

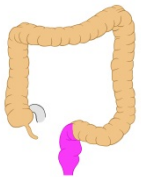
**M2.6. 2012**

# **Cancer du colon et du rectum**

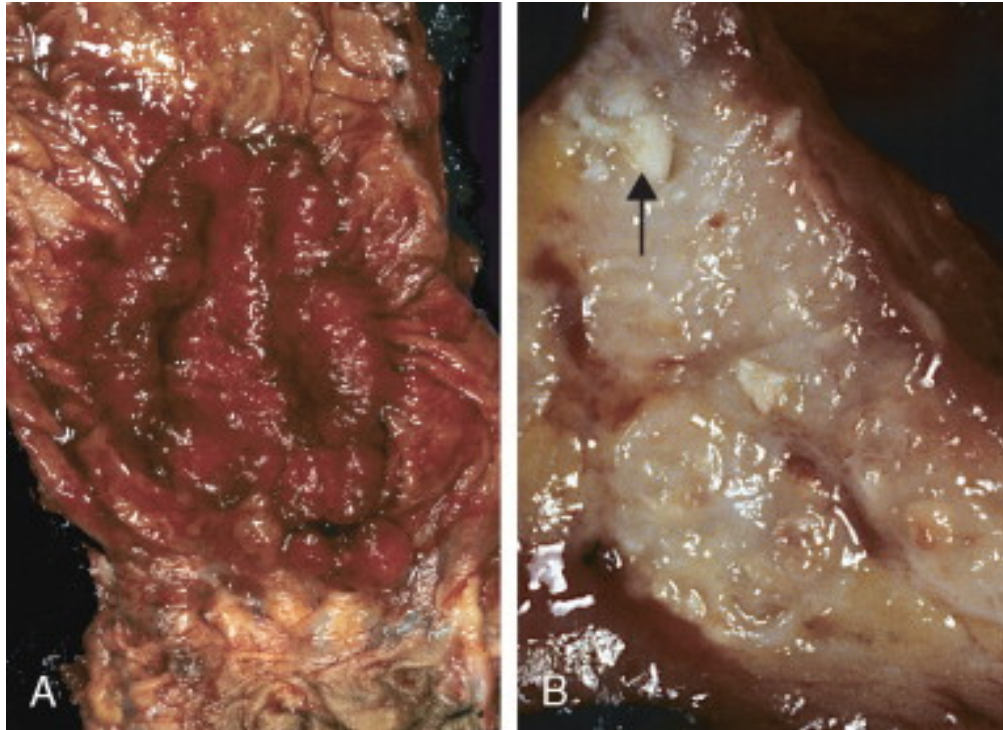
**Coordination : Pr Hahnloser**

# Pathologie

Dr. Maryse Fiche



# Cancers colo-rectaux



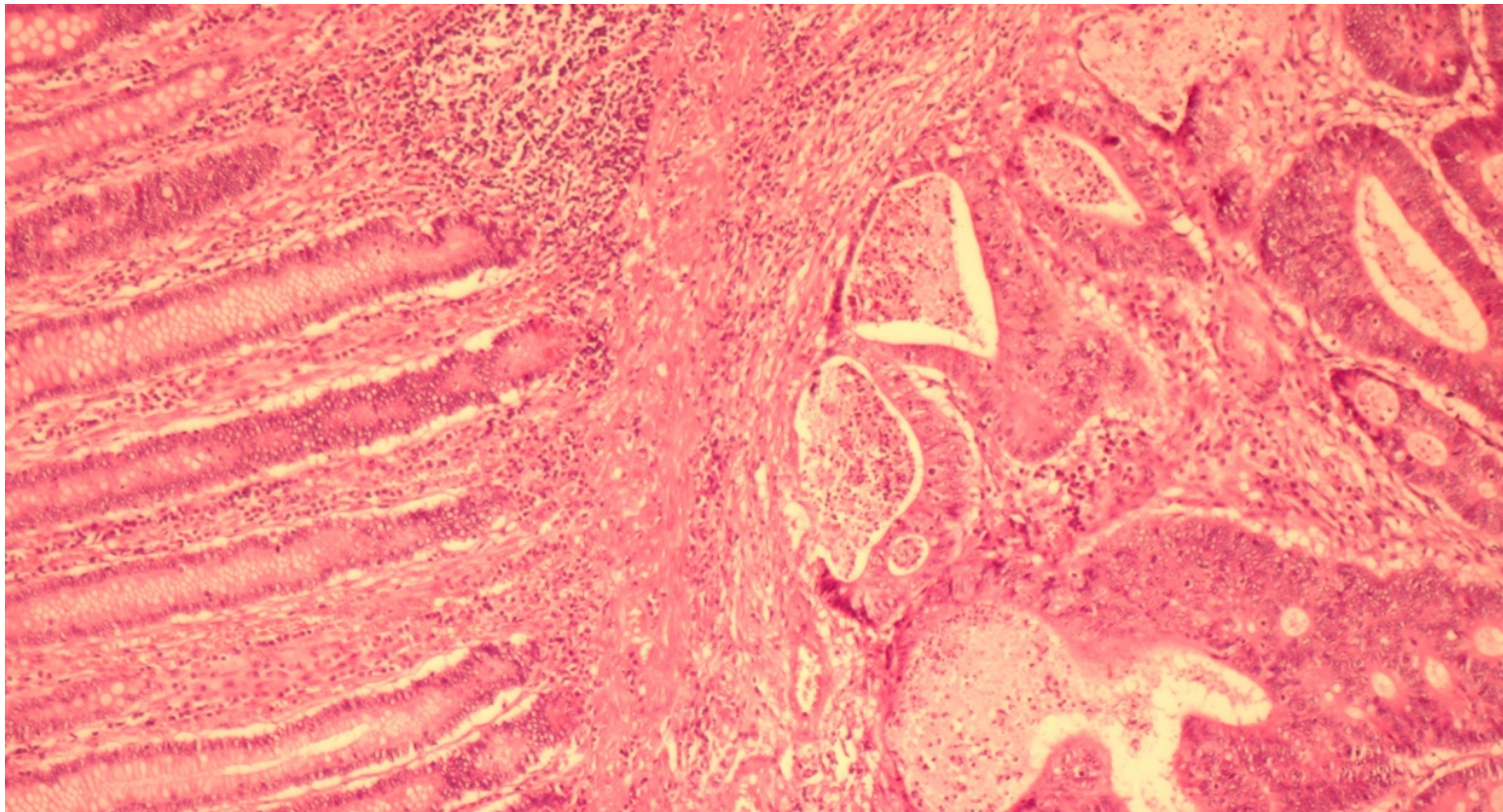
Images et figures :  
**Robbins**  
8è Edition

*Objectifs d'apprentissage : SCLO CSU 148 152  
C IM 276 277*

*Référence (support d'apprentissage): Robbins chapitre 17 pp 820-828 8è ed.*

*Site web IPA [www.unil.ch/ipa/boite virtuelle](http://www.unil.ch/ipa/boite_virtuelle) coupes D7 D8*

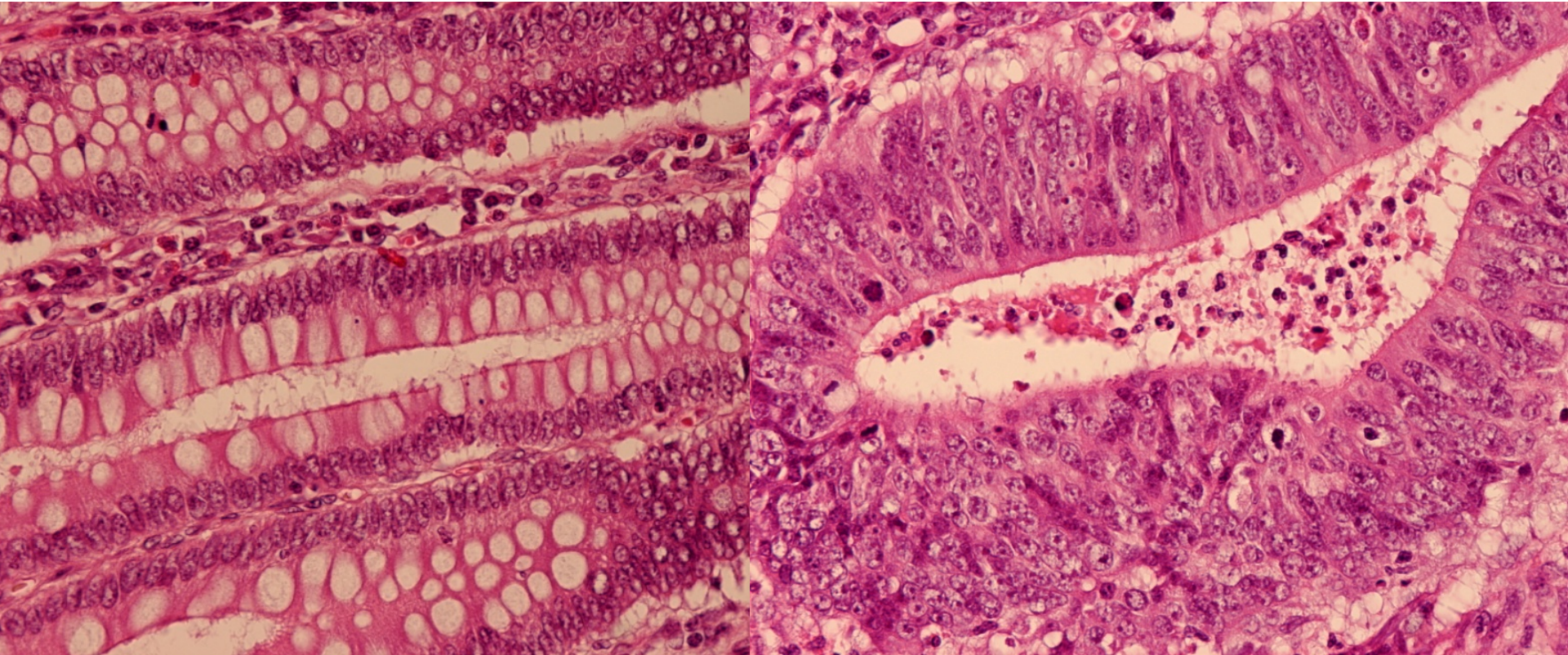
## Types histologiques : adénocarcinomes



Muqueuse colo-rectale normale

Adénocarcinome de type intestinal





noyaux alignés au pôle basal  
(**polarisation** de la cellule normale);  
vacuole de **mucus** au-dessus du noyau  
(*Goblet cells*)

**noyaux** agrandis, nucléolés et pseudo-  
stratifiés; perte de la **polarisation de la**  
**cellule** tumorale;  
**mitoses**;  
perte de la **mucosécrétion** (basophilie)

# Cancers colo-rectaux

## Types histologiques : Adénocarcinomes

- type intestinal
- type mucineux (mucus >50%; association Sd de Lynch)
- signet ring cells\*\* (>50% SRC; association Sd de Lynch)

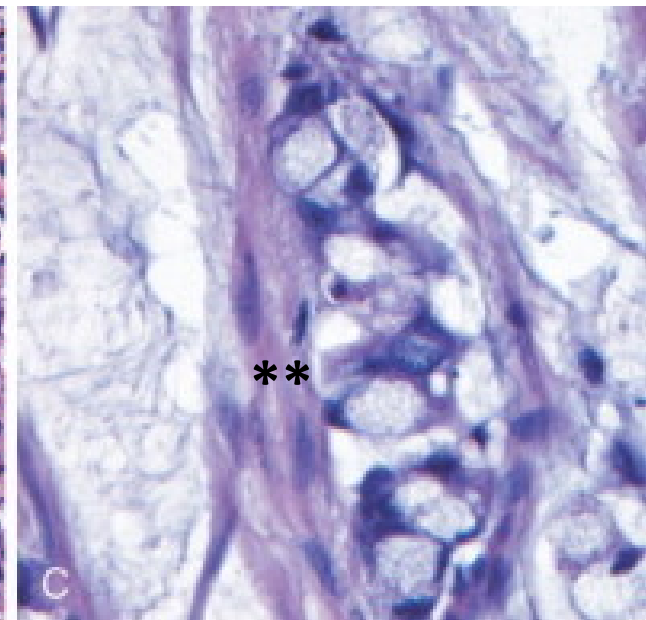
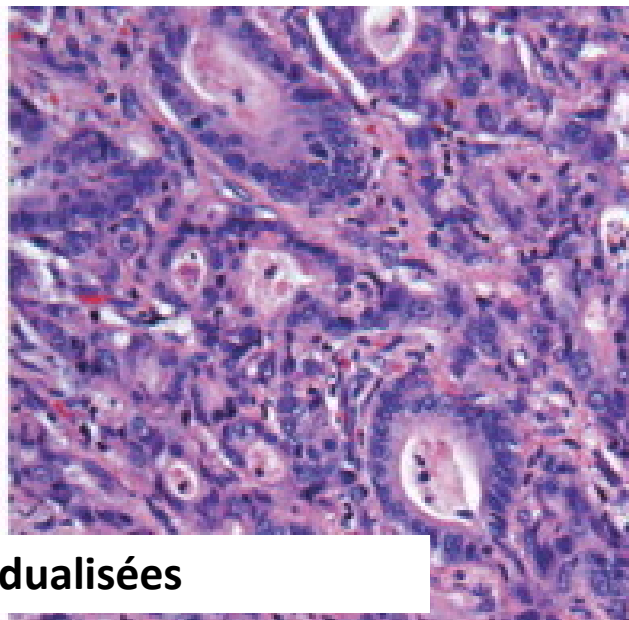
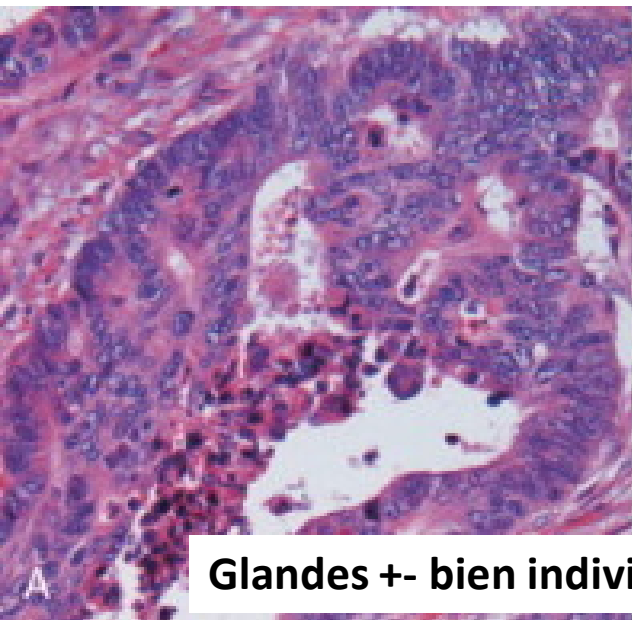
## Grade :

bien /moyennement /peu différencié

**G1**

**G2**

**G3**

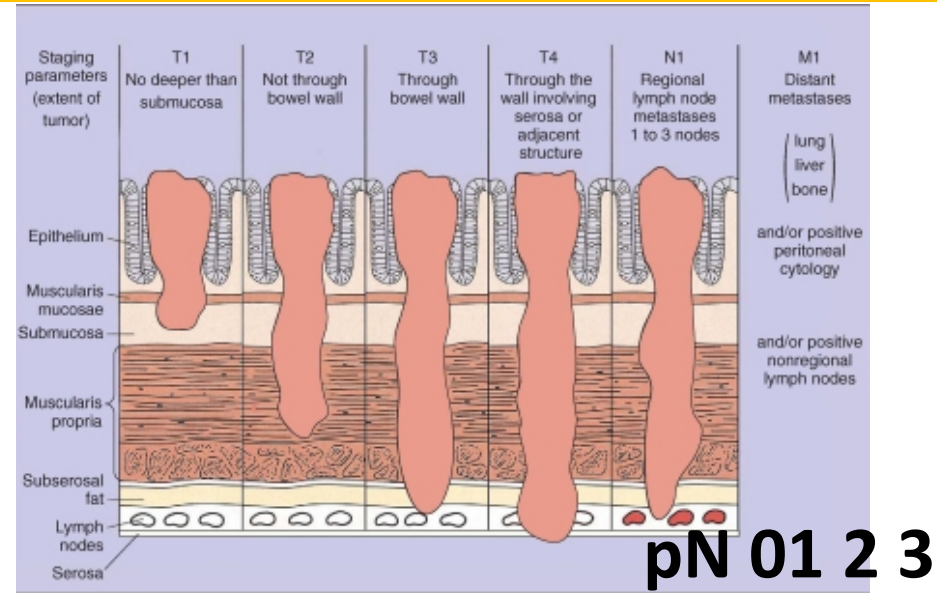


**Glandes +/- bien individualisées**



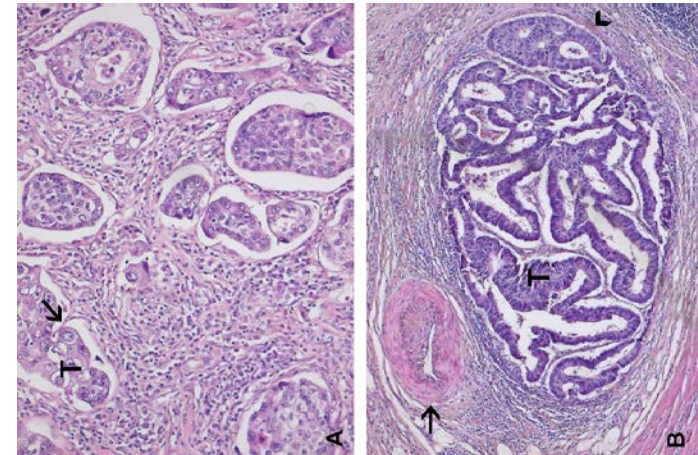
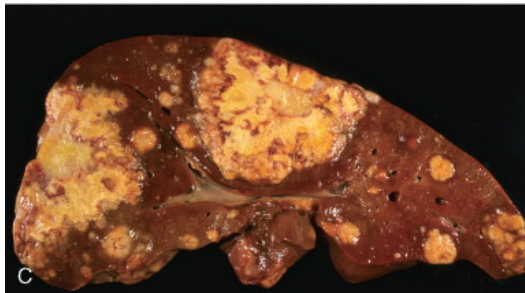
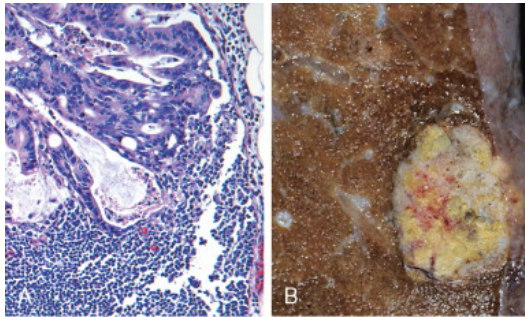
# Cancers colo-rectaux : Stade (p) TNM

- **Tis: dysplasie de Haut Grade**  
Ca intra-muqueux
- **T1: sous-muqueuse**
- **T2: muscularis propria**
- **T3: au-delà de la MP**
- **T4: organes de voisinage**



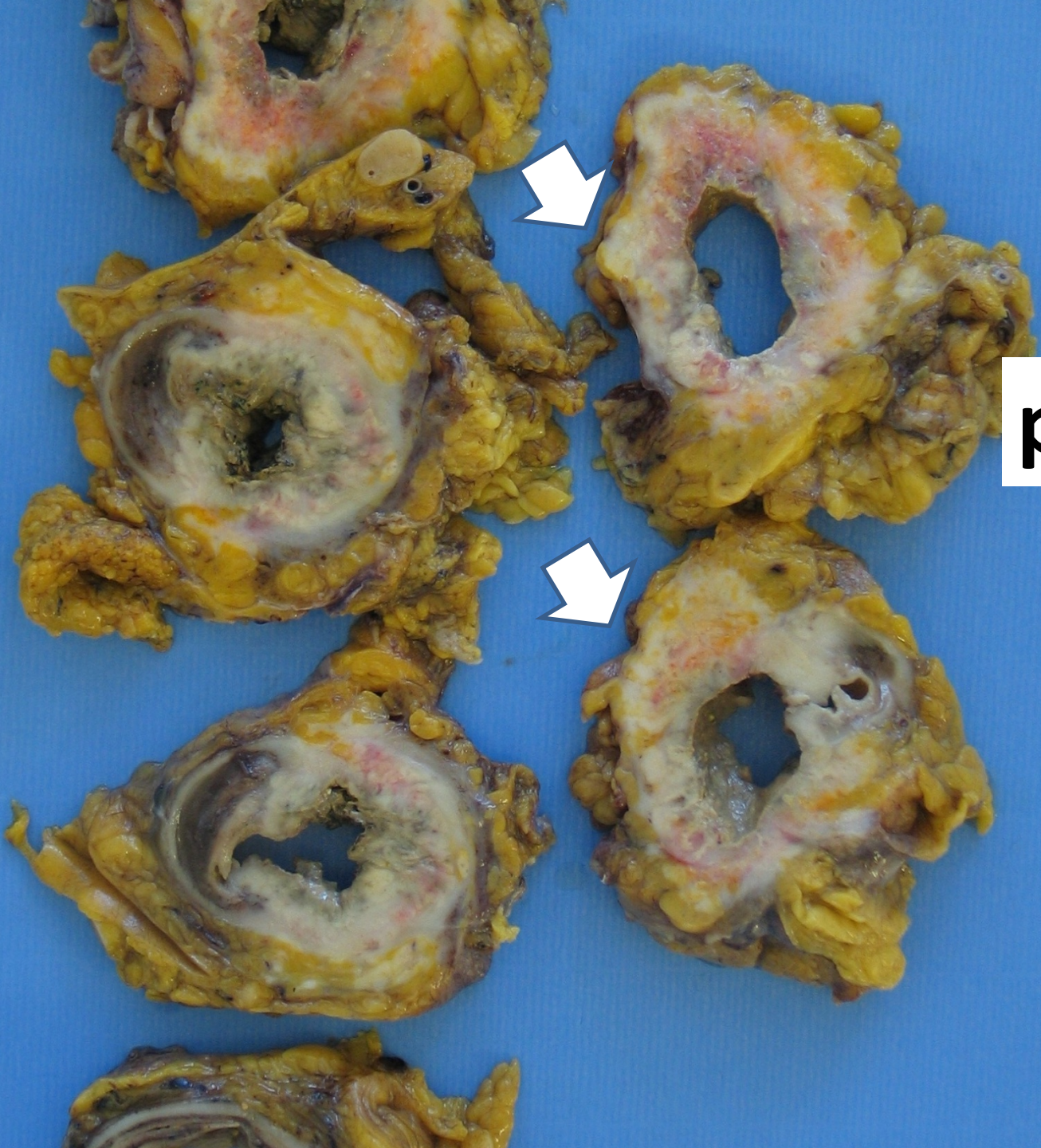
**M1**

**Foie >>**



**Invasion Lympho-Vasculaire**





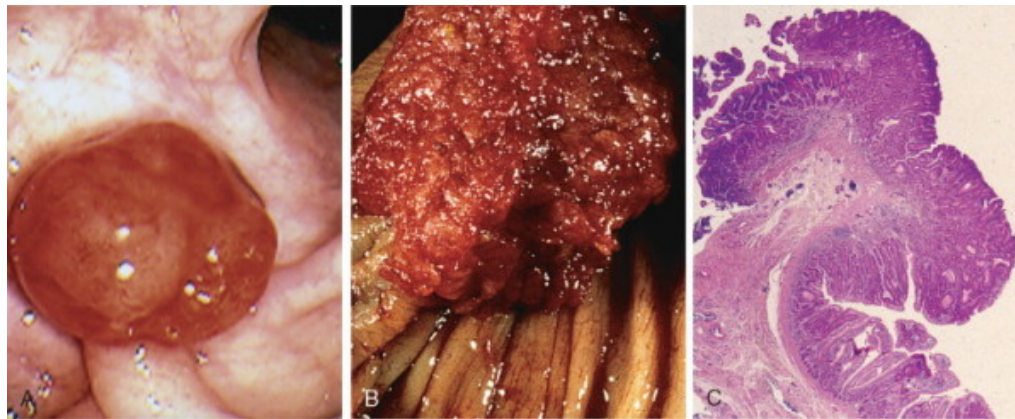
**pT4**



# Précurseurs des cancers CR



**Polype** : un terme macroscopique; pédiculés ou sessiles



# Polypes : histologie

## Adénomes

### Polypes adénomateux

## P. Non adénomateux

Inflammatoire  
De Peutz-Jeghers

Adénome tubuleux (dysplasie BG, **HG**)

Adénome **vilieux** (id)

Adénome tubulo-**vilieux** (id)

Hyperplasique

Adénome dentelé (serrated) sessile

Adénome dentelé traditionnel

Adénome mixte tubuleux et dentelé

# Polypes : histologie

**Adénomes**

**P. Non adénomateux**

**Polypes adénomateux**

**Adénome tubuleux** (dysp

**Adénome vilieux** (id)

**Adénome tubulo-vilieux** (

Important pour le risque d'évolution des polypes adénomateux vers l'AK:

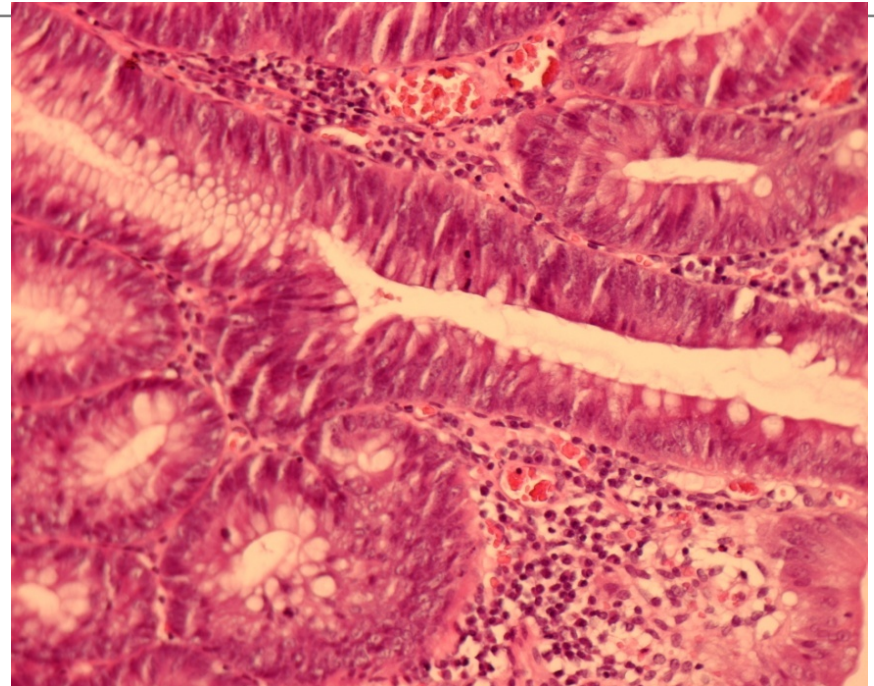
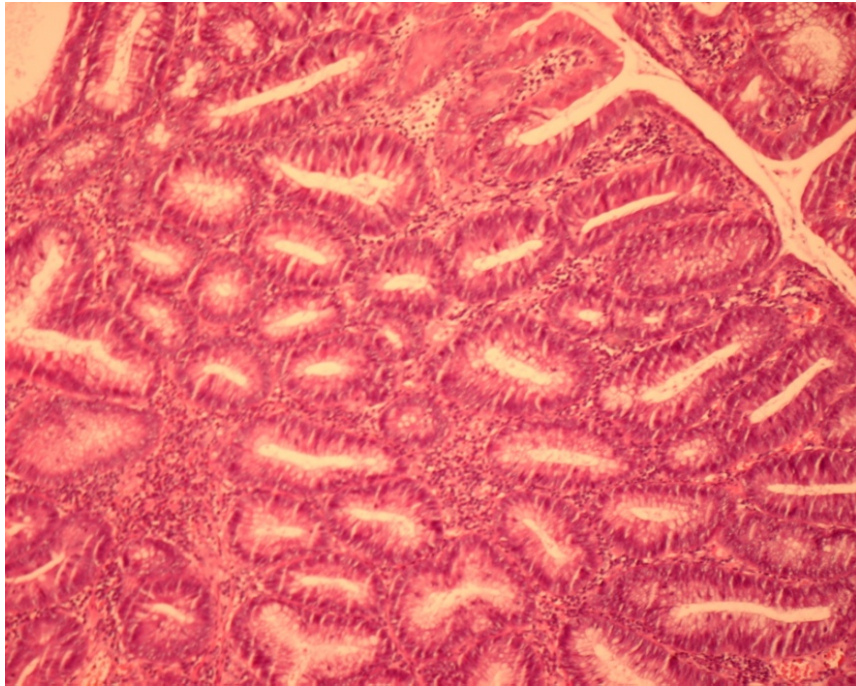
La TAILLE

La dysplasie de HAUT GRADE

Adénome dentelé (serrated) sessile

Adénome dentelé traditionnel

Adénome mixte tubuleux et dentelé



**Architecture** assez régulière

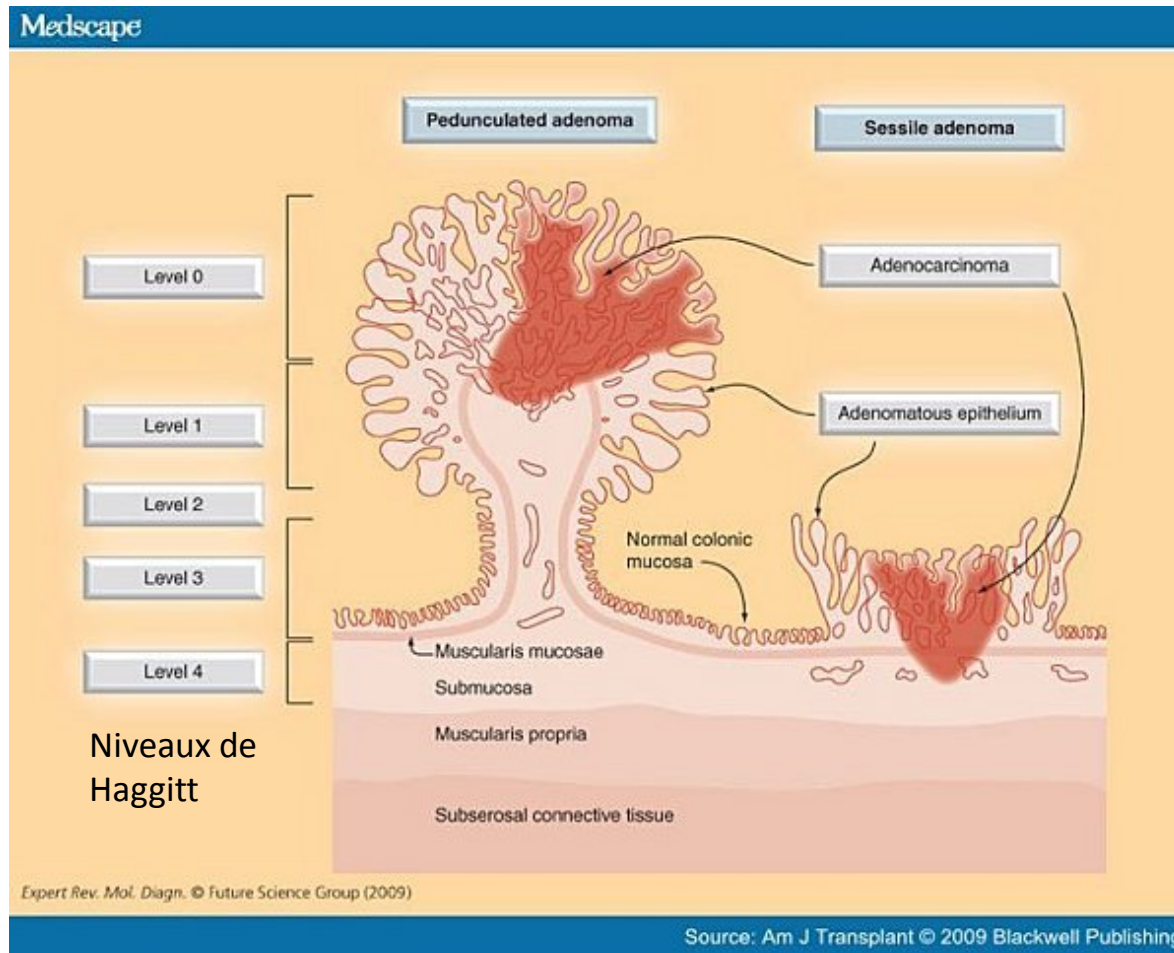
**Anomalies cyto-  
nucléaires** modérées

**Adénome tubuleux en dysplasie de bas grade**

Variabilité inter-observateurs

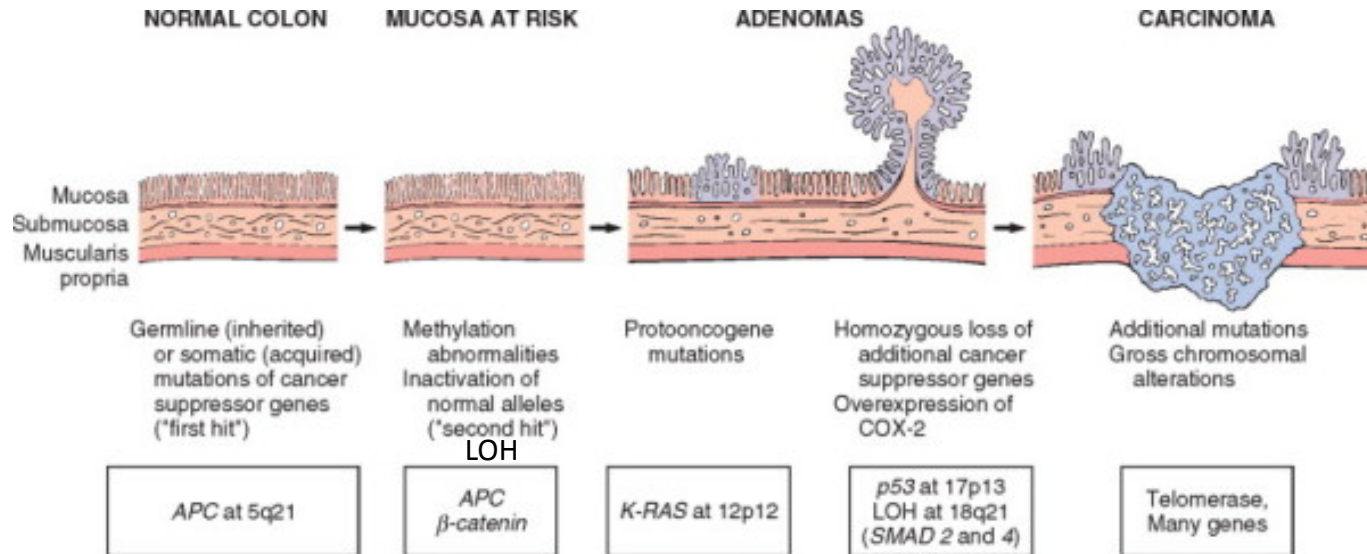


# Polypes cancérisés



# Carcinogénèse colique

## voie 1: CIN



Modèle de Fearon & Vogelstein (1990)

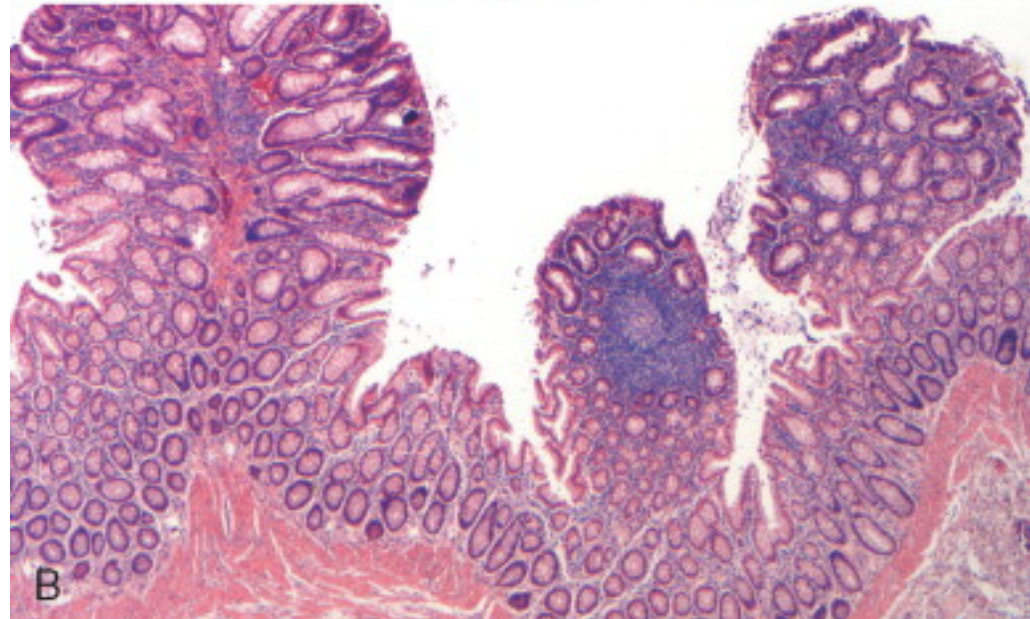
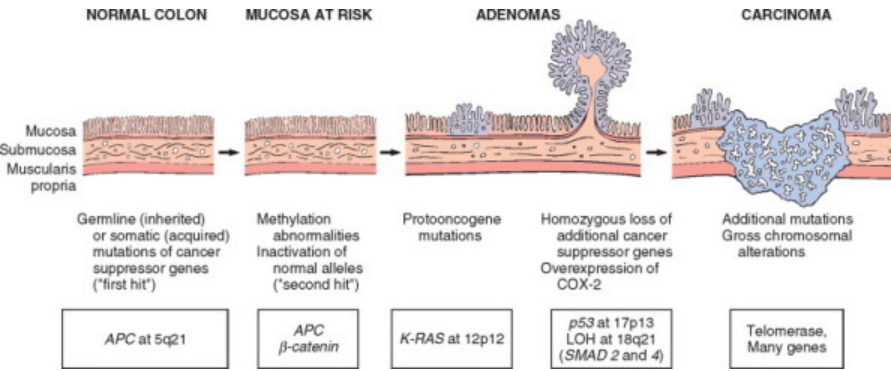
‘Multistep’ : accumulation séquentielle d’anomalies spécifiques

(mutations inactivatrices de GST: APC, P53, SMAD 2 & 4- mutations activatrices d’oncogènes: K-RAS)

Phénotype dit « **CIN** », pour **Chromosomal IN**stability **85% des CCR.**

Ref. complémentaire: Kang GH Four Molecular Subtypes of CRC and their precursor lesions Arch Pathol Lab Med. 2011; 135: 698-703

# Polypose adénomateuse familiale



Mutation **germinale** d'APC  
(5q21, gène suppresseur de tumeur,  
voie de signalisation WNT)

Autosomique dominant

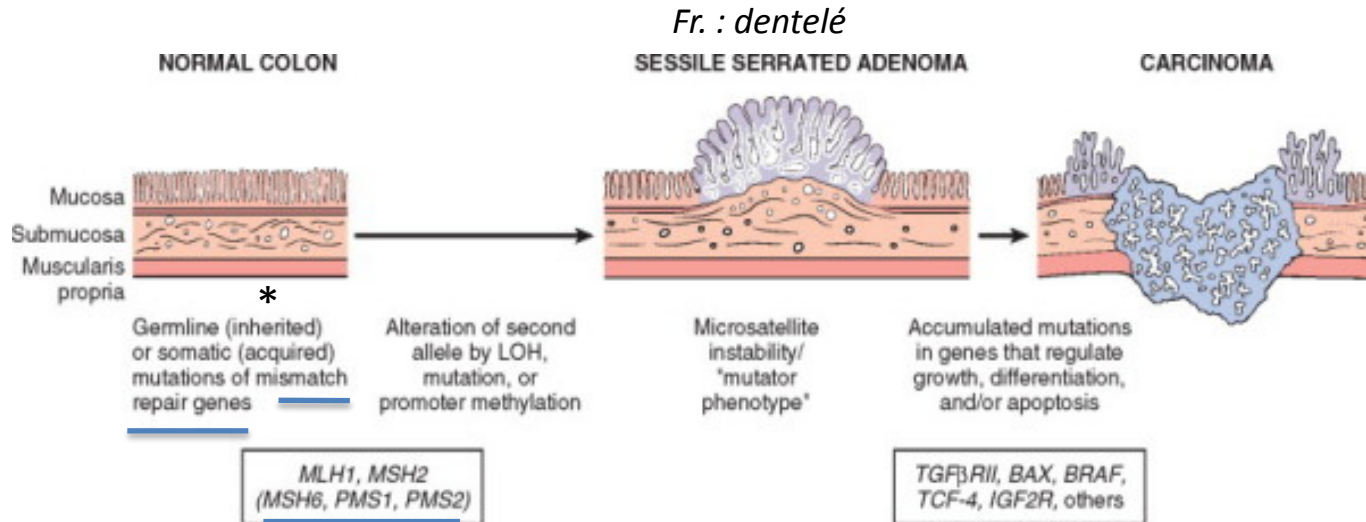
0,1 % des CCR

1% des CCR de **phénotype CIN**  
(« Chromosome Instable »)



# Carcinogénèse colique

## voie 2 : MSI



\***Syndrome de Lynch** (Syndrome Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer (HNPCC))

**Autres voies** : Méthylation (CIMP); MAP : Polypose associée à MUTHY; Polypose de Peutz-Jeghers; Polypose juvénile, ..



# Instabilité des microsatellites (MSI)

---

## Phénotype MSI: 15% env. des CCR

- **3% : Sd de Lynch** (mais : > 90% des CCR dans le contexte d'un syndrome de Lynch sont MSI-H)
- 12% : CCR **sporadiques** avec hyperméthylation du promoteur de MLH1 et souvent mutation du gène Braf  
(env. 10% des CCR sporadiques sont MSI instables)
- Plus proximaux, plus faible stade
- **stroma lymphocytaire; peu différenciés, mucosécrétion (signet ring cells)**
- Réponse différente aux traitements adjuvants (chimiothérapie)

# Instabilité des microsatellites (MSI)

---

- Recherche **dans la tumeur** (bloc de paraffine) par :
  - Immunohistochimie : perte d'expression (« extinction ») des protéines codées par les gènes MMR (MSH1, MLH2: 90%)
  - PCR: analyse de 5 microsatellites (séquences nucléotidiques)
- Résultat : CCR MicroSatellite Stable (pas d'erreur de réplication)

CCR **MicroSatellite Instable**

**MSI-High frequency**      au min. 2 MS instable

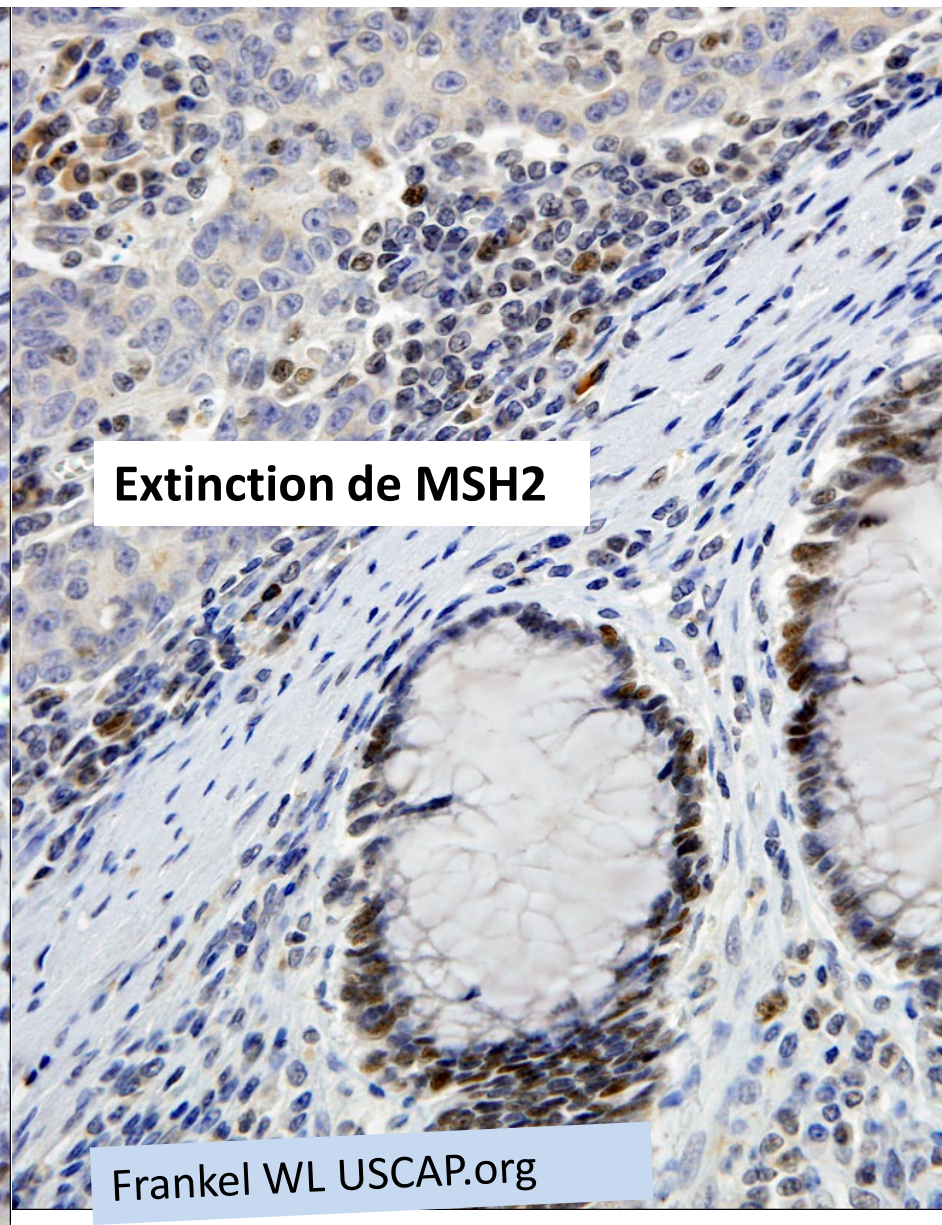
MSI-Low frequency      1 seul MS instable



# Recherche du phénotype MSI des CCR par immunohistochimie

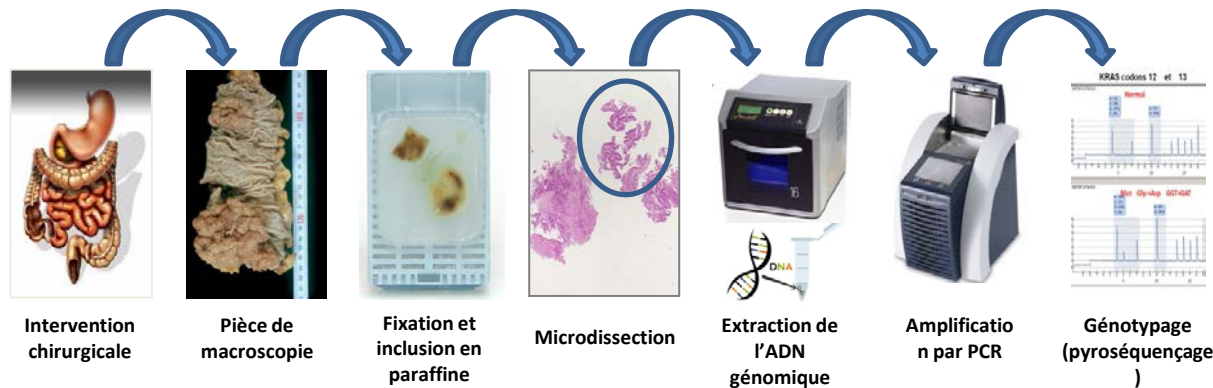


**MLH1 exprimée**



**Extinction de MSH2**





J. Benhattar

## Recherche de mutation du gène Kras

**Résultat: KRAS *wild-type* ou KRAS muté**

Kras muté : non réponse  
aux traitements ciblés  
anti-EGFR  
Facteur prédictif

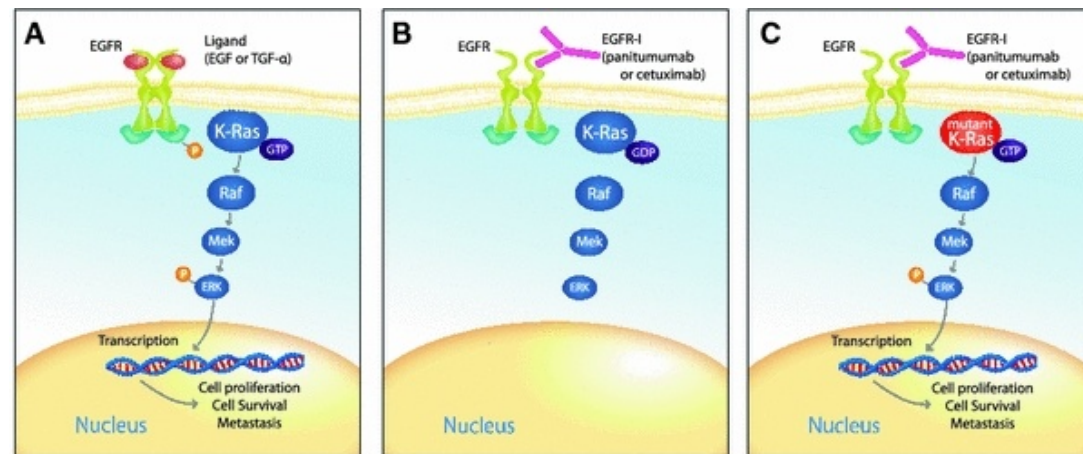
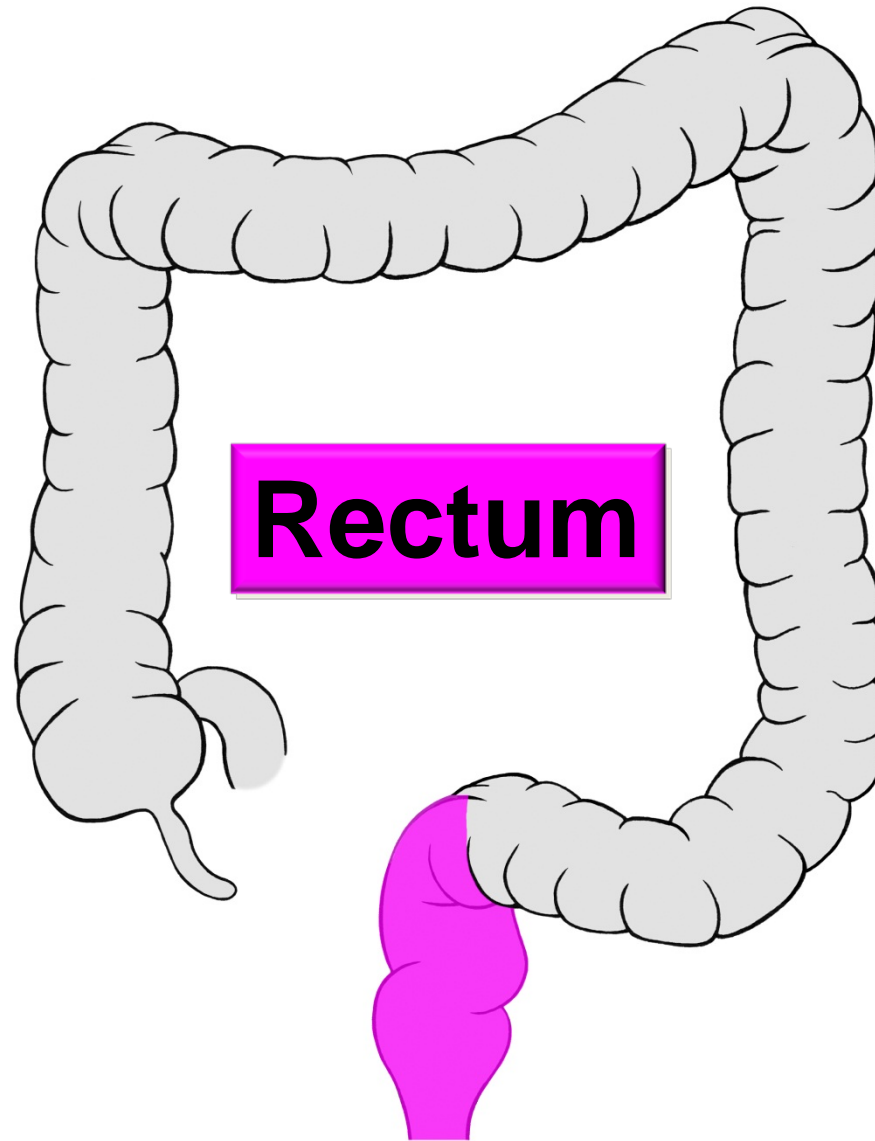


Fig. 1

**K-ras mutation governs the effects of inhibition of epidermal growth factor receptor (EGFR) on the Ras/Raf/Mek signaling pathway.** **a** The ligands epidermal growth factor (EGF) or transforming growth factor (TGF)- $\alpha$  activate EGFR signaling leading to phosphorylation of the tyrosine kinase domain. K-Ras adopts a guanosine triphosphate (GTP) bound conformation and through a series of phosphorelays activates ERK. Activation of ERK leads to transcription of genes associated with cell proliferation, survival, and metastasis. **b** Inhibition of EGFR by the EGFR-I panitumumab or cetuximab leads to K-ras becoming guanosine diphosphate (GDP) bound, which inhibits downstream signaling. **c** When K-ras is mutated, it adopts a constitutively GTP bound conformation leading to activation of the Ras/Raf/Mek pathway in the presence of inhibition of EGFR. Adapted with permission from Khambata-Ford et al.<sup>18</sup> Siddiqui et al Ann Surg Oncol 2010





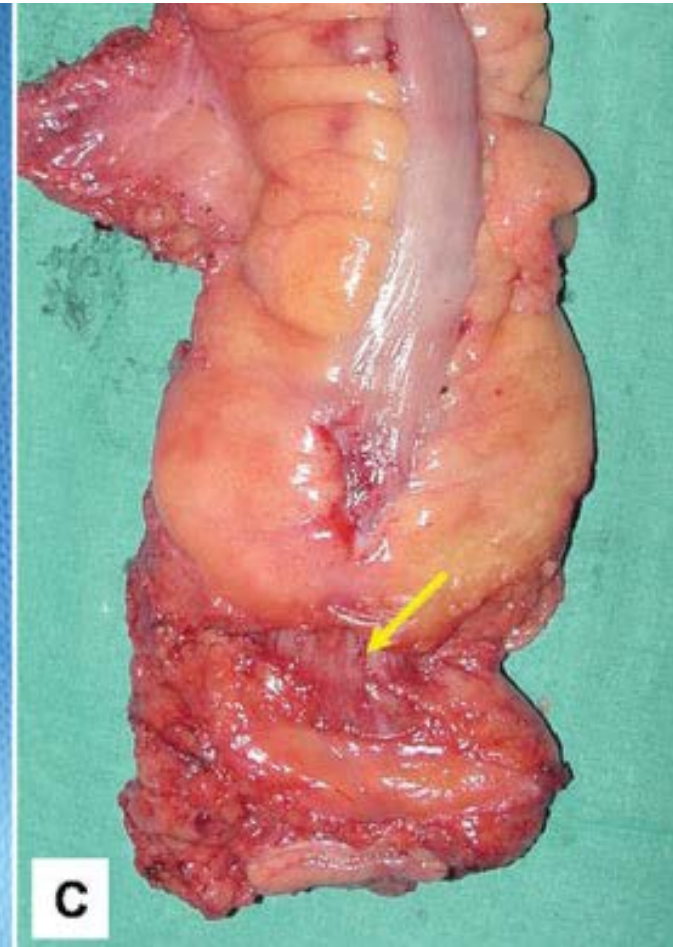
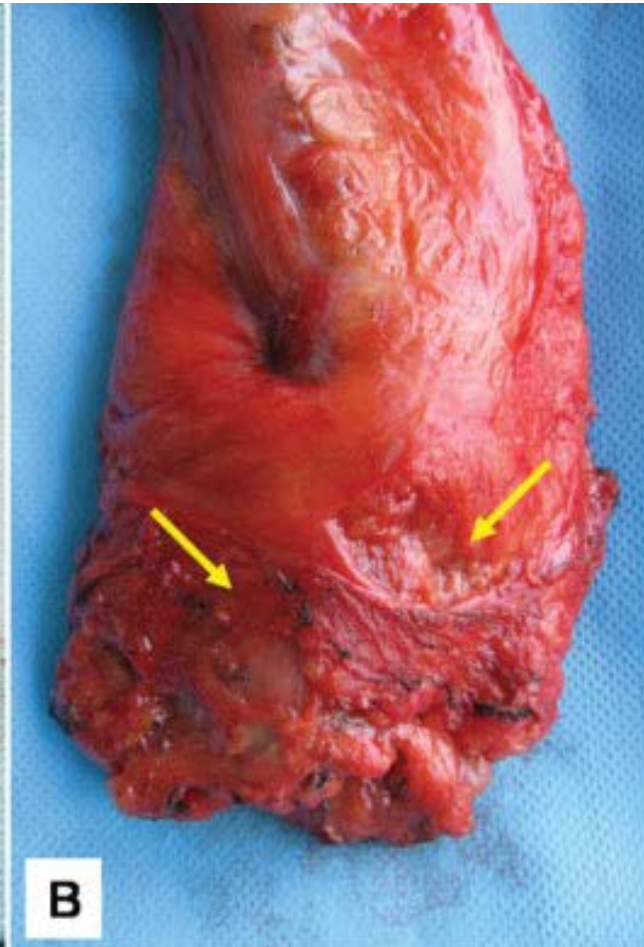
# Evaluation macro- et microscopique de la pièce d'exérèse chirurgicale d'un cancer du rectum

---

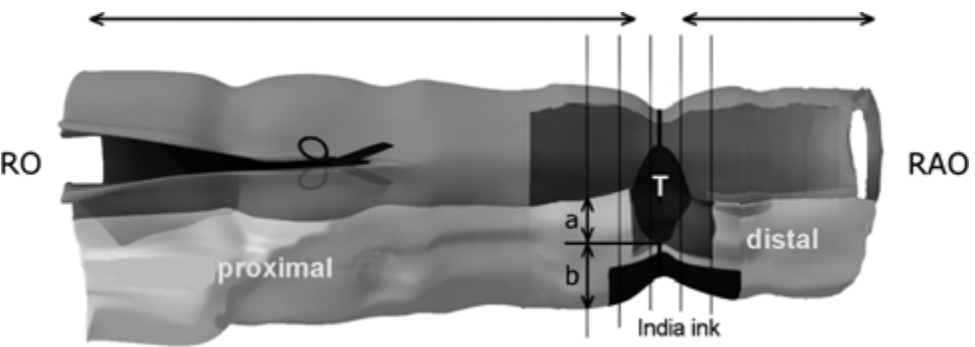
(+- après radio-chimio-thérapie néo-adjuvantes)

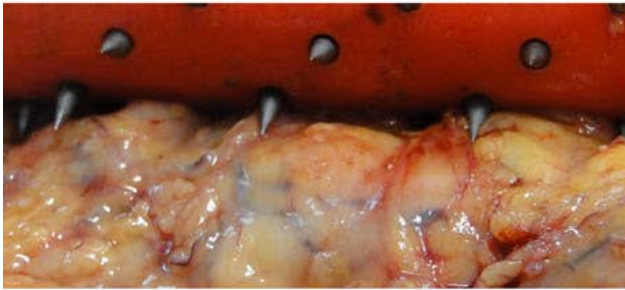
- Exérèse totale du mésorectum (Total Mesorectum Excision: **TME**)
- **Macroscopie :**
  - Extension tumorale au méso-rectum?
  - Repérer les zones les plus informatives, les échantillonner pour analyse microscopique;
  - Prélèvement des ganglions lymphatiques.
- **Microscopie :**
  - **Résidu tumoral?** Taux de régression tumorale (**TRG**)
  - Son **extension** ? **ypT** selon les tuniques : pT3 mesorectum  
**ypN** nombre de ganglions envahis/total identifiés
  - Etat des **marges de résection** chirurgicale:
    - **Marge de résection circonférentielle (CRM;** TS radiaire; clearance)
    - Marge distale : à quelle distance de la tumeur?

# Cancer du rectum: macroscopie

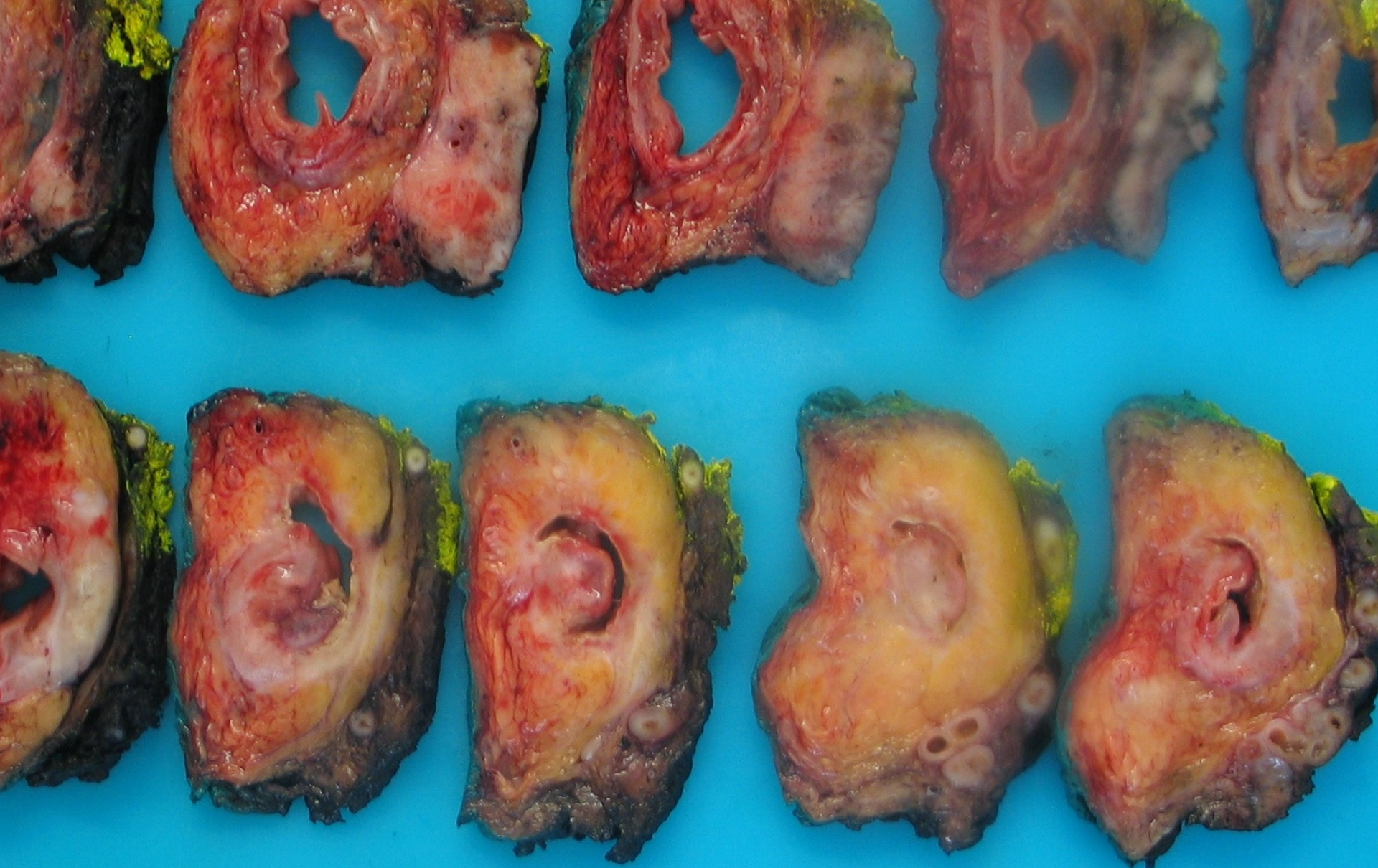










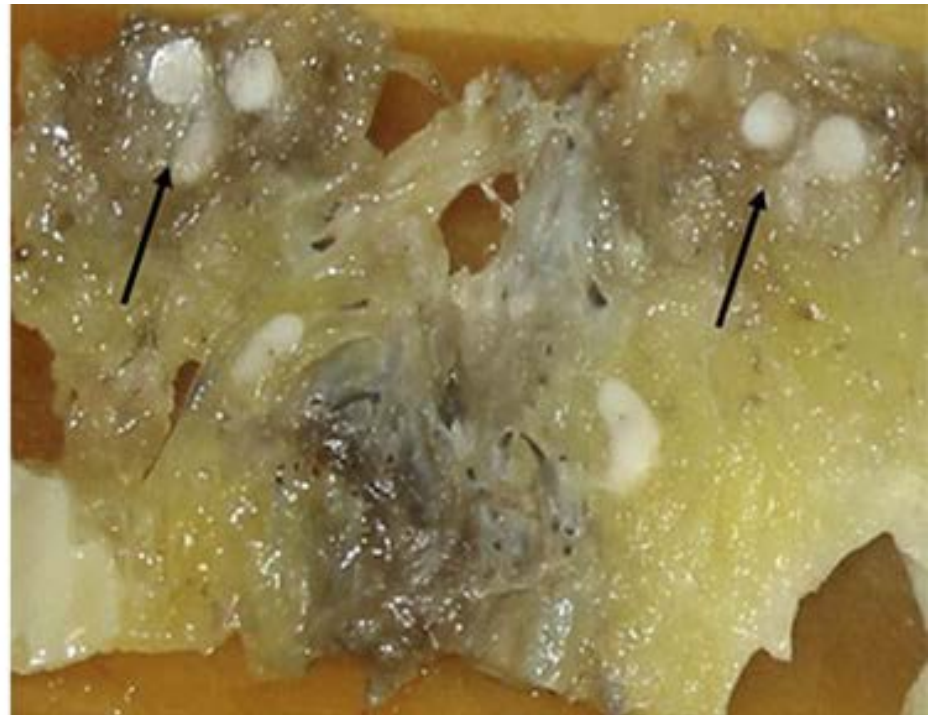
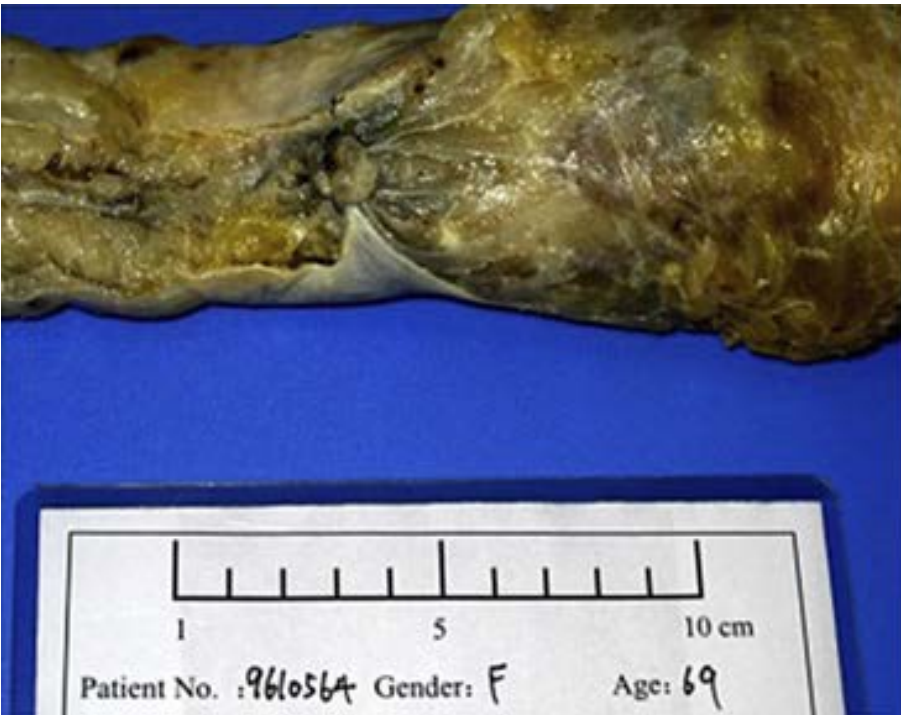


**DROITE**

ce opératoire est encreé puis coupé (ici: coupes transversales)

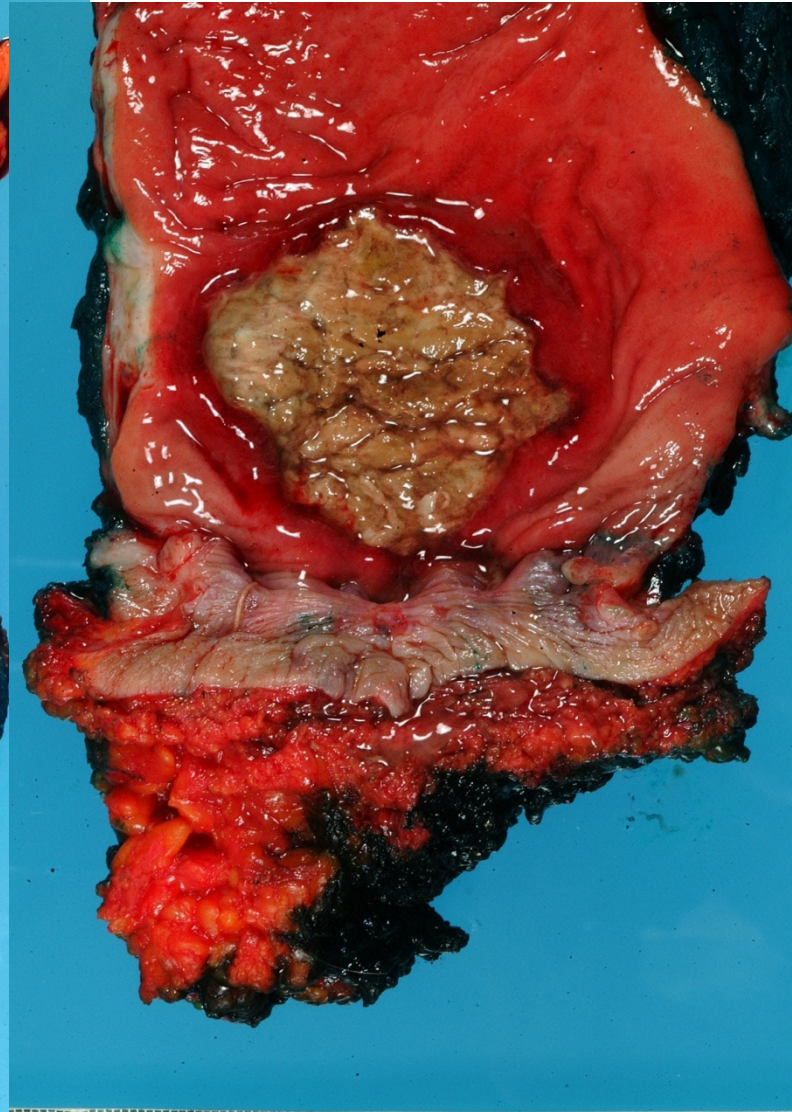
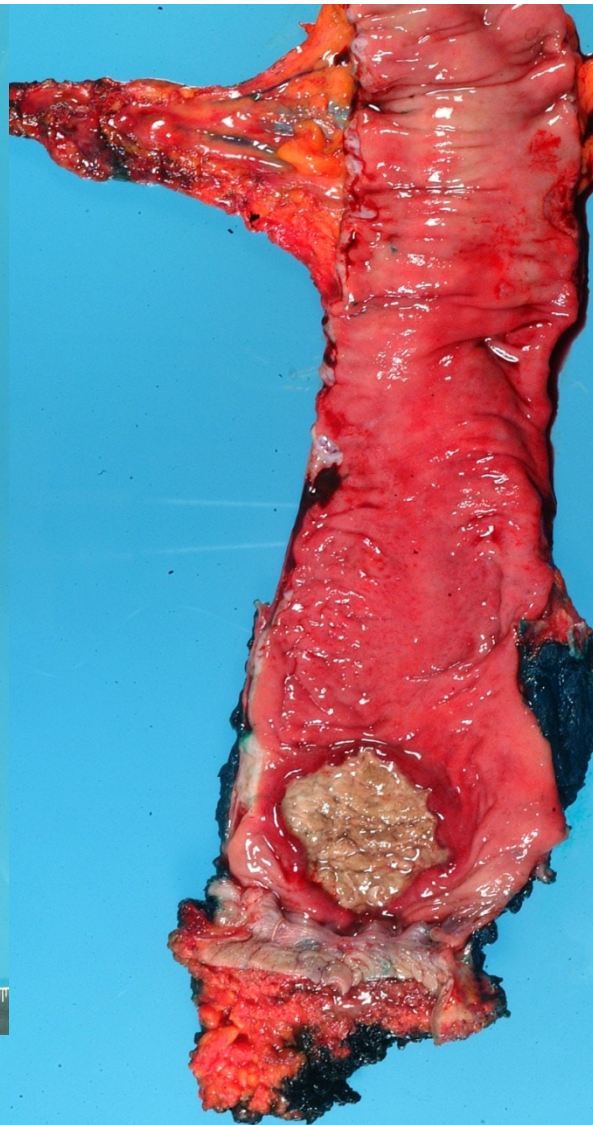
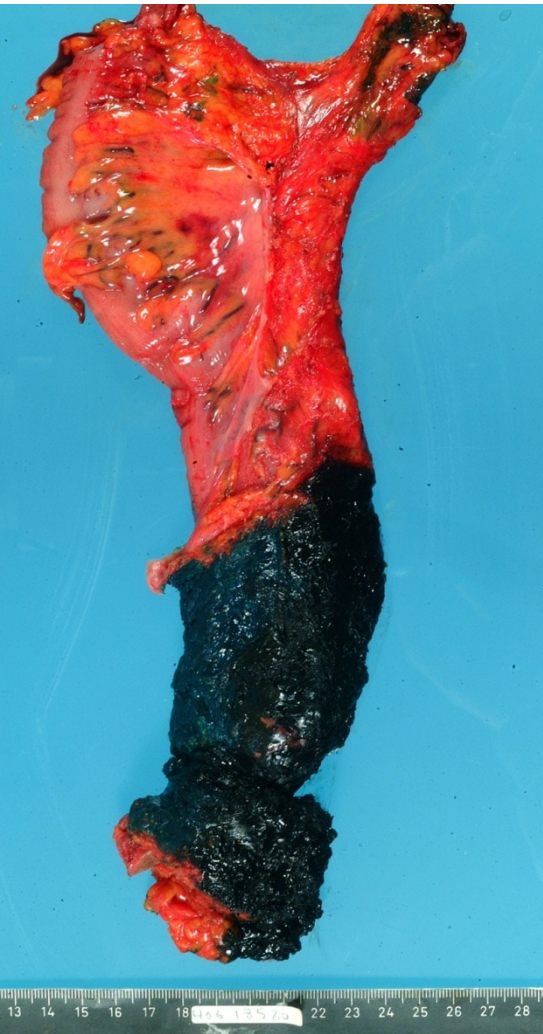


# Ganglions dans le mésorectum

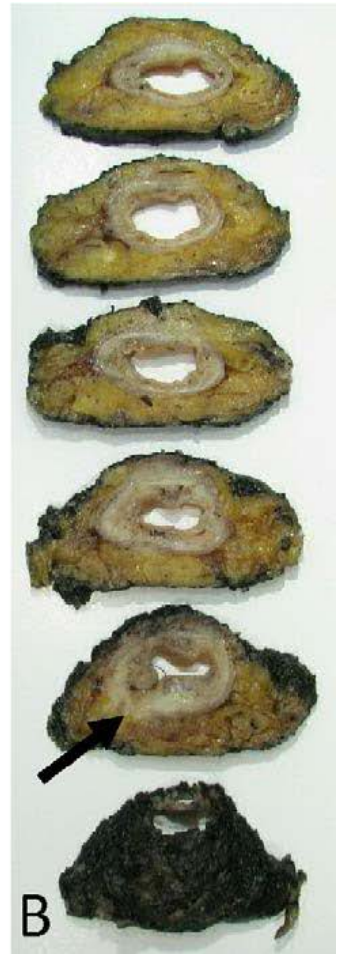




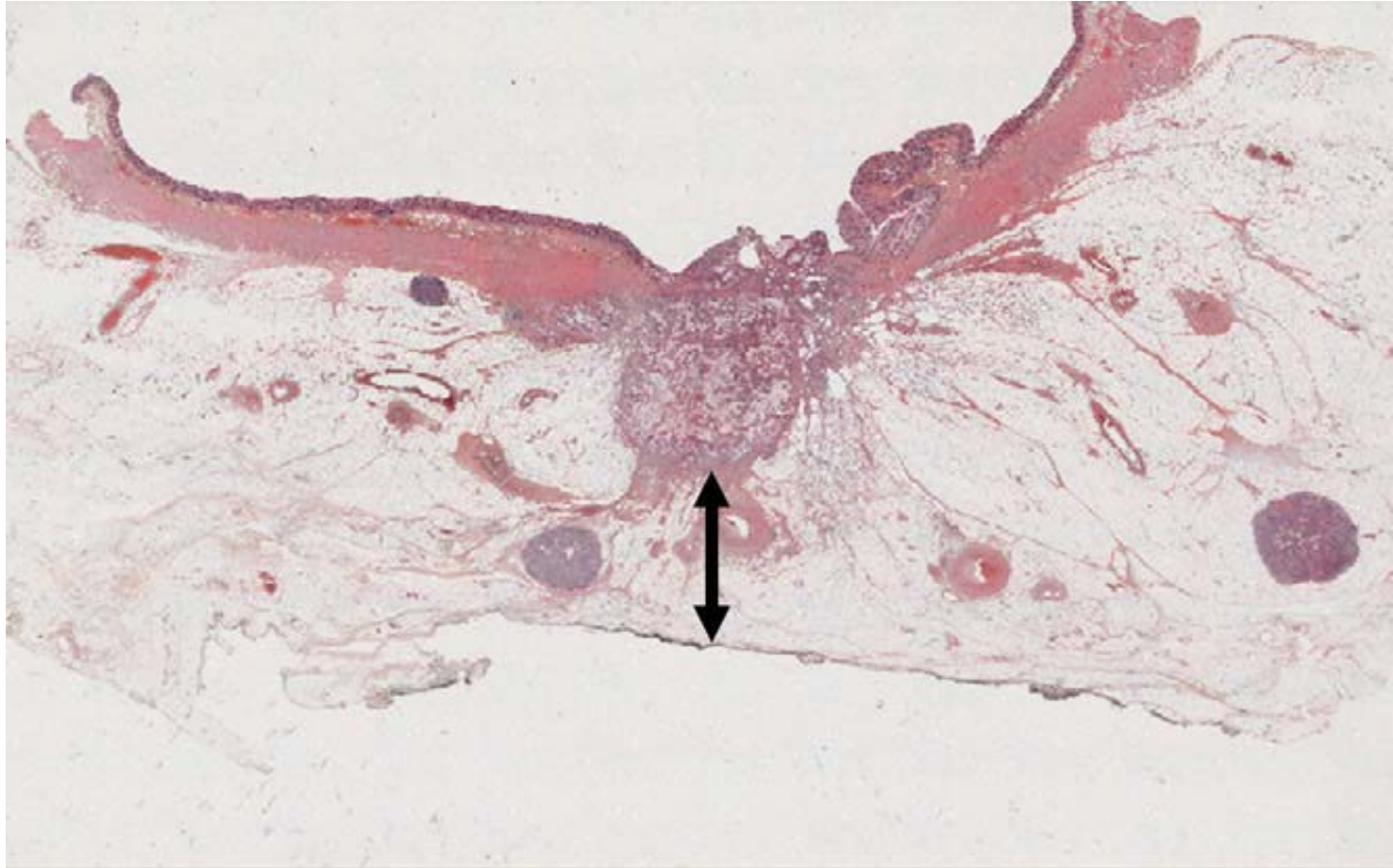
# Cancer du rectum: macroscopie







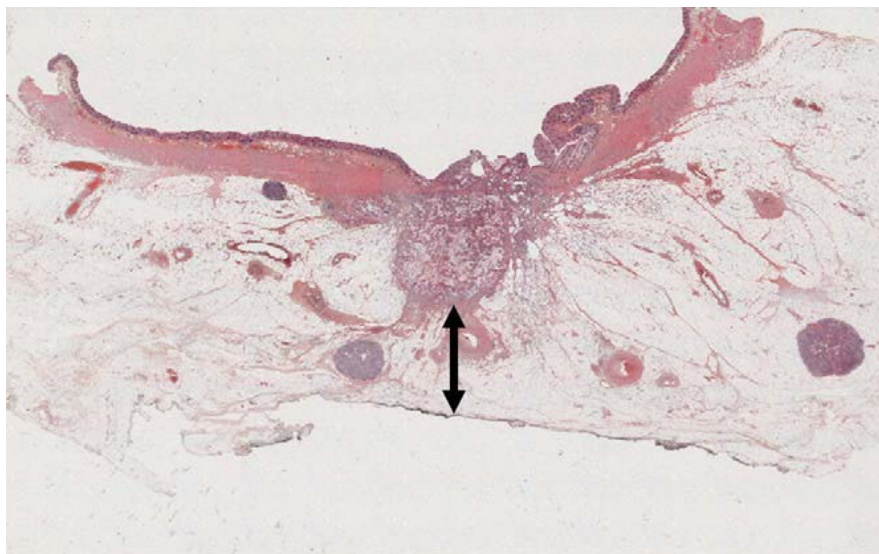






## Macroscopie :

extension tumorale au méso-  
rectum?



## Microscopie :

Résidu tumoral?

ypT

Marge de résection circonférentielle  
(CRM; TS radiaire; clearance)

Bibeau F: et al 2011



# Cancer du rectum après Tt néo-adjuvant: régression tumorale variable

**T R G**

**5**

Pas de  
régression

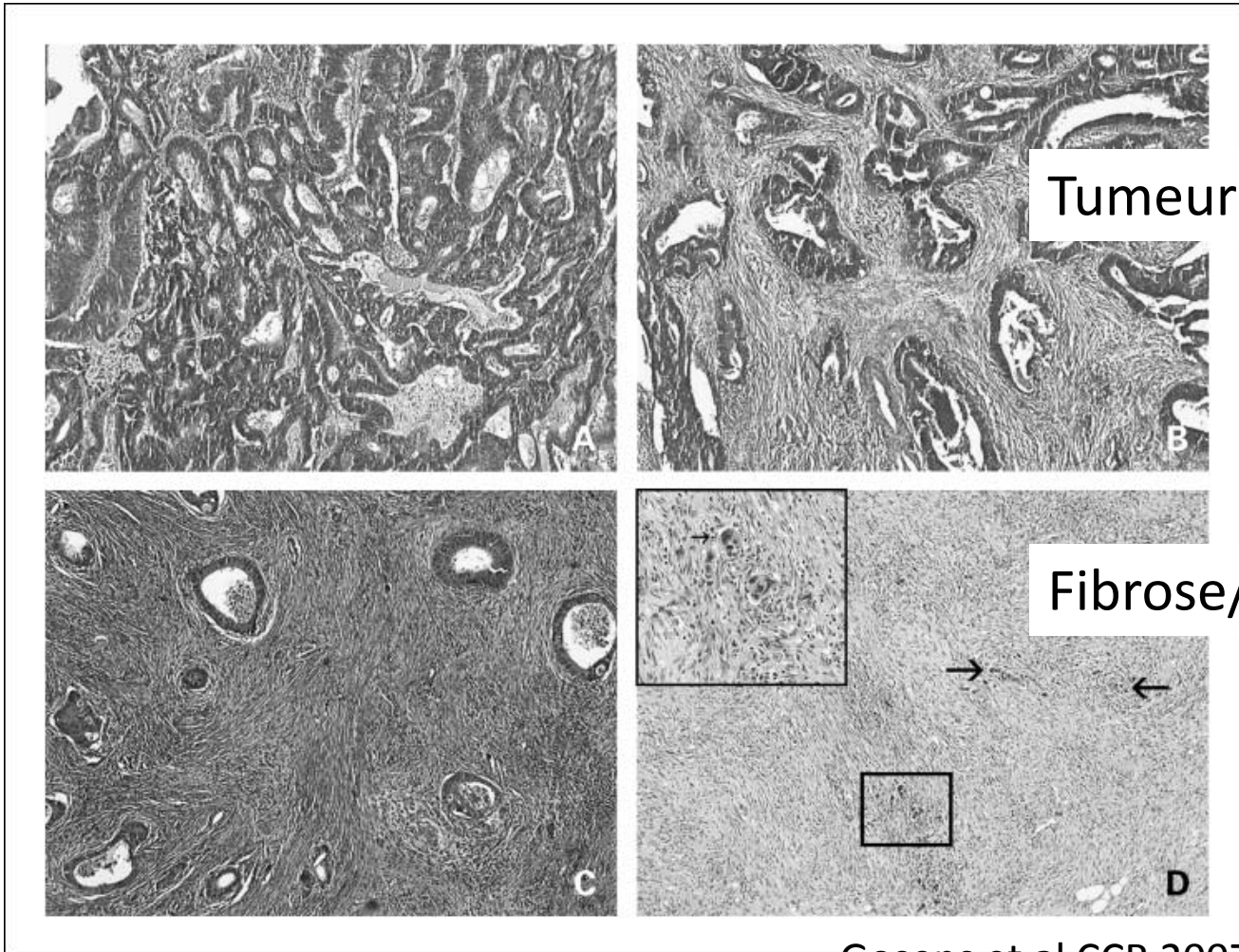
**4**

**3**

**2**

**1**

excellente  
régression



Tumeur viable

Fibrose/nécrose

Gosens et al CCR 2007



Absence de  
régression

Régression  
majeure

Sous muqueuse: ypT1

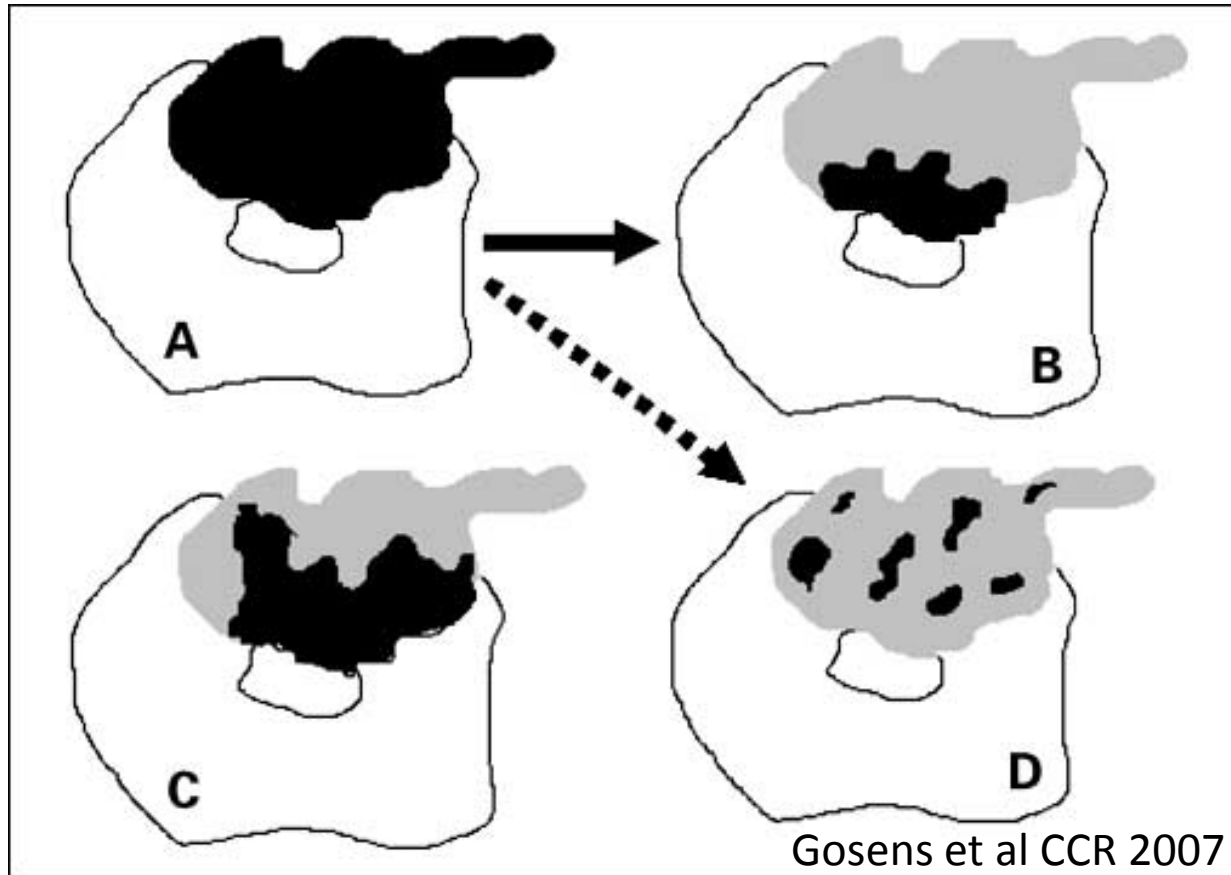
Musculeuse: ypT2

Tissu adipeux péri-rectal: ypT3

Organes adjacents: ypT4



# Circumferential Resection Margin



**Tranche de section radiaire (clearance):**

macroscopie (*gris*); microscopie : **carcinome viable résiduel** (*noir*)

# Rapport d'examen

## Diagnostic :

1) 2) et 3) Rectum, prostate, vésicules séminales et canaux déférents, résection antérieure basse et prostatectomie partielle (après radio-chimiothérapie néo-adjuvantes): **adénocarcinome moyennement différencié** du rectum ;

- formant une tumeur résiduelle de 3,5cm de grand axe ;
- infiltrant la musculature propre sans atteindre le tissu adipeux péri-rectal;
- ulcérée et fibrosée ;
- taux de régression tumorale TRG 2, focalement 3 ;
- absence d'infiltration de la prostate, des vésicules séminales et des canaux déférents ;
- absence d'invasion vasculaire ou périnerveuse ;
- tranche de section chirurgicale distale en tissu sain à 3,5 cm de la tumeur ;
- 37 ganglions lymphatiques sans infiltration tumorale (0/37).

4) Métastase hépatique segment IV, résection wedge : métastase de l'adénocarcinome;

- mesurant 1 cm de grand axe ;
- située au plus près à 0,5 cm de la tranche de section chirurgicale,
- remaniée (fibrose, infiltrat lymphoïde, matériel d'embolisation).

5) Cholécystectomie : cholécystite chronique légère.

Stade pathologique (TNM 7 è édition, 2009) : **ypT2 ypN0 (0/37) R0 M1**

## Renseignements cliniques :

Patient de 49 ans bilanté pour douleurs abdominales basses, ténésme et trouble du transit depuis environ 1 année. Rectosigmoïdoscopie le 11.03.11 : ACA moyennement différencié du rectum à 9 cm de la marge anale cT4 cN2 cM1a (invasion des vésicules séminales + méta hépatique unique). KRAS non muté, stade IVa.