et du rectum (CCR) sont des cancers touchant la muqueuse (m) ou la sous-muqueuse (sm), quels que soient leurs statuts ganglionnaires (cancer T1). Globalement, 10 % des CCR T1 ont des métastases ganglionnaires au moment du diagnostic. Grâce aux techniques de résection endoscopiques (polypectomie, mucosectomie ou dissection endoscopique), un certain nombre de ces cancers T1 peuvent être traités curativement. Dans ce contexte, le principal challenge est la capacité de l'endoscopiste à caractériser la lésion et particulièrement à en détecter l'invasivité. Cette capacité à détecter l'existence d'un cancer sur un polype ou sur une tumeur villeuse (LST : *lateral spreading tumor*) va conditionner le choix de la technique endoscopique ou le recours à la chirurgie en première intention.

Épidémiologie des CCR T1

Dans une étude récente publiée à partir de la *database* américaine de la SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), la fréquence des CCR T1 était de 15 % pour les

cancers du rectum [1]. Il est très probable que l'incidence de ces CCR T1 va augmenter dans le futur avec la montée en puissance du dépistage organisé du CCR par le test immunologique fécal (FIT) en France. Ainsi, dans un registre de population allemande, parmi les cancers diagnostiqués lors d'une coloscopie faite pour un test de dépistage Hémocult® ou pour un dépistage sans test préalable, des cancers T1 étaient diagnostiqués dans respectivement 18,13 et 23,48 % [2]. L'amélioration du dépistage par l'usage généralisé du nouveau FIT devrait encore augmenter ces proportions en France dans les années à venir.

Facteurs de risque de métastases ganglionnaires

Siège de la tumeur

Il a été suggéré que les tumeurs T1 du rectum avaient un risque de métastases ganglionnaires plus élevé [3] (Tableau 1) que celles d'origine colique. Cette augmentation du risque de métastases ganglionnaires serait la conséquence d'une biologie tumorale des cancers du rectum différente, avec des caractéristiques histologiques plus fréquemment

Benoit Terris
Service d'anatomopathologie, hôpital Cochin
27 rue du Faubourg Saint Jacques
F-75679 Paris cedex 14, France

Bertrand Brieu (✉) · Stanislas Chaussade
Service de gastroentérologie et oncologie digestive, hôpital Cochin,
27 rue du Faubourg Saint Jacques,
F-75079 Paris cedex 14
e-mail : bertrand.brieu@gmail.com

Tableau 1 Risque de métastases ganglionnaires des cancers T1 du côlon et du rectum (adapté d'Okabe et al. [4])

Localisation	Tokyo (%)	New York (%)	Total (%)
Côlon droit	2,9	3,5	3
Côlon gauche	3,8	13	8
Rectum	19	14	15
Total	8,8	11	10

défavorables (embolies vasculaires ou lymphatiques, *budding*, moins bonne différenciation). Ainsi, compte tenu du risque plus élevé de cancer associé au polype rectal, il est nécessaire de pratiquer avant la résection du polype une échoendoscopie ou une IRM afin d'apprécier l'envahissement en profondeur et le statut ganglionnaire.

Âge

Dans l'étude de Meyer et al. publiée en 2016, l'âge était un facteur péjoratif de métastases ganglionnaires pour les cancers du rectum [1]. Ainsi, la survenue d'un cancer du rectum T1 chez un patient de 20–39 ans était associée à un risque plus élevé de métastases ganglionnaires par comparaison avec des patients de 60–69 ans (RR : 1,97). Il faut aussi remarquer qu'au-delà de 70 ans le risque de métastases ganglionnaires diminue avec un RR à 0,85 pour les tranches de population de 70–79 ans et 80 et plus. Ce point doit être connu au moins pour les cancers du rectum en RCP lorsqu'il s'agit de patients âgés présentant des comorbidités (Tableau 2).

Aspect morphologique de la tumeur

Il a été suggéré que l'aspect macroscopique de la tumeur pourrait modifier le risque de métastases ganglionnaires des cancers T1 du côlon et du rectum : les tumeurs pédiculées ou semi-pédiculées auraient un envahissement plus tardif et moins profond que les lésions planes ou sessiles. Nous ne pouvons que proposer les recommandations de la Société japonaise de pathologie colorectale. Ainsi, pour les tumeurs pédiculées (type Ip ou Isp) de la classification de Paris, une ligne passant au niveau de la tête du polype est tracée (Haggitt 1 et 2) : au-dessus de cette ligne, l'existence d'un cancer est associée à un risque de métastases ganglionnaires proche de zéro.

Âge au diagnostic	Stade T1	
	Non ajusté	Ajusté pour covariables
20–39 vs 60–69	2,39 (1,67–3,41)	1,97 (1,36–2,86)
40–49 vs 60–69	1,68 (1,32–2,13)	1,55 (1,21–1,97)
50–59 vs 60–69	1,26 (1,05–1,42)	
60–69 (référence)	1	1
70–79 vs 60–69	0,84 (0,70–1,01)	0,85 (0,71–1,03)
80+ vs 60–69	0,85 (0,66–1,08)	0,85 (0,66–1,09)
<i>p</i>	< 0,0001	< 0,0001

Envahissement en profond

On considère que les cancers **intramuqueux** ont un risque très faible de métastases ganglionnaires et peuvent être traités endoscopiquement (par EMR ou ESD). Même lorsqu'il s'agit de cancers T1 peu différenciés, le risque de métastases ganglionnaires est très faible [4].

Pour les cancers T1 **sous-muqueux** (sm), des critères qualitatifs et quantitatifs (profondeur et largeur de l'envahissement dans la sous-muqueuse) obtenus sur la pièce de résection endoscopique permettent d'apprécier le risque d'atteinte ganglionnaire et d'orienter la décision thérapeutique (traitement endoscopique suffisant ou chirurgie complémentaire carcinologique). L'envahissement dans la sous-muqueuse a été mesuré par plusieurs techniques au fil du temps (Tableau 2). La classification de Haggitt est ancienne et a été surtout développée pour les polypes pédiculés (Fig. 1) [5]. La classification de Kikuchi (Fig. 2) est souvent utilisée pour distinguer les cancers superficiels avec atteinte de la sous-muqueuse superficielle (T1sm1) des cancers superficiels avec atteinte de la partie profonde de la sous-muqueuse (T1sm2/sm3) qui doivent conduire à un traitement chirurgical complémentaire [6]. La critique de cette classification est qu'elle a été obtenue sur des pièces de résection chirurgicale : or, dans ces conditions, la sous-muqueuse n'était pas distendue par le liquide utilisé en endoscopie pour soulever la lésion, ce qui n'est pas le cas lors du traitement endoscopique. Le seuil habituellement retenu définissant le statut sm1 est de 1 000 µm sous la musculaire muqueuse [3,7]. Le risque d'envahissement ganglionnaire augmente en effet sensiblement au-delà de 1 000 µm : de moins de 1 % pour les adénocarcinomes sm1, il passe à 6 % pour les sm2, et jusqu'à 14 % pour les sm3. Si ces chiffres paraissent largement inférieurs aux risques d'envahissement ganglionnaire observés dans les lésions néoplasiques de l'œsophage ou de l'estomac, la morbidité faible de la chirurgie carcinologique du côlon la fait proposer comme complément à la résection endoscopique dès le stade sm2 ou sm3. Ces critères quantitatifs doivent aussi être complétés avec des critères qualitatifs, car certains travaux suggèrent que ces derniers seraient les plus importants [7–9]. Il faut à ce propos remarquer que le nombre de coupes histologiques par spécimen est souvent plus important dans les résections endoscopiques (tous les 2 mm plus les berges) que sur les pièces chirurgicales, ce qui pourrait expliquer les différences que l'on peut constater dans la fréquence des critères qualitatifs entre série chirurgicale et série endoscopique.

La méthode décrite par Ueno et al. est plus adaptée aux résections endoscopiques des polypes et des tumeurs comportant un cancer (Fig. 3) [9]. Une autre méthode décrite plus récemment prend en compte la disparition ou pas de la musculaire muqueuse (Fig. 4). Elle peut néanmoins

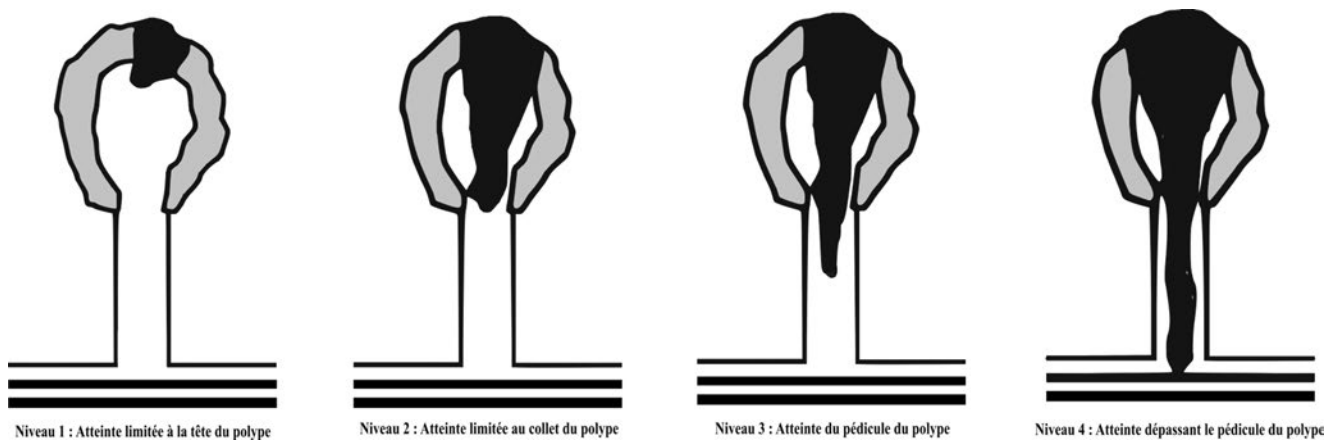


Fig. 1 Classification de Haggitt pour les polypes pédiculés (adapté de Haggitt et al. [5])

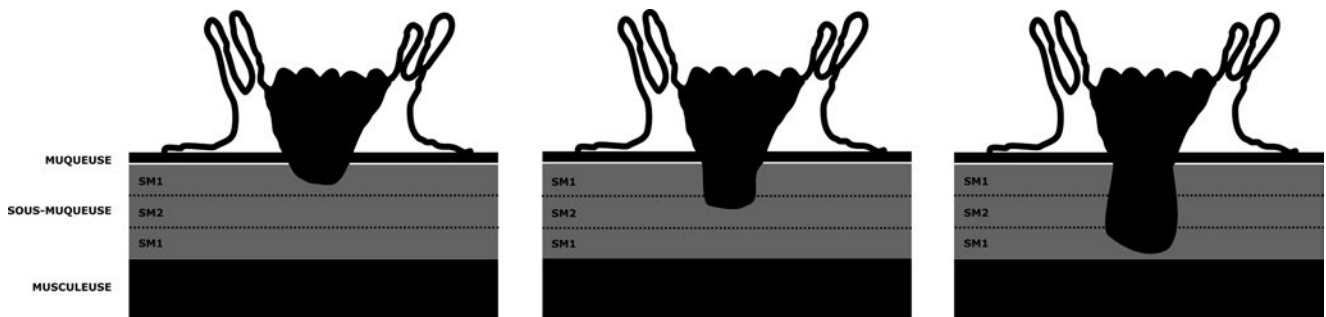


Fig. 2 Classification de Kikuchi. Classification des cancers superficiels du côlon et du rectum (T1) en fonction de la profondeur du front d'invasion

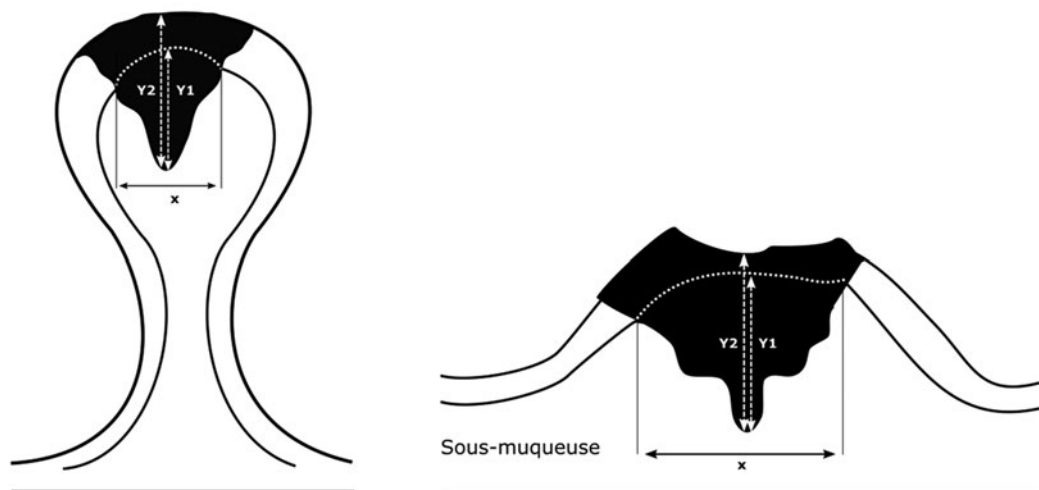


Fig. 3 Classification des cancers superficiels selon Ueno : mesure de l'envahissement en profondeur et en largeur selon l'aspect macroscopique du polype (pédiculé ou sessile) [adapté de Ueno et al. [9]]

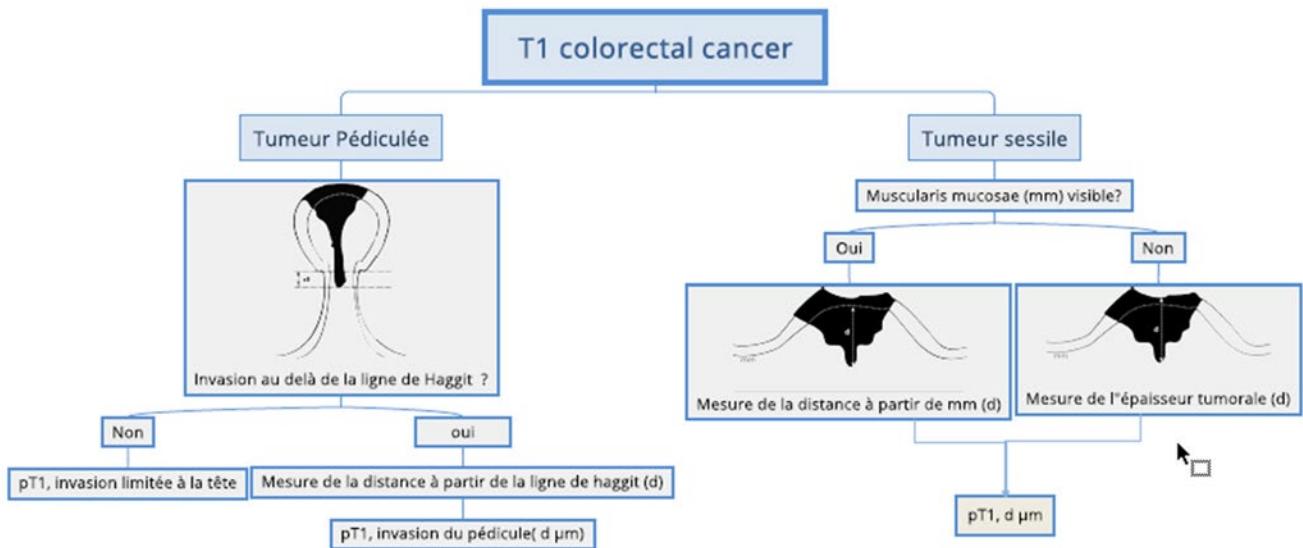


Fig. 4 Méthode de calcul de l'envahissement de la sous-muqueuse en fonction de l'aspect pédiculé ou plan des polypes colorectaux (adapté de Kawachi et al. [7]).

introduire des variations inhérentes au choix de la technique utilisée avec des conséquences importantes sur le pourcentage de patients devant bénéficier d'un geste chirurgical (Fig. 5) [10].

Critères qualitatifs

Les critères qualitatifs sont très importants dans l'évaluation du risque de métastases ganglionnaires [9]. Ils sont recherchés sur la pièce de résection endoscopique, d'où la nécessité de fournir un fragment bien orienté, fixé sur un

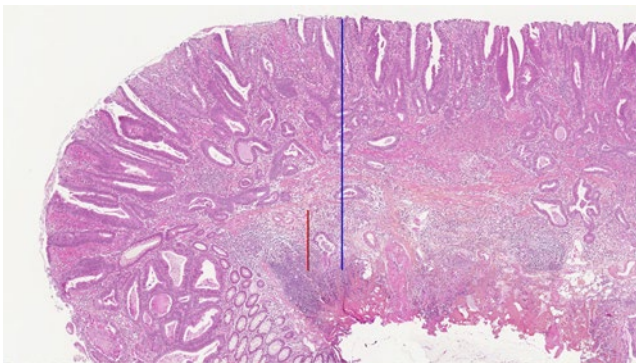


Fig. 5 Variation possible de l'envahissement de la sous-muqueuse en fonction du niveau de la *muscularis mucosae* retenu : partie profonde (trait rouge) ou partie supérieure de l'épithélium (trait bleu)

support et idéalement en un seul fragment (intérêt de la dissection endoscopique par rapport à une mucosectomie en plusieurs fragments). Les critères pris en considération qui doivent figurer dans le compte rendu d'anatomopathologie sont : la différenciation de la tumeur, l'existence d'emboles vasculaires ou lymphatiques et l'existence d'un « bourgeonnement (*budding*) tumoral ». Une deuxième lecture anatomopathologique est souvent nécessaire. Le poids respectif de ces critères qualitatifs dans l'établissement du risque ganglionnaire doit être connu, et deux récentes méta-analyses [8,11] ont confirmé leur importance pour prédire le risque de métastases ganglionnaires.

Emboles

Les emboles vasculaires ou lymphatiques sont associés à un risque important de métastases ganglionnaires (RR \times 4,8). Les emboles lymphatiques pourraient être associés à un risque plus important de métastases ganglionnaires que les emboles vasculaires dans la méta-analyse de Beaton et al. (RR \times 7,66 vs 4). Les emboles vasculaires pourraient eux être plus souvent associés à la survenue de métastases à distance.

Différenciation

La différenciation de la tumeur est un paramètre important à évaluer. Ainsi, un cancer mal différencié (mucineux, colloïde ou à cellules indépendantes) est associé à un risque plus important de métastases ganglionnaires (RR \times 5,6)

dans la méta-analyse de Beaton et al. par comparaison avec une tumeur bien ou moyennement différenciée [11].

Budding

Le *budding* ou bourgeonnement tumoral sur le front d'invasion de la tumeur est un autre paramètre associé à un risque accru de métastases ganglionnaires (RR \times 7,74). Dans certaines études [9], le *budding* est quantifié, et seuls les patients avec un *budding* supérieur ou égal à 2 sont pris en considération (Fig. 6). Dans une méta-analyse plus récente ne prenant en compte que les études ayant utilisé une immunohistochimie, la différenciation tumorale, le *budding* et l'existence d'embolies lymphatiques étaient associés avec un risque accru de métastases ganglionnaires [8]. En revanche, la densité des embolies lymphatiques dans la pièce de résection et l'existence d'embolies vasculaires n'étaient pas associées à un risque accru de métastases ganglionnaires.

Marges de résection

Il faut distinguer les marges de sécurité latérales et les marges de sécurité en profondeur (ou verticales). Les définitions concernant les marges sont extrêmement variables d'une étude à l'autre. Selon Ueno et al. [9], une marge latérale de sécurité par rapport à la tranche de coagulation inférieure à 1 mm est associée à un risque de résidu tumoral sur la pièce de colectomie de 13 % (4 patients sur 31). Il existe peu de données sur les marges en profondeur. Le risque d'adénocarcinome résiduel ne se verrait que lorsque la marge profonde est envahie [12]. Ainsi, l'existence d'une marge de 0,1 à 1 mm en profondeur est associée à un risque nul de résidu tumoral et est donc considérée comme suffisante.

Efficacité du traitement endoscopique selon l'utilisation des critères histologiques

Jusqu'à récemment, peu d'études ont rapporté l'efficacité des critères qualitatifs et quantitatifs dans l'algorithme

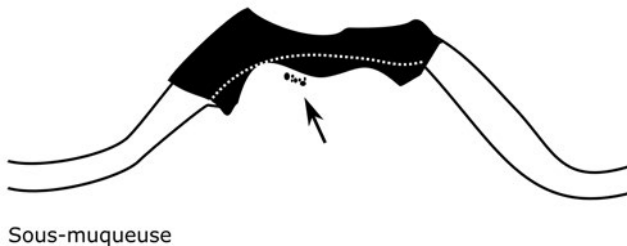


Fig. 6 Méthode de quantification du *budding* sur le front d'invasion du cancer. Seuls les groupes de cellules inférieurs à 5 sont comptés sur un champ à objectif 20 (flèche) [adapté de Kawachi et al. [7]]

décisionnel conduisant au traitement chirurgical complémentaire ou non.

En 2013, une étude rétrospective japonaise a justement rapporté le risque de récurrence des patients ayant eu un traitement endoscopique pour un adénocarcinome colorectal superficiel, en fonction du respect des critères histologiques [13]. Sept cent cinquante-huit patients ayant eu un traitement endoscopique ou chirurgical pour un adénocarcinome colorectal superficiel avec une invasion sous-muqueuse étaient inclus. De manière intéressante, dans le groupe à bas risque (résection complète, invasion sous-muqueuse $<$ 0,1 mm, absence d'embolies, bonne différenciation), le taux de récurrence à cinq ans était de 1/104, en sachant qu'une relecture anatomopathologique complémentaire de l'unique récurrence trouvait finalement des embolies lymphatiques sur la pièce tumorale ; le taux consolidé de récurrence dans cette étude pour le groupe à bas risque était donc de 0 %. Dans le groupe à haut risque n'ayant eu qu'une résection endoscopique (haut risque défini par la présence d'au moins un des critères cités plus haut), le taux de récurrence à cinq ans était de 6,6 % (5 récurrences locales et 2 récurrences métastatiques sur 107 patients), validant l'intérêt de ces critères dont le poids respectif reste cependant discutable.

Conclusion

En dépit de toutes ces démonstrations, il existe plusieurs défaillances dans la littérature. Premièrement, l'étude critique de ces méta-analyses montre qu'il existe peu d'études prospectives et que la grande majorité de ces études proviennent du Japon ou de Corée. Deuxièmement, nombre d'études ne prennent pas en compte les mêmes critères histologiques, et il existe un manque de standardisation de l'examen anatomopathologique : ainsi, l'utilisation ou non d'immunohistochimie pour détecter les embolies lymphatiques est inconstante, et le *budding* a une définition variable selon les études, voire n'est pas quantifié. Enfin, certaines études rapportent des résultats issus de l'analyse de pièces de résection chirurgicale, et peu d'études combinent les critères qualitatifs et quantitatifs pour le risque d'envahissement ganglionnaire.

En l'état actuel des connaissances, et malgré le manque de données provenant de séries occidentales, nous suggérons de suivre les recommandations japonaises [14], c'est-à-dire de réaliser un traitement chirurgical complémentaire après EMR ou ESD en cas de marge verticale envahie et/ou de tumeur mal différenciée, et/ou d'embolies vasculaires ou lymphatiques, et/ou de *budding* (deux ou trois), et/ou d'un envahissement en profondeur du front du cancer dans la sous-muqueuse de plus de 1 000 μ m.

Références

1. Meyer JE, Cohen SJ, Ruth KJ, et al. Young age increases risk of lymph node positivity in early-stage rectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2016;108
2. Kubisch CH, Crispin A, Mansmann U, et al. Screening for colorectal cancer is associated with lower disease stage: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1612–8e3
3. Okabe S, Shia J, Nash G, et al. Lymph node metastasis in T1 adenocarcinoma of the colon and rectum. *J Gastrointest Surg* 2004;8:1032–9; discussion 9–40
4. Lewin MR, Fenton H, Burkart AL, et al. Poorly differentiated colorectal carcinoma with invasion restricted to lamina propria (intramucosal carcinoma): a follow-up study of 15 cases. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1882–6
5. Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, et al. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 1985;89:328–36
6. Kikuchi R, Takano M, Takagi K, et al. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. *Dis Colon Rectum* 1995;38:1286–95
7. Kawachi H, Eishi Y, Ueno H, et al. A three-tier classification system based on the depth of submucosal invasion and budding/sprouting can improve the treatment strategy for T1 colorectal cancer: a retrospective multicenter study. *Mod Pathol* 2015;28:872–9
8. Wada H, Shiozawa M, Katayama K, et al. Systematic review and meta-analysis of histopathological predictive factors for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer. *J Gastroenterol* 2015;50:727–34
9. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, et al. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:385–94
10. Kouyama Y, Kudo SE, Miyachi H, et al. Practical problems of measuring depth of submucosal invasion in T1 colorectal carcinomas. *Int J Colorectal Dis* 2016;31:137–46
11. Beaton C, Twine CP, Williams GL, et al. Systematic review and meta-analysis of histopathological factors influencing the risk of lymph node metastasis in early colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2013;15:788–97
12. Brown IS, Bettington ML, Bettington A, et al. Adverse histological features in malignant colorectal polyps: a contemporary series of 239 cases. *J Clin Pathol* 2016;69:292–9
13. Ikematsu H, Yoda Y, Matsuda T, et al. Long-term outcomes after resection for submucosal invasive colorectal cancers. *Gastroenterology* 2013;144:551–9
14. Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) Guidelines 2014 for treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2015;20:207–39