

Aspects histologiques et critères d'évaluation pronostique

Janick Selves

► Parmi les différents sous-types histologiques de cancer colorectal, le carcinome médullaire et l'adénocarcinome festonné se distinguent par des mécanismes de tumorigenèse particuliers : instabilité microsatellitaire constante pour le carcinome médullaire, excès de méthylation des îlots CpG pour l'adénocarcinome festonné. À ce jour, les seuls facteurs pronostiques utilisés en pratique clinique restent la classification TNM et le grade histologique. L'impact pronostique de très nombreux paramètres, qu'ils soient morphologiques, moléculaires ou immunohistochimiques, a été démontré, mais aucun d'entre eux n'est utilisé en pratique clinique. Une standardisation des modes d'évaluation et une approche par combinaison de ces nouveaux marqueurs devraient améliorer leurs performances diagnostiques. ◀



Inserm U563, CPTP,
CHU Purpan, BP 3028,
31024 Toulouse
Cedex 3, France.
janick.selves@
toulouse.inserm.fr

Deux formes histologiques particulières

Le carcinome médullaire

C'est un cancer rare, constitué de plages de cellules très cohésives dans lesquelles il n'existe plus aucune structure glandulaire. Les cellules sont régulières mais les limites cytoplasmiques imprécises. C'est un aspect dit « syncytial ». Les noyaux sont souvent vésiculeux, les atypies modérées, les mitoses nombreuses et il existe de nombreux lymphocytes intra-épithéliaux. Ce cancer présente constamment une instabilité microsatellitaire de l'ADN (MSI) avec une perte d'expression de protéines du système de réparation des mésappariements de l'ADN (MMR). Cet aspect morphologique est pathognomonique de l'instabilité de type MSI [1].

L'adénocarcinome « festonné »

C'est une tumeur d'apparence classique, généralement bien ou moyennement différenciée, avec de nombreuses glandes tumorales lieberkuhniennes. En revanche, l'architecture de la lumière des glandes est particulière, dite festonnée, crénelée, ou encore dentelée (*serrated* en anglais). L'adénocarcinome festonné fait partie du spectre des tumeurs festonnées du côlon parmi lesquelles on distingue :

- la forme strictement bénigne qui est le polype hyperplasique avec aspect festonné des glandes en superficie du polype ;

Du point de vue histologique, le diagnostic du cancer du côlon est simple : c'est un adénocarcinome développé à partir des glandes de Lieberkühn qui ne pose pas de difficulté diagnostique. Différents grades sont définis, correspondant à des degrés de différenciation variables de la tumeur, fonction de sa ressemblance avec l'épithélium glandulaire normal et de la richesse en formations glandulaires.

- Les tumeurs bien différenciées sont uniquement constituées de structures glandulaires, proches des glandes de Lieberkühn.
- Les tumeurs moyennement différenciées comportent de nombreuses structures glandulaires (avec lumière) et des zones plus compactes.
- Les tumeurs peu différenciées présentent peu de lumières glandulaires et un stroma qui est souvent réduit (aspect compact).

Selon leur aspect morphologique, on distingue différents types histologiques. On peut citer l'adénocarcinome colloïde et le carcinome à cellules isolées, qui sont également observés dans d'autres organes, et deux formes histologiques particulières, spécifiques du côlon, le carcinome médullaire et l'adénocarcinome festonné.

- le polype mixte avec un contingent hyperplasique et un contingent dysplasique de type adénomateux ;
- l'adénome festonné constitué d'une prolifération de cellules dysplasiques, avec une architecture festonnée sur la totalité de la lésion ;
- l'adénome festonné sessile, localisé généralement dans le côlon droit, est souvent de grande taille et caractérisé par un aspect festonné des glandes sur toute la hauteur du polype avec des glandes dilatées et des images de pseudo-infiltration en profondeur.

Parmi les différentes tumeurs d'architecture festonnée, l'adénome festonné sessile est la tumeur qui présente le plus haut risque de transformation en adénocarcinome dit festonné. Il faut cependant savoir que l'adénocarcinome festonné ne conserve pas systématiquement ce caractère architectural. Cette transformation ne passe pas par les grades de dysplasie des adénomes classiques (dysplasie de bas grade et dysplasie de haut grade) mais semble se dérouler selon un mode spécifique. Ces deux tumeurs, adénome festonné sessile et adénocarcinome festonné, présentent des caractéristiques moléculaires particulières, avec une fréquence importante de méthylation des îlots CpG, un profil MSI de niveau variable, consécutif à une absence d'expression par hyperméthylation du promoteur du gène *MLH1* (*MutL, E. coli, Homolog of*) ou du gène *MGMT* (*methyl-guanine-DNA methyltransferase*), et une fréquence importante de mutations du gène *BRAF* (*v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1*) [2].

Facteurs histopronostiques validés

Les facteurs pronostiques histologiques peuvent être classés en trois grands groupes.

- Les facteurs morphologiques que l'on évalue avec un microscope optique standard, après coloration par hématoxyne-éosine.
- Les marqueurs protéiques, évalués par l'immunohistochimie (IHC), mesurent le niveau d'expression de multiples protéines dans la tumeur.
- Les marqueurs génotypiques, par des techniques de génétique moléculaire ou d'hybridation fluorescente *in situ* (FISH).

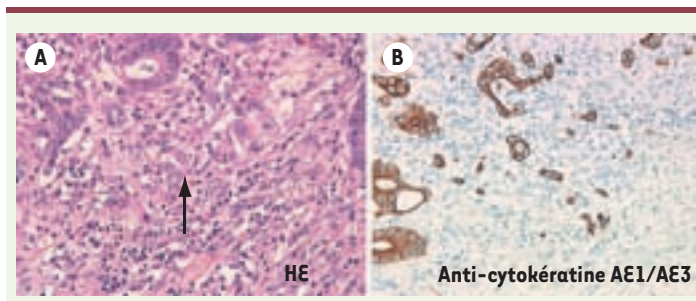


Figure 1. **A.** Deux glandes bien différenciées et quelques cellules atypiques peu visibles (flèche) au sein d'une intense réaction inflammatoire stromale vues après coloration classique (hématoxyline-éosine). **B.** Après marquage avec un anticorps anti-cytokératine, il est possible de repérer d'autres cellules, qui confirment les caractéristiques du bourgeonnement tumoral.

Le seul paramètre d'évaluation pronostique aujourd'hui incontesté et indispensable à la prise en charge des patients est le stade pTNM, tel qu'il est défini pour le cancer du côlon dans la classification UICC (Union Internationale Contre le Cancer) de 2002, qui renseigne sur :

- le niveau d'extension de la tumeur dans la paroi et son grade ;
- l'envahissement ganglionnaire, mesuré après examen d'au minimum 12 ganglions ;
- l'envahissement des marges de résection ;
- la présence d'embolies vasculaires, veineux ou lymphatiques.

Ces différents critères sont normalisés et doivent être consignés dans un compte rendu standardisé d'analyse anatomo-pathologique de toute les pièces d'exérèse chirurgicale de cancer colorectal.

Autres facteurs pronostiques

Les autres facteurs morphologiques

Dans ce groupe, il y a essentiellement des facteurs qui évaluent la relation hôte-tumeur, tels que la fibrose du stroma, l'infiltrat inflammatoire, le mode d'invasion de la tumeur dans la paroi colique et les phénomènes de bourgeonnement tumoral (*budding* pour les Anglo-Saxons). Les très nombreuses études réalisées sur ces différents paramètres, pour la plupart rétrospectives, ont toujours indiqué qu'ils avaient une valeur pronostique. Mais leur évaluation n'étant pas consensuelle, aucun n'est pris en considération à ce jour pour la décision thérapeutique. Ils ne sont donc pas inclus dans le compte rendu standardisé, ce qui ne permet aucune évaluation prospective.

Bourgeonnement tumoral

Ce phénomène concerne le mode d'infiltration de la tumeur dans la paroi. Sa définition est la présence de 1 à 4 cellules infiltrant le stroma de façon isolée sur le front d'invasion de la tumeur (*Figure 1*).

Le bourgeonnement tumoral est un facteur de mauvais pronostic. Ses propriétés sont similaires à celles des cellules souches malignes ; sa présence est liée à une plus grande fréquence de mutations du gène *KRAS* (*v-ki-ras2 kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*) et, à l'inverse, l'absence de bourgeon tumoral est corrélée à un nombre important de lymphocytes intra-tumoraux [3]. La quantification reste cependant difficile, eu égard à l'échelle et à la technique de mesure : nombre de bourgeons comptés, nombre de champs explorés, grossissement, évaluation sur coloration de routine ou après immunomarquages des



cytokératines... et la grande variabilité des scores ne permet pas une application en routine.

Infiltrat inflammatoire

La réaction inflammatoire de type « *Crohn-like* » (terme impropre) se caractérise par la présence de follicules lymphoïdes sur le front d'invasion de la tumeur et entre les glandes tumorales, au sein de la réaction stromale. Nous devons les premières descriptions à J.R. Jass en 1975. La présence de follicules lymphoïdes est un marqueur de bon pronostic, mais l'évaluation de la réponse inflammatoire est plus complexe car elle doit prendre également en considération la présence de macrophages, de lymphocytes intra-tumoraux, de cellules NK et des différents sous-types lymphocytaires. L'appréciation de la réaction inflammatoire au sein des tumeurs se heurte à des difficultés d'évaluation quantitative et qualitative similaires à celles rencontrées dans l'évaluation des bourgeons tumoraux. Aussi, cette caractéristique n'est pas recueillie systématiquement dans le bilan d'évaluation pronostique des pièces opératoires. Une amélioration de la méthode consisterait à procéder à un marquage des lymphocytes T « mémoire » selon des travaux récents de l'équipe de Franck Pagès [4].

Marqueurs protéiques

L'immunohistochimie est un outil très attractif, qui permet d'évaluer la prolifération, la matrice extracellulaire, la différenciation, le système MMR (*mismatch repair*) par exemple, sans restriction car la technique est relativement simple et standardisée. Entre autres, bien que la protéine p53 soit aisément analysable, sa détection ne constitue pas un élément qui module la prise en charge thérapeutique du cancer colorectal. Les raisons de l'échec de l'utilisation de cette technique en routine sont, comme précédemment, liées à l'absence de standardisation de l'interprétation (évaluation non quantitative, seuil de positivité variable), ce qui ne permet pas de combiner leur analyse avec l'analyse morphologique conventionnelle.

Marqueurs génotypiques

La liste est longue et les techniques d'analyse multiples, aussi n'allons-nous aborder que le plus consensuel, le profil MSI (*microsatellite instability*). Il est reconnu que le profil MSI est un marqueur de bon pronostic. Toutes les études convergent sur ce point. Il existe par ailleurs de bons arguments pour son caractère prédictif d'une mauvaise réponse au 5-FU, mais des études prospectives sont encore nécessaires.

En conclusion

Il existe de nombreux paramètres d'évaluation pronostique complémentaires à l'analyse morphologique standard, mais aucun n'est utilisé en pratique clinique. Les plus prometteurs sont ceux qui ont été détaillés, le bourgeonnement tumoral, la réaction immunitaire et le profil MSI. Les pratiques d'interprétation devront être homogénéisées, sur la base de critères rigoureux, tenant compte du stade pTNM

des tumeurs, la présence des facteurs pronostiques ne devant être recherchée que lorsqu'ils apportent une information indépendante du stade pTNM. Ces pratiques devront également considérer l'indication médicale, et tirer avantage d'une combinaison pour améliorer la qualité des estimations [5]. ♦

SUMMARY

Histological types and prognostic factors in colorectal cancer

Medullary carcinoma and serrated adenocarcinoma are two variants of colon cancer which are associated to particular pathways. Medullary carcinoma is invariably associated with MSI while serrated adenocarcinoma is characterized by excess of methylation. TNM classification and the tumoral grade are still the most important prognostic factors. Several parameters including morphological criteria, molecular features or immunohistochemical markers seem to be relevant but none of them are today used in clinical practice. A more accurate approach of the evaluation of these additional parameters should improve their prognosis values. ♦

GLOSSAIRE

TNM : système de classification des tumeurs selon trois critères qualifiant l'évolution de la maladie. T : taille tumorale ou niveau d'extension de la tumeur dans la paroi, dans le tube digestif. N : atteinte éventuelle des ganglions lymphatiques (*Nodes* en anglais). M : présence éventuelle de métastases. Le volume tumoral est coté avec des chiffres allant de 0 à 4 : on décrira ainsi un carcinome à un stade précoce par T1N0M0.

RÉFÉRENCES

1. Hamilton SR, Vogelstein B, Kudo S, et al. *Carcinoma of the colon and rectum*. World Health Organisation. *Classification of tumors. Pathology and genetics of tumours of the digestive system*. Lyon : IARC Press, 2000 : 105-19.
2. Mäkinen MJ. Colorectal serrated adenocarcinoma. *Histopathology* 2007 ; 50 : 131-50.
3. Prall F. Tumour budding in colorectal carcinoma. *Histopathology* 2007 ; 50 : 151-62.
4. Galon J, Fridman WH, Pages F. The adaptive immunologic microenvironment in colorectal cancer: a novel perspective. *Cancer Res* 2007 ; 67 : 1883-6.
5. Zlobec I, Lugli A. Prognostic and predictive factors in colorectal cancer. *J Clin Pathol* 2008 ; 61 : 561-9.

TIRÉS À PART

J. Selves



Avastin (bevacizumab) est indiqué chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique, en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine.

Extension d'indication dans le cancer colorectal métastatique
Janvier 2008



AVASTIN[®]
bevacizumab

1^{er} anticorps monoclonal anti-VEGF⁽¹⁾

AVASTIN[®] 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion. **COMPOSITION**^{*} : 100 mg de bevacizumab dans 4 ml et 400 mg dans 16 ml de solution à diluer pour perfusion. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** : • Avastin (bevacizumab) est indiqué chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique, en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine. • Avastin est indiqué en traitement de première ligne, chez les patients atteints de cancer du sein métastatique, en association au paclitaxel. • Avastin, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, est indiqué en traitement de première ligne chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde. • Avastin, en association à l'interféron alfa-2a, est indiqué en traitement de première ligne, chez les patients atteints de cancer du rein avancé et/ou métastatique. **POSÉOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**^{*} : **Généralités** : Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à la progression de la maladie sous-jacente. La dose initiale doit être administrée par une perfusion intraveineuse de 90 minutes. Si la première perfusion est bien tolérée, la deuxième perfusion peut être administrée en 60 minutes. Si la perfusion administrée en 60 minutes est bien tolérée, toutes les perfusions ultérieures pourront être administrées en 30 minutes. Ne pas administrer par voie IV rapide ou en bolus. Les perfusions de Avastin ne doivent pas être administrées, ou mélangées, avec des solutions de glucose. **Cancer colorectal métastatique** : Avastin est recommandé soit à la posologie de 5 mg/kg ou 10 mg/kg de poids corporel administré une fois toutes les 2 semaines, soit à la posologie de 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg administré une fois toutes les 3 semaines, en perfusion IV. Une réduction de dose n'est pas recommandée en cas de survenue d'effet indésirable. Dans ce cas, le traitement doit être soit suspendu de façon temporaire, soit arrêté de façon définitive. Pour plus de détails, voir Vidal. **Cancer du sein métastatique** : Avastin est recommandé à la posologie de 10 mg/kg de poids corporel, administré une fois toutes les 2 semaines ou à la posologie de 15 mg/kg de poids corporel administré une fois toutes les 3 semaines, en perfusion IV. **Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)** : Avastin est administré en association à une chimiothérapie à base de sels de platine jusqu'à 6 cycles de traitement, suivis de Avastin en monothérapie jusqu'à progression de la maladie. Avastin est recommandé à la posologie de 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg une fois toutes les 3 semaines, en perfusion IV. Le bénéfice clinique chez les patients atteints de CBNPC a été démontré aux posologies de 7,5 mg/kg et 15 mg/kg. Pour plus de détails, voir Vidal. **Cancer du rein avancé et/ou métastatique (CRm)** : Avastin est recommandé à la posologie de 10 mg/kg de poids corporel, administré une fois toutes les 2 semaines, en perfusion intraveineuse. **Populations particulières** : Voir Vidal. **CONTRE-INDICATIONS** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Hypersensibilité aux produits des cellules ovariennes de hamster Chinois ou à d'autres anticorps recombinants humains ou humanisés. Grossesse (voir Grossesse et allaitement). Chez les patients présentant des métastases non traitées du système nerveux central (SNC) (voir Mises en garde et précautions d'emploi et Effets indésirables). **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**^{*} : Perforations gastro-intestinales. Fistule. Complications de la cicatrisation des plaies. Hypertension artérielle. Syndrome de Leucoencéphalopathie Postérieure Réversible. Protéïnurie. Thromboembolies artérielles. Thromboembolies

veineuses. Hémorragies. Hémorragies pulmonaires/hémoptyses. Insuffisance cardiaque congestive. Neutropénies. **INTERACTIONS**^{*}. **GROSSESSE ET ALLAITEMENT**^{*} : Avastin est contre-indiqué chez la femme enceinte. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des mesures contraceptives efficaces au cours du traitement et pendant les 6 mois qui suivent son arrêt. Les femmes doivent interrompre l'allaitement pendant le traitement et ne doivent pas allaiter pendant au moins 6 mois après l'administration de la dernière dose. **EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES**^{*}. **EFFETS INDESIRABLES**^{*} : Perforations gastro-intestinales. Fistule. Cicatrisation des plaies. Perforations de la cloison nasale. Hypertension artérielle. Syndrome de Leucoencéphalopathie Postérieure Réversible. Protéïnurie. Hémorragies. Hémorragies associées à la tumeur. Thromboembolies (artérielles et veineuses). Insuffisance cardiaque congestive. Patients âgés. Anomalies des paramètres biologiques. **SURDOSAGE**^{*}. **PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES**^{*} : Agents antinéoplasiques, anticorps monoclonal ; L01XC07. **PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES**^{*}. **DONNÉES DE SÉCURITÉ PRÉCLINIQUES**^{*}. **INCOMPATIBILITÉS**^{*} : Glucose. **CONSERVATION**^{*} : 2 ans. La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 48 heures entre 2°C et 30°C dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%). D'un point de vue microbiologique, une utilisation immédiate est recommandée. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement après reconstitution, les délais et conditions de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas excéder 24 heures entre 2°C et 8°C, sauf si la dilution a été effectuée dans des conditions d'asepsie contrôlées. À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. À conserver dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. **PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION ET MANIPULATION**^{*}. **CONDITIONS DE DÉLIVRANCE** : Liste I. Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux médecins spécialistes ou compétents en oncologie ou en cancérologie. Agréé aux collectivités à l'exception du traitement de première ligne du CBNPC non épidermoïde avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, du traitement de première ligne du cancer du rein avancé et/ou métastatique et de l'association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine dans le CCRm. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus de la T2A. **NUMÉRO D'IDENTIFICATION** : 1 flacon (verre) de 4 ml : EU/1/04/300/001, CIP 566 200-7 - 1 flacon (verre) de 16 ml : EU/1/04/300/002, CIP 566 201-3. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Roche Registration Limited 6 Falcon Way - Shire Park - Welwyn Garden City AL7 1TW - Royaume-Uni. **REPRÉSENTANT LOCAL** : ROCHE - 52, Boulevard du Parc - 92521 Neuilly sur Seine Cedex - Tél. 01 46 40 50 00. **DATE D'APPROBATION/RÉVISION** : Janvier 2008. V02/08.

* Pour une information complète, consulter le dictionnaire VIDAL.

Le fichier utilisé pour vous communiquer le présent document est déclaré auprès de la CNIL. Roche est responsable de ce fichier qui a pour finalité le suivi de nos relations clients. Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition aux données recueillies à votre sujet auprès du Service Juridique de Roche, tél. du standard 01 46 40 50 00.